

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-146957
(P2003-146957A)

(43) 公開日 平成15年5月21日 (2003.5.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 C 247/14		C 0 7 C 247/14	4 H 0 0 6
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9
C 0 7 C 209/42		C 0 7 C 209/42	
215/44		215/44	
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

審査請求 未請求 請求項の数7 OL (全11頁)

(21) 出願番号 特願2001-345259(P2001-345259)

(22) 出願日 平成13年11月9日 (2001.11.9)

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72) 発明者 正垣 武志

大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内

(72) 発明者 八木 卓

大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

最終頁に続く

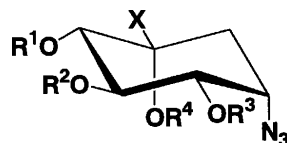
(54) 【発明の名称】 バリオールアミン製造法およびその中間体

(57) 【要約】

【課題】 バリオールアミンの低コストかつ安全な製造法の提供、およびバリオールアミン等の製造に有用な化合物の提供。

【解決手段】 式：

【化1】



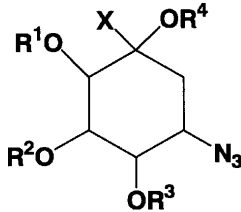
(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ同一または異なっていてもよく、水素原子または水酸基の保護基を示し、Xは -CH=CH₂ または -CH₂OH を示す) で表される化合物を中間体とするバリオールアミン製造法。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

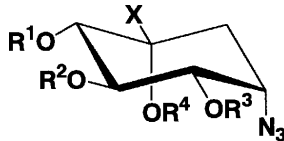
【化1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示し、 X は $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物。

【請求項2】 式：

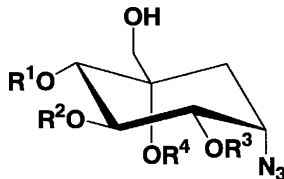
【化2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示し、 X は $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物。

【請求項3】 式：

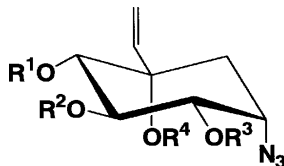
【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を還元反応に付すことを特徴とするバリオールアミンの製造法。

【請求項4】 式：

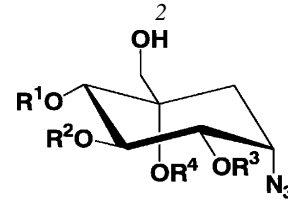
【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を酸化反応に付すことを特徴とする、

式：

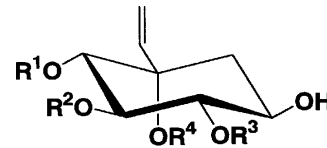
【化5】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物の製造法。

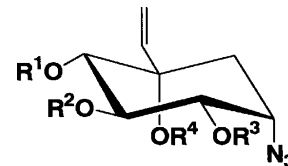
【請求項5】 式：

【化6】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物をアジド化することを特徴とする、式：

20 【化7】



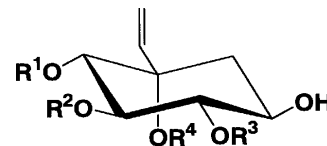
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物の製造法。

30 【請求項6】 請求項3～5に記載の工程を少なくとも1つ含むことを特徴とするバリオールアミンの製造法。

【請求項7】 以下の工程(a)、(b)および(c)を包含することを特徴とするバリオールアミンの製造法：

(a) 式：

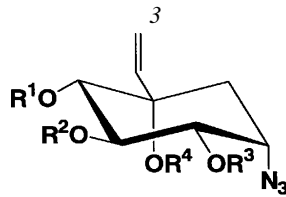
【化8】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物をアジド化して式：

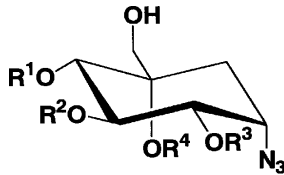
【化9】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を得る工程、

(b) 工程(a)で得られる化合物を酸化反応に付して式:

【化10】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を得る工程、および

(c) 工程(b)で得られる化合物を還元反応に付してバリオールアミンを得る工程。

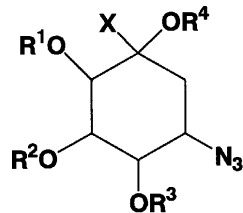
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はバリオールアミンの新規製造法およびバリオールアミンを製造するための新規中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】バリオールアミンはグルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボースなどのバリオールアミンN置換誘導体(特公平2-38580号公報)の重要な中間体であり、その有用性から数多くの合成法が存在する。*



詳細には、

【0006】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示し、Xは $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物を中間体とするバリオールアミンの新規な製造法を見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち、本発明は、

