

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年3月21日(21.03.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/058024 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 17/065 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01)

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/032509

(22) 国際出願日: 2023年9月6日(06.09.2023)

(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:

特願 2022-148338 2022年9月16日(16.09.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社 レゾナック (RESONAC CORPORATION) [JP/JP]; 〒1057325 東京都港区東新橋一丁目9番1号 Tokyo (JP).

(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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: 石橋 圭孝 (ISHIBASHI Yoshitaka); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目13番9号 株式会社レゾナック内 Tokyo (JP).
宮田 透子 (MIYATA Toko); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目13番9号 株式会社レゾナック内 Tokyo (JP).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(74) 代理人: 及川 周, 外 (OIKAWA Shu et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING GLYCOSIDE

(54) 発明の名称: グリコシドの製造方法

(57) Abstract: Provided is a method for producing a glycoside having such a structure that a phenolic compound is bound to the anomeric position in a sugar, the method comprising a step (1) for reacting a peracetylated sugar with a phenolic compound in the presence of an acid catalyst and a step (2) for directly adding a deacetylating agent and a deacetylation solvent selected from the group consisting of water and an alcohol to a reaction mixture produced in the step (1) to perform a deacetylation reaction.

(57) 要約: 糖のアノマー位にフェノール化合物が結合したグリコシドの製造方法であって、過アセチル化糖とフェノール化合物とを、酸触媒の存在下で反応させる工程(1)と、前記工程(1)で得られた反応混合物に、脱アセチル化剤並びに、水及びアルコールからなる群より選択される脱アセチル化溶媒を直接を添加して、脱アセチル化反応を行う工程(2)と、を含む、グリコシドの製造方法。

WO 2024/058024 A1

明 細 書

発明の名称：グリコシドの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、糖のアノマー位にフェノール化合物が結合した、グリコシドの製造方法に関する。グリコシドは、医薬品、農薬、化粧品、試薬などとして有用である。

本願は、2022年9月16日に、日本に出願された特願2022-148338号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] グリコシドとして合成される化合物の一つに、ビタミンEにグルコースが結合した、トコフェリルグルコシドがある。トコフェリルグルコシドは、末梢血管拡張作用、ヒスタミン遊離抑制作用などの種々の薬理活性を有するトコフェロールの誘導体として、利用されている。

[0003] グリコシドは、一般的に、水酸基の水素が他の置換基（例えば、アセチル基）で置換された糖のアノマー位（ピラノース環又はフラノース環の1位）に、アルコール又はフェノール化合物を、エーテル結合で結合させ、次いで、糖骨格上の置換基を水酸基に変換することで合成される。

[0004] 特許文献1～3には、過アセチル化糖とビタミンEとのグリコシド化によって合成される中間体を経て、トコフェリルグリコシドを合成する合成例が開示されている。

[0005] 特許文献1及び2では、原料として、過アセチル化糖とビタミンEとを使用し、p-トルエンスルホン酸、塩化第二鉄、塩化第二銅、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、四塩化錫などの酸触媒を用いて、中間体の生成反応を行っている。特許文献1及び2では、過アセチル化糖とビタミンEとの反応の後、カラムクロマトグラフィーなどの単離操作により中間体を単離し、単離した中間体の脱アセチル化反応を行うことで、トコフェリルグルコシドを得ている。特許文献1及び2に記載の方法は、中

間体の単離操作が煩雑であることから、工業的に適した製法とはいえない。

[0006] 特許文献3には、グリコシド化反応の触媒として、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸、塩化第二鉄、四塩化チタン及び四塩化錫等などから選択される主触媒と、相間移動触媒である助触媒を用いることが記載されている。特許文献3に記載の合成例では、過アセチル化糖とフェノール化合物とを触媒の存在下で反応させるグリコシド化工程と、グリコシド化工程で得られた中間体を脱アセチル化する脱アセチル化工程とで、異なる溶媒が使用されている。この方法では、グリコシド化工程後に、溶媒置換を行う必要がある。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平2-144151号公報

特許文献2：特公平1-55278号公報

特許文献3：特開2008-133275号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 特許文献1～3に記載の方法では、グリコシド化反応後に、中間体の単離精製、及び／又は溶媒置換等の操作が必要であり、グリコシドの工業的製造に適した方法とはいえない。そのため、工業的に適した、より簡便なグリコシドの製造方法が望まれている。

[0009] そこで、本発明は、簡便な、グリコシドの製造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

[0010] 本発明は以下の態様を含む。

[1] 糖のアノマー位にフェノール化合物が結合したグリコシドの製造方法であって、過アセチル化糖とフェノール化合物とを、酸触媒の存在下で反応させる工程(1)と、前記工程(1)で得られた反応混合物に、脱アセチル

