

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5155578号
(P5155578)

(45) 発行日 平成25年3月6日(2013.3.6)

(24) 登録日 平成24年12月14日(2012.12.14)

(51) Int.Cl. F1
C07H 3/04 (2006.01) C07H 3/04 CSP

請求項の数 4 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2007-61101 (P2007-61101)	(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
(22) 出願日	平成19年3月9日(2007.3.9)	(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
(65) 公開番号	特開2008-222617 (P2008-222617A)	審査官	吉住 和之
(43) 公開日	平成20年9月25日(2008.9.25)	(56) 参考文献	Chemical Abstracts , 1927年, Vol .21, p.392-393 Carbohydrate Research, 2005年, V ol.340, No.2, p.325-329 Fenxi Huaxue, 2002年, Vol.30, No .2, p.249
審査請求日	平成22年3月1日(2010.3.1)		

(54) 【発明の名称】 フルクトフラノシド誘導体とその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

D-フルクトフラノースの2位のアノマー水酸基を除く1、3、4、6位の水酸基に一つ以上のアルドヘキソースがグリコシド結合したフルクトフラノース誘導体とアルコールとを、パーフルオロアルキルスルホン酸金属塩を用いて反応させるフルクトフラノシド誘導体の製造法。

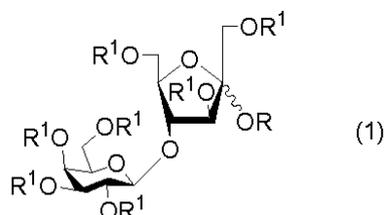
【請求項 2】

パーフルオロアルキルスルホン酸金属塩として、ビスマス(III)トリフレートまたはスカンジウム(III)トリフレートを用いることを特徴とする請求項1記載のフルクトフラノシド誘導体の製造法。

【請求項 3】

下式(1)で示されるフルクトフラノシド誘導体。

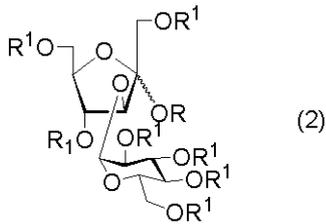
【化 1】

(R¹ は、エーテル型保護基またはアシル型保護基、R はアグリコン。)

【請求項 4】

下式(2)で示されるフルクトフラノシド誘導体。

【化 2】



(R¹は、ベンジル基、Rはアグリコン。)

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

D-フルクトフラノースの2位のアノマー水酸基を除く1、3、4、6位の水酸基に一つ以上のアルドヘキソースがグリコシド結合したフルクトフラノース誘導体とアルコールとを反応させるフルクトフラノシド誘導体の製造法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

フルクトフラノシド(フルクトフラノースのアノマー水酸基の水素原子が炭素原子で置換された官能基であるアグリコンを有する化合物)は天然物中に広く見出される。例えば、スクロースはグルコースとフルクトフラノースから成る非還元性二糖で生体においては、エネルギー源として用いられている。近年、スクロースを構成しているグルコースを他のヘキソースに変換した非還元性二糖フルクトフラノシド誘導体や、スクロースを構成しているグルコースあるいはフルクトフラノースにさらにアルドースを結合させたスクロースオリゴ糖誘導体には、スクロースには見られない新たな生物学的な機能の発現、例えば抗菌活性、酵素阻害剤やピフィズス菌活性化等が考えられており、食品添加剤、医薬や農薬としての用途が期待されている。また、これらのフルクトフラノシドは、酵素反応における基質に用いることができる。

20

【0003】

本発明は、D-フルクトフラノースの2位のアノマー水酸基を除く1、3、4、6位の水酸基に一つ以上のアルドヘキソースがグリコシド結合したフルクトフラノース誘導体(以下、オリゴフルクトフラノース誘導体)とアルコールとを、温和な反応条件下、望むフルクトフラノシド誘導体を効率良く製造することができる。

30

近年、単糖のフルクトフラノース誘導体とアルコールとを、適当な活性化剤の存在下、フルクトフラノシド誘導体の製造法が報告されるに至っている(例えば非特許文献1-5を参照)。しかしながら、アルドースがフルクトフラノースの2位の水酸基以外に結合した糖誘導体とアルコールとを反応させたフルクトフラノシド誘導体の化学合成法は知られていない。また、糖アルコールとして1位水酸基が遊離の糖誘導体を用いることで、新たな非還元性オリゴ糖の製造が期待できる。

