

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4950521号
(P4950521)

(45) 発行日 平成24年6月13日(2012.6.13)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 H 15/18 (2006.01) C O 7 H 15/18 C S P

請求項の数 6 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-63079 (P2006-63079)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成18年3月8日(2006.3.8)		公益財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2007-238502 (P2007-238502A)		東京都板橋区加賀1-8-1
(43) 公開日	平成19年9月20日(2007.9.20)	(72) 発明者	山ノ井 孝
審査請求日	平成21年3月6日(2009.3.6)		東京都板橋区加賀1丁目8番1号 野口研究所内
		審査官	植原 克典
		(56) 参考文献	特開平5-155894 (JP, A)
		(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)	C O 7 H 15/18 CA/REGISTRY (STN)

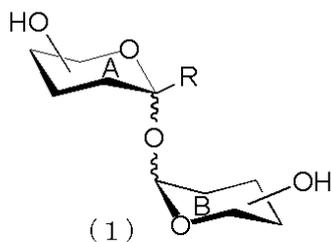
(54) 【発明の名称】トレハロース誘導体とその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式(1)で示されるトレハロース誘導体。

【化1】

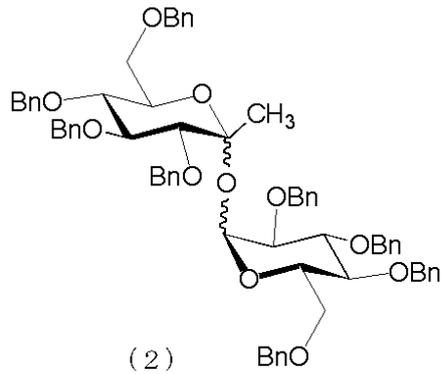


(式中、Aは、1-C-アルキル-ヘキソピラノース、Bは、ヘキソピラノース、Rはメチル、エチル、プロピル基である。)

【請求項2】

下式(2)で示される請求項1記載のトレハロース誘導体の中間体。

【化 2】



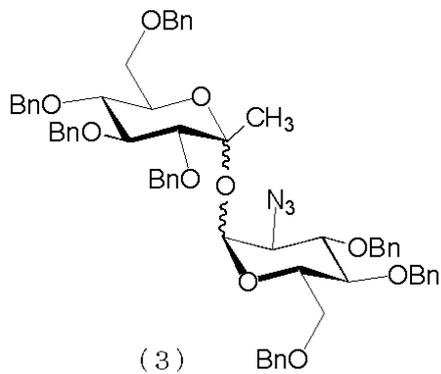
10

(Bnはベンジル基。)

【請求項 3】

下式(3)で示される請求項1記載のトレハロース誘導体の中間体。

【化 3】



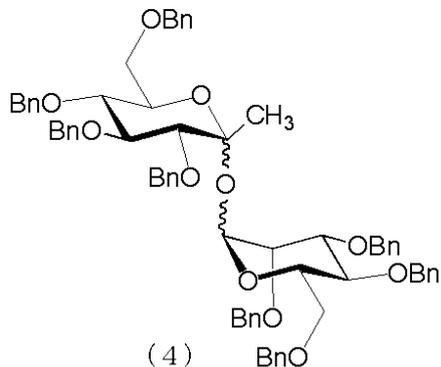
20

(Bnはベンジル基。)

【請求項 4】

下式(4)で示される請求項1記載のトレハロース誘導体の中間体。

【化 4】



30

(Bnはベンジル基。)

【請求項 5】

アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を、プロトン酸あるいはルイス酸の存在下で、縮合させることを特徴とする請求項1から4記載の化合物の製造法。

【請求項 6】

プロトン酸として、トリフルオロメタンスルホン酸またはビストリフルオロメタンスルホンイミド、ルイス酸として、ピスマストリフラートをを用いることを特徴とする請求項5記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

非還元性二糖トレハロース誘導体及びその中間体とその製造法に関するものである。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