【0008】[1] 式:

【0009】

【化12】

*バリオールアミンの合成法としては、例えば、バリダマイシンを発酵法によって分解し、分解によって得られるバリエナミンを原料として合成する方法(特公平1-18904号公報)が挙げられる。直接発酵法によるバリオールアミンの製造法には、原料のバリダマイシンが農薬として用いられているために原料の価格が非常に高価となるというコスト面での課題、ならびに工業的製法としての収量の面での課題がある。他の合成法としては、D-グルコノ-1,5-ラクトン誘導体を原料とする製造法(特許第2528332号)、アミノシクリトールを中間体とする製造法(特公平1-18904号公報)、イノソース誘導体(特公平7-84403号公報)を中間体とする製造法(特許第2699912号)、ならびに上記イノソース誘導体を擬似ハ口誘導体から調製してバリオールアミンおよびその誘導体を合成する方法(特許第2593677号)などが挙げられる。しかしながら、上記のバリオールアミン製造法(特に、特許第2528332号および特許第2593677号)には、ブチルリチウムなどの危険で不安定な試薬を用いて低温で反応を行わなければならないといった問題、ならびにDMSO酸化における臭気などの問題がある。

【0003】

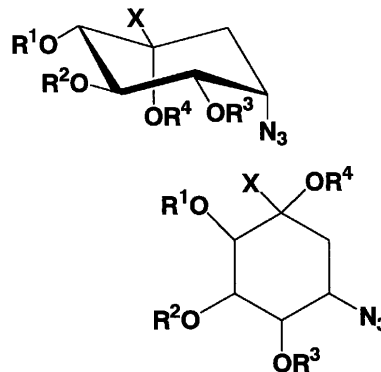
【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の課題は、バリオールアミンの低コストかつ安全な新規製造法を提供することである。また、本発明の課題は、バリオールアミン等の製造に有用な新規化合物を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を行った結果、式:

【0005】

【化11】



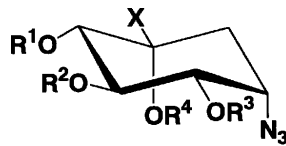
【0010】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子または保護基を示し、Xは $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物、

【0011】[2] 式:

5

【0012】

【化13】

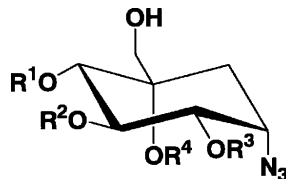


【0013】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示し、 X は $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物、

【0014】[3] 式:

【0015】

【化14】

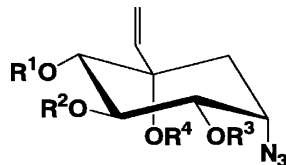


【0016】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を還元反応に付すことを特徴とするパリオールアミンの製造法、

【0017】[4] 式:

【0018】

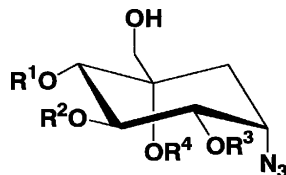
【化15】



【0019】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を酸化反応に付すことを特徴とする、式:

【0020】

【化16】



【0021】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物の製造法、

【0022】[5] 式:

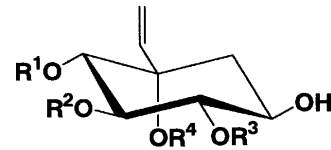
【0023】

(4)

特開2003-146957

6

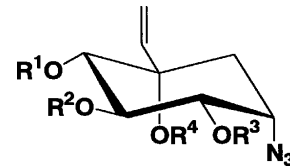
【化17】



【0024】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物をアジド化することを特徴とする、式:

【0025】

【化18】



【0026】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物の製造法、

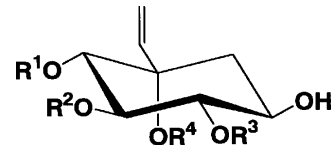
【0027】[6] 項目[3]~[5]に記載の工程を少なくとも1つ含むことを特徴とするパリオールアミンの製造法、

【0028】[7] 以下の工程(a)、(b)および(c)を包含することを特徴とするパリオールアミンの製造法:

(a) 式:

【0029】

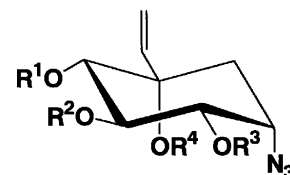
30 【化19】



【0030】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物をアジド化して式:

【0031】

40 【化20】

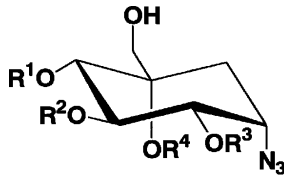


【0032】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっているもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を得る工程、(b) 工程

