

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年7月10日 (10.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/082017 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 333/46 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07D 327/10 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/050223
 - (22) 国際出願日: 2008年1月4日 (04.01.2008)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (30) 優先権データ:
60/883,296 2007年1月3日 (03.01.2007) US
 - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): タカノ株式会社 (TAKANO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3994301 長野県上伊那郡宮田村 1 3 7 番地 Nagano (JP).
 - (72) 発明者; および
 - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村岡 修 (MURAOKA, Osamu) [JP/JP]; 〒5778502 大阪府東大阪市小若江 3-4-1 近畿大学内 Osaka (JP). 田邊 元三 (TANABE, Genzoh) [JP/JP]; 〒5778502 大阪府東大阪市小若江 3-4-1 近畿大学内 Osaka (JP).
 - (74) 共通の代表者: タカノ株式会社 (TAKANO CO., LTD.); 〒3994301 長野県上伊那郡宮田村 1 3 7 番地 Nagano (JP).
 - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告書
 — 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
 — 国際出願日が優先期間の満了の日から二箇月以内

(54) Title: CYCLIC SULFONIUM SALT, METHOD FOR PRODUCTION OF CYCLIC SULFONIUM SALT, AND GLYCOSIDASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: 環状スルホニウム塩、環状スルホニウム塩の製造方法およびグルコシダーゼ阻害剤

(57) Abstract: Disclosed are: kotalanol which has an inhibitory activity on a glucosidase; a method for producing kotalanol or a cyclic sulfonium salt which is an analogue to kotalanol by an organic synthesis technique; a cyclic sulfonium salt produced by the method; a glucosidase inhibitor comprising the compound; an anti-diabetic agent or an anti-diabetic food comprising the glucosidase inhibitor. A sulfonium compound including kotalanol can be produced by coupling a thio-sugar synthesized from D-xylose (e.g., a compound having a cyclic structure composed of 4 carbon atoms and one sulfur atom, such as 1,4-dideoxy-1,4-epithio-D-arabinitol) with a heptitolcyclic sulfate ester having a protected hydroxy group and synthesized from a pentose (D-xylose, D-ribose, D-arabinose, D-lyxose, L-xylose, L-ribose, L-arabinose or L-lyxose) to produce a cyclic sulfonium salt having a protected hydroxy group, and then deprotecting the hydroxy group.

(57) 要約: グルコシダーゼに対して阻害活性を有するコタラノールおよびコタラノールと類縁の環状スルホニウム塩の有機合成による製造方法およびこの製造法によって製造される環状スルホニウム塩を提供するとともに、該化合物を含有するグルコシダーゼ阻害剤、およびグルコシダーゼ阻害剤を含有する抗糖尿病剤または抗糖尿病食品を提供する。この発明によれば、D-キシロースから合成したチオ糖(例えば1,4-ジデオキシ-1,4-エピチオ-D-アラビニトールなどの炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造をもつ化合物)と、5単糖(D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソースあるいはL-キシロース、L-リボース、L-アラビノース、L-リキソース)から合成した水酸基が保護されたヘプテトール環状硫酸エステルのカップリング反応により水酸基保護された環状スルホニウム塩を得、続いて水酸基の脱保護によりコタラノールなどのスルホニウム化合物を得ることができる。

WO 2008/082017 A1

明細書

環状スルホニウム塩、環状スルホニウム塩の製造方法およびグルコシダーゼ阻害剤

技術分野

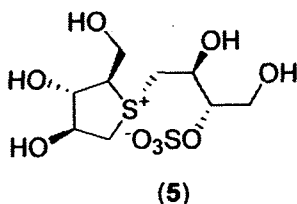
この発明は、環状スルホニウム塩、環状スルホニウム塩の製造方法およびグルコシダーゼ阻害剤に関するものである。さらに、この発明は、特にコタラノールおよびその類縁体の環状スルホニウム塩ならびにその製造方法、およびその製造方法によって製造されるコタラノールならびにその類縁体の環状スルホニウム塩に関するものである。また、この発明は、それらを用いたグルコシダーゼ阻害剤に関するものである。

背景技術

糖加水分解酵素であるグルコシダーゼの糖分解作用を阻害する物質であるグルコシダーゼ阻害剤を用いることにより、腸内などにおける糖分の消化吸収を抑制できる。そこで、糖尿病の治療薬あるいは予防薬としてのグルコシダーゼ阻害剤の有用性が期待されている。このようなグルコシダーゼ阻害剤に用いられる化合物の例として硫黄原子が3価の価数を示す環状スルホニウム塩（チアシクロペンタン誘導体）が知られている。

例えば、特開 2002-179673 号公報（特許文献 1）の請求項 8、Tetrahedron Letters, Vol. 41, No. 34, pp. 6615-6618 (2000)（非特許文献 1）、Journal of Organic Chemistry, Vol. 66, No. 7, pp. 2312-2317 (2001)（非特許文献 2）などには、グルコシダーゼ阻害作用を有する化合物として、下記構造式（5）で表される環状スルホニウム塩が開示されている。

【化 1】

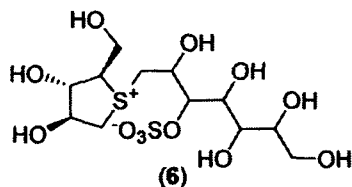


一方、Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 48, pp. 8367-8370 (1997)（非特許文献 3）および Bioorganic Medicinal Chemistry, Vol. 10, No. 5, pp. 1547-1554 (2002)（非特許文献 4）には、インドの伝統医学で用いられてきた薬用植物のサラシアレティクラータ（*Salacia reticulata*）やサラシアオブロンガ（*Salacia oblonga*）に薬理本態性物質として含まれているサラシノール（salacinol）が、強いグルコシダーゼ阻害剤であることが開示され、さらに該サラシノールの構造式が開示されている。環状スルホニウム塩（5）は、該サラシノールと同様な構造を有し、かつ、同様なグルコシダーゼ阻害作用を有するものである。また、特開 2002-51735 号公報（特許文献 2）などには、サラシノールを含有することを特徴とする抗糖尿病食品が開示されている。

他方、下記構造式（6）で表されるコタラノール（kotalanol）は、サラシノールと共に薬用植物のサラシアレティクラータ（*Salacia reticulata*）やサラシアオブロンガ（*Salacia oblonga*）に含有されているグルコシダーゼ阻害剤である。Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 46, No. 3, pp. 1339-1340 (1998)（非特許文献 5）には、コタラノールのマルチターゼおよびサッカラーゼ阻害作

用は、サラシノールのそれに比べて強いことが開示されている。しかしながら、単離収率はサラシノールに比べてきわめて低く、例えば、サラシアレティクラータ (*Salacia reticulata*) からの単離収率は、サラシノールが 0.025% であるのに対してコタラノールはわずか 0.0002% であるにすぎない。

【化2】



糖尿病予防薬や治療薬を必要とする人々の数は多く、わが国においても人口の約 1 割強に達するといわれている。したがって、天然薬物からの精製でこれら多くの人達に薬物を供給することが困難であるため、入手容易な原料を用いる有機合成によって、サラシノールより強力なグルコシダーゼ阻害作用をもつコタラノールやコタラノールと同様の薬効を有する薬剤が製造され、供給可能になることが望まれる。

そのためには、コタラノールの立体化学を解明すると共に、その立体構造を有するコタラノールを化学合成することが必要である。

コタラノールの構造式は、この発明者らの研究結果によれば、上記構造式 (6) のように示されている (非特許文献 5) が、コタラノールの 3 価硫黄上の硫酸陰イオンをもつヘプチトール側鎖部および硫黄原子の立体化学は判明していない。このヘプチトール側鎖部には不斉炭素が 5 個存在するので、32 種類の異性体が考えられる。

そこで、この発明者らは、水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルを 32 種類製造して、炭素原子 4 個と硫黄原子 1 個の環状構造を骨格としてもつチオ糖とのカップリング反応により化合物とし、次にこの化合物の水酸基の脱保護を行ってコタラノール類縁体を提供するとともに、コタラノールの側鎖部の立体化学を明らかにするものである。

(特許文献 1) 特開 2002-179673 号公報 (請求項 8)

(特許文献 2) 特開 2002-51735 号公報 (段落番号 0008 など)

(非特許文献 1) *Tetrahedron Letters*, Vol. 41, No. 34, pp. 6615-6618 (2000)

(非特許文献 2) *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 66, No. 7, pp. 2312-2317 (2001)

(非特許文献 3) *Tetrahedron Letters*, Vol. 38, No. 48, pp. 8367-8370 (1997)

(非特許文献 4) *Bioorganic Medicinal Chemistry*, Vol. 10, No. 5, pp. 1547-1554 (2002)

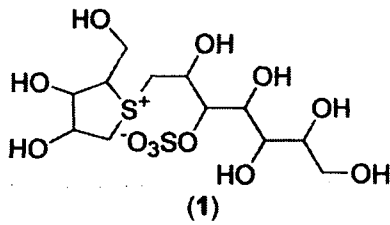
(非特許文献 5) *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 46, No. 3, pp. 1339-1340 (1998)

発明の開示

この発明は、コタラノールの 3 価硫黄上の硫酸陰イオンをもつヘプチトール側鎖部の立体化学の解明と、コタラノールやコタラノールと同様な、またはより優れたグルコシダーゼ阻害効果を有する環状スルホニウム塩を有機合成によって製造する製造法およびこの製造法によって製造される環状スルホニウム塩を提供することを目的とするものである。

更に詳細には、この発明の主な目的は、構造式 (1) :

【化3】

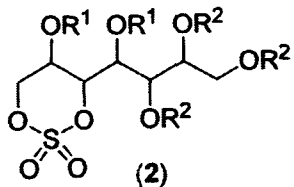


で表され、かつ、特定の立体化学を有する環状スルホニウム塩を提供することである。

この発明の別な目的は、例えば、5単糖あるいはその誘導体から水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル合成工程と、得られたヘプチトール環状硫酸エステルとチオ糖とのカップリング反応により水酸基が保護された環状スルホニウム塩を得るカップリング工程と、該水酸基が保護された環状スルホニウム塩の保護基を脱離する保護基脱保護工程とによって環状スルホニウム塩を得ることからなる環状スルホニウム塩の製造方法を提供するものである。

また、この発明は、下記構造式 (2) :

【化4】



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、該水酸基の保護基が、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、 Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^4_3 もしくは $SiR^4_2R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)

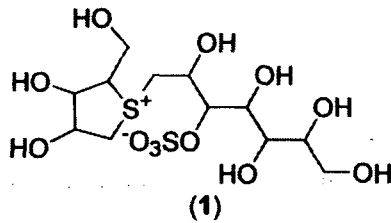
で表される水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルを提供することを目的としている。

さらに、この発明は、例えば、5単糖あるいはその誘導体から水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル合成工程と、得られたヘプチトール環状硫酸エステルとチオ糖とのカップリング反応により水酸基が保護された環状スルホニウム塩を得るカップリング工程により水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルをすることからなる水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルの製造方法を提供することを目的としている。

さらにまた、この発明は、環状スルホニウム塩 (1) を用いることからなるグルコシダーゼ阻害剤またはグルコシダーゼ阻害剤を含有することからなる抗糖尿病剤もしくは抗糖尿病食品を提供することを目的としている。

上記目的を達成するために、この発明は、下記構造式 (1) :

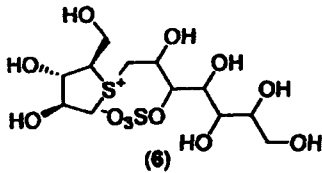
【化5】



で表され、かつ、特定の立体化学を有する環状スルホニウム塩を提供する。

この発明は、その好ましい態様として、下記立体化学を有する構造式 (6) :

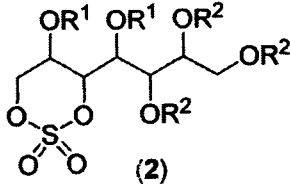
【化6】



で表され、かつ、その側鎖であるヘプチル基の5個の不斉炭素位置において特定の立体化学を有する環状スルホニウム塩を提供する。

この発明は、構造式 (2) :

【化7】



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、該水酸基の保護基が、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、 Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^4_3 もしくは $SiR^4_2R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)。

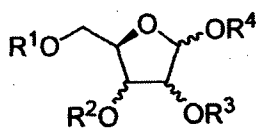
で表される水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルを提供する。

また、この発明は、例えば、D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、L-アラビノースおよびL-リキソースなどから選ばれる5単糖あるいはその誘導体から上記構造式 (2) で表される水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルを得るヘプチトール環状硫酸エステル合成工程からなるヘプチトール環状硫酸エステルの製造方法を提供する。

この発明は、その好ましい態様として、下記構造式 (3) または構造式 (4) で表される、D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、L-アラビノースおよびL-リキソースなどから選ばれる5単糖あるいはその誘導体から水酸基が保

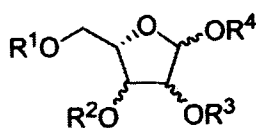
護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) を得ることからなるヘプチトール環状硫酸エステルの製造方法提供する。

【化 8】



(3)

【化 9】



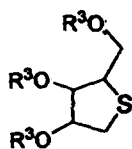
(4)

(式中、 R^4 は、水素原子あるいは水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基は、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、 Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する)

で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^5_3 もしくは $SiR^5_2R^6$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)。

さらに、この発明は、上記ヘプチトール環状硫酸エステル合成工程によつて得られたヘプチトール環状硫酸エステル (2) と、構造式 (7') :

【化 10】

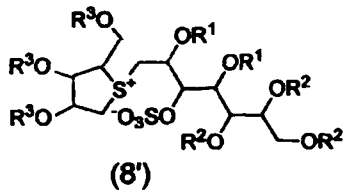


(7')

(式中、 R^3 は、水素原子あるいは水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基は、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、 Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^5_3 もしくは $SiR^5_2R^6$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)

で表されるチオ糖とのカップリング反応により、構造式 (8') :

【化 11】



(式中、 R^1 、 R^2 および R^2 は前記と同じ意味を有する)

で表される水酸基が保護された環状スルホニウム塩を得ることからなる水酸基が保護された環状スルホニウム塩の製造方法を提供する。

さらにまた、この発明は、上記カップリング工程で得られ水酸基が保護された環状スルホニウム塩(8')の保護基を脱離する保護基脱保護工程とによって環状スルホニウム塩(1)を得ることからなる環状スルホニウム塩の製造方法を提供する。

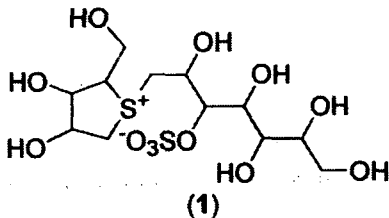
さらに、この発明は、その好ましい態様として、上記カップリング工程において使用されるチオ糖(7')がD-キシロースまたはD-アラビノースから合成されることからなる環状スルホニウム塩の製造方法を提供することを目的としている。

さらに、この発明は、環状スルホニウム塩(1)を用いることからなるグルコシダーゼ阻害剤またはグルコシダーゼ阻害剤を含有することからなる抗糖尿病剤もしくは抗糖尿病食品を提供する。

発明を実施するための最良の形態

この発明に係る環状スルホニウム塩は、構造式(1)：

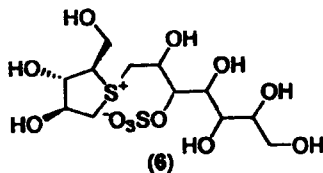
【化12】



で表され、かつ、特定の立体化学を有するものである。

更に具体的には、この発明に係る環状スルホニウム塩は、下記立体化学で表される構造式(6)：

【化13】

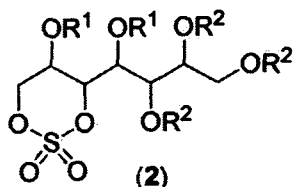


で表される。なお、ここでは、説明を簡単にするため便宜上、そのヘプチル基の5個の不斉炭素位置の立体化学は省略しているが、この発明においては、特段の説明がない限り、かかる立体化学を包含しているものとする。

この発明において、上記構造式(1)および(6)で表される環状スルホニウム塩は、例えば、D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、

L-アラビノースおよびL-リキソースから選ばれる5単糖あるいはその誘導体から構造式(2):

【化14】

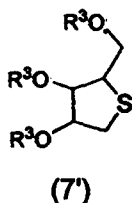


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、該水酸基の保護基が、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAR-$ (式中、Arはフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアシル基からなるエーテル型保護基または SiR^4_3 もしくは $SiR^4_2R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール

基を意味する)で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)。

で表される水酸基が保護されたヘプチオール環状硫酸エステルを合成するヘプチオール環状硫酸エステル合成工程と、得られたヘプチオール環状硫酸エステル(2)と、構造式(7'):

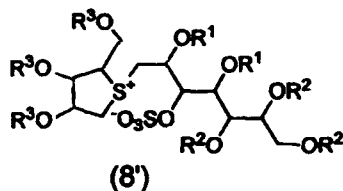
【化15】



(式中、 R^3 は、水素原子あるいは水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基は、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAR-$ (式中、Arはフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアシル基からなるエーテル型保護基または SiR^5_3 もしくは $SiR^5_2R^6$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する)で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)

で表されるチオ糖とのカップリング反応により、構造式(8'):

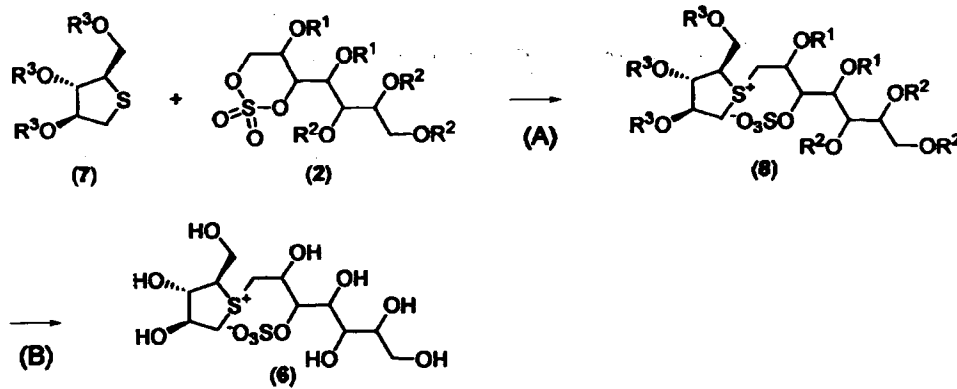
【化16】



で表される水酸基が保護された環状スルホニウム塩を得るカップリング工程と、更に前記水酸基が保護された環状スルホニウム塩の保護基を脱離する保護基脱保護工程とによって製造することができる。

具体的には、この発明の環状スルホニウム塩の製造方法は、反応式（1）：

【化17】



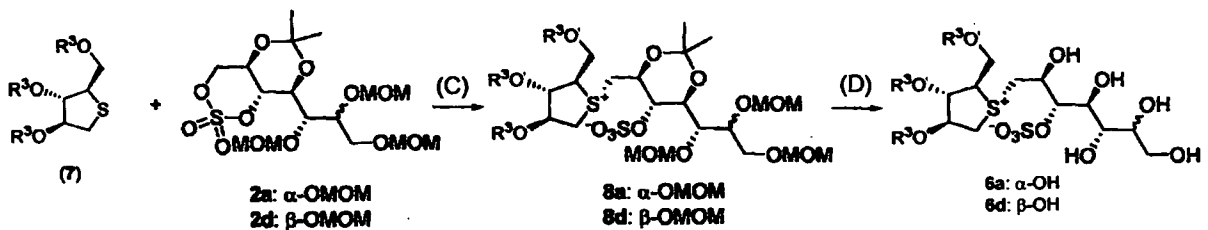
で表される。

つまり、この発明に係る環状スルホニウム塩の製造方法は、上記反応式（1）に示すように、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格としてもつチオ糖（7）と、D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、L-アラビノースあるいはL-リキソースなどの5単糖またはその誘導体から合成したヘプチトール環状硫酸エステル（2）とをカップリングして水酸基が保護された環状スルホニウム塩（8）を得るカップリング工程（A）と、得られた水酸基が保護された環状スルホニウム塩（8）の保護水酸基の脱保護を行い環状スルホニウム塩（6）とする脱保護工程（B）とからなっている。

更に具体的には、この発明の環状スルホニウム塩の製造方法は、下記反応式（2 a）または（2 b）において、上記5単糖またはその誘導体からヘプチトール環状硫酸エステル（2）を合成するヘプチトール環状硫酸エステル工程と、前記ヘプチトール環状硫酸エステル（2）と炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格としてもつチオ糖（7）をカップリングさせて水酸基が保護された環状スルホニウム塩とするカップリング工程（C）と、前記水酸基が保護された環状スルホニウム塩の水酸基の脱保護を行い環状スルホニウム塩（6）とする脱保護工程（D）とを有することからなっている。

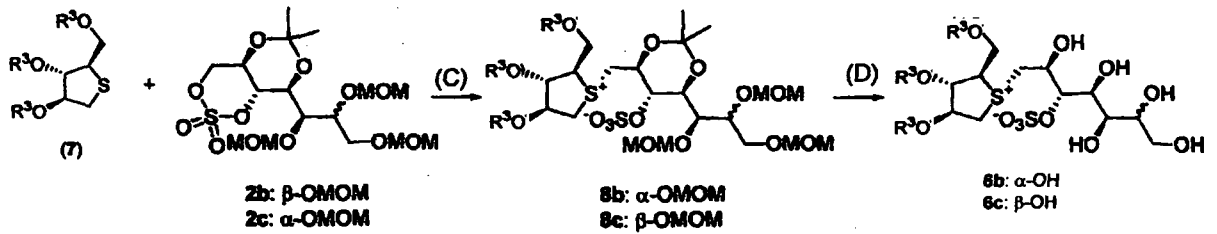
（反応式 2 a）

【化18】



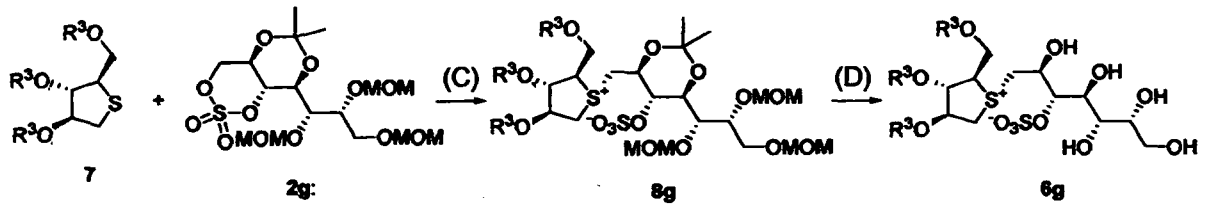
（反応式 2 b）

【化19】



(反応式 3 c)

