

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 4 月 13 日 (13.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/038440 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 15/203 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016850

(22) 国際出願日: 2005 年 9 月 13 日 (13.09.2005)

(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2004-294570 2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人東北大学 (TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP];
〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号
Miyagi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 正田 晋一郎
(SHODA, Shinichiro) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台
市青葉区片平二丁目 1 番 1 号国立大学法人東北大
学内 Miyagi (JP). 小林 厚志 (KOBAYASHI, Atsushi)
[JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目
1 番 1 号国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 高橋
智史 (TAKAHASHI, Satoshi) [JP/JP]; 〒9808577 宮城
県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号国立大学法人東
北大学内 Miyagi (JP).

(74) 代理人: 重信和男, 外 (SHIGENOBU, Kazuo et al.);
〒1020094 東京都千代田区紀尾井町 3 番 2 8 号 紀尾
井町 K ビル 7 F 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING GLYCOSIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: グリコシド誘導体の製造方法

(57) Abstract: A novel process for producing a phenylglycoside derivative which comprises using an unprotected sugar as a starting material and causing a compound having a phenolic hydroxy group to act on the sugar. The phenylglycoside derivative is attracting attention as a substrate for enzymatic activity assay, a diagnostic drug, or a useful intermediate for synthesis. There is a strong desire for a process for the production thereof which can be practiced industrially and is inexpensive and easier. The process, in which an unprotected sugar as a starting material is used to obtain the corresponding phenylglycoside derivative therefrom through one stage, comprises using the Mitsunobu reagent to conduct one-stage dehydrating condensation to thereby obtain the phenylglycoside derivative. In the process, there is no need of conducting the protection of hydroxy groups and elimination of the protective groups which have conventionally been necessary.

(57) 要約: 本発明は、無保護糖を出発原料とし、これにフェノール性水酸基を有する化合物を作用させることによるフェニルグリコシド誘導体の新規な製造方法に関するものである。フェニルグリコシド誘導体は、酵素活性測定基質、診断薬、有用合成中間体として注目されており、工業化可能で、且つ、安価でより簡便な製造方法が強く求められている。そこで、本発明者は、出発原料の無保護糖から 1 段階で対応するフェニルグリコシド誘導体を得る製造方法に関し、光延(Mitsunobu)試薬を活用することにより、1 段階の脱水縮合反応により、フェニルグリコシド誘導体を得るものである。本プロセスによれば、従来のようなヒドロキシ基の保護ならびに脱保護は全く必要としない。

WO 2006/038440 A1

明 細 書

グリコシド誘導体の製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は糖鎖工学において極めて重要な鍵化合物であるフェニルグリコシド誘導体の製造方法に関する。

背景技術

- [0002] 糖鎖は、核酸、タンパク質に続く第三の鎖として注目されており、エネルギーの貯蔵物質や植物細胞壁の構成成分として存在していることが知られている。さらに、1970年代から生体内において細胞認識・接着、病原菌の感染や癌の発症などの生命現象に深く関与していることが明らかになってきた。様々な機能をもつ糖鎖について更に研究するため、また糖鎖をもつ材料開発のために、糖鎖やその誘導体の供給、また安価・容易な合成手法の確立が求められている。
- [0003] 近年、糖鎖工学の分野において、フェニルグリコシド誘導体が糖供与体や糖受容体、酵素基質、診断薬、合成中間体などとして注目されている。
- [0004] フェニルグリコシド誘導体を糖受容体として用いれば、糖転移酵素または糖加水分解酵素を作用させることで、オリゴ糖鎖をもつフェニルグリコシド誘導体を調製することが可能である(非特許文献1及び2)。特に、エンド型の糖加水分解酵素を作用させることで、一度に8糖～10糖で構成される高次のオリゴ糖鎖をフェニルグリコシド誘導体に転移可能である。この高次オリゴ糖鎖は、生体内において細胞認識などの重要な機能をもつことが知られている(非特許文献3～5)。一方で、フェニルグリコシド誘導体は、酵素反応における効率の良い糖供与体でもある(非特許文献1及び2)。このようなフェニルグリコシド誘導体に対する需要の高まりとともに、フェニルグリコシド誘導体を安価に供給することのできる工業化可能で、簡便なフェニルグリコシド誘導体の製造方法が強く求められている。
- [0005] 糖は複数のヒドロキシ基を有している。それらは、反応性の違いから、1位(アノマー位)ヒドロキシ基、第一級ヒドロキシ基、第二級ヒドロキシ基の三種類に分類される。一般に、単糖あるいはオリゴ糖から、対応するフェニルグリコシドを合成するには、1位(