50 (a)で得られる化合物を酸化反応に付して式:

【0033】

【化21】



【0034】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、水素原子または保護基を示す)で表される化合物を得る工程、および(c)

工程(b)で得られる化合物を還元反応に付してパリオールアミンを得る工程、に関する。

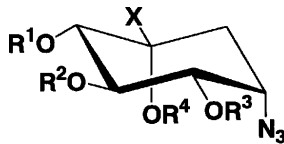
【0035】

【発明の実施の形態】本発明の製造法によるパリオールアミン合成の反応スキームを図1に示す。

【0036】図1に示すように、本発明のパリオールアミン製造法は、式：

【0037】

【化22】



【0038】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、水素原子または保護基を示し、Xは $-CH=CH_2$ または $-CH_2OH$ を示す)で表される化合物(図1において、中間体8および9の化合物)を中間体として使用するものである。

【0039】本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における保護基としては、公知の任意の適切な水酸基の保護基を使用することができ、好ましくは、ベンジル基または置換ベンジル基(例えば、2,6-ジクロロベンジル基、3-プロモベンジル基、2-ニトロベンジル基および4-ジメチルカルバモイルベンジル基など)、シリル基(トリメチルシリル基、トリエチルシリル基およびt-ブチルジメチルシリル基など)ならびにテトラヒドロピラニル基などであるがこれらに限定されない。特に好ましいものはベンジル基である。

【0040】図1における R^5 は、水素または各工程に適した任意の保護基であり、メチル基、エチル基、イソプロピル基などの C_{1-4} のアルキル基およびアセチル基などの C_{1-4} のアルカノイル基などを示すがこれらに限定されない。

【0041】図1を参照して、目的のパリオールアミンは、グルコースから化合物1を調製し、次いで、Ferrier転位を介して化合物1を化合物2および3に変換し、その後、工程B~Eまたは工程Fを経て化合物7へと誘導し、この化合物7から上記の中間体(化合物8および

9)を経て容易に合成することができる。

【0042】即ち、中間体8および9を経由することが本発明の特徴であり、これによりパリオールアミンを容易に合成することができる。また、本発明の特徴は、安価なグルコースを原料として用いること、およびFerrier転位によって得られる化合物2および3の両方を無駄なく使用することにある。さらに、以下の各反応工程の説明ならびに参考例および実施例に示すように、本発明の製造法は、臭気を発するDMSO酸化、ブチルリチウムなどの危険な試薬を用いず、温和な条件下でパリオールアミンが合成できることを特徴とする。

【0043】以下に各反応工程を説明する。

【0044】(各反応工程の説明)図1を参照し、好ましい実施態様を挙げながら各工程を詳説する。各反応工程の説明において引用される文献は本明細書中に参考として援用される。

【0045】まず、文献(J. Org. Chem. 1994, 59, 31 35-41, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1980, 2866-9)に記載の製造方法に従ってグルコースから化合物1(R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、水素原子または上記の保護基であり、特にベンジル基が好ましく、 R^5 は、水素原子または上記の保護基であり、特にメチル基が好ましい)を得る。

【0046】(工程A)

(Ferrier転位)Tetrahedron Lett., 1996, 37, 649-652に記載されるように、パラジウム塩を用いたFerrier転位を利用して化合物1から化合物2および3の混合物を得ることができる。パラジウム塩としては、酢酸パラジウムおよび塩化パラジウムが挙げられるが、これらに限定されない。特に、塩化パラジウムが好ましい。

【0047】この反応に用いる溶媒としては、ジオキサン、水、これらの混合溶媒が挙げられるが、なかでも混合溶媒が好ましく、特に、ジオキサン-水(2:1)が好ましい。

【0048】また、Ferrier転位に関して、触媒として、酢酸水銀(Tetrahedron(1994), 50(35), 10443-58, Synlett(1992), 12, 969-71)および塩化水銀(Tetrahedron(1994), 50(14), 4125-36)を用いた方法を利用することも可能である。

【0049】化合物2および3を次の工程に用いるために、通常、当業者に公知の方法によって単離精製する。

【0050】(工程B)

(カルボニル基のビニル化)例えば、ビニルマグネシウムクロリド、ビニルマグネシウムプロミドなどのグリニヤール試薬を用いて化合物2のカルボニル基をビニル化して化合物4を得ることができる。この工程において、例えば、Carbohydrate Research, 205 (1990) 283-291に記載の方法を用いることができる。

【0051】(工程C~E)