【化 2 0】



(式中、OMOMは保護基を意味し、R³は前記と同じ意味を有する)。

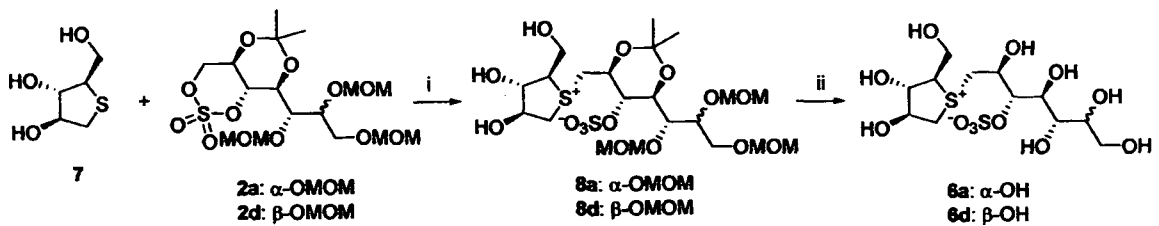
つまり、この発明の水酸基が保護された環状スルホニウム化合物 (8) の製造法は、水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) と、上記チオ糖 (7) をカップリングさせて、水酸基が保護された環状スルホニウム塩とするカップリング工程 (C) を有することからなっている。なお、この発明において、ヘプチトール環状硫酸エステルの保護基には、イソプロピリデン基とメトキシメチル基 (MOM) が好ましい。

上記カップリング工程 (C) によって得られた環状スルホニウム塩 (8) は、続いての脱保護工程 (D) において、その保護基が脱保護されて環状スルホニウム塩 (6) が製造される。

この発明の具体例として、コタラノール類縁体の合成工程を次の化学反応式 (3 a)、(3 b) または (3 c) に示す。なお、この合成工程はこの発明の例示であって、この発明で製造されるコタラノール類縁体の立体化学が下記化学反応式 (6) に示す化学式中のヘプチトール環状硫酸エステルの立体化学によって制限されるものではない。

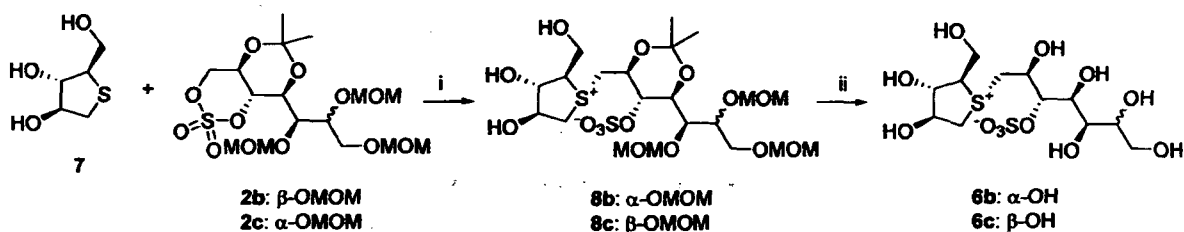
(反応式 3 a)

【化 2 1】



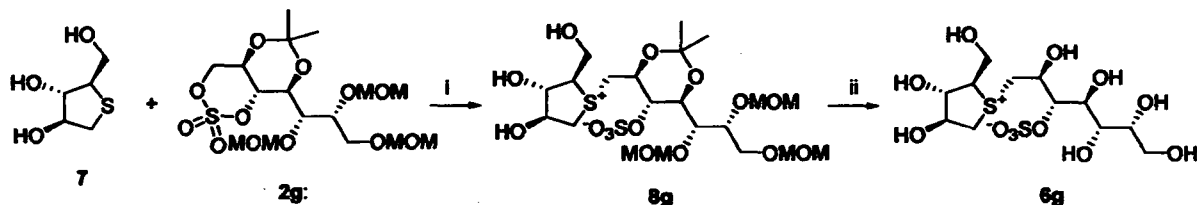
(反応式 3 b)

【化 2 2】



(反応式 3 c)

【化 2 3】



上記化学反応式 (3 a)、(3 b) または (3 c) において、例えば、化合物 (7) は炭素原子 4 個と硫黄原子 1 個の環状構造を骨格としてもつチオ糖、つまり、1,4-ジデオキシ-1,4-エピチオ-D-アラビニトールを意味し、上記化合物 (2a)、(2b)、(2c)、(2d) および (2g) などを含む化合物 (2) は水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルをそれぞれ意味する。これらをカップリングさせて、水酸基が保護された環状スルホニウム塩 (8a)、(8b)、(8c)、(8d) および (8g) などを含む環状スルホニウム塩 (8) をそれぞれ得て、次に水酸基の保護基の脱保護を行ってコタラノール類縁体 (6a)、(6b)、(6c)、(6d) および (6g) などを含むコタラノール類縁体 (6) を得る。

上記反応式 (3 a)、(3 b) または (3 c) に示すように、化合物 (8) は、化合物 (2) と 1,4-デオキシ-1,4-エピチオ-D-アラビニトール (7) とのカップリング反応により合成することができる。

このカップリング反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸アンモニウムなどの炭酸塩を用いるのがよく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどが好ましい。反応に用いる塩基の量については、化合物 (2) のモル数に対して、同モル数以下がよいが、約 10~50% が好ましい。

反応溶媒としては、例えば、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロイソプロパノール、2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-プロパノール、1,1,2,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-1-プロパノールなどがよく、より好ましくは、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロイソプロパノールなどが好ましい。反応温度は室温から 100°C までがよく、40~80°C の範囲が好ましい。反応時間は 24~72 時間の範囲がよい。

上記カップリング工程 (C) によって得られた化合物 (8) の保護基を、保護基脱離に慣用されている常法に従ってそれぞれ脱保護することによって化合物 (6) を得ることができる。

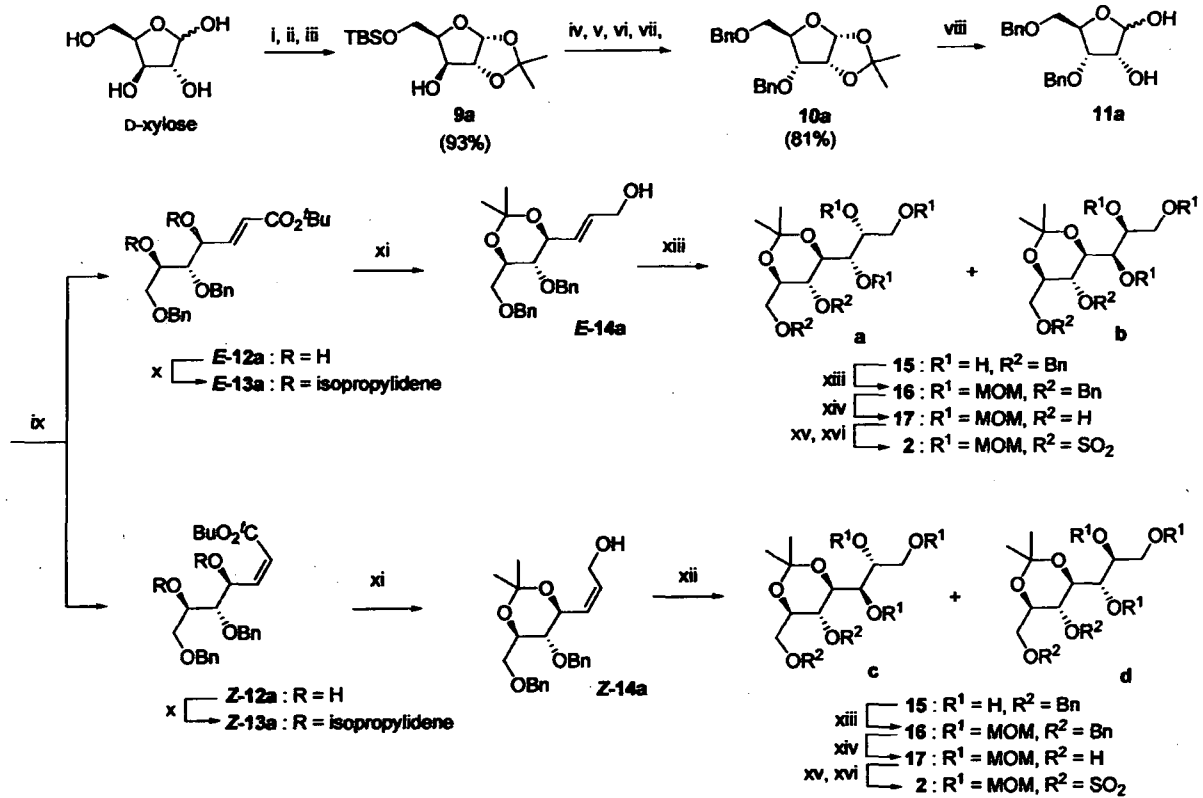
化合物 (8) の保護基の脱保護反応に使用される脱保護試薬としては、例えば、トリフルオロ酢酸水溶液、トリクロロ酢酸水溶液、トリブromo酢酸水溶液、トリヨード酢酸水溶液、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、希硫酸、希塩酸などを使用することができる。好ましくは、トリフルオロ酢酸水溶液、トリクロロ酢酸水溶液、トリブromo酢酸水溶液、トリヨード酢酸水溶液であり、さらに好ましくは、トリフルオロ酢酸水溶液、トリクロロ酢酸水溶液等を使用するのがよい。なお、トリフルオロ酢酸水溶液を使用する場合、その濃度は約 30% が望ましい。反応温度は室温か

ら 100°C までがよい。反応時間は 30 分～4 時間の範囲がよい。

一方、この発明に用いられる水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) は、例えば、下記化学式 (4) に示すように製造可能である。なお、この合成工程はこの発明の例示であって、この発明で製造されるヘプチトール環状硫酸エステルの立体化学を制限するものではない。

(反応式 4)

【化 2 4】



(式中、Bn はベンジル基を、TBS は *tert*-ブチルジメチルシリル基を、MOM はメトキシメチル基を表す)。

この製造方法を用いれば、例えば、D-キシロースを出発原料として、水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) を収率よく製造することができる。本反応 (反応式 4) にて得られる水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) としては、例えば、2,4-O-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アローヘプチトール 1,3-環状硫酸エステル (2a)、4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2b)、4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2c) および 4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アローヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2d) などが挙げられる。

上記ヘプチトール環状硫酸エステル (2) は、上記化学反応式 (4) によって得ることができる。つまり、例えば、出発原料として D-キシロースを使用して、アセトンと硫酸などの酸の存在下反応させた (工程 i) 後、希塩酸などの酸と反応させ (工程 ii)、続いて *tert*-ブチルジメチルクロロシランなどのシラン化合物と反応させること (工程 iii) によって、5-O-*tert*-ブチルジメチルクロロシリル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース (9a) を得る。なお、各工程

に使用される化学反応、試薬、反応条件、操作条件等はいずれも当該技術分野においては慣用されているものであるから、ここには詳細な記載を省略する。以下、特段の定めがない限り同じである。

次いで、上記化合物 (9a) の残存する水酸基を酸化 (工程 iv) 後、還元し (工程 v)、さらに tert-ブチルジメチルクロシリル基を脱保護した (工程 vi) 後、2個の水酸基をベンジル基で保護することによって (工程 vii)、3,5-ジ-O-ベンジル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース (10a) を得る。

続いて、上記で得られた化合物 (10a) のイソプロピリデン基を脱保護 (工程 viii) して、3,5-ジ-O-ベンジル- α -および- β -D-リボフラノース (11a) とする。

さらに、上記で得られた化合物 (11a) の増炭反応 (工程 ix) により、tert-ブチル(E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-リボ-ヘプト-4-エノエート (E-12a) およびその Z 型異性体 (Z-12a) を得る。

次に、上記で得られた一方の化合物 (E-12a) の水酸基をイソプロピリデン基で保護 (工程 x) して得られる tert-ブチル(E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エノエート (E-13a) のエステル基を還元し (工程 xi)、(E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エニトール (E-14a) を得る。

さらに、上記で得られた化合物 (E-14a) の二重結合を酸化 (工程 xii) して、1,3-ジ-O-ベンジル-2,4-O-イソプロピリデン-D-グリセロ-L-アロ-ヘプチトール (15a) および 5,7-ジ-O-ベンジル-4,6-O-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプチトール (15b) とした後、それぞれの3個の水酸基を保護 (工程 xiii) して、1,3-ジ-O-ベンジル-2,4-O-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アロ-ヘプチトール (16a) および 5,7-ジ-O-ベンジル-4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプチトール (16b) をそれぞれ得る。

このようにして得られた化合物 (16a) および (16b) のベンジル基を脱保護 (工程 xiv) して、2,4-O-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アロ-ヘプチトール (17a) および 4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプチトール (17b) とし、続いて得られた化合物 (17a) および (17b) を硫酸エステル化 (工程 xv) することによって、ヘプチトール環状硫酸エステル (2) を製造することができる。

他方、上記で得られた化合物 (Z-12a) を使用しても、同様にしてヘプチトール環状硫酸エステル (2) を得ることができる。

つまり、化合物 (Z-12a) の水酸基をイソプロピリデン基で保護 (工程 x) して得られる tert-ブチル(Z)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エノエート (Z-13a) のエステル基を還元 (工程 xi) し、(Z)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エニトール (Z-14a) を得る。

次に、上記で得られた化合物 (Z-14a) の二重結合を酸化 (工程 xii) して、5,7-ジ-O-ベンジル-4,6-O-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-マン-ヘプチトール (15c) および 5,7-ジ-O-ベンジル-4,6-O-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-アロ-ヘプチトール (15d) とした後、それぞれの3個の水酸基を保護 (工程 xiii) して、5,7-ジ-O-ベンジル-4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マン-ヘプチトール (16c)

および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-アローヘプチトール (16d) を得る。

さらに、上記で得られた化合物 (16c) および (16d) のベンジル基を脱保護 (工程 xiv) して、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-マンノ-ヘプチトール (17c) および 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-アローヘプチトール (17d) を得ることができる。このようにして得られた化合物 (17c) および (17d) をそれぞれ硫酸エステル化 (工程 xv) することによつて、同様にヘプチトール環状硫酸エステル (2c, 2d) を得ることができる。

上記のようにして得られた水酸基が保護された環状スルホニウム塩 (2) の水酸基の保護基を常法に従って脱保護 (工程 xvi) を行うことによつてコタラノール類縁体 (6) を得ることができる。

例えば、反応式 (4) に従つて、*D*-キシロースを出発原料として水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2)、つまり、2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*L*-アローヘプチトール 1,3-環状硫酸エステル (2a)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-グルコ-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2b)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-マンノ-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2c) および 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-*D*-グリセロ-*D*-アローヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2d) を工程 (i) ~ (xvi) によつて合成することができる。ここで、工程 (i) ~ (xvi) について詳細に説明する。

反応工程 (i) は、*D*-キシロースとアセトンによるアセタール生成反応である。使用することができる酸としては、例えば、濃硫酸、パラトルエンスルホン酸および濃塩酸などが用いられるが、濃硫酸およびパラトルエンスルホン酸が好ましい。また、生成した水を除去するための脱水剤としては、例えば、無水硫酸銅(II)、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等が用いられるが、無水硫酸銅(II) を用いるのが好ましい。反応温度は室温および 30~50°C の範囲で行うことができるが、室温がより好ましい。反応時間は 10~14 時間の範囲内で行うのがよい。

反応工程 (ii) は副生成物の分解反応である。使用する酸は、0.01%~1%の塩酸を用いるのがよい。反応温度は、室温および 30~50°C の範囲で行うことができるが、室温がより好ましい。反応時間は 1~2 時間の範囲内で行うのがよい。

反応工程 (iii) は、反応 (i) で得られたアセタール化合物の *tert*-ブチルジメチルクロロシラン等のシリル化剤によるシリル化反応である。使用する塩基としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミンおよび *N*-メチルピペリジンなどを用いることができるが、イミダゾール、ピリジンを用いるのが好ましい。溶媒は、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒およびテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を用いることができるが、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒であるのが好ましい。反応温度は-10°C~30°C 付近で行うことができるが、0°C~20°C 付近であるのが好ましい。反応時間は、1~6 時間の範囲内で行うことができるが、1~2 時間の範囲内で行うのが好ましい。

反応工程 (iv) は、5-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -*D*-キシロフラノース(9a)の酸化反応である。この酸化反応に使用することができる酸化剤としては、例えば、オキサリルクロリド ((COCl)₂)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジニウムクロクロメート (PCC)、コリンズ試薬 (クロム酸およびピリジン) のような緩和な酸化剤を用いることがで

きるが、オキザリルクロリド ((COCl)₂)、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが好ましい。溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などの塩素系有機溶媒を用いるのがよいが、ジクロロメタンを用いるのが好ましい。反応温度は、-60°C~-20°C付近で行うことができるが、-60°C付近で行うのが好ましい。反応時間は1~6時間の範囲内で行うことができるが、約1~2時間の範囲内で行うのがよい。反応後に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、イミダゾールなどを用いることができるが、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどを用いるのが好ましい。

反応工程 (v) は、反応 (iv) により生成した化合物 (ケトン体) の立体選択的還元反応である。使用できる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、ボラン・THF 錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体などを用いることができるが、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムなどを用いるのが好ましい。溶媒については、例えば、エタノール・水溶媒、メタノール・水溶媒などのアルコール・水溶媒、エタノール、メタノールなどのアルコールを用いることができるが、エタノール・水溶媒、メタノール・水溶媒などのアルコール・水溶媒を用いるのが好ましい。反応温度は、-30°C~室温付近で行うことができるが、好ましくは、-30°C~-10°C付近であるのが好ましい。反応時間は1~8時間の範囲内で行うことができるが、2~3時間の範囲内で行うのが好ましい。

反応工程 (vi) は tert-ブチルジメチルシリル基の脱保護反応である。脱保護に用いる試薬としては、0.1%~1%塩酸などの希塩酸、フッ化水素、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどの4級アニモニウムハライド、酢酸などのカルボン酸および三フッ化ホウ素 (BF₃) などのルイス酸が用いられるが、希塩酸を用いるのが好ましい。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジブロピルエーテルなどのエーテル系溶媒を用いることができるが、好ましくは、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルを用いるのが好ましい。反応温度は、室温~50°Cの範囲で行うことができるが、室温付近であるのが好ましい。反応時間は、30分~4時間の範囲内で行うことができるが、好ましくは30分~1時間である。

反応工程 (vii) は、水酸基のベンジル化 (ベンジル基での保護) 反応である。ベンジル化剤としては、例えば、フッ化ベンジル、塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジルなどのハロゲン化ベンジルを用いるのがよいが、塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジルなどを用いるのが好ましい。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド、カリウムアミドなどのアルカリ金属アミド、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、ブチルリチウムなどのアルキルリチウムなどが用いるのがよいが、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属を用いるのが好ましい。溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒およびテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒などを用いることができるが、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒を用いるのが好ましい。反応温度は、-10°C~30°C付近で行うことができるが、0°C付近が好ましい。反応時間は、1~7時間の範囲内で行うことができるが、好ましくは1~5時間である。

反応工程 (viii) は、化合物 (10) のイソプロピリデン基の脱保護して 3,5-ジ-*O*-ベンジル- α -および- β -D-リボフラノース (11a) を合成する反応である。この脱保護反応には、0.5%硫酸 (希硫酸)、希塩酸、*p*-トルエンスルホン酸、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどの4級アニモニウムハライド、酢酸などのカルボン酸、三フッ化ホウ素 (BF₃) などのルイス酸などが用いら

れるが、0.5%硫酸(希硫酸)、希塩酸、*p*-トルエンスルホン酸などが好ましい。溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒を用いることができるが、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランを用いるのが好ましい。反応温度は、80~還流温度(101°C)付近で行うことができるが、還流温度であるのが好ましい。反応時間は、1~5時間の範囲内で行うことができるが、2~4時間であるのが好ましい。

化合物(11a)からの*tert*-ブチル(E)および(Z)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エノエート(E-13aおよびZ-13a)の合成法である反応工程(ix)および(x)について説明する。

反応工程(ix)は、化合物(11)にリンイリドを反応(ウィッティヒ反応)させる増炭反応である。リンイリドとしては、例えば、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2t\text{-Bu}$ などを用いることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのクロロメタン類、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、ペンタクロロエタン、ヘキサクロロエタンなどのクロロエタン類などが用いられるが、クロロメタン類が好ましい。反応温度は還流温度で行うのが良い。反応時間は、0.5~3時間であるのがよい。

反応工程(x)は、反応工程(ix)で生成した化合物(E-13aおよびZ-13a)の水酸基の保護反応(イソプロピリデン基での保護)である。水酸基を保護(イソプロピリデン基での保護)する試薬としては、例えば、2,2-ジメトキシプロパンなどを用いるのがよい。酸としては、例えば、*p*-トルエンスルホン酸、濃硫酸および濃塩酸などが用いられるが、*p*-トルエンスルホン酸、濃硫酸などが好ましい。溶媒としては、例えば、アセトンなどを用いるのがよい。反応温度は、室温~50°Cの範囲で行うことができるが、室温がより好ましい。反応時間は、1~4時間の範囲内で行うことができるが、1~2時間の範囲内で行うのがよい。

化合物(E-13aおよびZ-13a)からの(E)および(Z)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エニトール(E-14aおよびZ-14a)の合成法である反応工程(xi)について説明する。

反応工程(xi)は、化合物(E-13aおよびZ-13a)のエステル基のアルコールへの還元反応である。還元剤としては、例えば、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)、トリ*tert*-ブトキシアルミニウムヒドリドおよび水素化アルミニウムリチウムなどが用いられるが、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)、トリ*tert*-ブトキシアルミニウムヒドリドが好ましい。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒を用いることができるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンが好ましい。反応温度は、-60°C~40°Cの範囲で行うことができる。反応時間は、1~9時間の範囲内で行うことができるが、5~7時間であるのが好ましい。