アノマー位)ヒドロキシ基のみを活性化することが必要である。活性化の方法としては、ヒドロキシ基を一旦臭素原子で置換する方法あるいは光延反応を利用することによりヒドロキシ基を直接活性化する方法などが知られている。言うまでもなく、この際他のヒドロキシ基(第一級ヒドロキシ基および第二級ヒドロキシ基)は、活性化されてはならない。なぜなら、他のヒドロキシ基が活性化されてしまうと1位(アノマー位)以外にも、フェニル基が導入された化合物が副生成物として得られてしまうからである。

[0006] そこで、このような配糖化反応においては、他のヒドロキシ基(第一級ヒドロキシ基および第二級ヒドロキシ基)が反応に関与しないように、これらのヒドロキシ基を保護する必要があった。また、反応後には保護基の除去も必要であった。このように、フェニルグリコシド誘導体の合成には、少なくとも出発原料であるフリーの糖(無保護糖)から複数のプロセスを経ねばならなかった。

[0007] 具体例を図1に示すが、ヒドロキシ基を酢酸エステルとして保護し、引き続き1位炭素(アノマー炭素)を臭素原子などで活性化した後、フェニル部分を導入し、最後に脱保護を行うという、4工程の反応を経てフェニルグリコシドを製造する方法が知られている。しかし、当該方法は、ヒドロキシ基の保護及び脱保護が必要であり、アノマー炭素原子の活性化に臭化水素を必要とする。また、ニトロフェノールの導入には銀塩などの重金属試薬を必要とし、ニトロフェニルグリコシドを効率よく得るには、煩雑な精製技術が必要である。

[0008] また、図2に示したように、光延試薬で、保護された糖の1位ヒドロキシ基を活性化した後フェニル部分を導入し、最後に脱保護を行うという2工程の反応も知られている。しかし、この反応においても、ヒドロキシ基の保護及び脱保護は必須であり、そのためには、不安定な有機試薬や強塩基などを用いる必要があった。

[0009] 上述した技術は、例えば特許文献1や非特許文献6～17に開示されている。特許文献1には、糖のすべてのヒドロキシ基を酢酸エステルとした誘導体に、塩化メチレン中、塩化スズ(IV)の存在下、p-ニトロフェノールを反応させる方法が記載されている。しかし、プロセスが長くなれば、当然中間体の精製に多量の有機溶媒が必要となり、環境面からも問題点が残されていた。例えばこの特許文献1の方法では、フリーの糖を、まず、対応する酢酸エステルに誘導する必要があること、有害な有機溶媒を用い

