(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 471/04

(45) 공고일자 1998년12월01일
(11) 등록번호 특0160136
(24) 등록일자 1998년08월17일

(21) 출원번호 특1991-003856
(22) 출원일자 1991년03월11일
(65) 공개번호 특1991-016749
(43) 공개일자 1991년11월05일

(30) 우선권주장 492,507 1990년03월12일 미국(US)
(73) 특허권자 메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 게리 디. 스트리트
미합중국 45215 오하이오주 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110
(72) 발명자 피터 비아죠 안제베노
미합중국 46077 인디아나주 자이언스빌 거버너스 레인 1240
폴 티모씨 안젤
미합중국 46268 인디아나주 인디아나폴리스 토론토 코트 3614
로라 진 크리머
미합중국 46234 인디아나주 인디아나폴리스 레이스웨이 로드 4810
(74) 대리인 장수길, 김성택

심사관 : 김혜원

(54) 카스타노스퍼민의 제조방법

요약

본 발명은, 카스타노스퍼민을 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤으로부터 출발하여 제조하는 방법에 관한 것이다. 2개의 부가적인 탄소를 에틸 아세테이트 및 강염기를 사용하여 출발 물질에 첨가하고 이결과 형성된 환식 헤미케탈을 일련의 환원을 시키는 동안 보호기가 제거되어 카스타노스퍼민으로 된다. 치환된 히드록시피롤리디논 및 치환된 히드록시피롤리딘은 이 방법에 있어서 중간 생성물로 얻을 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

카스타노스퍼민의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

카스타노퍼민은 천연적으로 발생하는 인돌리지딘 알칼로이드 배당체의 효소적인 가수분해를 저해하는 것으로 밝혀졌다. 이 화합물은 또한 항암, 항바이러스 및 항AIDS 작용들을 하는 것으로 보고되었다. 그 밖에, 카스타노스퍼민의 에스테르 및 글리코실 유도체도 또한 문헌(유럽 특허출원 제0 297 534호 참조)에 기재되어 있는데 이 화합물은 소화효소의 저해제로서 작용하며 당뇨병의 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다.

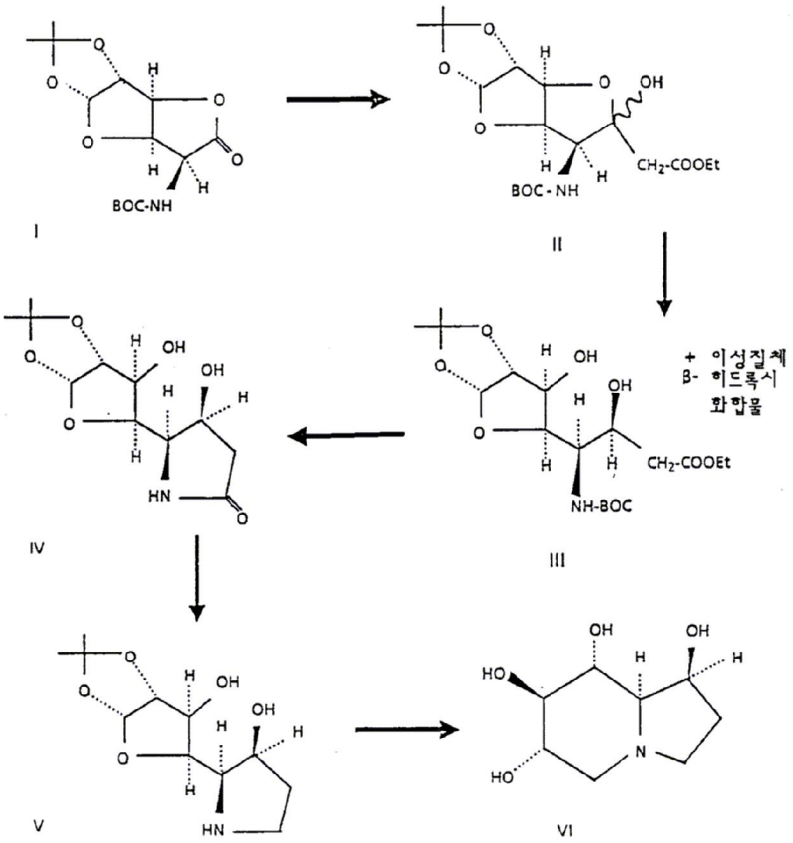
카스타노스퍼민은 처음에는 그의 천연 원(原)으로부터 추출하여 얻었는데, 이 방법으로는 킬로그람 단위의 양으로 얻을 수 있다. 그러나 이 방법은 비용이 많이 들고, 식물원의 이용가능성에 의해 한정된다. 보다 최근에는 버노타스(Bernotas)등, Tetrahedron Letters, 25, 165(1984); 세토이(Setoi)등, Tetrahedron Letters, 26, 4617(1985); 하마나(Hamana)등, J. Org. Chem., 52, 5492(1987); 및 레이몬드(Reymond)등, Tetrahedron Letters, 30, 705(1989)에 기재되어 있는 바와같은 여러가지 상이한 방법에 의해 카스타노스퍼민을 합성적으로 얻고 있다. 이러한 여러가지 방법들은 반응 시간이 너무 길고 수율이 낮거나 또는 바람직하지 못한 입체화학을 갖는 상당량의 중간체 부산물을 분리해야 할 필요가 있다는 점에서 비특이적이거나 또는 다른 결점을 가지고 있다.

