

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5636692号
(P5636692)

(45) 発行日 平成26年12月10日(2014.12.10)

(24) 登録日 平成26年10月31日(2014.10.31)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 319/06 (2006.01) C O 7 D 319/06
C O 7 B 61/00 (2006.01) C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 4 (全 15 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2010-43164 (P2010-43164) (22) 出願日 平成22年2月26日 (2010.2.26) (65) 公開番号 特開2011-178698 (P2011-178698A) (43) 公開日 平成23年9月15日 (2011.9.15) 審査請求日 平成24年12月25日 (2012.12.25)</p> <p>(出願人による申告) 平成21年度、独立行政法人科学技術振興機構、重点地域研究開発推進プログラム(育成研究)委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願</p>	<p>(73) 特許権者 304020292 国立大学法人徳島大学 徳島県徳島市新蔵町2丁目24番地 (74) 代理人 100075409 弁理士 植木 久一 (74) 代理人 100115082 弁理士 菅河 忠志 (74) 代理人 100125243 弁理士 伊藤 浩彰 (74) 代理人 100129757 弁理士 植木 久彦 (74) 代理人 100149021 弁理士 柴田 有佳理</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの製造方法および該方法により得られた5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンを原料とした分岐型グリセロール3量体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンと4-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソランとの混合物を出発原料とし、酸触媒としての濃硫酸存在下で40~100で加熱して、出発原料よりも5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの比率が高まった混合物を得る工程と、この5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの比率が高まった混合物に対し、塩化ピパロイルを反応させて、未反応の5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンを蒸留によって分離精製する工程とを含むことを特徴とする5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの製造方法。

【請求項2】

上記出発原料よりも5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの比率が高まった混合物を得る工程においては、グリセロールを出発原料混合物1モルに対し0.1~5モル添加して反応を行うものである請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

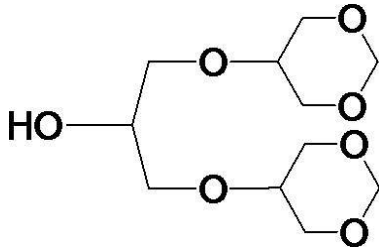
5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンと4-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソランとの混合物を出発原料とし、酸触媒としての濃硫酸存在下で40~100で加熱して、出発原料よりも5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの比率が高まった混合物を得る工程

と、この5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンの比率が高まった混合物に対し、塩化ピパロイルを反応させて、未反応の5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキサンを蒸留によって分離精

製する工程；

上記の分離精製工程により得られた5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンとエピハロヒドリンとを原料として用い、塩基と相間移動触媒の存在下、反応させる工程；
を含むことを特徴とする下記式で表されるホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体の製造方法。

【化1】



10

【請求項4】

請求項3に記載の製造方法によって得られたホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体のホルマール保護基を酸で外す工程；

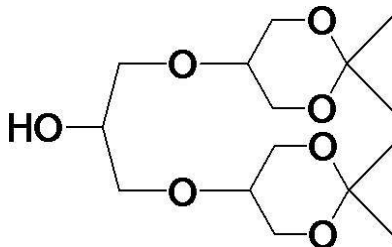
上記工程で得られたホルマール保護基が外れた分岐型グリセロール3量体を中和する工程；

中和後のホルマール保護基が外れた分岐型グリセロール3量体に、固体酸触媒存在下、アセトニド化のための化合物を反応させる工程；

を含むことを特徴とする下記式で表されるアセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体の製造方法。

20

【化2】



30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサン（ α , β - 異性体）と4 - ヒドロキシシメチル - 1 , 3 - ジオキソラン（ α , β - 異性体）との混合物であるグリセロールホルマールを原料として用いて、好ましくはさらにグリセロールを加えることで、5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンを高純度に製造する方法、並びにこの5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンを原料とした分岐型グリセロール3量体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明者等は、かねてからグリセロール誘導体について一連の研究を行っており、生理活性ポリペプチド等の安定性や水溶性の向上のための分岐型オリゴグリセロール（Branch ed oligo Glycerol : 以下「BGL」という場合がある）を開発した（特許文献1）。また、本発明者等は、この分岐型グリセロールを両親媒性物質や疎水性物質に結合させ、薬剤キャリアーとして利用する技術も開発し（特許文献2）、さらにはフィブレート系抗高脂血症化合物の水溶性を向上させて、医薬として利用し易くする技術も開発してきた（特許文献3）。

40

【0003】

上記特許文献1～3に記載されている分岐型グリセロールを製造するには、まず、エピクロロヒドリン等とアルコール化合物、またはグリセロールと保護化合物とを反応させ

50

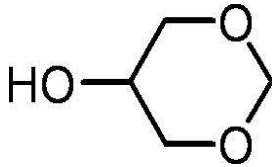
、2個の水酸基が保護された化合物を製造するところから始める必要がある。

【0004】

上記の2個の水酸基が保護された化合物には、ホルマール保護基を有する下記式で示されるグリセロールホルマールの、' - 異性体である5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンが含まれる。

【0005】

【化1】



10

【0006】

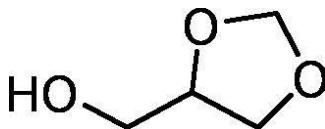
上記グリセロールホルマールの、' - 異性体は、グリセロールとホルムアルデヒドから製造できることが知られている（非特許文献1、2）。

