

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5060028号  
(P5060028)

(45) 発行日 平成24年10月31日(2012.10.31)

(24) 登録日 平成24年8月10日(2012.8.10)

(51) Int.Cl. F 1  
C O 7 D 309/30 (2006.01) C O 7 D 309/30 Z

請求項の数 3 (全 7 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2005-193418 (P2005-193418)                  (22) 出願日 平成17年7月1日(2005.7.1)                  (65) 公開番号 特開2007-8889 (P2007-8889A)                  (43) 公開日 平成19年1月18日(2007.1.18)                  審査請求日 平成20年6月24日(2008.6.24)</p>	<p>(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 野口研                  究所内                  審査官 深谷 良範</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 exo-グリカール誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アノマー位がヘミケタール結合している環状ケトース誘導体であって、アノマー炭素原子に隣接する非環炭素原子が炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基である環状ケトース誘導体に、ルイス酸共存下、求核剤としてトリメチルシリル誘導体を作用させることを特徴とするexo-グリカール誘導体の製造法。

【請求項2】

ルイス酸として、三フッ化ホウ素エーテル錯体あるいはトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いることを特徴とする請求項1記載の製造法。

【請求項3】

ニトリル系溶媒、あるいはニトリル系溶媒を含む混合溶媒を用いることを特徴とする請求項1または2に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品、農薬、化粧品、試薬などの合成中間体として注目されているexo-グリカール誘導体を製造する方法に関するものある。詳しくは、アノマー位がヘミケタール結合している糖のアノマー炭素原子に隣接する炭素原子が炭素-炭素二重結合を有する、アルケニル基を分岐したケトース誘導体(以後、1-C-アルケニル糖)を用いて、種々のexo-グリカール誘導体を製造する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来、exo-グリカール誘導体は種々の方法で製造されている。ケトースを無水トリフルオロメタンスルホン酸の処理により、アノマー水酸基の脱離によりexo-グリカール誘導体を製造する方法（例えば非特許文献1等を参照）、糖ラクトン体にWittig試薬を反応させてexo-グリカール誘導体を製造する方法（例えば非特許文献2等を参照）、糖スルホキシド誘導体から、Ramberg-Bucklund転移反応を用いてexo-グリカール誘導体を製造する方法（例えば非特許文献3等を参照）が知られている。これらの方法では、多段階の反応による操作や、副生成物が生じるために反応効率が低く、各種のexo-グリカール誘導体を製造することは困難である。

10

【非特許文献1】W.-B. Yangら、「Stereochemistry in the Synthesis and Reaction of exo-Glycols」、The Journal of Organic Chemistry, 2002年, 67巻, 3773ページ。

【非特許文献2】M. Gascon-Lopezら、「C-Glycosylidene derivatives (exo-glycols): their synthesis by reaction of protected sugar lactones with tributylphosphonium ylids, conformational analysis and stereoselective reduction」、Tetrahedron Letters, 1998年, 39巻, 7507ページ。

【非特許文献3】F. K. Griffinら、「A New Route of exo-Glycols Using the Ramberg-Backlund Rearrangement」、European Journal of Organic Chemistry, 2002年, 1305ページ。

## 【発明の開示】

20

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明の目的は、グリコシダーゼ阻害剤等として有望なexo-グリカール誘導体の効率的な製造方法を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

1-C-アルケニル糖をルイス酸で活性化した中間体について鋭意研究をした結果、分岐鎖中の炭素-炭素二重結合に対して、求核剤をS<sub>N</sub>1'型求核付加反応させることができれば、二重結合が糖アノマー位に転移したexo-グリカール誘導体の製造が可能であり、求核剤を自由に変えることで多種・多様な構造を有するexo-グリカール誘導体の設計が可能となり、従来のexo-グリカール誘導体の製造方法を凌駕できることを見出し、本発明を完成させた。

30

すなわち、本発明はアノマー位がヘミケタール結合している環状ケトース誘導体であって、アノマー炭素原子に隣接する非環炭素原子が炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基である環状ケトース誘導体に、ルイス酸共存下、求核剤を作用させることを特徴とするexo-グリカール誘導体の製造法である。