(C_4 立体配置の反転)工程C~Eを経由して化合物5

から7を誘導することができる。すなわち、工程C～Eは、化合物4の4位に存在する水酸基の立体配置を反転させる工程である。

【0052】(工程C)工程Cにおいて、塩基の存在下に酸ハロゲン化物： R^6Y （Yは塩素などのハロゲンを示す）を滴下することによって、化合物4の4位の水酸基を脱離可能な基 R^6 で保護し、化合物5を調製する。

【0053】塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられ、ピリジンが好ましい。

【0054】酸ハロゲン化物： R^6Y としては、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、ノナフルオロブタンスルホニルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが挙げられる（ただし、これらに限定されない）。すなわち、化合物5における脱離可能な基 R^6 としては、p-トルエンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基、メタンスルホニル基などが挙げられる。

【0055】反応温度は、特に限定されないが、好ましくは-78～100、より好ましくは0～60である。

【0056】反応時間は、反応温度により差異があるが、通常数分～1時間程度である。

【0057】(工程D)工程Dにおいて、化合物5の-OR⁶基を-OR⁷基で置換することによって化合物6を調製する。

【0058】例えば、Chemistry Lett., 1984, 1555-1556に記載の方法を参考にし、クラウンエーテルの存在下で酢酸セシウムを用いてアルコール反転を行うことができる。この場合、化合物6における保護基 R^7 はアセチル基となる。他にもアルコール反転を行う反応は多くあり、これらを用いてもよい。

【0059】クラウンエーテルとしては、15-クラウン-5、12-クラウン-4および18-クラウン-6が挙げられ、18-クラウン-6が好ましい（ただし、これらに限定されない）。

【0060】溶媒として、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、ヘキサン、エーテルおよびベンゼンが挙げられ、ベンゼンが好ましい（ただし、これらに限定されない）。

【0061】反応温度は、特に限定されないが、好ましくは40～200、より好ましくは50～110である。

【0062】反応時間は、反応温度により差異があるが、通常数分～24時間程度である。

【0063】(工程E)工程Eにおいて、保護基 R^7 のみを加水分解により脱保護して化合物7を得る。加水分解条件は、塩基性条件下（例えば、メタノール中、ナト

リウムメトキシドを使用)が好ましい。

【0064】(工程F)

(カルボニル基のビニル化)工程Fによれば、化合物7を化合物3から別途合成することが可能である。すなわち、工程Bと同様に、化合物3をビニルグリニヤール試薬(ビニルマグネシウムクロリドまたはビニルマグネシウムプロミドなど)と反応させて化合物7を得ることができる。

【0065】(工程G)

10 (C₄水酸基のアジド化)化合物7をアジド化し、バリオールアミン合成の中間体(化合物8)、即ち[化2]においてXが-C₄H=C₂H₂の化合物を得ることができる。アジド化は、アンモニウムアジド、アジ化ナトリウム、アジ化水素などを用いて行われる。化合物7をトリフラート化し、そのトリフラート体をアジ化ナトリウムと反応させる工程を含むアジド化が好ましい。好ましくは、工程Gは、塩基の存在下で化合物7に無水トリフルオロメタンスルホン酸を滴下し、そのトリフラート体をアジ化ナトリウムと反応させる工程を包含する。

20 【0066】工程Gで用いる塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい塩基はピリジンである。

【0067】工程Gの反応温度は、特に限定されないが、好ましくは-78～200、より好ましくは0～100である。

【0068】工程Gで用いる溶媒として、ベンゼン、ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、テトラヒドロフランおよびDMFなどの非プロトン性溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい溶媒はDMFである。

【0069】工程Gの反応時間は、反応温度により差異があるが、数分～3時間程度である。

【0070】(工程H)

(C₂ビニル基の酸化反応)工程Gで得られる化合物8を酸化反応に付して、バリオールアミン合成の中間体(化合物9)、即ち、[化2]においてXが-C₂H₂O₂Hの化合物を得ることができる。酸化反応としては、オスmium酸化およびオゾン酸化が挙げられる。オゾン酸化を経由した二重結合の酸化反応が好ましい。オゾン酸化は、例えば、Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3007-3010に記載の方法を参考することができる。好ましくは、溶媒中、化合物8の存在下に装置：石井理化機器製作所のオゾン装置を用いて、80Vの電圧でオゾンを発生させることにより行うことができる。酸化反応後、還元剤を用いて還元反応を行い、化合物9を得る。

50 【0071】工程Hで用いる溶媒として、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、ヘキサンおよび塩化メチレン-メタノールが挙げられる

が、これらに限定されない。溶媒として、塩化メチレン-メタノール(4:1)が特に好ましい。

【0072】工程Hの反応温度は、特に限定されないが、オゾン酸化反応では、好ましくは-78~室温(約25)、より好ましくは-78であり、還元反応では好ましくは-10~60、より好ましくは室温(約25)である。

