

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3934047号

(P3934047)

(45) 発行日 平成19年6月20日(2007.6.20)

(24) 登録日 平成19年3月30日(2007.3.30)

(51) Int. Cl.

F I

C07C 67/317 (2006.01)
C07C 67/39 (2006.01)
C07C 69/716 (2006.01)
C07C 249/02 (2006.01)
C07C 251/08 (2006.01)

C O 7 C 67/317
 C O 7 C 67/39
 C O 7 C 69/716
 C O 7 C 249/02
 C O 7 C 251/08

Z

請求項の数 16 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-516262 (P2002-516262)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月14日(2001.5.14)
 (65) 公表番号 特表2004-505108 (P2004-505108A)
 (43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/015481
 (87) 国際公開番号 W02002/010130
 (87) 国際公開日 平成14年2月7日(2002.2.7)
 審査請求日 平成15年2月18日(2003.2.18)
 (31) 優先権主張番号 09/630,765
 (32) 優先日 平成12年8月2日(2000.8.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594114134
 ミシガン ステイト ユニバーシティー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 イーストラ
 ンシング 48824 アドミニストレイ
 ション ビルディング238
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100107504
 弁理士 安藤 克則
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロリジン類の製造方法及び中間体化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 酸の存在下、ペントース糖をメタノールと反応させ、1-メチルペントース糖を生成させる工程、

(b) アミンの存在下、前記1-メチルペントース糖を酢酸無水物と反応させ、1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルペントース糖を生成させる工程、及び

(c) 前記1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルペントース糖を酸化剤と反応させ、2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ケトペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

を含む、2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ケトペンツロソン酸メチルエステルの製造方法。

【請求項2】

(a) D-リボースをメタノールの酸性溶液と反応させ、1-メチルD-リボフラノシドを生成させる工程、

(b) ピロリジンの存在下、前記1-メチルD-リボフラノシドを酢酸無水物と反応させ、反応混合物中に1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチル-D-リボシドを生成させる工程、及び

(d) 前記1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルD-リボシドを酸化剤と反応させ、2,3,5-トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

10

20

を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルの製造方法。

【請求項 3】

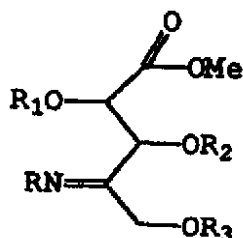
工程 (d) において、前記酸化剤が酢酸無水物中において酸素提供性金属化合物である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 (d) において、前記酸化剤がオゾンとジメチルスルホキシドと酸無水物または塩化物である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルをヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミンを含むピリジンの存在下、アミンまたはアンモニウムイオンと反応させ、次式



(式中、R はアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R₁ ~ R₃ は水素または保護基、Me はメチルである) のオキシムまたはイミンを生成させる工程、

(b) 反応混合物から前記オキシムまたはイミンを分離する工程、を含む方法。

【請求項 6】

前記反応が約 10 から 10 で非反応性溶媒中において行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ケトペンツロソン酸メチルエステルを第一アミンと反応させ、次いで還元剤と反応させて、そのペンチトールを生成させる工程を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法。

【請求項 8】

(a) 反応混合物中で、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸またはエステルをヒドリドまたは水素及び触媒と反応させ、反応混合物中で 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペンツロソン酸またはエステルを製造する工程、及び

(b) 水中で、前記 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペンツロソン酸またはエステルを酸と反応させ、 γ - ラクトンを生成させる工程、を含む、 γ - ラクトンの製造方法。

【請求項 9】

工程 (a) のヒドリドが水素化ホウ素ナトリウムであり、工程 (b) の酸が塩酸である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 4 - ペンツロソン酸が D - エリスロ立体配置を有する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

工程 (b) において、前記ペンツロソン酸またはエステルが、L - lyx 立体配置を有する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

前記エステルがメチルエステルである、請求項 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

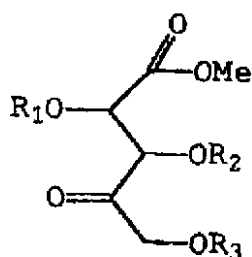
(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを、メタノール、酢酸アンモニウム及び酢酸中で、ヒドリド還元剤存在下に反応させ、自発的にラクタムまたはピロリドンに環化するアンモニウム化合物を生成させる工程、

(b) 前記ラクタムをヒドリドと反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び

(c) 前記トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法。

【請求項 14】

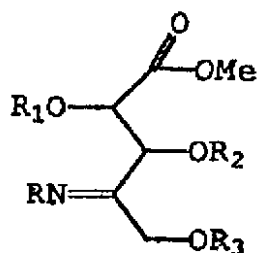
次式



(式中、 $R_1 \sim R_3$ は保護基または水素であり、Meはメチルである)を含む、ペンツロソン酸メチルエステル。

【請求項 15】

次式



(式中、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリアル及び水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$ は水素または保護基であり、Meはメチルである)のペンツロソン酸メチルエステルオキシムまたはイミン。

【請求項 16】

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - オキシミルペンツロソン酸メチルエステル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

無し

(政府後援研究または開発についての陳述)

無し

(発明の背景)

(1) 発明の分野

本発明は、トリ - O - アセチル - ケトペンツロソン酸メチルエステルからの、好ましくは

10

20

30

40

50

キラルな、ピロリジン類の製造に関する。特に、本発明は、N - 位が置換されていてもよい3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピロリジン類 (1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトール類) の製造に関する。

(2) 関連技術の説明

D - リボフラノシドのアザ糖類似体は、核酸合成調節薬合成の重要目標である。(3 R, 4 R, 5 R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドンは重要なアザ糖中間体である。

1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトール (ピロリジンの一種) 及びその誘導体への現行の合成ルート (Fleet, G. W. J. ら、Tetrahedron, 44 (9) 2637 - 2647 (1988)、及び Fleet, G. W. J. ら、Tetrahedron, 44 (9) 2649 - 2655 (1988)) では、ヘキソース糖が使用され、大規模スケールでは困難な1炭素原子除去 (通常、酸化プロセスによる) を必要とする。また、これらの方法のうちの一つではL - グロノラクトンが使用されるが、これは稀少糖であって、相当量を商業的に入手可能な正規製品ではない。比較的簡単で経済的な、利用可能な合成法はない。

【 0 0 0 2 】

(目的)