二つのグルコースがアノマー酸素原子を介してグリコシド結合した非還元性二糖であるトレハロースは天然物中に広く見出され、生体においては重要なエネルギー源の一つになっている。抗酸化作用を持つことから、食品添加剤としても広く利用されている。また、有用な腸内細菌であるビフィズス菌の活性化等の効果も見出されている。

アノマー位がアルキルで分岐した1-C-アルキル-ヘキソピラノシドは、アノマー位のかさ高さから糖加水分解酵素の加水分解に対して耐性を示すことや、酵素阻害剤としての機能が報告されている（例えば、非特許文献1-2を参照）。そのようなことから、1-C-アルキル-ヘキソピラノースを糖鎖中に組み込むことで、新たな機能の発現が大いに期待される（例えば、非特許文献3を参照）。1-C-アルキル-ヘキソピラノースとヘキソピラノースとを組み合わせた非還元性二糖には、トレハラーゼ阻害剤や、有用な食品添加剤としての新たな機能が期待できる。

10

【 0 0 0 3 】

本発明は、アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を、プロトン酸あるいはルイス酸の存在下で、縮合させることで容易に非還元性二糖トレハロース誘導体を製造することができる。

【非特許文献1】M. Brockhausら「The Conversion of 2,6-Anhydro-1-deoxy-D-galacto-hept-1-enitol Into 1-Deoxy-D-galacto-heptulose By α -D-Galactosidase」、Carbohydrate Research, 1977年, 53巻, 21ページ。

20

【非特許文献2】W. Weiserら「Steric Course of The Hydration of D-gluco-Octenitol Catalyzed By α -Glucosidases And Trehalase」、Biochemistry, 1998年, 27巻, 2294ページ。

【非特許文献3】X. Liら「Direct Methylenation of Partially Benzyl-protected Sugar Lactones By Dimethyltitanocene」、Synlett, 2001年, 1885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 】

アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を、温和な条件下で効率良く縮合させて、非還元性二糖トレハロース誘導体を製造することである。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

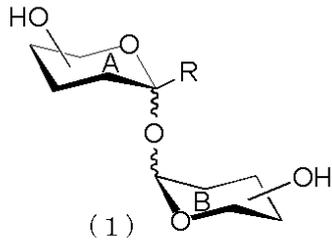
本発明者らは前記の事情に鑑み鋭意研究した結果、アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を、僅か数モル%のトリフルオロメタンスルホン酸またはビストリフルオロメタンスルホンイミド等のプロトン酸、あるいは僅か数モル%のピスマストリフラート等のルイス酸を用いることで、温和な条件下で効率良く非還元性二糖トレハロース誘導体が見出され、本発明に到達した。

40

【 0 0 0 6 】

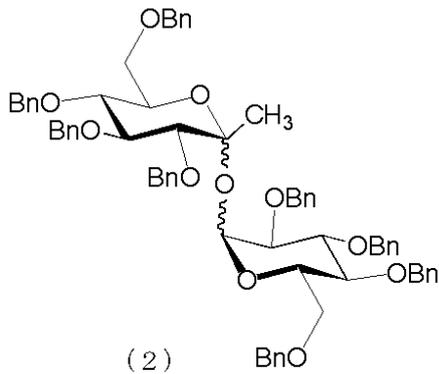
すなわち、本発明は、トリフルオロメタンスルホン酸またはビストリフルオロメタンスルホンイミド等のプロトン酸、あるいはピスマストリフラート等のルイス酸の存在下、アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を反応させて得られる非還元性二糖トレハロース誘導体(1)およびその中間体(2)、(3)、(4)、とそれらの製造法である。