化剤並びに、水及びアルコールからなる群より選択される脱アセチル化溶媒を直接添加して、脱アセチル化反応を行う工程（２）と、を含む、グリコシドの製造方法。

〔２〕前記フェノール化合物がビタミンＥである、〔１〕に記載のグリコシドの製造方法。

〔３〕前記酸触媒が、トリフルオロメタンスルホン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（１１）からなる群より選択される少なくとも１種の触媒である、〔１〕又は〔２〕に記載のグリコシドの製造方法。

発明の効果

〔００１１〕 本発明によれば、簡便な、グリコシドの製造方法が提供される。

発明を実施するための形態

〔００１２〕 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は、以下に示す実施形態に限定されるものではない。

〔００１３〕（グリコシドの製造方法）

一実施形態において、本発明は、糖のアノマー位にフェノール化合物が結合した、グリコシドの製造方法を提供する。本実施形態の製造方法は、過アセチル化糖とフェノール化合物とを、酸触媒の存在下で反応させる工程（１）と、前記工程（１）で得られた反応混合物に、脱アセチル化剤並びに、水及びアルコールからなる群より選択されるを直接添加して、脱アセチル化反応を行う工程（２）と、を含む。

本実施形態の製造方法では、工程（１）で得られた反応混合物（以下、「反応混合物（１）」ともいう）を、直接、工程（２）に供することを特徴とする。すなわち、工程（１）の後、反応混合物（１）に含まれる成分の除去及び抽出などの別工程を行わず、工程（２）を実施する。

〔００１４〕〔工程（１）〕

工程（１）では、過アセチル化糖とフェノール化合物とを、酸触媒の存在下で反応させる。

〔００１５〕＜過アセチル化糖＞

「過アセチル化糖」とは、糖の水酸基の全てが、アセチル基で保護された糖である。過アセチル化糖としては、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコース、ラムノース等の六炭糖の過アセチル化糖；リボース、アラビノース等の五炭糖の過アセチル化糖等が挙げられる。

過アセチル化糖の具体例としては、ペンター-O-アセチル- β -D-グルコピラノース（ペンタアセチル- β -D-グルコース）、ペンター-O-アセチル- α -D-グルコピラノース（ペンタアセチル- α -D-グルコース）、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-D-マンノピラノース、ペンター-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- α -L-フコピラノース等が挙げられる。過アセチル化糖としては、ペンタアセチル- β -D-グルコース、ペンタアセチル- α -D-グルコースが好ましく、ペンター-O-アセチル- β -D-グルコースがより好ましい。

[0016] 過アセチル化糖は、所望の糖を、公知のアセチル化法によってアセチル化することにより製造することができる。公知のアセチル化法としては、無水酢酸、酢酸ソーダ、塩化アセチル等を用いる方法が挙げられる。

[0017] 工程（1）における過アセチル化糖の使用量としては、フェノール化合物の使用量に対して1.0～1.6モル当量が好ましい。過アセチル化糖は、フェノール化合物に対して、過剰量を使用することが好ましい。

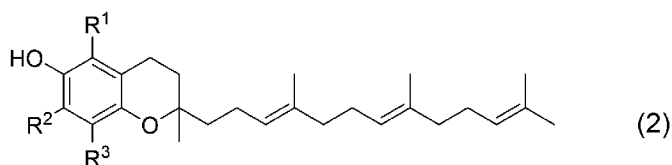
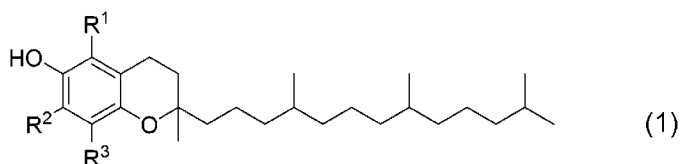
[0018] <フェノール化合物>

「フェノール化合物」とは、フェノール骨格を含む化合物である。フェノール骨格は、ベンゼン環の水素原子の少なくとも1個が水酸基に置換された構造である。フェノール骨格中のベンゼン環は、他の芳香環又は脂肪族環と縮合環を形成してもよい。フェノール化合物は、フェノール類から選択される化合物である。フェノール化合物は、特に限定されず、公知のものを使用することができる。フェノール化合物としては、例えば、フェノール、カテコール、クレゾール、メトキシフェノール、ブロモフェノール、キシレノール、エチルフェノール、ナフトール、レスルシノール、ヒドロキノン、サリ

チルアルコール、ビタミンE等が挙げられる。フェノール化合物としては、好ましくは、ビタミンEが挙げられる。

[0019] ビタミンEは、トコフェロールとトコトリエノールのことである。トコフェロールは、下記式(1)で表される化合物である。トコトリエノールは、下記式(2)で表される化合物である。

[0020] [化1]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に、水素原子又はメチル基を表す。)

