

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5394645号
(P5394645)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int.Cl.

C07D 493/10 (2006.01)

F1

C07D 493/10 C S P G

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2008-61715 (P2008-61715)
 (22) 出願日 平成20年3月11日(2008.3.11)
 (65) 公開番号 特開2009-215242 (P2009-215242A)
 (43) 公開日 平成21年9月24日(2009.9.24)
 審査請求日 平成23年3月10日(2011.3.10)

(73) 特許権者 000173924
 公益財団法人野口研究所
 東京都板橋区加賀1-8-1
 (72) 発明者 山ノ井 孝
 東京都板橋区加賀1丁目8番1号 財団法人野口研究所内
 (72) 発明者 小田 慶喜
 東京都板橋区加賀1丁目8番1号 財団法人野口研究所内

審査官 天野 皓己

最終頁に続く

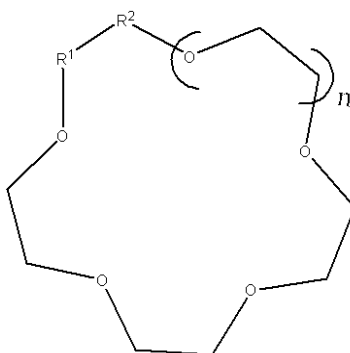
(54) 【発明の名称】 糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含み、グルコース分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる下記式[1]で示される糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体。

【化1】



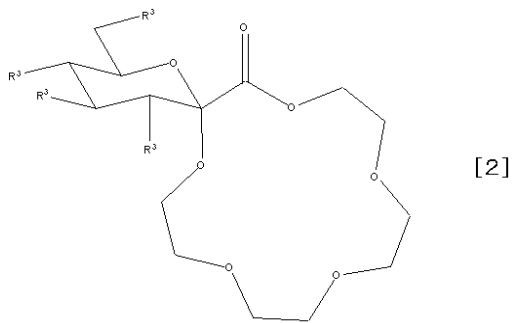
[1]

(R¹は、ヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含むグルコース分子を示す。R²はCH₂、C=O、またはCHOHを表す。nは0から3までの整数を表す。)

【請求項2】

下記式[2]に示される糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体。

【化2】



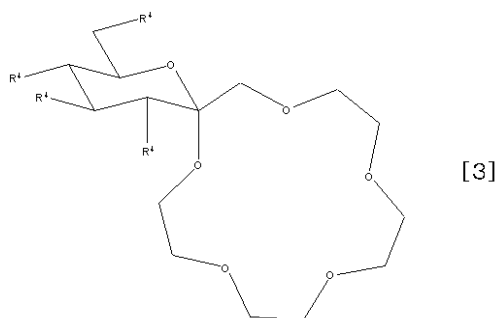
10

(R³はOBn、OAc、OBz、NHAcまたはN₃を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)

【請求項3】

下記式[3]に示される糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体。

【化3】



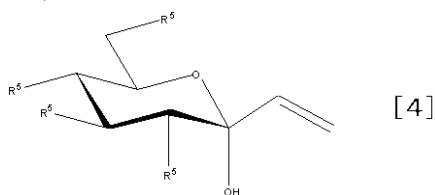
20

(R⁴はOBn、OAc、OBz、NHAcまたはN₃を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)

【請求項4】

下記式[4]に示される1-C-ビニル化糖誘導体

【化4】



30

(R⁵はOBn、OAc、OBz、NHAcまたはN₃を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)を原料に用い、エチレングリコール誘導体に対し、ビスマス(III)トリフレートを活性化剤として反応させ、次に、上記式[4]の誘導体におけるビニル基をカルボキシル基へと変換し、エチレングリコール誘導体と脱水縮合させることを特徴とする請求項2記載の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体の製造法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含み、糖分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる糖結合型スピロクラウンエーテル誘

50

導体（以後、糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体と称する）、およびその製造法に関するものである。具体的には、糖分子のヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含み、糖分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる式 [1] ~ [3] の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体、および式 [4] の 1 - C - ビニル化糖誘導体を出発原料とした、式 [1] ~ [3] の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体の製造法に関するものである。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

クラウンエーテルは、エチレンオキシ鎖の繰り返し構造からなる環状化合物である。クラウンエーテルは、自由度の非常に高い化合物であり、その環の大きさによって、様々なイオンを取り込むことが知られており、例えば有機合成化学の分野では、金属イオンを取り込ませ、不斉触媒として広く利用されている（例えば非特許文献 1 を参照）。また最近では、クラウンエーテルがアンモニウムイオンの認識に適していることが判り、特にタンパク質中のリジン残基に由来するアミノ基と結合して、タンパク質の物性や機能を改変しうることが明らかになってきた（非特許文献 2、3 を参照）。しかし、クラウンエーテルは生体内のナトリウムイオンや、カリウムイオンを認識し、環内に取り込んでしまい、生体内のバランスを壊し人体に猛毒となることが言われている。そのため、クラウンエーテルを制御するシステムを構築することが求められている。