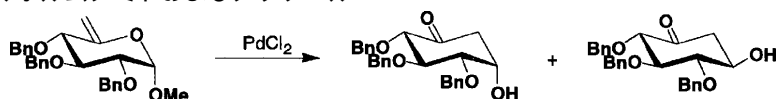
【0073】工程Hにおいて用いることができる還元剤として、水素化リチウムアルミニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウムおよび水素化ホウ素ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

【0074】工程Hの反応時間は、反応温度により差異があるが、オゾン酸化反応の場合は、原料の量にも依るが、数分~24時間程度であり、還元反応の場合は、数分~3時間程度である。

【0075】(工程I)

(還元反応)工程Hで得られる化合物9を還元反応(特に、接触還元反応)に付し、ワンポットでパリオールアミンを合成する。すなわち、化合物9の保護基R¹、R²、R³およびR⁴の脱離と、アジド基のアミノ基への還元とをワンポットで同時に行う。溶媒中、接触還元触媒の存在下に水素を添加して化合物9を還元反応に付す。接触還元触媒として、パラジウム黒、パラジウム炭素(Pd/C)および水酸化パラジウム(Pd(OH)₂)が挙げられるが、これらに限定されない。触媒として水酸化パラジウムを使用することが好ましい。

【0076】還元反応(特に、接触還元反応)で使用される溶媒として、酢酸、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびメタノール*



【0083】文献(J. Org. Chem. 1994, 59, 3135-41, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1980, 2866-9)に記載の製造方法に従ってグルコースから得たメチル6-デオキシ-2,3,4-トリス-O-(フェニルメチル)-D-キシロ-5-ヘキサノピラノシド 14.0gを1,4-ジオキサン-水(2:1)150mLに溶解し、塩化パラジウム 278mgを加え、60度で2.5時間反応させた。反応混合物に水100mLを加え、酢酸エチル100mLで抽出した。飽和食塩水100mLで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル=65:35)で精製し、[2S-(2,3,4,5)]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンを6.7g(収率50.0%)、その5体を2.71g(収率20.0%)で得た。それぞれNM

*が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい溶媒はメタノールである。

【0077】還元反応(特に、接触還元反応)の反応温度は、特に限定されないが、好ましくは-10~100、より好ましくは0~60である。

【0078】還元反応(特に、接触還元反応)の反応時間は、反応温度により差異があるが、通常数分~24時間程度である。

【0079】(グルコシダーゼ阻害活性を有するパリオールアミン誘導体の合成)上記の新規中間体(化合物8および9)を経て得たパリオールアミンからグルコシダーゼ阻害活性を有する化合物を誘導することが可能である。1実施態様において、グルコシダーゼ阻害活性を有する化合物として公知であるボグリボースの合成を後記参考例7において例示するが、ボグリボースだけでなく、それ以外のグルコシダーゼ阻害活性を有する化合物(例えば、特公平2-38580号公報に記載されるような化合物)を調製することも可能である。

【0080】

【実施例】以下、参考例および実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0081】(参考例1:[2S-(2,3,4,5)]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンおよび[2S-(2,3,4,5)]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの合成)

【0082】

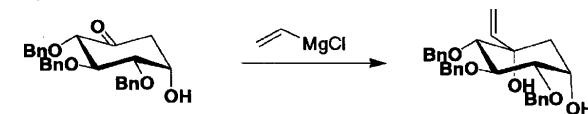
【化23】

R、IR、MSの値より表題化合物であることを確認した。

【0084】(参考例2:3-デオキシ-2-C-エチニル-1,5,6-トリス-O-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールの合成)

【0085】

【化24】



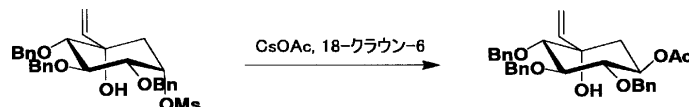
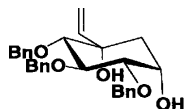
【0086】窒素気流下、上記参考例1で得た化合物(5体)7.82gの乾燥THF25mL溶液に0.16MビニルマグネシウムクロリドTHF溶液57mL(90.5mmol)を滴下し、室温で5時間反応させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を

加え、酢酸エチル 200 mL で抽出した。有機層を水 100 mL、飽和食塩水 100 mL で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 2）で精製し、表題化合物を 6.43 g（収率 77.2%）で得た。NMR、IR、MS の値より表題化合物であることを確認した。