[0021] トコフェロール及びトコトリエノールは、上記一般式(1)及び(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 によって、 α -トコフェロール及び α -トコトリエノール(R^1 、 R^2 、 $R^3 = CH_3$)、 β -トコフェロール及び β -トコトリエノール(R^1 、 $R^3 = CH_3$ 、 $R^2 = H$)、 γ -トコフェロール及び γ -トコトリエノール($R^1 = H$ 、 R^2 、 $R^3 = CH_3$)、 δ -トコフェロール及び δ -トコトリエノール(R^1 、 $R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = H$)が存在する。

[0022] フェノール化合物として、ビタミンEを用いる場合、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、及び δ -トコトリエノールのいずれであってもよい。

[0023] トコフェロール及びトコトリエノールは、それぞれ、クロマン環の2位に不斉炭素原子を有するため、d体及びl体の立体異性体、並びにd|体が存在する。トコフェロール及びトコトリエノールは、それぞれ、これらの立体

異性体のいずれであってもよい。

[0024] <酸触媒>

工程（１）で使用する酸触媒としては、硫酸、リン酸、ヘテロポリ酸などの鉱酸；並びに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、メタンスルホン酸、トリフロロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフロロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（Ⅰ）等の有機酸が挙げられる。

このうち、収率向上の観点から、酸触媒は、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（Ⅰ）からなる群より選択される少なくとも一種の触媒が好ましい。酸触媒は、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（Ⅰ）のいずれかを単独で用いてもよく、トリフルオロメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸銅（Ⅰ）との混合物を使用してもよい。

[0025] 工程（１）における酸触媒の使用量としては、フェノール化合物１００モルに対して、１～１０モルが好ましく、１．５～３モルがより好ましい。

[0026] 酸触媒を触媒として用いた反応では、フェノール化合物の水酸基が、過アセチル化糖のアノマー位を攻撃し、アノマー位の水酸基を保護するアセチル基がフェノール化合物に置き換わる。過アセチル化糖は、糖の２位の水酸基がアセチル基で保護されているので、隣接基関与により、1、2-*trans*-グリコシド誘導体を優先して得られる。

[0027] <反応>

工程（１）で使用する溶媒としては、トルエン、ベンゼン、エチルベンゼン、キシレン、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルシクロヘキサン等が挙げられる。溶媒としては、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ベンゼンが好ましく、トルエンがより好ましい。

[0028] 反応温度及び反応時間は、用いる溶媒及び触媒の種類によって適宜調整することができる。反応温度及び反応時間は、反応の進行に応じて決定してもよい。通常、常圧下、０～１００℃程度で、０．５～２４時間反応させるこ

とにより、目的の反応を達成することができる。反応温度は、例えば、 $10 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、 $20 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、 $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、又は $20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ であってもよい。工程（１）では、触媒として、トリフルオロメタンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸銅（１１）を用いることにより、比較的温和な温度条件で、反応を進行させることができる。

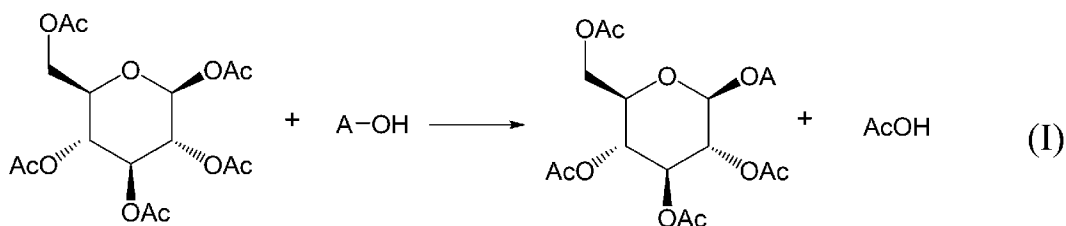
反応時間は、反応物の量にもよるが、例えば、 $1 \sim 25$ 時間、 $1 \sim 15$ 時間、 $1 \sim 10$ 時間、 $1 \sim 5$ 時間、又は $2 \sim 5$ 時間であってもよい。

[0029] 過アセチル化糖とフェノール化合物との反応により、糖のアノマー位にフェノール化合物が結合し、水酸基がアセチル化された、グリコシド誘導体（以下、「アセチル化グリコシド誘導体」ともいう）を得ることができる。糖とフェノール化合物との反応により形成されるグリコシド結合は、 α -グリコシド結合の場合と、 β -グリコシド結合の場合がありうる。本実施形態の製造方法によると、グリコシド結合と２位のアセチル基との関係が、トランスの関係であるグルコシド誘導体を選択性良く得られる。生成物が、シスの関係であるグルコシド誘導体との混合物でない点で、場合により必要な生成物の単離操作を必要としない。本実施形態の製造方法は、簡易である点に加えて、その点でも優れている。フェノール化合物がビタミンEである場合、糖とビタミンEのクロマン環の６位の $-O-$ との結合は、糖の２位の水酸基とトランスの関係になる。トランスの関係であるグルコシド誘導体を選択性良く得られる理由は、２位の保護基であるアセチル基の隣接基関与の効果による。

