

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-132707

(P2009-132707A)

(43) 公開日 平成21年6月18日(2009.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 321/00 (2006.01)	C07D 321/00 C S P	4C022
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04	4C086
A61P 39/06 (2006.01)	A61P 39/06	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61K 31/335 (2006.01)	A61K 31/335	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 30 頁)

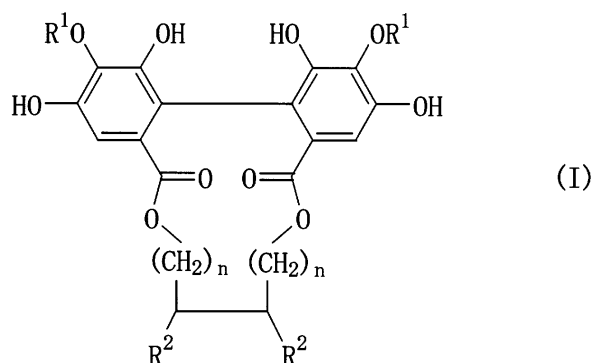
(21) 出願番号	特願2008-287597 (P2008-287597)	(71) 出願人	503092180 学校法人関西学院 兵庫県西宮市上ヶ原一番町1番155号
(22) 出願日	平成20年11月10日(2008.11.10)	(74) 代理人	100065215 弁理士 三枝 英二
(31) 優先権主張番号	特願2007-292231 (P2007-292231)	(74) 代理人	100108084 弁理士 中野 睦子
(32) 優先日	平成19年11月9日(2007.11.9)	(74) 代理人	100115484 弁理士 林 雅仁
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	山田 英俊 兵庫県三田市学園二丁目一番地 関西学院 大学理工学部内
		Fターム(参考)	4C022 MA01 4C086 AA03 BA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB35 ZC02

(54) 【発明の名称】 ヘキサヒドロキシジフェノイル化合物

(57) 【要約】

【課題】本発明は、文献未記載の新規ヘキサヒドロキシジフェノイル化合物を提供することを課題とする。

【解決手段】本発明のヘキサヒドロキシジフェノイル化合物は、一般式(I)



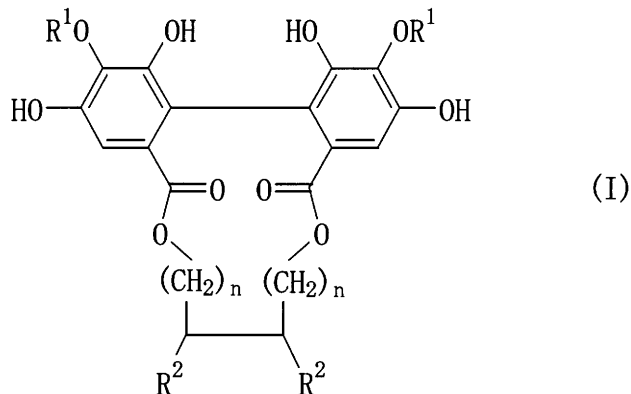
[式中、R¹ は、フェノール性水酸基の保護基を示す。R² は、R³O - 基又は R⁴OCH₂ - 基を示す。R³ 及び R⁴ は、共に水酸基の保護基を示す。n は 1 又は 0 を示す。但し、n が 1 を示す場合、R² は R³O - 基を示し、n が 0 を示す場合、R² は R⁴OCH₂ - 基を示すものとする。]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



10

[式中、 R^1 は、フェノール性水酸基の保護基を示す。 R^2 は、 R^3O -基又は R^4OCH_2 -基を示す。 R^3 及び R^4 は、各々水酸基の保護基を示す。 n は 1 又は 0 を示す。但し、 n が 1 を示す場合、 R^2 は R^3O -基を示し、 n が 0 を示す場合、 R^2 は R^4OCH_2 -基を示すものとする。]

で表される、光学活性なヘキサヒドロキシジフェノイル化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘキサヒドロキシジフェノイル化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヘキサヒドロキシジフェノイル (HHD P) 基は、エラジタンニン類に共通して含まれる化学構造の一部を構成している。エラジタンニン類については、ポリフェノール類に関する最近のブームに乗って、抗酸化性、抗菌性、抗腫瘍性等の種々の薬理作用が報告されている (例えば、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3、非特許文献 4 等)。

30

【非特許文献 1】K. S. Feldman, *Phytochemistry*, 2005, 66, 1984-2000

【非特許文献 2】S. Taniguchi, *Yakugaku Zasshi*, 2005, 125, 499-507

【非特許文献 3】H. Ito, *Natural Medicines*, 2005, 59, 57-62

【非特許文献 4】T. Yoshida, T. Hatano, H. Ito, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, 2004, 62, 500-507

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしながら、今日まで知られているエラジタンニン類は、いずれも植物由来のものであり、そのため、薬理作用を有するエラジタンニン類の研究は極めて限定されたものである。

40

【0004】

本発明の課題は、有機合成により大量製造が可能な新規エラジタンニン類縁体を提供し、それにより広範囲にわたるエラジタンニン類の研究を可能ならしめることである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、大量製造が可能な新規エラジタンニン類縁体を化学的に合成することに成功した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

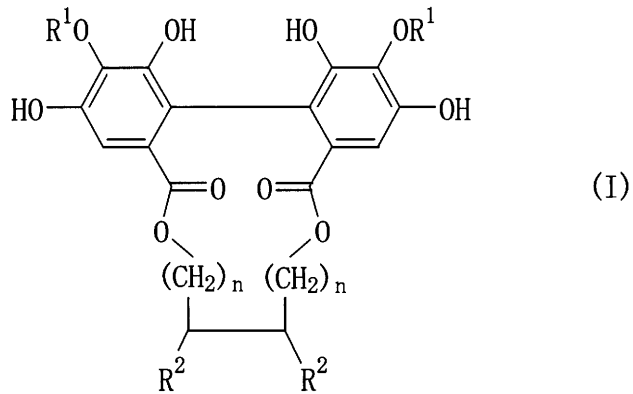
【0006】

50

本発明は、一般式 (I)

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 8 】

[式中、 R^1 は、フェノール性水酸基の保護基を示す。 R^2 は、 R^3O - 基又は R^4OCH_2 - 基を示す。 R^3 及び R^4 は、各々水酸基の保護基を示す。 n は 1 又は 0 を示す。但し、 n が 1 を示す場合、 R^2 は R^3O - 基を示し、 n が 0 を示す場合、 R^2 は R^4OCH_2 - 基を示すものとする。]

で表される、光学活性なヘキサヒドロキシジフェノイル化合物を提供するものである。

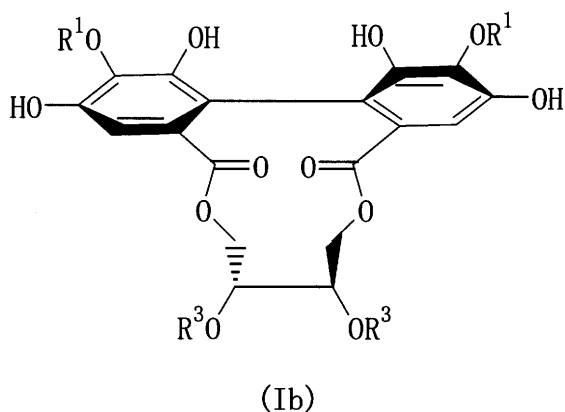
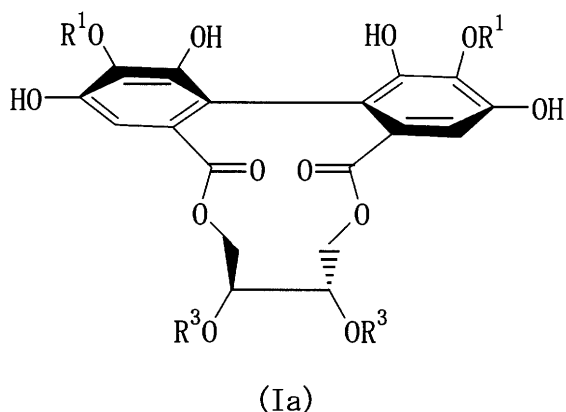
20

【 0 0 0 9 】

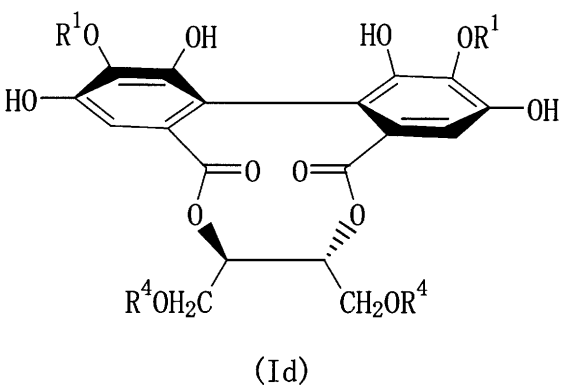
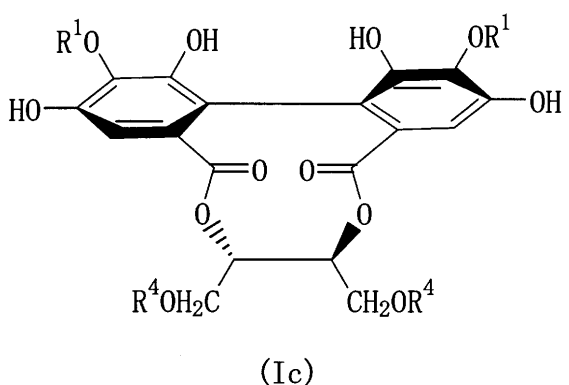
上記一般式 (I) で表される光学活性なヘキサヒドロキシジフェノイル化合物には、下記一般式 (I a)、一般式 (I b)、一般式 (I c) 及び一般式 (I d) で表されるヘキサヒドロキシジフェノイル化合物が包含される。

【 0 0 1 0 】

【化2】



10



20

【0011】

[式中、R¹、R³及びR⁴は前記に同じ。]

本明細書において、R¹で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、フェノール性水酸基の保護基として公知のものでよく、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアリールアルキル基；メチル基、tert-ブチル基等のアルキル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基等のアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基等のアリールアルキルオキシアルキル基；アリル基等のアルケニル基；プロパルギル基等のアルキニル基；tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル基；アセチル基等のアルカノイル基；ベンゾイル基等のアリールカルボニル基；テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。これらの中でも、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、アリル基等が好ましい。

30

【0012】

本明細書において、R³及びR⁴で示される水酸基の保護基としては、水酸基の保護基として公知のものでよく、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアリールアルキル基；メチル基、tert-ブチル基等のアルキル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基等のアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基等のアリールアルキルオキシアルキル基；アリル基等のアルケニル基；プロパルギル基等のアルキニル基；tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル基；アセチル基等のアルカノイル基；ベンゾイル基等のアリールカルボニル基；テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。これらの中でも、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、メチル基、メトキシメチル基、アリル基等が好ましい。