る必要があること、強ルイス酸として塩化スズ(IV)を用いる必要があること、等の問題点がある。

- [0010] 非特許文献6に開示された方法は、糖酢酸エステルを三臭化リンで対応する臭化物とした後、銀塩の存在下、p-ニトロフェノールを反応させる方法であるが、保護基、有害な有機溶媒、重金属を用いるという欠点がある。非特許文献8に開示された方法は、糖酢酸エステルを臭化トリメチルシリルで対応する臭化物とした後、銀塩の存在下、p-ニトロフェノールを反応させる方法であるが、同様に保護基、有害な有機溶媒、重金属を用いる必要がある。
- [0011] また、非特許文献7, 9, 10に開示された方法は、糖酢酸エステルを、プロトン酸、あるいはルイス酸の存在下、p-ニトロフェノールで処理する方法であるが、この場合も、ヒドロキシ基の保護が必要であり、塩化メチレンやベンゼンなどの有害な有機溶媒を使用する必要がある。
- [0012] 非特許文献11～17に開示された方法は、出発物質である保護された1-ヒドロキシ糖から1工程で、光延反応を用いて対応するフェニルグリコシド誘導体を合成した例である。しかし、この場合も2,3,4,6位ヒドロキシ基の保護は必須である。また、出発原料となるメチル基、アセチル基、ベンゾイル基等で保護された1-ヒドロキシ糖は、フリーの糖から多段階のステップを経て調製する必要があり、合成全体を見ると大変煩雑な方法と言わざるを得ない。
- [0013] このように、従来のフェニルグリコシド誘導体の製造方法は、工程が複雑であること、有害な有機溶媒を用いること、重金属を用いることなど工業化において課題を持っている。
- [0014] さらにまた、糖鎖をもつ高分子化合物(糖鎖高分子)は、糖鎖が生物認識機能を持ち、高分子化合物は構造を自由に設計できることから優れた機能をもつ材料として注目されている。例えば細胞培養基材・医薬品・糖鎖チップなどへの応用が期待される。そのため高分子の主鎖・側鎖に糖鎖を容易に導入できる方法が求められている。
- [0015] 特許文献1:特開平5-301885号公報
非特許文献1:Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 12 (65), 161-174, 2000
非特許文献2:Biosci. Biotech. Biochem., 61 (7), 1059-1066, 1997

非特許文献3: Carbohydrate Research, 339, 2633-2635, 2004

非特許文献4: Carbohydrate Research, 339, 1403-1406, 2004

非特許文献5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 282, 678-682, 2001

非特許文献6: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 38 (1), 13-18 (1990)

非特許文献7: Zhurnal Obshchei Khimii, 56 (1), 181-187 (1986)

非特許文献8: Farmaco, 56 (4), 319-324 (2001)

非特許文献9: Russian Journal of General Chemistry (Translation of Zhurnal Obshchei Khimii), 72 (5), 806-811 (2002)

非特許文献10: Journal of Carbohydrate Chemistry, 20 (6), 503-506 (2001)

非特許文献11: Carbohydrate Research, 73, 313-314 (1979)

非特許文献12: Synthesis, 1005-1007 (1988)

非特許文献13: Journal of Organometallic Chemistry, 388, 117-121 (1990)

非特許文献14: Journal of Organic Chemistry, 56, 2974-2983 (1991)

非特許文献15: Journal of Organic Chemistry, 56, 5740-5742 (1991)

非特許文献16: Carbohydrate Research, 228, 191-203 (1992)

非特許文献17: Journal of Carbohydrate Chemistry, 11 (2), 159-169 (1992)

発明の開示

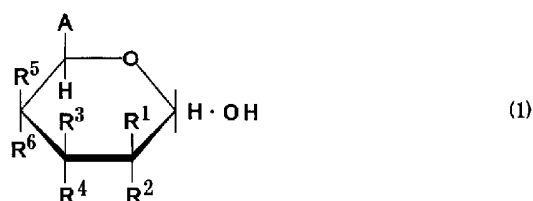
課題を解決するための手段

[0016] 本発明は、このような従来の問題点を解決するために、一段階でフェニルグリコシド誘導体を製造し、保護基の導入や除去を伴わない為効率が良く、溶媒や重金属使用において安全な製造方法を提供することを目的としている。

[0017] 本発明によれば、無保護糖と、フェノール性水酸基を有する化合物とを反応させて、一工程のみで、フェニルグリコシド誘導体を製造する方法が提供される。該方法では、光延試薬を用いてその反応を行う。

[0018] 本発明の具体的な態様では、下記一般式(1):

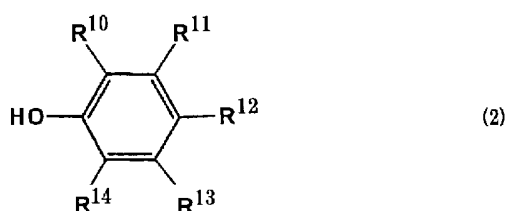
[数1]