[0030] 一例として、過アセチル化グルコースと、フェノール化合物との反応を以下の反応式（１）に示す。下記の反応により、過アセチル化グルコースのアノマー位にフェノール化合物が結合した、アセチル化 β -グルコシド誘導体を得ることができる。

[0031]

[化2]



(式中、Acはアセチル基を表す。A-OHは、フェノール化合物を表し、Aは水酸基以外の原子団を表す。)

[0032] [工程(2)]

工程(2)では、工程(1)で得られた反応混合物(1)、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒を直接添加して、脱アセチル化反応を行う。則ち、工程(1)と工程(2)の間には抽出、蒸留などの精製工程など他の工程をはさまない。

[0033] <脱アセチル化剤>

工程(2)における脱アセチル化反応は、反応混合物(1)に、脱アセチル化剤を投入することにより開始することができる。「脱アセチル化剤」は、アセチル基で保護された水酸基を、脱アセチル化する反応を触媒する化合物である。脱アセチル化剤としては、塩基触媒が挙げられる。脱アセチル化剤として使用可能な塩基触媒としては、例えば、アルカリ金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド等)等が挙げられるが、これらに限定されない。脱アセチル化剤としては、水酸化ナトリウム、又はナトリウムメトキシドが好ましく、ナトリウムメトキシドがより好ましい。

[0034] <脱アセチル化溶媒>

工程(2)において、脱アセチル化剤は、脱アセチル化溶媒と共に反応混合物(1)に投入する。このとき、脱アセチル化剤は、脱アセチル化溶媒に溶解して、反応混合物(1)に投入してもよい。「脱アセチル化溶媒」は、脱アセチル化反応に用いられる溶媒であり、脱アセチル化剤と共に用いられる。脱アセチル化溶媒は、脱アセチル化剤の種類に応じて適宜選択すること

ができる。脱アセチル化溶媒は、水及びアルコールからなる群より選択される少なくとも一種である。アルコールとしては、炭素原子数 1 ～ 10 のアルカノール（アルキルアルコール）が好ましく、メタノールがより好ましい。脱アセチル化剤と脱アセチル化溶媒との組合せとしては、例えば、水酸化ナトリウムと水との組合せ；ナトリウムメトキシドとメタノールとの組合せが挙げられる。脱アセチル化剤を脱アセチル化溶媒に溶解した溶液（脱アセチル化剤溶液）の具体例としては、水酸化ナトリウム水溶液、ナトリウムメトキシド-メタノール溶液が挙げられる。

[0035] 反応混合物（1）に対する脱アセチル化剤の添加量は、工程（1）で生成したアセチル化グリコシド誘導体を脱アセチル化可能な量であればよい。脱アセチル化剤の添加量は、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒の種類に応じて設定することができる。

[0036] 脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒として、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド）及びアルコール（例えば、メタノール）を用いる場合、糖骨格上のアセチル基は、アルコールとのエステル交換反応により、水酸基に変換される。このとき、アルカリ金属アルコキシドは、エステル交換反応の触媒として作用する。エステル交換反応において、アルカリ金属アルコキシドは触媒量存在すればよい。本実施形態の製造方法では、工程（1）で得られた反応混合物（1）を用いて工程（2）を行う。反応混合物（1）中には、工程（1）のグリコシド化反応により生成した酢酸が存在し、また工程（1）で酸触媒として使用した酸が存在する。そのため、アルカリ金属アルコキシドの添加量は、当該酢酸と酸触媒とを中和し、且つ前記エステル交換反応を触媒できる程度の量とすることができる。アルカリ金属アルコキシドの添加量としては、フェノール化合物に対して、1 モル当量より多い量が好ましく、例えば、工程（1）でのフェノール化合物の使用量に対して 1.1 モル当量以上、1.2 モル当量以上、又は 1.3 モル当量以上とすることができる。アルカリ金属アルコキシドの添加量の上限は、特に限定されないが、例えば、工程（1）でのフェノール化合物の使用量に対し

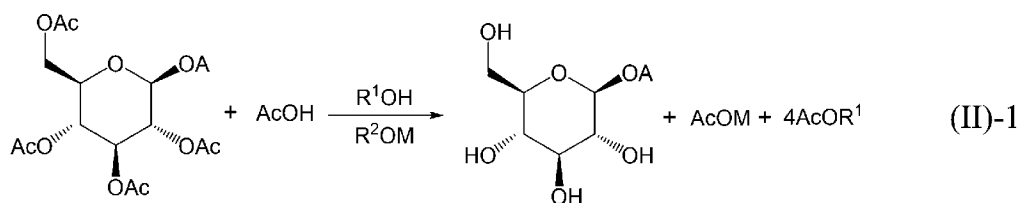
て 1.6 モル当量以下とすることができる。

[0037] アルコールの添加量は、工程（１）で生成したアセチル化グリコシド誘導体のアセチル基を、エステル交換反応により脱保護可能な量とすることができる。アルコールは、アセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基に対して、過剰量添加することが好ましい。アルコールの添加量は、例えば、工程（１）で生成するアセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基に対して、1 モル当量以上が好ましい。アルコールの添加量は、前記アセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基に対して、1.2 モル当量以上、1.5 モル当量以上、又は 1.7 モル当量以上とすることができる。アルコールの添加量の上限値は、特に限定されないが、例えば、前記過アセチル化糖が有するアセチル基に対して、3 モル当量以下とすることができる。