【0007】

このグリセロールとホルムアルデヒドから得られるグリセロールホルマールは、上記、' - 異性体と、下記式で示される、- 異性体である4 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキサランとの混合物となる。

【0008】

【化2】



20

【0009】

上記、- 異性体は、分岐型グリセロール誘導体の原料としては使用できないが、例えば東京化成工業株式会社から入手可能なグリセロールホルマールは、' - 異性体と、- 異性体との混合物である。これらの異性体の性質が似ており、両者を分離精製することが非常に困難なためであると考えられる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2004/029018号公報

【特許文献2】国際公開第2005/023844号公報

【特許文献3】国際公開第2008/093655号公報

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Jean-Louis Gras, Robert Nougier, Mohammed Mchich, Tetrahedron Letters 28(52), 1987, P6601-6604

40

【非特許文献2】Merck Index(14) 4485

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

上記したグリセロールとホルムアルデヒドから得られるグリセロールホルマールは安価なため分岐型グリセロールの原料として好適であるが、このグリセロールホルマールに含まれている、- 異性体は分岐型グリセロールの原料にはできない。

【0013】

そこで本発明では、グリセロールホルマールの、' - 異性体と、- 異性体の混合物を出発原料として、高純度な、' - 異性体を製造すること、またこの、' -

50

異性体を原料として分岐型グリセロール3量体を製造することを課題として掲げた。

【課題を解決するための手段】

【0014】

上記課題を解決し得た本発明の製造方法は、5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンと4 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキソランとの混合物を出発原料とし、酸触媒としての濃硫酸存在下で40 ~ 100 で加熱して、出発原料よりも5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンの比率が高まった混合物を得る工程と、この5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンの比率が高まった混合物に対し、塩化ピバロイルを反応させて、未反応の5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンを蒸留によって分離精製する工程とを含む5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンの製造方法である。

10

【0015】

上記出発原料よりも5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンの比率が高まった混合物を得る工程においては、グリセロールを出発原料混合物1モルに対し0.1 ~ 5モル添加して反応を行うことが好ましい。

【0016】

また、本発明には、上記製造方法によって得られた5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキソランを原料として用いることを特徴とするホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体の製造方法、およびこの製造方法によって得られたホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体を原料として用いることを特徴とするアセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体の製造方法も含まれる。

20

【発明の効果】

【0017】

本発明の製造方法によれば、グリセロールホルマールに含まれている、 α - 異性体と、 β - 異性体に転化させることができる。特にグリセロールを加えて異性化反応を行うと、副生成物の生成を抑制しつつ、高い収率で高濃度の、 β - 異性体を得ることができる。また、異性化しなかった、 α - 異性体のみを選択的にピバロイル化することで、蒸留によって、 α - 異性体とピバロイル体とを分離することができる。従って、高純度な、 β - 異性体を、高効率で、簡単にかつ安価に製造することが可能になった。また、この、 β - 異性体から分岐型グリセロール3量体を製造することも可能となった。

30

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明者等が確認したところ、入手可能なグリセロールホルマールは、5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサン (α , β - 異性体) と4 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキソラン (α , β - 異性体) が55 : 45 ~ 60 : 40 (質量比) で含まれている。しかし、 α , β - 異性体と、 α , β - 異性体は、例えば常圧では沸点差が0.3 であり、両者を蒸留で分離することが困難である。そこで本発明者等は、上記混合物に何らかの処理操作を行って、 α , β - 異性体の比率を高めようと試みた。その結果、酸触媒として濃硫酸を加えて加熱するだけで、 α , β - 異性体から、 β - 異性体への転化が起こることがわかった。

40

【0019】

従って、本発明では、5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキサンと4 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキソランの混合物を出発原料として、酸触媒としての濃硫酸存在下で40 ~ 100 で加熱する工程を行う。

【0020】

このような簡単な方法で異性化が起こるのは、水の存在が影響していると考えられる。すなわち、濃硫酸は吸湿作用があるため、濃硫酸の添加によって原料混合物中の水が極めて微量になったことで、異性化が進行したと考えられる。グリセロールホルマールの出発原料であるグリセロールやホルムアルデヒドは吸湿性があり、製造工程で水が1当量生成すること等をも考え合わせると、水の存在が4 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキソラ

50

ンから5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンへの異性化を妨害すると推測できる（詳細は後述する）。

【0021】

異性化反応における加熱温度が40 未満では異性化反応に時間がかかる。また、1000 を超えると、次第に異性化の効率が落ちてくる。加熱温度は、50 ~ 95 が好ましく、50 ~ 75 がより好ましく、60 ~ 75 がさらに好ましい。

【0022】

加熱時間は特に限定されないが、通常、数時間 ~ 数十時間程度である。後述する実施例では、3時間、6時間、18時間の順に、異性化率が向上したので、6時間以上加熱することが好ましい。

【0023】

酸触媒である濃硫酸は、濃度が90%（質量）以上のものを用いることができるが、前記したとおり水は異性化を阻害するおそれがあるので、市販されている濃硫酸の中で最も濃度の高い98%の濃硫酸を使用することが好ましい。濃硫酸の量は、原料質量の0.001 ~ 8%程度が好ましく、0.02 ~ 5%程度がより好ましい。反応終了後は、炭酸ナトリウム等のアルカリで濃硫酸を中和することが好ましい。

