

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-314260

(P2005-314260A)

(43) 公開日 平成17年11月10日(2005.11.10)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07D 493/14**  
**A61K 31/352**  
**A61P 17/00**  
**A61P 29/00**  
**A61P 37/08**

F I

C07D 493/14  
A61K 31/352  
A61P 17/00  
A61P 29/00  
A61P 37/08

テーマコード (参考)

4C062  
4C063  
4C071  
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-132592 (P2004-132592)

(22) 出願日

平成16年4月28日 (2004.4.28)

(71) 出願人 503360115

独立行政法人科学技術振興機構  
埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(74) 代理人 100110249

弁理士 下田 昭

(74) 代理人 100113022

弁理士 赤尾 謙一郎

(72) 発明者 辻 邦郎

静岡県静岡市池田1375-11

(72) 発明者 田中 圭

静岡県静岡市国吉田6-13-27-308

(72) 発明者 糠谷 東雄

静岡県静岡市草薙杉道1-5-5

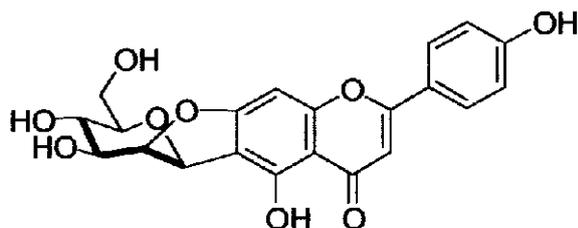
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フラボンC配糖体の製法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】アトピー性皮膚炎薬の有効成分等として有用なフラボンC配糖体の新規な製法を提供する。

【解決手段】非プロトン性溶媒中で、ルイス酸触媒の存在下で、ベンゼン環に糖類を結合させる第1段階、非プロトン性溶媒中で、糖とベンゼン環の結合化合物をアゾジカルボン酸アシド等と反応させる第2段階を経て下記化学式で表されるフラボンC配糖体の製法である。



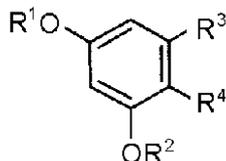
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

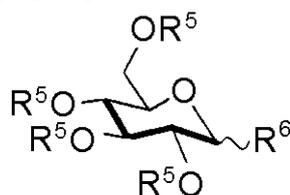
非プロトン性溶媒中で下式（化 1）

## 【化 1】



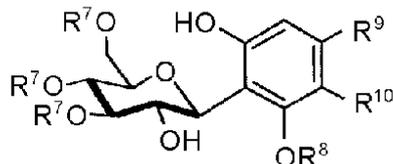
（式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>3</sup> は水酸基、保護された水酸基、エーテル基又はエステル基を表し、R<sup>4</sup> は水素原子又はカルボニル基を表し、R<sup>3</sup> がエーテル基であって R<sup>4</sup> がカルボニル基である場合は R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は置換基を有していてもよい環を形成してもよい。）で表される化合物と下式（化 2）

## 【化 2】



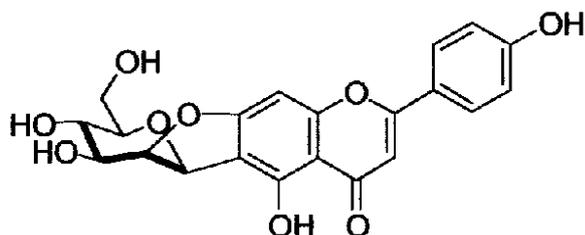
（式中、R<sup>5</sup> はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>6</sup> はハロゲン原子又は -O-C(=NH)-CX<sub>3</sub>（式中、X はハロゲン原子を表す。）を表し、その配置は ても てもよい。）で表される化合物とをルイス酸触媒の存在下で反応させる第 1 段階、及び非プロトン性溶媒中で下式（化 3）

## 【化 3】



（式中、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>9</sup> は水酸基、保護された水酸基、エーテル基又はエステル基を表し、R<sup>10</sup> は水素原子又はカルボニル基を表し、R<sup>9</sup> がエーテル基であって R<sup>10</sup> がカルボニル基である場合は R<sup>9</sup> と R<sup>10</sup> は置換基を有していてもよい環を形成してもよい。）で表される化合物をアゾジカルボン酸アミド又はアゾジカルボン酸エステル及びトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンの存在下又はホスホラン類の存在下で反応させる第 2 段階を含む下式（化 4）

## 【化 4】

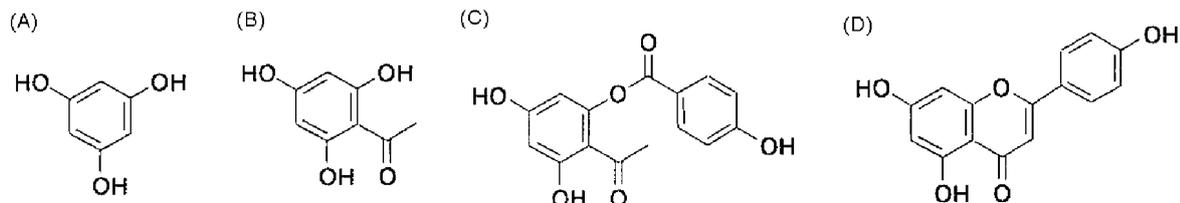


で表されるフラボン C 配糖体の製法。

## 【請求項 2】

前記一般式（化 1）で表される化合物が下記のいずれかの化合物である請求項 1 に記載の製法。

## 【化 5】



(式中、水酸基は保護されていてもよい。)