例えば、工程（１）で、1 分子内にアセチル基を 5 個有する過アセチル化糖（例えば、過アセチル化グルコース）を使用した場合、アルコールの添加量は、工程（１）でのフェノール化合物の使用量に対して、6～15 モル当量が好ましい。

一例として、アルカリ金属アルコキシド及びアルコールを用いた、過アセチル化グリコシド誘導体の脱アセチル化反応を以下の反応式（II）-1 に示す。反応式（II）-1 中、AcOH は、工程（１）で生成した酢酸を表す。

[0038] [化3]



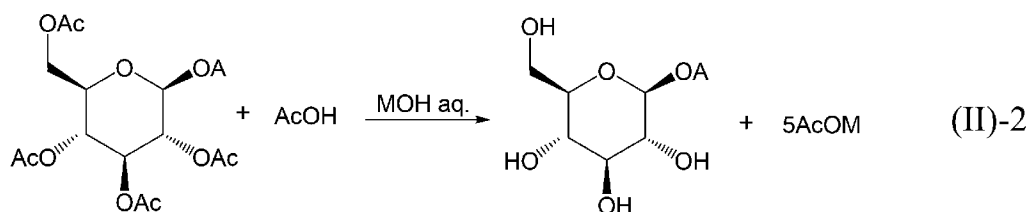
（式中、Ac はアセチル基を表す。フェノール化合物から誘導された基を表す。R¹OH はアルコールを表し、R¹ はアルキル基を表す。R²OM はアルカリ金属アルコキシドを表し、R² はアルキル基を表し、M はアルカリ金属を表す。）

[0039] 脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒として、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム）及び水を用いる場合、水酸化物イオンがアセチル基に作用して、アセチル基が水酸基に変換される。反応混合物（１）中には、工程（１）のグリコシド化反応により生成した酢酸が存在し、また工程（１）で酸触媒として使用した酸が存在する。そのため、アルカリ金属水酸化物の添加量は、当該酢酸と酸触媒とを中和し、且つアセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基を脱保護できる程度の量とすることができる。アルカリ金属水酸化物は、アセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基に対して、過剰量添加することが好ましい。アルカリ金属水酸化物の添加量は、例えば、工程（１）で生成するアセチル化グリコシド誘導体が有するアセチル基に対して、１モル当量以上が好ましい。

例えば、工程（１）で、１分子内にアセチル基を５個有する過アセチル化糖（例えば、過アセチル化グルコース）を使用した場合、アルカリ金属水酸化物の添加量は、工程（１）でのアセチル基を５個有する過アセチル化糖の使用量に対して、５モル当量以上が好ましく、２０モル当量以下とすることができる。

一例として、アルカリ金属水溶液を用いた、過アセチル化グリコシド誘導体の脱アセチル化反応を以下の反応式（Ⅱ）－２に示す。反応式（Ⅱ）－２中、 $AcOH$ は、工程（１）で生成した酢酸を表す。

[0040] [化４]



（式中、 Ac はアセチル基を表す。 A はフェノール化合物から誘導された基を表す。 $MOH \text{ aq.}$ はアルカリ金属水酸化物の水溶液を表し、 M はアルカリ金属を表す。）

[0041] <反応>

本実施形態の製造方法では、工程（１）で得られた反応混合物（１）は、直接工程（２）に供される。工程（２）は、反応混合物（１）に脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒を添加することにより開始することができる。工程（２）は、工程（１）を実施した反応容器でそのまま実施してもよく、工程（１）の反応容器から反応混合物（１）を取出し、別の反応容器に移して、工程（２）を実施してもよい。また、攪拌装置、加温冷却装置等も、適宜、工程（１）で使用したものから交換してもよい。

反応混合物（１）には、脱アセチル化剤、脱アセチル化溶媒以外の反応剤は添加しない。工程（１）後の反応混合物（１）に対して、単離精製操作及び溶媒置換は行わない。

反応混合物（１）には、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒のみを添加することで、工程（２）を開始することが好ましい。

[0042] 工程（２）の脱アセチル化反応は、反応混合物（１）に、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒を投入し、適切な反応温度を維持することで、進行させることができる。

