

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5082091号  
(P5082091)

(45) 発行日 平成24年11月28日(2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int. Cl. F 1  
**C 0 7 D 2 6 3 / 1 4 (2006. 01)** C O 7 D 2 6 3 / 1 4  
**C 0 7 B 6 1 / 0 0 (2006. 01)** C O 7 B 6 1 / 0 0 3 0 0

請求項の数 3 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2006-206123 (P2006-206123)  
 (22) 出願日 平成18年7月28日(2006.7.28)  
 (65) 公開番号 特開2008-31084 (P2008-31084A)  
 (43) 公開日 平成20年2月14日(2008.2.14)  
 審査請求日 平成21年6月29日(2009.6.29)

(73) 特許権者 504300181  
 国立大学法人浜松医科大学  
 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号  
 (74) 代理人 100110249  
 弁理士 下田 昭  
 (74) 代理人 100113022  
 弁理士 赤尾 謙一郎  
 (74) 代理人 100102130  
 弁理士 小山 尚人  
 (72) 発明者 松島 芳隆  
 静岡県浜松市半田山2-6-10 医大宿  
 舎J-340

審査官 春日 淳一

最終頁に続く

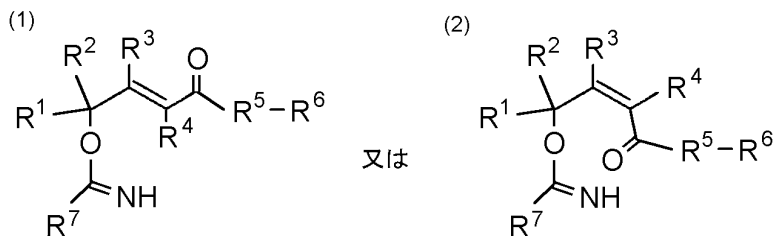
(54) 【発明の名称】 オキサゾリン化合物の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

塩基触媒の存在下で下式

【化1】

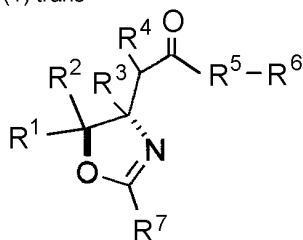


(式中、 $R^1$  は、 $-CH(OH)R^9$  (式中、 $R^9$  はアルキル基を表す。但し、 $R^1$  中の水酸基は保護基で保護されている。)を表し、 $R^2$  は水素原子又は炭化水素基又は複素環基を表し、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素原子又はアルキル基を表し、 $R^5$  は、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NR^8-$  (式中、 $R^8$  は水素原子又は低級アルキル基を表す。)を表し、 $R^6$  はヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を表し、 $R^7$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。但し、(1)の場合、 $R^1$  若しくは  $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^1$  若しくは  $R^2$  と  $R^4$ 、又は  $R^4$  と  $R^5$  と  $R^6$ 、(2)の場合、 $R^1$  若しくは  $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^1$  若しくは  $R^2$  と  $R^5$  と  $R^6$ 、又は  $R^4$  と  $R^5$  と  $R^6$  は共同して4~6員環を形成してもよく、 $R^5$  と  $R^6$  は共同して4~6員環を形成してもよい。)で表されるイミダート

化合物を環化反応させることから成る下式

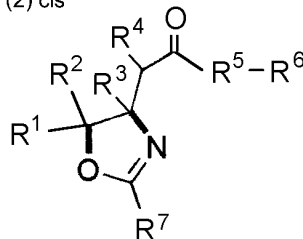
【化 2】

(1) trans



又は

(2) cis



(式中、 $R^1 \sim R^7$  は上記と同様を表す。) で表されるオキサゾリン化合物又はその対掌体の製法。

【請求項 2】

前記塩基触媒としてアミン塩基を用いることにより、式(化 2)の(1)で表されるトランス体のオキサゾリン化合物又はその対掌体を製造する請求項 1 に記載の製法。

【請求項 3】

前記塩基触媒として金属アルコキシドを用いることにより、式(化 2)の(2)で表されるシス体のオキサゾリン化合物又はその対掌体を製造する請求項 1 に記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、イミダート化合物を環化反応させてオキサゾリン化合物を製造する方法に関し、より詳細には、イミダート化合物を環化反応させてダウノサミン化合物の製造の中間体等として有用なオキサゾリン化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ダウノサミンなどの2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ糖類については、これまで数多くの研究者が合成研究を行ってきたが、その光学活性体原料の入手法、反応工程や収率、誘導体合成の柔軟性などにそれぞれ難があった。

平間らは、カーバマートの、 $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物に対する分子内マイケル付加による新規の環状カーバマートの合成法を開示しており(特許文献1~3)、ダウノサミンなどの合成への利用例を示している。分子内マイケル付加反応による窒素官能基の導入法を用いているという共通点はあるものの、原料となるカーバマートの調製について、イミダートに比較して収率も低く(特許文献1~3における平均収率は55%程度)、ほとんどのケースにおいて分子内マイケル付加反応自体の収率も高くない(特許文献1~3における平均収率は73%程度)。

また、3-epi-ダウノサミン前駆体ラクトンの光学活性体を合成する方法において(特許文献3、非特許文献1)、(S)-乳酸エチルより12工程(総収率:1.4%\*非特許文献1では、3.2%)を要しており効率的ではない。また特許以外の非特許文献2において、ソルビン酸エチルから得られるジオール(ラセミ体)を出発原料としてダウノサミン前駆体ラクトンの合成(7工程;総収率:7.6%)や3-epi-ダウノサミン前駆体ラクトンの合成(3工程;総収率は記載のない工程があるため不明)を比較的短工程で達成しているが、いずれもラセミ体合成である。

また秋田らは、分子間マイケル付加反応を用いた窒素官能基の導入を行ってダウノサミン類を合成する方法を開示している(非特許文献3,4)。

【0003】

一方、オキサゾリン類はこれまでさまざまな手法を用いて合成されているが、対応するアミノアルコール類から調製されるのが一般的であり、アミノ基や水酸基の位置の不斉炭素原子を新たに生み出す例は少ない。これらの例として、Roushらは、アミド基の窒素原子によるエポキシドの開裂を伴った分子内環化反応を利用したオキサゾリン誘導体の合成

10

20

30

40

50

例を報告している（非特許文献5）。彼らはその後の変換によって2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ糖類へ導いているが、生成物はラセミ体のみであり、光学活性体の合成へ適用しにくいものであり、また、その経路も長く効率が良いものとはいえない。

また、トリクロロアセトイミダートの、 $\alpha$ -不飽和スルホン類に対する分子内マイケル付加（共役付加）反応が一例報告されているが（非特許文献6）、原料となる、 $\alpha$ -不飽和スルホン類の調製は、 $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物に比較して手間もかかる。

【0004】

【特許文献1】特開昭60-188378

【特許文献2】特開昭60-197662

【特許文献3】特開昭61-275272

【非特許文献1】J. Chem. Soc., Chem Commun., 1986, 393-394.