## 【請求項 3】

下記いずれかの反応の組み合わせで行われる請求項 2 に記載の方法 (但し、水酸基の保護反応及び水酸基の脱保護反応は省略する。)

(1) 出発物質として化 5 (A) を用いて、順にカルボニル基の導入反応、第 1 段階、4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、環化反応、及び第 2 段階を行う。

(2) 出発物質として化 5 (A) を用いて、順に第 1 段階、第 2 段階、カルボニル基の導入反応、4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、及び環化反応を行う。

(3) 出発物質として化 5 (A) を用いて、順にカルボニル基の導入反応、4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、環化反応、第 1 段階、及び第 2 段階を行う。

(4) 出発物質として化 5 (B) を用いて、順に第 1 段階、4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、環化反応、及び第 2 段階を行う。

(5) 出発物質として化 5 (B) を用いて、順に第 1 段階、第 2 段階、4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、及び環化反応を行う。

(6) 出発物質として化 5 (B) を用いて、順に 4 - ヒドロキシフェニル基の導入反応、環化反応、第 1 段階、及び第 2 段階を行う。

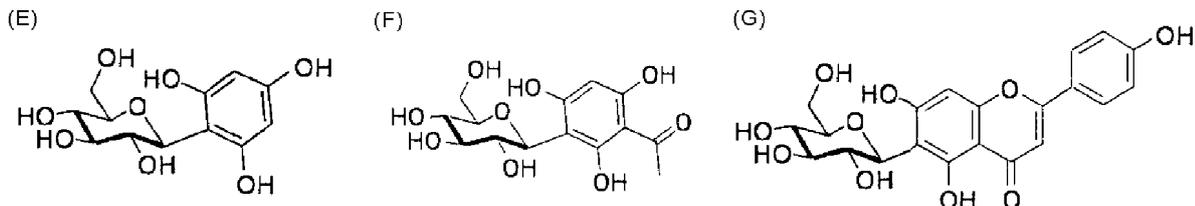
## 【請求項 4】

前記 (1) の方法で行われる請求項 3 に記載の製法。

## 【請求項 5】

下記一般式 (化 7) のいずれかで表される化合物。

## 【化 7】



(式中、水酸基は保護されていてもよい。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

この発明は、アトピー性皮膚炎薬の有効成分等として有用なフラボン C 配糖体の新規な製法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

現在アトピー性皮膚炎に対して使用されている唯一の薬剤と言っても過言ではないステロイド類は、対症療法的に使用されるのみであり、かつ極めて重篤な副作用を有することも良く知られている。現在のところこれらの薬剤に取って代わる新規な薬物は知られておらず、その開発は急務の課題となっている。

一方、フラボン c 配糖体 (OTAC) が抗アレルギー作用を示すことが知られているが (特許文献 1)、これは烏龍茶から単離された物質であり 800 μg ほど単離するために 248 L もの烏龍茶を必要とし、その精製も困難を極める。そのため、現在のところ、その量的確保が最大の技術的問題点となっている。

10

20

30

40

50

【特許文献 1】特開 2004-35474

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

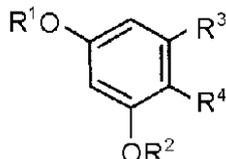
本発明者らは、一般的市販薬剤から、配糖体 O C 転位反応、光延反応を効果的に利用して、OTAC を合成する新規な方法を開拓し、OTAC の量的確保を可能にした。

【課題を解決するための手段】

【0004】

即ち、本発明は、非プロトン性溶媒中で下式(化1)

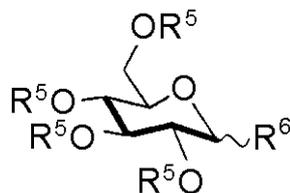
【化1】



10

(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>3</sup> は水酸基、保護された水酸基、エーテル基又はエステル基を表し、R<sup>4</sup> は水素原子又はカルボニル基を表し、R<sup>3</sup> がエーテル基であって R<sup>4</sup> がカルボニル基である場合は R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は置換基を有していてもよい環を形成してもよい。) で表される化合物と下式(化2)

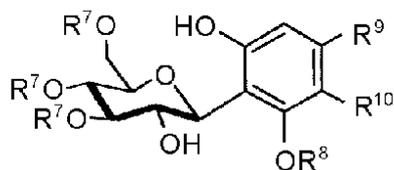
【化2】



20

(式中、R<sup>5</sup> はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>6</sup> はハロゲン原子又は -O-C=NH-CX<sub>3</sub> (式中、X はハロゲン原子を表す。) を表し、その配置は ても てもよい。) で表される化合物とをルイス酸触媒の存在下で反応させる第1段階、及び非プロトン性溶媒中で下式(化3)