따라서, 예를들면, 레이몬드 등은 비록 그들의 방법이 입체선택성이 매우 높다고 강조하였지만, 많은 단계에 있어서의 수율은 열등하다. 그 밖에, 하마나 등은 그의 방법을 현재까지 가장 능률적인 것으로 기술하였지만, 그 방법은 실제로 모든 대규모 합성에서의 사용치가 제한된 오존분해 단계를 이용하고 있다.

따라서 본 발명은 반응시간이 짧으면서도 입체선택성이 매우 높은 새로운 카스타노스퍼민의 합성 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤으로부터 출발하여 카스타노스퍼민을 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 t-BOC 또는 BOC는 t-부톡시카르보닐기를 의미한다.

본 발명의 방법은 다음과 같이 구조적으로 설명할 수 있다:

반응식 1



구체적으로, 본 발명은 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 카스타노스퍼민으로 전환시키는 방법에 관한 것으로 이 방법은, (a) 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤(Ⅰ)을 저온에서 불활성 용매 중의 에틸 아세테이트 및 강 염기와 반응시킴으써 에틸 아세테이트를 락톤의 카르보닐 기에 첨가시켜 β-케토 에스테르의 대응하는 환식 헤미케탈(Ⅱ)을 얻는 단계, (b) 이 헤미케탈을 가압하에 에틸 아세테이트 중의 백금 촉매 상에서 촉매적으로 수소화시켜 β-케토 관능기를 환원시켜 β-히드록시 에스테르(Ⅲ)를 얻는 단계, (c)이 β-히드록시 에스테르를 불활성 용매 중에서 냉각시키면서 포름산으로 처리하여 아민으로부터 보호기를 제거하고 이어서 이 결과 생성된 아민을 염기성화 및 내부 환화시켜 락탐(Ⅳ)을 얻는 단계, (d)이 락탐을 수소화 알루미늄 환원제로 환원시켜 대응하는 피롤리딘(Ⅴ)을 얻는 단계 및 (e) 이 피롤리딘을 먼저 냉각시키면서 트리플루오로 아세트산으로 처리한 다음 가압하에 백금 촉매 상에서 수소화 시켜 카스타노스퍼민(Ⅵ)을 얻는 단계로 이루어진다.

(a)단계에서, 강 염기는 에틸 아세테이트로부터 α-수소를 제거하고 이 결과 생성된 음이온을 락톤 카르보닐의 탄소원자에 첨가 시킨다. 반응에 바람직한 강 염기는 이튬 디이소프로필아민이고, 바람직한 용매는 테트라히드로푸란이다. 반응은 온도가 약 -78℃가 되게 무수 드라이아이스/아세톤 반응조 중에서 냉각시키면서 행한다.

(b)단계의 수소화에 있어서, 2종의 에피머 β-히드록시 에스테르가 형성될 수 있고 약 3기압의 압력에서 에틸 아세테이트 중의 산화 백금을 사용하는 것이 카스타노스퍼민의 합성에 필요한 히드록시 이성질체를 다른 이성질체에 대해 7:2의 비로 형성하는데 좋다. 다른 용매를 사용할 경우, 목적하는 이성질체는 보다 낮은 비율로 얻어지고, 반면에 다른 촉매는 반응을 일으키지 않는다. 수소화물 환원제는 목적하지 않는 히드록시 이성질체를 형성시킨다. 가장 바람직한 조건하에서 조차 이성질체들의 혼합물이 얻어지지만, 얻어진 2종의 이성질체들을 크로마토그래피로 분리할수 있어서 목적하는 이성질체는 여전히 양호한 수율(약79%)로 단리될 수 있다.

아미노기로부터 t-부톡시카르보닐 보호기를 제거하는 화합물(Ⅲ)의 가수분해는, 다른 보통의 가수분해제는 열등하게 작용하기 때문에, 포름산을 사용하여 행한다. 이 가수분해에 의해 실제로 형성된 아민의 포름산염이 제공되고 이 염 용액은 염기성화되어 유리아민으로 전환된다. 이 염기성화에는 컬럼형태의 염기성 이온 교환수지를 사용하는 것이 바람직하다. 유리 아민의 형성과 함께 에스테르 관능기와의 내부 환화가 일어나 대응하는 γ-락탐(Ⅳ)이 생성된다.