【非特許文献2】Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4137-4140.

【非特許文献3】Heterocycles, 1997, 45, 1257-1261.

【非特許文献4】Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 4137-4151.

【非特許文献5】J. Org., Chem., 1987, 52, 5127-5136.

【非特許文献6】SYNLETT, 1994, 629-630.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、イミダート化合物を原料としてオキサゾリン化合物を製造する方法、特に、イミダート化合物を環化反応させてダウノサミン化合物の製造の中間体として用いることのできるオキサゾリン化合物を製造する方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

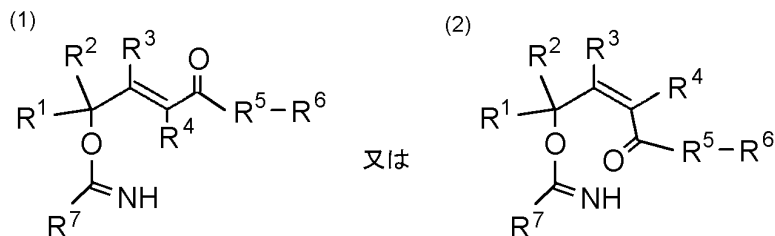
【0006】

本発明は、イミダートの、 $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物に対する分子内マイケル付加（共役付加）反応を用いた新規オキサゾリンの製法である。本発明の特徴は、原料となるイミダートが、対応するアルコールから容易に収率よく調製可能なものであること、分子内マイケル付加反応も収率が高く目的のオキサゾリンを効率的に合成できる点にある。また、本発明によって得られるオキサゾリンはダウノサミンを代表とする2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ糖類の合成に利用できる効果を生み出した。

【0007】

即ち、本発明は、塩基触媒の存在下で下式

【化1】



（式中、 $R^1$ は、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^9$ （式中、 $\text{R}^9$ はアルキル基を表す。但し、この水酸基は保護基で保護されている。）を表し、 $R^2$ は水素原子又は炭化水素基又は複素環基を表し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子又はアルキル基を表し、 $R^5$ は、共有結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^8-$ （式中、 $\text{R}^8$ は水素原子又は低級アルキル基を表す。）を表し、 $R^6$ はヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を表し、 $R^7$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。但し、（1）の場合、 $R^1$ 若しくは $R^2$ と $R^3$ 、 $R^1$ 若しくは $R^2$ と $R^4$ 、又は $R^4$ と $R^5$ と $R^6$ 、（2）の場合、 $R^1$ 若しくは $R^2$ と $R^3$ 、 $R^1$ 若しくは $R^2$ と $R^5$ と $R^6$ 、又は $R^4$ と $R^5$ と $R^6$ は共同して4～6員環を形成してもよく、 $R^5$ と $R^6$ は共同して4～6員環を形成してもよい。）で表されるイミダート化合物を環化反応させることから成る下式

10

20

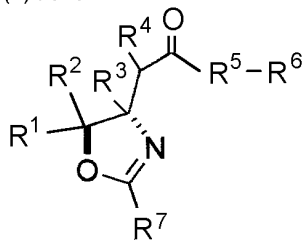
30

40

50

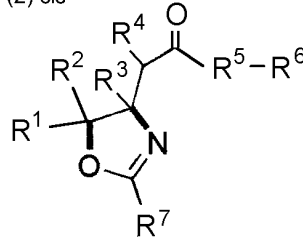
## 【化 2】

(1) trans



又は

(2) cis



(式中、 $R^1 \sim R^7$  は上記と同様を表す。) で表されるオキサゾリン化合物又はその対掌体の製法である。 10

## 【発明を実施するための最良の形態】

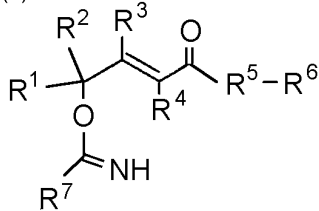
## 【0008】

本発明は、塩基触媒の存在下で下式(化1)のイミダート化合物を環化反応させることから成るオキサゾリン化合物の製法である。

本発明で用いるイミダート化合物は下式で表される。

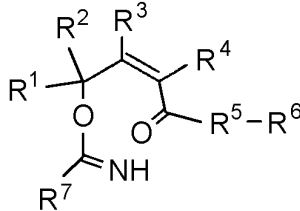
## 【化 1】

(1)



又は

(2)



20

## 【0009】

なお、本発明のイミダート化合物からオキサゾリン化合物への合成方法においては、上記置換基( $R^1 \sim R^7$ )以外の -イミドイルオキシ-、-不飽和カルボニル化合物としての基本骨格により本発明の環化反応が進行する点に特徴があり、これら置換基( $R^1 \sim R^7$ )はこの反応を阻害しない限り大きな制限はない。

$R^1$  は、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^9$  (式中、 $\text{R}^9$  はアルキル基を表し、水酸基を含んでもよい。)を表し、好ましくは、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^9$  (式中、炭素数1~4のアルキル基であり、水酸基を含んでもよい。)であり、 $\underline{\text{R}^1}$  中の水酸基はトリアルキルシリル基、ベンジル基、ベンゾイル基などの保護基で保護されている。 30

## 【0010】

$R^2$  は、水素原子又は炭化水素基又は複素環基、好ましくは水素原子を表す。炭化水素としては、アルキル基、アリアル基又はアラルキル基、好ましくはアルキル基が挙げられる。このアリアル基としては好ましくはフェニル基、アラルキル基としては好ましくはベンジル基などが挙げられる。複素環基に含まれるヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などが挙げられ、複素環基としては -ラクトン、 -ラクトン、 -ラクタム、 -ラクタム、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフラン、フラン、ピリジン、チオフエンなどが挙げられる。アルキル基としては、好ましくは炭素数1~4のアルキル基、より好ましくはメチル基、エチル基又はイソプロピル基である。 40

## 【0011】

$R^3$  と  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素原子又はアルキル基、好ましくは水素原子を表す。アルキル基としては好ましくは炭素数1~4のアルキル基、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基である。

$R^5$  は、共有結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  又は  $-\text{NR}^8-$ 、好ましくは  $-\text{O}-$  を表す。 50