## 【発明の効果】

## 【0005】

求核剤を自由に変えることで多種・多様な構造を有するexo-グリカール誘導体の設計が可能である。

40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0006】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明においては、温和な条件下、適切なルイス酸で1-C-アルケニル糖の活性化を行い、位置選択的に求核剤を反応させて、効率良くexo-グリカール誘導体を製造する。

## 【0007】

反応原料である、アノマー位がヘミケタール結合している環状ケトース誘導体であって、アノマー炭素原子に隣接する非環炭素原子が炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基である環状ケトース誘導体（1-Cアルケニル糖）において、環状構造部について特に制限はない。5員環、6員環のいずれであっても構わない。一般のデオキシ糖、アミノ糖、ア

50

セトアミド糖、酸性糖等が有する環構造であり、好ましいのは中性糖である。1-Cアルケニル糖のもう一つの構造部であるアノマー炭素原子から分岐したアルケニル基は、アノマー炭素原子に隣接した炭素原子に炭素-炭素二重結合があれば、他に制限は無い。例えば二重結合に結合する他の官能基として、水素原子、アルキル基、二重結合を含んだアルケンやアリールやその環構造、三重結合を含むアルキンやその環構造等が挙げられるが、より好ましくは、水素原子、炭素数1から6で構成されるメチル基、エチル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等である。

1-C-アルケニル糖の合成法はいかなる方法によっても構わないが、例えば、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコースやラムノースなどの周知の糖から誘導されるヘミアセタール水酸基以外の水酸基が周知のエーテル型あるいはアセタール型保護基で保護された糖誘導体のヘミアセタール水酸基を酸化させて得られる糖-1,5-ラクトン体あるいは糖-1,4-ラクトン体に、リチウムやマグネシウム等の金属原子が結合した炭素原子が炭素-炭素二重結合となった有機金属試薬を反応させることで得られる。周知のエーテル型保護基として、メチル基、アリル基やベンジル基等を挙げることができる。周知のアセタール保護基としては、イソプロピリデン基やベンジリデン基等を挙げることができる。

#### 【0008】

ルイス酸としては、三フッ化ホウ素エーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf)、塩化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化錫(IV)、過塩素酸トリフェニルメチル( $\text{TrtClO}_4$ )、ピスマストリルラート( $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ )、イッテルビウムトリフラート( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ )、スカンジウムトリフラート( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ )等が挙げられるが、好ましくは三フッ化ホウ素エーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルである。

#### 【0009】

求核剤としてはトリメチルシリル誘導体を用いることができる。トリメチルシリル誘導体は周知のものを使用することができ、例えばアリルトリメチルシラン、トリメチルシリルニトリル、トリメチルシリルアジド、1-(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキセン、1-(トリメチルシリルオキシ)シクロペンテン、1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンなどが挙げられる。合成したいexo-グリカール誘導体の構造によって選択する。

#### 【0010】

溶媒は、アルコールを除くエーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の周知の有機溶媒を使用することができるが、好ましくは、ニトリル系溶媒あるいは、ニトリル系溶媒を含む混合溶媒を使用する。例えば、ニトリル系としては、アセトニトリルやプロピオニトリル等を挙げることができる。混合溶媒におけるニトリル系溶媒の含有体積比(v/v)は、5から95%で使用することができるが、好ましくは、20から90%で使用する。

#### 【0011】

1-C-アルケニル糖誘導体と求核剤とを反応させる際に、ルイス酸を共存させるが、これらのルイス酸の使用量については特に制限はなく、1-C-アルケニル糖に対して、通常0.01~200モル%用いることができるが、好ましくは1~100モル%で使用する。

1-C-アルケニル糖および求核剤の使用量については特に制限はなく、1-C-アルケニル糖に対して求核剤を1当量から10当量の範囲で使用することができるが、好ましくは1~6当量で使用する。