10

【 0 0 0 3 】

一方、糖分子（糖鎖）は、生体内においてその種類や構造に応じて、特定の細胞やレクチンに対する認識能を持つことが最近の研究で解明されつつある。その為、糖分子は医薬送達システム（Drug Delivery System; DDS）として期待されており、生物学、薬学、医学の分野で重要視されている。これらの背景から、糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体は、生体内において DDS として利用できることが期待される。

20

【非特許文献 1】Toshiyuki, I.ら、「Synthesis of Chiralazacrown Ethers Derived From α -D-Glucose and Their Catalytic Properties on The Asymmetric Michael Addition」、Heterocycles, 2001年, 55巻, 37ページ。

【非特許文献 2】Reinhoudt, R. D.ら、「The Effect of Crown Ethers on Enzyme-catalysed Reactions in Organic Solvents」、Journal of Chemical Society Chemical Communications, 1989年, 359ページ。

30

【非特許文献 3】Paul, D.ら、「Chemical Activation of Cytochrome c Proteins via Crown Ether Complexation: Cold-Active Synzymes for Enantiomer-Selective Sulfoxide Oxidation in Methanol」、Journal of The American Chemical Society, 2003年, 125巻, 11478ページ。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

本発明では、糖分子のヘミケタール構造のアノマー炭素原子が、クラウンエーテルの環状炭素原子の一部になり、糖分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体、およびその製造法を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

糖分子のヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含み、糖分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を製造するにあたり、式 [4] の 1 - C - ビニル化糖を原料に用い、エチレングリコール誘導体に対し、活性化剤としてビスマス(III)トリフレートを作用させる事で合成することが出来る。その後、種々の化学変換を行い式 [1] ~ [3] の新規な糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を製造することができる。

【 0 0 0 6 】

具体的には、グルコースの 2、3、4、6 位をベンジル基で保護し、1 位にビニル基を

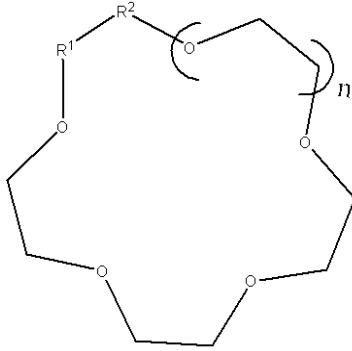
50

導入した糖誘導体である2,3,4,6-トリ-O-ベンジル-1C-ビニル- β -D-グルコピラノースと、一つの水酸基をベンゾイル基で保護したエチレングリコール誘導体を用い、ピスマス(11)トリフレートを活性化剤に用いることで、糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を製造することができるを見出し、本発明に到達した。

【0007】

すなわち、本発明は、下記式[1]～[3]の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体、および下記式[4]の1-C-ビニル化糖誘導体を原料に用いた、下記式[1]～[3]の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体の製造法に関するものである。

【化5】



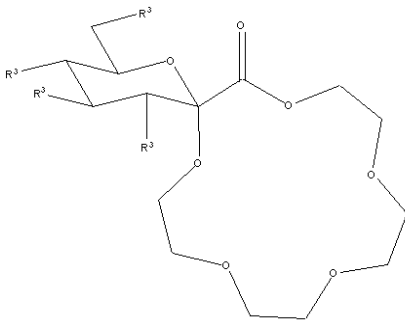
10

(R^1 は、ヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状炭素原子に含む糖分子を示す。 R^2 は CH_2 、 $C=O$ 、または $CHOH$ を表す。 n は0から3までの整数を表す。)

20

【0008】

【化6】

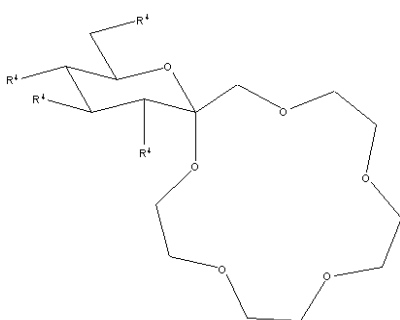


30

(R^3 はOBn、OAc、OBz、NHAcまたは N_3 を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)

【0009】

【化7】

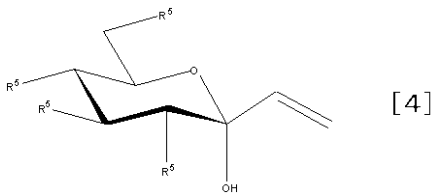


40

(R^4 はOBn、OAc、OBz、NHAcまたは N_3 を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)