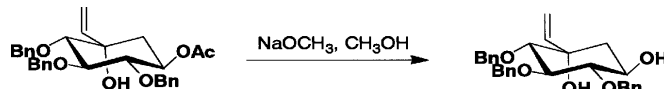
【0087】（参考例 3 : 3 - デオキシ - 2 - C - エテニル - 4 - O - (メタンスルホニル) - 1, 5, 6 - トリス - O - (フェニルメチル) - D - エピ - イノシトールの合成)

【0088】

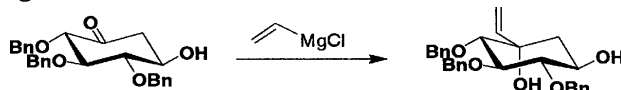
【化 25】



【0092】上記参考例 3 で得た化合物 1.67 g と 18 - クラウン - 6 (822 mg) をベンゼン 20 mL に溶解し、この溶液に酢酸セシウム 3.0 g を加え、12 時間加熱還流を行った。反応混合物に水 100 mL を加え、酢酸エチル 100 mL で抽出した。有機層を水 50 mL、飽和食塩水 50 mL で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン - 酢酸エチル = 85 : 15）で



【0095】上記参考例 4 で得た化合物 1.12 g をメタノール 20 mL に溶解し、この溶液にナトリウムメトキシド 60 mg を加え、2 時間反応させた。反応混合物の溶媒を留去し、その残渣を酢酸エチル 100 mL に溶解し、水 50 mL、飽和食塩水 50 mL で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン - 酢酸エチル = 7 : 3）で精製し、表題化合物を 975 mg（収率 95.1%）で



【0098】上記参考例 1 で得た化合物 (5 体) 4.22 g の乾燥 THF 20 mL 溶液に、窒素気流下 0 で 1.6 M ビニルマグネシウムクロリド THF 溶液 30.5 mL を滴下し、室温で 5 時間反応させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチル 200 mL で抽出した。有機層を水 100 mL、飽和食塩水 100 mL で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾

*【0089】上記参考例 2 で得た化合物 1.64 g をピリジン 15 mL に溶解し、この溶液にメタンスルホニルクロリド 0.42 mL を氷冷下で加え、室温で 1 時間反応させた。反応混合物を水 100 mL に注ぎ、酢酸エチル 100 mL で抽出した。有機層を水 100 mL、飽和食塩水 100 mL で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン - 酢酸エチル = 6 : 4）で精製し、表題化合物を 1.67 g（収率 87.1%）で得た。NMR、IR、MS の値より表題化合物であることを確認した。

【0090】（参考例 4 : 3 - デオキシ - 2 - C - エテニル - 4 - O - アセチル - 1, 5, 6 - トリス - O - (フェニルメチル) - D - ミオ - イノシトールの合成)

【0091】

【化 26】

精製し、表題化合物を 1.12 g（収率 71.8%）で得た。NMR、IR、MS の値より表題化合物であることを確認した。

【0093】（参考例 5 : 3 - デオキシ - 2 - C - エテニル - 1, 5, 6 - トリス - O - (フェニルメチル) - D - ミオ - イノシトールの合成)

【0094】

【化 27】

得た。NMR、IR、MS の値より表題化合物であることを確認した。

【0096】（参考例 6 : 3 - デオキシ - 2 - C - エテニル - 1, 5, 6 - トリス - O - (フェニルメチル) - D - ミオ - イノシトールの合成)

【0097】

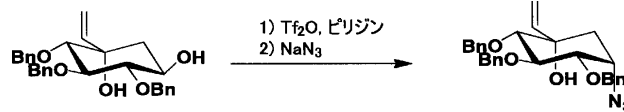
【化 28】

乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 2）で精製し、表題化合物を 1.20 g（収率 26.7%）で得た。NMR、IR、MS の値より表題化合物であることを確認した。

【0099】（実施例 1 : 4 - アジド - 3, 4 - ジデオキシ - 2 - C - エテニル - 1, 5, 6 - トリス - O - (フェニルメチル) - D - エピ - イノシトールの合成)