【0024】

上記本発明においては、出発原料として市販のグリセロールホルマール、すなわち、5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンと4 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - ジオキソランとの混合物を用いることが好ましいが、混合比率が市販のグリセロールホルマールとは異なる混合物を用いてもよい。

【0025】

なお、5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサンや4 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - ジオキソランはいずれも常温で液体であるので、異性化反応は無溶媒で行うことができる。また、溶媒の存在下で行ってもよく、好ましい溶媒としては、1 , 4 - ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類が挙げられ、溶解度等の観点からは1 , 4 - ジオキサンが最も好ましい。他のエーテル類では異性化は起こるが収率が低く、また、トルエン等は異性化が起こりにくいため、好ましくない。1 , 4 - ジオキサンは吸湿性があるが、本発明の反応においては水の存在は好ましくなく、後述する実験例でも確認したところ、ウェットなものよりも乾燥したジオキサンの方が異性化率は高かったため、乾燥したジオキサンを用いることが好ましい。

【0026】

本発明の異性化反応においては、グリセロールを添加することが好ましい。グリセロールを添加すると、 α , β - 異性体の比率を高める効果が大きく、さらに収率も向上することが、本発明者等によって見出されたからである。以下、その理由について説明する。

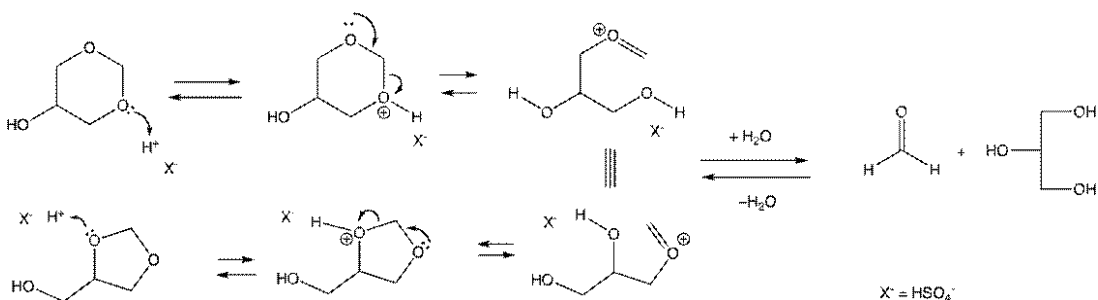
【0027】

酸触媒としての濃硫酸存在下での α , β - 異性体と γ - 異性体の間の異性化は、平衡過程を含む様々な反応機構を描くことができるが、典型的なケースを示すと、下記スキーム1で示される。

【0028】

【化3】

Scheme 1



10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

上記スキーム 1 において反応系に水が存在すると、メチレンアセタール部位の脱保護によって、ホルムアルデヒドとグリセロールが副生する。

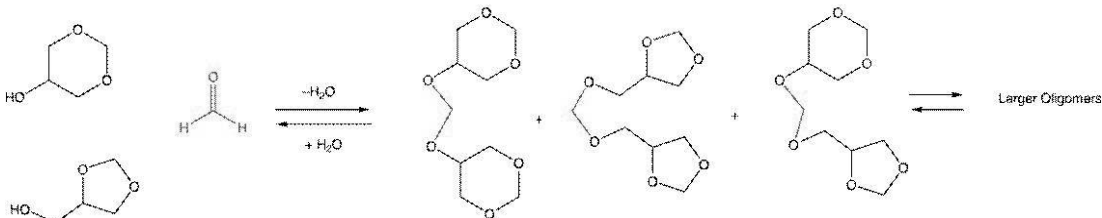
【 0 0 3 0 】

副生したホルムアルデヒドは、下記スキーム 2 に示すような、さらなる副反応を引き起こす。

【 0 0 3 1 】

【化 4】

Scheme 2



10

【 0 0 3 2 】

上記スキーム 2 に示す出発原料の 2 量体化や多量体化等の副反応はさらに水分子の発生を助長するため、その結果ホルムアルデヒドが増え続けて、ますます副反応が進行してしまい、本発明で目的とする α, β -異性体の高濃度化とは異なった方向への負の連鎖反応が続くこととなる。高度に希釈した条件下で異性化反応を行えば、上記の副反応の抑制は可能であるかも知れないが、小さな分子量の化合物を高度に希釈して反応させるのは工業的に非経済的な対策であり、大量合成には不向きである。

20

【 0 0 3 3 】

また、過去には膨大な「アセタールの保護・脱保護・架橋の異性化」等の化学反応工程が報告されてきたが、多くのケースでは、比較的分子量の大きな化合物が対象であり、上記スキーム 2 のような 2 量化反応やそれ以上の多量化反応が起こりにくく、また、平衡反応で所望の化合物へ戻ってこることもあり得るため、上記のような副反応が問題視される歴史的経緯が存在していなかった。すなわち、脱離した保護基由来の化合物によって目的化合物の 2 量体化や多量体化が進行して、その結果、目的化合物の収率を大きく低下させてしまう問題はこれまで全く認識されていなかったのである。