40

【0013】

上記一般式(I)で表される本発明の化合物の製造方法について、以下に説明する。

【0014】

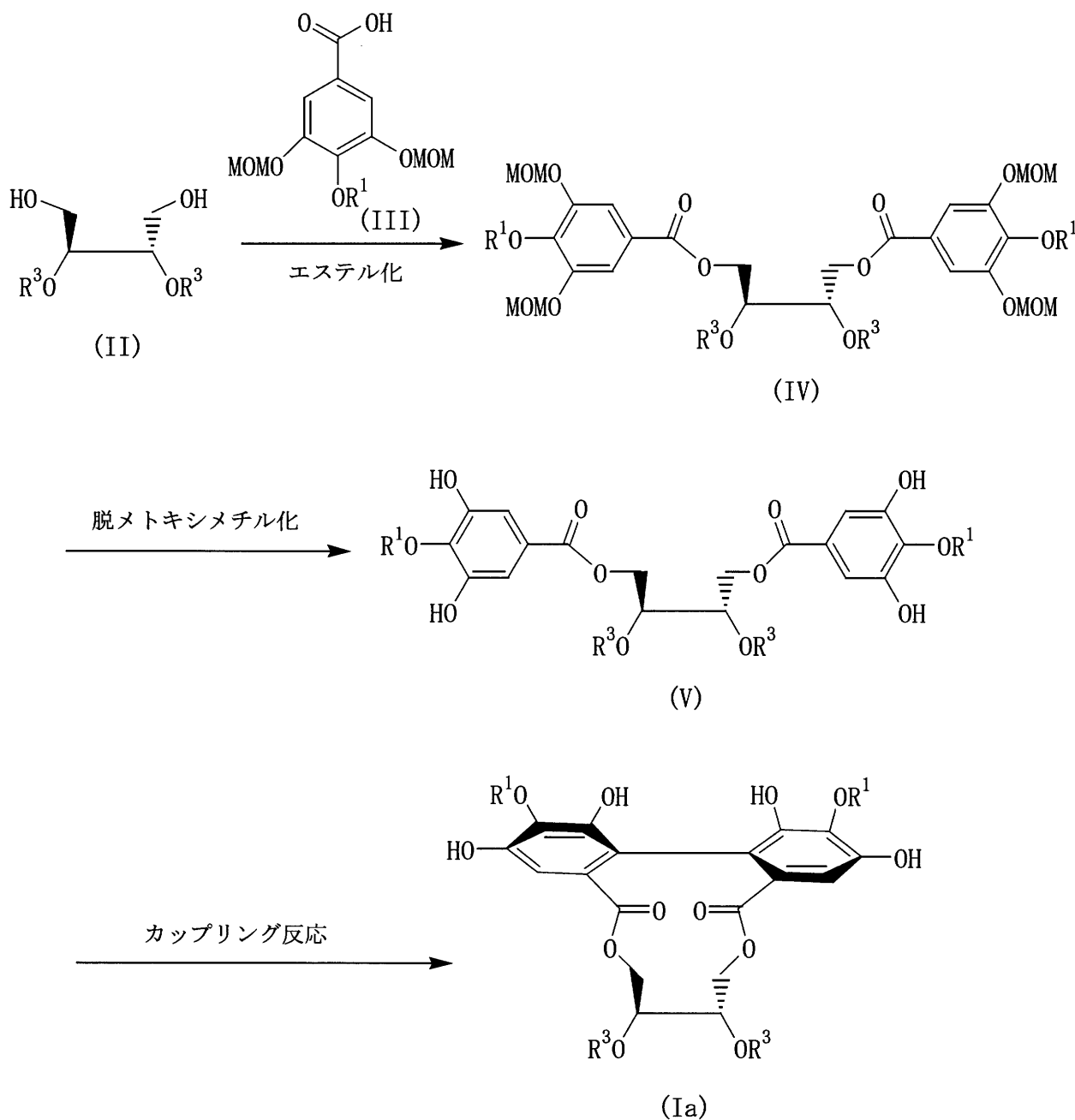
50

一般式 (I a) で表されるヘキサヒドロキシジフェニル化合物は、例えば、下記反応式 - 1 に示すようにして製造される。

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】

反応式 - 1



10

20

30

40

【 0 0 1 6 】

[式中、 R^1 及び R^3 は前記に同じ。MOM はメトキシメチル基を示す。]

反応式 - 1 によれば、一般式 (I a) で表される本発明化合物は、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とをエステル化反応させ、次いで得られる一般式 (IV) で表される化合物を脱メトキシメチル化し、更に得られる一般式 (V) で表される化合物をカップリング反応させることにより製造される。

【 0 0 1 7 】

一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とのエステル化反応は、例えば、後述する合成例 3 に示すような反応条件下で行われる。一般式 (IV) で表される化合物の脱メトキシメチル化は、例えば、後述する合成例 4 に示すような反応条件下で行

50

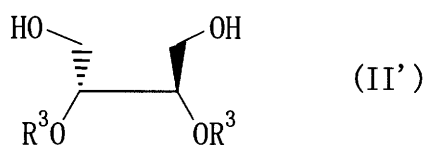
われる。一般式(V)で表される化合物のカップリング反応は、例えば、後述する合成例5に示すような反応条件下で行われる。

【0018】

一般式(Ib)で表されるヘキサヒドロキシジフェノール化合物は、上記反応式-1において、一般式(II)で表される化合物の代わりに一般式(II')

【0019】

【化4】



10

【0020】

[式中、R³は前記に同じ。]

で表される化合物を使用する以外は上記反応式-1に示す方法と同様にして製造される。

【0021】

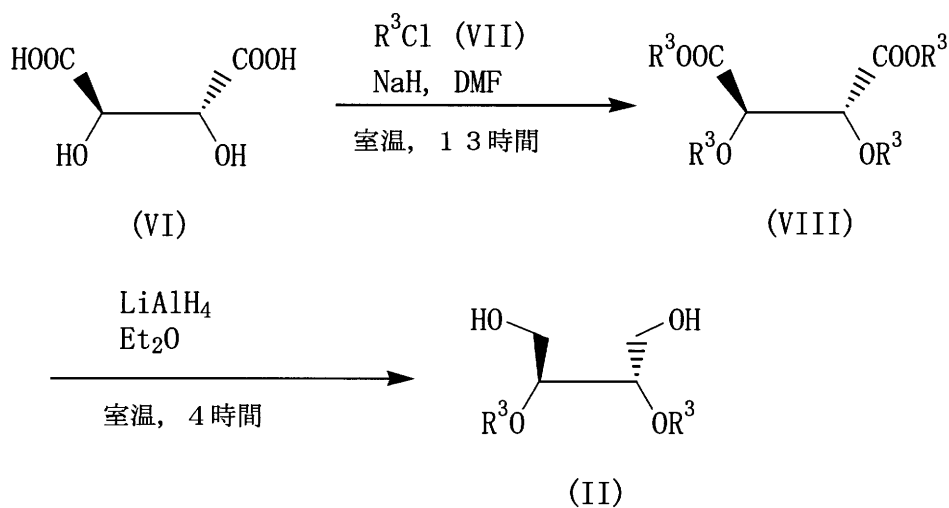
上記反応式-1において出発原料として用いられる一般式(II)の化合物及び一般式(II')

20

【0022】

【化5】

反応式-2



30

【0023】

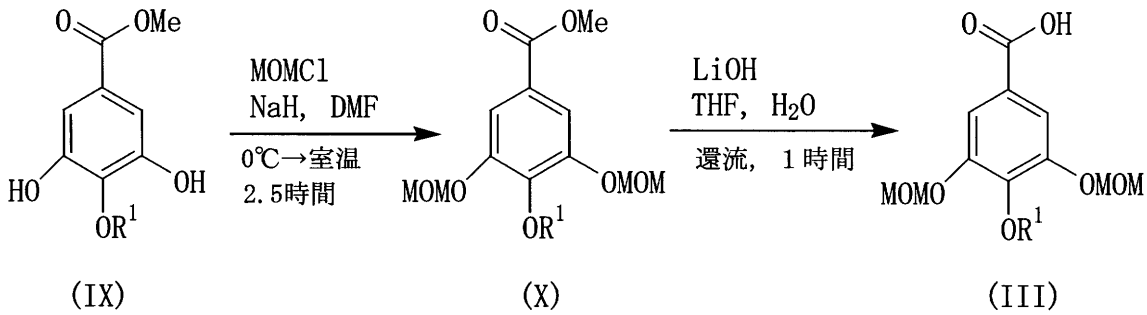
[式中、R³は前記に同じ。Etはエチル基を示す。DMFはジメチルホルムアミドを示す。] 上記反応式-1において出発原料として用いられる一般式(III)の化合物は、例えば、下記反応式-3に示すようにして製造される。

40

【0024】

【化6】

反応式-3



10

【0025】

[式中、R¹及びMOMは前記に同じ。Meはメチル基を示す。THFはテトラヒドロフランを示す。]

反応式-3によれば、一般式(III)で表される化合物は、一般式(IX)で表される化合物をメトキシメチル化し、次いで得られる一般式(X)で表される化合物を加水分解することにより製造される。

【0026】

一般式(IX)で表される化合物のメトキシメチル化反応は、例えば、後述する合成例1に示すような反応条件下で行われる。一般式(X)で表される化合物の加水分解反応は、例えば、後述する合成例2に示すような反応条件下で行われる。

20

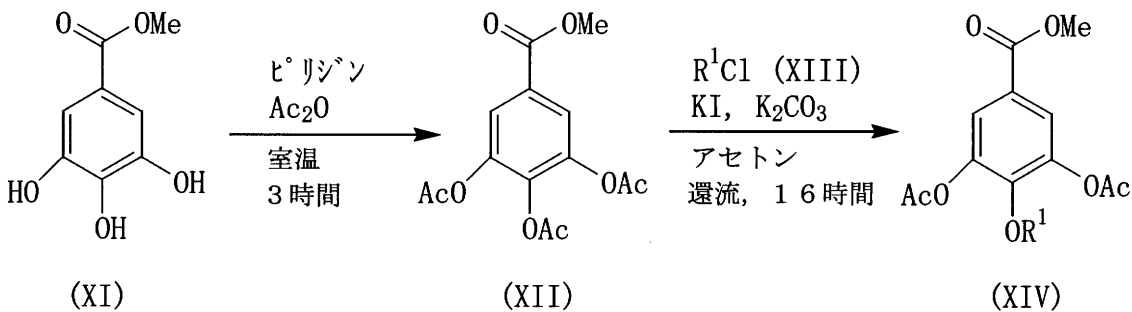
【0027】

上記反応式-3において出発原料として用いられる一般式(IX)の化合物は、公知の化合物であり、該化合物は、例えば、下記反応式-4に示すように、一般式(XI)で表される化合物をアセチル化し、次いで得られる一般式(XII)で表される化合物と一般式(XIII)で表される化合物とを反応させ、更に得られる一般式(XIV)で表される化合物を脱アセチル化することにより製造される。

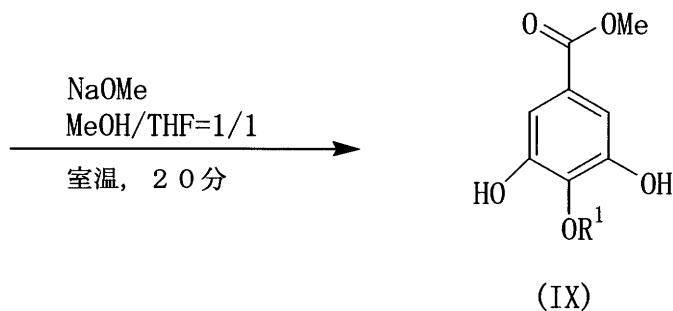
【0028】

【化7】

反応式-4



40



50

【 0 0 2 9 】

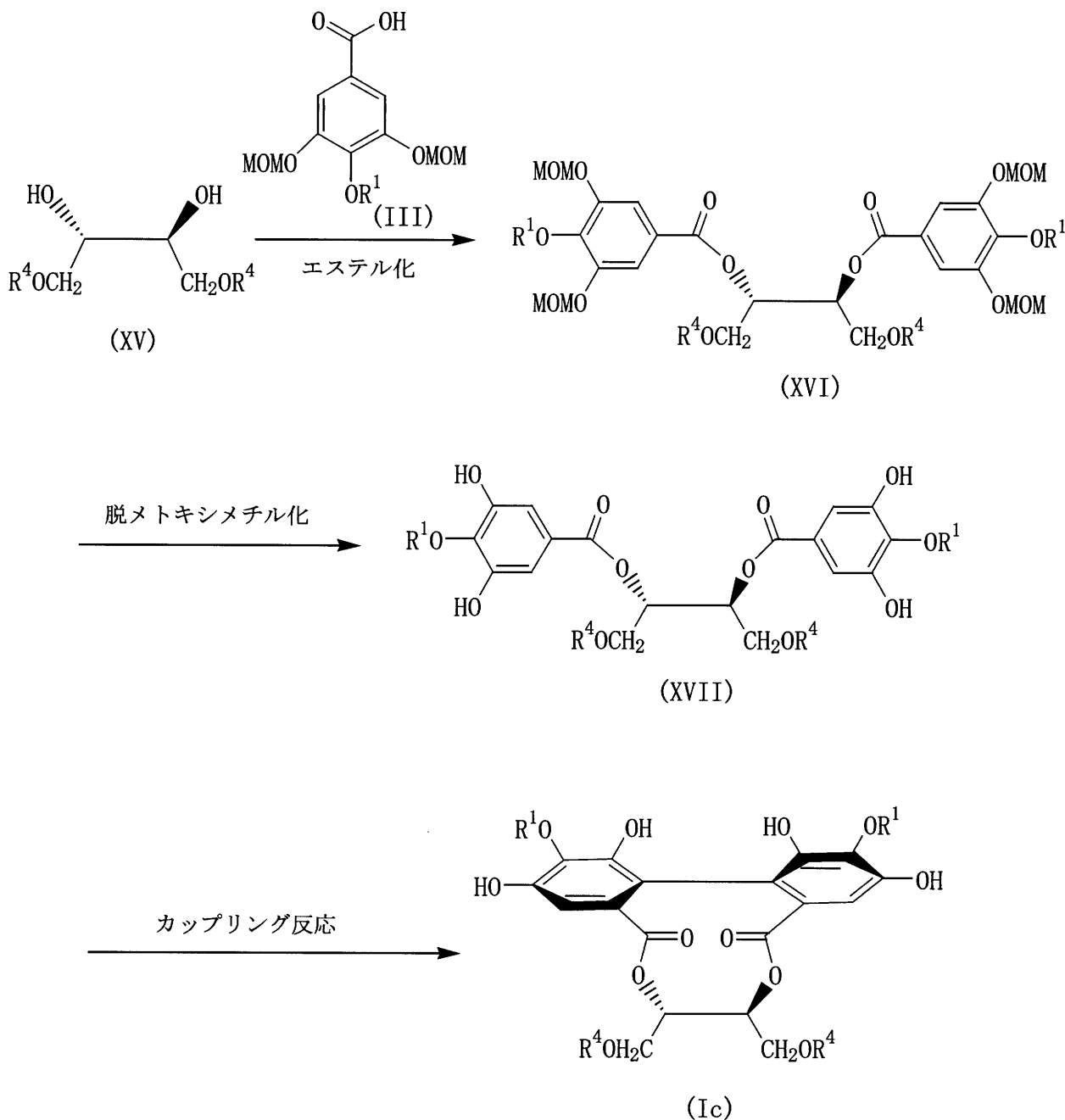
[式中、 R^1 及び Me は前記に同じ。Ac はアセチル基を示す。]