次に、化合物(E-14aおよびZ-14a)からの1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-L-アロ-ヘプチトール(15a)、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプチトール(15b)、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-マンノ-ヘプチトール(15c)および5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-アロ-ヘプチトール(15d)の合成法である反応工程(xii)について説明する。

反応工程(xii)は、化合物(E-14aおよびZ-14a)の2重結合の酸化反応である。使用することができる酸化剤としては、例えば、四酸化オスミウム、過マンガン酸カリウムなどが用いられるが、好ましくは四酸化オスミウムを用いるのがよい。塩基としては、例えば、*N*-メチルモルホリン *N*

ーオキシド (NMO) および水酸化ナトリウムなどが用いられるが、N-メチルモルホリン N-オキシド (NMO) を用いるのがよい。溶媒としては、例えば、アセトン・水、ジオキサン・水および THF・水などが用いられるが、アセトン・水、ジオキサン・水などがよい。反応温度は、還流温度および 30~55°C の範囲で行うことができるが、還流温度が好ましい。反応時間は、1~5 時間の範囲であればよいが、2~3 時間が好ましい。

化合物 (15a, 15b, 15c および 15d) からの 1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アローヘプチトール (16a)、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコヘプチトール (16b)、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノヘプチトール (16c) および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アローヘプチトール (16d) の合成法である反応工程 (xiii) および (xiv) について説明する。

反応工程 (xiii) は、化合物 (15a, 15b, 15c および 15d) のそれぞれの 3 個の水酸基のメトキシメチルクロリドによる保護反応である。塩基としては、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびピリジンが用いられるが、好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルメチルアミン、トリエチルアミンなどを用いることができるが、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルメチルアミンなどが好ましい。溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒などを用いることができるが、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒が好ましい。反応温度は、室温~70°C 付近で行うことができるが、50°C~70°C 付近が好ましい。反応時間は、0.1~3 時間の範囲がよいが、1 時間程度が好ましい。

続いて、化合物 (16a, 16b, 16c および 16d) からの 2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アローヘプチトール (17a)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコヘプチトール (17b)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノヘプチトール (17c) および 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アローヘプチトール (17d) の合成法である反応工程 (xiv) について説明する。

反応工程 (xiv) は、化合物 (16a, 16b, 16c および 16d) のベンジル基の脱保護反応である。脱保護反応の条件としては、 $H_2/Pd-C$ (パラジウム炭素)、炭酸水素ナトリウム、 Na/NH_3 およびテトラメチルシリルヨウダイドなどが用いられるが、好ましくは、 $H_2/Pd-C$ (パラジウム炭素)、炭酸水素ナトリウムなどを用いるのがよい。溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などを用いることができるが、好ましくは 1,4-ジオキサン、ジメトキシエタンなどを用いるのがよい。反応温度は、室温~70°C 付近で行うことができるが、50°C~60°C 付近が好ましい。

次は、化合物 (17a, 17b, 17c および 17d) からの 2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アローヘプチトール 1,3-環状硫酸エステル (2a)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2b)、4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2c) および 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アローヘプチトール 5,7-環状硫酸

エステル (2d) の合成法である反応工程 (xv) について説明する。

この反応工程 (xv) は、化合物 (17a、17b、17c および 17d) の環状亜硫酸エステル化反応である。環状亜硫酸エステル化試薬としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニルおよびヨウ化チオニルなどを用いることができるが、好ましくは、塩化チオニル、臭化チオニルなどである。填基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジンおよびイミダゾールなどを用いることができるが、好ましくは、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジンなどがよい。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのクロロメタン類、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、ペンタクロロエタン、ヘキサクロロエタンなどのクロロエタン類が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのクロロメタン類が好ましい。反応温度は、 -20°C ~ 20°C 付近であればよく、行うことができる。好ましくは、 -10°C ~ 10°C 付近が好ましい。反応時間は、20分~3時間の範囲内がよいが、30分程度が好ましい。

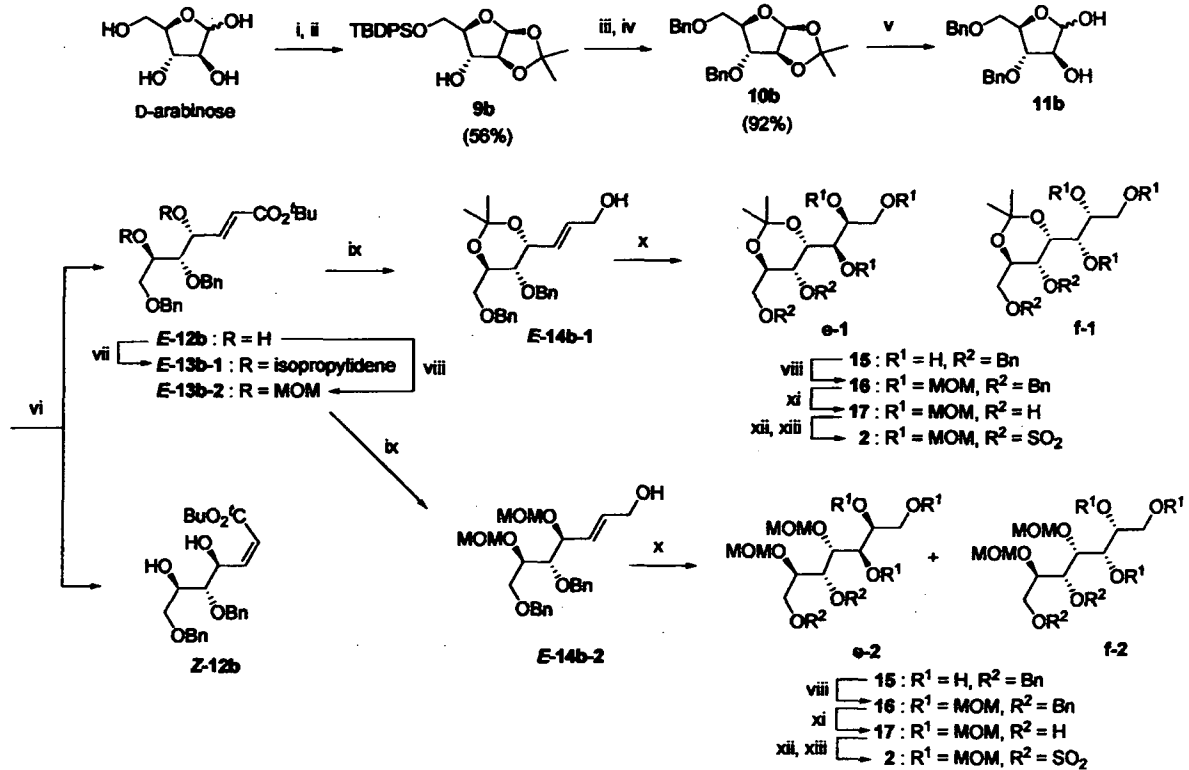
さらに、反応工程 (xvi) は、反応工程 (xv) で得られた化合物 (17a、17b、17c および 17d) の環状亜硫酸エステルの、過ヨウ素酸ナトリウムおよび塩化ルテニウムによる酸化反応であり、目的とする環状硫酸エステル (2a、2b、2c および 2d) を合成することができる。反応条件として、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム、塩化ルテニウム n-水和物、炭酸水素ナトリウムなどを用いるのがよい。溶媒としては、例えば、四塩化炭素・アセトニトリル・水 (1:1:1) の混合溶媒を用いるのがよい。反応温度は、 -10°C ~ 40°C の範囲内で行うことができるが、 0°C ~室温の範囲が好ましい。

上記合成経路のそれぞれの工程における好ましい条件の例を以下に示す。

- (工程 i) アセトン、濃硫酸、無水硫酸銅(II)、室温、12時間
- (工程 ii) 0.1%塩酸、室温、1.5時間
- (工程 iii) TBSCl、イミダゾール、DMF、 0°C 、1時間
- (工程 iv) $(\text{COCl})_2$ 、DMSO、 CH_2Cl_2 、 -60°C 、1.5時間その後 NEt_3
- (工程 v) NaBH_4 、EtOH、 H_2 、 -20°C 、2.5時間
- (工程 vi) 0.2% aq. 塩酸、THF、室温
- (工程 vii) BnBLNaH 、DMF、 0°C
- (工程 viii) 0.5%希硫酸、ジオキサン、還流温度
- (工程 ix) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2^t\text{Bu}$ 、 CH_2Cl_2 、還流温度
- (工程 x) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、p-TsOH、アセトン
- (工程 xi) DIBAL、THF、 -60°C ~室温
- (工程 xii) OsO_4 、NMO、アセトン、 H_2O 、還流温度
- (工程 xiii) MOMCl、 $^t\text{PrNEt}$ 、DMF、 60°C
- (工程 xiv) H_2 、Pd-C、 NaHCO_3 、1,4-ジオキサン、 60°C
- (工程 xv) SOCl_2 、 NEt_3 、 CH_2Cl_2 、 0°C
- (工程 xvi) NaIO_4 、 RuCl_3 、n- H_2O 、 NaHCO_3 、 CH_3CN 、 CCl_4 、 H_2O 、 0°C ~室温

この発明に用いられる水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2e-1)、(2e-2)、(2f-1) および (2f-2) は、例えば、下記化学式 (5) に示すように製造することができる。

【化25】



これらのヘプチトール環状硫酸エステル (2e-1)、(2e-2)、(2f-1) および (2f-2) は、上記化学式 (5) の各工程に対応する工程における反反応での反応試薬、反応条件などと実質的に同様にして製造することができる。

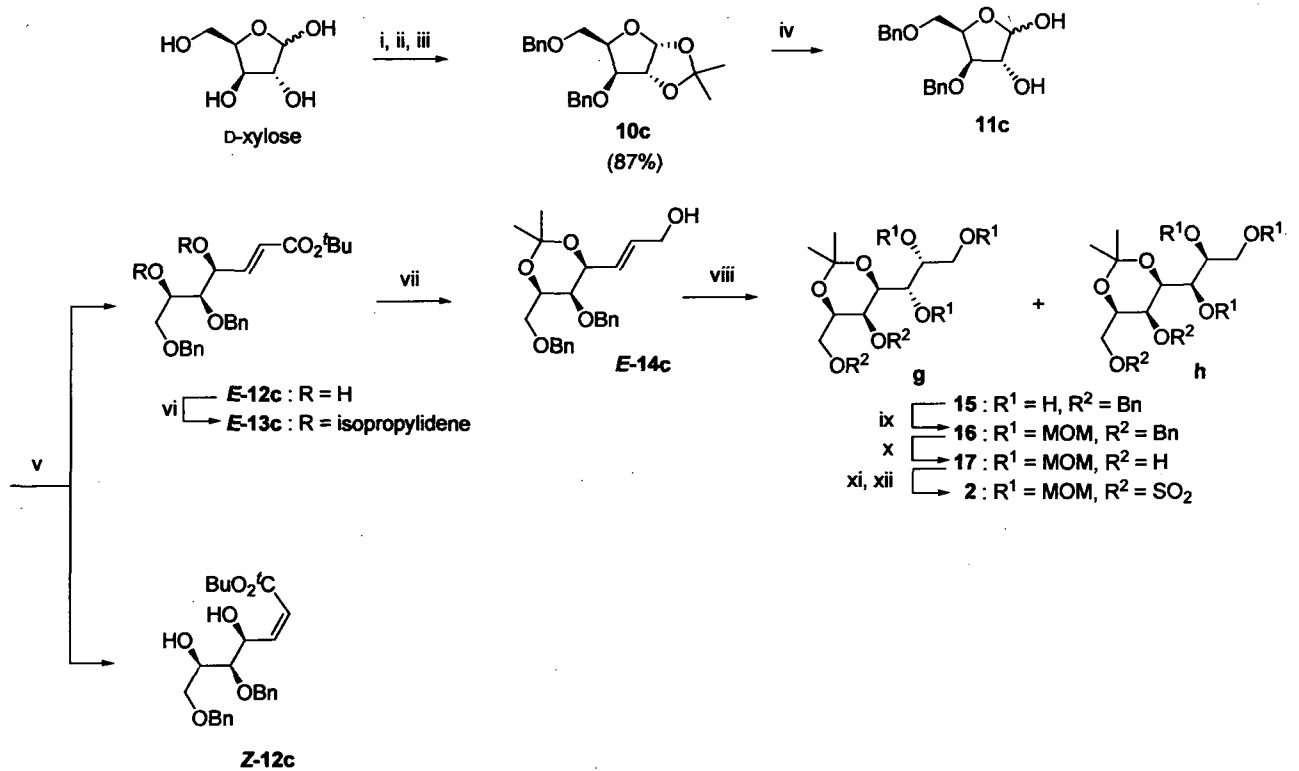
上記化学反応式 (5) のそれぞれの工程における好ましい条件の例を以下に示す。

- (工程 i) TBDPSCI, イミダゾール, DMF, 0°C-室温
- (工程 ii) アセトン、濃硫酸、無水硫酸銅 (II)、室温、1 時間
- (工程 iii) TBAF, THF-H₂O, 50 °C, 3 時間
- (工程 iv) BnBr, NaH, DMF, 0 °C
- (工程 v) 1% 希硫酸, ジオキサン, 還流温度
- (工程 vi) Ph₃P=CHCO₂^tBu, CH₂Cl₂, 還流温度
- (工程 vii) (CH₃)₂C(CH₃)₂, *p*-TsOH, アセトン
- (工程 viii) MOMCl, ^tPr₂NEt, DMF, 60 °C
- (工程 ix) DIBAL, THF, -60 °C~室温
- (工程 x) OsO₄, NMO, アセトン, H₂O, 還流温度
- (工程 xi) H₂, Pd-C, NaHCO₃, 1,4-ジオキサン, 60 °C
- (工程 xii) SOCl₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C
- (工程 xiii) NaIO₄, RuCl₃·*n*-H₂O, NaHCO₃, CH₃CN, CCl₄, H₂O, 0 °~室温

この発明に用いられる水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル (2) のうちヘプチトール環状硫酸エステル (2g) および (2h) は、例えば、下記化学反応式 (6) によって製造することができる。

(反応式 6)

【化 2 6】



(式中、Bn はベンジル基を、TBSは tert-ブチルジメチルシリル基を、MOM はメトキシメチル基を表す)。

これらのヘプチトール環状硫酸エステル (2g) および (2h) は、例えば、上記化学式 (6) の各工程に対応する工程における反反応での反応試薬、反応条件などと実質的に同様にして製造することができる。

上記化学反応式 (5) のそれぞれの工程における好ましい条件の例を以下に示す。

- (工程 i) アセトン、濃硫酸、無水硫酸銅 (II)、室温、12 時間
- (工程 ii) 0.1% 塩酸、室温、1.5 時間
- (工程 iii) BnBr, NaH, DMF, 0 °C
- (工程 iv) 1% 希硫酸、ジオキサン、還流温度
- (工程 v) Ph₃P=CHCO₂^tBu, CH₂Cl₂, 還流温度
- (工程 vi) (CH₃)₂C(CH₃)₂, p-TsOH, アセトン
- (工程 vii) DIBAL, THF, -60 °C~室温
- (工程 viii) OsO₄, NMO, アセトン, H₂O, 還流温度
- (工程 ix) MOMCl, ^tPr₂NEt, DMF, 60 °C
- (工程 x) H₂, Pd-C, NaHCO₃, 1,4-ジオキサン, 60 °C
- (工程 xi) SOCl₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C,
- (工程 xii) NaIO₄, RuCl₃·n-H₂O, NaHCO₃, CH₃CN, CCl₄, H₂O, 0 °~室温

さらに、この発明は上記環状スルホニウム塩 (1) および/または (6) を含有するグルコシダーゼ阻害剤および該グルコシダーゼ阻害剤を含有する抗糖尿病剤または抗糖尿病食品をも提供することができる。

この発明に係る環状スルホニウム塩は、単独でまたは薬理的に許容し得る担体などと混合して慣用されている製剤化技術にしたがってグルコシダーゼ阻害剤として製剤化することができる。ま

た、この発明のグルコシダーゼ阻害剤は、特に抗糖尿病剤として適用することができる。これらの製剤はいずれも、哺乳動物、例えば、ヒト、サルやイヌ、ネコ等のペットなどに経口的にもしくは非経口的に投与することができる。

これら製剤中における環状スルホニウム塩の含量は、環状スルホニウム塩の種類、製剤の種類などによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～80重量%であるのがよい。

この発明の製剤は、例えば、舌下錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠剤等もしくは二重錠、多層錠等の錠剤、ソフトカプセル、マイクロカプセル等のカプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、軟膏剤等の外用剤、坐剤などの固形製剤として、またシロップ剤、乳剤、懸濁剤等などの経口剤、皮下、静脈、筋肉、腹腔内注射剤等の注射剤点滴剤、点眼剤、吸入剤などの液状製剤として投与することができる。これらの製剤は、経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

また、この発明において製剤化に使用することができる薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機もしくは無機担体を用いることができる。固形製剤化に使用できる担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤など、また液状製剤化に使用できる担体としては、例えば、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物も使用することができる。

この発明の固形製剤の成形に使用できる賦形剤としては、例えば、ぶどう糖、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム、カカオ脂、硬化植物油等が挙げられる。結合剤としては、例えば、ショ糖、トレハロース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、トラガント末などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウムなどが挙げられる。

この発明の液状製剤の成形に使用できる溶剤としては、例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

この発明の環状スルホニウム塩製剤の成形に際して、必要に応じて添加できる防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤としては、例えば、食用赤色色素、食用黄色色素、食用青色色素等の食用色素、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄等の天然色素などが挙げられる。甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

この発明の化合物および本発明の医薬の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分である本発明化合物を通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

この発明に係る環状スルホニウム塩製剤は、例えば、抗糖尿病薬剤として糖尿病ならびに糖尿病性合併症、高脂血症、動脈硬化などの予防もしくは治療などに適用することができる。かかる糖尿病としては、例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病などが挙げられ、また、糖尿病性合併症、例えば、神経障害、腎症、網膜症、白内障、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚組織感染症、下肢感染症等の感染症、糖尿病性壊疽、大血管障害、脳血管障害、末梢血行障害等の血管障害などが挙げられる。また、高脂血症としては、例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが挙げられる。

この発明に係る環状スルホニウム塩製剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、利尿剤、抗血栓剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗肥満剤などの併用薬剤と組み合わせて用いることができる。

かかる併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができ、併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、この発明の製剤の活性成分である環状スルホニウム塩1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

かかる併用薬剤として使用できる糖尿病治療剤としては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤、遺伝子組換えヒトインスリン製剤等のインスリン製剤、インスリン亜鉛、プロタミンインスリン亜鉛、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンもしくはその塩酸塩、マレイン酸塩等の塩、レグリキサソ、ネトグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等のその他の α -グルコシダーゼ阻害剤、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンもしくは塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩等のそれらの塩などのビグアナイド剤などが挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット等のアルドース還元酵素阻害剤、NGF、NT-3、BDNF等の神経栄養因子およびその増加薬、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム等のAGE阻害剤、チアプリド、メキシレチン等の脳血管拡張剤などが挙げられる。

抗高脂血症剤としては、例えば、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンもし

くはそれらのナトリウム塩などのコレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等のフィブラート系化合物、アバシマイブ、エフルシマイブ等のACAT阻害剤、ニコモール、ニセリトロール等のプロブコール、ニコチン酸系薬剤などが挙げられる。

降圧剤としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等のアンジオテンシンⅡ拮抗剤、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等のカルシウム拮抗剤、レブクロマカリム等のカリウムチャンネル開口薬、クロニジンなどが挙げられる。

利尿剤としては、例えば、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等のキサンチン誘導体、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系薬剤、スピロラクトン、トリアムテレン等の抗アルドステロン薬剤、アセタゾラミド等の炭酸脱水酵素阻害剤、クロルタリドン等のクロルベンゼンスルホンアミド系薬剤などが挙げられる。

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム等のヘパリン類、ワルファリンカリウム等のワルファリン類、アルガトロバン等の抗トロンビン剤、ウロキナーゼ、チソキナー等の血栓溶解薬、塩酸チクロピジン等の血小板凝集抑制薬などが挙げられる。

化学療法剤としては、例えば、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等のアルキル化剤、マイトマイシン、アドリアマイシン等の抗癌性抗生物質、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等の植物由来抗癌剤、シスプラチン、カルボプラチン等の白金薬剤、エトポキシドなどが挙げられる。免疫療法剤としては、例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等免疫増強剤、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等の微生物もしくは細菌成分、インターフェロン、IL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキン等のサイトカイン、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等のコロニー刺激因子などが挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール等の中枢性抗肥満薬、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等のペプチド性食欲抑制薬、リンチトリプト等のコレシストキニンアゴニストなどが挙げられる。

併用薬剤としては、好ましくはインスリン薬剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤などが好ましい。

また、この発明に係る抗糖尿病食品は、この発明のグルコキシダーゼ阻害剤を、食品に使用される各種成分と混合して調製することができる。かかる食品の形態としては特に制限されるものではないが、例えば、固形食品、クリーム状ないしジャム状の半流動食品、ゲル状食品、飲料等のあらゆる形態が可能である。

この発明に係る抗糖尿病食品を飲料として摂取する場合には、環状スルホニウム塩に加えて、所望により各種の糖類、電解質、栄養素、ビタミン類、香料、着色料、風味物質、合成甘味料などを添加配合してもよい。糖類としては、例えば、ブドウ糖、ショ糖などが挙げられる。電解質としては、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩素イオン、マグネシウムイオン、リン、有機酸などが挙げられる。ナトリウムイオンとしては、例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど、カリウムイオンとしては、例えば、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリ

ウムなど、塩素イオンとしては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムなど、またマグネシウムイオンとしては、例えば、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムなどから供給することができる。また、リンとしては、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸とアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩などから供給できる。有機酸としては、例えば、乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、アミノ酸、アルギニン酸、グルコン酸などが挙げられる。

また、ビタミン類としては、例えば、水溶性であっても脂溶性のビタミン、パルミチン酸レチノール、トコフェロール、チアミン、リボフラビン、アスコルビン酸ナトリウム、コレカルシフェロール、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチンなどが挙げられる。着色料、風味物質、合成甘味料などとしても、食品に通常使用されているものであれば、いずれも使用することができる。また、これらの添加物は単独でも、また2種以上を組み合わせ使用することができる。

さらに、ゼリーの場合には、上記成分に加えて、さらにゲル化剤として、寒天、ゼラチン、カラギナン、ジェランガム、キサンタンガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、その他通常使用される増粘多糖類の1種または2種以上を添加することができる。ゲル化剤の配合割合は、ゼリー菓子100重量部に対して約2重量部以下であるのがよい。

この発明の食品を調製する場合、その調製方法は特に限定されるものではなく、環状スルホニウム塩を含む全量を同時に混合してもよく、あるいは各成分を別個に混合して調製してもよい。

この発明における環状スルホニウム塩の投与量または摂取量は、インスリン誘発低血糖に起因する脳障害を予防、改善するのに有効な量であって、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜決定されるが、通常、環状スルホニウム塩を1日当たり約100~1000mg、好ましくは500~1000mg程度投与または摂取するのがよい。また、この発明の食品は1日に1~4回に分けて摂取することができる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明の環状スルホニウム塩を説明するが、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではなく、以下の実施例はこの発明を例示的にかつ具体的に説明するものであって、この発明がこの実施例によって一切制限されるものではない。

実施例1：

D-キシロースから7工程を経て75%の収率で合成した3,5-ジ-*O*-ベンジル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース(10a)(22.9g, 61.9mmol)、1,4-ジオキサン(170ml)および0.5%硫酸(510ml)の混合物を3時間加熱還流して3,5-ジ-*O*-ベンジル- α -および- β -D-リボフラノース(11)(20.5g)を得た。この化合物(19.8g)を、ジクロロメタン(60ml)中、*tert*-ブトキシエチレンフェニルホスホラン(29.6g, 78.8mmol)と1時間加熱還流することにより*tert*-ブチル(E)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-リボヘプト-2-エノエート(E-12a)(18.7g; 収率73%)および(Z)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-リボヘプト-2-エノエート(Z-12a)(3.8g; 収率15%)を得た。

化合物(E-12a)および(Z-12a)についての融点、比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表1】

E-12a: Colorless needles. Mp. 58–59 °C. $[\alpha]_D^{24}$ -5.74 ($c = 1.30$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3460, 1705, 1655, 1454, 1393, 1369, 1315, 1226, 1215, 1157, 1088 cm^{-1} .