(式中、AはH、COOH又は CH_2R^7 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、H、OH、 NHCOR^8 (R^8 は、H及び $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n=0\sim 5$)から選択される)、及び Y-R^9 (YはO又はNH又はSであり、 R^9 は単糖又はオリゴ糖の残基である)から選択され、但し、 R^1 と R^2 の少なくとも一方、 R^3 と R^4 の少なくとも一方、及び R^5 と R^6 の少なくとも一方はHである)

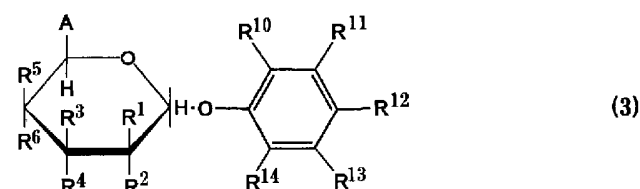
で示される無保護糖と、下記一般式(2)：

[数2]



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立に、H、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、OH、F、Cl、I、CHO、COOH、アルキル基、アルケニル基、高分子化合物残基等から選択されるか、あるいは隣接する二つの置換基は一緒にラクトン環となり、該置換基の結合するフェニル環と一緒に置換されていてもよいクマリン骨格を形成していてもよい)で示されるフェノール性水酸基を有する化合物とを反応させる一工程のみで、下記一般式(3)：

[数3]



(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記と同様である)で示されるフェニルグリコシド誘導体を得ることのできるというフェニルグリコシド誘導

体製造方法が提供される。

[0019] また、本発明によれば、前記のフェニルグリコシド誘導体の製造方法において、光延(Mitsunobu)反応で使用される光延試薬、例えば、シアノメチレントリアルキルホスホラン、あるいはアゾジカルボキシレート化合物と第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤を使用することを特徴とするフェニルグリコシド誘導体製造方法を提供する。例えば、本発明では、一般式(4):

[数4]



(式中、 R^{15} 及び R^{16} は、同一又は異なってよく、独立に、アルコキシ基、アリアルアルコキシ基、ジアルキルアミノ基、少なくとも5員環のポリメチレンイミノ基、及びヒドロキシ基含有高分子から誘導された高分子アルコキシ基から選択されるか、あるいは R^{15} 及び R^{16} は、一緒になってN,N'-ジアルキル置換アルキレンジアミノ基である)

で示されるアゾジカルボキシレート及び一般式(5):

[数5]



(式中、 R^{17} 及び R^{18} は、同一又は異なってよく、独立に、アルキル基、アリアル基、窒素含有複素環式基、ジアルキルアミノ置換アリアル基、及びポリスチレンから誘導された残基から選択される)

で示される第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤(光延試薬)を使用することを特徴とするフェニルグリコシド誘導体製造方法を提供する。

[0020] また、本発明によれば、前記製造方法で製造されたことを特徴とするフェニルグリコシド誘導体を提供する。

[0021] かくして本発明では、次なる態様が提供されている。

〔1〕 無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物を、光延試薬を用いて反応させることを特徴とするフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔2〕 該無保護糖が、上記一般式(1)で示される無保護糖であり、該フェノール性水酸基を有する化合物が、上記一般式(2)で示される化合物であり、該フェニルグリコシド誘導体が、上記一般式(3)で示されるフェニルグリコシド誘導体であることを特徴とする上記〔1〕に記載の製造方法。

〔3〕 該光延試薬が、シアノメチレントリアルキルホスホラン、あるいはアゾジカルボキシレート化合物と第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤であり、該アゾジカルボキシレート化合物が、上記一般式(4)で示されるアゾジカルボキシレートであり、該第三級ホスフィンが、上記一般式(5)で示されるトリ置換ホスフィンであることを特徴とする上記〔1〕又は〔2〕に記載の製造方法。