一般式 (Ic) で表されるヘキサヒドロキシジフェノイル化合物は、例えば、下記反応式 - 5 に示すようにして製造される。

【 0 0 3 0 】

【 化 8 】

反応式 - 5



10

20

30

40

【 0 0 3 1 】

[式中、 R^1 、 R^4 及び MOM は前記に同じ。]

反応式 - 5 によれば、一般式 (Ic) で表される本発明化合物は、一般式 (XV) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とをエステル化反応させ、次いで得られる一般式 (XVI) で表される化合物を脱メトキシメチル化し、更に得られる一般式 (XVII) で表される化合物をカップリング反応させることにより製造される。

【 0 0 3 2 】

一般式 (XV) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とのエステル化反応は

50

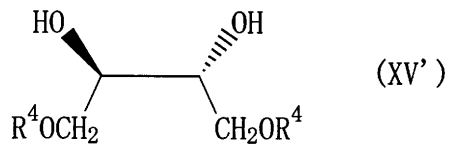
、例えば、後述する合成例 7 に示すような反応条件下で行われる。一般式 (XVI) で表される化合物を脱メトキシメチル化は、例えば、後述する合成例 7 に示すような反応条件下で行われる。一般式 (XVII) で表される化合物のカップリング反応は、例えば、後述する合成例 8 に示すような反応条件下で行われる。

【 0 0 3 3 】

一般式 (I d) で表されるヘキサヒドロキシジフェノイル化合物は、上記反応式 - 5 において、一般式 (XV) で表される化合物の代わりに一般式 (XV')

【 0 0 3 4 】

【 化 9 】



10

【 0 0 3 5 】

[式中、R⁴ は前記に同じ。]

で表される化合物を使用する以外は上記反応式 - 5 に示す方法と同様にして製造される。

【 0 0 3 6 】

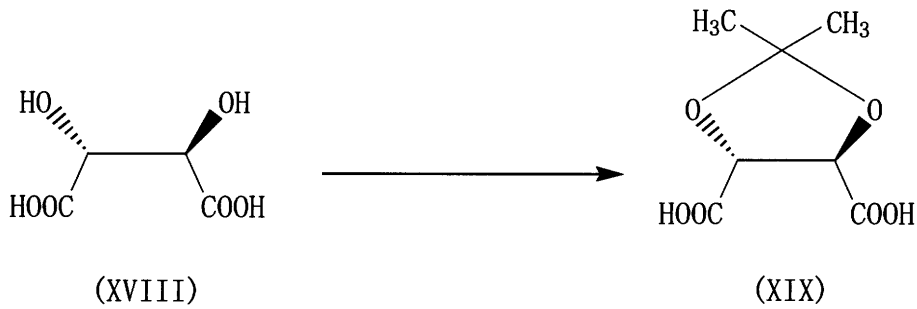
上記反応式 - 5 において出発原料として用いられる一般式 (XV) の化合物及び一般式 (XV') の化合物は、公知の化合物であり、これらの化合物は、例えば、下記反応式 - 6 に示すように、式 (XVII) で表される化合物から、一般式 (XIX) で表される化合物、一般式 (XX) で表される化合物、一般式 (XXI) で表される化合物を経由して製造される。これら一連の反応には、この種反応における公知の反応条件を適宜採用することができる。

20

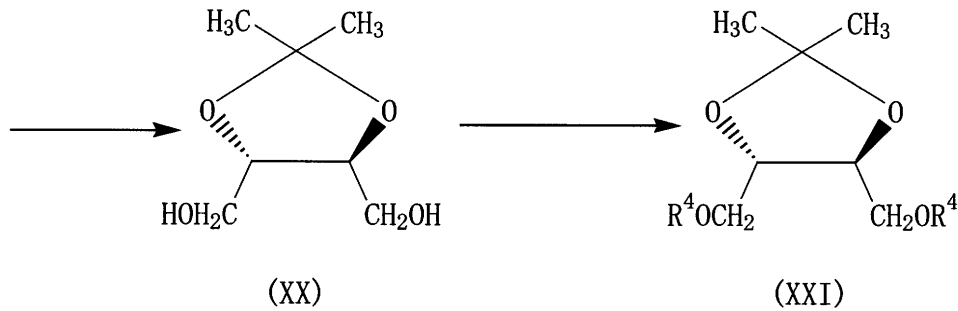
【 0 0 3 7 】

【化 1 0】

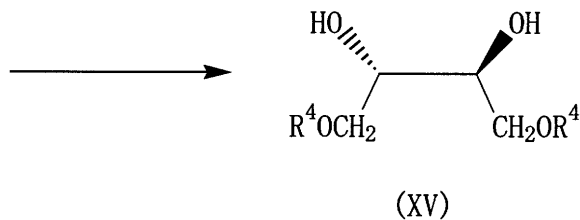
反応式-6



10



20



30

【 0 0 3 8 】

[式中、R⁴ は前記に同じ。]

上記各反応式に示される方法により得られる各々の目的化合物は、通常分離手段により反応混合物より分離され、精製される。このような分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

【 発明の 効果 】

【 0 0 3 9 】

本発明のヘキサヒドロキシジフェノール化合物は、分子内に H H D P 基を有し、単一の軸不斉を持っていることから、各種医薬品、例えば、抗菌剤、抗腫瘍剤等の他、抗酸化剤、金属触媒のリガンド等の各種用途に使用できる。

40

【 0 0 4 0 】

本発明のヘキサヒドロキシジフェノール化合物は、有機化学合成により容易に且つ大量に製造され得るので、工業的な利用価値が極めて高い。

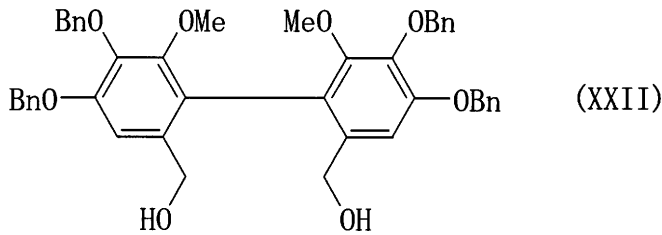
【 0 0 4 1 】

例えば、本発明のヘキサヒドロキシジフェノール化合物は、後記参考例 1 及び参考例 2 に示すように、(1R)-4,5,6,4',5',6'-ヘキサベンジルオキシ-[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジメタノールに誘導することができる。この化合物中のベンジル基を部分的にメチル基に置換した化合物、例えば、下記一般式 (XXII)

50

【 0 0 4 2 】

【 化 1 1 】



【 0 0 4 3 】

10

[式中、 B n はベンジル基を示す。 M e は前記に同じ。]

で表される化合物は、感染したH9リンパ球におけるHIV複製を阻害する強い活性を有している (Y. Kashiwada, L. Huang, R. E. Kilkuskie, A. J. Bodner, K.-H. Lee, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 235-238)。

【 0 0 4 4 】

また、本発明のヘキサヒドロキシジフェノール化合物は、後記参考例3～8に示すように、種々の化合物に誘導することができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 5 】

20

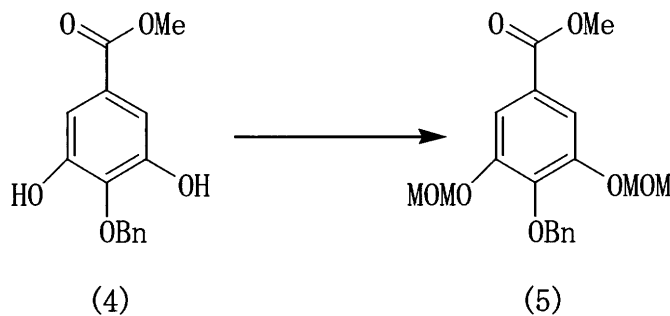
以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

合成例 1

メチル 4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - (ジメトキシメトキシ) ベンゾエート (5) の製造

【 0 0 4 6 】

【 化 1 2 】



30

【 0 0 4 7 】

2リットルのなすフラスコ中で、メチル 4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジヒドロキシベンゾエート (4) (3 0 . 0 g , 1 0 9 m m o l) をジメチルホルムアミド (7 0 0 m l) に溶解し、氷浴で冷却し、水素化ナトリウム (鉱油に 6 0 % 懸濁 , 1 3 0 0 m g ; N a H とし て 7 7 0 m g , 3 2 8 m m o l) を加え、1時間撹拌した。バブラーを使用して、反応系中からの水素の発生が完結したことを確認し、メトキシメチルクロリド (2 4 . 9 m l , 3 2 8 m m o l) を加え、室温まで徐々に加温しながら 2 . 5 時間撹拌した。反応の進行をTLC及びマススペクトルにより確認した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え、乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 6 0 0 g , n - ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 6 : 1 5 : 1 3 : 1 2 : 1) に付し、標記化合物 (5) (無色シロップ , 3 6 . 3 g , 1 0 0 m m o l , 収率 9 2 %) を得た。

40

【 0 0 4 8 】

化合物 (5) の物性値は以下の通りである。

50

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹):

2953, 1723, 1591, 1499, 1435, 1393, 1329, 1120, 1155, 1109, 1047

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm):

7.44 (s, 2H, Ar-CH), 7.39 - 7.18 (m, 5H, Ar-H), 5.11 (s, 4H, メトキシメチル基におけるCH₂), 5.05 (s, 2H, PhCH₂), 3.80 (s, 3H, エステル部位におけるOCH₃), 3.40 (s, 6H, メトキシメチル基におけるOCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm):

166.2 (s, 1C, C=O), 150.8 (s, 2C, Ar), 142.9 (s, 1C, Ar), 137.2 (s, 1C, Ar), 128.2 (d, 2C, ベンジル基におけるAr), 128.2 (d, 2C, ベンジル基におけるAr), 128.0 (d, 1C, ベンジル基におけるAr), 125.5 (s, 2C, Ar), 111.9 (d, 2C, Ar), 95.3 (t, 2C, メトキシメチル基におけるCH₂), 75.1 (t, 1C, Bn位), 56.2 (q, 2C, メトキシメチル基におけるOCH₃), 52.0 (q, 1C, エステル部位におけるOCH₃)

HRMS-EI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 (C₁₉H₂₂O₇として) 385.1263, 測定値 385.1259

なお、上記において、Arはアリール基を意味する。以下の合成例においても同じである。

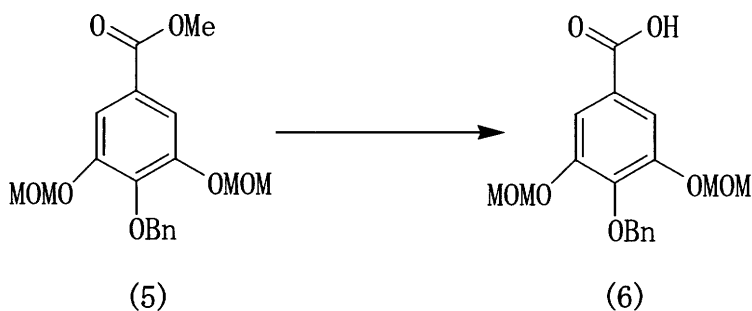
【0049】

合成例2

4-ベンジルオキシ-3,5-(ジメトキシメトキシ)安息香酸(6)の製造

【0050】

【化13】



【0051】

2リットルのなすフラスコ中で、合成例1で製造したメチル 4-ベンジルオキシ-3,5-(ジメトキシメトキシ)ベンゾエート(5) (36.3 g, 100 mmol)をメタノール(200 ml)及びテトラヒドロフラン(300 ml)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム水溶液(21.0 g, 500 mmol、水100 ml中)を加え、撹拌しながら、3時間還流した。反応の進行をTLCにより確認した後、室温まで冷却し、1N塩酸を加えてクエンチし(pH=5.0)、反応溶液を減圧下で濃縮して、メタノール及びTHFを除去した。フラスコに残った水を含む混合物を、酢酸エチルで3回抽出した後、集めた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた粗結晶を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶させ、標記化合物(6)(白色粉末, 28.8 g, 82.7 mmol, 収率82%)を得た。