Z-12a: Colorless needles. Mp. 61–62 °C. $[\alpha]_D^{24}$ $+2.73$ ($c = 1.20$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3430, 1697, 1651, 1454, 1416, 1369, 1227, 1207, 1157, 1092 cm^{-1} .

化合物 (E-12a) および (Z-12a) についての $^1\text{H-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 2】

E-12a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.69 (1H, br d, $J = 5.5$ Hz, OH), 3.15 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.53 (1H, dd, $J = 7.2, 5.4$, Hz, H-5), 3.60 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz, H-7a), 3.67 (1H, dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, H-7b), 3.91 (1H, dddd, $J = 7.2, 5.5, 5.5, 3.7$ Hz, H-6), 4.51 (2H, br d, $J = ca. 11.8$ Hz, PhCH_2), 4.55 (1H, dddd, $J = 5.4, 5.2, 4.0, 1.7$ Hz, H-4), 4.56 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_2), 4.62 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, PhCH_2), 6.06 (1H, dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, H-2), 6.99 (1H, dd, $J = 15.8, 5.2$, Hz, H-3), 7.23–7.38 (10H, m, arom.).

Z-12a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.23 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 3.62 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz, H-7a), 3.69 (1H, dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, H-7b), 3.71 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, OH), 3.77 (1H, dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, H-5), 3.85 (1H, dddd, $J = 7.7, 5.5, 5.0, 3.0$ Hz, H-6), 4.52/4.57 (each 1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_2), 4.64/4.76 (each 1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_2), 5.26 (1H, dddd, $J = 7.2, 5.1, 4.0, 1.5$ Hz, H-4), 5.83 (1H, dd, $J = 11.9, 1.5$ Hz, H-2), 6.34 (1H, dd, $J = 11.9, 7.2$ Hz, H-3), 7.25–7.36 (10H, m, arom.).

化合物 (E-12a) および (Z-12a) についての $^{13}\text{C-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 3】

E-12a: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 70.6 (C-7), 71.7 (C-6), 72.3 (C-4), 73.5/74.1 (PhCH_2), 80.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 81.4 (C-5), 123.6 (C-2), 127.9/127.99/128.04 /128.1/128.5 (d, arom.), 137.46/137.52 (s, arom.), 145.1 (C-3), 165.6 (C-1).

Z-12a: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト): 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 69.0 (C-4), 70.7 (C-6), 70.9 (C-7), 73.4/73.7 (PhCH_2), 81.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 81.7 (C-5), 122.9 (C-2), 147.4 (C-3), 127.7/127.76/127.84/128.1/128.4 (d, arom.), 138.0/138.2 (s, arom.), 166.7 (C-1).

化合物 (E-12a) および (Z-12a) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)–MS および HR–FAB–MS の測定結果は以下の通りである。

【表 4】

E-12a: FABMS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 429.2293 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6$ requires 429.2277).

Z-12a: FABMS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 429.2302 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6$ requires 429.2277).

実施例 2 :

実施例 1 で得られた化合物 (E-12a) (12 g, 28 mmol)、2,2-ジメトキシプロパン (34.3 ml, 280 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (24 mg) およびアセトン (120 ml) の混合物を室温にて 1.5 時間攪拌することにより、無色固体 14.3 g を得た。少量のこの固体を n-ヘキサンより再結晶し、(E)–5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エノエート (E-13a) の分析用サンプルとした。

この方法に従って、実施例 1 で得られた化合物 (Z-12a) (1.7 g, 4.0 mmol) より無色固体 1.87 g を得た。少量のこの固体を n-ヘキサンより再結晶し、(Z)–5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-リボ-ヘプト-2-エノエート (Z-13a) の分析用サンプルとした。

化合物 (E-13a) および (Z-13a) についての融点、比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 5】

E-13a: Colorless needles. Mp. 73–74 °C. $[\alpha]_D^{24}$ –29.2 ($c = 1.01$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1705, 1654, 1454, 1369, 1312, 1211, 1153, 1096 cm^{-1} .

Z-13a: Colorless needles. Mp. 58–59 °C. $[\alpha]_D^{24}$ +96.6 ($c = 4.60$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1717, 1651, 1454, 1369, 1207, 1157, 1096 cm^{-1} .

化合物 (E-13a) および (Z-13a) についての $^1\text{H-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 6】

E-13a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 1.48/1.494 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.491 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.30 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$, H-5), 3.63 (1H, dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, H-7a), 3.72 (1H, dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, H-7b), 3.91 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 4.34 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.1, 1.5$ Hz, H-4), 4.39/4.49 (each 1H, d, $J = 10.6$ Hz, PhCH_2), 4.55/4.66 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 6.09 (1H, dd, $J = 15.6, 1.5$ Hz, H-2), 6.97 (1H, dd, $J = 15.6, 5.1$, H-3), 7.15–7.37 (10 H, m, arom.).

Z-13a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 1.43 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.46/1.57 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.32 (1H, br dd, $J = 9.8, 9.5$ Hz, H-5), 3.62 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, H-7a), 3.71 (1H, dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, H-7b), 3.96 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 4.35/4.47 (each 1H, d, $J = 10.6$ Hz, PhCH_2), 4.55/4.65 (each 1H, d, $J = 12.3$ Hz, PhCH_2), 5.61 (1H, dd, $J = 9.5, 8.9$ Hz, H-4), 5.86 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-2), 5.98 (1H, dd, $J = 11.5, 8.9$ Hz, H-3), 7.11–7.38 (10H, m, arom.).

化合物 (E-13a) および (Z-13a) についての $^{13}\text{C-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 7】

E-13a: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 19.2/29.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 69.2 (C-7), 72.3 (C-4), 73.2 (C-6), 73.5/74.8 (PhCH_2), 74.5 (C-5), 80.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 98.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 124.2 (C-2), 127.7/127.9/128.1/128.2/128.4/128.5 (d arom.), 137.2/138.1 (s arom.), 143.1 (C-3), 165.5 (C-1).

Z-13a: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 19.6/29.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 68.2 (C-4), 69.4 (C-7), 72.8 (C-6), 73.5/74.2 (PhCH_2), 73.9 (C-5), 80.8 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 98.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 125.6 (C-2), 127.6/127.7/127.9/128.2/128.3 (d arom.), 137.7/138.2 (s arom.), 142.7 (C-3), 164.7 (C-1).

化合物 (E-13a) および (Z-13a) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)–MS および HR–FAB–MS) の測定結果は以下の通りである。

【表 8】

E-13a: FABMS m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 469.2571 ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_6$ requires 469.2590).

Z-13a: FABMS m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 469.2617 ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_6$ requires 469.2590).

実施例 3 :

実施例 2 で得られた粗製の化合物 (E-13a) (14.2 g) およびテトラヒドロフラン (190 ml) の混合物に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL) の 1 M トルエン溶液 (64 ml, 64 mmol) を –78°C で加えた後、室温で 6 時間攪拌することにより (E)–5,7–ジ–O–ベンジル–2,3–ジデオキシ–4,6–O–イソプロピリデン–D–リボ–ヘプト–2–エニトール (E-14a) を得た (10.3 g; Z-12 から収率 93%)。

この方法に従って、粗製の化合物 (Z-13a) (1.8 g) より無色固体 1.53 g を得た。少量のこの固体を *n*-ヘキサンおよび酢酸エチルの混合物より再結晶し (Z)–5,7–ジ–O–ベンジル–2,3–ジデオキシ–4,6–O–イソプロピリデン–D–リボ–ヘプト–2–エニトール (Z-14a) の分析用サンプルとした。

化合物 (E-14a) および (Z-14a) についての融点、比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 9】

E-14a: Colorless needles. Mp. 92–93 °C. $[\alpha]_D^{24} +9.1$ ($c = 1.22$, CHCl_3). IR (nujol): 3479, 1651, 1203, 1169, 1111, 1096, 1054, 1029 cm^{-1} .

Z-14a: Colorless needles. Mp. 75–76 °C. $[\alpha]_D^{24} +76.5$ ($c = 2.37$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3472, 1650, 1219, 1165, 1096, 1030 cm^{-1} .

化合物 (E-14a) および (Z-14a) についての $^1\text{H-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 10】

E-14a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.35 (1H, br t-like, $J = ca. 4.3$ Hz, OH), 1.47/1.51 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.30 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, H-5), 3.65 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, H-7a), 3.72 (1H, dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, H-7b), 3.89 (1H, ddd, $J = 8.0, 3.6, 1.7$ Hz, H-6), 4.12 (2H, br t-like, $J = ca. 4.3$ Hz, H-1a and H-1b), 4.21, (1H, br dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, H-4), 4.40/4.48 (each 1H, d, $J = 10.8$ Hz, PhCH_2), 4.56/4.67 (each 1H, d, $J = 12.3$ Hz, PhCH_2), 5.72 (1H, ddt, $J = 12.9, 5.8, 1.3$ Hz, H-3), 6.00 (1H, dtd, $J = 12.9, 4.3, 0.7$ Hz, H-2), 7.14–7.39 (10H, m, arom.).

Z-14a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.47/1.53 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.99 (1H, br t-like, $J = ca. 6.4$ Hz, OH), 3.34 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H-5), 3.64 (1H, dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, H-7a), 3.73 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, H-7b), 3.91 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 4.15 (1H, dddd, $J = 13.0, 6.4, 6.4, 1.4$ Hz, H-1a), 4.18 (1H, dddd, $J = 13.0, 6.4, 6.4, 1.4$ Hz, H-1b), 4.44/4.50 (each 1H, d, $J = 10.7$ Hz, PhCH_2), 4.57/4.67 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 4.63 (1H, ddd, $J = 9.7, 8.3, 0.9$ Hz, H-4), 5.57 (1H, ddt, $J = 11.2, 8.3, 1.4$ Hz, H-3), 5.89 (1H, dtd, $J = 11.2, 6.4, 0.9$ Hz, H-2), 7.13–7.38 (10H, m, arom.).

化合物 (E-14a) および (Z-14a) についての $^{13}\text{C-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 11】

E-14a: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 19.4/29.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 62.9 (C-1), 69.3 (C-7), 73.0 (C-6), 73.5/74.4 (PhCH_2), 73.7 (C-4), 74.4 (C-5), 98.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 127.6/127.9/128.0/128.2/128.3/128.4 (d. arom.), 128.8 (C-3), 133.3 (C-2), 137.7/138.2 (s, arom.).

Z-14a: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 19.4/29.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 59.2 (C-1), 69.3 (C-7), 69.4 (C-4), 73.1 (C-6), 73.5/74.7 (PhCH_2), 74.3 (C-5), 98.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 127.7/127.9/128.1/128.2/128.4/128.5 (d arom.), 129.9 (C-3), 133.5 (C-2), 137.2/138.1 (s arom.).

化合物 (E-14a) および (Z-14a) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)–MS および HR–FAB–MS) の測定結果は以下の通りである。

【表 12】

E-14a: FABMS m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 399.2180 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5$ requires 399.2171).

Z-14a: FABMS m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 399.2184 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5$ requires 399.2171).

実施例 4 :

実施例 3 で得られた化合物 (E-14a) (6.2 g, 15.6 mmol)、0.045 M 四酸化オスミウム水溶液 (17.2 ml, 0.78 mmol)、N-メチルモルホリン N-オキシド (3.65 g, 31.2 mmol)、アセトン (55 ml) および水 (5 ml) の混合物を 2.5 時間加熱還流することにより、油状物質 6.9 g を得た。少量のこの混合物をカラムクロマトグラフィーにより分離し、1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロール-アロ-ヘプチトール (15a) および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロール-D-グリコーヘプチトール (15b) の分析用サンプルとし

た。

この方法に従って、粗製の化合物 (Z-14a) (1.5 g) から油状物質 1.68 g を得た。少量のこの混合物をカラムクロマトグラフィーにより分離し、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-マンノ-ヘプチトール (15c) および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロ-D-アロ-ヘプチトール (15d) の分析用サンプルとした。

化合物 (15a)、(15b)、(15c) および (15d) についての比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 1 3】

15a: Colorless oil. $[\alpha]_D^{24}$ -2.1 ($c = 1.13$, CHCl_3). IR (neat): 3418, 1454, 1384, 1265, 1203, 1169, 1107, 1030 cm^{-1} .

15b: Colorless plates. Mp. 121–122 °C. $[\alpha]_D^{24}$ +11.7 ($c = 1.09$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3526, 1451, 1384, 1215, 1204, 1165, 1092, 1042 cm^{-1} .

15c: Colorless prisms. Mp. 91–92 °C. $[\alpha]_D^{24}$ +8.5 ($c = 2.46$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3479, 1520, 1423, 1223, 1092, 1045 cm^{-1} .

15d: Colorless needles. Mp. 82–83 °C. $[\alpha]_D^{24}$ +4.2 ($c = 1.38$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3533, 1520, 1454, 1223, 1204, 1092 cm^{-1} .

化合物 (15a)、(15b)、(15c) および (15d) についての $^1\text{H-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 1 4】

15a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.45/1.49 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.25 (1H, dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, OH), 3.11 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, OH), 3.19 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OH), 3.53 (1H, ddd, $J = 11.7, 7.4, 4.5$ Hz, H-7a), 3.59 (1H, dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-3), 3.61 (1H, ddd, $J = 11.7, 4.8, 4.5$ Hz, H-7b), 3.66 (1H, dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, H-1a), 3.75 (1H, ddd, $J = 6.5, 3.8, 1.6$ Hz, H-5), 3.79 (1H, dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, H-1b), 3.86 (1H, ddd, $J = 4.5, 4.5, 1.6$ Hz, H-6), 3.88 (1H, ddd, $J = 9.2, 3.6, 2.1$ Hz, H-2), 3.99 (1H, dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, H-4), 4.45/4.52 (each 1H, d, $J = 11.0$ Hz, PhCH_2), 4.58/4.71 (each 1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_2), 7.16–7.39 (10H, m, arom.).

15b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.46/1.50 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.24 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, OH), 2.67 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, OH), 3.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, OH), 3.63 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, H-7a), 3.68 (1H, dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, H-7b), 3.70 (2H, dd-like, $J = ca. 6.0, 5.4$ Hz, H-1a and H-1b), 3.76 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H-5), 3.80–3.88 [3H, m, H-2, H-3, including one-proton double multiplets due to H-4 at $\delta 3.83$ ($J = 9.7$ Hz)], 3.90 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.6, 2.0$ Hz, H-6), 4.49/4.62 (each 1H, d, $J = 10.9$ Hz, PhCH_2), 4.56/4.64 (each 1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_2), 7.17–7.39 (10H, m, arom.).

15c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.45/1.51 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.04 (1H, br s, OH), 2.37 (1H, br s, OH), 2.48 (1H, br s, OH), 3.64 (1H, dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, H-7a), 3.70 (1H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, H-7b), 3.71 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-5), 3.72–3.76 (3H, m, H-3, H-2, H-1a), 3.79 (1H, dm, $J = ca. 10.5$ Hz, H-1b), 3.92 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.5, 2.2$ Hz, H-6), 4.01 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.49/4.59 (each 1H, d, $J = 11.0$ Hz, PhCH_2), 4.56/4.64 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 7.17–7.38 (10H, m, arom.).

15d: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift): 1.45/1.50 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.31 (1H, br s, OH), 2.79 (1H, br d, $J = 2.2$ Hz, OH), 2.94 (1H, br d, $J = 3.7$ Hz, OH), 3.68 (1H, dd, $J = 11.2, 2.2$ Hz, H-7a), 3.71 (1H, br dm, $J = ca. 10.5$ Hz, H-1a), 3.73–3.78 (1H, m, H-2), 3.78–3.84 [4H, m, H-1b, H-3, including two one-proton doublet of doublets due to H-7b and H-5 at $\delta 3.79$ ($J = 11.2, 3.7$ Hz) and $\delta 3.81$ ($J = 9.6, 9.6$ Hz), respectively], 3.89 (1H, ddd, $J = 9.6, 3.7, 2.2$ Hz, H-6), 3.93 (1H, dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, H-4), 4.56/4.59 (each 1H, d, $J = 10.8$ Hz, PhCH_2), 4.57/4.70 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 7.16–7.39 (10H, m, arom.).

化合物 (15a)、(15b)、(15c) および (15d) についての ^{13}C -NMR の結果は以下の通りである。

【表 1 5】

15a: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.0/29.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 64.7 (C-7), 69.1 (C-1), 69.9 (C-6), 71.3 (C-5), 71.7 (C-3), 73.3 (C-2), 73.7/73.9 (PhCH₂), 75.6 (C-4), 99.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.8/128.1/128.2/128.3/128.4/128.6 (d, arom.), 137.0/137.8 (s, arom.).

15b: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.4/29.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 64.0 (C-1), 68.6 (C-2), 69.3 (C-7), 69.6 (C-5), 73.1 (C-6), 73.4 (C-3), 73.5/74.6 (PhCH₂), 75.7 (C-4), 99.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.7/127.97/128.03/128.4/128.5 (d, arom.), 137.6/138.0 (s, arom.).

15c: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.5/29.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 64.2 (C-1), 69.27 (C-2), 69.33 (C-7), 69.7 (C-5), 72.1 (C-4), 72.2 (C-3), 73.2 (C-6), 73.5/74.6 (PhCH₂), 98.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.7/127.96/128.00/128.4/128.5 (d arom.), 137.6/138.0 (s arom.).

15d: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.3/29.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 64.2 (C-1), 69.3 (C-7), 71.8 (C-2), 72.3 (C-5), 73.3 (C-3 and C-4), 73.7/74.2 (PhCH₂), 73.9 (C-6), 98.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.8/128.06/128.13/128.3/128.4/128.7 (d arom.), 136.8/ 137.8 (s arom.).

化合物 (15a)、(15b)、(15c) および (15d) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment) -MS および HR-FAB-MS) の測定結果は以下の通りである。

【表 1 6】

15a: FABMS m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 433.2213 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_7$ requires 433.2226).

15b: FABMS m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 433.2239 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_7$ requires 433.2226).

15c: FABMS m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 433.2239 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_7$ requires 433.2226).

15d: FABMS m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 433.2200 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_7$ requires 433.2226).

実施例 5 :

実施例 4 で得られた化合物 (15a) および (15b) の混合物 (6.9 g)、メトキシメチルクロリド (MOMCl, 14.6 ml, 192 mmol)、ジイソブチルエチルアミン (55.6 ml, 319 mmol)、およびジメチルホルムアミド (200 ml) を 60°C で 1 時間反応させることにより 1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アロ-ヘプチトール (16a) (6.0 g; E-14 から収率 68%) および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプチトール (16b) (2.0 g; E-14 から収率 23%) を得た。

この方法に従って、化合物 (15a) および (15b) の混合物 (925 mg) から、5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノ-ヘプチトール (16c) (527 mg; Z-12 から収率 45%) および 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アロ-ヘプチトール (16d) (489 mg; Z-12 から収率 42%) を得た。

これらの化合物 (16a)、(16b)、(16c) および (16d) についての沸点、比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 1 7】

16a: Colorless oil. Bp. 239–243 °C/0.004 mHg. $[\alpha]_D^{24} +37.9$ ($c = 1.90$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1381, 1258, 1207, 1150, 1026 cm^{-1} .

16b: Colorless oil. Bp. 245–248 °C/0.005 mHg. $[\alpha]_D^{24} -3.0$ ($c = 1.53$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1381, 1257, 1204, 1150, 1110, 1034 cm^{-1} .

16c: Colorless oil. $[\alpha]_D^{24} +4.45$ ($c = 1.37$, CHCl_3). IR (neat): 1458, 1381, 1258, 1204, 1151, 1108, 1034 cm^{-1} .

16d: Colorless oil. $[\alpha]_D^{24} +14.1$ ($c = 1.40$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1381, 1258, 1207, 1150, 1107, 1034 cm^{-1} .