式中、 $R^8$  は水素原子又は低級アルキル基を表す。低級アルキル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、より好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基が挙げられる。

$R^6$  は、ヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を表す。即ち、この炭化水素基は、カルボニル基、アミノ基、チオール基、スルホキシド基、ハロゲン原子などを有していてもよい。炭化水素としては、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、より好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基が挙げられる。 $R^6$  は、好ましくは、メチル基、若しくはエチル基である。

$R^7$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、チオール基などが挙げられる。炭化水素としては、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、より好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基が挙げられる。 $R^7$  は、好ましくは、トリクロロメチル基である。

【0012】

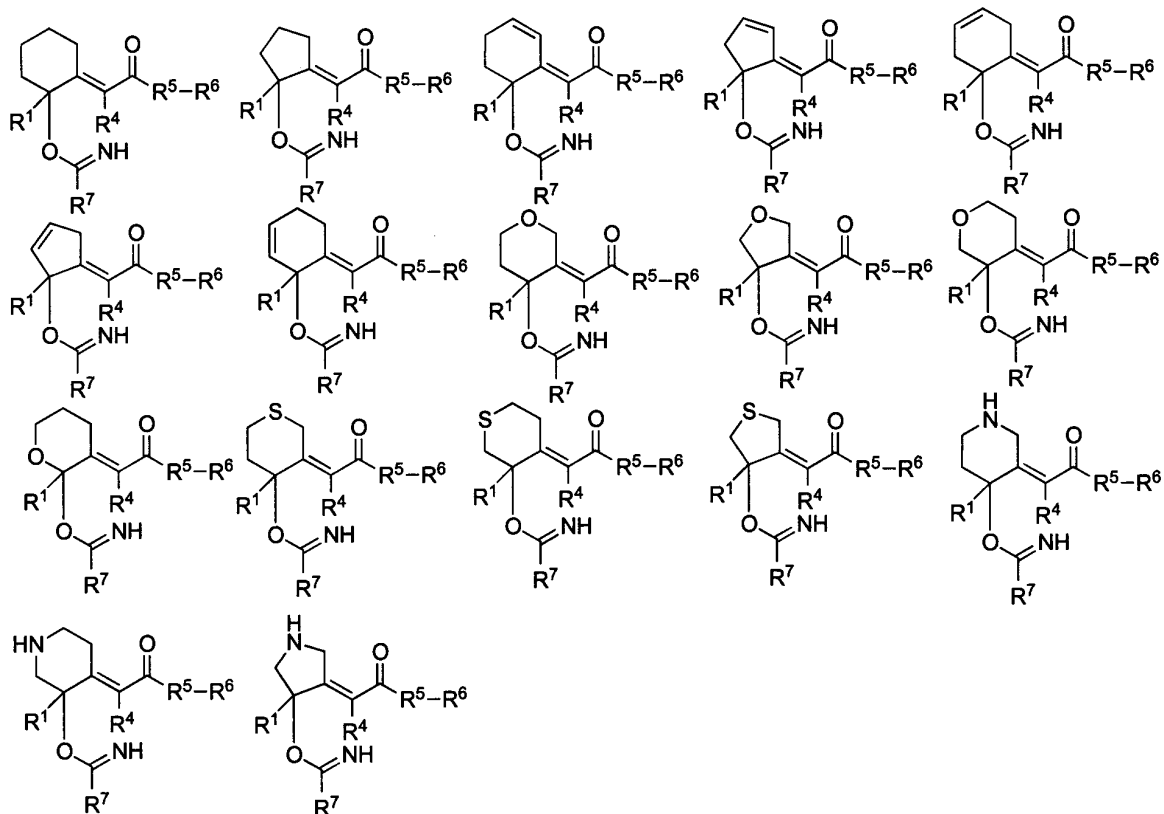
但し、一般式化 1 (1) の場合、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^2$  と  $R^4$ 、又は  $R^4$  と  $R^5$  と  $R^6$ 、一般式化 1 (2) の場合、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^2$  と  $R^5$  と  $R^6$ 、又は  $R^4$  と  $R^5$  と  $R^6$  は共同して 4 ~ 6 員環を形成してもよく、この 4 ~ 6 員環は炭化水素環又は複素環のいずれでもよい。複素環に含まれるヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。このような 4 ~ 6 員環としては、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロブタン、オキセタン、シクロヘキセン、シクロペンテン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、  
-ラクトン、 -ラクトン、 -ラクタム、 -ラクタム、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフランなどの環が挙げられる。

このような 4 ~ 6 員環としては、例えば、下記のような場合が挙げられる。なお本発明のイミダート化合物がこのような 4 ~ 6 員環を有した場合でも、これらはイミダート化合物からオキサゾリン化合物への合成反応に影響を与える部分ではない。