従って、D - リボフラノシドの類似体としての、好ましくはキラルな、ヒドロキシル化ピロリジン類を製造するための新規な中間体及び製造方法を提供することが本発明の目的である。さらに、実施するのが相対的に易しく経済的な方法を提供することが本発明の目的である。これら及びその他の本発明の目的は、以下の説明及び図面を参照することにより、だんだんと明らかになる。

【 0 0 0 3 】

(発明の概要)

本発明は、

(a) 酸の存在下、ペントース糖をメタノールと反応させ、1 - メチルペントース糖を生成させる工程、

(b) アミンの存在下、前記1 - メチルペントース糖を酢酸無水物と反応させ、1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントース糖を生成させる工程、及び

(c) 前記1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントース糖を酸化剤と反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ケトペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ケトペンツロソン酸 - 1 - メチルエステルを製造する方法による、ピロリジン類への最初の中間体の製造に関する。

【 0 0 0 4 】

特に、本発明は、

(a) D - リボースをメタノールの酸性溶液と反応させ、1 - メチルD - リボフラノシドを生成させる工程、

(b) ピロリジンの存在下、前記1 - メチルD - リボフラノシドを酢酸無水物と反応させ、反応混合物中に1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - リボシドを生成させる工程、及び

(d) 前記1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルD - リボシドを酸化剤と反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルの製造方法に関する。

前記酸化剤は、好ましくは、酢酸無水物中の三酸化クロムである。このプロセスを、スキームIIIに具体的に示した。

【 0 0 0 5 】

また、本発明は、

10

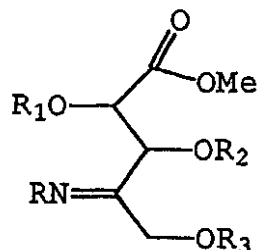
20

30

40

50

(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルをヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミンを含むピリジンの存在下、アミンまたはアンモニウムイオンと反応させ、次式



10

(式中、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R₁~R₃は水素または保護基であり、Meはメチルである)のオキシムまたはイミンを生成させる工程、

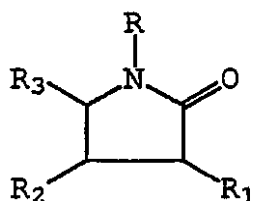
(b) 反応混合物から前記オキシムまたはイミンを分離する工程、を含む方法である、ピロリジン類への第二の中間体の製造方法に関する。

この反応はアミン塩基を含む非反応性溶媒中で、-10 から 10 の低温で実施され、次いで、酸を含む氷上に注がれ、過剰なアミン塩基またはヒドロキシルアミンをトラップする。この反応及び引き続く反応では、Rは0から10個の炭素原子を、R₁は0から10個の炭素原子を含むことが好ましい。一般に、RとR₁は、反応条件下において不安定

20

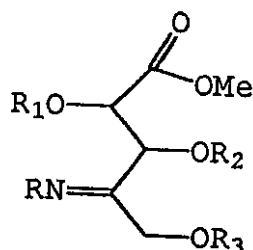
【0006】

本発明はまた、次式のピロリドンラクタムの製造方法である、ピロリジン類への第三の中間体の製造方法にも関する。



30

この方法は、次式：

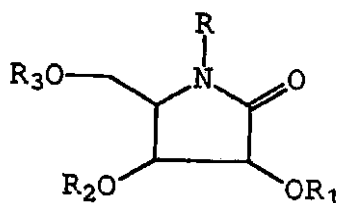


40

のオキシムまたはイミンを、一重項水素(H)源またはヒドリドで還元して、そのピロリドンラクタムを生成させる工程を含む。なお、式中、Rは、アシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R₁~R₃は水素または保護基であり、Meはメチルである。反応は、非反応性溶媒(好ましくはメタノール)中で、-10 から 30 で行われる。

【0007】

本発明はまた、次式



(式中、Rはアルキル、アリアル及び水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$ は水素または保護基を意味する)のピロリドンラクタムを、一重項水素(H)またはヒドリドと反応させ、そのペンチトールを生成させる工程を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法にも関する。この反応は、好ましくは、- 20 から 40 で行われる。

10

【0008】

本発明はまた、

(a) 反応混合物中で、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸またはエステルをヒドリドまたは水素及び触媒と反応させ、反応混合物中で2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントン酸またはエステルを製造する工程、及び

(b) 水中で、前記2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントン酸またはエステルを酸と反応させ、ラクトンを生成させる工程、

20

を含む、ラクトンの製造方法に関する。好ましいラクトンはL - リキソノ - ラクトンである。

【0009】

本発明はまた、

(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを、メタノール、酢酸アンモニウム及び酢酸中で、ヒドリド還元剤の存在下に反応させ、自発的にラクタムに環化するアンモニウム化合物を生成させる工程、

(b) 前記ラクタムをヒドリドと反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び、

(c) 前記トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法に関する。

30

【0010】

本発明はまた、

(a) トリ - O - アセチル - 4 - アミノペントン酸メチルエステルを還元剤を用いて還元性環化し、中間体ラクタムを経て、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び、

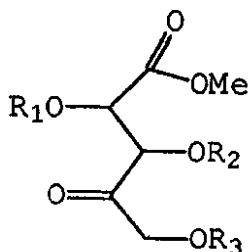
(b) 前記2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、

40

を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - アミノペンチトールの製造方法に関する。

【0011】

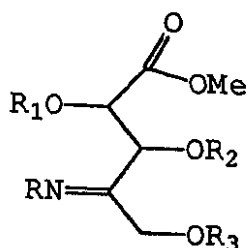
本発明はまた、次式



(式中、 $R_1 \sim R_3$ は保護基または水素であり、Meはメチルである)を含む、ペンツロソン酸メチルエステルに関する。 10

【0012】

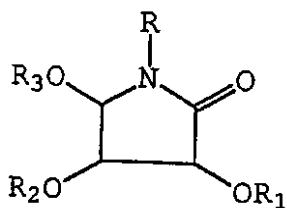
本発明はまた、次式



(式中、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$ は保護基または水素であり、Meはメチルである)の、ペンツロソン酸メチルエステルオキシムまたはイミンに関する。 20