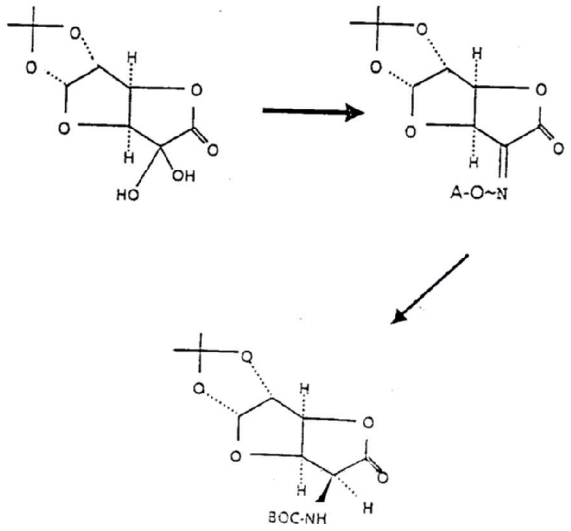
락탐(Ⅳ)의 대응하는 환식 아민 (피롤리딘)(Ⅴ)으로의 환원은 불활성 용매 중에 수소화 알루미늄 환원제를 사용함으로써 달성된다. 테트라히드로푸란과 같은 에테르성 용매중의 수소화 알루미늄 리튬이 이러한 전환에 바람직하다.

케탈 보호기는 냉각하면서 산으로 처리하여 환식 아민(Ⅴ)으로부터 제거한다. 여기에는 약 0℃에서의 트

리플루오로아세트산이 바람직하다. 그결과 생성물은 환식 헤미아세탈이고, 이는 개환된 히드록시 알데히드 형태로 피롤리딘 질소 상으로 재환화되어 제2의 고리(피페리딘 고리)를 생성한다. 이어서 생성된 불포화 이환식 화합물을 약 3기압의 압력에서 용매로서의 물과 암께 탄소 상의 백금과 같은 촉매를 사용하여 가압하에 촉매적으로 수소화시킨다. 이 단계에 의해 천연 카스타노스퍼민과 동일한 카스타노스퍼민(VI)이 생성된다.

앞의 방법에서 출발물질로 사용된 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤은 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤으로부터 다음의 일련의 반응에 의해 얻을 수 있다.

반응식 2



이 방법에서, 5-옥소화합물(수화물형태)을 O-치환 히드록실아민(여기서, A는 O-치환체이다)과 반응시켜 대응하는 5-옥심점을 얻고, 이것을 이어서 t-BOC-무수물의 존재하에 촉매적으로 수소화시켜 목적 화합물을 생성한다. A기는 바람직하게는 벤질 또는 트리메틸실릴이다.

다음의 실시예들은 본 발명을 설명하기 위헤 제시된 것으로 어떤 의미에서든 본 발명을 제한하는 것으로 생각되어서는 안된다.

[실시예 1]

1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 수화물

염화메틸렌 200ml 중의 디메틸 설폭시드 10.7g(0.14mol)의 냉각된 용액(-70℃)에, 염화 메틸렌 50ml중의 염화 옥살릴 8.0ml(0.09mol)용액을, 반응온도를 -55℃이하로 유지할 수 있는 속도로 적가했다. -70℃이하에서 0.5시간동안 교반한 후, 반응온도를 역시 -55℃이하로 유지시키면서 염화 메틸렌 100ml 중의 1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤 10.0g(0.046mol)의 용액을 적가했다. 첨가에는 10분이 소요되었다. -70℃에서 3시간 동안 교반한 후, 역시 온도를 -55℃ 이하로 유지하면서 트리에틸아민 18.0ml(0.13mol)을 적가했다. 이번 첨가에는 5~10분이 소요되었다. 그후 15분이 더 지난후, 냉각조를 제거하고, 물 2.0ml을 첨가한 후, 반응 혼합물을 가온 시켜 주위 온도가 되도록 했다. 에틸 아세테이트 350ml을 첨가하고 생성된 현탁액을 시리카 겔 250ml을 통해 쏟아붓고 에틸아세테이트 500ml로 용출시켰다. 용출물을 농축시켜 조 생성물 10.0g(수율94%)을 얻었다. 시료를 에틸 아세테이트-헥산(1:1)으로부터 재결정화하여 순수한 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 수화물을 무색의 침상물로서 얻었다.