【0014】

(1) の場合、 $R^2$  と  $R^3$  が 4 ~ 6 員環を形成する。

【化 4】



10

20

30

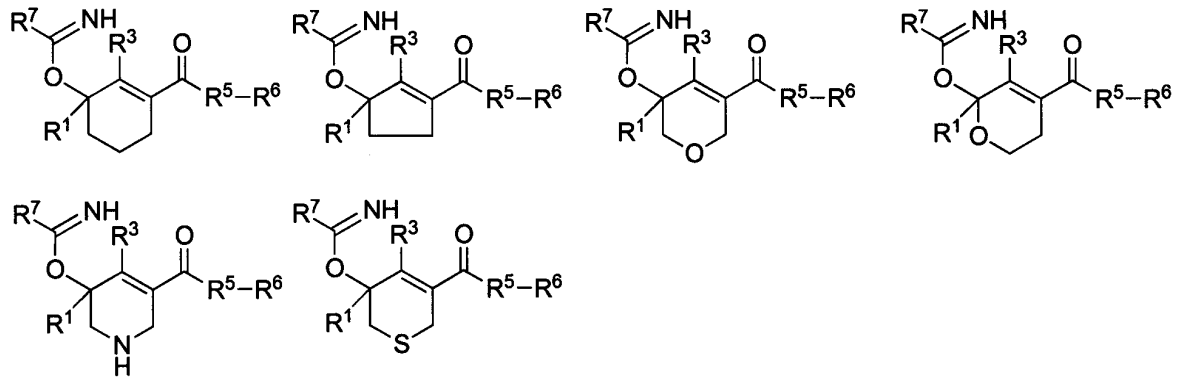
40

50

## 【0016】

(1) の場合、 $R^2$  と  $R^4$  が 4 ~ 6 員環を形成する。

## 【化6】

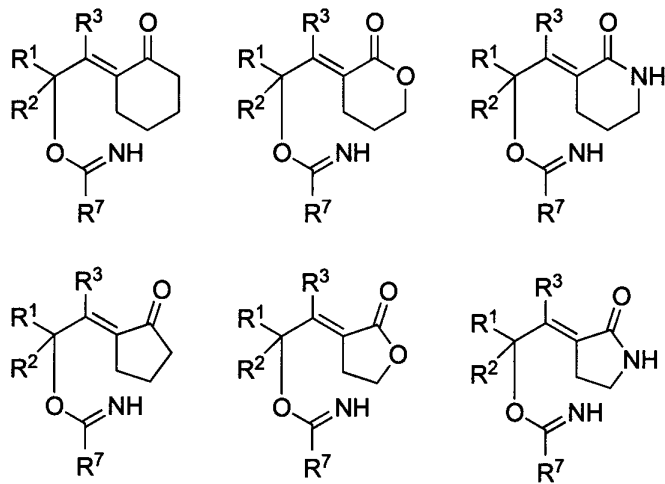


10

## 【0017】

(1) の場合、 $R^4$  と  $R^5$  と  $R^6$  が 4 ~ 6 員環を形成する。

## 【化7】

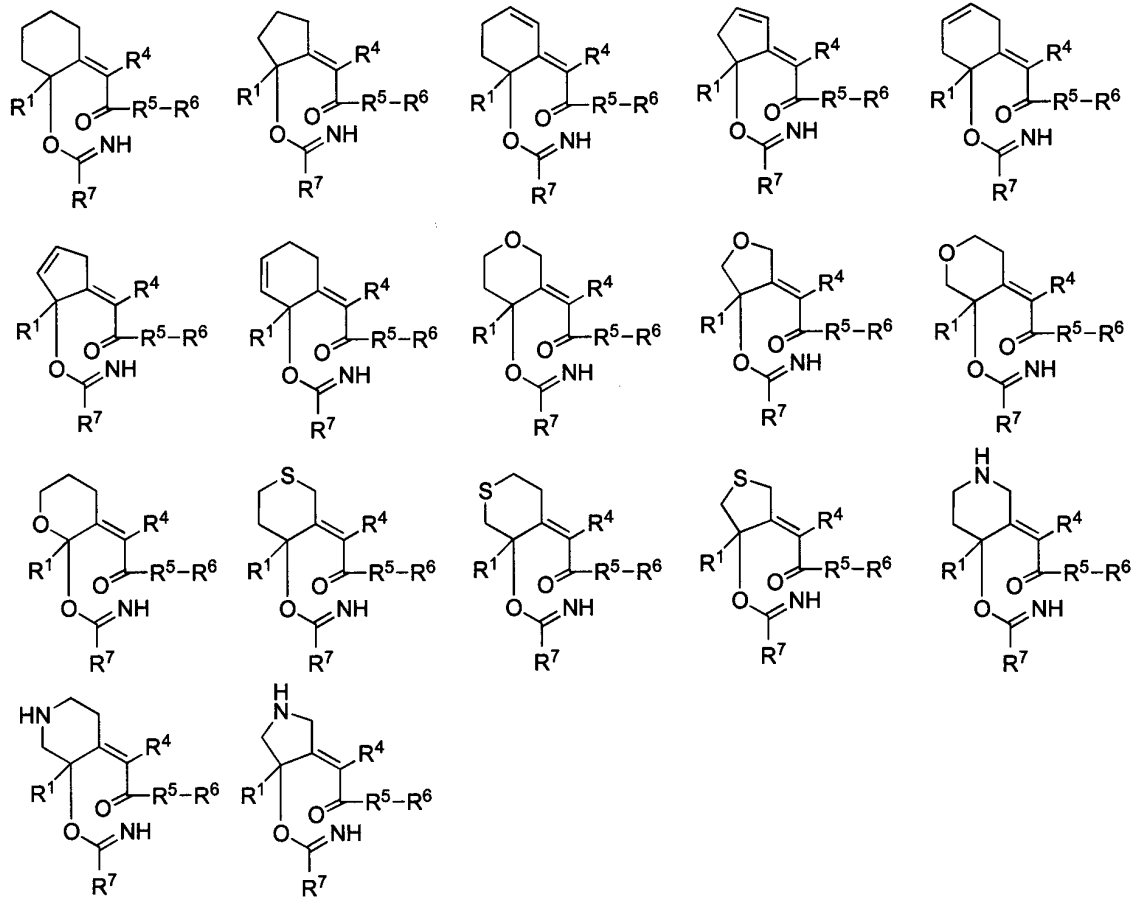


20

## 【0019】

(2) の場合、 $R^2$  と  $R^3$  が 4 ~ 6 員環を形成する。

## 【化9】



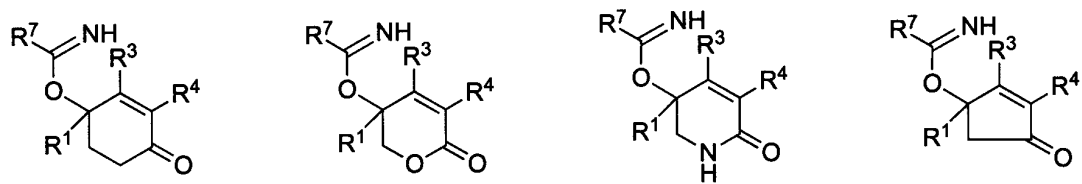
10

20

## 【0021】

(2)の場合、 $R^2$ と $R^5$ と $R^6$ が4~6員環を形成する。

## 【化11】

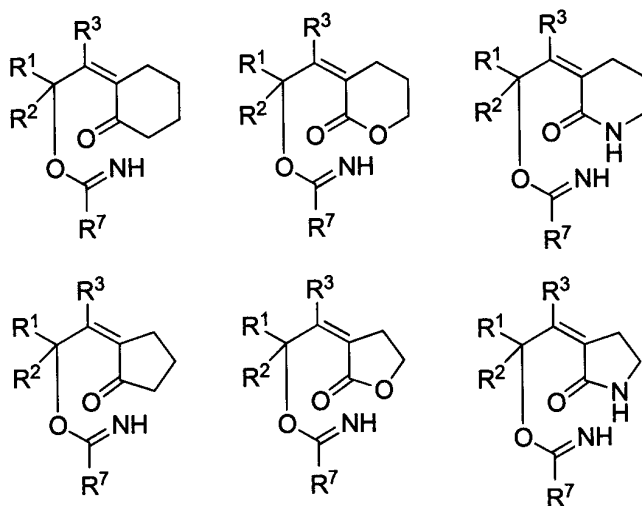


30

## 【0022】

(2)の場合、 $R^4$ と $R^5$ と $R^6$ が4~6員環を形成する。

## 【化12】



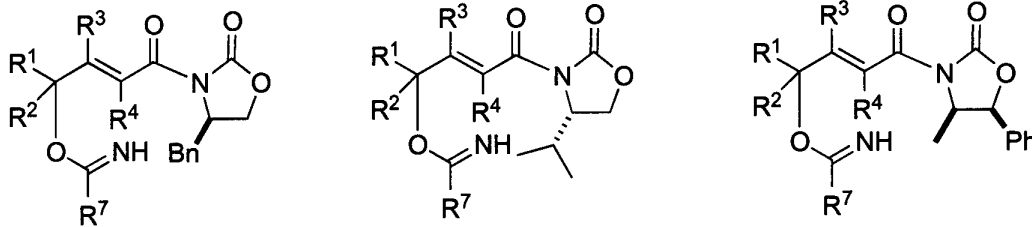
40

50

## 【 0 0 2 3 】

また R<sup>5</sup> は R<sup>6</sup> と共同して 4 ~ 6 員環を形成してもよい。この 4 ~ 6 員環はヘテロ原子を含んでもよく、例えば、カルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基、スルホキシド基、ハロゲン原子などを有していてもよい。ヘテロ原子を含んでもよい 4 ~ 6 員環としては、特に下式に代表されるようなキラル補助基として用いられるオキサゾリジノン環などが挙げられる。ここに挙げたオキサゾリジノン環は、いわゆるエバンスのキラル補助基として有用なもので、ジアステレオ選択性の向上のみならず、不斉マイケル付加反応への応用が可能となるものである。

## 【 化 1 3 】



10

## 【 0 0 2 4 】

このようなイミダート化合物を、塩基触媒で処理することにより、新規オキサゾリン化合物が製造される。

この塩基触媒としては、カリウム *t*-ブトキシド (*t*-BuOK)、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコキシドや水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属ヒドリド、そのほか、ジアザビシクロウンデセン (DBU) ジアザビシクロノネン (DBN) ジアザビシクロオクタン (DABCO) などのアミン塩基が挙げられる。

20

反応温度は 0 °C 以下が好ましく、特にカリウム *t*-ブトキシドを使用する場合は、-20 から -100 付近が適している。

当該反応は、アルゴン雰囲気下で行うことが好ましいが、特に塩基触媒として金属アルコキシドや金属ヒドリドを利用する場合にはアルゴン雰囲気下で行うことが望ましい。

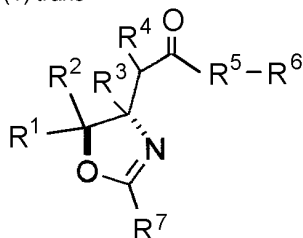
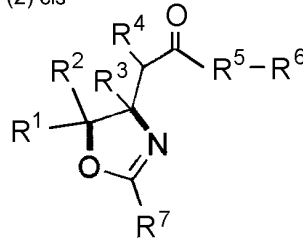
使用できる溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などの塩素系などの有機溶媒である。他にエタノールや *t*-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒も使用可能と思われる。

30

## 【 0 0 2 5 】

この反応の結果得られるオキサゾリン化合物は、下式で表される化合物及びその対掌体である。

## 【 化 2 】

(1) *trans*(2) *cis*