【化3】

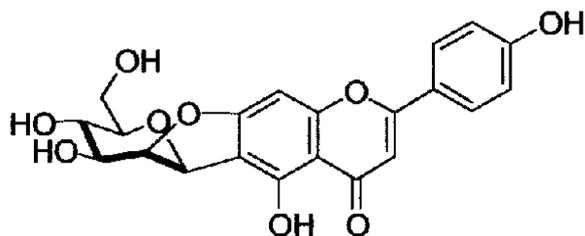


30

(式中、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表し、R<sup>9</sup> は水酸基、保護された水酸基、エーテル基又はエステル基を表し、R<sup>10</sup> は水素原子又はカルボニル基を表し、R<sup>9</sup> がエーテル基であって R<sup>10</sup> がカルボニル基である場合は R<sup>9</sup> と R<sup>10</sup> は置換基を有していてもよい環を形成してもよい。) で表される化合物をアゾジカルボン酸アミド又はアゾジカルボン酸エステル及びトリアルキルホスフィン又はトリアルキルホスフィンの存在下又はホスホラン類の存在下で反応させる第2段階を含む下式(化4)

40

## 【化4】



で表されるフラボンC配糖体の製法である。

## 【発明の効果】

10

## 【0005】

本発明は、新規な抗アトピー性皮膚炎薬OTACに関するものであり、アレルギー疾患治療分野における学術的な効果は極めて大きい。また、本発明により得られるOTAC及び合成中間体が新規な治療薬の開発に直接結びついた場合、学術的な意義のみでなく、医療上の貢献度、さらには経済的な波及効果も計り知れないものとなることが期待される。

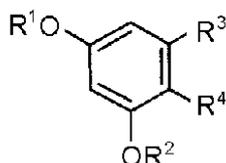
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0006】

本発明の製法では下式(化1)

## 【化1】

20



で表される化合物を用いる。

$R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子又は水酸基の保護基を表す。この保護基として、例えば、ベンジル基(Bn)、アルキル基(メチル基、MOM基等)、TES基、TBDMMS基、TBDPS基、TIPS基等のシリル基等のエーテル系の保護基、アセチル基等のエステル基系の保護基が挙げられる。

## 【0007】

30

$R^3$  は水酸基、保護された水酸基、エーテル基又はエステル基を表す。

このエーテル基は一般式  $-O-R^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、この炭化水素基としてアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は及びアラルキル基が挙げられ、この置換基として水酸基、保護された水酸基又はアルコキシル基が挙げられる。

このエステル基は一般式  $-OCOR^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、この炭化水素基としてアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は及びアラルキル基が挙げられ、この置換基として水酸基、保護された水酸基又はアルコキシル基が挙げられる。) で表される。

$R^4$  は水素原子又はカルボニル基を表す。このカルボニル基は一般式  $-COR^{13}$  (式中、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、この炭化水素基としてアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は及びアラルキル基が挙げられ、この置換基として水酸基、保護された水酸基又はアルコキシル基が挙げられる。) で表される。

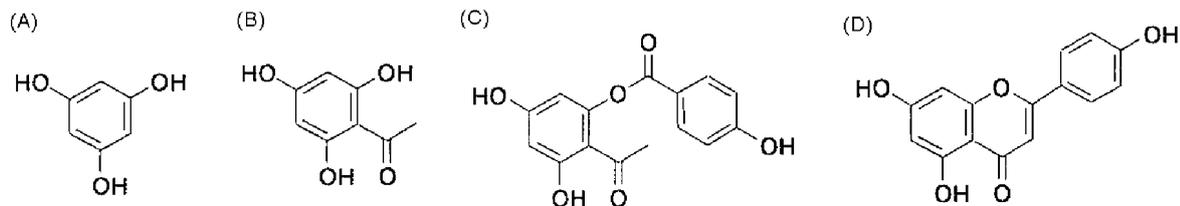
40

$R^3$  がエーテル基であって  $R^4$  がカルボニル基の場合は  $R^3$  と  $R^4$  は置換基を有していてもよい環、例えば、5員環又は6員環、好ましくは6員環を形成してもよい。この置換基は上記と同様である。

## 【0008】

このような一般式(化1)で表される化合物として下記のような化合物が挙げられる。

## 【化5】



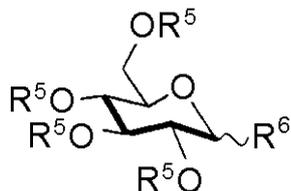
(式中、水酸基は保護されていてもよい。)

## 【0009】

また本発明の製法では下式(化2)

10

## 【化2】



で表される化合物を用いる。

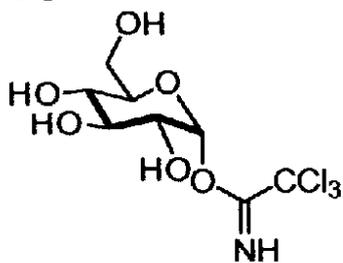
$R^5$  はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表す。

$R^6$  はハロゲン原子又は  $-O-C=NH-CX_3$  (式中、Xはハロゲン原子、好ましくは塩素原子又はフッ素原子を表す。)を表し、これらの配置は 20