化合物 (16a)、(16b)、(16c) および (16d) についての ^1H -NMR の結果は以下の通りである。
【表 1 8】

16a: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift): 1.45/1.48 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.32/3.39/3.44 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.66 (1H, dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, H-1a), 3.720 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3), 3.722 (1H, dd, $J = 10.8, 6.5$ Hz, H-7a), 3.73 (1H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, H-1b), 3.77 (1H, dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz, H-7b), 3.88 (1H, ddd, $J = 9.5, 4.5, 2.2$ Hz, H-2), 3.98 (1H, ddd, $J = 7.2, 6.5, 4.0$ Hz, H-6), 4.01 (1H, dd, $J = 9.5, 1.0$ Hz, H-4), 4.07 (1H, dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, H-5), 4.44/4.67 (each 1H, d, $J = 10.8$ Hz, PhCH_2), 4.57/4.66 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 4.59/4.60 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.73/4.828 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.812/4.826 (each 1H, d, $J = 7.0$ Hz, OCH_2OCH_3), 7.17–7.38 (10H, m, arom.).

16b: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.47/1.48 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.33/3.34/3.41 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.64 (1H, dd, $J = 11.2, 5.8$ Hz, H-1a), 3.68 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, H-7a), 3.74 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H-5), 3.77 (1H, dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, H-7b), 3.81 (1H, dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, H-1b), 3.90 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 3.96 (1H, dd, $J = 9.7, 0.9$ Hz, H-4), 4.02 (1H, ddd, $J = 6.9, 5.8, 2.1$ Hz, H-2), 4.08 (1H, dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, H-3), 4.49/4.71 (each 1H, d, $J = 10.8$ Hz, PhCH_2), 4.56/4.68 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 4.62/4.64 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.730/4.89 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.732/4.77 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 7.17–7.38 (10H, m, arom.).

16c: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.48 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.36/3.39/3.40 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.68 (1H, dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, H-7a), 3.73 (1H, dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, H-1a), 3.76 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, H-7b), 3.77 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H-5), 3.86 (1H, ddd, $J = 6.9, 4.5, 2.5$ Hz, H-2), 3.91 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 3.92 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, H-1b), 3.97 (1H, dd, $J = 9.7, 1.2$ Hz, H-4), 4.11 (1H, dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz, H-3), 4.50/4.76 (each 1H, d, $J = 11.2$ Hz, PhCH_2), 4.56/4.67 (each 1H, d, $J = 12.2$, PhCH_2), 4.65/4.66 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.71/4.72 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.74/4.91 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 7.21–7.38 (10H, m, arom.).

16d: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.46/1.50 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.352/3.354/3.41 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.63 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, H-7a), 3.70 (1H, dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, H-7b), 3.72 (1H, dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, H-1a), 3.75 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-5), 3.87 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.6, 2.0$, Hz, H-6), 3.94 (1H, dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, H-1b), 4.01 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.9, 2.3$ Hz, H-2), 4.10 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, H-3), 4.12 (1H, dd, $J = 9.8, 1.2$ Hz, H-4), 4.46/4.68 (each 1H, d, $J = 10.9$ Hz, PhCH_2), 4.55/4.64 (each 1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_2), 4.64/4.66 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.72/4.755 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.764/4.79 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2OCH_3), 7.20–7.38 (10H, m, arom.).

化合物 (16a)、(16b)、(16c) および (16d) についての ^{13}C -NMR の結果は以下の通りである。
【表 1 9】

16a: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.0/29.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.4/55.6/56.0 (OCH_2OCH_3), 67.9 (C-7), 69.6 (C-1), 70.7 (C-3), 73.47 (C-2), 73.52/73.8 (PhCH_2), 74.0 (C-4), 76.6 (C-6), 77.3 (C-5), 96.7/97.1/97.4 (OCH_2OCH_3), 98.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.6/127.7/127.9/128.3/128.4 (d, arom.), 137.8/138.2 (s, arom.).

16b: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.0/29.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.4/55.7/56.0 (OCH_2OCH_3), 68.2 (C-1), 69.86 (C-5), 69.94 (C-7), 71.2 (C-4), 73.4/73.6 (PhCH_2), 73.7 (C-6), 76.6 (C-3), 78.3 (C-2), 96.7/97.4/98.3 (OCH_2OCH_3), 98.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.5/127.6/127.7/127.9/128.26/128.29 (d, arom.), 138.2/138.3 (s, arom.).

16c: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.1/29.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.3/55.7/55.9 (OCH_2OCH_3), 67.8 (C-1), 69.96 (C-7), 70.02 (C-5), 71.9 (C-4), 73.5/73.6 (PhCH_2), 73.6 (C-6), 76.6 (C-3), 77.3 (C-2), 96.8/97.1/98.1 (OCH_2OCH_3), 98.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.56/127.62/127.9/128.27/128.30 (d arom.), 138.3/138.4 (s arom.).

16d: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.0/29.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.3/55.9/56.0 (OCH_2OCH_3), 68.2 (C-1), 69.6 (C-7), 71.2 (C-5), 73.4/74.1 (PhCH_2), 73.6 (C-6), 74.5 (C-4), 76.1 (C-3), 76.7 (C-2), 96.8/97.0/97.1 (OCH_2OCH_3), 98.8 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 127.6/127.7/ 127.8/ 128.30/ 128.34 (d arom.), 138.0/138.3 (s arom.).

化合物 (16a)、(16b)、(16c) および (16d) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment) -MS および HR-FAB-MS の測定結果は以下の通りである。

【表 20】

16a: FABMS m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 565.2983 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$ requires 565.3012).

16b: FABMS m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 565.3013 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$ requires 565.3012).

16c: FABMS m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 565.3002 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$ requires 565.3013).

16d: FABMS m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 565.3026 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$ requires 565.3013).

実施例 6 :

実施例 5 で得られた化合物 (16a) の (2.85 g, 5.05 mmol) を 1,4-ジオキサン (45 ml) 中、炭酸水素ナトリウム (400 mg) の存在下、パラジウム炭素を用いて接触還元することにより、2,4-オ-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-オ-メトキシメチル-D-グリセロ-L-アロー-ヘプチトール (17a) (1.87 g ; 収率 96%) を得た。

この方法に従って、化合物 (16b) (864 mg, 1.53 mmol)、化合物 (16c) (287mg, 0.51mmol) および化合物 (16d) (275 mg, 0.49 mmol) から、それぞれ上記構造式で表される 4,6-オ-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-オ-メトキシメチル-D-グリセロ-D-グリコ-ヘプチトール (17b) (567 mg ; 収率 96%)、4,6-オ-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-オ-メトキシメチル-D-グリセロ-D-マンノ-ヘプチトール (17c) (179 mg ; 収率 92%)、および 4,6-オ-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-オ-メトキシメチル-D-グリセロ-D-アロー-ヘプチトール (17d) (170 mg ; 収率 91%) を得た。

化合物 (17a)、(17b)、(17c) および (17d) についての沸点、比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 21】

17a: Colorless oil. Bp. 176–179 °C/0.004 mmHg. $[\alpha]_D^{24} +37.6$ ($c = 2.89$, CHCl_3). IR (neat): 3418, 1454, 1384, 1265, 1207, 1151, 1108, 1034 cm^{-1} .

17b: Colorless plates. Mp. 64.5–65 °C. Bp. 173–175 °C/0.005 mmHg. $[\alpha]_D^{24} -59.2$ ($c = 1.27$, CHCl_3). IR (neat): 3422, 1454, 1384, 1261, 1204, 1152, 1109, 1034 cm^{-1} .

17c: Colorless oil. $[\alpha]_D^{24} -9.1$ ($c = 3.16$, CHCl_3). IR (neat): 3420, 1458, 1384, 1261, 1204, 1153, 1108, 1030 cm^{-1} .

17d: Colorless oil. $[\alpha]_D^{24} +22.4$ ($c = 3.30$, CHCl_3). IR (neat): 3421, 1458, 1385, 1261, 1207, 1151, 1108, 1034 cm^{-1} .

化合物 (17a)、(17b)、(17c) および (17d) についての ^1H -NMR の結果は以下の通りである。

【表 2 2】

17a: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.39/1.50 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.17 (1H, dd-like $J = ca. 7.0, 6.0$ Hz, OH), 3.38/3.41/3.44 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.66 (1H, ddd, $J = 8.6, 8.6, 2.3$ Hz, H-3), 3.68 (1H, dd, $J = 10.3, 7.2$ Hz, H-7a), 3.72–3.79 [3H, m, H-1a H-2, including one-proton doublet of doublets due to H-7b at $\delta 3.76$ ($J = 10.3, 5.7$ Hz)], 3.82 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, OH), 3.83–3.88 (1H, m, H-1b), 3.89 (1H, dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, H-4), 3.91 (1H, dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, H-5), 3.97 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.7, 2.6$ Hz, H-6), 4.65 (2H, s-like, OCH_2OCH_3), 4.74/4.76 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.78/4.85 (each 1H, d, $J = 6.0$ Hz, OCH_2OCH_3).

17b: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.42/1.49 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.14 (1H, dd-like $J = ca. 7.8, 4.6$ Hz, OH), 3.41/3.42/3.46 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.63 (1H, dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, H-1a), 3.72–3.82 [5H, m, H-5, H-6, H-7a, and OH, including one-proton doublet of doublets due to H-1b at $\delta 3.75$ ($J = 11.2, 2.3$ Hz)], 3.82–3.86 (2H, m, H-4, H-7b), 3.97 (1H, ddd, $J = 8.3, 3.2, 2.3$ Hz, H-2), 4.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, H-3), 4.66/4.67 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.76 (2H, br d, $J = ca. 6.8$ Hz OCH_2OCH_3), 4.48 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.87 (1H, d, $J = 6.3$ Hz OCH_2OCH_3).

17c: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.43/1.48 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.16 (1H, br dd-like $J = ca. 7.2, 4.0$ Hz, OH), 3.39/3.42/3.49 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, OH), 3.71 (1H, dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, H-1a), 3.72 (1H, ddd, $J = 9.6, 9.6, 4.8$ Hz, H-5), 3.76–3.87 [4H, m, H-6, H-7a, H-7b, including one-proton doublet of doublet of doublets due to H-2 at $\delta 3.85$ ($J = 8.4, 3.1, 2.4$ Hz)], 3.90 (1H, dd, $J = 11.0, 2.4$ Hz, H-1b), 3.95 (1H, dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, H-4), 4.07 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-3), 4.68/4.700 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.69/4.74 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.702/4.85 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3).

17d: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.39/1.49 (each 3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.19 (1H, br t-like, $J = ca. 5.3$ Hz, OH), 3.37/3.42/3.43 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.648 (1H, ddd, $J = 9.1, 9.1, 2.1$ Hz, H-5), 3.650 (1H, dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, H-1a), 3.71–3.78 [3H, m, H-6, H-7a including one-proton doublet of doublets due to H-1b at $\delta 3.73$ ($J = 10.5, 4.7$ Hz)], 3.85 (1H ddd, $J = 7.2, 5.3, 5.3$ Hz, H-7b), 3.88 (1H, dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, H-4), 3.98 (1H, dd, $J = 4.4, 3.1$ Hz, H-3), 4.112 (1H, ddd, $J = 6.9, 4.7, 3.1$ Hz, H-2), 4.114 (1H, d, $J = 2.1$, OH), 4.63/4.64 (each 1H, d, $J = 6.7$, OCH_2OCH_3), 4.77/4.80 (each 1H, d, $J = 6.7$, OCH_2OCH_3), 4.78/4.83 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3).

化合物 (17a)、(17b)、(17c) および (17d) についての ^{13}C -NMR の結果は以下の通りである。

【表 2 3】

17a: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift): 19.4/29.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.6/56.0/56.4 (OCH_2OCH_3), 63.2 (C-1), 66.2 (C-3), 67.3 (C-7), 72.0 (C-4), 72.9 (C-2), 76.5 (C-6), 81.0 (C-5), 97.0/97.6/98.67 (OCH_2OCH_3), 98.70 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$.

17b: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift): 19.2/29.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.6/55.7/56.2 (OCH_2OCH_3), 63.1 (C-7), 63.3 (C-5), 67.1 (C-1), 73.0 (C-4), 73.1 (C-6), 77.3 (C-3), 77.5 (C-2), 96.9/97.0/99.5 (OCH_2OCH_3), 99.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$.

17c: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift): 19.4/29.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.6/55.7/56.8 (OCH_2OCH_3), 63.0 (C-7), 63.4 (C-5), 67.5 (C-1), 72.5 (C-4), 73.1 (C-6), 76.17 (C-3), 76.22 (C-2), 97.0/97.6/99.0 (OCH_2OCH_3), 99.1 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$.

17d: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift): 19.3/29.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$, 55.3/55.8/56.1 (OCH_2OCH_3), 63.4 (C-7), 64.6 (C-5), 67.5 (C-1), 72.2 (C-4), 73.0 (C-6), 76.3 (C-2), 79.3 (C-3), 96.6/96.87/96.93 (OCH_2OCH_3), 98.6 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]$.

化合物 (17a)、(17b)、(17c) および (17d) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment) -MS および HR-FAB-MS) の測定結果は以下の通りである。

【表 2 4】

17a: FABMS m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 385.2072 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_{10}$ require 385.2074).

17b: FABMS m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 385.2085 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_{10}$ require 385.2074).

17c: FABMS m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 385.2097 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_{10}$ require 385.2074).

17d: FABMS m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 385.2090 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_{10}$ require 385.2074).

実施例 7 :

実施例 6 で得られた化合物 (17a) (1.0 g, 2.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.9 ml, 6.5 mmol)、塩化チオニル (250 μl , 3.4 mmol) およびジクロロメタン溶液 (20 ml) を 0°C で 30 分間攪拌することにより得られる油状物質 1.3 g を、炭酸水素ナトリウム (800 mg, 9.5 mmol) の存在下、四塩化炭素 (20 ml) アセトニトリル (20 ml) および水 (20 ml) の混合液中、過ヨウ素酸ナトリウム (1.67 g, 7.8 mmol) および塩化ルテニウム n -水和物 (100 mg) により酸化することにより、2,4- O -イソプロピリデン-5,6,7-トリ- O -メトキシメチル- D -グリセロール- A -アロー-ヘプチトール 1,3-環状硫酸エステル (2a) (593mg ; 収率 51%) を得た。

この方法に従って、化合物 (17b) (539 mg, 1.4 mmol)、化合物 (17c) (154 mg, 0.4 mmol) および化合物 (17d) (148 mg, 0.39 mmol) から、4,6- O -イソプロピリデン-1,2,3-トリ- O -メトキシメチル- D -グクセル- D -グルコ-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2b) (356mg ; 収率 57%)、4,6- O -イソプロピリデン-1,2,3-トリ- O -メトキシメチル- D -グリセロール- D -マンノ-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2c) (134mg ; 収率 78%)、および 4,6- O -イソプロピリデン-1,2,3-トリ- O -メトキシメチル- D -グリセロール- D -アロー-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル (2d) (74mg ; 収率 47%) をそれぞれ得た。

化合物 (2a)、(2b)、(2c) および (2d) についての比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 2 5】

2a: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +5.02$ ($c = 2.57$, CHCl_3), IR (neat): 1454, 1416, 1250, 1203, 1151, 1110, 1026 cm^{-1} .

2b: Colorless prisms. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -29.4$ ($c = 2.50$, CHCl_3). Mp. 79-80 $^\circ\text{C}$. IR (CHCl_3): 1416, 1231, 1200, 1150, 1107, 1018 cm^{-1} .

2c: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -9.9$ ($c = 6.00$, CHCl_3). IR (neat): 1458, 1420, 1253, 1204, 1153, 1112, 1034 cm^{-1} .

2d: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -12.5$ ($c = 5.68$, CHCl_3). IR (neat): 1458, 1420, 1252, 1204, 1152, 1114, 1026 cm^{-1} .

化合物 (2a)、(2b)、(2c) および (2d) についての ^1H -NMR の結果は以下の通りである。

【表 2 6】

2a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.45/1.56 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.38/3.41/3.43 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.74 (1H, dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, H-7a), 3.77 (1H, dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, H-7b), 3.92–3.77 (2H, m, H-5 and H-6), 4.22 (1H, ddd, $J = 10.3, 9.8, 4.8$ Hz, H-2), 4.25 (1H, dd, $J = 9.8, 2.7$ Hz, H-4), 4.46 (1H, dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, H-1eq), 4.60 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$, H-1ax), 4.64/4.66 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.74/4.77 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.75/4.78 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.87 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-3).

2b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.46/1.56 (each 3H s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.38/3.40/3.46 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.60 (1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, H-1a), 3.81 (1H, dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, H-1b), 3.94 (1H, dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H-3), 4.01 (1H, dd, $J = 6.6, 6.0, 2.6$ Hz, H-2), 4.25 (1H, ddd, $J = 10.6, 9.5, 4.9$ Hz, H-6), 4.26 (1H, dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, H-4), 4.47 (1H, dd, $J = 10.6, 4.9$ Hz, H-7eq), 4.61 (1H, dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, H-7ax), 4.63/4.65 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.71 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-5), 4.74 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.78 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.81 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3).

2c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.47/1.55 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.39/3.42/3.46 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.72 (1H, dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, H-1a), 3.80 (1H, ddd, $J = 7.8, 3.6, 2.4$ Hz H-2), 3.91 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, H-1b), 3.97 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz H-3), 4.26 (1H, ddd, $J = 10.3, 9.8, 4.8$ Hz, H-6), 4.29 (1H, dd, $J = 9.8, 1.6$ Hz, H-4), 4.49 (1H, dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz H-7eq), 4.62 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, H-7ax), 4.68 (2H, s, OCH_2OCH_3), 4.71/4.73 (each 1H, d, $J = 6.7, \text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.71 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-3), 4.72/4.80 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3).

2d: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.43/1.56 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.38 (3H, s, OCH_2OCH_3), 3.43 (6H, s, OCH_2OCH_3), 3.69 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, H-1a), 3.85 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.0, 2.8$ Hz, H-2), 3.87 (1H, ddd, $J = 10.5, 2.8$ Hz, H-1b), 3.97 (1H, dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, H-3), 4.24 (1H, ddd, $J = 10.5, 9.8, 4.8$ Hz, H-6), 4.43 (1H, dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, H-4), 4.47 (1H, dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, H-7eq), 4.60 (1H, dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, H-7ax), 4.66 (2H, s, OCH_2OCH_3), 4.74/4.78 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.77 (2H, s, OCH_2OCH_3), 4.83 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-5).

化合物 (2a)、(2b)、(2c) および (2d) についての $^{13}\text{C-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 2 7】

2a: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 19.1/28.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.5/55.8/56.2 (OCH_2OCH_3), 64.3 (C-2), 68.0 (C-7), 71.0 (C-4), 73.0 (C-1), 76.5/76.6 (C-5 and C-6), 78.1 (C-3), 96.8/97.1/97.9 (OCH_2OCH_3), 101.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

2b: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 19.1/28.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.4/55.8/56.5 (OCH_2OCH_3), 64.6 (C-6), 68.0 (C-1), 69.6 (C-4), 73.1 (C-7), 73.5 (C-3), 76.5 (C-5), 77.2 (C-2), 96.8/97.3/98.2 (OCH_2OCH_3), 101.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

2c: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 19.2/28.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.5/55.8/56.5 (OCH_2OCH_3), 64.5 (C-6), 67.0 (C-1), 70.0 (C-4), 73.1 (C-7), 73.6 (C-3), 75.9 (C-2), 76.8 (C-5), 96.9/97.2/98.6 (OCH_2OCH_3), 101.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

2d: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 19.1/28.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.4/56.0/56.4 (OCH_2OCH_3), 64.3 (C-6), 66.9 (C-1), 71.1 (C-4), 73.0 (C-7), 75.8 (C-2), 76.1 (C-3), 77.9 (C-5), 96.7/96.9/97.9 (OCH_2OCH_3), 101.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

化合物 (2a)、(2b)、(2c) および (2d) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment) – MS および HR – FAB – MS) の測定結果は以下の通りである。

【表 2 8】

2a: FABMS m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 447.1561 ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{S}_1$ requires 447.1537).

2b: FABMS m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 447.1545 ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{S}_1$ requires 447.1537).

2c: FABMS m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 447.1559 ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{S}_1$ requires 447.1537).

2d: FABMS m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 447.1549 ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{S}_1$ requires 447.1537).

実施例 8 :

D-アラビノースから4工程 51% の収率で合成した上記構造式 **10b** の構造を有する 3,5-ジ-*O*-ベンジル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-アラビノフラノース (16.0 g, 43.2 mmol) を用いて、上記実施例1と同様にして、上記構造式 **E-12b** で表される *tert*-ブチル (*E*)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-アラビノ-ヘプト-2-エノエートおよび上記構造式 **Z-12b** で表される *tert*-ブチル (*Z*)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-アラビノ-ヘプト-2-エノエートの混合物 16.5 g (**10b** から収率 89%) を得た。これを再結晶して **E-12b** (9.8g, 53%) を得た。また、母液から化合物**E-12b** および **Z-12b** の混合物 (6.7 g, 36%) を得た。化合物 **E-12b** および **Z-12b** について、融点、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表29】

E-10b: colorless needles (from *n*-hexane-diethyl ether). Mp 95-96 °C. $[\alpha]_D^{22} +60.6$ (c = 0.7, CHCl₃). IR (nujol): 3337, 1712, 1655, 1377, 1335, 1277, 1145, 1111, 1096 cm⁻¹.

E-10b: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift): 1.49 (9H, s, (CH₃)₂C), 2.68 (d, *J* = 5.5 Hz, OH), 3.09 (d, *J* = 9.2 Hz, OH), 3.57 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, H-7a), 3.60 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, H-5), 3.65 (dd, *J* = 9.8, 3.5, Hz, H-7b), 3.92 (dddd, *J* = 8.3, 5.5, 5.5, 3.5 Hz, H-6), 4.488/4.578 (each, d, *J* = 11.5, PhCH₂), 4.58 (1H, dddd, *J* = 9.2, 4.0, 3.2, 2.0 Hz, H-4), 4.492/4.55 (each, d *J* = 11.8, PhCH₂), 6.10 (dd, *J* = 15.5, 2.0 Hz, H-2), 7.02 (dd, *J* = 15.5, 4.0 Hz, H-3), 7.20-7.38 (10 H, m, arom.).