#### 【0012】

反応温度は特に制限はないが、通常-98~60で行うが、好ましくは-78~30の範囲である。反応時間は反応温度、原料の種類等によって異なるが、数分から数十時間の範囲である。

#### 【0013】

精製は通常の糖の精製に用いる方法で行う。例えば、シリカゲルによる薄層クロマトグラフィーまたはカラムクロマトグラフィー等が挙げられる。

#### 【実施例】

10

20

30

40

50

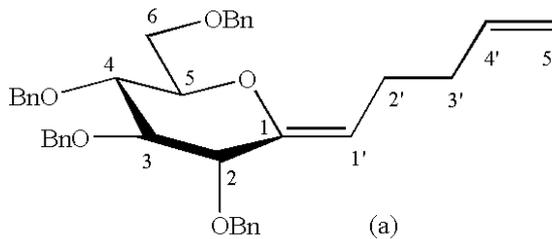
## 【 0 0 1 4 】

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。

## [実施例 1]

セプタムキャップをした二口ナスフラスコに乾燥剤としてDrielite(104.6mg)を入れ、アルゴン置換した。この中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-ビニル-D-グルコピラノース(101.2mg, 0.18mmol)をCH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/1(3.0ml)に溶解してシリンジで加え、反応容器を-78 に冷却した後に、アリルトリメチルシラン(3当量, 85.1 μl)とTMSOTf(0.2当量, 6.6 μl)をシリンジで加えた。反応混合物を2時間攪拌した後に、飽和の重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、無機物を濾別後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で単離して、化合物(a)を結晶として得た(61.2mg, 収率58%)。

## 【化 1】



<sup>1</sup>H-NMR(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.03-1.13 (2H, m, H-2'), 1.21-1.32 (2H, m, H-3'), 3.00-3.18 (5H, m, H-3, H-4, H-5 and H-6), 3.32 (1H, d, J=8.6Hz, H-2), 4.07-4.50 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-ph), 4.62-4.73 (3H, m, H-1', H-5'), 5.69-5.74 (1H, m, H-4').

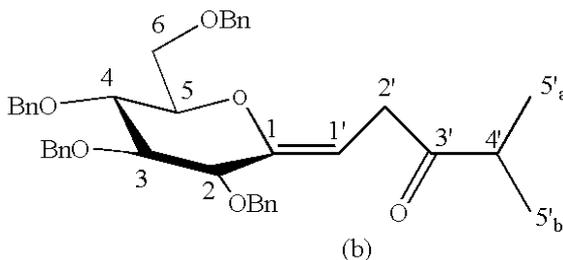
<sup>13</sup>C-NMR(150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 23.73 (C-2'), 33.78 (C-3'), 68.89 (C-6), 74.44, 72.43, 73.46, 74.26 (-CH<sub>2</sub>-ph), 77.79, 78.22, 85.23 (C-3, C-4 or C-5), 79.23 (C-2), 109.87 (C-1'), 114.67 (C-5'), 138.53 (C-4'), 148.18 (C-1).

## 【 0 0 1 5 】

## [実施例 2]

セプタムキャップをした二口ナスフラスコに乾燥剤としてDrielite(109.7mg)入れ、アルゴン置換した。この中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-ビニル-D-グルコピラノース(19.1mg, 0.21mmol)をCH<sub>3</sub>CN(3.0ml)に溶解してシリンジで加えて、反応容器を0 にした後に、2-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-プロペン(3当量, 115.9 μl)とTMSOTf(0.2当量, 7.7 μl)をシリンジで加え、1時間攪拌した後に、飽和重曹水と酢酸エチルを加えて有機層を抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、無機物を濾別後、有機溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で単離して、化合物(b)をオイルとして得た(79.4mg, 収率61%)。

## 【化 2】



<sup>1</sup>H-NMR(600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 0.41-0.51 (7H, m, 4', 5'<sub>a</sub>, 5'<sub>b</sub>), 2.20-2.23 (1H, m, H<sub>a</sub>-2' or H<sub>b</sub>-2'), 2.27-2.31 (1H, m, H<sub>a</sub>-2' or H<sub>b</sub>-2'), 3.59-3.71 (5H, m, H-3, H-4, H-5 and H-6), 3.83 (1H, d, J=6.2Hz, H-2), 4.43-4.75 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-ph), 4.80 (1H, t, J=6.8, 15.8 Hz, H-1'), 7.08-7.28 (20H, m, -CH<sub>2</sub>-ph).