## 【0010】

このような一般式(化2)で表される化合物として下記のような化合物が挙げられる。

## 【化6】



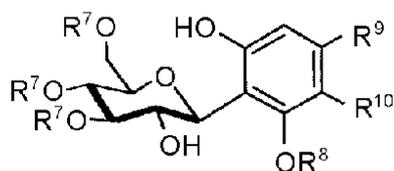
30

(式中、水酸基は保護されていてもよい。)

## 【0011】

また本発明の製法では下式(化3)

## 【化3】



40

で表される化合物を用いる。

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ同じであっても異なってもよく水素原子又は水酸基の保護基を表す。

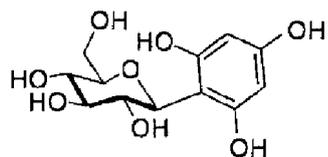
$R^9$  は上記  $R^3$  と同様に定義され、 $R^{10}$  は上記  $R^4$  と同様に定義される。

## 【0012】

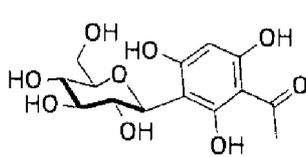
このような一般式(化3)で表される化合物として下記のような化合物が挙げられる。

## 【化7】

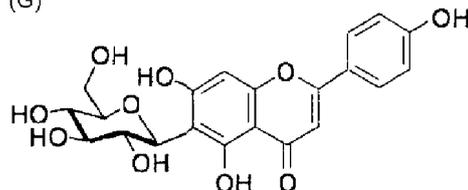
(E)



(F)



(G)



(式中、水酸基は保護されていてもよい。)

## 【0013】

本発明の製法は、非プロトン性溶媒中で上記一般式(化1)で表される化合物と上記一般式(化2)で表される化合物とをルイス酸触媒の存在下で反応させる第1段階、及び非プロトン性溶媒中で上記一般式(化3)で表される化合物をアゾジカルボン酸アミド又はアゾジカルボン酸エステル及びトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンの存在下又はホスホラン類の存在下で反応させる第2段階から成る。

10

## 【0014】

第1段階はベンゼン環に糖鎖を結合させる反応である。

非プロトン性溶媒としては、ベンゼン、THF等が挙げられる。

非プロトン性溶媒中の一般式(化1)で表される化合物の濃度は好ましくは0.01~1.0Mであり、これに一般式(化2)で表される化合物をほぼ化学量論量加えることが好ましい。

20

ルイス酸触媒としては、 $MY_n$ で表されるルイス酸(式中、MはB、Al、Sn、Ti、TMS、Cu、Zn、Fe、又はSc等のランタノイド元素を表し、Yはハロゲン原子、OAc、OCOCF<sub>3</sub>、ClO<sub>4</sub>、SbF<sub>6</sub>、PF<sub>6</sub>又はOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>を表し、nは1~6程度の整数を表す。)を用いることができる。

溶媒中のルイス酸触媒の濃度は通常0.001~1.0M、好ましくは0.01~0.1Mである。

反応温度は通常-40~100、好ましくは-20~30で行われる。

この段階の反応により上記一般式(化7)で表される有用な中間体が生成する。

## 【0015】

第2段階は光延反応と呼ばれる反応(Tetrahedron Letters, 36, 2529 (1995))である。

30

非プロトン性溶媒としては、ベンゼン、THF等が挙げられる。

一般式(化3)で表される化合物の少なくとも糖の2位とベンゼン環上の糖の結合位置のオルト位の水酸基、好ましくはこれらの水酸基のみが保護されていないことを要する。

非プロトン性溶媒中の一般式(化3)で表される化合物の濃度は好ましくは0.01~0.1Mである。

この反応はアゾジカルボン酸アミド又はアゾジカルボン酸エステル及びトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンの存在下又はホスホラン類の存在下で行う。アゾジカルボン酸アミドとしては、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)等が挙げられ、アゾジカルボン酸エステルとしては、ジエチルアゾジカルボキシレート等が挙げられ、トリアルキルホスフィンとしては、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられ、トリアリールホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。ホスホラン類としては、cyanomethylenetri-n-butylphosphorane(東京化成製)が挙げられる。

40

これらは反応物(一般式(化3)で表される化合物)に対して1当量以上用いることが好ましい。

反応温度は通常10~100、好ましくは20~80である。

## 【0016】

本発明の製法は、上記の第1段階とその後の第2段階とを主反応として含むことを特徴とするが、これら反応の前後や最終生成物(フラボンC配糖体(OTAC))を生成するまでの間に公知の反応を適宜加えてもよい。そのような反応として、(A)カルボニル基の導入反応、(B)4-ヒドロキシフェニル基の導入反応、(C)環化反応、(D)水酸

50

基の保護、(E)水酸基の脱保護反応等が挙げられる。これらの反応は本発明の特徴的な部分ではなく、一般的な方法に従って行えばよく、以下その一般的な方法を挙げるが、これらに限定されない。

(A)カルボニル基の導入反応は、ルイス酸の存在下で酢酸を脱水条件下で付加する。酢酸の代わりに $\text{CH}_3\text{COCl}$ 、 $\text{CH}_3\text{COBr}$ 又は無水酢酸を用いてもよい。ルイス酸としては $\text{BF}_3$ が一般的に用いられる。またこの反応は非プロトン性溶媒中で行うことがより好ましい。