又は

40

式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>7</sup> は上記と同様を表す。

また出発物質であるイミダート化合物によってオキサゾリン化合物は対掌体を含め 4 種類の異性体を作ることができる。

## 【 0 0 2 6 】

また、発明者は使用する塩基の種類や反応温度を工夫することによって *trans*-オキサゾリン (化 2 (1)) と *cis*-オキサゾリン (化 2 (2)) の生成比を逆転させることができる。即ち、比較的室温から -20 の温度において、ニトリル系の溶媒に溶か

50



し、アミン塩基と反応させた場合には、trans-オキサゾリンが主生成物として得られるが(実施例2)、エーテル系の溶媒に溶かし金属アルコキシドと反応させた場合には、cis-オキサゾリンの生成比が増し(実施例1)、特に反応を-20 から-100 付近の低温条件下で行うとcis-オキサゾリンが主生成物となる。

【0027】

trans オキサゾリンとcis オキサゾリンとは、カラムクロマトグラフィー(フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなど)、分配クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、やそのほか、再結晶法、昇華法などの公知の分離手法により容易に分離することができる。また、各対掌体はそれ自身が結晶の場合は再結晶法によって、また結晶でない場合も結晶性誘導体

10

【0028】

更に、このオキサゾリン化合物は、実施例3及び4に示すように、アルコール系溶媒に溶かし、塩酸などの酸を加え加熱還流し、さらに塩化ベンゾイルなどのアシル化剤で処理すると -ブチロラクトン誘導体に変換することができ、更にこれらの -ラクトン誘導体は、0 から-100 付近の低温下にて水素化ジイソプロピルアルミニウムを用いて還元するとダウノサミンやその3位エピ体などの誘導体へ変換できることが知られている(例えば、J. C. S., Perkin Trans. 1, 1982, 885-891.)。本発明の方法を用いることにより、D-ダウノサミンやその3位エピ体などの誘導体を効率よく製造することが可能である。

20

これらの反応経路を図1にまとめる。

【実施例】

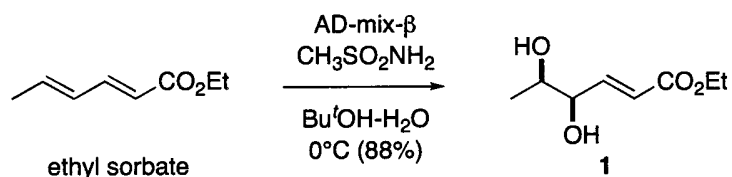
【0029】

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

製造例1

この製造例1では、ソルビン酸エチルからEthyl (4R,5R)-4,5-dihydroxyhex-2-enoate (化合物1)を合成した。

【化14】



30

室温下AD-mix- (9.93 g, bis(ジヒドロキニジニル)フタラジン、ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム、炭酸カリウム及びオスミン酸ジカリウム二水和物を含む)とメタンホルンアミド(0.85 g, 8.9 mmol)をtert-ブチルアルコール(36 mL) - 水(36 mL)の混合溶媒に溶解した。混合液を氷浴にて冷却し、激しく攪拌しながらソルビン酸エチル(東京化成工業株式会社製)(1.00 g, 7.13 mmol)のtert-ブチルアルコール(ca. 1 mL)溶液を滴下した。低温室(4 )にて約24時間攪拌を続けた後、亜硫酸ナトリウム(4.77 g, 37.8 mmol)を加えた。約1時間後、水と酢酸エチルにて分液ロートへ移し、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層は、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1.5:1)により精製し、ジオール1(無色油状物質; 1.09 g, yield: 88%)を得た。得られたジオール1の各種スペクトルデータは文献値(Tetrahedron, 1995, 51, 1345-1376.)と一致した。