【0004】

40

【非特許文献1】C. K.-Jensenら「Synthesis of D-Fructofuranosides Using Thioglycosides as Glycosyl Donors」、Journal of Organic Chemistry, 1996年, 61巻, 1234ページ。

【非特許文献2】C. K.-Jensenら「Stereospecific Synthesis of α -D-Fructofuranosides Using Thioglycoside Donors and Internal Aglycon Delivery」、Journal of Organic Chemistry, 1998年, 63巻, 1780ページ。

【非特許文献3】Y.-L. Liら「Synthesis and Glycosylation of Thio-D-Fructofuranoside Donors」、Tetrahedron Letters, 1996年, 37巻, 7413ページ。

【非特許文献4】T. Mullerら「Utility of Glycosyl Phosphites as Glycosyl Donors-Fructofuranosyl and 2-Deoxyhexopyranosyl Phosphites in Glycoside Bond Formation」、

50

、Tetrahedron Letters, 1994年, 35巻, 4763ページ。

【非特許文献5】B. Y. Yongら「Stereospecific Synthesis of α -D-Fructofuranosides
---Synthesis of The Oligo-Fructan Diastereoisomers」、Chinese Chemical Letters,
1993年, 4巻, 285ページ。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

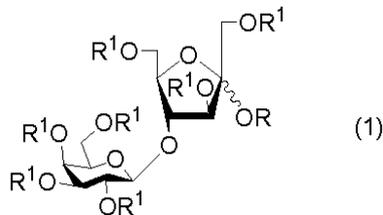
オリゴフルクトフラノース誘導体とアルコールとを、温和な反応条件下で反応させて、フルクトフラノシド誘導体を効率良く製造することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

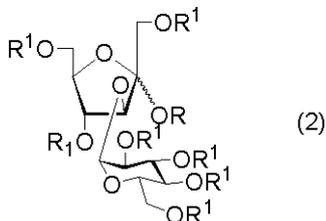
本発明者らは前記の事情に鑑み鋭意研究した結果、オリゴフルクトフラノース誘導体を構成するD-フルクトフラノースのアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換されたオリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいは、オリゴフルクトフラノース誘導体を構成するD-フルクトフラノースのアノマー位の水酸基遊離のオリゴフルクトフラノース体とアルコールとを僅か数モル%から数十モル%のパーフルオロアルキルスルホン酸金属塩を活性化剤に用いるだけで、温和な反応条件下、フルクトフラノシドが効率良く得られ、アルコールとして1位水酸基が遊離の糖誘導体を用いることで、スクロースオリゴ糖が製造できることを見出し、本発明に到達した。すなわち、本発明は、パーフルオロアルキルスルホン酸金属塩の存在下、オリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいは、オリゴフルクトフラノース体とアルコールとを反応させて得られるフルクトフラノシド誘導体の製造法とフルクトフラノシド誘導体である。

【化3】



(R¹は、エーテル型保護基またはアシル型保護基、Rはアグリコン。)

【化4】



(R¹は、エーテル型保護基またはアシル型保護基、Rはアグリコン。)

【発明の効果】

【0007】

本発明は、オリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいは、オリゴフルクトフラノース体とアルコールとを僅か数モル%から数十モル%のパーフルオロアルキルスルホン酸金属塩を活性化剤に用いるだけで、温和な反応条件下、フルクトフラノシドが効率良く製造することができる。本発明は、活性化剤を激減させることができ、毒性の心配もない。また、基質を過剰に用いる必要がない。すなわち、本発明は、前述した食品添加剤、医薬や農薬、さらには酵素基質として期待されるフルクトフラノシド誘導体(含有非還元性オリゴ糖)を効率良く製造することができる有用な方法を提供できる。

【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。

【 0 0 0 9 】

本発明の原料の1つに使用するオリゴフルクトフラノシル アシレート体およびオリゴフルクトフラノース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。オリゴフルクトフラノシル アシレート体のアシル基は、周知のアシル型保護基を使用することができる。例えば、アセチル基、メトキシアセチル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。

【 0 0 1 0 】

本発明の他の原料の一つとして使用されるアルコールは、周知のものを使用できる。例えば脂肪族アルコール、芳香族アルコール、ステロイドアルコール、グリセロール誘導体、糖誘導体、アミノ酸誘導体等が挙げられる。特に糖誘導体を用いれば、非還元性オリゴ糖が得られる。具体的にはメタノール、エタノール、オクチルアルコール、フェノール、ベシジルアルコール、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-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-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、3-コレスタノール、イソプロピリデングリセロール、N-ベシジルオキシカルボニル-L-セリンメチルエステルなどが挙げられる。