융점 145-148℃,

^{1}H NMR(아세톤-d_6) δ 1.41(s,3,CH_3), 1.57(s,3,CH_3), 4.62(d,1,J=3.1 Hz,H-3), 4.91(d,1,J=3.7 Hz,H-2), 4.98(d,1,J=3.1 Hz, H-4), 5.26(s,1,OH), 6.03(d,1,J=3.7Hz, H-1)

질량 스펙트럼, m/z(상대 강도)215(MH^+-H_2O, 100),185(15), 157(12)

[실시예 2A]

1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤O-벤질옥심

벤젠 40ml 중의 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 수화물 1.85g(7.9mol)의 현탁액에 염산 O-벤질히드록실하민 1.28g(7.9mmol)을 첨가하고, 이 결과 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다(이 기간동안, 히드록실아민 및 출발 물질이 완전히 용해되었다). 이어서 용액을 냉각시키고 용매를 제거했다. 잔류 점성 오일을 실리카 겔 (100ml)상에서 용출제로 에틸 아세테이트-헥산(1:3)을 사용하여 크로마토그래피로 정제시켜 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 O-벤질옥심 2.51g(수율99%)을

정치시에 서서히 고화되는 무색의 점성 오일로서 얻었다. NMR분석에 의해 단일의 옥심 이성질체가 존재하는 것이 나타났다. 분석시료를 벤젠-헥산(1:1)으로부터 재결정화하여 무색의 프리즘으로 얻었다.

융점 83-85℃,

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.36(s,3,CH_3), 1.52(s,3,CH_3),4.86 (d,1,J=3.5 Hz,H-2), 4.91(d,1,J=4.4 Hz,H-3), 5.42('AB'서브스펙트라, 2, J_{AB}=13.7 Hz, CH_2), 5.51(d,1,J=4.4Hz,H-4), 6.00(d,1,J=3.5 Hz,H-1), 7.37(m,5,C_6H_5)

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ26.66, 27.34, 60.02, 72.22, 79.60, 83.15, 83.23, 107.07, 113.71, 128.54, 128.74, 128.83, 135.46, 144.52, 162.96

질량스펙트럼, m/z(상대강도)320(MH^+,100), 262(15), 91(90).

[실시예 2B]

1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 O-(트리메틸실릴)옥심

벤젠 30ml 중의 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 수화물 0.45g(1.9mmol) 및 O-(트리메틸실릴)히드록실아민 0.24g (2.3mmol)의 질 교반된 질소 블랭킷화 혼합물을 가열하여 환류시키고 그 동안 균질한 용액이 얻어 지며 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 감압에서 용매를 증발시켰다. 잔류 농화유를 에틸 아세테이트(~35ml) 중에 용해시키고 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 불용성 물질을 제거했다. 여액을 농축시켜 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 O-(트리메틸실릴)옥심 조 물질 0.6g (수율 100%)을 회백색 무정형 고상물로 얻었다. 이것은 ^{1}H NMR 분석하였을 때 옥심 입체이성질체들의 3:2 혼합물이었고, 추가로 분석하지 않았다. 이 옥심 조 물질을 추가의 정제없이 후속되는 반응에 사용하였다.

^{1}H NMR ($DMSO-d_6$)δ 6.03 (d,1,J=4.0 Hz) 5.42 (d,1,J=4.3 Hz) 5.05 (d,1,J=4.3 Hz), 4.90 (d,1,J=4.0 Hz), 1.44 (s,l), 1.29 (s,l), 0.00 (s,9) 질량스펙트럼 (CL/CH_4) m/z (상대 강도) 302 (MH^+, 4), 258(12), 230 (100), 172(40), 95(60)

[실시예 3A]

O-벤질옥심으로부터의 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로 필리덴-α-D-글루쿠로노락톤의 제조

에틸 아세테이트 20ml 중의1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 O-벤질옥심 3.16g(9.9mmol) 및 $(BOC)_2O$ 2.38g(10.9mmol)의 용액에 10% Pd/C 0.5g을 첨가하고 이 결과 생성된 현탄액을 질소 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다.여과하여 촉매를 제거하고 에틸아세테이트 10ml로 세척하였다. 여액에 새로운 Pd/C 0.9g를 첨가하고 혼합물을 3기압에서 60시간동안 파르(Parr)기구 상에서 수소화시켰다. 촉매를 여과시키고, 에틸 아세테이트 15ml로 세척하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 80ml 상에서 용출제로 에틸 아세테이트-헥산(1:3)을 사용하여 크로마토그래피하여 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤 1.85g(수율59%)을 얻었다. 에틸 아세테이트-헥산(1:1)으로부터 재결정화하여 분석시료를 무색의 침상물로서 얻었다.

융점 157-159℃,

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.35(s,3,CH_3), 1.46 (s,9,C_4H_9), 1.52 (s,3, CH_3), 4.78 (dd,1,J=8.8, 4.2Hz,H-5), 4.82 (d,1,J=3.7 Hz,H-2), 4.84 (d,1,J=3.0 Hz,H-3), 4.95 (dd,1,J=4.2, 3.0 Hz,H-4), 5.10 (d,1,J=8.8 Hz,NH), 5.93 (d,1,J=3.7 Hz,H-1)

질량스펙트럼, m/z(상대강도) 316(MH^+, 5), 288(20), 260(100), 216(40).