(B)4-ヒドロキシフェニル基の導入反応は、4-ヒドロキシ安息香酸(又はこのハライド若しくは無水物や水酸基が保護されたものでもよい。)を非プロトン溶媒中の脱水条件下で縮合剤(DCC等)と共に用いて行うのが一般的である。

(C)環化反応は、塩基( $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOH}$ 等)を用いて加熱条件下(約100 程度)で行うのが一般的である。 10

(D)水酸基の保護は、塩基性条件(トリアルキルアミンや $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等の無機塩の存在下)の非プロトン性溶媒中の脱水条件下で行うのが一般的である。

(E)水酸基の脱保護反応は、保護基にもよるが、保護基がシリル基やアルキル基等の場合には酸性条件下、ベンジル基等では触媒的水素化条件(例えば、Pd触媒を加えた水素ガス存在下で行う。)又は $\text{F}^-$ イオン存在下で行うのが一般的である。

#### 【0017】

本発明のフラボンC配糖体(OTAC)の製法として、上記の反応を組み合わせることができる。このような手順として具体的には以下のような組み合わせが挙げられる。

(但し、(D)水酸基の保護反応及び(E)水酸基の脱保護反応は適宜必要に応じて組み込めばよいため省略する。)但し、本発明の方法はこれらに限定されない。 20

(1)出発物質として化5(A)を用いて、順に(A)、第1段階、(B)、(C)、第2段階を行う。

(2)出発物質として化5(A)を用いて、順に第1段階、第2段階、(A)、(B)、(C)を行う。

(3)出発物質として化5(A)を用いて、順に(A)、(B)、(C)、第1段階、第2段階、を行う。

(4)出発物質として化5(B)を用いて、順に第1段階、(B)、(C)、第2段階を行う。

(5)出発物質として化5(B)を用いて、順に第1段階、第2段階、(B)、(C)を行う。 30

(6)出発物質として化5(B)を用いて、順に(B)、(C)、第1段階、第2段階、を行う。

これらの中で効率的かつ大量にOTACが得られるため(1)が好ましい。

#### 【0018】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。  
製造例 1

Methyl 4-hydroxyphenylbenzoate (500 mg, 3.3 mmol、市販、和光純薬(株)、特級)と炭酸カリウム(900 mg, 6.6 mmol)、アセトン(5.0 mL)の混合物にchloromethylmethylether(5.0 mL, 6.0 mmol)を加え、アルゴン気流下室温にて72時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1)にて精製し、無色油状物質の化合物8(Methyl 4-methoxymethoxybenzoate)を得た(514 mg, 85%,  $R_f = 0.48$ , ヘキサン-酢酸エチル、3:1)。生成物の分析データと反応式を下に示す。 40

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2 H), 7.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H).

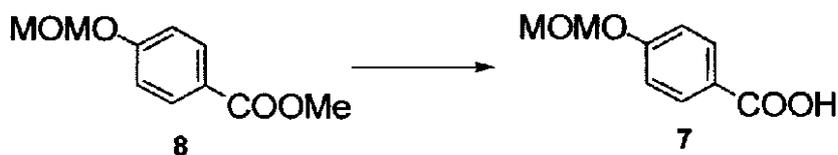
## 【化 8】



## 【0019】

アルゴン気流下、化合物 8 (514 mg, 2.6 mmol)、25% NaOH 水溶液 (5.0 mL)、エタノール (5.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N HCl 溶液にて中和後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して結晶性の残渣を得た。粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して化合物 7 (4-Methoxymethoxybenzoic acid) を白色針状晶として得た (303 mg, 65%, Rf=0.14, ヘキサン:酢酸エチル、3:1)。生成物の分析データと反応式を下に示す。  
 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H).

## 【化 9】

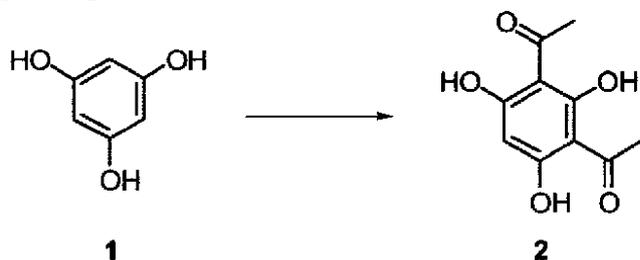


## 【実施例 1】

## 【0020】

アルゴン気流下、0 にて 1,3,5-ベンゼントリオール (東京化成工業 (株)、5.0 g, 40 mmol) に  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$  (アルドリッチ (株)、20 mL) を加え、100 にて 3 時間攪拌した。反応液を KOAc 水溶液 (250 mL) に加え、生じた橙黄色結晶をろ過し、MeOH と水の混合溶液から再結晶を行うことで化合物 2 (2,6-Diacetylphloroglucinol) を淡黄色結晶として得た (5.8 g, 68%)。生成物の分析データと反応式を下に示す。  
 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ): 5.90 (s, 1H), 2.63 (s, 6H).