30

【 0 0 3 4 】

本発明では、上記問題をグリセロールを添加して異性化反応を行うことにより解決し、 α, β -異性体の収率を高めることに成功した。

【 0 0 3 5 】

まず、本発明で所望の反応を行うには、水を極力除去しつつ酸を働かせることが望ましい。しかしながら、安価な酸の多くは対イオンである X^- が求核性を有しているため、目的化合物に X 基が導入される等の副反応が頻発する（例えば塩酸を用いると Cl^- が目的化合物の分子内に導入されてしまう）。これに対し、硫酸 ($X^- = HSO_4^-$) は安価な酸の中でも X の求核性が著しく低いので、こうした副反応の心配は非常に低い。ただし水を極力排した硫酸（濃硫酸）は脱水反応やその結果たる炭化反応を引き起こす脱水剤としての機能が顕著化し、もはや酸としての機能は弱まるということが周知事実となっている。そのため、スキーム 1 に示した α, β -異性体や γ, δ -異性体の酸素の孤立電子対に対するアタックは、実際には非常に起きにくい。

40

【 0 0 3 6 】

一方、希硫酸は酸として充分機能するが、上述のように水の存在は望まない副反応を助長するため、本発明における異性化反応に適した酸とはいふことはできない。水を含まない希硫酸が存在すれば、本発明における異性化反応に適した酸といふことができるが、世の中には存在していない。

【 0 0 3 7 】

そこで本発明では、水を含まない希硫酸という未存在の化学種ではなく、水の代わりに

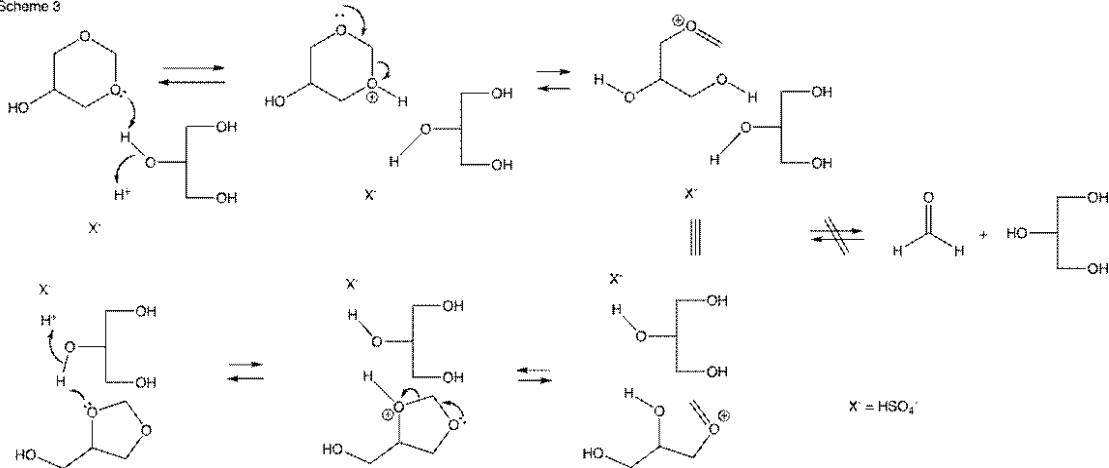
50

反応系にグリセロールを加える、という新規な発想で、異性化反応を高収率に行うことに成功した。これにより下記スキーム3に示すように、酸 = H^+ となり得る水素原子が反応系に多量に存在できることになり、異性化を促進する反応の速度を大きく高めることができた。

【0038】

【化5】

Scheme 3



【0039】

また、反応系に水はほとんど存在していないため、ホルムアルデヒドとグリセロールの副生そのものが理論的に起こらなくなり、副反応を抑制できることから、 α 、 β -異性体や γ -異性体の収率（維持率）を高めることができ、上記グリセロールの存在によって異性化速度を大きくできた結果、高濃度の α 、 β -異性体を高収率に得ることが可能となったと考えられる。さらに、グリセリンを過剰に加えるため、スキーム3の一番右の平衡が左側にずれるという効果も相俟って、工業的なレベルでは反応系から完全に水を除去することが難しい場合でも、前記のような多量体副生への負の連鎖反応を徹底的に抑制することができる。また水の代替物として添加されるグリセロールは、 α 、 β -異性体や γ -異性体を構成する多価アルコール部分（グリセロール）と同一の化合物でなければならないが、グリセロールは安価であることやリサイクル使用が可能であること等

【0040】

過去の膨大なアセタールに関する化学（例えばRoush, W. R.; Coe, J. W. J. Org. Chem. 1989, 54, 915, Mukai, C.; Miyakawa, M.; Hanaoka, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 913）においては、2量体化や多量体化が観測されることがなかったことから、こうした副反応の抑制は検討課題として注目されないままだったと考えられる。このため、グリセロールホルマルを生産している企業では、 α 、 β -異性体と γ -異性体との総化学収率が最適な段階で反応を停止しているため、市販されているグリセロールホルマルは α 、 β -異性体と γ -異性体とが55 : 45 ~ 60 : 40（質量比）の混合物となっているものと推察できる。すなわち、反応時間が短ければ、大量のホルムアルデヒドとグリセリンとを残存させることになるし、長時間の反応は、副反応の結果、総化学収率が低下してしまうと想像できる。しかし、本発明では、 α 、 β -異性体の混合比を高めることができないのは、多量化という副反応であることを知見した上で、この副反応を抑制するためには、 α 、 β -異性体を構成する多価アルコールと同一のアルコールを添加すればよいことを見出し、本発明に想到したのである。このような技術思想は、従来には見られなかった技術思想である。