[실시예 3B]

O-(트리메틸실릴)옥심으로부터의 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤(Ⅰ)의 제조

O-벤질옥심대신 1,2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤 O-(트리메틸실)옥심을 사용하여 실시예 3A의 절차를 반복하여, 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1,2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 평균 수율 약 60%로 얻었다.

[실시예 4]

에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(메틸에틸리덴)-α-D-글루코-6-옥툴로-1,4:6,3-디푸라누로네이트

무수 테트라히드로푸란 중의 디이소프로필라민의 잘 교반된 질소 블랭킷화 용액 7.7ml(55.0mol)에, -78℃로 냉각된(드라이아이스/아세톤), 헥산 34.4ml(55.0mol)중의 n-부틸리튬 1.6M 용액을 5분동안 적가했다. 결과의 용액을 -78℃에서 20분 동안 교반한 다음 반응온도를 -70℃이하로 유지하면서 에틸 아세테이트 5.5ml(56.2mol)를 10~15분 동안 적가했다. 20분후, 반응온도를 역시 -70℃ 이하로 유지시키면서 테트라히드로푸란 50ml 중의 적가하였다. 이 첨가에는 약 20분이 소요되었다. 반응용액을 -78℃에서 추가의 2시간동안 교반시킨 다음 가온하여 -10℃로하고, 염산 1N 100ml 및 얼음 100g의 교반한 혼합물에 쏟아부었다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출하고 혼합한 추출물들을 포화중탄산 나트륨 100ml

및 염수 100ml로 세척한 다음 건조시키고($MgSO_4$)감압에서 농축시켰다. 오일상 잔류물을 용출제로 염화 메틸렌 중의 3% 아세톤을 사용하여 실리카 겔 100ml 상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다. ^{1}H NMR분석에 의해 단일의 이성질체로 밝혀진 순수한 에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코-6-옥툴로-1,4:6,3-디푸라누로네이트(II) 6.6g(수율97%)를 무색의 오일로서 얻고, N-BOC 및 아세테이트 성분이 트랜스인 경우와 같이 NEO 실험으로 동정했다.

$[\alpha]_D^{25}$=+10.7°(c2.3, $CHCl_3$)

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ6.03(d,1,J=3.7 Hz,H-1),5.57(s,1,OH), 5.38(d,1,J=9.5 Hz,NH), 4.88(dd,1,J=5.4, 5.4 Hz,H-4), 4.68(d,1,J=3.7 Hz,H-2),4.67(d,1,J=5.4 Hz,H-3), 4.21(q,2, J=7.2Hz, CH_2CH_3), 3.84(dd,1,J=9.5, 5.4 Hz,H-5), 2.82(d,1,J=16.3 Hz, H-7), 2.59(d,1,J=16.3 Hz,H-7′),1.46(s,3,CH_3),1.45(s,9,t-C_4H_9), 1.34(s,3,CH_3), 1.29(t,3, J=7.2Hz, CH_2CH_3) ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ13.9, 27.1, 27.6, 28.2, 40.8, 59.1, 61.3, 79.8, 80.8, 84.0, 86.7, 101.9, 107.1, 113.0, 155.3, 172.3

질량스펙트럼, m/z(상대강도)404(M^+,80), 386(MH^+-H_2O,30), 330(MH^+-$C_3H_6O_2$, 100), 286(40), 214(25).

[실시예 5]

에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-L-글리세로-α-D-글루코-옥토푸라누로네이트(III)의 제조

에틸아세테이트 150ml 중의 케톨-에스테르(II) 10.0g(24.8mmol)의 용액을 파르 기구상에서 20시간동안 PtO_2 4.0g 촉매상에서 3기압에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트 베드를 통해 여과시켜 버리고 에틸 아세테이트 50ml로 세척하였다. 혼합한 여액을 감압에서 농축시켜 2종의 이성질체의 아미노-디올(a 및b)오일상 혼합물 10.0g(수율 100%)이 얻어졌는데 이것은 hplc분석[Waters Hypersil ODS(C18, 5μ) 컬럼(250mm×4.6mm):용출제 CH_3CN(60)/H_{20}(40);유속 1.5ml/분; 압력 약 100기압; 체류시간 a(목적 이성질체)=3.4분, b=2.9분]하였을 때 1종이 우세한 2종의 7:2 혼합물이었다. 이 혼합물을 실리카 겔 750ml 상에서 용출제로 염화 메틸렌 중의 4%아세톤을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 처음에는 500ml, 그 다음부터는 25×125ml 분획물을 수집했다. 10-17번 분획물들은 순수한 a(5.0g)를 함유하고, 18-23번 분획물들은 a및 b의 혼합물 3.5g을 함유하고, 24 및 25번 분획물들은 b를 함유했다. 18-23번 분획물의 물질을 재크로마토그래피하여 에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-L-글리세로-α-D-글루코-옥토푸라누로네이트(a, III) 2.9g을 79%의 수율로 추가로 얻었다. 단리된 a는 정치하였을 때 서서히 결정화 되었다. 분석 시로를 비점 35-60℃의 에테르-석유 에테르(1:4)로부터 무색의 프리즘으로 얻었다.