反応温度及び反応時間は、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒の種類によって適宜調整することができる。反応温度及び反応時間は、反応の進行に応じて決定してもよい。通常、常圧下、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 程度で、 $10\text{分}\sim 20\text{時間}$ 反応させることにより、脱アセチル化反応を達成することができる。反応温度は、例えば、 $10\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、 $20\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $30\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、又は $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ であってもよい。

反応時間は、反応物の量にもよるが、例えば、 $0.5\sim 15\text{時間}$ 、 $1\sim 10\text{時間}$ 、 $1.5\sim 6\text{時間}$ 、 $2\sim 5\text{時間}$ 、又は $2\sim 4\text{時間}$ であってもよい。

反応条件の具体例としては、常圧下、 $30\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $10\text{分}\sim 4\text{時間}$ が挙げられる。

[0043] 本実施形態の製造方法では、工程（１）と工程（２）との間に、水洗、カラムクロマトグラフィー等の単離操作及び精製操作を行う必要がない。また、工程（１）及び工程（２）の間に、溶媒置換を行う必要もない。工程（１

）後の反応混合物（１）に、脱アセチル化剤及び脱アセチル化溶媒を添加するのみで、工程（２）の脱アセチル化反応を行うことができる。したがって、簡易に、効率よく、糖のアノマー位にフェノール化合物が結合したグリコシドを製造することができる。

糖のアノマー位にフェノール化合物が結合したグリコシド（例えば、トコフェリルグリコシド）は、医薬品、農薬、化粧品、試薬などの原料として注目されている。本実施形態の製造方法によれば、医薬品等の原料として有用なグリコシドを、効率良く製造することができる。

[0044] 工程（２）の後、公知の精製法、例えば、カラムクロマトグラフィー、晶析、活性炭等による脱色、再結晶等を実施して精製することにより、フェノール化合物がアノマー位に結合したグリコシドを得ることができる。

実施例

[0045] 以下、実施例及び比較例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0046] （分析条件）

反応により得られた反応液中の $d-\delta$ -トコフェリル β - d -グルコピラノシドは、高速液体クロマトグラフィーを用いて、ピーク面積を求め、事前に作成した検量線により定量した。こうして求めた値から、 $d-\delta$ -トコフェロールを基準として、 $d-\delta$ -トコフェリル β - d -グルコピラノシドの収率を求めた。なお、分析に使用した溶離液は、メタノールと水との混合溶媒に、酢酸ナトリウムを溶解させたものを使用した。

[0047] 詳細な分析条件は以下の通りである。

[0048] HPLC装置：J a s c o

カラム：S h o d e x ODP-50 6D×2

溶離液：0.1 mM CH_3COONa ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=100/1$)

流速：0.5 mL/分

オープン温度：40℃

検出：UV（紫外吸収度検出器）

[0052] (比較例1)

実施例1と同様に、ペンタアセチル- β -D-グルコース (49.7 mmol、19.4 g)、d- δ -トコフェロール (49.7 mmol、20 g)、p-TsOH (2.48 mmol、0.472 g) 及びトルエン (30 ml) を反応させた。反応後のトルエン層をNaHCO₃飽和水溶液25 gで3回、蒸留水25 gで1回、分液洗浄を行った。トルエン層を減圧濃縮し、シリカゲルを用いた酢酸エチル：ヘキサン=1：3の溶媒によるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、トコフェロールがアノマー位に結合し、他の水酸基の水素がアセチル化されたグリコシド誘導体（以下、「アセチル化グリコシド誘導体」いう）が17.4 g (23.8 mmol) 得られた。

[0053] 上記で得られたアセチル化グリコシド誘導体17.4 g (23.8 mmol) をメタノール（富士フィルム和光純薬（株）、20 ml）に加熱溶解し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液（純正化学（株）、0.7 g）とともに一つ口フラスコに入れ、外浴30℃で1時間脱アセチル化反応を行った。反応終了後、反応液中の生成物を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、d- δ -トコフェリル β -D-グルコピラノシドの収率は48%であった。

[0054] (参考：d- δ -トコフェリル β -D-グルコピラノシドの単離精製)

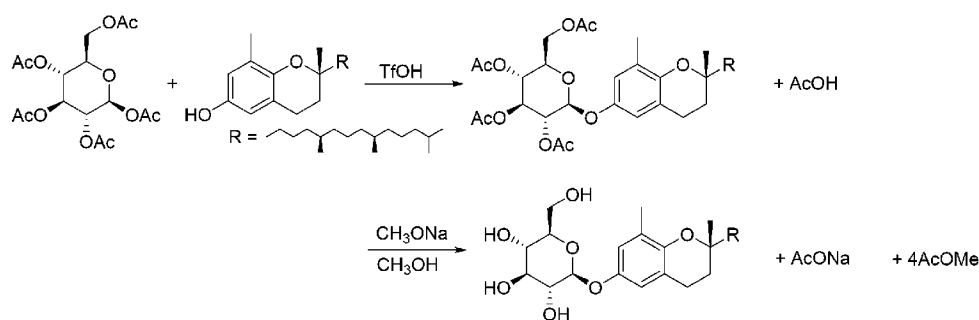
比較例1で得た、d- δ -トコフェリル β -D-グルコピラノシドを含む反応液を、シリカゲルを用いた酢酸エチル溶媒によるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、d- δ -トコフェリル β -D-グルコピラノシドが12.07 g (21.4 mmol) 得られた。（単離収率43%）