【0041】

上記のような理由から、本発明においては、以下の製造方法が最も好適な方法として推奨される。

【0042】

(1) グリセロールとホルムアルデヒドから、 α 、 β -異性体と γ -異性体との総化学収率が最も大きくなるように反応を行い、これらの混合物から水、ホルムアルデヒドを除去して、 α 、 β -異性体と γ -異性体との混合物を分離精製する。この混合物は、前記したように市販されており入手可能であり、この反応は省略可能である。

【0043】

(2) α 、 β -異性体と γ -異性体との混合物に、できるだけ乾燥させた(水を排除した)高純度のグリセロールを加えて、触媒量の濃硫酸存在下、前記した温度範囲で加熱攪拌する。グリセロールは、原料混合物1モルに対し0.1~5モル添加することが好ましく、0.5~2モルがより好ましく、0.5~1モルがさらに好ましい。溶媒としては、前記したように溶解度の点でジオキサンが最も好ましい。

10

【0044】

(3) α 、 β -異性体と γ -異性体との反応が平衡に達した時点で、固形の塩基(炭酸ナトリウム)等を加えて、平衡反応を停止する。

【0045】

(4) 得られた α 、 β -異性体と γ -異性体の混合物は、後述するように、 α 、 β -異性体への選択的ピバロイル化反応を行って、 α 、 β -異性体と γ -異性体のピバロイル化体との間に沸点差をつけることで、高純度の α 、 β -異性体を蒸留で簡単に得ることができる。

【0046】

上記方法により、グリセロールホルマールの α 、 β -異性体と γ -異性体の混合物を出発原料として、 α 、 β -異性体の比率が出発原料よりも高い混合物を高収率に得ることができる。

20

【0047】

次に、この混合物から α 、 β -異性体を高純度に得るには、 α 、 β -異性体とは反応しにくく、 γ -異性体の水酸基に選択的に結合する基を有する化合物を混合物と反応させればよい。このとき、上記化合物が α 、 β -異性体の水酸基に選択的に結合して生成した反応生成物の沸点が α 、 β -異性体よりもかなり高ければ、 α 、 β -異性体のみを蒸留で分離精製することが可能となる。

【0048】

このような化合物として、本発明では、ピバロイル化が可能な化合物、例えば、塩化ピバロイルを用いる。塩化ピバロイルは、 α 、 β -異性体とは反応しにくく、専ら γ -異性体の水酸基に結合する。ただし、 α 、 β -異性体と反応した生成物もゼロではないので、グリセロールホルマールの α 、 β -異性体と γ -異性体との混合物に塩化ピバロイルを反応させると、グリセロールホルマールの α 、 β -異性体(未反応物)と、グリセロールホルマールの γ -ピバロイル- α 、 β -異性体と、グリセロールホルマールの γ -ピバロイル- γ -異性体との混合物が反応生成物として得られる(後述のスキーム参照)。ここで、 α 、 β -異性体は、例えば8 mmHg(10.7 hPa)では沸点が約65℃であるのに対し、ピバロイル化後に得られる γ -ピバロイル- α 、 β -異性体と γ -ピバロイル- γ -異性体は、8 mmHg(10.7 hPa)では沸点が約110℃である。従って、ピバロイル化後に減圧蒸留を行うことで、 α 、 β -異性体を反応生成物から分離することが可能となる。なお、減圧蒸留の際の減圧度は上記に限定されるわけではなく、 α 、 β -異性体が分離できる条件であればよい。

30

40

【0049】

ピバロイル化は、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン等の有機塩基の存在下、必要に応じて、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類を溶媒として行うことができる。反応温度は-10~30℃程度が好ましく、反応時間は特に限定されない。反応後は、反応生成物を適宜中和することが好ましい。

【0050】

50

その後、必要に応じて溶媒を留去してから、上記したように減圧蒸留を行って、
- 異性体を反応生成物から分離する。

【0051】

このグリセロールホルマールの、
- 異性体は、グリセロールをホルマール基で保護した化合物とすることができる。よって、グリセロールホルマールの、
- 異性体を原料として用い、エピクロロヒドリン等のエピハロヒドリンと適宜反応させることで、ホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体を製造することができる。この3量体化反応は、例えば水酸化カリウム等の塩基と、臭化テトラブチルアンモニウム等の相関移動触媒の存在下で、行うことができる。生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製することが好ましい。

10

【0052】

また、上記のホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体を原料として、アセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体を製造することもできる。上記の分岐型グリセロール3量体のホルマール保護基を、例えば塩酸等の酸で外し、中和後に、アセトニド化のための2,2-ジメトキシプロパン等の公知の化合物を反応させることで、アセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体を得ることができる。アセトニド化は、一般的な酸触媒を用いてもよいが、「Amberlyst (登録商標) 15」(ローム・アンド・ハース社製)等の固体酸触媒存在下で行うことがより好ましい。また、もちろん他の保護基をつけてもよい。

【0053】

前記した特許文献1~3には、BGLの合成方法が詳細に説明されており、上記グリセロールホルマールの、
- 異性体は、これらのBGLの原料として好適である。

20

【実施例】

【0054】

以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はもとより下記実施例により制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適宜に変更を加えて実施することも可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に含まれる。