40

【0030】

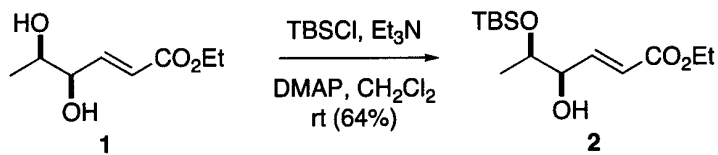
製造例2

この製造例2では、製造例1で合成したEthyl (4R,5R)-4,5-dihydroxyhex-2-enoate (化合物1)からEthyl (2E,4R,5R)-5-tert-butyl dimethylsilyloxy-4-hydroxyhex-2-enoat

50

e (化合物 2) を合成した。

【化 1 5】



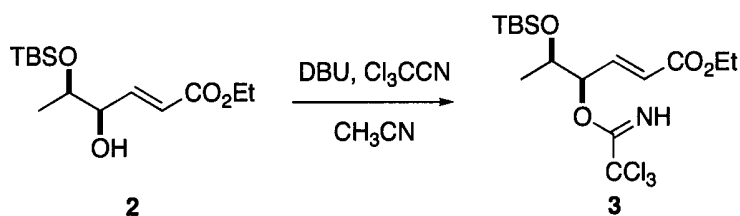
化合物 1 (273.5 mg, 1.57 mmol) とジメチルアミノピリジン (20 mg, 0.16 mmol) の無水塩化メチレン溶液にトリエチルアミン (0.80 mL, 5.7 mmol) を加えた後、反応液を氷浴にて冷却し、攪拌しながら塩化tert-ブチルジメチルシラン (0.79 g, 5.2 mmol) を加えた。室温下にて約41時間攪拌を続けた後、氷片を加えてしばらく攪拌した。混合液を水と酢酸エチルにて分液ロートへ移し、酢酸エチルとクロロホルムにて抽出した。得られた有機層は、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1 ~ 1:2) により精製し、目的のシリルエーテル 2 (無色油状物質; 289.4 mg, yield: 64%) を得た。{この際ジシリルエーテル体 (123.6 mg: 20%)、4-シリルエーテル体 (36.1 mg: 8.0%) 及び原料1 (19.0 mg: 6.9%) が得られた。}  $[\alpha]_D^{26.3} -6.0^\circ$  (c 0.37,  $\text{CHCl}_3$ );  $\text{max (neat)/cm}^{-1}$  2956, 2931, 1722, 1658, 1309, 1257, 1176, 1136, 1097, 839 and 777;  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.90 (dd,  $J=4.7, 15.6$  Hz, 1 H), 6.12 (dd,  $J=1.8, 15.6$  Hz, 1 H), 4.20 (q,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 4.02 (ddd,  $J=1.8, 4.8, 5.7$  Hz, 1 H), 3.77 (dq,  $J=5.0, 6.2$  Hz, 1 H), 2.60 (d,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 1.29 (t,  $J=7.1$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J=6.2$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H) and 0.06 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 166.30, 147.22, 122.01, 75.26, 71.11, 60.35, 25.73, 20.15, 17.98, 14.22, -4.36 and -4.90; Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$ : C 58.29; H 9.78. Found: C 58.12; H 9.59 %.

【 0 0 3 1】

製造例 3

この製造例 3 では、製造例 2 で合成した Ethyl (2E,4R,5R)-5-tert-butyl dimethylsilyloxy-4-hydroxyhex-2-enoate (化合物 2) から Ethyl (2E,4R,5R)-5-tert-butyl dimethylsilyloxy-4-trichloroacetimidohex-2-enoate (化合物 3) を合成した。

【化 1 6】



化合物 2 (470.2 mg, 1.63 mmol) とトリクロロアセトニトリル (1.70 mL, 17.0 mmol) の無水アセトニトリル溶液 (9.0 mL) をメタノール - 氷浴 (-20 以下) にて冷却下、攪拌しながら DBU (1.2 eq., 290 L, 1.94 mmol) を滴下した。20分攪拌を続けた後、反応液を分液ロート中の氷 - 飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層は、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) により精製し、トリクロロアセトイミダート 3 (無色油状物質; 687.2 mg, yield: 99%) を得た。  $[\alpha]_D^{24.5} +40.0^\circ$  (c 1.17,  $\text{CHCl}_3$ );  $\text{max (neat)/cm}^{-1}$  3348, 2956, 2931, 2858, 1724, 1670, 1660, 1311, 1259, 1180, 1099, 1078, 1049, 835, 798, 777 and 648;  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.43 (br. s, 1 H), 7.05 (dd,  $J=4.0, 15.9$  Hz, 1 H), 6.14 (dd,  $J=1.8, 15.9$  Hz, 1 H), 5.52 (ddd,  $J=1.9, 4.6, 4.6$  Hz, 1 H), 4.23-4.10 (m, 1 H), 4.21 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.30 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.15 (d,  $J=6.2$  Hz, 3 H),

0.90 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H) and 0.10 (s, 3 H);  $^1_3\text{C}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 165.91, 161.86, 141.79, 122.63, 91.22, 79.49, 67.51, 60.47, 25.72, 18.48, 17.95, 14.20 and -4.88; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{C}_{13}\text{NO}_4\text{Si}$ : C 44.40; H 6.52; N 3.24. Found: C 44.47; H 6.23; N 3.15 %.