【0013】

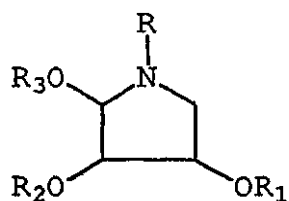
本発明はまた、次式



(式中、 $R_1 \sim R_3$ は保護基または水素であり、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択される)のピロリドンに関する。 30

【0014】

本発明はまた、次式



(式中、Rはアシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリールおよび水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$ は保護基である)のピロリジンに関する。 40

【0015】

具体的な新規化合物は以下のとおりである。 50

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - オキシミルペンツロソン酸メチルエステル、

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、
3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン、

(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン、

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトール、

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - アミノ - 4 - デオキシ - D - エリスロ - ペントン酸メチルエステル、

N - ベンジル - (3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン、

3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - N - ベンジル - 2 - ピロリドン。

【0016】

本発明はさらに、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - L - リキソン酸メチルエステルに関する。

本発明はさらに、リキソノ - - ラクトンに関する。

本発明はさらに、L - リキソノ - - ラクトンに関する。

【0017】

(好ましい態様の説明)

トリアセトキシペントン酸類(トリ - O - アセチルペンツロソン酸エステル類)からの1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトール類

【0018】

本方法は、トン単位の量で入手可能で、かつ適切な数の炭素と適切な立体化学を有するペントースD - リボースから出発するのが好ましい。本方法は、他の合成ルートより遙かに短く、効率的である。L - リボース、DまたはL - アラビノース、キシロースまたはリキソースなどの、他のペントース類も使用可能である。

【0019】

1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールは、いくつかの可能な方法の1つにより、トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルあるいは関連した分子から調製される。

それらのうちの重要な2つは以下のとおりである。

(1) アミンあるいはアンモニアを用いる還元性アミノ化により4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物を生成する。この4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物は、次いで、ラクタムへと環化できる。このラクタムをボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いて還元すると、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールが得られる。

(2) オキシムを生成させ、いくつかの可能な方法の1つにより還元して4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物を得ることができる。この4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物は、次いで、ラクタムへと環化できる。このラクタムをボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いて還元すれば、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールが得られる。

【0020】

トリ - O - アセチルD - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、そのオキシム及びそのラクタム(これらの例としては、(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン及びそのN - アルキル誘導体がある)は、これまで開示されていなかったものである。ひとたび、これらの化合物が調製できれば、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールへ変換するための後続の工程は公知技術の範囲内である。

トリ - O - アセチルD - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、そのオキシム並

10

20

30

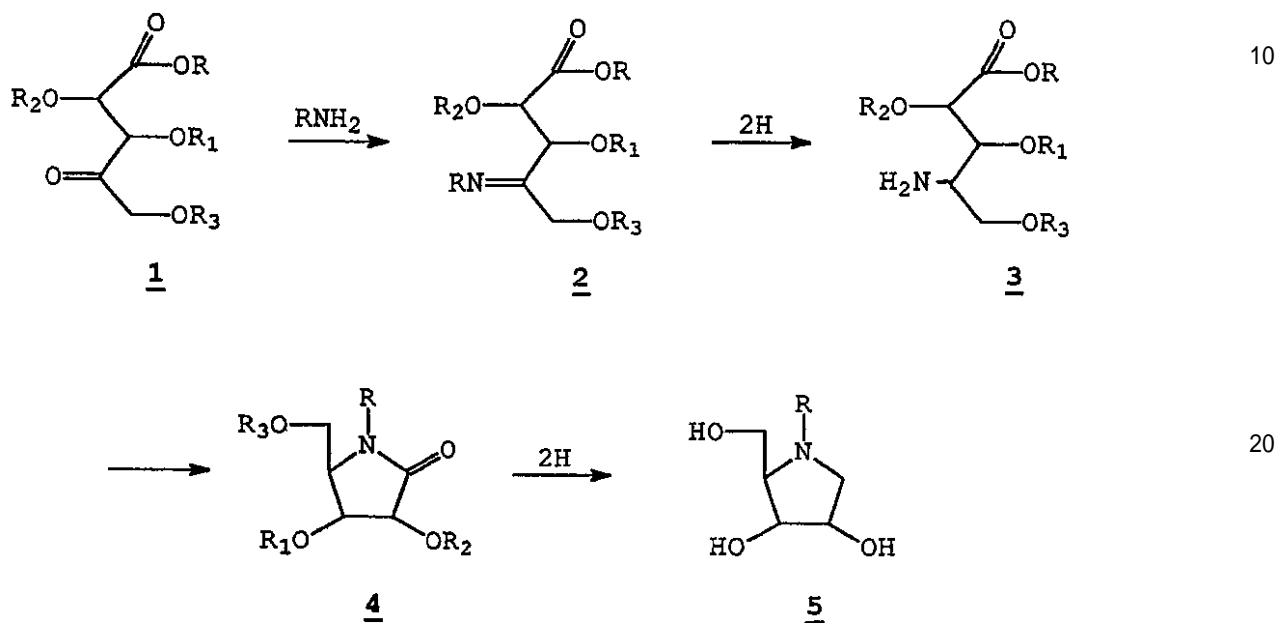
40

50

びに(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン及びそのN - ベンジル誘導体(還元性アミノ化でアンモニアの代わりにベンジルアミンを使用すると生成する)は、新規化合物である。

【0021】

前記ピロリジン類は、適当に保護されているか(R₁ ~ R₃)、非保護のR₁ ~ R₃が水素である、2, 3, 5 - トリヒドロキシ - 4 - ケトペンツロソン酸エステル 1 から、スキーム I で示されるいくつかのルートのいずれかにより誘導される。



スキーム I

ここでスキーム I 中、R は OH である。工程 2 と 3 (ここで、R は水素またはアルキル、アリール、アシルオキシ、アルコキシ) は組み合わせられ、次いでプロセスは各工程に従って進行する。一般的には、R₁ ~ R₃ はアセチルである。他の基はベンゾイル、プロパノイル及びトリフルオロアセチルである。

30

【0022】

本明細書では、化合物は、カルボキシル基を 1 とし、化合物がピロリジン類である場合の炭水化物系を用いて番号付けできる点に留意すべきである。スキーム I では、炭素の位置を示すのに、この炭水化物系を使用している。ピロリドン系では、様々な化合物を名付ける場合、環内の N が 1 である。このピロリドン系は、化合物を特許請求する目的のためには好ましい。