【0055】

実験No. 1

東京化成工業株式会社から入手したグリセロールホルマールの、
- 異性体と、
- 異性体とが57:43(質量比:¹H-NMRで確認)で混合された混合物520mg(5mmol)と、2.5mmolのグリセロールとが溶解しているジオキサン溶液2.5mlに、濃硫酸(98%)を1滴加え、60℃で3時間、攪拌しながら加熱した。得られた反応溶液を室温にまで放冷し、炭酸ナトリウム溶液を適量加えて濃硫酸を中和した。セライトによるろ過を行った後、ジオキサンを減圧留去した。得られた粗生成物について、¹H-NMRを用いて、
- 異性体と、
- 異性体の比率(質量比率、以下同じ)と回収率(モル%、以下同じ)を求めた。結果を表1に示した。

30

【0056】

実験No. 2~15

溶媒、グリセロール量、加熱温度、反応時間、原料混合物の混合比を表1に示したように変更した以外は実験No. 1と同様にして異性化反応を行った。結果を表1に示した。

40

【0057】

【 0 0 5 8 】

実験 No.	溶媒	グリセロール mmol	温度 (°C)	時間 (h)	異性体の初期の比		異性化の結果の比		収率 (%)
					$\alpha, \alpha' -$	$\alpha, \beta -$	$\alpha, \alpha' -$	$\alpha, \beta -$	
1	ジオキサン	2.5	60	3	57	43	63	37	85
2	ジオキサン	2.5	60	6	57	43	71	29	86
3	ジオキサン	2.5	60	18	57	43	74	26	90
4	ジオキサン	2.5	50	18	57	43	72	28	80
5	ジオキサン	2.5	75	18	57	43	72	28	83
6	ジオキサン	2.5	95	18	57	43	64	36	85
7	ジオキサン	—	60	18	57	43	71	29	82
8	ジオキサン	5.0	60	18	57	43	77	23	92
9	ジオキサン	10.0	60	18	57	43	76	24	90
10	—	2.5	60	18	57	43	81	19	67
11	ジオキサン+H ₂ O 2.25+0.25(ml)	2.5	60	18	57	43	63	37	95
12	ジオキサン	2.5	60	18	30	70	75	25	80
13	ジオキサン	—	60	18	30	70	65	35	86
14	—	2.5	60	18	30	70	81	19	63
15	ジオキサン+H ₂ O 2.25+0.25(ml)	2.5	60	18	30	70	56	44	99

【 0 0 5 8 】

No. 1 ~ 3の対比から、反応時間は長いほど異性化の率が高まり、収率も増大することがわかる。なお、18時間でほぼ平衡に達したので、No. 4 ~ 15では、反応時間を

10

20

30

40

50

18時間と一定にした。

【0059】

No. 4 ~ 6の対比から、反応温度は50 ~ 95 のいずれにおいても異性化が起っており、特に60 ~ 75 での異性化率が高かった。

【0060】

No. 3および7 ~ 9の対比から、グリセロールを添加しなくても異性化反応は起こる (No. 7) が、グリセロールを2.5 ~ 10 mmol 加えることで高い異性化率が得られた。ただし、グリセロールを5.0 mmol 添加したNo. 8に比べ、10 mmol 添加したNo. 9では、異性化率および収率がわずかに低下した。

【0061】

No. 3, 10, 11の対比から、溶媒としてのジオキサンがない場合、収率は低いが、極めて高い異性化率を示すことがわかった。また、ウエットなジオキサンを用いたNo. 11では、18時間の反応でも異性化がほとんど進行しなかったため、乾燥したジオキサンを用いるのが好適である。

【0062】

No. 12 ~ 15では、CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - 異性体との30 : 70混合物を原料混合物として用いた。No. 3, 7, 10, 11の場合と同様の結果を示し、CC1(C)CC(C)C1 - 異性体の量が多くても、CC1(C)CC(C)C1 - 異性体への異性化が進行することがわかった。なお、前記30 : 70混合物は、後述する実験No. 17で得られた CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル - CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル - CC1(C)CC(C)C1 - 異性体の比率が9 : 91混合物から脱ピバロイル化によって得た CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - 異性体の比率が9 : 91混合物と、前記市販の57 : 43混合物を混合して調製した。

【0063】

実験No. 16

実験No. 8と同じ反応条件により、グリセロールホルマーの CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - 異性体とが30 : 70 (質量比) で混合された混合物10.4 g (100 mmol) と、9.2 g (100 mmol) のグリセロールとが溶解しているジオキサン溶液20 ml に、濃硫酸 (98%) を1滴加え、油浴にて60 で18時間、攪拌しながら加熱した。得られた反応溶液を室温にまで放冷し、炭酸ナトリウム溶液を適量加えて濃硫酸を中和した。セライトによるろ過を行った後、ジオキサンを減圧留去し、さらに得られた粗生成物を減圧蒸留 (8 mmHg (10.7 hPa)、65) で精製した。無色油状の反応生成物の収量は8.85 g、収率は85.0%であり、¹H-NMRを用いて求めた CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - 異性体の比率は70 : 30であった。また、添加したグリセロールは減圧蒸留 (8 mmHg (10.7 hPa)、150) にて回収した。グリセロールの回収量は8.70 g、回収率は94.6%であった。

【0064】

実験No. 17

アルゴン雰囲気下、市販のグリセロールホルマーの CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - 異性体とが57 : 43 (質量比) で混合された混合物10.4 g (1.00 mol) が溶解したジクロロメタン溶液333 ml に、0 でピリジン5.4.5 ml (0.675 mol) と塩化ピバロイル67.7 ml (0.550 mol) を順次加え、0 で30分、その後室温で4時間攪拌し、反応させた。