〔4〕 該アゾジカルボキシレート化合物が、上記一般式(4)で示されるアゾジカルボキシレート(式中、 R^{15} 及び R^{16} は、OEt、ピペリジン($N(CH_2)_5$)、ジメチルアミノ($N(CH_3)_2$)、ベンジルオキシ($OCH_2CH_2CH_2$)、イソプロポキシ($OCH(CH_3)_2$)、及びヒドロキシメチルポリスチレンより誘導されたアルコキシ基から選択されるか、 R^{15} と R^{16} とが一緒になり、N,N'-ジメチル置換エチレンジアミノ基を形成している)であり、該第三級ホスフィンが、上記一般式(5)で示されるトリ置換ホスフィン(式中、 R^{17} 及び R^{18} は、エチル、フェニル、n-ブチル、シクロヘキシル、n-ヘキシル、n-オクチル、2-ピリジル、4-ジメチルアミノフェニル、及びポリスチレン残基から選択される)であることを特徴とする上記〔3〕に記載の製造方法。

〔5〕 上記〔2〕記載の無保護糖の R^9 における単糖及びオリゴ糖の構成糖が、アミノ糖、糖酸又はそれらの誘導体であることを特徴とする上記〔2〕～〔4〕のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔6〕 還元末端の糖残基が上記一般式(1)として記載されている単糖の構造である二糖又はオリゴ糖であることを特徴とする上記〔2〕～〔5〕のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔7〕 上記〔2〕記載の無保護糖の R^9 における単糖が、D-グルコース、D-マンノース、D-ガラクトース、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセ

チル-D-マンノサミン及びそれらの誘導体であることを特徴とする上記〔2〕～〔6〕のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔8〕 上記〔2〕記載の無保護糖の R^9 におけるオリゴ糖が、(1)セロビオース、キトビオースに代表される同じ単糖が重合しているオリゴ糖や、(2)D-グルコース及びN-アセチル-D-グルコサミンから選択されるヘキソースと、D-ガラクトース及びD-グルクロン酸から選択されるヘキソースとからなる二糖単位の繰り返し構造を基本骨格とする誘導体、(3)N-結合型糖タンパク質を構成するオリゴ糖及び(4)それらの誘導体であることを特徴とする上記〔2〕～〔7〕のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔9〕 上記〔2〕記載の無保護糖が、下記(1)～(14):

(1) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(2) $A:CH_2R^7$, $R^1:OH$, $R^2:H$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(3) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(4) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(5) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(6) $A:CH_2R^7$, $R^1:NHCOCH_3$, $R^2:H$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(7) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(8) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\alpha-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(9) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(10) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(11) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(12) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-N$ -アセチル-D-グルコサミン, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(13) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -マンノース(3位及び6位が α マンノシル化), $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(14) $A:H$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

の1つであることを特徴とする上記[2]～[8]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[10] フェノール性水酸基を有する化合物が、パラニトロフェノール、オルトニトロフェノール、4-メチルウンベリフェロン、又は主鎖あるいは側鎖にフェノール性水酸基を有する高分子化合物であることを特徴とする上記[1]～[9]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[11] 上記[2]記載のフェノール性水酸基を有する化合物が、下記(15)～(18):

(15) $R^{10}:H$, $R^{11}:H$, $R^{12}:NO_2$, $R^{13}:H$, $R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(16) $R^{10}:H$, $R^{11}:NO_2$, $R^{12}:H$, $R^{13}:H$, $R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(17) $R^{10}:NO_2$, $R^{11}:H$, $R^{12}:H$, $R^{13}:H$, $R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(18) $R^{10}:H$, $R^{11}+R^{12}:O-C(C=O)-CH=C(CH_3)-$, $R^{13}:H$, $R^{14}:H$ であるウンベリフェロン

誘導体

の1つであることを特徴とする上記[2]～[10]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[12] 上記[2]記載のアゾジカルボキシレートが、下記(19)～(23):

(19) $R^{15}:OEt$, $R^{16}:OEt$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(20) $R^{15}:OCH_2C_6H_5$, $R^{16}:OCH_2C_6H_5$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構

成するアゾジカルボキシレート

(21) $R^{15}:OCH(CH_3)_2$ 、 $R^{16}:OCH(CH_3)_2$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(22) R^{15} :ピペリジン($N(CH_2)_5$)、 R^{16} :ピペリジン($N(CH_2)_5$)である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(23) R^{15} :ジメチルアミノ($N(CH_3)_2$)、 R^{16} :ジメチルアミノ($N(CH_3)_2$)である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