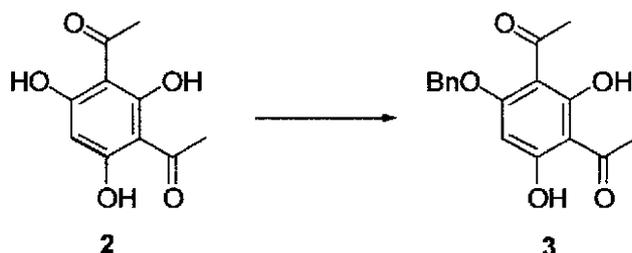
## 【化 10】



## 【0021】

化合物 2 (2,6-Diacetylphloroglucinol) (2.0 g, 9.5 mmol) と炭酸カリウム (和光純薬 (株) 一級、1.58 g, 14.3 mmol) を DMF (和光純薬 (株) 特級、10 mL) 中で攪拌し、BnBr (和光純薬 (株) 一級、1.7 mL, 14.3 mmol) を加え、60 にて 4.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を KOAc 水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、黄色結晶として化合物 3 (2,4-Diacetyl-5-benzyloxyresorcinol) (1.66 g) を得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。  
 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.5-7.1 (m, 5H), 6.01 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

## 【化 1 1】

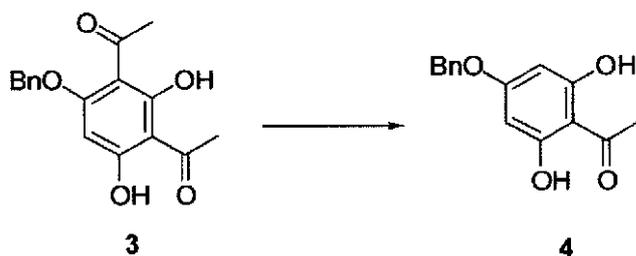


## 【0 0 2 2】

化合物3 (2,4-Diacetyl-5-benzyloxyresorcinol) (1.66 g) を 1N NaOH 水溶液 (25 mL) に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液を Et<sub>2</sub>O (50 mL) で 3 回洗浄した後、1N HCl 水溶液にて pH2 にした。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、クロロホルムとヘキサンの混合溶液から再結晶を行うことで化合物4 (4-Benzyloxy-2,6-dihydroxyacetophenone) (364 mg) を淡橙色結晶として得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.5-7.2 (m, 5H), 5.99 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

## 【化 1 2】

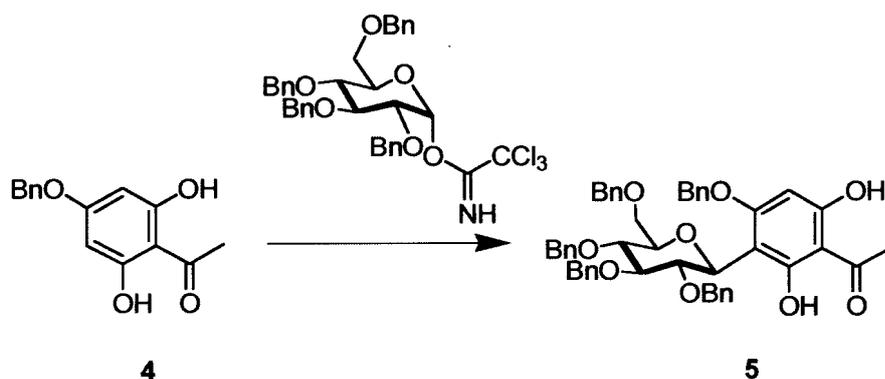


## 【0 0 2 3】

化合物4 (4-Benzyloxy-2,6-dihydroxyacetophenone) (30 mg, 0.12 mmol) と 0-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyloxy)trichloroacetimidate (142 mg, 0.24 mmol) を MS5A (14 mg) が入ったジクロロメタン (5 mL) に溶解させた。この混合溶液を 0 °C に冷却し、TMSOTf (4.5 × 10<sup>-2</sup> mmol, 5.6 μL) を加え室温で 15 時間攪拌した。この反応液を濾過し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し水槽をクロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 12 g, トルエン:酢酸エチル = 9:1) にて精製し、47 mg (7.2 × 10<sup>-2</sup> mmol, 33%) の無色油状物質である化合物5 (4-Benzyloxy-2,6-dihydroxy-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl) acetophenone) を得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.87 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 7.5-7.0 (m, 25 H), 6.04 (s, 1H), 5.2-3.4 (m, 17 H), 2.64 (s, 3H).