【0065】

得られた反応溶液に、室温で炭酸ナトリウムを適量加えて中和し、セライトによるろ過を行った後、ジクロロメタンを減圧下で留去した。得られた粗生成物は、未反応の CC1(C)CC(C)C1 - 異性体、CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル - CC1(C)CC(C)C1 - 異性体および CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル - CC1(C)CC(C)C1 - 異性体の混合物である (下記スキーム参照)。この粗生成物を減圧蒸留 (8 mmHg (10.7 hPa)、65) で精製した。減圧蒸留により得られたグリセロールホルマーの CC1(C)CC(C)C1 - 異性体は、無色油状であり、収量は52.2 g、収率50.1%であった。また、グリセロールホルマーの CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル - CC1(C)CC(C)C1 - 異性体と CC1(C)CC(C)C1 - ピバロイル -

10

20

30

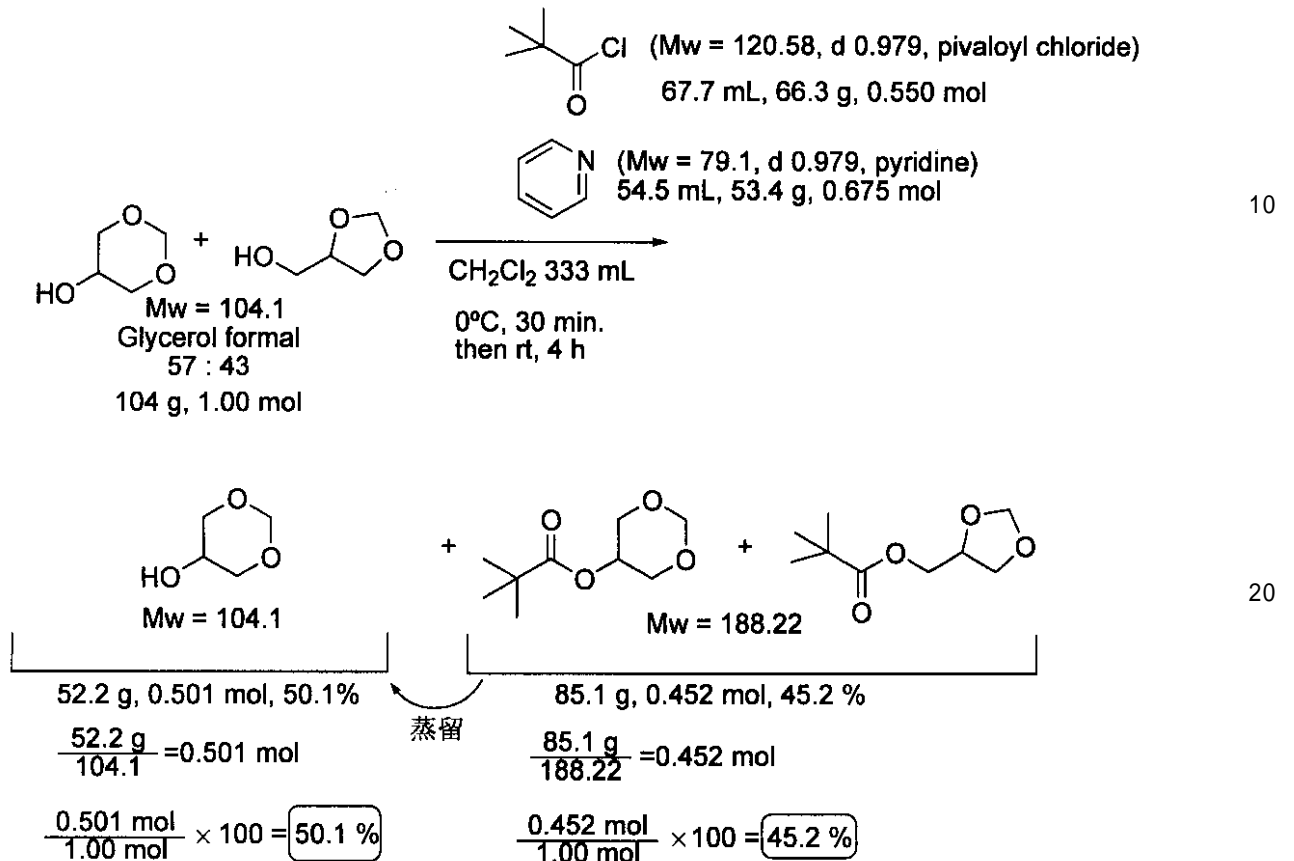
40

50

、 - 異性体の比率が 9 : 91 である混合物（無色油状）が、収量 85.1 g（収率 45.2 %）で得られた。

【 0 0 6 6 】

【 化 6 】



【 0 0 6 7 】

実験 No. 18

実験 No. 17 の方法で得られたグリセロールホルマールの - ピバロイル - , ' 30
- 異性体と ' - ピバロイル - , - 異性体の 9 : 91 混合物と前記市販の 57 : 43
混合物を混合して調製した混合比率が 30 : 70 の混合物 29.1 g (155 mmol)
のエタノール溶液 50 ml に、1 M の NaOH 水溶液 233 ml (233 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌し、反応させた。