<sup>13</sup>C-NMR(150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 21.14 (C-5'<sub>a</sub> or C-5'<sub>b</sub>), 21.29 (C-5'<sub>a</sub> or C-5'<sub>b</sub>), 31.79 (C

-3'), 68.81 (C-6'), 72.64, 73.36, 74.07, 74.34 (-CH<sub>2</sub>-ph), 77.64 (C-3, C-4 or C-5), 77.77 (C-3, C-4 or C-5), 78.87 (C-2), 84.84 (C-3, C-4 or C-5), 104.59 (C-1'), 150.10 (C-1),

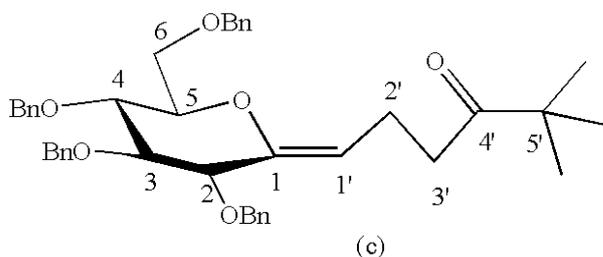
【 0 0 1 6 】

【実施例 3】

セプタムキャップをした二口ナスフラスコに乾燥剤としてDrielite(106.8mg)入れ、アルゴン置換した。この中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-ビニル-D-グルコピラノース(104.3mg, 0.18mmol)をCH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/1(3.0ml)に溶解しシリンジで加え、反応容器を0にした。(2,2-ジメチル-1-メチレン-プロポキシ)トリメチルシラン(3当量, 119.2μl)とTM SOTf(0.2当量, 6.7μl)をシリンジで加え、1時間30分撹拌した後に、飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を抽出した。有機層にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え乾燥して、無機物を濾別後、有機溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で単離を行い、化合物(c)をオイルとして得た(88.8mg, 収率74%)。

10

【化 3】



20

<sup>1</sup>H-NMR(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.76 (9H, s, Me), 2.16-2.24 (2H, m, H-3'), 2.44-2.48 (1H, m, H<sub>a</sub>-2' or H<sub>b</sub>-2'), 2.55-2.59 (1H, m, H<sub>a</sub>-2' or H<sub>b</sub>-2'), 3.90 (1H, d, J=10.3Hz, H-2), 4.19-4.65 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-Ph), 4.90 (1H, t, J=6.8, 14.4 Hz, H-1').

<sup>13</sup>C-NMR(150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.76 (C-2'), 26.55 (-Me), 36.72 (C-3'), 43.91 (C-5'), 69.58 (C-6), 72.00, 73.64, 73.75, 74.36 (-CH<sub>2</sub>-Ph), 78.10 (C-2), 78.61, 79.59, 85.58 (C-3, C-4 and C-5), 109.65 (C-1'), 149.01 (C-1), 213.51 (C-4').

【 0 0 1 7 】

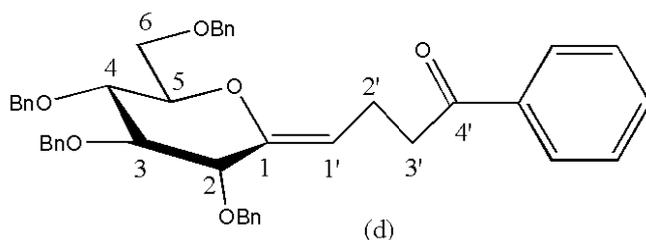
30

【実施例 4】

セプタムキャップをした二口ナスフラスコに乾燥剤としてDrielite(150.8mg)入れ、アルゴン置換した。この中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-ビニル-D-グルコピラノース(147.2mg, 0.26mmol)をCH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/1(3.0ml)に溶解してシリンジで加え、反応容器を-78にした後に、1-フェニル-1-(トリメチルシリルオキシ)エチレン(3当量, 159.8μl)とTMSOTf(0.2当量, 9.5μl)をシリンジで加え、2時間撹拌した。飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を抽出した。有機層にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え乾燥し、無機物を濾別後、有機溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で単離して、化合物(d)をオイルとして得た(106.mg, 収率60%)。