【0010】

【化 8】



10

(R^5 はOBn、OAc、OBz、NHAcまたは N_3 を表す。Bnはベンジル基、Acはアセチル基、Bzはベンゾイル基を表す。)

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、糖分子のヘミケタール構造のアノマー炭素原子をクラウンエーテルの環状酸素原子に含み、糖分子とクラウンエーテルがスピロ構造となる糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を製造するにあたり、式[4]の1-C-ビニル化糖を原料とし、エチレングリコール誘導体に対し、活性化剤としてピスマス(III)トリフレートを作用させる事で式[1]~[3]の新規な糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を製造する。

20

【0012】

式[2]の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体は、次のようにして合成する。

2,3,4,6-トリ-O-ベンジル-1C-ビニル- β -D-グルコピラノースを、ジクロロメタン中、5 mol%のピスマス(III)トリフレートを用い、モノベンゾイル-テトラエチレングリコールと反応させる。次に、オゾン酸化を行いさらに酸化することで、ビニル基をカルボキシル基へと変換し、その後、ベンゾイル基を脱保護し、塩基にDIEAを用いPyBOPにて脱水縮合させることで、式[2]に示す糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体を得る。

【実施例】

【0013】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、以下の実施例により何等の制限を受けるものではない。

30

【0014】

(工程1)

2,3,4,6-トリ-O-ベンジル-1-C-ビニル- β -D-グルコピラノース(256.5 mg/ 0.45 mmol)と、ピスマス(III)トリフレート(15.2 mg/ 0.023 mmol)と、ドライライト(379.6 mg)をナスフラスコに入れ、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン(3.5 mL)に溶解させ0にした。その後、モノベンゾイル-テトラエチレングリコール(165.3 mg/ 0.55 mmol)を加え2時間攪拌した。次に、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止させ、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒比ヘキサン:酢酸エチル=2:1)によって精製を行

40

った。
 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 3.34 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-2), 3.48-3.70 (14H, m, H-4, H_a -6, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.76~3.79 (3H, m, H_b -6, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.85 (1H, m, H-5), 4.10 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.27 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$), 5.54 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$), 5.99 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) 61.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 64.10 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.79 (C-6), 69.15 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.00 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.59 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.64 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.64 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.73 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.54 (C-5), 78.48 (C-4), 82.99 (C-3), 84.29 (C-2), 99.46 (C-1), 118.78 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.28 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

【0015】

50

(工程2)

次に、工程1で得られた生成物(220.9 mg/ 0.26 mmol)をジクロロメタン(10.0 mL)に溶かし、オゾンガスをバブリングさせ、6時間後に、トリフェニルホスフィン(260.4 mg/ 0.99 mmol)を加えた。24時間後、t-ブタノール(4.0 mL)と純水(1.0 mL)の混合溶媒中、亜塩素酸ナトリウム(238.5 mg/ 2.64 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(122.2 mg/ 0.78 mmol)、2-メチル-2-ブテン(121.6 μ L/ 1.15 mmol)を加えた。48時間後、ジクロロメタンと食塩水を用いて有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒比クロロホルム:メタノール=5:1)によって精製を行った。その後、テトラヒドロフラン中、水酸化ナトリウム水溶液を用いて脱ベンゾイル化を行った。

10

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 3.37-4.00 (22 H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) 60.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.5-70.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-6), 78.1 (C-5), 82.4 (C-4), 82.9 (C-2, C-3), 99.7 (C-1), 172.3 (C=O)

【0016】

(工程3)

式[2]の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体の合成

工程2で得られた化合物(20.4 mg/ 0.027 mmol)を、ジクロロメタン(3.0 mL)に溶かし、PyBOP (28.3 mg/ 0.054 mmol)、DIEA (9.3 μ L/ 0.054 mmol)を加えた後48時間撹拌した。酢酸エチルとクエン酸水溶液を用いて有機層を抽出し、さらに酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒比クロロホルム:メタノール=15:1)によって精製を行い、式[2]の糖結合型スピロクラウンエーテル誘導体(6.8 mg)を得た。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 99.7 (C-1), 168.6 (C=O).

【産業上の利用可能性】

【0017】

クラウンエーテル構造を持つことから、タンパク質中のアミノ基と結合して、タンパク質の物性や機能を改変するような性質を持ち、さらに糖分子を有することで、特定のタンパク質を選択することが出来ることから、DDSとしての利用が高まり、新しい医薬として重要な化合物になると考えられる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表2005-523299(JP,A)

molecules, 2008年 8月22日, Vol. 13, P. 1840-1845

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 493/10

C07H 19/01

C07H 1/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)