【0023】

このスキームにおいて、保護されたトリヒドロキシ - 4 - ケトペンツロソン酸エステル 1 は、アンモニアまたは第一アミンまたはアンモニウムイオン、またはヒドロキシルアミンで処理され、イミン(前者の場合)または R が OH であるオキシム 2 に変換され、このオキシム 2 は、引き続いて水素化、または金属または金属水素化物試薬で還元されることによりアミン 3 を生成する。前記アミンは、ラクタム 4 に自発的に環化し、このラクタム 4 は、ボランまたは水素化物試薬により所望のピロリジン 5 に還元される。

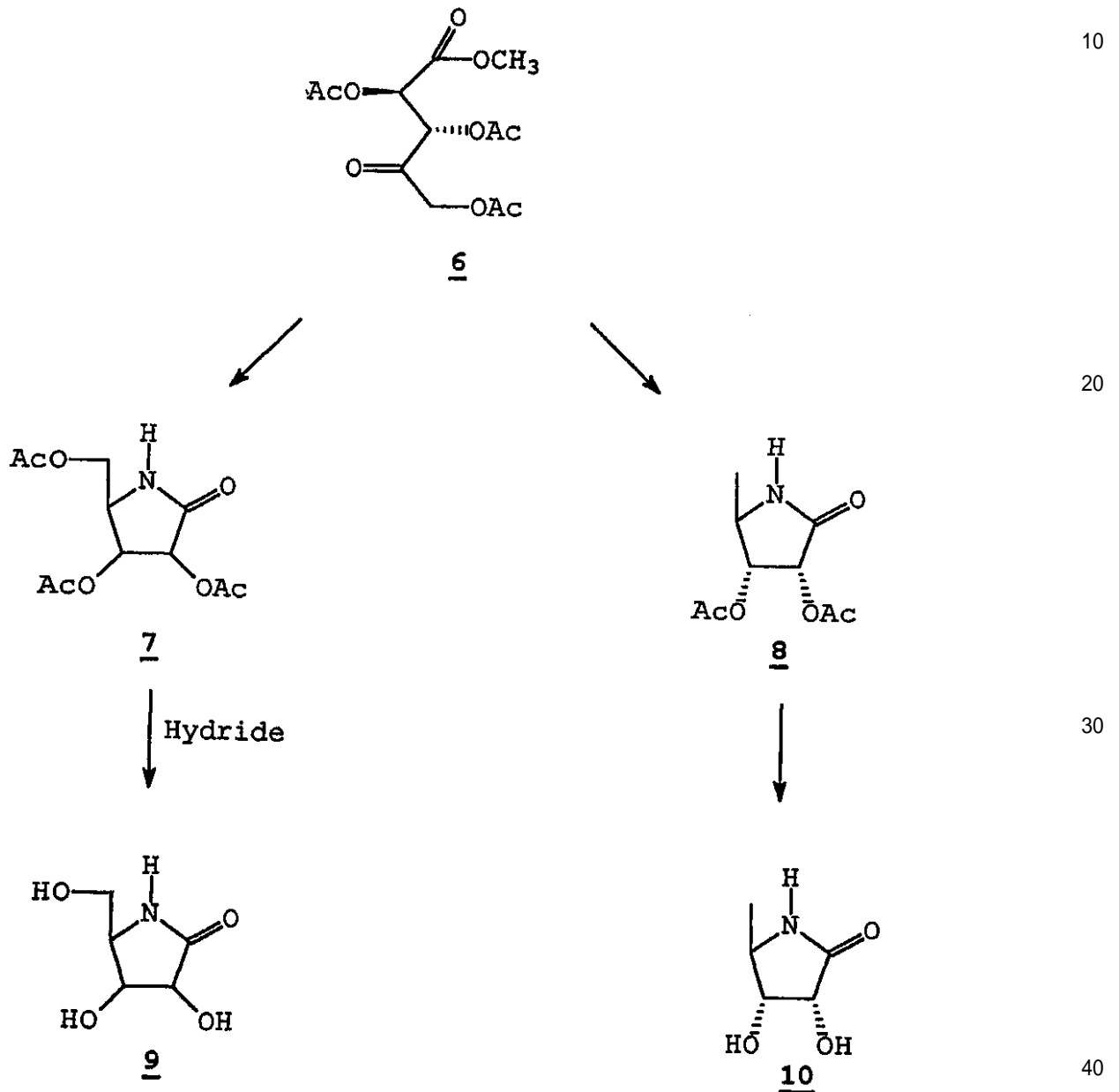
40

【0024】

これまで未知であった化合物であるトリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル(スキーム I において、R = メチル、R₁ ~ R₃ = アセチル) (6) を出発原料として、D - リボ立体配置をもつトリおよびジヒドロキシピロリジン類(それぞれ、9 と 10) の直接的な合成が達成できた(スキーム II)。 10 を生成する 5 - 位の脱

50

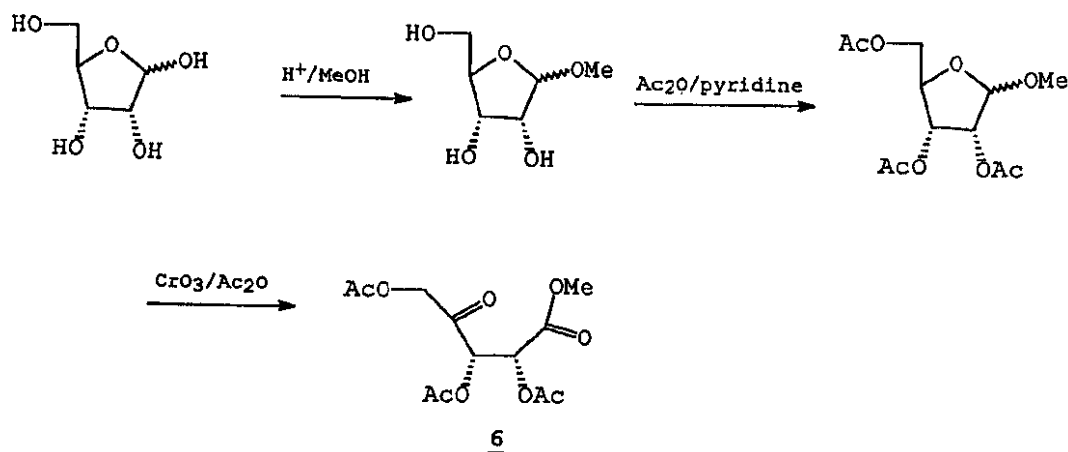
酸素は、酢酸中でのパラジウム上の水素によるオキシム(2)のトリアセテートの還元によりもたらされたが、この組み合わせは還元剤として使われない。これらの条件下において、アミノ基もまた、オキシム2の還元により導入された。前記アミンは環化して中間体アミド8(ラクタム)を生成し、この中間体アミド8は、ボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いてピロリジン10に還元された。分子を最初に脱アセチル化するか、窒素導入のためにオキシムの代わりにイミンを用いると、5-位の脱酸素は起こらなかった。