【化5】



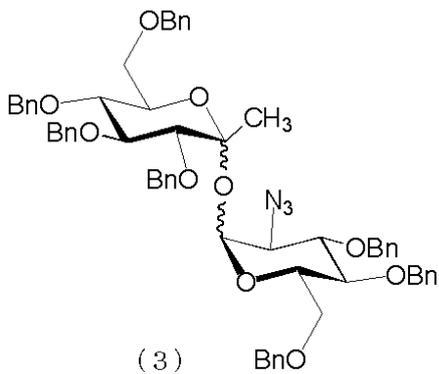
(式中、Aは、1-C-アルキル-ヘキソピラノース、Bは、ヘキソピラノース、Rはメチル、エチル、プロピル基である。) 10

【化6】



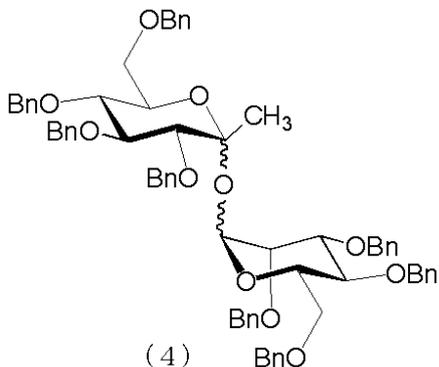
20

【化7】



30

【化8】



40

((2)(3)(4)においてBnはベンジル基である。)

【発明の効果】

【0007】

本発明は、アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を、僅か数モル%のトリフルオロメタンスルホン酸またはビストリフルオロメタンスルホンイミド等のプロトン酸、あるいは僅か数モル%のピ 50

スマストリフレート等のルイス酸を用いることで、温和な条件下で効率良く非還元性二糖トレハロース誘導体を製造することができる。本発明は、前述した食品添加剤やトレハラーゼ阻害剤として期待される有用な非還元性二糖トレハラーゼ誘導体を提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、トリフルオロメタンスルホン酸またはビストリフルオロメタンスルホンイミド等のプロトン酸、あるいはビススマストリフレート等のルイス酸の存在下、アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体を反応させて得られる非還元性二糖トレハロース誘導体とその製造法である。

10

【0009】

本発明の原料の1つに使用するアノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体は、T. Yamanoiらが記載(Letters in Organic Chemistry, 2005年, 2巻, 242ページ)の方法により、糖水酸基が保護された糖ラクトン誘導体に、Grignard試薬あるいはアルキルリチウムを反応させて製造することができる。1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体のアノマー水酸基以外の水酸基は周知の保護基で保護することができる。例えば、アセチル基やベンゾイル基等のアシル型保護基や、メチル基、アリル基やベンジル基等のエーテル型保護基、イソプロピリデン基やベンジリデン基等のアセタール型保護基等を挙げることができる。

【0010】

20

本発明の他の原料の一つとして使用されるアノマー水酸基遊離のヘキソピラノース誘導体は、周知のものを使用できる。2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-グルコピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-ガラクトピラノース、2,3,4-トリ-O-ベンジル-フコピラノース、2-アジド 3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-グルコピラノース、3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-デオキシ-グルコピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-グルコピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-マンノピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-ガラクトピラノース、2,3,4-トリ-O-アセチル-フコピラノース、3,4,6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ-グルコピラノース、3,4,6-トリ-O-アセチル 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-デオキシ-グルコピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-グルコピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-マンノピラノース、2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-ガラクトピラノース、2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-フコピラノース、2-アジド 3,4,6-トリ-O-ベンゾイル-2-デオキシ-グルコピラノース、3,4,6-トリ-O-ベンゾイル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-デオキシ-グルコピラノース、1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデンガラクトピラノースなどが挙げられる。

30

【0011】

プロトン酸は、テトラフルオロボロン酸や周知のパーフルオロアルキルスルホン酸誘導体を使用することができる。例えば、パーフルオロアルキルスルホン酸誘導体として、トリフルオロメタンスルホン酸、ヘプタデカフルオロオクタンスルホン酸等を挙げることができるが、特にビス(トリフルオロメタン)スルホンイミドが好ましい。ルイス酸としては、三フッ化ホウ素、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルや金属塩としてイッテリビウム、イットリウム、ランタン、スカンジウム、銅、スズ、ジルコニウム等で構成される周知のトリフレート塩およびパークレート等を挙げることができるが、特に、ビススマストリフレートが好ましい。