융점, 102-104℃

$[\alpha]_D^{25}$=+21.8°(c2.3, $CHCl_3$)

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ5.93(d,1,J=3.7 Hz,H-1), 5.32(d,1,J=9.1 Hz,NH), 4.85(br s, 1, OH), 4.56(d,1,J=3.7 Hz,H-2), 4.56(m, 1, H-6), 4.17(q, 2, J=7.2Hz, CH_2, CH_3), 4.13(m, 1, H-4), 4.05(d,1,J=2.2 Hz,H-3), 3.61(dd,1,J=9.4, 9.1 Hz,H-5), 3.44(br s, 1, OH), 2.67(dd,1,J=16.2, 9.5 Hz,H-7), 2.44(dd,1,J=16.2, 3.6 Hz,H-7′), 1.50(s, 3, CH_3), 1.45(s, 9, t-C_4H_9), 1.32(s, 3, CH_3), 1.27(t,3, J=7.2Hz, CH_2CH_3)

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.2, 26.2, 26.8, 28.2, 38.6, 51.9, 60.9, 65.4, 74.1, 80.1, 81.1, 84.5, 105.1, 111.6, 157.6, 172.6

질량스펙트럼, m/z(상대강도) 406(MH^+, 32), 350(MH^+-C_4H_8, 35) 334(MH^+-C_4H_8O, 25), 306(MH^+-$C_5H_9O_2$, 100) 292(13), 100(46).

[실시예 6]

[3aR-[3aα, 5α(4S*, 5R*), 6α, 6aα]]-4-히드록시-5-(테트라이드로-6-2, 2-디메틸푸로[2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-2-피롤리디논(IV)

염화메틸렌 135ml 중의BOC-아미노-디올(III) 13.3g(32.7mmol)의 냉각되고(0-5℃) 잘 교반된 질소 블랭킷화 용액에 98% 포름산 400ml을 10분 동안 적가했다. 이 용액을 0-5℃에서 1시간 동안, 이어서 주위 온도에서 6시간 동안 교반하고 최종적으로, 30℃에서 진공하에 건조물로 농축시켜 점성의 농화유 1.3g을 얻었다. 이것을 물 50ml중에 용해시키고 Dowex 1×2 염기성 이온 교환 수지 1L의 컬럼(1N 수성 수산화 나트륨 1.5L로 전세척한 다음 H_20(~5.0L)로 중성으로 함)상으로 흡착시키고 물로 용출시켰다. 처음의 500ml 다음부터, 5×125ml 분획물에 이어서 10×300ml 분획물을 수집했다. 13-36번 분획물로부터 결정성 [3aR-{3Aα,5α(4S* 5R*), 6α, 6aα]]-4-히드록시--5-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로[2,3-d-]-1,3-디옥솔-5-일)-2-피롤리디논(IV), 6.3g(2단계 동안의 수율 73%)를 얻었다. 분석시료를 메탄올로부터 재결정화하여 무색의 침상물로서 얻었다.

융점 263-265℃

$[\alpha]_D^{25}$=-39.3°(c0.67, H_2O)

^1H NMR(DMSO-d_6)δ7.34(br s, 1, NH), 5.82(d,1,J=3.7 Hz,H-1), 5.10 (d,1,J=4.7 Hz, 3-OH), 5.00(d,1,J=4.92Hz,6-OH), 4.40(d,1,J=3.7 Hz,H-2), 4.23(ddd,1,J=5.4, 4.2, 1.0 Hz, H-6), 4.18(dd,1,J=9.6, 2.7Hz,H-4), 4.11(dd,1,J=4.7, 2.7Hz,H-3), 3.60(dd,1,J=9.6, 4.2Hz,H-5), 2.48(dd,1,J=16.6, 5.4 Hz,H-7), 1.95(dd,1,J=16.6, 1.0Hz,H-7′), 1.37(s, 3, CH_3), 1.24(s, 3, CH_3)

^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ26.3, 26.8, 41.3, 56.9, 66.5, 73.3, 77.4, 84.9, 104.5, 110.6, 175.8

질량 스펙트럼, m/z(상대강도)260(MH^+, 100), 202(MH^+-C_3H_6O, 23).