スキーム I I

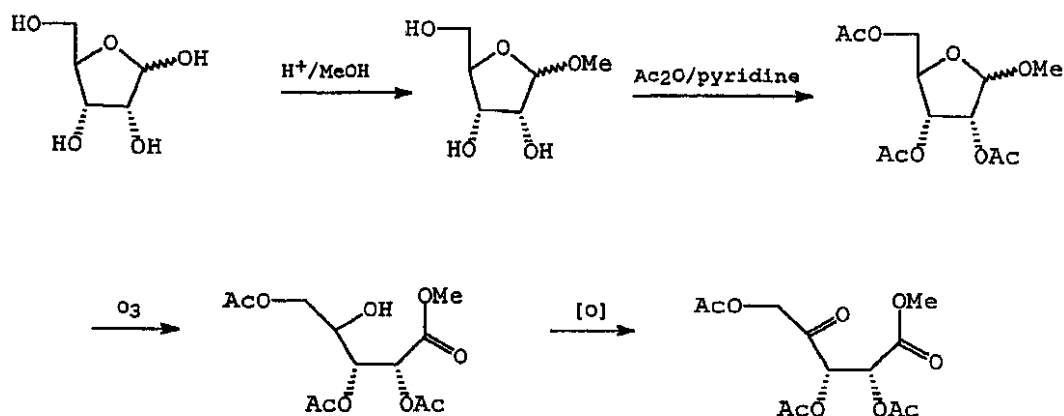
【 0 0 2 5 】

トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル(6)を、スキーム I I I 及び I V に骨子を示した 2 ルートにより調製した。



10

スキーム I I I



20

スキーム I V

30

最初のルート（例 1、スキーム I I I）では、触媒量の硫酸存在下、D - リボースをメタノールで処理することにより、および - フラノシドの混合物に変換する。このメチルグリコシド類をペルアセチル化し、次いで、酢酸無水物中で三酸化クロムで酸化する（例 2）。これにより、トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル（6）が、プロトン NMR スペクトル（図 1）および ^{13}C NMR スペクトル（図 2）で証明されるように、非常に高純度で得られた。

【 0 0 2 6 】

第二のルート（例 6、スキーム I V）では、前記ペルアセチル化グリコシドをオゾンで酸化して、2, 3, 5 - トリアセチルアルドン酸メチルエステルとし、次いでこれを DMSO と酢酸無水物または DMSO とトリフルオロ酢酸無水物で処理することによりトリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 へ酸化する。

40

【 0 0 2 7 】

ペンツロソン酸メチルエステル 6 は幾つかのルートによりピロリジン核へ変換できる。すなわち、

(1) オキシム 2 への変換と、5 - 位での同時脱酸素を伴う水素 / Pd / C を用いた 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 への還元と、引き続き環化による 10（スキーム I I）（ここで、 $R = \text{H}$ 、 $R_1 = R_2 = \text{Ac}$ ）の生成、

(2) 酸メタノーリシスによる脱アセチル化、オキシム 2 の生成、そして Pd / C を用

50

いた還元による 7 (ここで $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$) の生成、

(3) アンモニアと還元剤を用いた還元性アミノ化による 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 7 (ここで $R = H$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$) の生成、

(4) オキシム 2 への変換、ヒドラジンを用いた脱アセチル化、

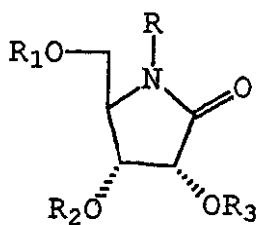
5 - 位での同時脱酸素を伴う水素 / Pd / C を用いた 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 への還元と、引き続き環化による 7 (ここで $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$) の生成、

(5) ベンジルアミンと還元剤を用いた還元性アミノ化による 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 7 (ここで $R = \text{ベンジル}$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$) の生成、

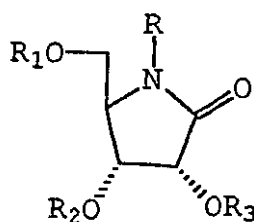
(6) 2, 4 - ジメトキシベンジルアミンと還元剤を用いた 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 11 (ここで $R = \text{ベンジル}$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$) の生成。

【0028】

このように、トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 は、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リピトール (9) としての (3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドンの合成におけるキー中間体である。これらの化合物は、D - リボフラノースの「アザ糖」類似体合成における価値ある中間体である。



11



9

【0029】

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 およびそのオキシム 2 の、7 およびそのベル - O - アセテートを経る 9 への変換は、種々の化学変換を経て達成された。典型的な合成戦略は以下のとおりである。

(1) オキシムのアミンへの還元、および水素とパラジウム、水素と白金、水素とラーニッケル、亜鉛と酢酸および水素化シアン化ホウ素ナトリウムなどの試薬を用いたメタノールの除去を伴うピロリドンへの環化、

(2) 水素化シアン化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素と触媒などの試薬を用いたアンモニアまたはアミンによるトリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 のケトン官能基の還元性アミノ化、引き続きピロリドンへの環化。

前記ピロリドンは、水素化リチウムアルミニウムまたはボランなどの試薬により、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リピトールへ還元される。

【0030】

例 1

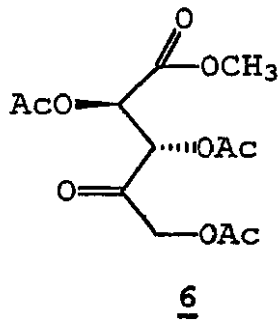
トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 の調製

10

20

30

40



10

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 の調製には、二通りの効率的な方法がある。第一のルートは、酢酸 / 酢酸無水物中での三酸化クロムを用いるトリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドの酸化によるもので、第二の方法は、トリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドをオゾンにより酸化して 2 , 3 , 5 - トリ - O - アセチル D - リボ - ペントン酸メチルエステルを得、これを次いで DMSO / TFAA または DMSO / Ac₂O のような試薬で酸化することによるものである。

【 0 0 3 1 】

トリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシド

手順 1 .