の1つであることを特徴とする上記〔2〕～〔11〕のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

〔13〕 上記〔2〕記載の第三級ホスフィンが、下記(24)～(32):

(24) R^{17} :シクロヘキシル、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(25) R^{17} :Et、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(26) R^{17} :4-ジメチルアミノフェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(27) R^{17} :フェニル、 R^{18} :2-ピリジルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(28) R^{17} :n-ブチル、 R^{18} :n-ブチルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(29) R^{17} :シクロヘキシル、 R^{18} :シクロヘキシルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(30) R^{17} :n-ヘキシル、 R^{18} :n-ヘキシルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(31) R^{17} :n-オクチル、 R^{18} :n-オクチルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(32) R^{17} :フェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

の1つであることを特徴とする上記[2]～[12]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[14] フェニルグリコシド誘導体の製造方法において、反応溶媒が、アセトニトリル(CH_3CN)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、トルエン、イオン性液体の内の1つであることを特徴とする上記[1]～[13]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[15] フェニルグリコシド誘導体の製造方法において、反応条件が、無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物のモル比比を1:1～1:1.5、無保護糖と光延試薬のモル比比を1:1～1:1.3、反応温度を温室～溶媒の沸点、反応時間を1～4時間の内一つあるいは複数を選び設定することを特徴とする上記[1]～[14]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[16] フェニルグリコシド誘導体の製造方法において、無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物との反応をアルゴンあるいは窒素雰囲気下にて行うことを特徴とする上記[1]～[15]のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[17] 上記[1]～[16]のいずれか一に記載された製造方法で製造されたことを特徴とするフェニルグリコシド誘導体。

発明の効果

[0022] 本発明は一段階でフェニルグリコシド誘導体を製造できる為、本発明によれば、保護基の導入や除去を伴わず、効率が良く、溶媒や重金属使用において安全な製造方法を提供することができる。得られたフェニルグリコシド誘導体は、糖供与体、糖受容体、酵素活性測定基質などの酵素基質、診断薬、医薬品、食品、化粧品などの添加剤などを含めた化合物用合成中間体として有用と期待でき、本製造法は工業化可能で、且つ、安価でより簡便な方法と期待できる。本発明方法を用いれば、環境への付加を低減できる上に、従来法に比べ低コストでフェニルグリコシド誘導体を合成することができる。

[0023] 本発明のその他の目的、特徴、優秀性及びその有する観点は、以下の記載より当業者にとっては明白であろう。しかしながら、以下の記載及び具体的な実施例等の記載を含めた本件明細書の記載は本発明の好ましい態様を示すものであり、説明のた

めにのみ示されているものであることを理解されたい。本明細書に開示した本発明の意図及び範囲内で、種々の変化及び／又は改変(あるいは修飾)をなすことは、以下の記載及び本明細書のその他の部分からの知識により、当業者には容易に明らかであろう。本明細書で引用されている全ての特許文献及び参考文献は、説明の目的で引用されているもので、それらは本明細書の一部としてその内容は本明細書の開示に含めて解釈されるべきものである。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]従来技術のフェニルグリコシド誘導体を製造する方法である。

[図2]従来技術のフェニルグリコシド誘導体を製造する方法である。

発明を実施するための最良の形態

[0025] 以下、本発明の実施の形態について説明する。

[0026] 従来のフェニルグリコシド誘導体製造方法は、まず糖鎖のヒドロキシ基の保護作業を行った後、導入反応、結合反応、脱保護を行う工程を経るものである。それに対し本発明は、上記保護、脱保護工程がなく、反応工程においても脱水縮合工程のみの1工程で工程を完了できるものである。

[0027] 本発明の製造方法においては、無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物を脱水縮合しフェニルグリコシド誘導体を得る。ここで、無保護糖は、当該分野で知られているものが挙げられ、単糖、二糖及びオリゴ糖が包含され、天然多糖の分解によって得られるもの、遺伝子工学的に動物細胞、微生物などにより合成されたものが包含され、当該物質の起源、由来によって限定されない。代表的な無保護糖としては、上記式(1)で表されるものであり、したがって、代表的なフェニルグリコシド誘導体は上記式(3)で表されるものである。