【0052】

化合物(6)の物性値は以下の通りである。

mp 113 - 116

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹):

10

20

30

40

50

2 9 5 7 , 2 6 3 1 , 1 6 8 6 , 1 5 9 1 , 1 4 3 3 , 1 3 2 5 , 1 2 2 7 , 1 1 5 7 ,
1 1 1 1 , 1 0 4 7 , 9 2 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (ppm):

7.58 - 7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.37 - 7.30 (m, 3H, Ar-H),
5.27 (s, 4H, メトキシメチル基における CH_2), 5.15 (s, 2H, Ph CH_2),
3.48 (s, 6H, エステル部位における OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (ppm):

167.2 (s, 1C, C=O), 152.0 (s, 2C, Ar), 151.9 (s, 1C, Ar),
144.0 (s, 1C, Ar), 138.8 (s, 1C, Ar), 129.1 (d, 2C, ベンジル基における Ar),
129.0 (d, 1C, ベンジル基における Ar), 128.7 (d, 1C, Ar),
128.7 (d, 1C, Ar), 126.6 (s, 1C, Ar), 112.9 (d, 1C, Ar-CH),
112.8 (d, 1C, Ar-CH), 96.2 (t, 1C, ベンジル位), 75.6 (t, 1C, メトキシメチル基
における CH_2), 75.5 (t, 1C, メトキシメチル基における CH_2), 56.5
(q, 1C, メトキシメチル基における OCH_3), 56.4 (q, 1C, メトキシメチル
基における OCH_3)

10

HRMS - ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$ として) 371.1107, 測定値 371.1100

なお、上記において、Phはフェニル基を意味する。以下の合成例においても同じである。

20

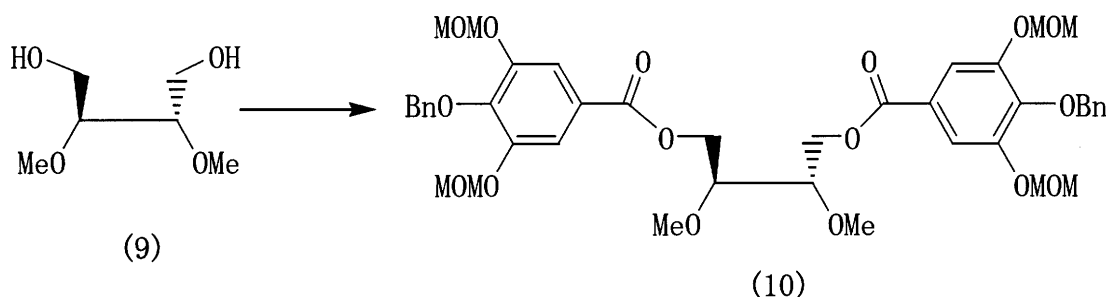
【0053】

合成例3

(2S, 3S)-2, 3-ジメトキシ-1, 4-ブタンジオール ジ[4-ベンジルオキシ-3, 5-(ジメトキシメトキシ)ベンゾエート] (10) の製造

【0054】

【化14】



30

【0055】

500 ml のなすフラスコ中で、(2S, 3S)-2, 3-ジメトキシ-1, 4-ブタンジオール (9) (2.81 g, 18.7 mmol) をベンゼンに溶解させ、エバポレーションによる共沸操作を三度繰り返した後、ジクロロメタン (187 ml) に溶解し、合成例2で製造した4-ベンジルオキシ-3, 5-(ジメトキシメトキシ)安息香酸 (6) (15.0 g, 43.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (21.5 g, 112 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (20.6 g, 169 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応の進行を TLC 及びマススペクトルにより確認した後、反応混合物を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 530 g, n-ヘキサン:酢酸エチル = 6:1 4:1 3:1 2:1 1:1 1:2) に付し、標記化合物 (10) (白色結晶, 13, 1 mg, 16.2 mmol, 収率 89%) を得た。

40

【0056】

50

化合物(10)の物性値は以下の通りである。

mp 78.5 - 80.5

$[\alpha]_D^{24} = +1.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm):

7.54 (s, 4H, Ar-H), 7.47 - 7.45 (br-d, 4H, Ar-H),
7.37 - 7.30 (m, 6H, Ar-H), 5.18 (s, 8H, メトキシメチル基
におけるCH₂), 5.13 (s, 4H, PhCH₂), 4.60 - 4.56 (br-d,
2H, 酒石酸エステル), 4.48 - 4.44 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 3.
73 (ddd, 2H, 酒石酸エステル), 3.56 (s, 6H, 酒石酸エステルにおけ
るOCH₃), 3.46 (s, 12H, メトキシメチル基におけるOCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm):

165.8 (s, 2C, C=O), 151.1 (s, 2C), 143.4 (s, 2C),
137.4 (s, 2C), 128.5 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 128.
5 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 128.3 (d, 2C, ベンジル基における
Ar), 125.5 (s, 2C), 112.4 (d, 2C, ガロイル基におけるAr),
95.7 (t, 2C), 79.0 (d, 2C, 酒石酸エステル), 75.4 (t, 2C)
, 64.0 (t, 2C), 59.6 (q, 2C), 56.5 (q, 2C)

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値(C₄₂H₅₀O₁₆として) 833.2997, 測定値 833.3002

なお、上記において、Bnはベンジル基を意味する。以下の合成例においても同じであ
る。

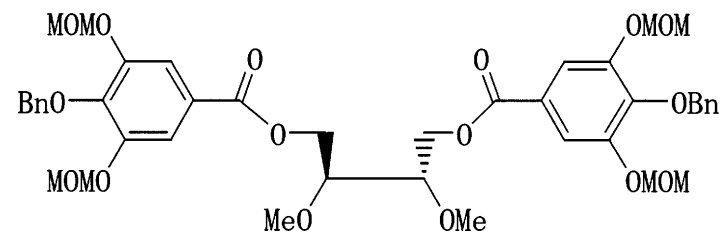
【0057】

合成例 4

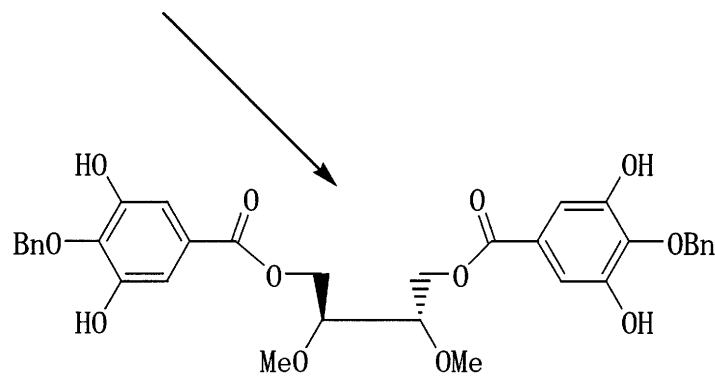
(2S, 3S)-2, 3-ジメトキシ-1, 4-ブタンジオール ジ[4-ベンジルオキシ
シベンゾエート] (11) の製造

【0058】

【化15】



(10)



(11)

【0059】

1リットルのなすフラスコ中で、合成例3で製造した(2S, 3S)-2, 3-ジメト
キシ-1, 4-ブタンジオール ジ[4-ベンジルオキシ-3, 5-(ジメトキシメトキ

シ)ベンゾエート](10)(5.00g, 6.17mmol)をジメチルクロロメタン(620ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(62ml, 805mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC及びマススペクトルにより確認した後、氷浴で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。この混合物をジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え、乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル450g, クロロホルム:メタノール=1:0 300:1 100:1)に付し、標記化合物(11)(白色アモルファス, 2.74g, 4.32mmol, 収率71%)を得た。

【0060】

10

化合物(11)の物性値は以下の通りである。

mp 69.1 - 70.8

$[\alpha]_D^{24} = -25.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm):

7.53 - 7.51 (br-d, 4H, Ar-H), 7.37 - 7.30 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (s, 4H, ガロイル基におけるAr-H), 5.19 (s, 4H, PhCH₂), 4.57 - 4.54 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 4.39 - 4.35 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 3.82 (ddd, 2H, 酒石酸エステル), 3.52 (s, 6H, 酒石酸エステルにおけるOCH₃)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm):

166.4 (s, 2C, C=O), 151.5 (s, 2C), 139.1 (s, 2C), 138.6 (s, 2C), 129.4 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 129.1 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 128.9 (d, 2C, ベンジル基におけるAr), 126.4 (s, 2C), 110.0 (d, 2C, ガロイル基におけるAr), 79.8 (d, 2C, 酒石酸エステル), 74.6 (t, 2C), 64.4 (t, 2C), 59.4 (q, 2C, 酒石酸エステルにおけるOCH₃)

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値(C₃₄H₃₄O₁₂として)657.1948, 測定値657.1946。

20

【0061】

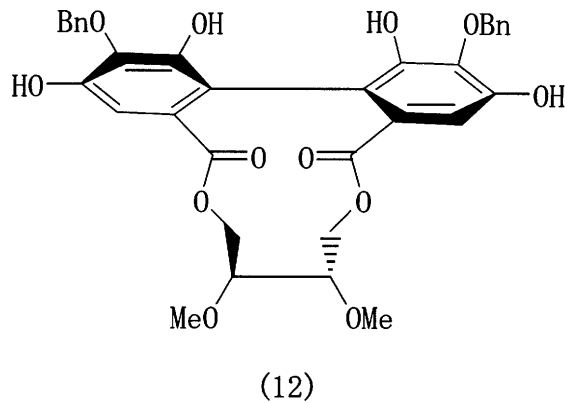
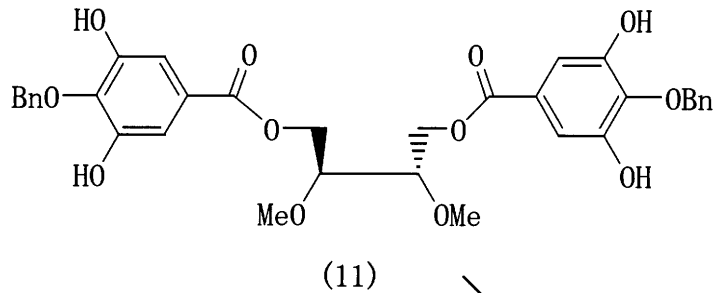
合成例5

30

(8S, 9S, 16aR) - 2, 15 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 14, 16 - テトラヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ[h, j][1, 6]ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン(12)の製造

【0062】

【化 16】



10

20

【0063】

50 ml のなすフラスコ中で、塩化第二銅 (212 mg, 1.58 mmol) 及び n-ブチルアミン (0.697 ml, 6.30 mmol) をメタノール (22 ml) に溶解し、30 分間室温で攪拌した。また、10 ml の試験管中で、合成例 4 で製造した (2S, 3S)-2, 3-ジメトキシ-1, 4-ブタンジオール ジ[4-ベンジルオキシベンゾエート] (11) (200 mg, 0.315 mmol) をアセトニトリルに溶解させ、エバポレーションによる共沸操作を三度繰り返したものをメタノール (10 ml) に溶解し、カニユーレを用いて前述の 50 ml なすフラスコに加え、室温で 40 分間攪拌した。反応の進行を TLC 及びマススペクトルにより確認した後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。この混合物をジエチルエーテルで 4 回抽出した後、有機層を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (12) (黄色シロップ) を得た。

30

【0064】

化合物 (12) の物性値は以下の通りである。

$[\alpha]_D^{25} = +14.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (ppm):

7.55 - 7.53 (br-d, 4H, Ar-H), 7.38 - 7.31 (m, 6H, Ar-H), 6.63 (s, 2H, ガロイル基における Ar-H), 5.18 (d, 2H, PhCH_2), 5.13 (d, 2H, PhCH_2), 4.39 (d, 2H, 酒石酸エステル), 4.13 - 4.10 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 3.58 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 3.45 (s, 3H, エステル部位における OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (ppm):

168.3 (s, 2C, $\text{C}=\text{O}$), 150.4 (s, 2C), 150.2 (s, 2C), 138.9 (s, 2C), 136.8 (s, 2C), 131.4 (s, 2C), 129.3 (d, 4C, ベンジル基における Ar), 129.1 (d, 4C, ベンジル基における Ar), 128.7 (d, 2C, ベンジル基における Ar), 115.0 (s, 2C),