[0055] (実施例2)

d- δ -トコフェロール (Sigma-Aldrich、29.8 mmol、12 g)、ペンタアセチル- β -D-グルコース（東京化成工業（株）、35.9 mmol、14 g）、トリフルオロメタンスルホン酸（以下、「TfOH」とも表記する）（関東化学（株）、0.6 mmol、0.09 g）及びトルエン（関東化学（株）、45 ml）を一つ口フラスコに入れ、常

圧下、外浴 30℃で3時間攪拌した。その後、得られた反応液に対して、メタノール（富士フィルム和光純薬（株）、106.25 mmol、3.4 g）、及び28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（純正化学（株）、8.7 g、ナトリウムメトキシド 45.1 mmol、メタノール 195.5 mmol）を添加し、外浴 30℃で1時間攪拌し、脱アセチル化を行った。反応終了後、反応液中の生成物を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、d- δ -トコフェリル β -d-グルコピラノシドの収率は89%であった。

[0056] [化6]



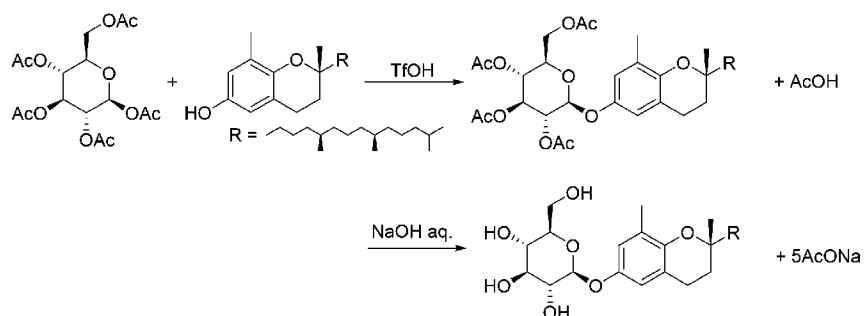
（式中、Acはアセチル基を表す。）

[0057] （実施例3）

d- δ -トコフェロール、ペンタアセチル- β -D-グルコース、TfOH及びトルエンを実施例2と同様に反応させた。得られた反応液に対して、48%に調整したNaOH水溶液（純正化学（株）、NaOHの添加量として310 mmol、12.4 g）を添加し、外浴 30℃で3時間攪拌し、脱アセチル化を行った。反応終了後、反応液中の生成物を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、d- δ -トコフェリル β -d-グルコピラノシドの収率は89%であった。

[0058]

[化7]



[0059] 上記の結果より、実施例1～3の方法は、簡易であるとともに、比較例1と比較して収率も向上することが確認された。

[0060] 以上、本発明の好ましい実施例を説明したが、本発明はこれら実施例に限定されることはない。本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、構成の付加、省略、置換、およびその他の変更が可能である。本発明は前述した説明によって限定されることはなく、添付のクレームの範囲によってのみ限定される。

請求の範囲

- [請求項1] 糖のアノマー位にフェノール化合物が結合したグリコシドの製造方法であって、
- 過アセチル化糖とフェノール化合物とを、酸触媒の存在下で反応させる工程（１）と、
- 前記工程（１）で得られた反応混合物に、脱アセチル化剤並びに、水及びアルコールからなる群より選択される脱アセチル化溶媒を直接添加して、脱アセチル化反応を行う工程（２）と、
- を含む、グリコシドの製造方法。
- [請求項2] 前記フェノール化合物がビタミンEである、請求項１に記載のグリコシドの製造方法。
- [請求項3] 前記酸触媒が、トリフルオロメタンスルホン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（ⅠⅠ）からなる群より選択される少なくとも１種の触媒である、請求項１又は２に記載のグリコシドの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C07H 17/065*(2006.01)i; *C07H 15/203*(2006.01)n; *C07B 61/00*(2006.01)i

FI: C07H17/065; C07B61/00 300; C07H15/203

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)