Z-10b: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift): 1.46 (9H, s, (CH₃)₂C), 3.14 (1H, d, *J* = 5.5, OH), 3.61-3.67 (1H, m, H-7a), 3.71 (1H, dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, H-5), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, H-7b), 4.00 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, OH), 4.05 (1H, dddd, *J* = 7.1, 6.9, 5.5, 3.7 Hz, H-6), 4.53 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, PhCH₂), 4.55-4.58 (3H, m, PhCH₂), 5.28 (1H, dddd, *J* = 6.9, 6.6, 2.9, 1.7 Hz, H-4) 5.77 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.7 Hz, H-2), 6.29 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, H-3), 7.21-7.37 (10H, m, arom.).

E-10b: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) δ : 28.1 [(CH₃)₃C], 70.6 (C-4), 70.66 (C-7), 70.69 (C-6), 73.5/73.8 (PhCH₂), 79.4 (C-5), 81.4 [(CH₃)₃C], 123.5 (C-2), 127.9/128.0/128.1/128.47/128.52 (d, arom.), 137.38/137.5 (s, arom.), 146.5 (C-3), 165.6 (C-1).

Z-10b: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift): 28.1 [(CH₃)₂C], 68.3 (C-4), 70.9 (C-6), 71.1 (C-7), 73.4/73.7 (PhCH₂), 80.3 (C-5), 81.3 [(CH₃)₂C], 122.6 (C-2), 127.7/127.8/127.9/128.38/128.40 (d, arom.), 137.8/138.0 (s, arom.), 148.6 (C-3), 166.0 (C-1).

実施例9:

実施例8で得られた化合物 **E-12b** (4.86 g, 11.4 mmol) を用いて、上記実施例2と同様にして、油状物質 5.32 g を得た。少量の油状物質カラムクロマトグラフィーにより精製し、上記構造式 **E-13b-1** で表される *tert*-ブチル (*E*)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-アラビノ-ヘプト-2-エノエートの分析用サンプルとした。化合物 **E-13b-1** について、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表30】

E-13b-1: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift): 1.36/1.45 (each 3H, s, (CH₃)₂C), 1.48 (9H, s, (CH₃)₃C), 3.51 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, H-7a), 3.53 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, H-7b) 3.75 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.8 Hz, H-5) 3.87 (1H, ddd, *J* = 7.0, 4.5, 4.0 Hz, H-6), 4.26/4.46 (each 1H, d, *J* = 11.2 Hz, PhCH₂) 4.49/4.57 (each 1H, d, *J* = 12.2 Hz, PhCH₂), 4.54 (1H, ddd, *J* = 5.2, 3.8, 1.7 Hz, H-4) 6.09 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.7 Hz, H-2) 6.95 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.2 Hz, H-3) 7.16-7.37 (10H, m, arom.).

E-13b-1: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift): 23.9/24.9 [(CH₃)₂C], 28.1 [(CH₃)₃C], 69.8 (C-7), 71.2 (C-4),

72.2 (C-6), 73.3/73.5 (PhCH₂), 78.1 (C-5), 80.3 [(CH₃)₃C], 101.3 [(CH₃)₂C], 124.3 (C-2), 127.7/127.85/127.92/128.26/128.31/128.4 (d, arom.), 137.5/138.0 (s, arom.), 141.9 (C-3), 165.4 (C-1).

実施例 10 :

実施例 9 で得られた化合物 **E-13b-1** (5.3 g) を用いて、上記実施例 3 と同様にして、上記構造式 **E-14b-1** で表される (E)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-アラビノ-ヘプト-2-エニトール 3.8 g を得た。さらに、実施例 4 および 5 にしたがって、上記構造式 **16e-1** で表される 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール 2.68 g (**E-10b** から収率 59%) および上記構造式 **16f-1** で表される 1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-L-グロ-ヘプチトール 0.37 g (**E-10b** から収率 8%) を得た。化合物 **16e-1** について、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 1】

16e-1: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 1.35/1.45 (each 3H, s, (CH₃)₂C), 3.34/3.37/3.38 (each 3H, s, OCH₂OCH₃), 3.52 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, H-7a), 3.58 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, H-7b), 3.69 (1H, dd, *J* = 9.8, 8.0 Hz, H-1a), 3.780 (1H, dd, *J* = 4.1, 2.4 Hz, H-5), 3.782 (1H, dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, H-1b), 3.98 (1H, ddd, *J* = 8.0, 6.0, 1.4 Hz, H-2), 4.03 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, H-4), 4.08 (1H, dd, *J* = 9.3, 1.4 Hz, H-3), 4.13 (1H, ddd, *J* = 5.9, 5.3, 4.1 Hz, H-6), 4.41/4.55 (each 1H d, *J* = 11.5 Hz, PhCH₂), 4.56/4.59 (each 1H, d, *J* = 12.2 Hz, PhCH₂), 4.61/4.62 (each 1H, d, *J* = 5.5 Hz, OCH₂OCH₃), 4.63/4.67 (each 1H, d, *J* = 6.5 Hz, OCH₂OCH₃), 4.74/4.79 (each 1H, d, *J* = 6.7 Hz), 7.24-7.36 (10H, m, arom.).

16e-1: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 24.1/26.7 [(CH₃)₂C], 55.4/55.7/56.2 (OCH₂OCH₃), 67.6 (C-1), 68.8 (C-4), 71.3 (C-7), 71.4/73.4 (PhCH₂), 73.2 (C-6), 75.5 (C-5), 76.5 (C-3), 76.7 (C-2), 96.8/98.4/98.8 (OCH₂OCH₃), 100.6 [(CH₃)₂C], 127.5/127.7/127.8/128.3/128.4 (d, arom.), 138.0/138.4 (s, arom.).

実施例 11 :

実施例 10 で得られた化合物 **16e-1** (2.86 g, 5.07 mmol) を用いて、上記実施例 6 と同様にして、上記構造式 **17e-1** で表される 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール 1.81 g (収率 93%) を得た。化合物 **17e-1** について、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 2】

17e-1: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 1.33/1.42 (each 3H, s, (CH₃)₂C), 1.98 (1H, br s, OH), 3.375/3.377/3.46 (each 3H, s, OCH₂OCH₃), 3.62 (1H, dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, H-1a), 3.68 (1H, ddd, *J* = ca. 6.6, 6.6, 3.2 Hz, H-6), 3.69-3.75 (1H, br-m, H-7a), 3.83 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, H-1b), 3.84-3.89 (1H, br-m, H-7b), 3.92 (1H, ddd, *J* = 9.2, 5.5, 1.7 Hz H-2), 3.95 (1H, dd, *J* = 9.7, 3.4 Hz, H-4), 3.98 (1H, ddd, *J* = 3.7, 3.4, 3.2 Hz H-5), 4.16 (1H, dd, *J* = 9.7, 1.7 Hz H-3), 4.40 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, OH), 4.62/4.64 (each 1H, d, *J* = 6.6 Hz OCH₂OCH₃), 4.71/4.76 (each 1H, d, *J* = 6.9 Hz OCH₂OCH₃), 4.77/4.96 (each 1H, d, *J* = 6.9 Hz OCH₂OCH₃).

17e-1: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 24.0/24.6 [(CH₃)₂C], 55.7/55.8/56.6 (OCH₂OCH₃), 63.7 (C-7), 66.5 (C-1), 68.3 (C-5), 69.3 (C-4), 73.9 (C-6), 76.9 (C-3), 77.1 (C-2), 97.0/98.7/99.4 (OCH₂OCH₃), 101.2 [(CH₃)₂C].

実施例 12 :

実施例 11 で得られた化合物 **17e-1** (711 mg, 1.9 mmol) を用いて、上記実施例 7 と同様にして、

上記構造式 **2e-1** で表される 4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロール-D-ガラクト-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル 68.6 mg (収率 8%) を得た。化合物 **2e-1** について、 ^{13}C -NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 3】

2e-1: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 23.0/25.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.6/55.8/56.4 (OCH_2OCH_3), 62.0, 66.6, 67.4, 72.9, 75.5, 76.6, 82.0, 96.9/98.2/98.9 (OCH_2OCH_3), 103.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

実施例 1 3 :

実施例 8 で得られた化合物 **E-12b** (9.2 g 21.5 mmol) を用いて、上記実施例 5 と同様にして、油状物質 11.6 g を得た。少量の油状物質カラムクロマトグラフィーにより精製し、上記構造式 **E-13b-2** で表される tert-ブチル (E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-ジ-O-メトキシメチル-D-アラビノ-ヘプト-2-エノエートの分析用サンプルとした。化合物 **E-13b-2** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 4】

E-13b-2: Colorless oil $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -19.4 ($c = 1.00$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1713, 1654, 1454, 1365, 1307, 1253, 1211, 1153, 1103, 1038 cm^{-1} .

E-13b-2: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.34/3.36 (1H, s, OCH_2OCH_3), 3.73 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz, H-7a), 3.76 (1H, dd, $J = 6.0, 4.0$, H-5), 3.79 (1H, dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, H-7b), 3.91 (1H, ddd, $J = 6.0, 4.4, 3.2$ Hz, H-6), 4.46 (1H, ddd, $J = 6.3, 4.0, 1.2$ Hz, H-4), 4.52/4.54 (each 1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_2), 4.59/4.63 (each 1H, d, $J = 11.2$ Hz, PhCH_2), 4.62/4.63 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.73/4.75 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 5.98 (1H, dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, H-2), 6.86 (1H, dd, $J = 15.8, 6.3$, H-3), 7.24-7.35 (10 H, m, arom.).

E-13b-2: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 55.7/56.1 (OCH_2OCH_3), 69.6 (C-7), 73.4/74.7 (PhCH_2), 75.7 (C-4), 76.9 (C-6), 80.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 80.7 (C-5), 95.4/96.9 (OCH_2OCH_3), 124.9 (C-2), 127.6/127.7/127.9/128.2/128.26/128.34 (d, arom.), 137.8/138.0 (s arom.), 144.2 (C-3), 165.2 (C-1).

E-13b-2: FABMS m/z : 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 517.2818 ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_8$ requires 517.2801).

実施例 1 4

実施例 1 3 で得られた化合物 **E-13b-2** (11.1 g) を用いて、上記実施例 3 と同様にして、油状物質 9.63 g を得た。少量の油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記構造式 **E-14b-2** で表される (E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-ジ-O-メトキシメチル-D-アラビノ-ヘプト-2-エニトールの分析用サンプルとした。化合物 **E-14b-2** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 5】

E-14b-2: colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -38.5 ($c = 1.00$, CHCl_3). IR (neat): 3456, 1454, 1365, 1211, 1153, 1099, 1030 cm^{-1} .

E-14b-2: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.50 (1H, br s, OH), 3.33/3.37 (each 3H, s, OCH_2CH_3), 3.70 (1H, dd, $J = 5.2, 4.6$, H-5), 3.74 (1H, dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, H-7a), 3.80 (1H, dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, H-7b), 3.94 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 2.9$ Hz, H-6), 4.03 (1H, br d, $J = \text{ca. } 5.2$ Hz, H-1), 4.24 (1H, br dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, H-4), 4.52/4.58 (each 1H, d, $J = 11.7$ Hz, PhCH_2), 4.57/4.67 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.63/4.72 (each 1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_2), 4.74/4.75 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 5.57 (1H, ddt, $J = 15.8,$

7.9, 1.4 Hz, H-3), 5.80 (1H, dddd, $J = 15.8, 5.2, 0.6$, Hz, H-2), 7.13-7.35 (10 H, m, arom.).

E-14b-2: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 55.6/55.8 (OCH_2OCH_3), 62.7 (C-1), 69.8 (C-7), 73.4/74.6 (PhCH_2), 76.5 (C-4), 77.0 (C-6), 81.4 (C-5), 94.3/96.7 (OCH_2OCH_3), 127.6/127.7/127.9/128.2/128.30/128.33 (d, arom.), 128.4 (C-2), 133.5 (C-3), 138.1/138.4 (s, arom.).

E-14b-2: FABMS m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 447.2381 ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_7$ requires 447.2383).

実施例 15 :

実施例 14 で得られた化合物 **E-14b-2** (9.5 g) を用いて、上記実施例 4 と同様にして、上記構造式 **15e-2** で表される 5,7-ジ- O -ベンジル-4,6-ジ- O -メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール および上記構造式 **16f-2** で表される 1,3-ジ- O -ベンジル-2,4-ジ- O -メトキシメチル-D-グリセロ-L-グロ-ヘプチトールの混合物 10.4 g を得た。さらに、上記実施例 5 と同様にして、上記構造式 **16e-2** で表される 5,7-ジ- O -ベンジル-1,2,3,4,6-ペンタ- O -メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール 7.99 g (**E-12b** から収率 61%) および上記構造式 **16f-2** で表される 1,3-ジ- O -ベンジル-2,4,5,6,7-ペンタ- O -メトキシメチル-D-グリセロ-L-グロ-ヘプチトール 2.64 g (**E-12b** から収率 20%) を得た。化合物 **16e-2** および **16f-2** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 36】

16e-2: Colorless oil $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -9.4$ ($c = 1.32$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1365, 1211, 1153, 1103, 1034 cm^{-1} .

16f-2: Colorless oil $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +14.2$ ($c = 0.99$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1366, 1211, 1153, 1103, 1030 cm^{-1} .

16e-2: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 3.35/3.36/3.369/3.373/3.40 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.72 (1H, dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, H-7a), 3.75 (2H, d-like, $J = \text{ca } 4.6$ Hz, H-1), 3.84 (1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, H-7b), 3.95 (1H, t-like, $J = 4.8$ Hz, H-5), 3.99-4.04 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-6), 4.51/4.54 (each 1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_2), 4.62/4.63 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.71/4.80 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70-4.73 (3H, m, OCH_2OCH_3), 4.74 (2H, s, PhCH_2), 4.74-4.78 (3H, m, OCH_2OCH_3), 7.23-7.35 (10H, m, arom).

16f-2: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 3.33/3.369/3.375 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.40 (6H, s, OCH_2OCH_3), 3.68 (1H, dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, H-7a), 3.73 (1H, dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, H-7b), 3.76 (1H, dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, H-1a), 3.87 (1H, dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, H-1b), 3.87-3.90 (1H, m, H-6), 3.90 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-5), 3.91 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 3.99 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-4), 4.04-4.02 (1H, ddd, $J = 5.6, 5.2, 3.4$ Hz, H-2), 4.54 (2H, s, PhCH_2), 4.57/4.59 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.65/4.75 (each 1H, d, $J = 11.2$ Hz, PhCH_2), 4.71-4.83 (9H, m, OCH_2OCH_3 including one proton doublet ($J = 11.2$ Hz) due to PhCH_2 at δ 4.75), 7.25-7.35 (10H, m, arom.).

16e-2: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 55.3/55.5/55.8/55.9/56.0 (OCH_2OCH_3), 68.0 (C-1), 69.8 (C-7), 73.3/74.1 (PhCH_2), 76.8, 77.1 (2 carbons), 77.5 (C-2, C-3, C-4, C-6), 79.1 (C-5), 96.2/96.8/97.15/97.19/97.5 (OCH_2OCH_3), 127.3/127.5/127.7/127.8/128.2/128.3 (d, arom.), 138.2/138.8 (s, arom.).

16f-2: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 55.3/55.6/55.9/56.3/56.4 (OCH_2OCH_3), 67.8 (C-7), 70.2 (C-1), 73.3/74.4 (PhCH_2), 76.6 (C-6), 77.1 (C-4), 77.6 (C-2, C-5), 79.1 (C-3), 96.7/96.8/97.1/ 98.6/98.7 (OCH_2OCH_3), 127.5/127.7/128.0/128.26/ 128.3 (d, arom.), 138.2/138.4 (s, arom.).

16e-2: FABMS m/z : 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 613.3243 ($\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_{12}$ requires 613.3224).

16f-2: FABMS m/z : 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 613.3238 ($\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_{12}$ requires 613.3224).

実施例 16 :

実施例 15 で得られた化合物 **16e-2** (3.06 g, 5.0 mmol) を用いて、上記実施例 6 と同様にして、上記構造式 **17e-2** で表される 1,2,3,4,6-ペンター-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール 2.08 g (収率 96%) を得た。化合物 **17e-2** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトルの測定を行った結果を以下に示す。

【表 37】

17e-2 : Colorless oil. $[\alpha]_{D24} -31.0$ ($c = 1.40$, CHCl_3). IR (neat): 3472, 1465, 1443, 1407, 1384, 1215, 1153, 1099, 1026 cm^{-1} .

17e-2 : ¹H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 3.25 (1H, dd $J = 7.2, 6.0$ Hz, OH), 3.37/3.41 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.43 (6H, s, OCH_2OCH_3), 3.45 (3H, s, OCH_2OCH_3), 3.63 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 3.67 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.3, 3.3$ Hz, H-6), 3.70 (1H, dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, H-1a), 3.74 (1H, dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, H-1b), 3.75 (1H, ddd, $J = 11.8, 6.0, 5.3$ Hz, H-7a), 3.85 (1H, br-dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, H-5), 3.95 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 5.0$ Hz, H-2), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.8, 7.2, 3.3$ Hz, H-7b), 4.05 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 4.06 (1H, br-d, $J = 5.2$ Hz, H-4), 4.64 (2H, s-like, OCH_2OCH_3), 4.70-4.86 (8H, m, OCH_2OCH_3).

17e-2 : ¹³C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 55.5/55.8/55.9/56.2/56.3 (OCH_2OCH_3), 63.5 (C-7), 67.3 (C-1), 70.5 (C-5), 75.4 (C-4), 76.7 (C-2), 78.7 (C-3), 80.6 (C-6), 96.9/97.1/97.20/97.24/98.5 (OCH_2OCH_3).

実施例 17 :

実施例 16 で得られた化合物 **17e-2** (304 mg, 0.7 mmol) を用いて、上記実施例 7 と同様にして、上記構造式 **2e-2** で表される 1,2,3,4,6-ペンター-O-メトキシメチル-D-グリセロ-D-ガラクト-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル 337 mg (収率 97%) を得た。化合物 **2e-2** について、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトル、の測定を行った結果を以下に示す。

【表 38】

3e-2 : Colorless oil. IR (neat): 2947, 2897, 2827, 1470, 1447, 1404, 1204, 1153, 1110, 918 cm^{-1} .

3e-2 : ¹H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 3.37/3.38/3.40/3.44/3.45 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.73 (1H, dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, H-1a), 3.82 (1H, dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, H-1b), 3.87 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$, H-3), 3.95 (1H, ddd, $J = 7.0, 5.8, 1.8$ Hz, H-2), 4.16 (1H, dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, H-4), 4.31 (1H, ddd, $J = 10.2, 10.0, 5.4$ Hz, H-6), 4.55 (1H, dd, $J = 11.0, 10.2$ Hz, H-7a), 4.63/4.86 (each 1H, d, $J = 7.0$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.64/4.66 (each 1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.73/4.81 (each 1H, d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.74/4.82 (each 1H, d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.75/4.77 (each 1H, dd, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 5.01 (1 H, dd, $J = 10.0, 0.8$ Hz, H-5).

¹³C NMR (175 MHz, CDCl_3) δ : 55.5/55.9/56.1/56.2/56.4 (OCH_2OCH_3), 67.4 (C-1), 67.6 (C-6), 73.0 (C-7), 75.9 (C-2), 76.3 (C-4), 76.5 (C-3), 83.4 (C-5), 96.9/97.3/97.8/98.9/99.0 (OCH_2OCH_3).

実施例 18 :

D-キシロースを化 7 に示す反応 i および ii と同様に処理した後、ベンジル化して 87% の収率で得た上記構造式 **10c** の構造を有する 3,5-ジ-O-ベンジル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース (23.0 g, 62 mmol) を用いて、上記実施例 1 と同様にして、上記構造式 **E-12c** で表される tert-ブチル (E)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-キシロ-ヘプト-2-エノエートおよび上記構造式 **Z-12c** で表される tert-ブチル (Z)-5,7-ジ-O-ベンジル-2,3-ジデオキシ-D-キシロ-ヘプト-2-エノエートの混合物 23.1 g (**10c** から収率 87%) を得た。これを再結晶して **E-12c** (14.6g, 55%) を得た。また、母液から化合物 **E-12c** および **Z-12c** の混合物 (8.6 g, 32%) を得た。この混合物を少量カラムクロマトグラフィーにより精製して、**Z-12c** の分析用サンプルを得た。化合物 **E-12c** および **Z-12c** について、融点、比旋光度、赤外

線吸収スペクトル、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombartment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 3 9】

E-12c: Colorless needles (from hexane-AcOEt). Mp. 86-87 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -54.2 ($c = 1.07$, CHCl_3). IR (nujol): 3364, 1709, 1655, 1281, 1153, 1138, 1130, 1103 cm^{-1} .

Z-12c: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -78.4 ($c = 1.78$, CHCl_3). IR (neat): 3418, 1747, 1651, 1601, 1454, 1392, 1161, 1092 cm^{-1} .

E-12c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.49 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.65 (1H, br d, $J = 5.7$ Hz, OH), 2.99 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz, OH), 3.53 (1H, dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, H-7a), 3.594 (1H, dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, H-7b), 3.597 (1H, dd, $J = 5.7, 4.3$ Hz, H-5), 3.95 (1H, dddd, $J = 5.7, 5.7, 5.7, 4.3$ Hz, H-6), 4.47 (1H, dddd, $J = 6.0, 4.6, 4.3, 1.9$ Hz, H-4), 4.50/4.52 (each 1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.58/4.64 (each 1H, d, $J = 11.2$ Hz, PhCH_2), 6.06 (1H, dd, $J = 15.7, 1.9$ Hz, H-2), 6.90 (1H, dd, $J = 15.7, 4.6$ Hz, H-3), 7.25-7.37 (10H, m, arom.).

Z-12c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.47 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 3.22 (1H, br s, OH), 3.58 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, H-7a), 3.61 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, H-7b), 3.67 (1H, dd, $J = 4.9, 3.2$ Hz, H-5), 3.84 (1H, br s, OH) 4.03 (1H, ddd, $J = 6.1, 6.1, 3.2$ Hz, H-6), 4.50/4.55 (each 1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_2), 4.64/4.67 (each 1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_2), 5.18 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.9, 1.5$ Hz, H-4) 5.79 (1H, dd, $J = 12.0, 1.5$ Hz, H-2), 6.26 (1H, dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, H-3), 7.26-7.36 (10H, m, arom.).