## 【化 1 3】



10

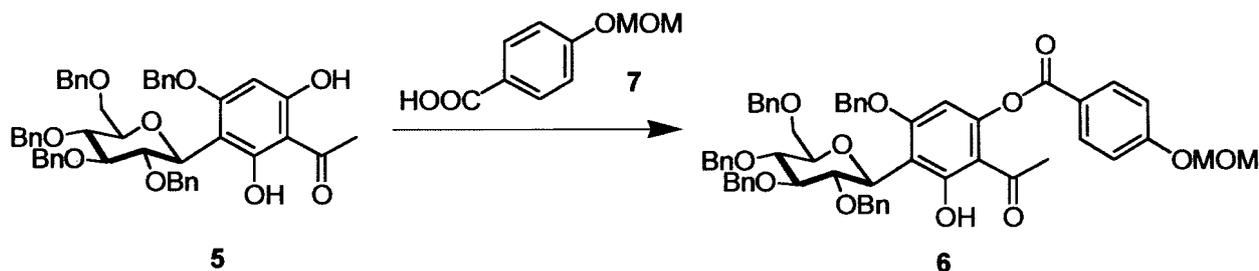
## 【 0 0 2 4】

化合物 5 (4-Benzyloxy-2,6-dihydroxy-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosyl) acetophenone) (435 mg, 3.7 mmol)、製造例 1 で得た化合物 7 (4-Methoxymethoxy benzoic acid) (100 mg, 3.7 mmol)、DCC (和光純薬 (株) 一級、138 mg, 4.4 mmol)、DMAP (和光純薬 (株) 一級、7 mg, 0.37 mmol) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液をアルゴン気流下室温にて 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル、10:1) にて精製し化合物 6 (4-Benzyloxy-2-(4-methoxymethoxy benzoyloxy)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-6-hydroxyacetophenone) (416mg, 79%) を無色油状物質として得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, benzene- $d_6$ ): 14.48 (s, 0.5 H), 13.59 (s, 0.5 H), 8.1-7.9 (m, 2 H), 7.5-6.7 (m, 27 H), 6.20 (s, 0.5 H), 6.10 (s, 0.5 H), 5.4-3.3 (m, 18 H), 2.97 (s, 3 H), 2.22 (s, 1.5 H), 2.18 (s, 1.5 H).

## 【化 1 4】



30

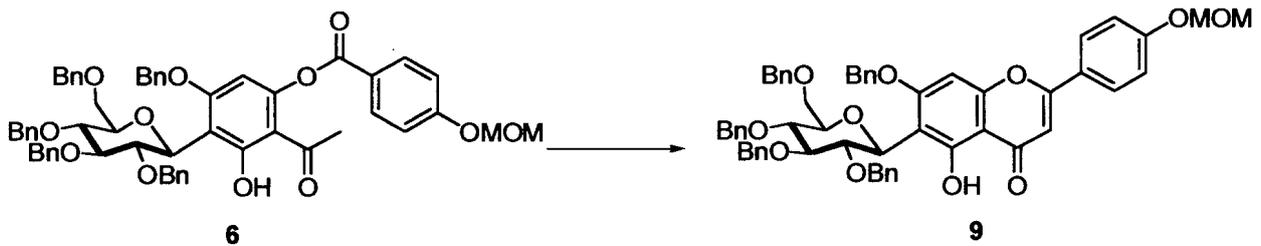
## 【 0 0 2 5】

アルゴン気流下、化合物 6 (4-Benzyloxy-2-(4-methoxymethoxybenzoyloxy)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-6-hydroxyacetophenone) (100 mg, 0.11 mmol)、炭酸カリウム (76 mg, 0.55 mmol)、MS4A (10 mg)、ピリジン (22 mL) の混合物を 1 時間攪拌下還流した。冷後、飽和硫酸銅水溶液を反応液に加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル、9:1) にて精製し化合物 9 (7-Benzyloxy-6-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-4'-methoxy methoxy-4H-1-benzopyran-4-one) (10 mg, 10%) を黄色固体物質として得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

40

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.37 (s, 0.6 H), 13.30 (s, 0.4 H), 7.9-7.7 (m, 2 H), 7.6-6.9 (m, 27 H), 6.62 (s, 0.6 H), 6.57 (s, 0.4 H), 6.47 (s, 0.4 H), 6.40 (s, 0.6 H), 5.3-3.3 (m, 22 H).

## 【化15】

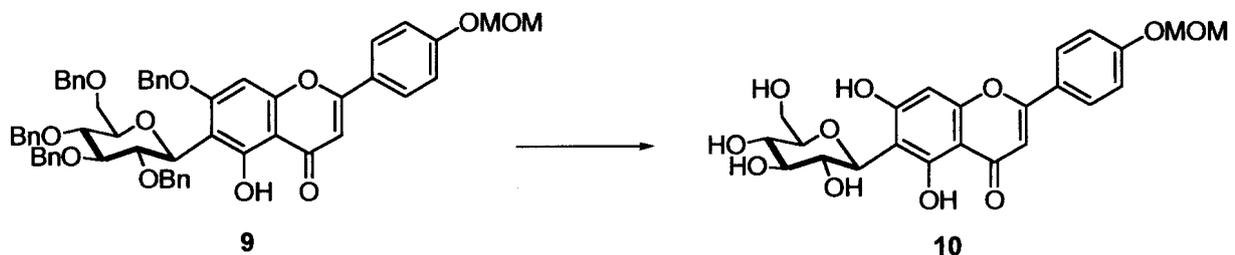


## 【0026】

化合物9 (7-Benzyloxy-6-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-4'-methoxy-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one) (10 mg, 11 μmol)、Pd(OH)<sub>2</sub> (アクロス(株)、2.2 mg)、エタノール(2.0 mL)の混合物を水素常圧気流下、35℃にて3時間攪拌した。反応液をろ過後、濾液を減圧下濃縮し、化合物10 (6-β-D-Glucopyranosyl-5,7-dihydroxy-4'-methoxymethoxy-4H-1-benzopyran-4-one) (5.0 mg, 95%)を淡黄色アモルファスとして得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.2-3.3 (m, 7 H), 3.48 (s, 3 H).