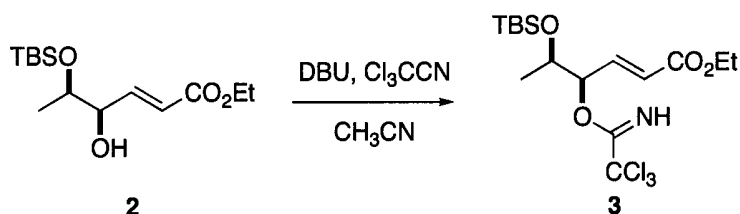
【 0 0 3 2 】

#### 実施例 1

この実施例 1 では、製造例 3 で合成した Ethyl (2E,4R,5R)-5-tert-butyl dimethylsilyloxy-4-trichloroacetimidohex-2-enoate (化合物 3) から (4S,5S)-5-[(1R)-tert-butyl dimethylsilyloxyethyl]-4-ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-4,5-dihydrooxazole (化合物 4) と (4R,5S)-5-[(1R)-tert-butyl dimethylsilyloxyethyl]-4-ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-4,5-dihydrooxazole (化合物 5) の混合物を製造した。

10

【化 1 7】



製造例 3 で得たトリクロロアセトイミダート 3 (56.0 mg, 0.129 mmol) の無水 THF 溶液 (5.5 mL) をドライアイス - アセトン浴 (-78 °C) にて冷却下、アルゴン雰囲気下にて攪拌しながらカリウム t-ブトキシド (関東化学株式会社製) (0.12 eq., 1.7 mg, 0.015 mmol) を加えた。2 時間 15 分攪拌を続けた後、反応液を分液ロート中の氷 - 飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 11:1) により精製し、trans-オキサゾリン 4 (無色固形物; 12.9 mg, yield: 23%) と cis-オキサゾリン 5 (無色油状物質; 32.7 mg, yield: 58%) をそれぞれ得た。trans-オキサゾリン 4 のデータ測定用のサンプル (無色針状結晶) は、メタノール - 氷浴 (約 -20 °C) にて冷却下メタノールから再結晶することによって得た。

20

【 0 0 3 3 】

trans-オキサゾリン 4: mp 52.5-53.0 °C;  $[\alpha]_D^{27.6} -78^\circ$  (c 0.18,  $\text{CHCl}_3$ ); max (KBr)  $/\text{cm}^{-1}$  2958, 2931, 2858, 1728, 1664, 1375, 1244, 1186, 1149, 1063, 1038, 841, 920, 839, 798, 777 and 663;  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.51 (dd, J = 2.7, 5.7 Hz, 1 H), 4.48 (ddd, J = 4.3, 6.0, 8.3 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05 (dq, J = 2.4, 6.4 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 4.3, 16.7 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J = 8.4, 16.7 Hz, 1 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H) and 0.08 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.50, 162.53, 91.29, 86.63, 68.84, 64.76, 60.81, 38.94, 25.64, 18.97, 17.87, 14.17, -4.24 and -5.03; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{C}_{13}\text{NO}_4\text{Si}$ : C 44.40; H 6.52; N 3.24. Found: C 44.47; H 6.31; N 3.18 %.

cis-オキサゾリン 5:  $[\alpha]_D^{27.3} -40.1^\circ$  (c 0.645,  $\text{CHCl}_3$ ); max (neat)  $/\text{cm}^{-1}$  2958, 2931, 2858, 1732, 1664, 1329, 1255, 1184, 1093, 1030, 1001, 926, 837, 793, 777 and 671;  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.80 (dd, J = 2.1, 9.6 Hz, 1 H), 4.72 (ddd, J = 5.3, 9.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.20 (dq, J = 7.2, 10.7 Hz, 1 H), 4.17 (dq, J = 7.2, 10.7 Hz, 1 H), 4.01 (dq, J = 2.1, 6.4 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J = 9.2, 17.3 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J = 5.3, 17.3 Hz, 1 H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H) and 0.08 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.70, 162.42, 88.94, 86.80, 67.56, 64.85, 60.86, 34.33, 26.03, 20.56, 18.03, 14.18, -3.09 and -4.87; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{C}_{13}\text{NO}_4\text{Si}$ : C 44.40; H 6.52; N 3.24. Found: C 44.77; H 6.33; N 2.99 %.

40

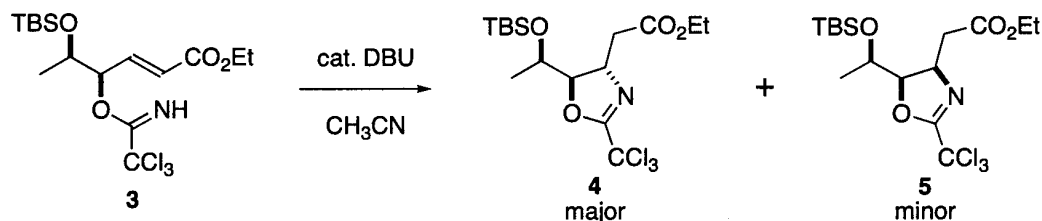
【 0 0 3 4 】

50

## 実施例 2

触媒を変更して実施例 1 と同様の反応を行った。

## 【化 1 8】



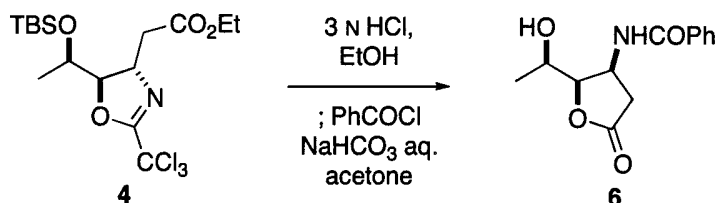
製造例 3 で得たトリクロロアセトイミダート 3 (203.5 mg, 0.471 mmol) の無水アセトニトリル溶液 (19.0 mL) を氷浴 (0 ) にて冷却下、攪拌しながら DBU (アクロス株式会社製) (0.3 eq., 22.0 mL, 0.147 mmol) を数回に分けて滴下した。約 27 時間攪拌を続けた後、反応液を分液ロート中の氷 - 飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層は、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 11:1) により精製し、trans-オキサゾリン 4 (無色固形物; 135.4 mg, yield: 67%) と cis-オキサゾリン 5 (無色油状物質; 38.2 mg, yield: 19%) をそれぞれ得た。

## 【 0 0 3 5】

## 実施例 3

この実施例 3 では、実施例 2 で得た trans-オキサゾリン 4 を用いて (3S,4S)-3-Benzoylamino-4-[(1R)-hydroxyethyl]-4-butanolide (化合物 6) を合成した。