C07H17/065; C07H15/203; C07B61/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-133275 A (API CORP.) 12 June 2008 (2008-06-12) claims 1-8, paragraph [0024], examples 1-4	1-3
Y	JP 2006-131587 A (MITSUI CHEMICALS, INC.) 25 May 2006 (2006-05-25) claims 4-8, paragraph [0044], examples 1, 3, 5	1-3
Y	JP 2002-080489 A (NATIONAL INST. OF ADVANCED INDUSTRIAL & TECHNOLOGY) 19 March 2002 (2002-03-19) reference example 1	1-3
Y	JP 05-301885 A (TAOKA CHEM. CO., LTD.) 16 November 1993 (1993-11-16) paragraph [0015]	1-3
Y	JP 11-005720 A (SHISEIDO CO., LTD.) 12 January 1999 (1999-01-12) paragraph [0025]	1-3
Y	JP 09-255696 A (SHISEIDO CO., LTD.) 30 September 1997 (1997-09-30) paragraph [0019]	1-3

☒ 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

09 November 2023

Date of mailing of the international search report

21 November 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032509**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-184953 A (TOKYO INST. OF TECHNOLOGY) 20 August 2009 (2009-08-20) entire text	1-3
A	JP 02-144151 A (DAINIPPON INK & CHEM., INC.) 01 June 1990 (1990-06-01) entire text	1-3
A	JP 63-159391 A (NIPPON SEIKA KK) 02 July 1988 (1988-07-02) entire text	1-3
A	JP 60-056994 A (SUNSTAR KK) 02 April 1985 (1985-04-02) entire text	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/032509

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2008-133275	A	12 June 2008	(Family: none)	
JP	2006-131587	A	25 May 2006	(Family: none)	
JP	2002-080489	A	19 March 2002	US 2002/0051881 A1 reference example 1 EP 1186688 A1	
JP	05-301885	A	16 November 1993	(Family: none)	
JP	11-005720	A	12 January 1999	(Family: none)	
JP	09-255696	A	30 September 1997	(Family: none)	
JP	2009-184953	A	20 August 2009	(Family: none)	
JP	02-144151	A	01 June 1990	(Family: none)	
JP	63-159391	A	02 July 1988	US 4874852 A entire text EP 263027 A1	
JP	60-056994	A	02 April 1985	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07H 17/065(2006.01)i; C07H 15/203(2006.01)n; C07B 61/00(2006.01)i FI: C07H17/065; C07B61/00 300; C07H15/203										
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）） C07H17/065; C07H15/203; C07B61/00										
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										
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2023年	日本国実用新案登録公報	1996-2023年	日本国登録実用新案公報	1994-2023年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2023年									
日本国実用新案登録公報	1996-2023年									
日本国登録実用新案公報	1994-2023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/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 請求項の番号								
Y	JP 2008-133275 A（株式会社エーピーアイ コーポレーション）12.06.2008（2008 - 06 - 12） 請求項1 - 8, 段落0024, 実施例1 - 4	1-3								
Y	JP 2006-131587 A（三井化学株式会社）25.05.2006（2006 - 05 - 25） 請求項4 - 8, 段落0044, 実施例1, 3, 5	1-3								
Y	JP 2002-080489 A（独立行政法人産業技術総合研究所）19.03.2002（2002 - 03 - 19） 参考例1	1-3								
Y	JP 05-301885 A（田岡化学工業株式会社）16.11.1993（1993 - 11 - 16） 段落0015	1-3								
Y	JP 11-005720 A（株式会社資生堂）12.01.1999（1999 - 01 - 12） 段落0025	1-3								
Y	JP 09-255696 A（株式会社資生堂）30.09.1997（1997 - 09 - 30） 段落0019	1-3								
A	JP 2009-184953 A（国立大学法人東京工業大学）20.08.2009（2009 - 08 - 20） 全文	1-3								
☒ 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。										
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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 </td> <td> “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抵触するものではなく、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 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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抵触するものではなく、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						
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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抵触するものではなく、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 09.11.2023	国際調査報告の発送日 21.11.2023									
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 三木 寛 4P 4151 電話番号 03-3581-1101 内線 3492									

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 請求項の番号
A	JP 02-144151 A (大日本インキ化学工業株式会社) 01.06.1990 (1990 - 06 - 01) 全文	1-3
A	JP 63-159391 A (日本精化株式会社) 02.07.1988 (1988 - 07 - 02) 全文	1-3
A	JP 60-056994 A (サンスター株式会社) 02.04.1985 (1985 - 04 - 02) 全文	1-3

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/032509

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2008-133275	A	12.06.2008	(ファミリーなし)	
JP	2006-131587	A	25.05.2006	(ファミリーなし)	
JP	2002-080489	A	19.03.2002	US 2002/0051881	A1
				参考例 1	
				EP 1186688	A1
JP	05-301885	A	16.11.1993	(ファミリーなし)	
JP	11-005720	A	12.01.1999	(ファミリーなし)	
JP	09-255696	A	30.09.1997	(ファミリーなし)	
JP	2009-184953	A	20.08.2009	(ファミリーなし)	
JP	02-144151	A	01.06.1990	(ファミリーなし)	
JP	63-159391	A	02.07.1988	US 4874852	A
				全文	
				EP 263027	A1
JP	60-056994	A	02.04.1985	(ファミリーなし)	