

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4162739号  
(P4162739)

(45) 発行日 平成20年10月8日(2008.10.8)

(24) 登録日 平成20年8月1日(2008.8.1)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C O 7 H</b> 1/00	<b>(2006.01)</b>	C O 7 H	1/00
<b>C O 7 H</b> 15/04	<b>(2006.01)</b>	C O 7 H	15/04 A
<b>C O 7 J</b> 17/00	<b>(2006.01)</b>	C O 7 J	17/00
<b>B O 1 J</b> 31/02	<b>(2006.01)</b>	B O 1 J	31/02 X
		B O 1 J	31/02 1 O 3 X

請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-290472  
 (22) 出願日 平成9年10月7日(1997.10.7)  
 (65) 公開番号 特開平11-116587  
 (43) 公開日 平成11年4月27日(1999.4.27)  
 審査請求日 平成15年3月26日(2003.3.26)

(73) 特許権者 000173924  
 財団法人野口研究所  
 東京都板橋区加賀 1-8-1  
 (72) 発明者 稲津 敏行  
 神奈川県小田原市飯田岡 1 6 5  
 (72) 発明者 山ノ井 孝  
 埼玉県上尾市上町 2 丁目 4 番 1 0 号メゾン  
 雅 A 1 0 1  
 審査官 淵野 留香

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グリコシド誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩の存在下、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアセチル基で置換された糖誘導体とアルコールとを反応させる際、化学量論量未満の三フッ化ホウ素エーテル錯体を共存させることを特徴とするグリコ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希土類塩として、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウムを用いることを特徴とする請求項 1 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

グリコシド誘導体は、医薬品、農薬、化粧品、試薬などとして注目されている。これらの化合物を製造する際に、グリコシル化法は重要である。本発明は、調製が容易なアノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体とアルコールとを、温和な条件下で反応させて、グリコシド誘導体を製造することができる。

【0002】

【従来の技術】

従来、グリコシド誘導体は種々の方法で製造されている。最近、糖供与体の製造上の簡便

さから、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体を用いたグリコシル化法が報告されている。当該反応の内、とりわけ、パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩を活性化剤として用いる方法が注目されるに至っている。しかし、パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩の存在下、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアセチル基で置換された糖誘導体とアルコールからグリコシド誘導体は得られない。[Tetrahedron Lett., 34, 2791 (1993)参照] この1-0-アセチル体からグリコシド誘導体を製造する方法としては、アルコールを、不安定ではあるが反応性の高いトリメチルシリルエーテル体に変換した基質を用いる方法が知られている。[Chem. Lett., 1991, 985及びChem. Lett., 1991, 533参照] また、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がメトキシアセチル基で置換された糖誘導体からグリコシド誘導体を製造する方法も知られているが、この方法ではトリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III)の存在下、加熱条件下という過酷な条件でアルコールと反応させ、グリコシドを製造している。[Tetrahedron Lett., 34, 2791 (1993)参照]

10

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された誘導体とアルコールとを反応させ、グリコシド誘導体を製造することは容易ではなく、工業的に困難である。そこで、温和な条件下、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体とアルコールを反応させてグリコシド誘導体を収率良く製造出来る新たな製造法の開発が課題である。

20

**【0004】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは前記の事情に鑑み鋭意研究した結果、従来法のパーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩を用いる反応系に三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加すると、驚くべきことに、グリコシドが収率良く得られることを見出した。すなわち、三フッ化ホウ素エーテル錯体に、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体のグリコシル化反応を大きく促進させる能力があることを見出し、本発明に到達した。

30

**【0005】****【発明の実施の形態】**

以下、本発明を詳細に説明する。

**【0006】**

本発明の原料の1つに使用するアノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体は、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を用いることができる。また、これらの糖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。アノマー水酸基の保護基としては、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。

40

**【0007】**

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。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、1,2:3,4-ジ-0-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。

**【0008】**

50

パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩を構成するパーフルオロアルキルスルホン酸及び希土類金属は周知のものを使用することができる。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を挙げることができる。希土類金属としては、イッテリビウム、イットリウム、ランタン等を挙げることができる。

【0009】

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、グリコ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。

10

【0010】

パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩の存在下、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体とアルコールとを反応させる際に、三フッ化ホウ素エーテル錯体を共存させるが、三フッ化ホウ素エーテル錯体の使用量については特に制限はない。通常、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体に対して、0.5~2

20

【0011】

アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体およびアルコールの使用量については特に制限はない。アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導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、アルコールをアノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖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。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。

30

【0012】

パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩の使用量についても特に制限はない。通常、アノマー位がヘミアセタール結合している糖のアノマー位の水酸基の水素がアシル基で置換された糖誘導体に対して5~300モル%用いることができるが、好ましくは30~150モル%で使用する。