40

50

108.4 (d, 2C, ヘキサヒドロキシジフェノイル基におけるAr), 78.9 (d, 2C, 酒石酸エステル), 74.8 (t, 2C), 61.2 (t, 2C), 57.8 (q, 2C, 酒石酸エステルにおけるCH₃)

mp 104.8 - 105.9

HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

計算値 (C₃₄H₃₂O₁₂として) 655.1791, 測定値 657.1786

上記の¹H-NMRデータから、得られる化合物(12)は、単一の軸不斉を持っていることを確認した。

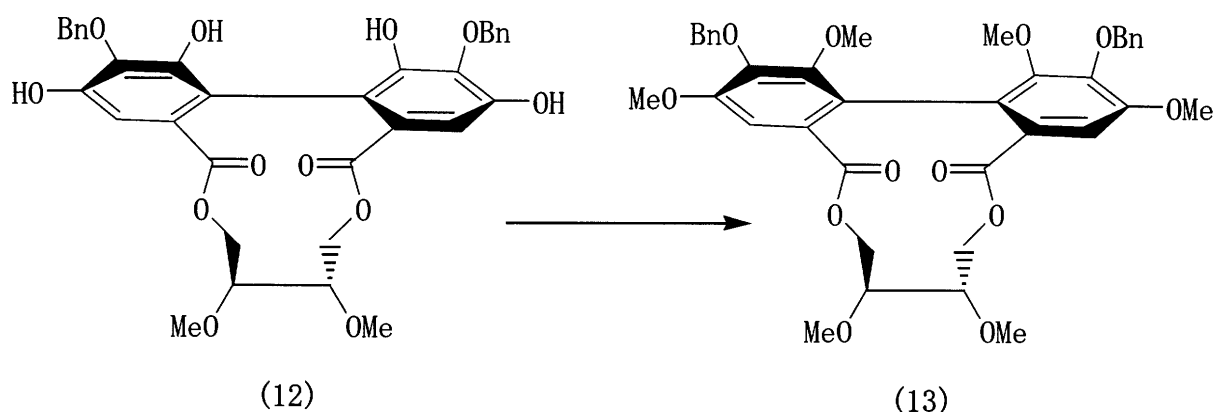
【0065】

合成例6

(8S, 9S, 16aR) - 2, 15 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 8, 9, 14, 16 - ヘキサメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ[h, j][1, 6]ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン(13)の製造

【0066】

【化17】



【0067】

30 mlのなすフラスコ中で、合成例5で製造した(8S, 9S, 16aR) - 2, 15 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 14, 16 - テトラヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ[h, j][1, 6]ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン(12)の全量をアセトン(9.5 ml)に溶解し、ヨードメタン(0.196 ml, 3.15 mmol)及び炭酸カリウム(653 mg, 4.73 mmol)を加え、終夜加熱還流した。反応の進行をTLC及びマススペクトルにより確認した後、綿栓濾過を行い、炭酸カリウムを除去した。濾液をジクロロメタンで希釈し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた粗結晶をジクロロメタン/n-ヘキサンから再結晶させ、標記化合物(13)(黄色結晶, 106 mg, 0.154 mmol, 合成例5及び合成例6の総収率49%)を得た。

【0068】

化合物(13)の物性値は以下の通りである。

mp 202.2 - 202.7

[²⁵D] = +101° (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm):

7.44 - 7.42 (br-d, 4H, Ar-H), 7.30 - 7.22 (m, 6H, Ar-H), 6.79 (s, 2H, ガロイル基におけるAr-H), 5.11 (d, 2H, PhCH₂), 5.03 (d, 2H, PhCH₂), 4.41 (d, 2H, 酒石酸エステル), 4.10 - 4.06 (br-d, 2H, 酒石酸エステル), 3.78 (s, 6H, ヘキサヒドロキシジフェノイル基におけるOCH₃), 3.58 (s, 6H, ヘキサヒドロキシジフェノイル基におけるOCH₃), 3.52 (dd, 2H, 酒石酸エステル), 3.44 (s, 6H, 酒石酸エステルにおけるOCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (ppm):

167.9 (s), 153.2 (s), 152.8 (s), 143.3 (s), 137.7 (s), 128.6 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 128.4 (d, 4C, ベンジル基におけるAr), 128.1 (d, 2C, ベンジル基におけるAr), 122.8 (s), 167.9 - 122.8 (s, 隠れたsピーク), 107.0 (d, 2C, ヘキサヒドロキシジフェノイル基におけるAr), 78.4 (d, 2C, 酒石酸エステル), 75.1 (t, 2C), 61.8 (t, 2C), 61.1 (q, 2C), 58.7 (q, 2C), 56.3 (q, 2C)

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_{12}$ として) 711.2417, 測定値 711.2398

得られる化合物 (13) につき X 線構造解析を行ったところ、軸不斉は R であることを確認した。

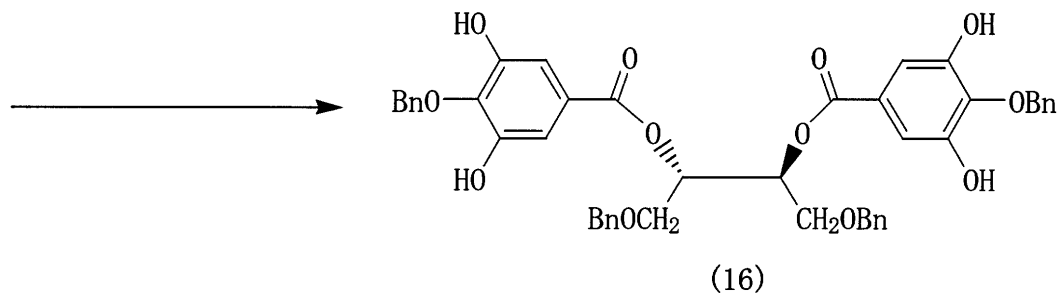
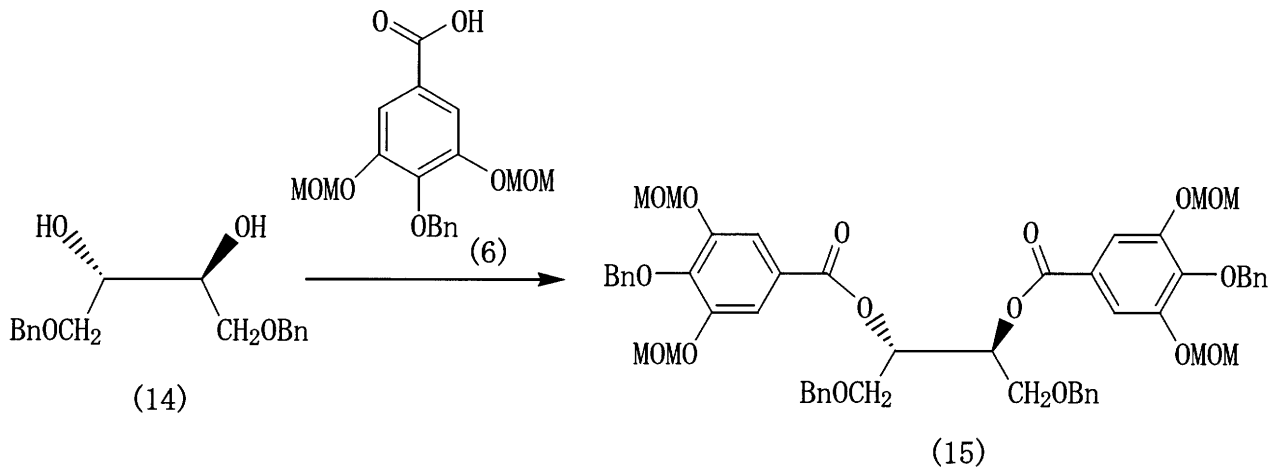
【0069】

合成例 7

(2S, 3S)-1, 4-ジベンジルオキシ-2, 3-ブタンジオール ジ[4-ベンジルオキシベンゾエート] (16) の製造

【0070】

【化18】



【0071】

使用に先立って、ベンゼンを用いて (2S, 3S)-1, 4-ジベンジルオキシ-2, 3-ブタンジオール (14) を乾燥した。この乾燥物をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、4-ベンジルオキシ-3, 5-(ジメトキシメトキシ)安息香酸 (6) (2.59 g, 7.44 mmol)、樟脳スルホン酸 (384 mg, 1.65 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2.54 g, 13.2 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (404 mg, 3.31 mmol) を加えた。混合物をアルゴン気流下、室温で 12 時間攪拌した。1 M リン酸水溶液を加え、水性混合物を酢酸エチル 20 ml で 3 回抽出した。一般的な乾燥操作の後、濾液をエバポレートして粗製の (2S, 3S)-2, 3-ジベンジルオキシ-1, 4-ブタンジオール ジ

10

20

30

40

50

[4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジヒドロキシベンゾエート] (15) を無色油状物として得た。

【 0072 】

粗製の化合物 (15) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、イソプロピルアルコール (25 ml) 及び濃塩酸 (0.5 ml) を加えた。混合物を 50 で 9 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。エバポレーターによりイソプロピルアルコールを回収し、水性混合物を酢酸エチル 20 ml で 3 回抽出した。有機層を合わせ、水 30 ml で 1 回、次いで飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 100 g、n - ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 10 / 1) で精製し、無色アモルファス固体として、標記化合物 (16) (2.41 g, 収率 92%) を得た。

10

【 0073 】

化合物 (15) の物性：

[] ²⁴ _D = + 12.1° (c = 1.12, CHCl₃)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹) :

3033, 2905, 1721, 1590, 1329, 1217, 1194, 1048, 758, 698

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) :

3.43 (s, 12H), 3.72 - 3.80 (m, 4H), 4.47 (d, 2 J_{HH} = 11.9 Hz, 2H), 4.56 (d, 2 J_{HH} = 11.9 Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 5.13 (d, 2 J_{HH} = 8.4 Hz, 4H), 5.15 (d, 2 J_{HH} = 8.4 Hz, 4H), 5.65 - 5.70 (m, 2H), 7.20 - 7.36 (m, 16H), 7.44 - 7.46 (m, 4H), 7.49 (s, 4H)

20

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm) :

56.5 (q, 4C, OCH₃ in the MOM), 68.4 (t, 2C), 72.2 (d, 2C), 73.5 (t, 2C), 75.4 (t, 2C), 95.7 (t, 4C), 112.6 (d, 4C, Ar - galloyl), 125.5 (s, 2C), 127.8 (d, 2C, Ar - Bn), 127.9 (d, 4C, Ar - Bn), 128.2 (d, 2C, Ar - Bn), 128.4 (d, 8C, Ar - Bn), 128.5 (d, 4C, Ar - Bn), 137.5 (s, 2C), 137.9 (s, 2C), 143.5 (s, 2C), 151.0 (s, 4C, Ar - galloyl at MOM), 165.3 (s, 2C, C = O)

30

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na]⁺

計算値 (C₅₄H₅₈²³Na₁O₁₆ として) 985.3623, 測定値 985.3642。

【 0074 】

化合物 (16) の物性：

mp 139 - 141

[] ²⁵ _D = + 13.4° (c = 1.52, CHCl₃)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹) :

3424, 1707, 1597, 1455, 1364, 1215, 1055, 754, 698

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) :

3.70 (brd, 3 J_{HH} = 3.9 Hz, 4H), 4.44 (d, 2 J_{HH} = 12.1 Hz, 2H), 4.53 (d, 2 J_{HH} = 12.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 4H), 5.62 - 5.65 (m, 2H), 7.17 (s, 4H, Ar - galloyl - H), 7.22 - 7.28 (m, 10H, Ar - Bn - H), 7.34 - 7.38 (m, 10H, Ar - Bn - H)

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm) :

68.3 (t, 2C), 71.9 (d, 2C), 73.5 (t, 2C), 75.6 (t, 2C), 95.7 (t, 4C), 112.6 (d, 4C, Ar - galloyl), 125.5 (s, 2C), 127.8 (d, 2C, Ar - Bn), 127.9 (d, 4C, Ar - Bn), 128.2 (d, 2C, Ar - Bn), 128.4 (d, 8C, Ar - Bn), 128.5 (d, 4C, Ar - Bn), 137.5 (s, 2C), 137.9 (s, 2C), 143.5 (s, 2C), 151.0 (s, 4C, Ar - galloyl at MOM), 165.3 (s, 2C, C = O)

50

2 C), 110.1 (d, 4 C, Ar-galloyl), 125.4 (s, 2 C), 128.0 (d, 2 C, Ar-Bn), 128.1 (d, 4 C, Ar-Bn), 128.6 (d, 4 C, Ar-Bn), 128.8 (d, 4 C, Ar-Bn), 129.0 (d, 6 C, Ar-Bn), 136.7 (s, 2 C), 137.5 (s, 2 C), 137.9 (s, 2 C), 149.2 (s, 4 C, Ar-galloyl at hydroxy group), 165.9 (s, 2 C, C=O)

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 (C₄₆H₄₂²³Na₁O₁₂として) 809.2574, 測定値 809.2560.