E-12c: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 70.81 (C-7), 70.83 (C-6), 71.2 (C-4), 73.5/74.8 (PhCH_2), 80.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 80.9 (C-5), 123.6 (C-2), 127.9/128.1/128.2/128.48/128.50 (d, arom.), 137.4/137.5 (s, arom.), 145.7 (C-3), 165.5 (C-1).

Z-12c: $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 28.0 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 69.2 (C-4), 70.7 (C-6), 71.0 (C-7), 73.4/74.8 (PhCH_2), 80.7 (C-5), 81.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 122.9 (C-2), 127.7/127.87/127.92/128.2/ 128.38/128.42 (d, arom.), 137.89/137.92 (s, arom.), 148.0 (C-3), 166.4 (C-1).

E-12c: FABMS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 429.2277 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6$ requires 429.2278).

Z-12c: FABMS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 429.2256 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6$ requires 429.2278).

実施例 1 9 :

実施例 1 8 で得られた化合物 **E-12c** (14.5 g, 33.9 mmol) を用いて、上記実施例 2 と同様にして、油状物質 16 g を得た。少量の油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記構造式 **E-13c** で表される tert-ブチル (E)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-キシロヘプト-2-エノエートの分析用サンプルとした。化合物 **E-13c** について、融点、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombartment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 4 0】

E-13c: Mp 89-91 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -31.6 ($c = 4.40$, CHCl_3). IR (nujol): 1701, 1651, 1304, 1200, 1157, 1092, 1045, 1026 cm^{-1} .

E-13c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (chemical shift) : 1.45/1.48 [each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1.47 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 3.44 (1H, dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, H-5), 3.53 (1H, dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, H-7a), 3.63 (1H, dd, $J = 9.1, 7.5$ Hz, H-7b), 4.15 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.3, 1.7$ Hz, H-6), 4.45/4.51 (each 1H, d, $J = 11.7$ Hz, PhCH_2), 4.50/4.56 (each 1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_2), 4.52 (1H, ddd, $J = 4.6, 1.7, 1.7$ Hz, H-4), 6.06 (1H, dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz, H-2), 6.81 (1H, dd, $J = 15.6, 4.6$ Hz, H-3), 7.23-7.36 (10H, arom.).

E-13c: ^{13}C NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 19.0/29.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 69.2 (C-7), 71.4 (C-6), 71.7 (C-5), 72.1 (C-4), 73.6/74.3 (PhCH_2), 80.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 99.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 123.9 (C-2), 127.7/127.8/127.9/128.2/128.4 (d, arom.), 137.78/137.82 (s, arom.), 143.1 (C-3), 165.5 (C-1).

FABMS m/z : 469 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 469.2618 ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_6$ requires 469.2590).

実施例 20 :

実施例 19 で得られた化合物 **E-13c** (16 g) を用いて、上記実施例 3 と同様にして、上記構造式 **E-14c** で表される (*E*)-5,7-ジ-*O*-ベンジル-2,3-ジデオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-キシロ-ヘプト-2-エニトール 13.2 g (収率 92%) を得た。化合物 **E-13c** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombartment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 4 1】

E-14c: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -38.8, ($c = 1.24$, CHCl_3). IR (neat): 3418, 1497, 1381, 1265, 1204, 1169, 1103, 1069, 1026 cm^{-1} .

E-14c: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.23 (1H, br s, OH), 1.47 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 3.36 (1H, dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, H-5), 3.54 (1H, dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, H-7a), 3.66 (1H, dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, H-7b), 3.99 (1H, br dd-like, $J = ca. 11.5, 5.3$ Hz, H-1a), 4.04 (1H, br dd-like, $J = ca. 11.5, 5.3$ Hz, H-1b), 4.14 (1H, ddd, $J = 7.7, 5.3, 1.7$ Hz, H-6), 4.35 (1H, ddd, $J = 6.5, 1.7, 1.0$ Hz, H-4), 4.47/4.53 (each 1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.54/4.63 (each 1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 5.68 (1H, dddd, $J = 15.6, 6.5, 1.6, 1.6$ Hz, H-3), 5.85 (1H, dddd, $J = 15.6, 5.3, 5.3, 1.0$ Hz, H-2), 7.26-7.36 (10H, m, arom)

E-14c: ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (chemical shift) : 19.1/29.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 63.0 (C-1), 69.1 (C-7), 71.3 (C-6), 72.4 (C-5), 73.1 (C-4), 73.5/74.4 (PhCH_2), 98.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 127.7/127.8/127.9/128.2/128.4/128.6 (d, arom), 128.7 (C-3), 131.7 (C-2), 137.8/138.3 (s arom).

FABMS m/z : 399 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 399.2189 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5$ requires 399.2171).

実施例 21 :

実施例 20 で得られた化合物 **E-14c** (12.4 g, 31.2 mmol) を用いて、上記実施例 4 と同様にして、上記構造式 **15g** で表される 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-D-グリセロール-ガラクト-ヘプチトールおよび上記構造式 **15h** で表される 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-メソ-グリセロイド-ヘプチトールの混合物 13.2 g を得た。さらにこの混合物から、上記実施例 5 と同様にして、化合上記構造式 **16g** で表される 5,7-ジ-*O*-ベンジル-4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロール-ガラクト-ヘプチトール 9.95 g, (**E-14c** から収率 56%) および上記構造式 **16h** で表される 1,3-ジ-*O*-ベンジル-2,4-*O*-イソプロピリデン-5,6,7-トリ-*O*-メトキシメチル-メソ-グリセロイド-ヘプチトール 2.9 g (**E-14c** から収率 17%) を得た。化合物 **16g** および **16h** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombartment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 4 2】

13i: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -14.0 ($c = 1.34$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1381, 1265, 1204, 1153, 1103, 1034 cm^{-1} .

13j: Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ +7.6 ($c = 1.13$, CHCl_3). IR (neat): 1454, 1381, 1265, 1204, 1153, 1103, 1026 cm^{-1} .

13i: ^1H NMR (CDCl_3) (chemical shift) : 1.44/1.45 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.32/3.38/3.40 (each 3H, s,

OCH₂OCH₃), 3.58 (1H, dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, H-7a), 3.68 (1H, dd, $J = 9.6, 7.7$ Hz, H-1a), 3.69 (1H, dd, $J = 9.5, 7.2$ Hz, H-7b), 3.71 (1H, dd, $J = 1.4, 1.4$ Hz, H-5), 3.75 (1H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, H-1b), 4.00 (1H, ddd, $J = 7.7, 6.0, 1.5$ Hz, H-2), 4.02 (1H, dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, H-4), 4.08 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, H-3), 4.15 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.8, 1.4$ Hz, H-6), 4.48/4.55 (each 1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.60/4.62 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.69/4.746 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.71/4.75 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.742/4.82 (each 1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH₂), 7.22-7.35 (10H, m, arom.).

13j: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 1.45/1.46 [each 3H, s, (CH₃)₂C], 3.30/3.35/3.40 (each 3H, s, OCH₂OCH₃), 3.57 (1H, dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, H-7a), 3.58 (1H, dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, H-1a), 3.72 (1H, dd, $J = 9.2, 7.5$ Hz, H-7b), 3.73 (1H, dd, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H-5), 3.74 (1H, dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, H-1b), 3.82 (1H, ddd, $J = 6.3, 5.8, 1.4$ Hz, H-2), 3.99 (1H, dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, H-3), 4.12 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.8, 1.5$ Hz, H-6), 4.22 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H-4), 4.51/4.56 (each 1H, d, $J = 11.7$ Hz, PhCH₂), 4.54/4.56 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.60/4.87 (each 1H, d, $J = 7.0$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.66/4.76 (each 1H, d, $J = 11.7$ Hz, PhCH₂), 4.67/4.90 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH₂OCH₃), 7.23-7.36 (10H, m, arom.).

13i: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 19.0/29.6 [(CH₃)₂C], 55.5/55.7/56.1 (OCH₂OCH₃), 67.5 (C-1), 69.5 (C-7), 69.6 (C-5), 71.6 (C-4), 72.4 (C-6), 73.1/73.4 (PhCH₂), 76.2 (C-2), 77.2 (C-3), 96.9/98.3/98.6 (OCH₂OCH₃), 99.0 [(CH₃)₂C], 127.2/127.7/127.8/128.2/128.4 (d, arom.), 138.0/139.1 (s, arom.).

13j: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 19.1/29.6 [(CH₃)₂C], 55.3/56.1/56.3 (OCH₂OCH₃), 68.2 (C-1), 69.1 (C-7), 69.6 (C-5), 72.0 (C-6), 73.5/73.7 (PhCH₂), 74.0 (C-4), 74.6 (C-2), 76.5 (C-3), 96.67/96.72/98.7 (OCH₂OCH₃), 99.0 [(CH₃)₂C], 127.5/127.7/127.75/127.82/128.2/128.4 (d, arom.), 137.9/138.6 (s, arom.).

13i: FABMS m/z : 565 [M+H]⁺ (pos.), FABHRMS m/z : 565.3043 (C₃₀H₄₅O₁₀ requires 565.3013).

13j: FABMS m/z : 565 [M+H]⁺ (pos.), FABHRMS m/z : 565.2983 (C₃₀H₄₅O₁₀ requires 565.3013).

実施例 2 2 :

実施例 2 1 で得られた化合物 **16g** (2.93 g, 5.20 mmol) を用いて、上記実施例 6 と同様にして、上記構造式 **17g** で表される 4,6-*O*-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-*O*-メトキシメチル-D-グリセロール-L-ガラクト-ヘプチトール 1.91 g (収率 96%) を得た。化合物 **17g** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombartment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 4 3】

17g: colorless oil, Bp. 180-182 °C/0.03 mmHg. $[\alpha]_D^{24} -10.2$ ($c = 1.16$, CHCl₃). IR (neat): 3460, 1458, 1384, 1265, 1203, 1158, 1108, 1061, 1029 cm⁻¹.

17g: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.456/1.463 [each 3H, s, (CH₃)₂C], 2.34 (1H, dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, OH), 3.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, OH), 3.38/3.39/3.45 (each 3H, s, OCH₂OCH₃), 3.68 (1H, dd, $J = 9.7, 8.3$ Hz, H-1a), 3.71 (1H, ddd, $J = 8.6, 1.4, 1.2$ Hz, H-5), 3.76 (1H, dd, $J = 9.7, 5.7$ Hz, H-1b), 3.78 (1H, dd, $J = 11.5, 8.0, 4.2$ Hz, H-7a), 3.90, (1H, dd, $J = 11.5, 6.3, 3.6$ Hz, H-7b), 3.93 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, H-3), 3.95 (1H, ddd, $J = 8.3, 5.7, 1.8$ Hz, H-2), 3.98 (1H, ddd, $J = 6.3, 4.2, 1.4$ Hz, H-6), 4.01 (1H, dd, $J = 9.2, 1.2$ Hz, H-4), 4.64/4.66 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.71/4.72 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.79/4.82 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH₂OCH₃).

17g: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 19.1/29.6 [(CH₃)₂C], 55.6/55.8/56.5 (OCH₂OCH₃), 63.2 (C-5), 63.6 (C-7), 67.1 (C-1), 70.7 (C-4), 72.7 (C-6), 75.6 (C-2), 76.5 (C-3), 97.0/98.0/99.0 (OCH₂OCH₃), 99.4 [(CH₃)₂C].

17g: FABMS m/z : 385 [M+H]⁺ (pos.), FABHRMS m/z : 385.2071 (C₁₆H₃₃O₁₀ require 385.2074).

実施例 23 :

実施例 22 で得られた化合物 **17g** (740 mg, 1.93 mmol) を用いて、上記実施例 7 と同様にして、上記構造式 **2g** で表される 4,6-O-イソプロピリデン-1,2,3-トリ-O-メトキシメチル-D-グリセロール-ガラクト-ヘプチトール 5,7-環状硫酸エステル 580 mg (収率 68%) を得た。化合物 **2g** について、融点、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

【表 4 4】

2g: Colorless prisms. Mp. 102-103 °C. $[\alpha]_D^{24} +9.1$ ($c = 1.76$, CHCl₃). IR (nujol): 1196, 1157, 1107, 1034 cm⁻¹.

2g: ¹H NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 1.47/1.50 [each 3H, s, (CH₃)₂C], 3.38/3.39/3.44 (each 3H, s, OCH₂OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J = 9.8, 8.6$ Hz, H-1a), 3.78 (1H, dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, H-1b), 3.93 (1H, ddd, $J = 8.6, 5.8, 1.5$ Hz, H-2), 3.95 (1H, ddd, $J = 1.7, 1.5, 1.5$ Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, H-3), 4.21 (1H, dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, H-4), 4.55 (1H, dd, $J = 12.3, 1.5$ Hz, H-7a), 4.64/4.66/4.70/4.71 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.75/4.77 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.90 (1H, dd, $J = 12.3, 1.7$ Hz, H-7b), 4.98 (1H, dd, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H-5).

2g: ¹³C NMR (CDCl₃) (chemical shift) : 18.8/29.1 [(CH₃)₂C], 55.6/55.9/56.6 (OCH₂OCH₃), 61.9 (C-6), 66.9 (C-1), 68.5 (C-4), 74.8 (C-3), 75.2 (C-7), 75.5 (C-2), 76.4 (C-5), 97.0/98.1/99.0 (OCH₂OCH₃), 99.7 [(CH₃)₂C].

2g: FABMS m/z : 445 [M-H]⁻ (neg.), FABHRMS m/z : 445.1387 (C₁₆H₂₉O₁₂S requires 415.1380).

実施例 24 :

実施例 7 で得られた化合物 (**2a**) (200 mg, 0.45 mmol)、1,4-ジデオキシ-1,4-エピチオ-D-アラビニトール (7) (51.7 mg, 0.35 mmol)、炭酸カリウム (15 mg, 0.11 mmol) および 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIR, 0.5 ml) の混合物を、60°C で 42 時間攪拌することにより水酸基が保護された環状スルホニウム塩 (**8a**) (187 mg ; 収率 91%) を得た。

この方法に従って、化合物 (**2b**) (300 mg, 0.67 mmol)、化合物 (**2c**) (130 mg, 0.29 mmol) および化合物 (**2d**) (73 mg, 0.16 mmol) から、それぞれ上記構造式で表される水酸基が保護された環状スルホニウム塩 (**8b**) (278 mg ; 収率 90%)、上記構造式で表される水酸基が保護された環状スルホニウム塩 (**8c**) (135 mg ; 収率 85%) および上記構造式で表される水酸が基保護された環状スルホニウム塩 (**8d**) (72 mg ; 収率 81%) を得た。

化合物 (**8a**)、(**8b**)、(**8c**) および (**8d**) についての融点、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定結果は以下の通りである。

【表 4 5】

8a: Colorless prisms. Mp. 160-161 °C. $[\alpha]_D^{22} +17.7$ ($c = 0.84$, CH₃OH). IR (nujol): 3344, 1265, 1211, 1150, 1103, 1030 cm⁻¹.

8b: Colorless prisms. Mp. 153-154 °C. $[\alpha]_D^{24} +40.8$ ($c = 1.15$, CH₃OH). IR (nujol): 3420, 3329, 1261, 1207, 1149, 1103, 1038 cm⁻¹.

8c: Colorless amorphous. $[\alpha]_D^{25} +29.7$ ($c = 4.20$, CH₃OH). IR (nujol): 3391, 1255, 1207, 1157, 1103, 1022 cm⁻¹.

8d: Colorless amorphous $[\alpha]_D^{26} -10.5$ ($c = 3.38$, CH₃OH). IR (nujol): 3383, 1211, 1150, 1103, 1022 cm⁻¹.

【表 4 6 - 1】

8a: ^1H NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 1.47/1.54 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.36/3.39/3.41 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.78 (1H, dd, $J = 12.8, 3.8$ Hz, H-1a), 3.81 (2H, d-like, $J = \text{ca } 4.5$ Hz, H-7'a and H-7'b), 3.85 (1H, dd, $J = 12.8, 1.8$ Hz, H-1b), 3.94 (1H, dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, H-5a), 3.98 (1H, dd, $J = 10.6, 4.6$ Hz, H-5b), 3.98–4.02 (1H, m, H-4), 4.06 (1H, dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz, H-1'a), 4.08 (1H, dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, H-5'), 4.14 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H-1'b), 4.18 (1H, dd, $J = 9.5, 1.5$, H-4'), 4.24 (1H, dt-like, $J = 6.9, 4.5$ Hz, H-6'), 4.40 (1H, ddd, $J = 9.5, 4.9, 3.2$ Hz, H-2'), 4.43 (1H, br d, $J = 2.0$, H-3), 4.50 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3'), 4.60–4.63 (1H, br m, H-2), 4.63/4.65 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70/4.76/4.89 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3 , a signal due to one of the methylene protons in MOM groups overlapped with that of CD_3OH).

8b: ^1H NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 1.45/1.55 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.35/3.400/3.402 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.55 (1H, dd, $J = 11.5, 7.8$ Hz, H-7'a), 3.78 (1H, dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, H-1a), 3.83 (1H, dd, $J = 12.9, 2.3$ Hz, H-1b), 3.88 (1H, dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz, H-7'b), 3.94 (1H, br dd, $J = 7.2, 6.6$ Hz, H-4 and 1H, dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, H-5a), 3.99 (1H, dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, H-5b), 4.02 (1H, dd, $J = 13.8, 4.6$ Hz, H-1'a), 4.12 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H-1'b), 4.15–4.20 [3H, m, H-4', H-5', H-6'], 4.35 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3'), 4.40 (1H, ddd, $J = 9.5, 4.6, 3.2$ Hz, H-2'), 4.44 (1H, br d, $J = 1.8$ Hz, H-3), 4.59–4.61 (1H, m, H-2), 4.60/4.63 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.68/4.77 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.74/5.01 (each 1H, d, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3).

【表 4 6 – 2】

8c: ^1H NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 1.46/1.55 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.36/3.39/3.44 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.72 (1H, dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, H-7a'), 3.77–3.82 [2H, m, H-6', including one-proton doublet of doublets due to H-1a at $\delta 3.79$ ($J = 12.6, 3.7$ Hz)], 3.84 (1H, dd, $J = 12.6, 1.6$ Hz, H-1b), 3.90 (1H, dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, H-7b'), 3.93–3.99 (2H, m, H-4 and H-5a), 4.00 (1H, dd, $J = 10.4, 4.0$ Hz, H-5b), 4.04 (1H, dd, $J = 13.5, 5.2$, Hz, H-1a'), 4.11 (1H, dd, $J = 9.5, 0.9$ Hz, H-4'), 4.15 (1H, dd, $J = 13.5, 2.9$ Hz, H-1b'), 4.18 (1H, dd, $J = 6.6, 0.9$ Hz, H-5'), 4.41 (1H, dm, $J = \text{ca. } 9.5$ Hz H-2'), 4.43 (1H, br d, $J = 2.3$ Hz, H-3), 4.48 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3'), 4.60–4.62 (1H, m, H-2), 4.62/4.64 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70/4.72 (each 1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.88/4.90 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2OCH_3).

8d: ^1H NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 1.47/1.55 (each 3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.35/3.40/3.42 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.65 (1H, dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, H-7a'), 3.77 (1H, dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, H-1a), 3.84 (1H, dd, $J = 12.7, 1.6$ Hz, H-1b), 3.94 (1H, dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, H-5a), 3.97 (1H, dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, H-7b'), 3.97–3.99 (1H, m, H-4), 3.99 (1H, dd, $J = 8.1, 3.6$ Hz, H-5b), 4.06 (1H, dd, $J = 13.8, 4.6$ Hz, H-1a'), 4.08 (1H, ddd, $J = 6.4, 6.0, 1.9$ Hz, H-6'), 4.13 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H-1b'), 4.18 (1H, dd, $J = 6.4, 1.2$, Hz, H-5'), 4.24 (1H, dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz, H-4'), 4.38 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.6, 3.2$ Hz, H-2'), 4.43 (1H, d-like, $J = 2.2$ Hz, H-3), 4.48 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-3'), 4.60–4.63 (1H, m, H-2), 4.62/4.67 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70/4.92 (each 1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.74/4.75 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3).

【表 4 7】

8a: ^{13}C NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 19.3/29.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.5 (C-1'), 51.4 (C-1), 55.7/56.1/56.4 (OCH_2OCH_3), 60.9 (C-5), 69.9 (C-7'), 70.8 (C-3'), 71.3 (C-2'), 73.4 (C-4), 74.5 (C-4'), 78.7 (C-6'), 78.8 (C-5'), 79.2 (C-2), 80.1 (C-3), 97.8/98.7/98.8 (OCH_2OCH_3), 101.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

8b: ^{13}C NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 19.3/29.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.5 (C-1'), 51.3 (C-1), 55.6/56.2/56.5 (OCH_2OCH_3), 60.9 (C-5), 69.7 (C-3'), 69.9 (C-7'), 70.9 (C-4'), 71.4 (C-2'), 73.5 (C-4), 77.5 (C-6'), 79.1 (C-2), 79.6 (C-5'), 80.1 (C-3), 97.6/98.3/100.7 (OCH_2CH_3), 101.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

8c: ^{13}C NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 19.5/29.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.6 (C-1'), 51.3 (C-1), 55.7/56.2/56.6 (OCH_2OCH_3), 60.9 (C-5), 68.9 (C-7'), 70.3 (C-3'), 71.2 (C-2'), 72.3 (C-4'), 73.5 (C-4), 77.0 (C-5'), 78.6 (C-6'), 79.2 (C-2), 80.0 (C-3), 97.8/98.0/100.3 (OCH_2CH_3), 101.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

8d: ^{13}C NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 19.2/29.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.5 (C-1'), 51.4 (C-1), 55.6/56.3/56.5 (OCH_2OCH_3), 60.9 (C-5), 69.7 (C-7'), 70.9 (C-3'), 71.4 (C-2'), 73.5 (C-4), 74.8 (C-4'), 77.8 (C-6'), 78.0 (C-5'), 79.2 (C-2), 80.1 (C-3), 97.8/97.9/98.7 (OCH_2CH_3), 101.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$].