## 【化16】

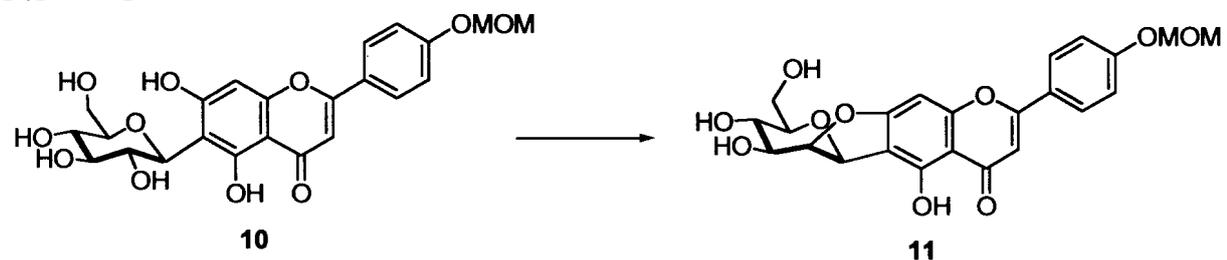


## 【0027】

アルゴン気流下、化合物10 (6-β-D-Glucopyranosyl-5,7-dihydroxy-4'-methoxymethoxy-4H-1-benzopyran-4-one) (5.0 mg, 11 μmol)、TMAD (1,1'-azobis(N,N-dimethylformamide)、東京化成工業(株)) (2.2 mg, 13 μmol)の混合物にTHF (1.0 mL)を加え、室温にて10分攪拌後、TBP (tri-n-butylphosphine、和光純薬(株)一級、3.2 μL, 13 μmol)を滴下し、30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を直接短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム、1:5)にて精製し、化合物11 (5,8,9-trihydroxy-7-hydroxymethyl-4'-methoxymethoxy [5'',6'':5',4'] dihydrofurano[2',3':7,6]-4H-1-benzopyran-4-one) (3.0 mg, 60%)を無色油状物質として得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.25-3.0 (m, 10 H).

## 【化17】

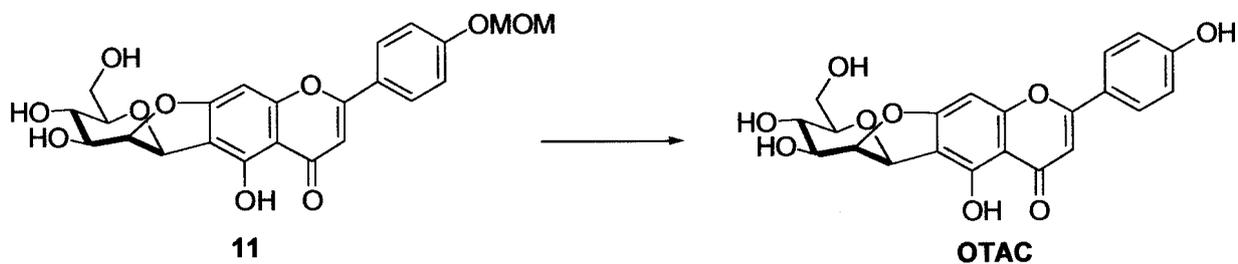


## 【0028】

化合物11 (5,8,9-trihydroxy-7-hydroxymethyl-4'-methoxymethoxy [5'',6'':5',4'] dihydrofurano [2',3':7,6]-4H-1-benzopyran-4-one) (3.0 mg, 7  $\mu$ mol) のメタノール (1 mL) 溶液に  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.1 mL) を加え、室温にて30分攪拌後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム、1:5) にて精製し、2.0 mg (18  $\mu$ mol, 69%) のOTAC (5,8,9-trihydroxy-7-hydroxymethyl-4'-hydroxypyran- [5'',6'':5',4'] dihydrofurano [2',3':7,6]-4H-1-benzopyran-4-one) を無色アモルファスとして得た。生成物の分析データと反応式を下に示す。

$^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ): 184.8, 168.0, 167.0, 161.0, 128.5, 116.8, 113.0, 107.0, 103.0, 94.5, 87.6, 79.9, 72.3, 71.2, 67.3, 60.9.

【化18】



10

20

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 309/10	C 0 7 D 309/10	
C 0 7 D 407/04	C 0 7 D 407/04	

(72)発明者 古田 巧

静岡県静岡市清水折戸 5 1 9 - 1 - 4 0 3

Fターム(参考) 4C062 AA18

4C063 AA01 BB01 CC79 DD78 EE05

4C071 AA01 AA08 BB02 BB05 CC13 DD40 EE05 FF17 GG03 HH05

HH08 JJ01 KK01 LL01

4C086 AA01 AA04 CA01 MA01 MA04 NA20 ZA89 ZB11 ZB13