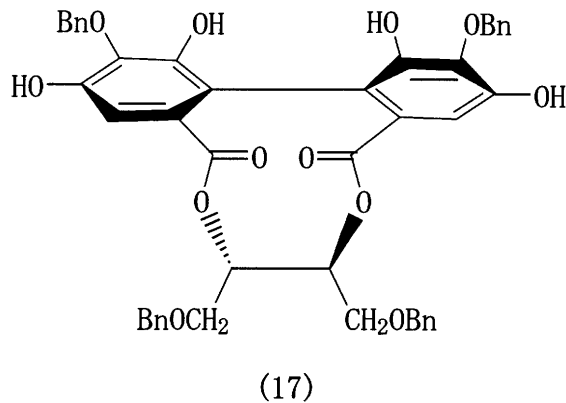
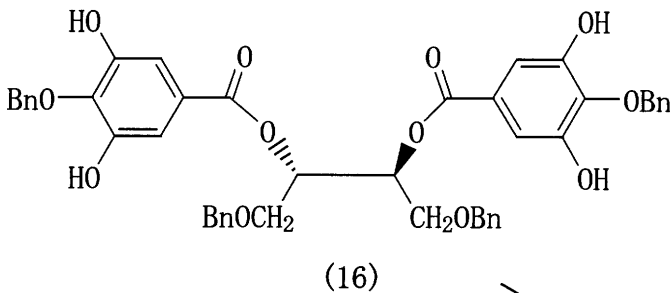
【0075】

合成例 8

(7S, 8S, 14aS) - 2, 13 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 12, 14 - テトラヒドロキシ - 7, 8 - ジベンジルオキシメチル - 7, 8 - ジヒドロ - ジベンゾ [f, h] [1, 4] ジオキサデシン - 5, 10 - ジオン (17) の製造

【0076】

【化19】



【0077】

使用に先立って、アセトニトリルを用いて化合物 (16) (76.1 mg, 0.100 mmol) を乾燥した。乾燥物をメタノール (3.0 ml) に溶解した。他のフラスコに、塩化第二銅 (68.3 mg, 0.500 mmol) 及び n - ブチルアミン (146 mg, 2.00 mmol) を加えた。塩化第二銅及び n - ブチルアミンの混合物にメタノール (7.0 ml) を加え、室温で 20 分間攪拌して、ブルーの塩化第二銅 - n - ブチルアミン錯体の溶液を調製した。塩化第二銅 - n - ブチルアミン錯体溶液に、化合物 (16) のメタノール溶液を加え、窒素気流下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液及び飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。メタノールをエバポレーターにより除去した後、水性混合物を酢酸エチル 10 ml で 3 回洗浄した。有機層を合わせ、1 M 塩酸水溶液 60 ml で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml で 1 回、水 20 ml で 2 回及び飽和食塩水 20 ml で 1 回順次洗浄した。一般的な乾燥操作の後、濾液をエバポレートして標記化合物 (17) を黄色アモルファス固体として得た。

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na] ⁺

計算値 (C₄₆ H₄₀ O₁₂ Na₁) として) 807.2417, 測定値 807.2401。

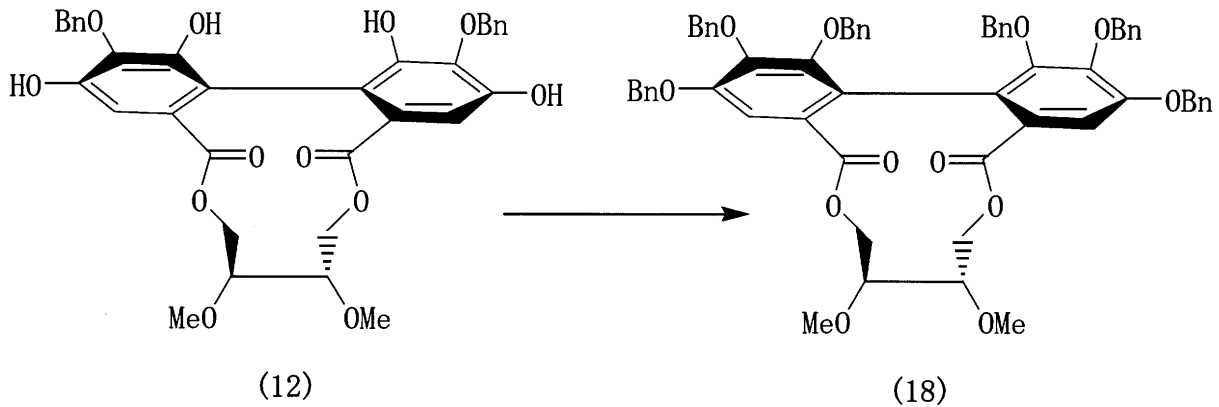
【0078】

参考例 1

(8S, 9S, 16aR) - 1, 2, 3, 14, 15, 16 - ヘキサベンジルオキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ [h, j] [1, 6] ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン (18) の製造

【0079】

【化20】



10

20

【0080】

1.2 g の (2S, 3S) - 2, 3 - ジメトキシ - 1, 4 - ブタンジオール ジ [4 - ベンジルオキシベンゾエート] (11) を用いて、合成例 5 と同じ方法で製造した (8S, 9S, 16aR) - 2, 15 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 14, 16 - テトラヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ [h, j] [1, 6] ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン (12) の全量をアセトン (22 ml) に溶解し、ヨードメタン (176 mg, 1.06 mmol)、炭酸カリウム (1.46 g, 10.6 mmol) 及びベンジルクロライド (1.22 ml, 10.6 mmol) を加え、攪拌しながら、終夜加熱還流した。反応の進行を TLC 及びマススペクトルにより確認した後、綿栓濾過を行い、炭酸カリウムを除去した。濾液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 36 g, 酢酸エチル : n - ヘキサン = 4 : 1 3 : 1 2 : 1 1 : 1) に付し、標記化合物 (18) (無色シロップ, 866 mg, 0.872 mmol, 合成例 5 及び参考例 1 の総収率 42%) を得た。

30

[α]_D²⁴ = +35.7° (c = 1.13, CHCl₃)

¹H - NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) (ppm) :

7.60 - 7.58 (br - d, 4H, Ar - H), 7.46 - 7.38 (m, 10H, Ar - H), 7.28 - 7.27 (br - t, 6H, Ar - H), 7.22 (s, 2H, Ar - H), 7.18 - 7.16 (br - t, 6H, Ar - H), 7.01 - 6.99 (m, 4H), 5.28 (d, 2H, PhCH₂), 5.24 (d, 2H, PhCH₂), 5.02 (d, 3H, PhCH₂), 4.97 (d, 3H, PhCH₂), 4.80 (d, 2H, PhCH₂), 4.48 (d, 2H, 酒石酸エステル), 4.23 - 4.20 (br - d, 2H, 酒石酸エステル), 3.65 (br - dd, 2H, 酒石酸エステル), 3.49 (s, 6H, 酒石酸エステルにおける OCH₃)

40

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm) :

168.4 (s, 2C, C = O), 153.5 (s, 2C), 153.0 (s, 2C), 145.2 (s, 2C), 138.9 (s, 2C), 138.8 (s, 2C), 138.

50

0 (s, 2c), 130.5 (s, 2c), 129.4 (d, ベンジル基における Ar),
 129.1 (d, ベンジル基における Ar), 129.0 (d, ベンジル基における Ar),
 128.9 (d, ベンジル基における Ar), 128.8 (d, Ar - Bn), 128.7 (d, ベンジル基における Ar), 128.5 (d, ベンジル基における Ar),
 129.4 - 128.5 (2つの隠れた d ピーク), 124.2 (s, 2C), 109.7 (d, 2C, ヘキサヒドロキシジフェノイル基における Ar), 78.7 (d, 2C, 酒石酸エステル), 76.1 (t, 2C), 75.6 (t, 2C), 71.9 (t, 2c), 61.7 (t, 2c), 58.0 (q, 2C, 酒石酸エステルにおける OCH₃)
 HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

計算値 (C₆₂H₅₆O₁₂として) 1015.3669, 測定値 1015.3626。 10

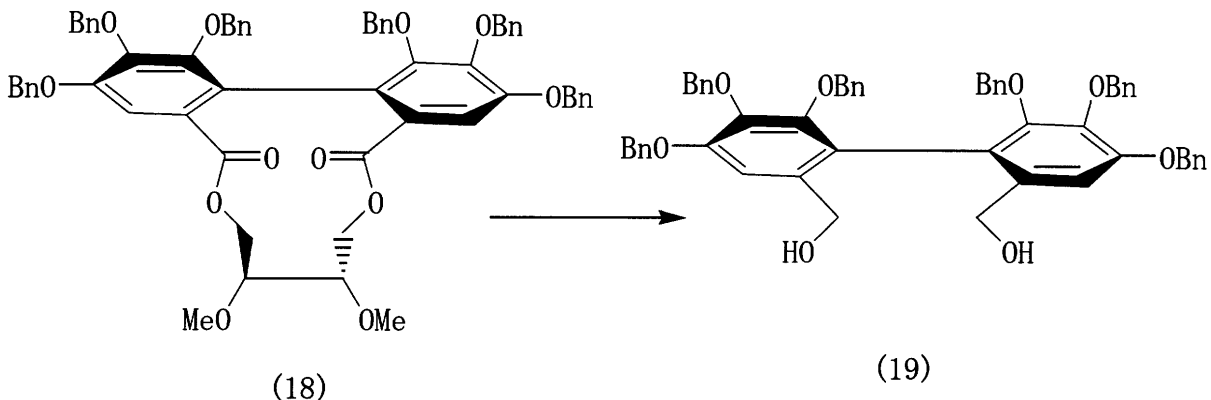
【0081】

参考例 2

(1R) - 4, 5, 6, 4', 5', 6' - ヘキサベンジルオキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 2' - ジメタノール (19) の製造

【0082】

【化21】



20

【0083】

30 ml のなすフラスコ中で、上記参考例 1 で製造した (8S, 9S, 16aR) - 1, 2, 3, 14, 15, 16 - ヘキサベンジルオキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ [h, j] [1, 6] ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン (18) (600 mg, 0.604 mmol) をジエチルエーテル (6 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (57.6 mg, 1.51 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及びマススペクトルにより確認した後、ジエチルエーテル、水及び飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えてクエンチし、アルミニウム塩を捕捉し、無水硫酸マグネシウムを加え、乾燥させた。綿栓濾過を行い、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 36 g, n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 3 : 1 2 : 1 1 : 1) に付し、標記化合物 (19) (無色シロップ, 429 mg, 0.504 mmol, 81%) を得た。

30

[²⁴D] = -75° (c = 1.12, CHCl₃)

40

¹H - NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) (ppm):

7.65 (d, 4H, Ar - H), 7.49 - 7.39 (m, 10H, Ar - H), 7.37 (s, 2H, Ar - H), 7.22 (2, 2H, Ar - H), 7.18 - 7.16 (br - t, 6H, Ar - H), 7.01 - 6.99 (m, 4H), 5.30 (s, 4H), 5.16 (d, 2H), 5.07 (d, 2H), 4.99 (s, 4H), 4.57 (s, 2H), 4.43 (dddd, 4H)

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm):

153.7 (s, 2C), 151.7 (s, 2C), 142.1 (s, 2C), 139.1 (s, 2C), 139.0 (s, 2C), 138.4 (s, 2C), 138.0 (s, 2c), 129.4 (d, ベンジル基における Ar), 129.3 (d, ベンジル基にお

50

ける Ar), 129.1 (d, ベンジル基における Ar), 129.0 (d, ベンジル基
 における Ar), 128.9 (d, ベンジル基における Ar), 128.7 (d, ベンジ
 ル基における Ar), 128.7 (d, ベンジル基における Ar), 128.3 (d, ベ
 ンジル基における Ar) 128.3 (d, ベンジル基における Ar), 123.1 (s,
 2C), 110.3 (d, 2C, ヘキサヒドロキシジフェノイル基における Ar), 76
 .0 (t, 2C, -OCH₂Ar), 75.4 (t, 2C, -OCH₂Ar), 71.7
 (t, 2C, -OCH₂Ar), 63.0 (t, 2c, -CH₂OH)