【 0 0 1 1 】

式(1)、(2)において、Rで表されるアグリコンは、使用するアルコールの水酸基を除いた部分であり、使用するアルコールによって決まる。アルコールとして糖誘導体を用いれば、非還元性オリゴ糖が合成できる。

【 0 0 1 2 】

パーフルオロアルキルスルホン酸金属塩を構成するパーフルオロアルキルスルホン酸及び金属は周知のものを使用することができる。特にパーフルオロアルキルスルホン酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸やペンタフルオロエタンスルホン酸等が好ましい。希土類金属としては、特にビスマス、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、ジルコニウム等が好ましい。さらに好ましくはビスマス、スカンジウムである。

【 0 0 1 3 】

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、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。しかし、フラノシド誘導体のアグリコン部分の構造が使用するアルコールのアルキル部分と同じ構造の場合に限りアルコールを溶媒として用いることができることは言うまでもない。この場合にアルコールとしては、炭素数12以下の周知の脂肪族アルコール、不飽和アルコールや芳香族アルコールを使用することができる。例えば、メタノール、エタノール、オクタノール、アリルアルコール、m-クレゾール等反応の際に液体であるアルコールを使用できる。

【 0 0 1 4 】

オリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいはオリゴフルクトフラノース体とアルコールとの使用量については特に制限はない。オリゴフルクトフラノシル アシレート体

10

20

30

40

50

あるいはオリゴフルクトフラノース体をアルコール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1～1.5当量で使用する。また逆に、アルコールをオリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいはオリゴフルクトフラノース体に対して過剰に用いることが出来るのは言うまでもない。さらに、アルコールを溶媒として用いる場合には当然アルコールが大過剰使用される。

【0015】

パーフルオロアルキルスルホン酸金属塩の使用量についても特に制限はない。通常、オリゴフルクトフラノシル アシレート体あるいはオリゴフルクトフラノース体に対して0.1～200モル%用いることができるが、好ましくは1～80モル%で使用する。

【0016】

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。

【0017】

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】

【0018】

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うけるものではない。

[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無水硫酸カルシウム(Drielite)(約100mg)とビスマストリプレート($\text{Bi}(\text{OTf})_3$)(14.4mg, 0.022mmol)を入れ、アルゴン置換した。この中にフェネチルアルコール(13.0 μL , 0.10mmol)をトルエン(1.0ml)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、4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-ガラクトピラノシル)-1,3,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノース(116.4mg, 0.10mmol)をトルエン(2.0ml)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=2：1)で単離して、フェネチル 4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-ガラクトピラノシル)-1,3,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノシドをオイルとして得た(121.1mg, 収率95%)。

^{13}C -NMR(150MHz, CDCl_3) 81.71, 86.02, 102.14 (C-2), 106.76 (C-2)。

【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(Drielite)(約100mg)とビスマストリプレート($\text{Bi}(\text{OTf})_3$)(7.8mg, 0.23mmol)を入れ、アルゴン置換した。この中にフェネチルアルコール(28.4 μL , 0.13mmol)をトルエン(1.0ml)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、4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-ガラクトピラノシル)-1,3,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノシル ベンゾエート(279.0mg, 0.23mmol)をトルエン(4.0ml)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=2：1)で単離して、フェネチル 4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-ガラクトピラノシル)-1,3,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノシドをオイルとして得た(235.8mg, 収率85%)。

^{13}C -NMR(150MHz, CDCl_3) 81.71, 86.02, 102.14 (C-2), 106.76 (C-2)。

【0020】

[実施例3]

10

20

30

40

50

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無水硫酸カルシウム (Drielite) (約100 mg)とスカンジウムトリフレート ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) (5.5 mg, 0.0112 mmol)を入れ、アルゴン置換した。この中にフェネチルアルコール (5.4 μL , 0.04 mmol)をトルエン(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、2-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-1,4,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノース (44.2 mg, 0.04 mmol)をトルエン(2.5 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=3：1)で単離して、フェネチル 2-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-1,4,6-トリ-O-ベンジル-D-フルクトフラノシドをオイルとして得た(41.9 mg, 収率86%)。

10

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3) 94.21 (C-1), 99.05 (C-1), 104.06 (C-2), 108.30 (C-2)

【産業上の利用可能性】

【0021】

本発明で得られたフルクトフラノシド誘導体は、機能性食品添加物、医薬、農薬、化粧品や試薬などの合成中間体として有用である。