D - リボース (1 0 0 g) をメタノール (1 0 0 0 m l) に溶解し、濃硫酸 (2 m l) を添加した。混合物を室温で 2 4 時間放置し、次いで、溶媒を 3 0 から 3 5 よりも低い浴温度で除去した。ピリジン (4 0 0 m l) を添加し、混合物を氷中で ~ 5 に冷却した。次いで、酢酸無水物 (3 0 0) を 2 0 分間かけて添加した。混合物は室温になるまで放置し、その状態で 1 0 時間放置した後、ロータリーエバポレーターを用いて、4 5 から 5 0 の浴温度で、溶媒を除去した。得られたシロップを酢酸エチル (1 0 0 0 m l) に溶解し、~ 3 0 m l の濃塩化水素を含んだ冷飽和塩化ナトリウム (2 0 0 m l) 液で 2 回洗浄した。冷飽和塩化ナトリウム (1 0 0 m l) 液で 1 回洗浄した後、溶液を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、オイル状物に濃縮した。このようにして製造された粗トリ - O - アセチルメチル , - D - リボフラノシドは、さらなる精製なしで使用した。

20

30

【 0 0 3 2 】

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル

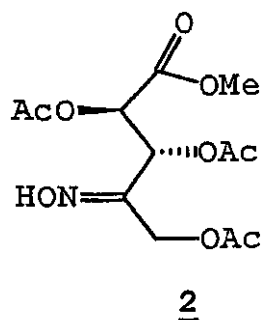
上述した手順 1 により 1 0 0 g の D - リボースから調製したトリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドを酢酸 (1 5 0 0 m l) に溶解し、酢酸無水物 (3 3 0 m l) を添加した。氷中で混合物を 0 から 5 に冷却し、その表面上に窒素を流した。三酸化クロム (1 3 0 g) を、4 0 分間かけて添加し、温度は決して 1 0 を越えないようにした。この温度で混合物を 1 時間攪拌し、次いで 3 0 分かけて室温にまで温度を上げた。室温で 5 時間攪拌した。次いで、真空下、5 0 を越えない温度で、溶媒を迅速除去した。次いで、それを 2 0 0 0 m l の酢酸エチルに希釈し、3 0 分間激しく攪拌し、ろ過した。ろ過ケーキはさらに 5 0 0 m l の酢酸エチルで洗浄した。合わせた酢酸エチル抽出液を 2 × 3 0 0 m l の冷水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除去して、9 2 % を超える収率で所望の生成物を得た (NMR 分光分析による純度 > 9 2 %) 。クロロホルム中での ¹H NMR、2 . 0 - 2 . 3 (3 × 3 H - 重項) 、4 . 8 (d d 、2 H 、J = 1 2 H z) 、5 . 6 1 (s 、1 H) 、5 . 7 1 (s 、1 H) 。¹³C NMR 3 0 - 3 1 p p m (3 シグナル) 、5 3 . 2 、6 6 . 8 、7 1 . 3 、7 6 . 0 、1 6 6 . 7 、1 6 9 . 5 、1 7 0 . 5 、1 9 7 . 8 。

40

【 0 0 3 3 】

例 2

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルオキシム (2) の調製 (ここで R = H および R₁ ~ R₃ = アセチル)



10

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル (5 . 5 g) を、ピリジン (16 ml) に溶解し、その溶液を 0 に冷却した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 g、29 mmol) を添加し、得られた混合物は 0 でさらに 15 分間、次いで室温で 2 時間保持した。次いで、それを 18 ml の (ピリジンを中和するに十分な) 濃塩化水素を含んだ氷に注ぎ入れ、60 モルのクロロホルムで 3 回に分けて抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、15 ml の冷飽和塩化ナトリウムで 1 回洗浄し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、無色のシロップが得られるまで濃縮したところ、白色結晶を徐々に生成した。収率 - 5 . 7 g (97%) 。

¹³C NMR - (d - クロロホルム) 21 . 0、53 . 5、57 . 8、62 . 0、68 . 3、70 . 8、72 . 0、151 . 6、168 . 0、170 . 1、171 . 1、172 . 0。

20

【 0034 】

例 3

N - ベンジル (3 R , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 (15 . 2 g) をメタノール (85 ml) に溶解し、酢酸 (3 . 1 g) 及びベンジルアミン (5 . 4 g) を添加した。次いで、水素化シアン化ホウ素ナトリウム (3 . 1 g) を添加し、得られた混合物を 24 時間室温に保持し、イミンをアミン 3 に還元した。重炭酸ナトリウム (6 g) および水 20 ml を添加し、得られた混合物を 70 で 4 時間加熱し、ラクタム 7 への環化を行った。反応混合物をシロップにまで濃縮し、酢酸エチル (300 ml) と冷飽和塩化ナトリウム (100 ml) 間に分配した。酢酸エチル層を回収、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、シロップが得られるまで濃縮した。このシロップをメタノール (200 ml) に溶解し、炭酸カリウム 20 g および水 2 ml を添加した。得られた混合物を 14 時間室温で攪拌し、ろ過を行い、ろ液をシロップになるまで濃縮し、得られたシロップをメタノール (400 ml) に溶解した。次いで、濃塩化水素 (4 . 1 ml) を加えた。白色固体が生成した。これをろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固した。メタノールを再び添加し、得られた溶液を再び濃縮した。これをさらに 1 回繰り返し、粗 N - ベンジルピロリドンを得た。これは、還元によりピロリジンに変換できる。

30

40

【 0035 】

例 4

(3 R , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン
手順 1

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 (15 . 2 g) を、メタノール (100 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (3 . 0 g) 及び酢酸 (0 . 2 ml) を添加した。次いで、水素化シアン化ホウ素ナトリウム (3 . 1 g) を添加して、得られた混合物を 24 時間、室温に保持し、アンモニア化された化合物をアミノ基に還元し、このアミノ基をトリ - アセチル化生成物 4 へと転位させた。このトリアセチル化生成物を、炭酸カリウム - メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生成させた。