## 【化 1 9】



実施例 2 で得たオキサゾリン 4 (23.7 mg, 0.0547 mmol) のエタノール溶液 (1.5 mL) に塩酸 (3.0 M, 1.5 mL, 4.5 mmol) を加え、約 48 時間加熱還流した。反応液をエバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をアセトン (0.4 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加え、攪拌しながら塩化ベンゾイル (24.0 mL, 0.207 mmol) を加えた。反応液を室温下 1.5 時間攪拌した後、エバポレーターによりエタノールを溜去した。得られた残滓に少量の食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:3) により精製し、ラクトン 6 (無色固形物; 7.0 mg, yield: 51%) を得た。データ測定用のサンプル (無色針状結晶) は、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶することによって得た。mp 170-172 (lit.11 170-173 );  $[\alpha]_D^{29.9} -69^\circ$  (c 0.18, MeOH) {lit.10  $[\alpha]_D^{23} -76^\circ$  (c=1, MeOH)}; max (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3454, 3317, 1743, 1635, 1529, 1363, 1194, 1082, 1011 and 694;  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.82-7.76 (m, 2 H), 7.62 (br. d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.58-7.50 (m, 1 H), 7.50-7.42 (m, 2 H), 5.21 (dddd, J=6.4, 7.5, 8.1, 8.8 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J=1.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.96 (dd, J=9.0, 18.0 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J=6.4, 18.0 Hz, 1 H), 1.97 (d, J=7.5 Hz, 3 H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 174.95, 167.35, 133.36, 132.05, 128.74, 127.00, 82.57, 67.12, 47.97

, 36.04 and 20.46; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C 62.64; H 6.07; N 5.62. Found: C 62.34; H 6.03; N 5.28 %.

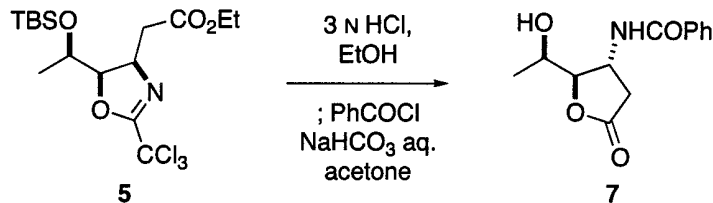
【 0 0 3 6 】

#### 実施例 4

この実施例 3 では、実施例 1 で得た cis-オキサゾリン 5 を用いて (3R,4S)-3-Benzoylamino-4-[(1R)-hydroxyethyl]-4-butanolide (化合物 7) を合成した。

(7)

【化 2 0】



10

実施例 1 で得たオキサゾリン 5 (23.9 mg, 0.0552 mmol) のエタノール溶液 (1.5 mL) に塩酸 (3.0 M, 1.5 mL, 4.5 mmol) を加え、約 48 時間加熱還流した。反応液をエバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をアセトン (0.4 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加え、攪拌しながら塩化ベンゾイル (24.0 mL, 0.207 mmol) を加えた。反応液を室温下 45 分間攪拌した後、エバポレーターによりエタノールを溜去した。得られた残滓に少量の食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:5) により精製し、ラクトン 7 (無色固形物; 8.8 mg, yield: 64%) を得た。データ測定用のサンプル (無色針状結晶) は、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶することによって得た。mp 149 ~ 150.5 (lit.11 147, lit.3 148 ~ 150); [α]<sub>D</sub><sup>29.9</sup> +10° (c=0.29, MeOH) {lit.11 [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -16° (c=1, MeOH), lit.3 [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -14° (c=0.28, MeOH)}; max (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3469, 3327, 1755, 1743, 1734, 1639, 1533, 1329, 1213, 1036 and 694; <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.81-7.75 (m, 2 H), 7.58-7.52 (m, 1 H), 7.50-7.42 (m, 2 H), 6.50 (br. d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.81 (dddd, J=3.6, 4.5, 6.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=2.8, 3.4 Hz, 1 H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.18 (dd, J=9.0, 18.2 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J=4.5, 18.2 Hz, 1 H), 2.08 (br. d, J=6.8 Hz, 1 H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C (67.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174.92, 167.72, 133.06, 132.29, 128.82, 126.96, 88.80, 67.88, 49.00, 35.16 and 19.28; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C 62.64; H 6.07; N 5.62. Found: C 62.33; H 5.88; N 5.49 %.

20

30

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 7 】

本発明は出発物質を変えることにより、上記応用例に示したアミノ糖以外にもさまざまなものの合成に用いることができる。例えば、 - ヒドロキシ - - アミノカルボン酸誘導体の合成などに使用できる。

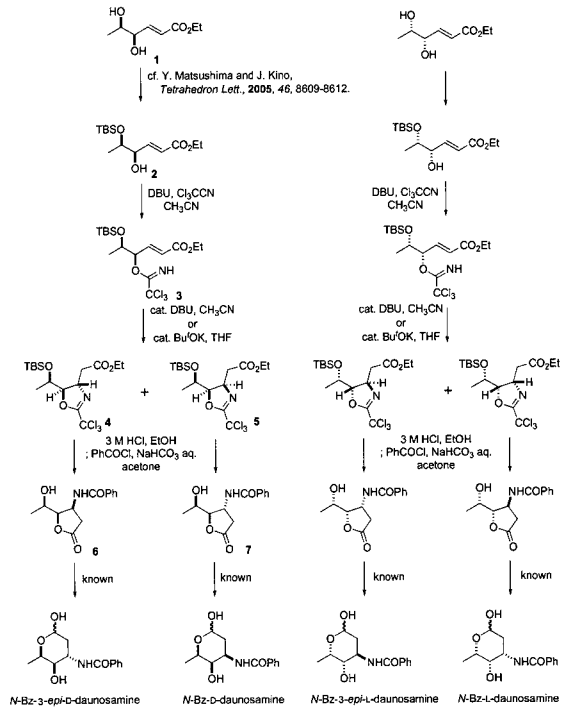
40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 8 】

【図 1】本発明の方法によるオキサゾリン化合物、 - ラクトン誘導体、及びダウノサミンの合成経路を示す図である。化合物の番号は製造例及び実施例で示した化合物の番号に相当する。4つのオキサゾリン化合物のうち、右の2つはそれぞれ左の2つの対掌体にあたる。

【 図 1 】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 Tetrahedron Letters , 2 0 0 5 年 , 46 , 8609-8612

Nishimura, Yoshio et al , Synthesis and Antimetastatic Activity of L-Iduronic Acid-Type  
1-N-Iminosugars , Journal of Medicinal Chemistry , 1 9 9 7 年 , 40(16) , 2626-2633

Nishimura, Yoshio et al , The First L-Iduronic Acid-Type 1-N-Imino sugars Having Inhib  
itory Activity of Experimental Metastasis , Journal of the American Chemical Society ,  
1 9 9 6 年 , 118(12) , 3051-2

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y / C A S R E A C T ( S T N )