[0028] 上記一般式(1)で示される無保護糖は、当該物質の起源、由来によって限定されず、天然多糖の分解によって得られるもの、遺伝子工学的に動物細胞、微生物などにより合成されたものを用いることが可能である。

[0029] 次に、式(1)について説明を行う。

[0030] AはH又は CH_2R^7 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各々独立に、H、OH、NH COR^8 (R^8 は、H及び $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n=0\sim 5$)から選択される)、及び Y-R^9 (YはO又はNH

又はSであり、R⁹は単糖又はオリゴ糖の残基である)から選択可能である。但し、R¹とR²の少なくとも一方、R³とR⁴の少なくとも一方、及びR⁵とR⁶の少なくとも一方はHである。

[0031] 上記残基について更に詳しく述べる。

[0032] R⁹の単糖又はオリゴ糖の残基は、通常、単糖の1位又はオリゴ糖の還元末端の1位で残基となっているものである。糖鎖は、直鎖状のものであってもよく、分岐鎖状のものであってもよい。単糖及びオリゴ糖の構成糖は、アミノ糖、糖酸又はそれらの誘導体であつてもよい。

[0033] 単糖としては、D-グルコース、D-マンノース、D-ガラクトース、D-キシロース、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセチル-D-マンノサミン及びそれらの誘導体が好ましく、オリゴ糖としては、(1)還元末端の糖残基が上記一般式(1)で記載されている単糖の構造である2糖又はオリゴ糖、(2)セロビオース、キトビオースに代表される同じ単糖が重合しているオリゴ糖、(3)糖残基が上記一般式(1)で記載されている単糖から選択されるヘキソースと、また選択されたヘキソースとは異なる上記一般式(1)で記載されている単糖から選択されるヘキソースが結合した2糖単位の繰り返し構造を基本骨格とする誘導体、(4)N-結合型糖タンパク質を構成するオリゴ糖及び(5)上記1)～4)の誘導体が好ましい。

[0034] なお、上記の誘導体とは、単糖又はオリゴ糖の構成糖のNH₂基やOH基をアセチル化したものや、OH基をメチル化したもの、OH基を硫酸化したものが挙げられる。又、本発明において、オリゴ糖とは通常の意味でのオリゴ糖であり、通常2～20糖である。次に無保護糖、フェノール性水酸基を有する化合物の好ましい例について説明を行う。

[0035] 本発明に用いる無保護糖の好ましい例としては、下記が挙げられる。

(1) A:CH₂R⁷, R¹:H, R²:OH, R³:OH, R⁴:H, R⁵:H, R⁶:OH, R⁷:OHである一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、D-グルコース

(2) A:CH₂R⁷, R¹:OH, R²:H, R³:OH, R⁴:H, R⁵:H, R⁶:OH, R⁷:OHである一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、D-マンノース

(3) A:CH₂R⁷, R¹:H, R²:OH, R³:OH, R⁴:H, R⁵:OH, R⁶:H, R⁷:OHである一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、D-ガラクトース

- (4) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、N-アセチル-D-グルコサミン
- (5) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、N-アセチル-D-ガラクトサミン
- (6) $A:CH_2R^7$, $R^1:NHCOCH_3$, $R^2:H$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、N-アセチル-D-マンノサミン
- (7) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、セロビオース
- (8) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\alpha-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、マルトース
- (9) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、ラクトース
- (10) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖
- (11) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖
- (12) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-N$ -アセチル-D-グルコサミン, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖
- (13) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -マンノース(3位及び6位が α マンノシル化), $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖
- (14) $A:H$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖、すなわち、D-キシロース