【0013】

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

【0014】

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。

40

【0015】

【実施例1】

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III)165.3 mg (0.27 mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート186.3 mg (0.32 mmol)と3-コレスタノール103.3 mg (0.27 mmol)を4 mlのジクロロメタンに溶解する。これに、0.040M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジクロロメタン溶液を0.20 ml (0.0080 mmol)加え、2時間室温で攪拌したのちに、5%炭酸水素ナトリウム溶液10 mlとクロロホルムを10 mlを加えて反応を停止する。

50

反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無機塩を濾過したのちに、有機溶媒を減圧下除去し、濃縮物を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/6）で精製を行い、目的の3-コレスタニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドを204.3 mg、収率92%で得た。<sup>13</sup>C NMR =94.8 (C-1), 102.0 (C-1)。

【0016】

【実施例2】

【実施例1】と同様に、6 mlジクロロメタンとアセトニトリル混合溶媒（1/1）中、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム（III）148.3 mg（0.24 mmol）、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート167.0 mg（0.29 mmol）、3-コレスタノール92.7 mg（0.24 mmol）及び0.040M三フッ化ホウ素エーテル錯体のアセトニトリル溶液0.18 ml（0.0072 mmol）を用いて反応を行ったところ、目的の3-コレスタニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドが151.3 mg、収率76%で得られた。

【0017】

【実施例3】

【実施例1】と同様に、4 mlベンゼン中、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム（III）152.2 mg（0.25 mmol）、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート171.6 mg（0.29 mmol）と3-コレスタノール95.3 mg（0.25 mmol）及び0.079M三フッ化ホウ素エーテル錯体のベンゼン溶液を0.095 ml（0.0075 mmol）を用いて反応を行ったところ、目的の3-コレスタニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドが168.0 mg、収率82%で得られた。

【0018】

【実施例4】

【実施例1】と同様に、4 mlジエチルエーテル中、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム（III）160.7 mg（0.26 mmol）、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート181.5 mg（0.31 mmol）と3-コレスタノール100.4 mg（0.26 mmol）及び0.040M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジエチルエーテル溶液を0.20 ml（0.0080 mmol）を用いて反応を行ったところ、目的の3-コレスタニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドを119.7 mg、収率55%で得た。

【0019】

【実施例5】

【実施例1】と同様に、4 mlジクロロメタン中、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム（III）159.8 mg（0.26 mmol）、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート180.3 mg（0.31 mmol）とメチル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシド119.7 mg（0.26 mmol）及び0.040M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジクロロメタン溶液を0.20 ml（0.0080 mmol）を用いて反応を行ったところ、目的のメチル 6-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドが225.8 mg、収率89%で得られた。<sup>13</sup>C NMR =54.9 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>)。

【0020】

【実施例6】

【実施例1】と同様に、4 mlジクロロメタン中、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム（III）15.0 mg（0.030 mmol）、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル アセテート115.0 mg（0.20 mmol）と3-コレスタノール101.4 mg（0.26 mmol）及び0.040M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジクロロメタン溶液を0.20 ml（0.0080 mmol）を用いて反応を行ったところ、目的の3-コレスタニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドが110.6 mg、収率67%で

得られた。 $^{13}\text{C}$  NMR =94.8 (C-1), 102.0 (C-1).

【0021】

【実施例7】

【実施例1】と同様に、4 mlジクロロメタン中、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III) 50.6 mg (0.082 mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル メトキシアセテート 166.7 mg (0.27 mmol) と n-オクタノール 42.7 mg (0.33 mmol) および 0.040 M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジクロロメタン溶液を 0.20 ml (0.0080 mmol) を用いて反応を行ったところ、目的の n-オクチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドが 156.6 mg、収率 88% で得られた。 $^{13}\text{C}$  NMR =96.8 (C-1), 103.6 (C-1).

10

【0022】

【発明の効果】

本発明は、医薬品、農薬、化粧品、試薬などとして注目されているグリコシド誘導体を、穏和な条件下、副生物も少なく効率良く製造することができるため、その工業的価値は大である。

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 J. Inanaga, et al, "Lanthanoid(III) Triflates as New Glycosylation Catalysts. Selective and Efficient Activation of 1-O-Metoxycetyl Sugars", Tetrahedron Letters, 1993, 34, 17, p.2791-2794  
日本化学会編、第4版 実験化学講座26 有機合成VIII、丸善株式会社、1992年4月6日、267-330頁  
S. Hosono, et al, "A New Glycosylation Procedure Utilizing Rare Earth Salts and Glycosyl Fluorides, with or without the Requirement of Lewis Acids", J. Org. Chem., 1995, 60, 1, p.4-5  
Carbohydrate Research 127(1984)p27-33

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07H

CA(STN)

REGISTRY(STN)