40

【0012】

溶媒は、アルコールを除く周知の有機溶媒を使用することができる。例えば、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

【0013】

アノマー水酸基遊離の1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体とアノマー水酸基遊離の

50

ヘキソピラノース誘導体の使用量については特に制限はない。1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体に対して過剰に用いることもできるが、通常1～10当量の範囲である。好ましくは、アルコールに対して1～2.0当量で使用する。また逆に、ヘキソピラノース誘導体を1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体に対して過剰に用いることができるのは言うまでもない。

【0014】

プロトン酸やルイス酸の使用量についても特に制限はない。通常、1-C-アルキル-ヘキソピラノース誘導体に対して0.1～200モル%用いることができるが、好ましくは0.5～30モル%で使用する。

【0015】

反応温度は特に制限はないが、通常-50～60で行う。好ましくは、-20～30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。

【0016】

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】

【0017】

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。

【0018】

[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無水硫酸カルシウム(Drierite)(約100 mg)とビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(Tf_2NH)(1.8 mg, 0.0066 mmol)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-D-グルコピラノース(48.2 mg, 0.087 mmol)をアセトニトリル(1.0 ml)に溶解してシリンジで加えて、反応容器を0に冷却した後に、1-C-メチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(72.4 mg, 0.13 mmol)をアセトニトリル(1.0 ml)に溶解してシリンジで加えた。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_2SO_4 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、前に示した式(2)の化合物をオイルとして得た(44.3 mg, 収率47%)。

^{13}C -NMR(150 MHz, $CDCl_3$) 101.0 (1-C-メチル-D-グルコピラノシドのアノマー炭素), 90.2 (グルコピラノシドの1位の炭素)。

【0019】

[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無水硫酸カルシウム(Drierite)(約100 mg)とビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(Tf_2NH)(4.3 mg, 0.015 mmol)を入れ、アルゴン置換した。この中に2-アジド 3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-グルコピラノース(36.3 mg, 0.076 mmol)をアセトニトリル(1.0 ml)に溶解してシリンジで加えて、反応容器を0に冷却した後に、1-C-メチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(50.7 mg, 0.091 mmol)をアセトニトリル(1.0 ml)に溶解してシリンジで加えた。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_2SO_4 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、前に示した式(3)の化合物をオイルとして得た(42.8 mg, 収率56%)。

^{13}C -NMR(150 MHz, $CDCl_3$) 101.2 (1-C-メチル-D-グルコピラノシドのアノマー炭素), 90.6 (2-アジド デオキシ-グルコピラノシドの1位の炭素)。

【0020】

[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無水硫酸カルシウム (Drierite) (約100 mg) とビスマストリフレート ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) (5.5 mg, 0.084 mmol) 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-D-マンノピラノース (61.6 mg, 0.11 mmol) をアセトニトリル(1.0 ml) に溶解してシリンジで加えて、反応容器を0 に冷却した後に、1-C-メチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース (99.5 mg, 0.17 mmol) をアセトニトリル(1.0 ml) に溶解してシリンジで加えた。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_2SO_4 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、前に示した式(4)の化合物をオイルとして得た(90.8 mg, 収率75%)。

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3) 101.2 (1-C-メチル-D-グルコピラノシドのアノマー炭素), 90.7 (マンノピラノシドの1位の炭素)。

【産業上の利用可能性】

【0021】

本発明で得られた非還元性二糖トレハロース誘導体は、その水酸基の保護基を脱保護することで、機能性食品添加剤やトレハラーゼ阻害剤として有望であり、さらには医薬品、農薬、化粧品、試薬などの合成中間体として有用である。