【表 4 8】

8a: FABMS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 597.1863 ($\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_{15}\text{S}_2$ requires 597.1887).

8b: FABMS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 597.1861 ($\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_{15}\text{S}_2$ requires 597.1887).

8c: FABMS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 597.1912 ($\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_{15}\text{S}_2$ requires 597.1887).

8d: FABMS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 597.1890 ($\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_{15}\text{S}_2$ requires 597.1887).

実施例 2 5 :

実施例 2 4 で得られた化合物 (8a) (158 mg) と 30%トリフルオロ酢酸水溶液 (15 ml) の混合物を 50°C で 2 時間攪拌することにより、上記構造式 (6a) で表される環状スルホニウム塩 88 mg (収率 75%) を得た。

この方法に従って、化合物 (8b) (112 mg, 0.19 mmol)、化合物 (8c) (78 mg, 0.134 mmol) および化合物 (8b) (41 mg, 0.071 mmol) から、環状スルホニウム塩 (6b) (65.3mg; 収率 85%)、環状スルホニウム塩 (6c) (53 mg; 収率 85%) および環状スルホニウム塩 (6d) (27 mg; 収率 90%) をそれぞれ得た。

化合物 (6a)、(6b)、(6c) および (6d) についての比旋光度および赤外線吸収スペクトルの結果は以下の通りである。

【表 4 9】

6a: Colorless viscous oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +12.4$ ($c = 0.97$, H_2O). IR (neat): 3380, 1271, 1238, 1215, 1135, 1108, 1065, 1025 cm^{-1} .

6b: Colorless amorphous. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -8.1$ ($c = 1.13$, H_2O). IR (nujol): 3390, 1260, 1235, 1205, 1162, 1107, 1060, 1016 cm^{-1} .

6c: Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -9.6$ ($c = 2.64$, H_2O). IR (nujol): 3368, 1260, 1227, 1163, 1150, 1105, 1072 cm^{-1} .

6d: Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +4.4$ ($c = 2.31$, H_2O). IR (nujol): 3391, 1262, 1215, 1108, 1061 cm^{-1} .

化合物 (6a)、(6b)、(6c) および (6d) についての ^1H -NMR の結果は以下の通りである。

【表 5 0 - 1】

6a: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 3.62 (1H, dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, H-7'a), 3.64 (1H, dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, H-7'b), 3.76 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, H-5'), 3.84 (2H, d-like, $J = ca. 2.6$ Hz, H-1a and H-1b), 3.88–3.93 [2H, m, H-1'a, including one-proton doublet of doublets due to H-6' at $\delta 3.91$ ($J = 6.5, 5.8$ Hz)], 3.93 (1H, dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, H-5a), 3.95–4.00 [2H, m, H-4, including one-proton doublet of doublets due to H-1'b at $\delta 3.99$ ($J = 13.5, 4.0$ Hz)], 4.03 (1H, dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, H-5b), 4.16 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, H-4'), 4.38 (1H, d-like, $J = ca. 2.6$ Hz, H-3), 4.54 (1H, ddd, $J = 6.3, 6.3, 4.0$ Hz, H-2'), 4.59 (1H, dt-like, $J = ca. 2.6, 2.6$ Hz, H-2), 4.73 (1H, dd, $J = 6.3, 2.6$ Hz, H-3').

6b: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 3.61 (1H, dd, $J = 11.2, 6.2$ Hz, H-7'a), 3.68 (1H, dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, H-7'b), 3.79 (1H, ddd, $J = 6.2, 4.6, 4.5$ Hz, H-6'), 3.84 (2H, d-like, $J = ca. 2.6$ Hz, H-1a and H-1b), 3.89 (1H, dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, H-5'), 3.90–3.99 [3H, m, H-4, including one-proton doublet of doublets due to H-1'a at $\delta 3.92$ ($J = 13.5, 3.7$ Hz) and one-proton doublet of doublets due to H-5a at $\delta 3.94$ ($J = 10.0, 8.0$ Hz)], 3.98 (1H, dd, $J = 13.5, 8.1$ Hz, H-1'b), 3.99 (1H, dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, H-4'), 4.03 (1H, dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, H-5b), 4.38 (1H, dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, H-3), 4.47 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, H-3'), 4.53 (1H, ddd, $J = 8.1, 4.6, 3.7$ Hz, H-2'), 4.60 (1H, dt-like, $J = ca. 2.6, 2.6$ Hz, H-2).

【表 5 0 – 2】

6c: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 3.63 (1H, dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, H-7'a), 3.67 (1H, ddd, $J = 8.6, 6.0, 3.0$ Hz, H-6'), 3.78 (1H, dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, H-5'), 3.80 (1H, dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, H-7'b'), 3.84 (2H, d-like, $J = ca. 2.6$ Hz, H-1a and H-1b), 3.89 (1H, dd, $J = 13.3, 3.5$ Hz, H-1a'), 3.92 (1H, dd, $J = 10.7, 8.5$ Hz, H-5a), 3.96 (1H, dd, $J = 13.3, 7.7$ Hz, H-1'b), 3.97–4.01 (1H, m, H-4), 4.03 (1H, dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, H-5b), 4.11 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H-4'), 4.38 (1H, dd-like, $J = ca. 2.6, 1.4$ Hz, H-3), 4.45 (1H, dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, H-3'), 4.54 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.2, 3.5$ Hz, H-2'), 4.60 (1H, dt-like, $J = ca. 2.6, 2.6$ Hz, H-2). ^{13}C

6d: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz, H-7'a), 3.77 (1H, dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, H-7'b'), 3.77–3.82 (2H, m, H-5' and H-6'), 3.84 (2H, d-like, $J = ca. 2.6$ Hz, H-1a and H-1b), 3.92 (1H, dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz, H-1a'), 3.95 (1H, dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, H-5a), 3.97–4.03 [2H, m, H-4, including one-proton doublet of doublets due to H-1'b at $\delta ca. 4.00$ ($J = ca. 13.5, 3.8$ Hz)], 4.03 (1H, dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, H-5b), 4.23 (1H, dd, $J = 6.0, 2.9$ Hz, H-4'), 4.39 (1H, dd, $J = 2.6, 1.2$ Hz, H-3), 4.54 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.0, 3.8$ Hz, H-2'), 4.60 (1H, dt, $J = ca. 2.6, 2.6$ Hz, H-2), 4.72 (1H, dd, $J = 6.0, 2.9$ Hz, H-3').

化合物 (6a)、(6b)、(6c) および (6d) についての $^{13}\text{C-NMR}$ の結果は以下の通りである。

【表 5 1】

6a: $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 51.5 (C-1), 52.7 (C-1'), 61.0 (C-5), 64.7 (C-7'), 68.0 (C-2'), 71.8 (C-6'), 72.2 (C-5'), 72.6 (C-4'), 73.3 (C-4), 79.2 (C-2), 79.7 (C-3), 81.9 (C-3').

6b: $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 51.7 (C-1 and C-1'), 60.9 (C-5), 64.0 (C-7'), 69.3 (C-2'), 70.8 (C-5'), 73.1 (C-4), 73.2 (C-4'), 74.8 (C-6'), 79.3 (C-2), 79.6 (C-3), 80.2 (C-3').

6c: $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 51.6 (C-1'), 51.7 (C-1), 60.9 (C-5), 65.1 (C-7'), 69.7 (C-2'), 70.9 (C-4'), 71.2 (C-5'), 72.4 (C-6'), 73.2 (C-4), 79.3 (C-2), 79.6 (C-3), 79.9 (C-3').

6d: $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) (chemical shift) : 51.5 (C-1), 52.5 (C-1'), 61.0 (C-5), 64.4 (C-7'), 67.9 (C-2'), 73.3 (C-4), 73.8 (C-5'), 73.9 (C-4'), 74.3 (C-6'), 79.2 (C-2), 79.7 (C-3), 81.0 (C-3').

化合物 (6a)、(6b)、(6c) および (6d) についての質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)–MS および HR–FAB–MS の測定結果は以下の通りである。

【表 5 2】

6a: FABMS m/z : 425 $[M+H]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 425.0795 ($C_{12}H_{25}O_{12}S_2$ requires 425.0788).

6b: FABMS m/z : 425 $[M+H]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 425.0809 ($C_{12}H_{25}O_{12}S_2$ requires 425.0788).

6c: FABMS m/z : 425 $[M+H]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 425.0760 ($C_{12}H_{25}O_{12}S_2$ requires 425.0788).

6d: FABMS m/z : 425 $[M+H]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 425.0760 ($C_{12}H_{25}O_{12}S_2$ requires 425.0788).

実施例 2 6 :

実施例 2 3 で得られた化合物 **2g** (300 mg, 0.673 mmol) を用いて、実施例 2 4 と同様にして、上記構造式 **8g** で表される水酸基保護された環状スルホニウム塩 107 mg (収率 53%) を得た。化合物 **8g** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

8g: Colorless amorphous. $[\alpha]_D^{24}$ -25.0 ($c = 1.17$, CH_3OH). IR (nujol): 3364, 1262, 1207, 1153, 1107, 1026 cm^{-1} .

8g: 1H NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 1.45/1.52 [each 3H, s, $(CH_3)_2C$], 3.35/3.37/3.39 (each 3H, s, OCH_2OCH_3), 3.76 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, H-7'a), 3.77-3.89 (3H, m, H-1a, H-1b and H-7'b), 3.88 (1H, dd, $J = 13.4, 3.6$ Hz, H-1'a), 3.91 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, H-5a), 3.94 (1H, br t-like, $J = 6.7$ Hz, H-6'), 3.97-4.00 (1H, m, H-4), 4.01 (1H, dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, H-1'b), 4.03 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, H-5b), 4.07 (2H, br s-like, H-4' and H-5'), 4.39 (1H, br dd-like, $J = ca. 1.5$ Hz, H-3), 4.54-4.58 (2H, m, H-2' including br s-like signal due to H-3' at $\delta 4.56$), 4.59-4.61 (1H, m, H-2), 4.61/4.63 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.67/4.71 (each 1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.79/4.92 (each 1H, d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3).

8g: ^{13}C NMR (CD_3OD) (chemical shift) : 19.5/29.5 [$(CH_3)_2C$], 50.2 (C-1'), 51.2 (C-1), 55.8/56.1/56.2 (OCH_2OCH_3), 60.9 (C-5), 68.8 (C-7'), 70.1/72.2 (C-2' and C-3'), 72.6 (C-4'), 73.4 (C-4), 77.4 (C-6'), 78.0 (C-5'), 79.2 (C-2), 79.8 (C-3), 97.9/99.1/100.4 (OCH_2CH_3), 101.2 [$(CH_3)_2C$].

8g: FABMS m/z : 597 $[M+H]^+$ (pos.), FABHRMS m/z : 597.1865 ($C_{21}H_{41}O_{15}S_2$ requires 597.1887).

実施例 2 7 :

実施例 2 6 で得られた化合物 **8g** (48.6 mg, 0.082 mmol) を用いて、上記実施例 2 5 と同様にして、上記構造式 **6g** で表される環状スルホニウム塩 31 mg (収率 93%) を得た。化合物 **6g** について、比旋光度、赤外線吸収スペクトル、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR スペクトル、質量分析 FAB (Fast Atom Bombardment)-MS および HR-FAB-MS の測定を行った結果を以下に示す。

6g: Colorless solid $[\alpha]_D^{24}$ -27.3 ($c = 1.06$, H_2O). IR (nujol): 3348, 1257, 1219, 1072 cm^{-1} .

6g: 1H NMR (D_2O) (chemical shift) : 3.64 (1H, dd, $J = 10.3, 7.2$ Hz, H-7'a), 3.66 (1H, dd, $J = 10.3, 4.6$ Hz, H-7'b), 3.73 (1H, dd, $J = 9.5, 1.4$ Hz, H-5'), 3.83 (1H, dd, $J = 13.0, 3.2$ Hz, H-1a), 3.85 (1H, dd, $J = 13.0, 2.2$ Hz, H-1b), 3.89-3.93 (2H, m, H-5a and H-6'), 3.93-3.96 (2H, m, H-1'a and H-1'b), 4.00 (1H, br dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, H-4), 4.04 (1H, dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, H-5b), 4.09 (1H, dd, $J = 9.5, 1.2$ Hz, H-4'), 4.37 (1H, dd-like, $J = ca. 2.2, 1.2$ Hz, H-3), 4.57-4.61 (1H, m H-2'), 4.62 (1H, dt-like, $J = ca. 3.2, 2.2$ Hz, H-2), 4.70 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, H-3').

6g: ^{13}C NMR (D_2O) (chemical shift) : 51.1 (C-1'), 51.4 (C-1), 60.9 (C-5), 65.0 (C-7'), 69.1 (C-2'), 70.1 (C-4'), 70.7 (C-5'), 71.4 (C-6'), 73.4 (C-4), 78.7 (C-3'), 79.4 (C-2), 79.6 (C-3).

6g: FABMS m/z : 423 $[M-H]^-$ (Neg.), FABHRMS m/z : 423.0617 ($C_{12}H_{23}O_{12}S_2$ requires 425.0788).

これらの化合物の 1H -NMR および ^{13}C -NMR スペクトルデータは、コタラノール (1) のものとは一致しなかったことから、コタラノールのジアステレオマーのひとつと判明した。

実施例 28 :

実施例 25 で得られた化合物 (6a)、(6b)、(6c) ならびに (6d) および実施例 27 で得られた化合物 (6g) について、 α -グルコシダーゼ阻害活性を次のようにして調べた。

この実験では、ラット小腸刷子緑膜小胞を 0.1 M マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) に懸濁して、この懸濁液を α -グルコシダーゼ (シュクラーゼ、マルターゼおよびイソマルターゼ) として使用した。

基質としてのシュクロース (74 mM)、マルトース (74 mM) またはイソマルトース (7.4 mM) 溶液 0.1 ml に、各種濃度の供試化合物溶液 0.05 ml を加え、37°C で 2~3 分間予備加温した。これに酵素液を加えて 30 分間反応させ、水を加えて、沸騰水浴中で 2 分間加熱し、酵素を失活させた。これとは別に、各供試化合物溶液に酵素液を加え、直ちに沸騰水浴中で 2 分間加熱して酵素を失活させて、これをブランクとした。精製した D-グルコースの量をグルコースオキシダーゼ法により測定した。基質および供試化合物は、0.1 M マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) に溶解して使用した。得られた値から 50% 阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。

【表 53】

供試化合物	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)		
	シュクラーゼ	マルターゼ	イソマルターゼ
コタラノール	0.32	3.07	2.41
化合物 (6a)	28.4	20.6	0.69
化合物 (6b)	57.8	>100	4.6
化合物 (6c)	90.8	>100	6.88
化合物 (6d)	13.7	24.8	2.77
化合物 (6g)	>100	>100	66.9

上記表に示された結果から分かるように、この発明の化合物 (6a)、(6b)、(6c) ならびに (6d) は、シュクラーゼおよびマルターゼ阻害活性を示すものの、それらの阻害活性は天然コタラノールよりも低かった。しかし、これらのイソマルターゼ阻害活性については、なかでも化合物 (6a) ならびに (6d) は天然コタラノールと同等以上であった。このことから、これらの化合物はコタラノールのジアステレオマーのひとつとあると判明した。

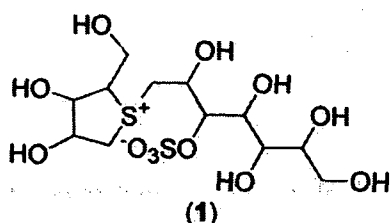
産業上の利用可能性

この発明により、コタラノールの類縁体を入手容易な材料から人工的に合成し、供給することが可能となった。さらに、原料の立体化学を変更することにより、本合成経路は天然から微量しか得られなかったコタラノールの合成を可能にすることも明らかになった。また、この発明に係るコタラノールの類縁体もグルコシダーゼ阻害活性を有することを確認した。

請求の範囲

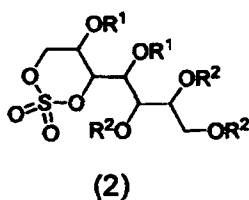
1 構造式(1)で表される環状スルホニウム塩。

【化1】



2 D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、L-アラビノースおよびL-リキソースから選ばれる5単糖あるいはその誘導体から構造式(2)：

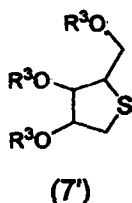
【化2】



(式中、R¹ および R² はそれぞれ水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、該水酸基の保護基が、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、R³ は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^4_3 もしくは $SiR^4_2R^5$ (式中、R⁴ および R⁵ はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)。

で表される水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルを合成するヘプチトール環状硫酸エステル合成工程と、得られたヘプチトール環状硫酸エステル(2)と、構造式(7')：

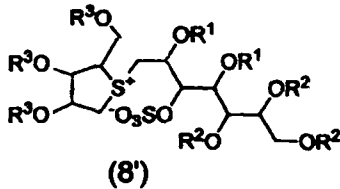
【化3】



(式中、R³ は、水素原子あるいは水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基は、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、R³ は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^5_3 もしくは SiR^5_2R

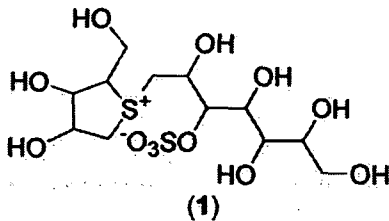
⁶ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する)で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)で表されるチオ糖とのカップリング反応により、構造式 (8') :

【化4】



で表される水酸基が保護された環状スルホニウム塩を得るカップリング工程と、更に前記水酸基が保護された環状スルホニウム塩の保護水酸基を脱離する保護水酸基脱保護工程とによって、構造式 (1) :

【化5】

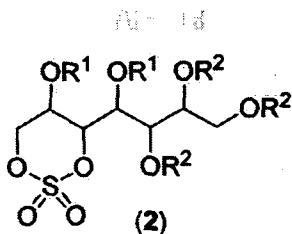


で表される環状スルホニウム塩 (1) を得ることを特徴とする環状スルホニウム塩の製造方法。

3 請求の範囲第2項に記載の環状スルホニウム塩の製造方法において、前記カップリング工程において使用されるチオ糖 (7') が D-キシロースから合成されることを特徴とする環状スルホニウム塩の製造方法。

4 構造式 (2) で表される水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル。

【化6】

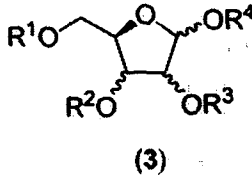


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、該水酸基の保護基が、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-$ ならびに $-CHAr-$ (式中、 Ar はフェニル基または置換フェニル基を意味する) から選ばれる環状アセタール保護基、 $-CH_2OR^3$ (式中、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ を意味する) で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基または SiR^4_3 もしくは $SiR^4_2R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、 $-CH_3$ もしくは $-C(CH_3)_3$ で表されるアルキル基または $-Ph$ で表されるアリール基を意味する) で表されるシリルエーテル型保護基を意味

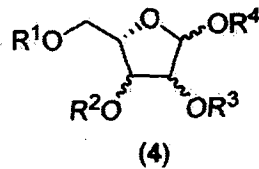
する)。

5 構造式(3)または構造式(4)で表される、D-キシロース、D-リボース、D-アラビノース、D-リキソース、L-キシロース、L-リボース、L-アラビノースおよびL-リキソースから選ばれる5単糖あるいはその誘導体から水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステル(2)を得ることを特徴とする水酸基が保護されたヘプチトール環状硫酸エステルの製造方法。

【化7】



【化8】



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、水素原子あるいは水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基は、-C(CH₃)₂、-CH(CH₃)-ならびに-CHAr- (式中、Arはフェニル基または置換フェニル基を意味する)から選ばれる環状アセタール保護基、-CH₂OR³ (式中、R³は-CH₂OCH₃もしくは-CH₂CH₃OCH₃を意味する)で表されるアルコキシアルキル基からなるエーテル型保護基またはSiR⁵₃もしくはSiR⁵₂R⁶ (式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ、-CH₃もしくは-C(CH₃)₃で表されるアルキル基または-Phで表されるアリール基を意味する)で表されるシリルエーテル型保護基を意味する)。

6 請求の範囲第1項に記載の環状スルホニウム塩を用いることを特徴とするグルコシダーゼ阻害剤。

7 請求の範囲第6項に記載のグルコシダーゼ阻害剤を含有することを特徴とする抗糖尿病剤または抗糖尿病食品。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/050223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/46(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D327/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D333/46, A23L1/30, A61K31/381, A61P3/10, A61P43/00, C07D327/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	YOSHIKAWA, M. et al, Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine salacia reticulata, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, Vol.46, No.8, p.1339-1340	1, 6, 7 2-5
X A	GHAVAMI, A. et al, A new class of glycosidase inhibitor: synthesis of salacinol and its stereoisomers, J Org Chem, 2001, Vol.66, No.7, p.2312-7	1, 6, 7 2-5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 April, 2008 (14.04.08)Date of mailing of the international search report
01 May, 2008 (01.05.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/050223

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/113289 A2 (SIMON FRASER UNIVERSITY), 29 December, 2004 (29.12.04), Full text & JP 2007-505030 A & JP 2003-519220 A & US 2003/0191104 A1 & US 6455573 B1 & US 2005/0065139 A1 & US 2006/0247222 A1 & WO 2001/049674 A2	1, 6, 7 2-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D333/46(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D327/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D333/46, A23L1/30, A61K31/381, A61P3/10, A61P43/00, C07D327/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	YOSHIKAWA, M. et al, Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine salacia reticulata, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, Vol.46, No.8, p.1339-1340	1, 6, 7 2-5
X A	GHAVAMI, A. et al, A new class of glycosidase inhibitor: synthesis of salacinol and its stereoisomers, J Org Chem, 2001, Vol.66, No.7, p.2312-7	1, 6, 7 2-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2008

国際調査報告の発送日

01.05.2008

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4C	3336
松浦 安紀子		
電話番号 03-3581-1101 内線		3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 2004/113289 A2 (SIMON FRASER UNIVERSITY) 2004. 12. 29, 文献 全体 & JP 2007-505030 A & JP 2003-519220 A & US 2003/0191104 A1 & US 6455573 B1 & US 2005/0065139 A1 & US 2006/0247222 A1 & WO 2001/049674 A2	1, 6, 7 2-5