HRMS - ESI (m/z): [M+Na]⁺

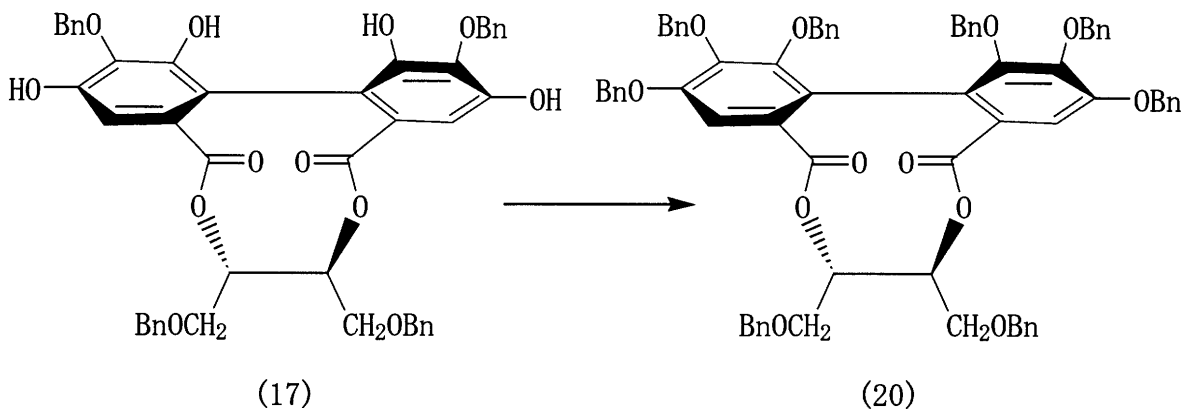
計算値 (C₅₆H₅₀O₈として) 873.3403, 測定値 873.3370

参考例 3

(7S, 8S, 14aS) - 1, 2, 3, 12, 13, 14 - ヘキサベンジルオキシ - 7
 , 8 - ジベンジルオキシメチル - 7, 8 - ジヒドロ - ジベンゾ [f, h] [1, 4] ジオ
 キサデシン - 5, 10 - ジオン (20) の製造

【0084】

【化22】



【0085】

化合物 (17) のアセトン (2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (82.9 mg, 0.60
 0 mmol) 及び臭化ベンジル (103 mg, 0.600 mmol) を加えた。この混合
 物をアルゴン気流下、14 時間還流した。反応混合物をコットン - セライトパッドを通し
 て濾過した。濾液をエバポレートし、残渣を酢酸エチル 10 ml で希釈し、飽和塩化アン
 モニウム水溶液 10 ml で 3 回、水 10 ml で 1 回及び飽和食塩水 10 ml で 1 回順次洗
 浄した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 3.0 g、n - ヘキ
 サン / 酢酸エチル = 4 / 1 1 / 1) で精製し、黄色アモルファス固体として、標記化合
 物 (20) (37.6 mg) を得た。

mp 78 - 80

[α]_D²⁵ = -16.9° (c = 0.955, CHCl₃)

IR (ZnSe, 薄層) max (cm⁻¹):

3063, 2926, 1746, 1593, 1372, 1192, 1097, 737, 6
 96

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm):

3.70 - 3.79 (m, 4H), 4.48 (d, 2 J_{HH} = 12.2 Hz, 2H), 4
 .62 (d, 2 J_{HH} = 12.2 Hz, 2H), 4.64 (d, 2 J_{HH} = 11.0 Hz
 , 2H), 4.80 (d, 2 J_{HH} = 10.9 Hz, 2H), 4.95 (d, 2 J_{HH} =
 11.0 Hz, 2H), 4.98 (d, 2 J_{HH} = 10.9 Hz, 2H), 5.08 (d
 , 2 J_{HH} = 11.3 Hz, 2H), 5.18 (d, 2 J_{HH} = 11.3 Hz, 2H),
 5.49 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 4H), 7.
 07 - 7.13 (m, 6H), 7.21 - 7.42 (m, 26H), 7.43 - 7.47
 (m, 4H)

10

20

30

40

50

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (ppm):
 67.7 (t, 2C), 71.2 (t, 2C), 73.3 (t, 2C), 75.3 (d, 2C), 75.4 (t, 2C), 75.5 (t, 2C), 107.0 (d, 2C), 121.5 (s, 2C), 127.4 (d, 2C), 127.6 (d, 4C), 127.8 (d, 2C), 127.9 (d, 4C), 127.9 (d, 6C), 128.0 (d, 4C), 128.1 (d, 2C), 128.2 (d, 4C), 128.4 (d, 4C), 128.5 (d, 4C), 128.6 (d, 4C), 129.7 (s, 2C), 136.5 (s, 2C), 137.5 (s, 2C), 137.6 (s, 2C), 137.7 (s, 2C), 144.1 (s, 2C), 152.5 (s, 2C), 152.7 (s, 2C), 168.0 (s, 2C)

10

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

計算値 ($\text{C}_{74}\text{H}_{64}^{23}\text{Na}_1\text{O}_{12}$ として) 1167.4295, 測定値 1167.4281.

【0086】

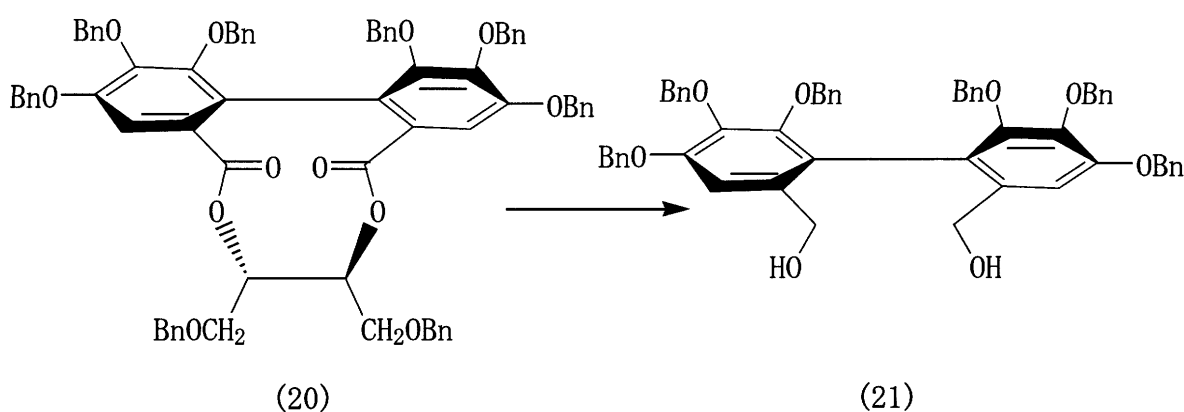
参考例 4

(1R)-4,4',5,5',6,6'-ヘキサベンジルオキシ-1,1'-ビフェニル-2,2'-ジメタノール(21)の製造

【0087】

【化23】

20



30

【0088】

リチウムアルミニウムヒドライド (13.8 mg, 0.320 mmol) のジエチルエーテル (4 ml) の攪拌された混合物に、アルゴン気流下、0 で、(7S, 8S, 14aS)-1,2,3,12,13,14-ヘキサベンジルオキシ-7,8-ジベンジルオキシメチル-7,8-ジヒドロ-ジベンゾ[f,h][1,4]ジオキサデシン-5,10-ジオン(20) (146 mg, 0.130 mmol) のジエチルエーテル (16 ml) 溶液を滴下した。混合物をアルゴン気流下、0 から室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (6 ml) で希釈し、水 (0.05 ml) でクエンチした。湿った混合物に硫酸マグネシウム及びセライトを加え、コットン-セライトパッドを通して濾過した。濾液をエバポレートした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 3.0 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 1/1) で精製し、無色オイルとして、標記化合物 (21) (68.7 mg, 収率 62%) を得た。

40

【0089】

この化合物の NMR データは、Kashiwada, Y.; Huang, L.; Ballas, L. M.; Jiang, J. B.; Janzen, W. P.; Lee, K-H. J. Med. Chem. 1994, 37, 195-200 に記載のものとは一致した。

$[\alpha]_D^{25} = +77.2^\circ$ (c = 0.940, CHCl_3)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm^{-1}):

3391, 3063, 2876, 1595, 1455, 1123, 1098, 696

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm):
 2.68 (br s, 2H), 4.19 (br s, 4H), 4.60 (d, 2 JHH = 11.0 Hz, 2H), 4.98 (d, 2 JHH = 11.0 Hz, 2H), 5.02 (d, 2 JHH = 10.8 Hz, 2H), 5.07 (d, 2 JHH = 10.8 Hz, 2H), 5.21 (d, 2 JHH = 11.7 Hz, 2H), 5.25 (d, 2 JHH = 11.7 Hz, 2H), 6.83 (br d, 3 JHH = 6.6 Hz, 4H), 7.06 (s, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 6H), 7.24 - 7.31 (m, 6H), 7.34 - 7.46 (m, 10H), 7.53 (br d, 3 JHH = 6.9 Hz, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (ppm):
 63.5 (t, 2C), 71.0 (t, 2C), 75.2 (t, 2C), 75.5 (t, 2C), 110.6 (d, 2C), 122.4 (s, 2C), 127.5 (d, 4C), 127.6 (d, 4C), 127.8 (d, 2C), 128.1 (d, 4C), 128.2 (d, 4C), 128.3 (d, 4C), 128.6 (d, 4C), 128.8 (d, 4C), 136.4 (s, 2C), 136.7 (s, 2C), 137.1 (s, 4C), 141.2 (s, 2C), 150.6 (s, 2C), 152.8 (s, 2C)

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

計算値 ($\text{C}_{56}\text{H}_{50}^2\text{Na}_1\text{O}_8$ として) 873.3403, 測定値 873.3382。

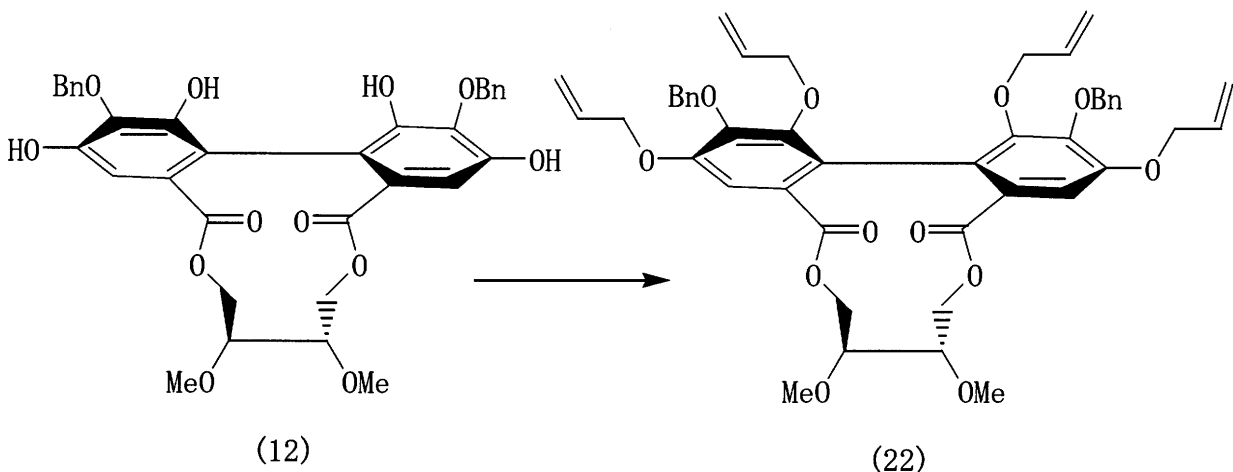
【0090】

参考例 5

(8S, 9S, 16aR) - 2, 15 - ジベンジルオキシ - 1, 3, 14, 16 - テトラ
 アリルオキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ジベンゾ [h,
 j] [1, 6] ジオキサシクロドデシン - 5, 12 - ジオン (22) の製造

【0091】

【化24】



【0092】

合成例 5 と同様にして化合物 (11) (100 mg, 0.158 mmol) から化合物 (12) を製造し、精製することなく次の工程に使用した。粗製の化合物 (12) のアセトン (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (873 mg, 6.32 mmol) を加え、次いでアリルプロマイド (84.2 mg, 0.696 mmol) を加えた。混合物をアルゴン気流下に 16 時間還流した。反応混合物をコットン - セライトパッドを通して濾過した。濾液をエバポレートし、残渣を酢酸エチル (10 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml で 3 回、水で 1 回及び飽和食塩水で 1 回順次洗浄した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 3.0 g、n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 1 / 1) で精製し、無色オイルとして、標記化合物 (22) (81.4 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{26} = +60.9^\circ$ (c = 0.685, CHCl_3)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm^{-1}):

10

20

30

40

50

2 9 3 2 , 2 8 8 0 , 2 8 3 0 , 2 3 6 1 , 1 7 3 6 , 1 5 9 3 , 1 4 9 7 , 1 4 8 2 ,
1 4 5 5 , 1 4 0 8 , 1 3 3 1 , 1 2 4 6 , 1 1 9 6 , 1 1 5 7 , 1 0 9 6 , 1 0 1 3 ,
9 9 4 , 9 2 6 , 8 5 1 , 7 4 3 , 6 9 8

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) (ppm):