【0100】

【化29】



【0101】上記参考例6で得た化合物500mgをピリジン10mLに溶解し、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸0.35mLを滴下し、室温で30分間反応させた。反応混合物に水20mLを加え、酢酸エチル50mLで抽出した。有機層を水20mL、飽和食塩水20mLで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をDMF10mLに溶解し、アジ化ナトリウム354mgを加え、90℃で2.5時間反応させた。反応混合物に水50mLを加え、酢酸エチル50mLで抽出した。有機層を水50mL、飽和食塩水50mLで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル=8:2)で精製し、表題化合物を476mg(収率90.0%)で得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃, ppm): 1.56(dd, 1H, J=4.0, 15.5Hz), 1.97(dd, 1H, J=3.0, 15.5Hz), 2.99(br.s, 1H, OH), 3.31(d, 1H, J=9.5Hz), 3.60(dd, 1H, J=9.0, 10.0Hz), 3.99(ddd, 1H, J=3.0, 4.0, 4.0Hz), 4.12(dd, 1H, J=9.5, 10.0Hz), 4.62(d, 1H, J=11.0Hz, PhCH₂), 4.75(d, 1H, J=12.0Hz, PhCH₂), 4.79(d, 1H, J=12.0Hz, PhCH₂), 4.81(d, 2H, J=10.5Hz, PhCH₂), 4.92(d, 1H, J=10.5Hz, PhCH₂), 5.17(dd, 1H, J=1.0, 11.0Hz, オレフィンCH₂), 5.45(dd, 1H, J=1.0, 16.5Hz, オレフィンCH₂), 5.72(d, 1H, J=11.0, 16.5Hz, オレフィンCH), 7.25-7.40(m, 15H, Ph)。

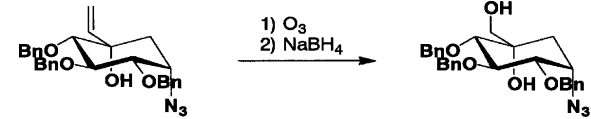
IR(cm⁻¹, ニート): 2116, 1454, 1276, 1093, 1071, 736, 697。

FAB HRMS(NBA+Na); C₂₉H₃₁N₃O₄+Na⁺(M+Na⁺)に対する計算値 m/z=508.2213、実測値 m/z=508.2211。

【0102】(実施例2: 4-アジド-3, 4-ジデオキシ-2-C-(ヒドロキシメチル)-1, 5, 6-トリス-O-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールの合成)

【0103】

【化30】



【0104】上記実施例1で得た化合物453mgを塩化メチレン-メタノール(4:1)25mLに溶解し、-78℃でO₃を約7時間導入した(石井理化機器製作所のオゾン装置を用いた)。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム130mgを加え、室温(約25℃)で1時間反応させた。反応混合物に1M塩酸水溶液20mLを加え、酢酸エチル50mLで抽出した。有機層を水50mL、飽和食塩水50mLで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル=6:4)で精製し、白色固体の表題化合物を416mg(収率91.4%)で得た。融点=122.5~124.0℃。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃, ppm): 1.62(dd, 1H, J=4.0, 15.3Hz), 1.97(dd, 1H, J=4.0, 15.3Hz), 3.27(d, 1H, J=11.0Hz), 3.33(d, 1H, J=11.0Hz), 3.37(d, 1H, J=9.5Hz), 3.59(dd, 1H, J=3.5, 9.0Hz), 3.99(ddd, 1H, J=3.5, 4.0, 4.0Hz), 4.17(dd, 1H, J=9.0, 9.0Hz), 4.66(d, 1H, J=11.5Hz), 4.74(d, 1H, J=12.0Hz), 4.78(d, 1H, J=12.5Hz), 4.83(d, 1H, J=11.0Hz), 4.94(d, 1H, J=11.5Hz), 4.95(d, 1H, J=10.0Hz), 7.27-7.39(m, 15H, Ph)。

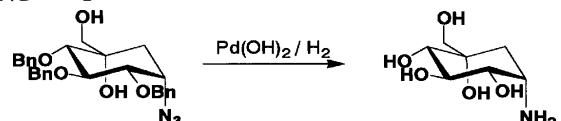
IR(cm⁻¹, KBr): 3412, 2107, 1064, 1038, 1029, 1015, 695。

FAB HRMS(NBA+Na); C₂₈H₃₁N₃O₅+Na⁺(M+Na⁺)に対する計算値 m/z=512.2162、実測値 m/z=512.2162。

【0105】(実施例3: 4-アミノ-3, 4-ジデオキシ-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ-イノシトール(パリオールアミン)の合成)

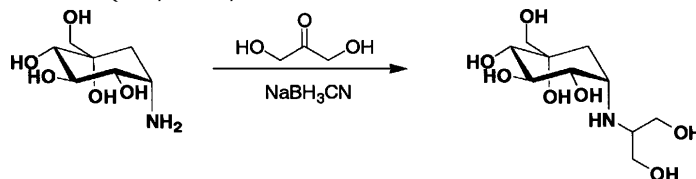
【0106】

【化31】



【0107】上記実施例2で得た化合物430mgをメタノールに溶解し、この溶液に20%水酸化パラジウム(400mg)を加え、水素を添加して20時間、室温で接触還元を行った。反応混合物をセライトろ過することにより触媒を除き、その後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水=8:9:3)で精製し、バリオールアミン(白色泡状固体)を153mg(収率90.0%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O , ppm): 1.71 (dd, 1H, $J=4.0, 15.5\text{Hz}$), 1.91 (dd, 1H, $J=3.0, 15.5\text{Hz}$), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.43 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 2.5, 3.5, 4.0Hz), 3.47 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$), 3.54 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$), 3.60 (dd, 1H, $J=4.5, 10.0\text{Hz}$), 3.85 (t, 1H, $J=$ *