[실시예 7]

[3aR-[3aα, 5α(2R*, 3S*), 6α, 6aα]]-2-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로 [2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-3-피롤리디놀(V)

무수 테트라히드로푸란 150ml 중의 수소화 알루미늄 리튬 2.3g(60.0mmol)의 잘 교반된 질소 블랭킷화 현탁액에 락탐(IV) 3.0g(11.5mmol)을 25℃에서 3-5분 동안 일부씩 첨가하였다(주의:발포 및 H_2 방출). 이 혼합물을 20시간동안 환류시킨 다음 0-5℃로 냉각시키고, 반응물을 냉각시키고 이어서 물 2.5ml, 1n NaOH 2.5ml 및 물 7.5ml을 조심스럽게 연이어 첨가했다. 이 혼합물을 약 5℃에서 20분 동안 교반한 다음 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 수집한 알루민산 염들을 테트라히드로푸란 200ml으로 세척하고 혼합한 여액 및 세척을 감압에서 건조물로 농축시켜 [3aR-[3aα, 5α(2R*, 3S*), 6α, 6aα]]-2-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로 [2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-3-피롤리디놀(V) 1.7g을 백색 분말로 얻었다. 수집한 알루민산 염들을 테트라히드로푸란-물(9:1) 100ml와 함께 45분 동안 환류시켰다. 염들을 여과시키고, 테트라히드로푸란 50ml으로 세척하고, 혼합한 여액을 건조물로 증발시켜 (V)0.5g 이상을 77%의 총 수율로 얻었다. 분석시료를 메탄올로부터 재결정화하여 무색의 미세 침상물로 얻었다.

융점 223-225℃(분해)

$[\alpha]_D^{25}$=-5.0(c0.32, H_2O)

^1H NMR($CDCl_3$) δ5.92(d,1,J=3.8 Hz,H-1), 4.55(d,1,J=3.8 Hz, H-2), 4.40(ddd,1,J=5.3, 3.6, 1.6 Hz,H-6), 4.25(d,1,J=2.6Hz, H-3), 4.13(dd,1,J=7.8,2.6 Hz,H-4), 3.50(m, 3, OH, NH), 3.18(ddd,1,J=11.2, 7.8, 7.6Hz,H-8′), 3.12(dd,1,J=7.8, 3.6Hz,H-5), 2.86(ddd,1,J=11.2, 9.5, 5.1 Hz,H-8), 2.05(dddd,J=13.8, 9.5, 7.6, 5.3Hz,H-7′), 1.86(dddd,J=13.8, 7.8, 5.1, 1.6Hz,H-7), 1.50(s, 3, CH_3), 1.32(s, 3, CH_3) ^{13}C NMR δ26.1, 26.6, 35.4, 43.2, 61.6, 70.6, 75.6, 77.9, 85.3, 103.8, 110.1

질량스펙트럼, m/z(상대강도) 246(MH^+, 100), 188(MH^+-C_3H_6O, 52).

[실시예 8]

(+)-카스타노스퍼민

트리플루오로아세트산-물(9:1) 25ml 중의 [3aR-[3aα, 5α(2R*, 3S*), 6α,6aα]]-2-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로 [2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-3-피롤리디놀(V) 0.5g(2.0mmol)의 용액을 질소 분위기하에서, 주위온도에서 20시간 동안 교반 하였다. 이어서 자주빛 용액을 진공에서(40℃) 농축시켜 진한 시럽을 얻고 이것을 탈 이온수(25ml) 중에 용해시켰다. 이 용액을 1N 수성 수산화나트륨 5.5ml을 첨가하여 PH 양 9.0 으로 염기성화하고 파르기구 상에서 16시간동안 3.4 기압에서 탄소상의 5%Pt 0.3g 상에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 수집한 축매를 물(2×20ml)로 세척했다. 혼합한 여액을 Dowex50 W-X8(H^+)이온 교환 수지 10ml의 컬럼(물 200ml로 전세척함) 상에 흡착시키고, 먼저 탈이온수에 이어서 1N 수산화암모늄 용액으로 용출시켰다(20×20ml 분획물들을 수집했다). 1-15번 분획물들로부터 (+)-카스타노스퍼민(VI) 0.23g(수율61%)을 얻었다. 90%에탄올로부터 재결정화하여 분석시료를 무색의 프리즘으로 얻었다.