7.57 - 7.54 (m, 4H, Ar-Bn-H), 7.40 - 7.30 (m, 6H, Ar-Bn-H), 7.00 (s, 2H, Ar-HHDP-H), 6.13 (dddd, 3 JHH = 17.2 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 5.76 (dddd, 3 JHH = 17.2 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 5.49 (dq, 2 JHH = 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 17.2 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 5.29 (dq, 2 JHH = 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 10.5 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 5.18 (d, 2 JHH = 11.1 Hz, 2H, PhCH₂), 5.09 (d, 2 JHH = 11.1 Hz, 2H, PhCH₂), 5.09 (dq, 2 JHH = 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 17.2 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 4.96 (dq, 2 JHH = 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 10.5 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 4.69 - 4.60 (m, 4H, CH₂CHCH₂O), 4.48 (ddt, 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 5.5 Hz, 2 JHH = 12.6 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 4.42 (d, 2H, tartrate), 4.35 (ddt, 4 JHH = 1.6 Hz, 3 JHH = 5.5 Hz, 2 JHH = 12.6 Hz, 2H, CH₂CHCH₂O), 4.19 - 4.15 (m, 2H, tartrate), 3.61 - 3.60 (m, 2H, tartrate), 3.46 (s, 6H, OCH₃-tartrate)

10

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, アセトン- d_6) (ppm):

168.3 (s, 2C, C=O), 153.1 (s, 2C, Ar-HHDP at O-Allyl), 152.8 (s, 2C, Ar-HHDP at O-Allyl), 144.5 (s, 2C), 138.9 (s, 2C), 135.7 (d, 2C, CH₂CHCH₂O), 134.4 (d, 2C, CH₂CHCH₂O), 130.3 (s, 2C), 129.2 (d, 8C, Ar-Bn), 128.8 (d, 2C, Ar-Bn), 123.9 (s, 2C), 118.0 (t, 2C, CH₂CHCH₂O), 116.7 (t, 2C, CH₂CHCH₂O), 109.3 (d, 2C, Ar-HHDP), 78.7 (d, 2C, tartrate), 75.8 (t, 2C, PhCH₂), 74.7 (t, 2C, CH₂CHCH₂O), 70.5 (t, 2C, CH₂CHCH₂O), 61.5 (t, 2C, tartrate), 57.9 (q, 2C, OCH₃-tartrate);

30

40

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 (C₄₆H₄₈O₁₂として) 815.3043, 測定値 815.3017。

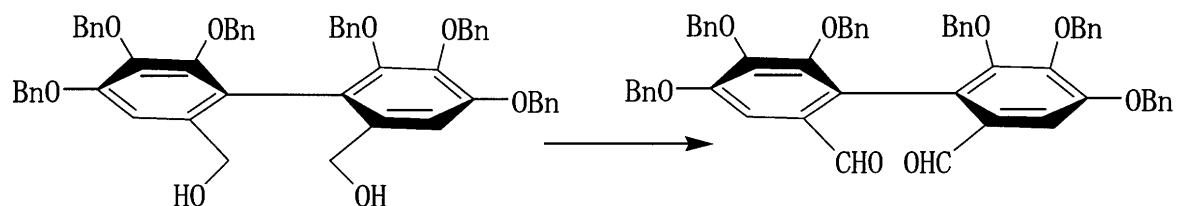
【0093】

参考例 6

(1R)-4,4',5,5',6,6'-ヘキサベンジルオキシ-1,1'-ビフェニル-2,2'-ジカルボアルデヒド(23)の製造

【0094】

【化25】



(19)

(23)

50

【0095】

窒素置換し、塩化メチレン 2 ml が入った丸底フラスコに、-80 ~ -70 でオキサリクロライド (62 mg, 0.49 mmol) を加えた。この混合物にジメチルスルホキシド (53 mg, 0.68 mmol) を滴下した。この混合物に化合物 (19) (153 mg, 0.180 mmol) 及びジメチルスルホキシド (21 mg, 0.27 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物をトリエチルアミン (182 mg, 1.80 mmol) でクエンチし、室温まで温めた。混合物を 1 M - 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、標記化合物 (23) を黄色固体として (150 mg, 0.177 mmol, 収率 98%) 得た。

mp 132 - 134

$[\alpha]_{25}^D = -24.4^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹):

3033, 2872, 1686, 1584, 1455, 1320, 1098, 970, 739, 698

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm):

4.62 (d, 2 J_{HH} = 11.2 Hz, 2H), 4.82 (d, 2 J_{HH} = 11.2 Hz, 2H), 5.08 (d, 2 J_{HH} = 11.0 Hz, 2H), 5.14 (d, 2 J_{HH} = 11.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 4H), 6.83 (br d, 3 J_{HH} = 7.6 Hz, 4H), 7.08 - 7.20 (m, 6H), 7.22 - 7.34 (m, 9H), 7.37 - 7.48 (m, 9H), 7.50 - 7.54 (m, 4H), 9.41 (s, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm):

71.0 (t, 2C), 74.7 (t, 2C), 75.4 (t, 2C), 107.1 (d, 2C), 124.8 (s, 2C), 127.5 (d, 4C), 127.7 (d, 4C), 127.8 (d, 2C), 128.1 (d, 4C), 128.3 (d, 8C), 128.7 (d, 8C), 131.0 (s, 2C), 136.1 (s, 2C), 136.5 (s, 2C), 136.9 (s, 2C), 146.5 (s, 2C), 151.1 (s, 2C), 153.3 (s, 2C), 190.0 (d, 2C)

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 (C₅₆H₄₆²³Na₁O₈ として) 869.3090, 測定値 869.3057。

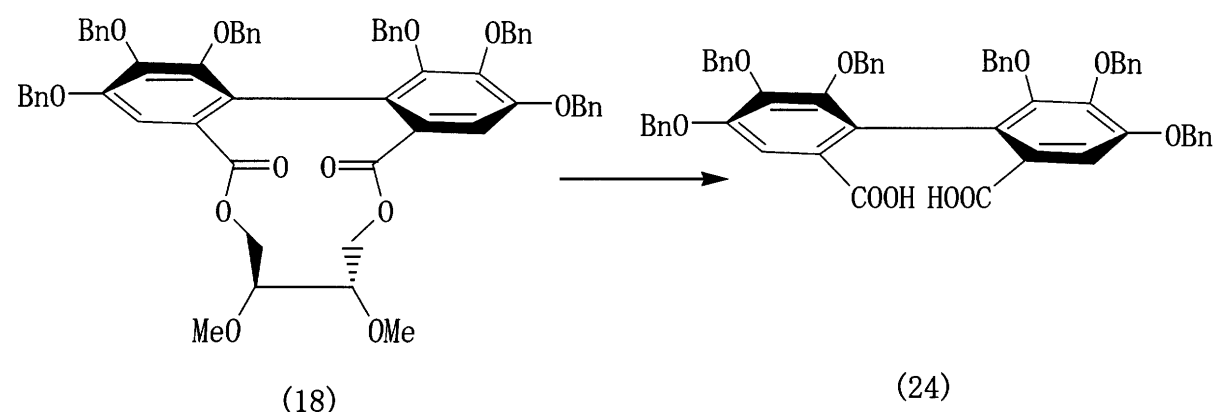
【0096】

参考例 7

(1R)-4,4',5,5',6,6'-ヘキサベンジルオキシ-1,1'-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸 (24) の製造

【0097】

【化 26】



10

20

30

40

50

【0098】

化合物(18)(86.0mg, 0.0866mmol)のテトラヒドロフラン4ml溶液に、水素化リチウム(36.3mg, 0.866mmol) - 水(1ml)を加えた。混合物を22時間還流した。反応混合物を1M - 塩酸でクエンチした。エバポレーションによりテトラヒドロフランを反応混合物から除去し、残った水性の混合物をジエチルエーテル10mlで3回抽出した。有機層を合わせ、1M - 塩酸10mlで1回、水10mlで1回及び飽和食塩水10mlで1回順次洗浄した。混合物を再結晶(酢酸エチル/n - ヘキサン)により精製し、標記化合物(24)(63.2mg, 収率83%)を白色粉末として得た。

【0099】

この化合物のNMRデータは、Khanbabaee, K.; Basceken, S.; Flork, U. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 2804-2812 に記載のものと一致した。

mp 147 - 148

$[\alpha]_D^{25} = -61.2^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃)

IR (ZnSe, 薄膜) max (cm⁻¹):

3031, 2876, 1698, 1591, 1564, 1497, 1455, 1414, 1366, 1325, 1279, 1217, 1161, 1096, 970, 910, 739, 696

¹H - NMR (400MHz, アセトン - d₆) (ppm):

7.65 (s, 2H, Ar - H), 7.62 (s, 2H, Ar - H), 7.60 (s, 2H, Ar - H), 7.47 - 7.43 (m, 4H, Ar - H), 7.40 - 7.37 (m, 6H, Ar - H), 7.28 - 7.25 (m, 6H, Ar - H), 7.18 - 7.16 (m, 6H, Ar - H), 6.94 - 6.91 (m, 4H, Ar - H), 5.30 (s, 4H, PhCH₂), 5.06 (d, 2JHH = 11.0Hz, 2H, PhCH₂), 4.99 (d, 2JHH = 11.0Hz, 2H, PhCH₂), 4.95 (d, 2JHH = 11.0Hz, 2H, PhCH₂), 4.88 (d, 2JHH = 11.0Hz, 2H, PhCH₂)

¹³C - NMR (100MHz, アセトン - d₆) (ppm):

168.0 (s, 2C, C=O), 152.6 (s, 2C), 151.9 (s, 2C), 146.4 (s, 2C), 139.0 (s, 2C), 138.7 (s, 2C), 138.2 (s, 2C), 129.4 (d, 4C, Ar - Bn), 129.2 (d, 5C, Ar - Bn), 129.1 (d, 4C, Ar - Bn), 129.0 (s, 2C), 128.9 (d, 5C, Ar - Bn), 128.7 (d, 6C, Ar - Bn), 128.3 (d, 6C, Ar - Bn), 127.2 (s, 2C), 112.3 (d, 2C, Ar - HHDP), 75.9 (t, 2C, PhCH₂), 75.1 (t, 2C, PhCH₂), 71.8 (t, 2C, PhCH₂)

HRMS - ESI (m/z): [M - H]⁺

計算値(C₅₆H₄₆O₁₀として)877.3013, 測定値877.2982。

【0100】

参考例8

(1R) - 4, 5, 6, 4', 5', 6' - ヘキサベンジルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 2, 2' - ジカルボン酸 ジメチルエステル(25)の製造

【0101】

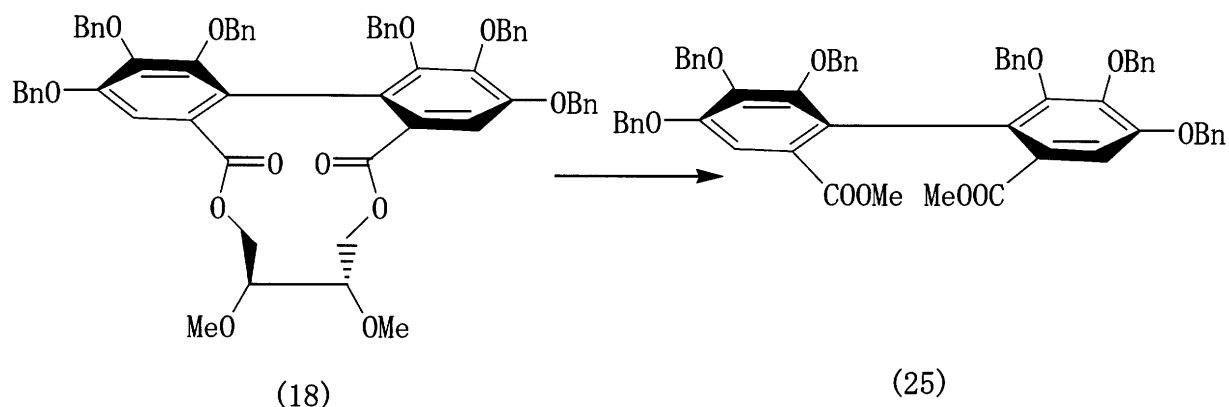
10

20

30

40

【化 27】



10

【0102】

メタノール 3 ml 及びテトラヒドロフラン 1.5 ml に化合物 (18) (380 mg, 0.383 mmol) を溶解した液に、ナトリウムメトキシド (207 mg, 3.83 mmol) を加えた。この混合物をアルゴン気流下、55℃ で一夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、コットンセライトパッドを通して濾過した。濾液に、IR-120 PLUS (H) を加え、攪拌した。次いで濾液をエバポレートした。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 11.0 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 2/1) で精製し、無色オイルとして、標記化合物 (25) (340 mg, 収率 98%) を得た。

20

【0103】

この化合物の NMR データは、Kashiwada, Y.; Huang, L.; Ballas, L. M.; Jiang, J. B.; Janzen, W. P.; Lee, K-H. J. Med. Chem. 1994, 37, 195-200 に記載のものと一致した。

フロントページの続き

【要約の続き】

で表される光学活性な化合物である。

【選択図】なし