50

【0036】

手順2

トリ-O-アセチルD-エリスロ-4-ペンツロソソ酸メチルエステルオキシム(式中、R=HおよびR₁~R₃=アセチル)(3.1g)をメタノール(40ml)に溶解し、ラネーニッケル(0.5g)を添加した。混合物を2気圧で6時間水素化し、ろ過を行い、濃縮を行って粗トリアセチル化生成物を得た。この生成物を炭酸カリウム-メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生じた。

【0037】

手順3

上述の生成オキシム誘導体を、メタノール中で4当量のヒドラジンで4時間処理し、次いで10%の酢酸を含んだエタノール中で10%Pd/Cを用い、50psi、室温、5時間の条件下で、水素化した。生成物を炭酸カリウム-メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生じさせた。

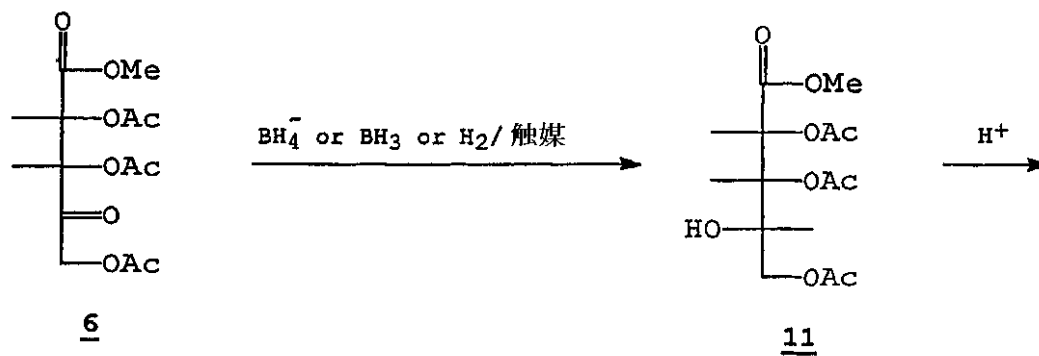
【0038】

これらの処理手順において、スキームIの3と4の中間的段階をバイパスして、トリ-O-アセチル化中間体ピロリドンを製造し、次いで、その中間体トリ-O-アセチル化ピロリドンを脱アシル化、還元してピロリジン(スキームIのペンチトール5)とする。

【0039】

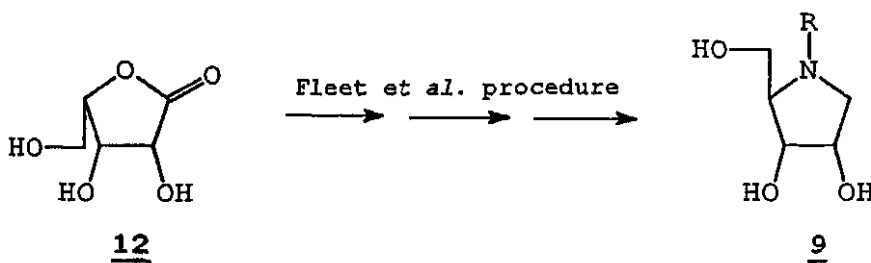
例5

以下は、トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソソ酸メチルエステル6を使用してピロリジンを生成するための付加的な処理手順(スキームV)である。



2,3,5-トリ-O-アセチル4-ペンツロソソ酸

2,3,5-トリ-O-アセチル-L-キシロソソ酸メチルエステル



L-キシロソソ酸-γ-ラクトン

1,4-ジデオキシ1,4-イミノD-キシロソソ酸

Scheme V

典型的なステップにおいて、4 - ペンツロソン酸 (3 0 g) を 1 5 0 m l のメタノールに溶解し、その溶液を 0 に冷却した後、0 . 5 モル当量の水素化ホウ素ナトリウムを添加した。混合物を、2 時間、0 から 5 に保持し、次いで、4 当量の酢酸を添加して、水素化ホウ素を分解した。メタノールはロータリーエバポレータで除去した。2 0 0 m l のメタノールを添加、除去し、この添加 - 除去法を 4 回繰り返し、すべてのホウ酸エステルを除去した。生成物 1 1 を、塩化水素 1 % を含んだ 3 0 0 m l のメタノール中で 3 時間還流させて、脱アシルを行い、濃縮してラクトン化を行った。このようにして得られた粗 L - リキソノ - ラクトン 1 2 を、先に引用した F l e e t らによって記載されたような処理手順を使って、イミノペンチトール 9 に変換した。

【 0 0 4 0 】

10

例 6

メチルトリ - O - アセチル - , - D - リボフラノシド (2 g) を、酢酸エチル (3 0 m l) に溶解し、得られた溶液を 0 から 1 0 に冷却した。次いで、オゾンを 1 時間あたり 2 0 m M の速度で、2 時間、流通させた。次いで、酢酸エチルを除去し、生成物をジメチルpentキシド (3 0 m l) に溶解し、酢酸無水物 (2 m l) を添加した。この混合物を、2 4 時間、室温に放置した。ケトエステルを濃縮し、水 / 酢酸エチル間に分配することにより単離した。生成物を酢酸エチル層から回収した。