【0110】特公平2-38580号公報に記載の方法を参照してボグリボースを合成する。上記実施例3の工程で得られるバリオールアミンをDMFに溶解し、この溶液にジヒドロキシアセトン(ダイマー)、2M塩酸、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、65で16時間反応させた。反応混合物に水を加え、2M塩酸で酸性(約pH 1)とし、氷冷下で30分間攪拌した。続いて1M水酸化ナトリウムを用いてpHを約pH 4.5に調整し、強酸性イオン交換樹脂(商品名: DOWEX 50w x 8)に加えた。樹脂を十分水洗した後、1M NH_4OH で溶出した。溶出液を濃縮した後、強塩基性イオン交換樹脂(商品名: AMBERL

*9.0, 10.0Hz)。

IR (cm^{-1} , ニート): 3369, 2928, 1632, 1572, 1476, 1392, 1096, 1049。

FAB HRMS (NBA+Na); $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ (M+H⁺) に対する計算値 $m/z = 194.0950$ 、実測値 $m/z = 194.1015$ 。比旋光度: ($c = 1.00, \text{H}_2\text{O}$); $[\alpha]_D^{24} = +21.8^\circ$ (文献値 = $+19.6^\circ$)。

【0108】(参考例7:バリオールアミンからのグルコシダーゼ阻害剤の合成) 3,4-ジデオキシ-4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ-イノシトール(ボグリボース)の合成

【0109】

【化32】

ITE CG50) (NH_4^+ 型)カラムで精製(溶出液水)した。溶出画分を濃縮した後に凍結乾燥を行った。得られた粘状物にエタノールを加え、30分間還流した後にろ過を行い、白色固体のボグリボースを得た。

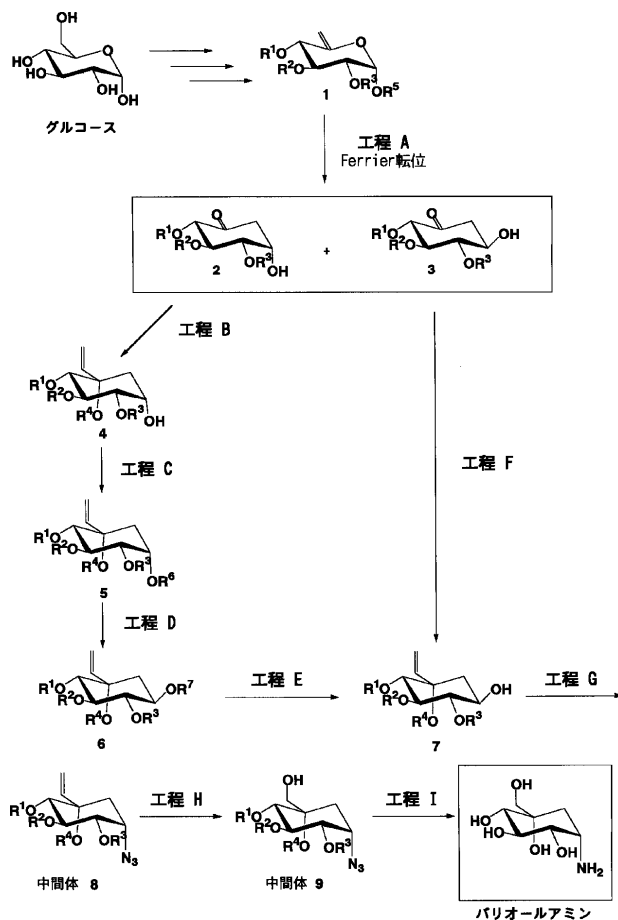
【0111】

【発明の効果】本発明によれば、低コストかつ安全な方法によるバリオールアミンの製造法およびバリオールアミン等の製造に有用な化合物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明に従う新規なバリオールアミン製造法の反応スキームを示す。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 柿田 孝雄
 大阪市旭区赤川 1 丁目 4 番25号 沢井製菓
 株式会社内

F ターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB29 AB84 AC41
 AC52 AC59 AC80 BA25 BE20
 BE23 BE31
 4H039 CA60 CA71 CA73 CB30 CC40
 CE50