융점 210-212℃(분해)[문헌치. 212-215℃(분해)]

$[\alpha]_D^{25}$=81.4°(c1.0, H_2O)][문헌치.$[\alpha]_D^{25}$=+79.7°(c0.93, H_2O)]

^1H NMR (D_2O)δ 4.42(ddd,1,J=7.0, 4.5, 2.1 Hz,H-1), 3,62(ddd,1,J=10.6, 9.4, 5.1Hz,H-6), 3.60(dd,1,J=9.8, 9.0Hz,H-8), 3.32(dd,1,J=9.8, 9.0Hz,H-7), 3.18(dd,1,J=10.8, 5.1Hz,H-5), 3.08(ddd,1,J=9.0, 8.8, 8.8Hz,H-3), 2.34(dddd,1,J=

13.9, 9.0, 7.0, 2.2Hz,H-2), 2.22(ddd,1,J=9.3, 9.0, 8.8Hz,H-3′), 2.06(dd,1,J=10.8, 10.6Hz,H-5′), 2,02(dd,1,J=9.8, 4.5Hz,H-8a), 1.71(dddd,1,J=13.9, 9.3, 8.8, 2.1Hz,H-2′)

^{13}C NMR(D_2O)δ35.6, 54.5, 58.3, 71.9, 72.5, 73.0, 74.3, 81.9

질량 스펙트럼, m/z(상대강도) 190(MH^+, 50), 172(MH^+-H20, 100).

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a)5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤(Ⅰ)을 저온에서 불활성 용매 중의 에틸 아세테이트 및 강염기와 반응시킴으로써 에틸 아세테이트를 락톤의 카르보닐기에 첨가시켜 β-케토 에스테르의 대응하는 환식 헤미케탈(Ⅱ)을 얻는 단계; (b) 이 헤미케탈을 가압하에 에틸 아세테이트 중의 백금 촉매 상에서 촉매적으로 수소화시켜 β-케토 관능기를 환원시켜 β-히드록시 에스테르(Ⅲ)를 얻는 단계; (c) 이 β-히드록시 에스테르를 불활성 용매 중에서 냉각시키면서 포름산으로 처리하여 아민으로부터 보호기를 제거하고, 이어서 아민을 염기성화 및 내부 환화시켜 락탐(Ⅳ)을 얻는 단계; (d) 이 락탐을 수소화 알루미늄 환원제로 환원시켜 대응하는 피롤리딘(Ⅴ)을 얻는 단계; 및 (e) 이 피롤리딘을 먼저 냉각시키면서 트리플루오로아세트산으로 처리한 다음 가압하에 백금 촉매 상에서 수소화시켜 카스타노스퍼민(Ⅵ)을 얻는 단계를 포함하는 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 카스타노스퍼민으로 전환시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, (a) 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤(Ⅰ)을 저온에서 불활성 용매 중의 에틸 아세테이트 및 리튬 디이소프로필아민과 반응시킴으로써 에틸 아세테이트를 락톤의 카르보닐기에 첨가시켜 β-케토에스테르의 대응하는 환식 헤미케탈(Ⅱ)을 얻는 단계; (b) 이 헤미케탈을 가압하에 에틸 아세테이트 중의 산화 백금 촉매 상에서 촉매적으로 수소화시켜 β-케토 관능기를 환원시켜서 β-히드록시 에스테르(Ⅲ)를 얻는 단계; (c) 이 β-히드록시 에스테르를 불활성 용매 중에서 냉각시키면서 포름산으로 처리하여 아민으로부터 보호기를 제거하고, 이어서 이 결과 형성된 아민 염을 염기성 이온 교환수지를 사용하여 염기성화 및 내부 환화시켜 락탐(Ⅳ)을 얻는 단계; (d) 이 락탐을 수소화 알루미늄 리튬으로 환원시켜 대응하는 피롤리딘(Ⅴ)을 얻는 단계; 및 (e) 이 피롤리딘을 먼저 냉각시키면서 트리플루오로아세트산으로 처리한 다음 가압 하에 탄소 상의 백금 촉매 상에서 수소화시켜 카스타노스퍼민(Ⅵ)을 얻는 단계를 포함하는 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 카스타노스퍼민으로 전환시키는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 출발물질인 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 1, 2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤으로부터 얻는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 출발물질인 5-(t-BOC)아미노-5-데옥시-1, 2-O-이소프로필리덴-α-D-글루쿠로노락톤을 1, 2-O-이소프로필리덴-5-옥소-α-D-글루쿠로노락톤으로부터 얻는 방법.

청구항 5

에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코-6-옥툴로-1,4:6,3-디푸라누로네이트, 에틸 5,7-디데옥시-5-[[(t-부톡시)카르보닐]아미노]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-L-글리세로-α-D-글루코-옥토푸라누로네이트, [3aR-[3aα, 5α(4S*, 5R*), 6α, 6aα]]-4-히드록시-5-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로[2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-2-피롤리디논 및 [3aR-[3aα, 5α(2R*, 3S*), 6α, 6aα]]-2-(테트라히드로-6-히드록시-2,2-디메틸푸로[2,3-d]-1,3-디옥솔-5-일)-3-피롤리디놀 중에서 선택된 화합물.