【 0 0 4 1 】

これまでの説明は本発明を説明するためだけであり、本発明は以下に添付の請求項によってのみ限定されることを意図するものである。

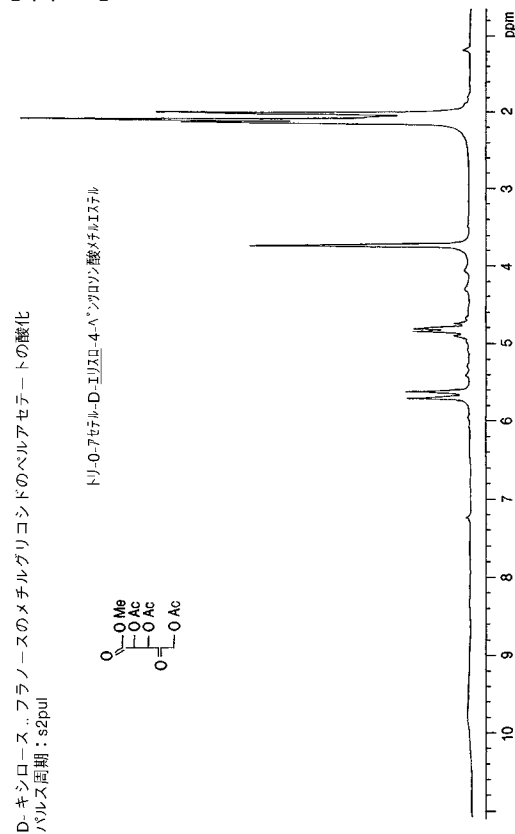
20

【 図面の簡単な説明 】

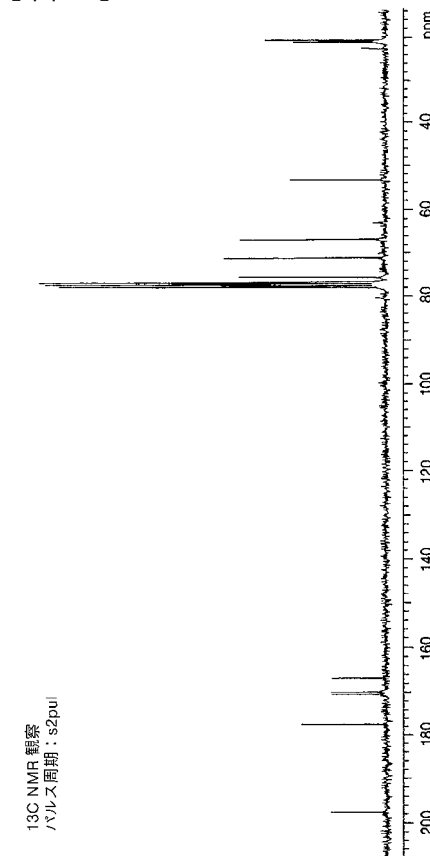
【 図 1 】 トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 のプロトン NMR スペクトルである。

【 図 2 】 図 1 の化合物 6 の ¹³C NMR スペクトルである。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 D 207/12 (2006.01) C 0 7 D 207/12
C 0 7 D 207/273 (2006.01) C 0 7 D 207/273

(72) 発明者 ホリングスワース、ラウル、アイ
 アメリカ合衆国 ミシガン、ハスレット、 ウッドウィンド トレイル 1 2 2 2

審査官 守安 智

- (56) 参考文献 特開2000-095686 (JP, A)
 米国特許第05461071 (US, A)
 特開平02-172972 (JP, A)
 米国特許第05286877 (US, A)
 特開平03-127797 (JP, A)
 特開平02-196758 (JP, A)
 特表平07-504667 (JP, A)
 特開平11-255742 (JP, A)
 特開昭61-171465 (JP, A)
 The Journal of Organic Chemistry, Vol.50, No.24, pp4980-4982
 Moreaux V.他, Sugar Lactams and Lactim Esters, Useful Precursors of Cyclic Amidines, from Intermolecular Nucleophilic Displacements, Sugar Lactams and Lactim Esters, Useful Precursors of Cyclic Amidines, from Intermolecular Nucleophilic Displacements, 1997年, Vol 38(26), 4655-4658
 Nicole L. 他, Regio- and Stereoselective Opening of Oxiranes through Neighbouring Group Participation: Stereocontrolled Synthesis of Enantiopure Hydroxylated Oxazolidin-2-ones, Eur.J.Org.Chem, 1999年, 3483-3488
 Jones W.C.他, Identification of the 2-hydroxymethyl-3,4-dihydropyrrolidine(or 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol) from Anglylocalyx Boutiqueanus and from Arachiniodes Standishii as the (2R,3R,4S)-isomer by the Synthesis of Enantiomer, Tetrahedron Letters, 1985年, 26(26), 3125-3126
 Fleet G.W.J他, Potent Competitive Inhibition of alpha-galactosidase and alpha-Glucosidase Activity by 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitols: Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-Lyxitol and of both Enantiomers of 1,4-dideoxy-1,4-iminoarabinitol, Tetrahedron Letters, 1985年, 26(26), 3127-3130
 Bock K.,他, Preparation of 3-Deoxy-aldonolactones by Hydrogenolysis of Acetylated Aldonolactones, Acta Chemica Scandinavica, 1981年, B35, 155-162
 Torii, S.他, A facile procedure for oxidative cleavage of enolic olefins to the carbonyl compounds with ruthenium tetroxide (RuO4), Journal of Organic Chemistry, 1985年, 50(24), 4980-2
 Koiso, Y他, The effect of rice plant components on rice plant pathogen. I. Isolation of anastomosis promoting factors for conidia of G. oryzae from a rice plant (1), Yakugaku Zasshi, 1986年, 106(5), 383-90
 Boutellier, M他, Design and preparation of D-ribofuranoamidrazones as inhibitors of nucleoside processing enzymes, Synlett, 1995年, (Spec. Issue), 510-512
 Griffart-Brunet, D他, A short diastereoselective synthesis of the natural (2R, 3R, 4R)-2-hydroxymethyl-3,4-dihydropyrrolidine, Tetrahedron Letters, 1994年, 35(18), 2889-90
 Boutellier, M他, Amidrazones Analogs of D-Ribofuranose as Transition-State Inhibitors of

- f Nucleoside Hydrolase , Biochemistry , 1994年, 33(13), 3994-4000
- Ryu, Y, A Practical and Divergent Way to Trihydroxylated Pyrrolidine Derivatives as Potential Glycosidase Inhibitors via Stereoselective Intermolecular cis-Amidoalkylations , Journal of Organic Chemistry , 1995年, 60(1), 103-8
- Huang, Y , The Efficient, Enantioselective Synthesis of Aza Sugars from Amino Acids. 1. The Polyhydroxylated Pyrrolidines , The Efficient, Enantioselective Synthesis of Aza Sugars from Amino Acids. 1. The Polyhydroxylated Pyrrolidines , 1997年, 62(2), 372-376
- Myhre, D他, Ion-exchange paper chromatography , Journal of Organic Chemistry , 1958年, 23, 1229-30
- Isbell, H他, Preparation of lower aldonic acids by oxidation of sugars in alkaline solution , J. Research Natl. Bur. Standards , 1942年, 29(Research Paper No. 1497), 227-32
- Kim, Y 他, Synthesis of nectrisine and related compounds, and their biological evaluation , Tetrahedron , 1999年, 55(28), 8353-8364

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07C 67/317
C07C 67/39
C07C 69/716
C07C249/02
C07C251/08
C07D207/12
C07D207/273