【 0 0 6 8 】

得られた反応溶液に、室温で 1 M の塩酸を加えて pH 7 強に調整した後、エタノールと
水を減圧留去した。得られた残渣からピバル酸ナトリウム塩をセライトろ過し、セライト
パッドをエーテルで洗浄し、濾液からエーテルを減圧下で留去した。得られた粗生成物を
減圧蒸留 (8 mmHg (10.7 hPa)、65) で精製した。グリセロールホルマー
ルの , ' - 異性体と , - 異性体を 30 : 70 の比率で有する混合物（無色油状、
収量 14.5 g、収率 89.8 %）を得た。 40

【 0 0 6 9 】

実験 No. 19 (BGL の合成)

実験 No. 17 の反応で得られたグリセロールホルマールの , ' - 異性体 2.21
g (21.3 mmol) に、水酸化カリウムを 0.994 g (17.7 mmol) 含む水
溶液 0.5 ml と、臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム 0.457 g (1.42 mmol)
を加えた後、エピクロロヒドリン 0.354 ml (7.09 mmol) を発熱しすぎ
ないように徐々に加え、室温で 30 分攪拌した後、油浴にて 60 で 48 時間攪拌して、
反応させた。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

50

反応溶液に、室温で1 Mの塩酸をpHが7になるまで加えて反応溶液を中和し、水を減圧留去した後、得られた粗生成物から塩化カリウムをセライトろ過により分離した。セライトパッドをジオキササンで洗浄後、濾液からジオキササンを減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン＝3：1（液量比））で精製し、BGL003（fm）（無色油状、収量14.5 g、収率89.8%）を得た。

【0071】

^1H -NMR（400 MHz, CDCl_3 ）

/ ppm 3.41 - 3.47 (m, 2H), 3.50 - 3.65 (m, 4H), 3.71 (dd, $J = 15, 8 \text{ Hz}$, 4H), 3.85 - 3.98 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 15, 4 \text{ Hz}$, 4H), 4.73 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 2H), 4.83 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 2H)

10

^{13}C -NMR（75 MHz, CDCl_3 ）

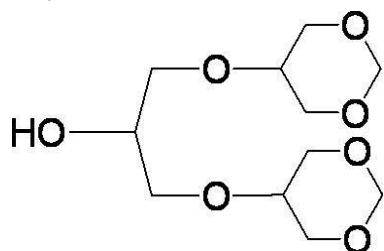
/ ppm 69.0, 69.5, 70.0, 70.4, 93.4

【0072】

これらの分析結果より、この生成物は以下の構造式で表されるホルマール基で保護された分岐型グリセロール3量体：BGL003（fm）と同定された。

【0073】

【化7】



20

【0074】

実験No. 20（保護基の交換）

実験No. 19で得られたBGL003（fm）528 mg（2.00 mmol）、1 Mの塩酸2 ml（2.00 mmol）および1滴の濃硫酸を含むメタノール溶液2 mlを油浴にて、100 で12時間攪拌し、反応させて、ホルマール基を外した。

30

【0075】

得られた反応溶液に、室温で固体塩基「Amberlite（登録商標）IRA-96」（ローム・アンド・ハース社製のイオン交換樹脂）11 g（10 mmol）を加え、室温で1時間攪拌することで中和し、固体塩基をろ過により分離した。メタノールと水とを減圧留去した後、得られた粗生成物から塩化ナトリウムと硫酸ナトリウムを取り除くためにセライトろ過を行い、セライトパッドをジオキササンで洗浄した後、濾液からジオキササンを減圧留去した。

【0076】

得られた残渣と2, 2-ジメトキシメタン（アセトンジメチルアセタール；アセトニド化合物）0.738 ml（6.00 mmol）を含むN, N'-ジメチルホルムアルデヒド溶液2 mlに、室温で固体酸触媒「Amberlyst（登録商標）15」（ローム・アンド・ハース社製の触媒用イオン交換樹脂）を39.5 mg（0.2 mmol）加え、24時間攪拌して反応させた。

40

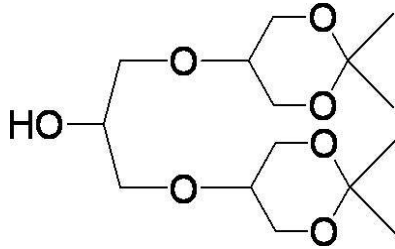
【0077】

得られた反応溶液からろ過により固体酸触媒を分離した。N, N'-ジメチルホルムアルデヒドを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン＝5：1（液量比））で精製し、アセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体（下式）：BGL003（Atn）（白色固体、収量487 mg、収率76.0%）を得た。

【0078】

50

【化 8】



【産業上の利用可能性】

【 0 0 7 9 】

本発明で得られるグリセロールホルマーの5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジオキサン (, ' - 異性体) は、生理活性ポリペプチド等の安定性や水溶性の向上技術、両親媒性物質や疎水性物質に結合させて薬剤キャリアーとして利用する技術、フィブレート系抗高脂血症化合物の水溶性を向上させて医薬として利用し易くする技術等に適用可能な分岐型グリセロールの原料として、有用である。また、グリセロールホルマーの , ' - 異性体からは、ホルマー基で保護された分岐型グリセロール3量体やアセトニド基で保護された分岐型グリセロール3量体を合成することも可能である。

フロントページの続き

(72)発明者 根本 尚夫
徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15 国立大学法人徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部内

(72)発明者 服部 初彦
徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15 国立大学法人徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部内

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 国際公開第2005/023844(WO, A1)
Journal of the American Chemical Society (1928), 50, 3120-3127
ルーマニア発明者証第78145号(RO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 319/06
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)