【化 4】

40



<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.53-2.67 (2H, m, H-2'), 2.98-3.11 (2H, m, H-1'), 3.65-3.81 (5H, m, H-3, H-4, H-5 and H-6), 3.91 (1H, d, J=7.1Hz, H-2), 4.50-4.84 (8

50

H, m,  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ , H-3').

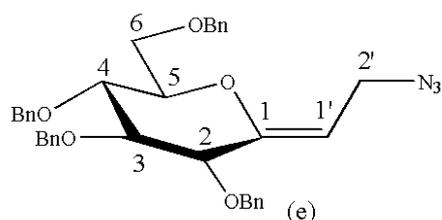
$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19.54 (C-2'), 38.67 (C-3'), 68.73 (C-6), 72.53, 73.48, 74.28, 74.43 ( $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 77.60, 78.13 (C-3 or C-4), 79.07 (C-2), 85.04 (C-3), 108.81 (C-1'), 148.79 (C-1), 199.43 (C-4').

【 0 0 1 8 】

【実施例 5】

セブタムキャップをした二口ナスフラスコに乾燥剤としてDrielite(105.2mg)入れ、アルゴン置換した。この中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-ビニル-D-グルコピラノース(100.8mg, 0.18mmol)を $\text{CH}_3\text{CN}$ (3.0ml)に溶解してシリンジで加え、反応容器を $-40^\circ\text{C}$ にした後に、トリメチルシリルアジド(3当量,  $70.8\ \mu\text{l}$ )とTMSOTf(0.2当量,  $6.5\ \mu\text{l}$ )をシリンジで加え、1時間30分撹拌した。飽和重曹水と酢酸エチルを加えて有機層を抽出した後に、有機層に $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を加えて乾燥した後に、無機物を濾別後、有機溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィ(展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で単離を行い二分岐型の(2S,3R,4S,5R,6R)-2-アジド-3,4,5-トリスベンジルオキシ-6-ベンジルオキシメチル-2-ビニル-テトラヒドロフランと化合物(e)の混合物(83.7mg)として得た。( $^1\text{H-NMR}$ より、二分岐型グリコシド：exo-グリカール = 1 : 4であった)

【化 5】



$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.71-3.83 (7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 or H-2'), 3.94-4.04 (3H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 or H-2'), 4.51-4.87 (8H, m,  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.10 (1H, t,  $J=6.8, 15.1\text{Hz}$ , H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 45.22 (C-2'), 68.51 (C-6), 72.52, 73.46, 74.08, 74.32 ( $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 77.33, 78.34, 78.39, 84.42 (C-2, C-3, C-4 and C-5), 102.79 (C-1'), 153.28 (C-1).

【産業上の利用可能性】

【 0 0 1 9 】

グリコシダーゼ阻害剤として有望であり、医薬品、農薬、化粧品、試薬などの合成中間体として有用である。

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 LAY,L. et al , Stereoselective synthesis of the C-analog of  $\alpha$ -D-glucopyranosyl serine , Chemical Communications(Cambridge) , 1997年 , No.15 , p.1469-1470  
TOMOOKA,K. et al , [2,3]-Wittig rearrangement using glucose as a chiral auxiliary: asymmetric transmission from the anomeric center , Synlett , 1995年 , No.4 , p.321-2  
YAMANOI,T. et al , Stereoselective C-allylation of 1-C-alkyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranoses with allyltrimethylsilane , Heterocycles , 2002年 , Vol.57, No.2 , p.229-234

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 309 /

REGISTRY/CAPLUS (STN)

J Dream II