[0036] フェノール性水酸基を有する化合物としては、糖化学の分野で利用されるものから選択されることができ、それは主鎖あるいは側鎖にフェノール性水酸基を有する高分子化合物を包含していてよく、例えば、パラニトロフェノール、オルトニトロフェノール、4-メチルウンベリフェロン、それらの誘導体あるいは下記で説明する置換基を有するものも包含されてよい。代表的なフェノール性水酸基を有する化合物としては、上記一般式(2)で示されるフェノール性水酸基を有する化合物が挙げられる。

[0037] 本発明に用いられるフェノール性水酸基を有する化合物の好ましい例としては、下記が挙げられる。

(15) $R^{10}:H, R^{11}:H, R^{12}:NO_2, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(16) $R^{10}:H, R^{11}:NO_2, R^{12}:H, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(17) $R^{10}:NO_2, R^{11}:H, R^{12}:H, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(18) $R^{10}:H, R^{11}+R^{12}:-O-C(C=O)-CH=C(CH_3)-, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるウンベリフェロン誘導体

[0038] フェノール性水酸基を有する化合物としては、化学の分野で知られたものから選択されることができ、フラボノイド、クロロゲン酸、没食子酸、エラグ酸などのモノマー、プロアントシアニジン、オリゴメリックプロアントシアニジンなどの縮合型タンニン、ガロタンニン、エラグタンニンなどの加水分解型タンニンといったポリフェノール類、フェノール系ポリマー、*o*-クレゾール及び／又は*p*-クレゾール、レゾルノール、カテコールトリグニンとより形成されるリグノフェノール、フェノール樹脂、フェノール性水酸基を有するポリエステル、フェノール性水酸基を有するポリスチレン、フェノール性水酸基を有するポリイミド、その他のフェノール性水酸基を有するポリマーが挙げられる。

[0039] 本発明においては、上記脱水縮合反応は、脱水縮合剤を使用して便利に行うことができるが、その脱水縮合剤としては、光延試薬を用いる。

[0040] 光延試薬とは、光延(Mitsunobu)反応(O. Mitsunobu, M. Yamada, Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 2380 (1967); O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1)として知られた反応において使用される試薬であり、該光延反応とは、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)とトリフェニルホスフィン(TPP)の存在下アルコールと活性プロトンをも有する多種多様な求核剤とを脱水的に縮合させる反応として報告された反応である。このように光延反応は、TPPの強い酸素親和力とDEADの水素親和力とにより、アルコールや酸などから水分子を引き抜く脱水縮合反応といえることができる。したがって、光延試薬は、脱水縮合剤である。光延試薬としては、一般的には、アゾジカルボキシレート化合物と第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤であるが、最近では、シアノメチレントリブチルホスホランやシアノメチレントリメチルホスホランなどのシアノメチレントリアルキルホスホランも報告されている。

- [0041] 代表的な光延試薬としては、上記一般式(4)で表されるアゾジカルボキシレート化合物及び上記一般式(5)で表される第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤である。
- [0042] 上記式(2)、式(3)、式(4)及び式(5)に関連して、本明細書中、「アルキル基」としては、直鎖又は分岐鎖のいずれであってもよく、飽和又は不飽和のものであってよく、さらには環状のものであってよく、例えば C_{1-22} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デカニル、ヘキサデカニル、エイコサニル等)、 C_{2-24} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等)、 C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等)、 C_{3-8} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-シクロペンテン-1-イル、シクロヘキシル、1,3-シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、スピロ[4.5]デカニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル(ノルボネニル)等)等が挙げられ、好ましくは、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)が挙げられる。「アルケニル基」としては、上記した不飽和のアルキル基として挙げられたものを包含してよい。
- [0043] 「アリール基」としては、例えば C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル、3-インデニル、5-フルオレニル等)等が挙げられる。
- [0044] 「アルコキシ基」の「アルキル部分」は、上記「アルキル基」で説明したような基であり、例えば、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチロキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、tert-ペンチロキシ、ヘキシロキシ等)等が挙げられる。
- [0045] 「アリールアルコキシ基」(又は「アラルキルオキシ基」)の「アリール部分」としては、上記「アリール基」で説明したような基が挙げられ、「アルコキシ部分」としては、上記「アルコキシ基」で説明したような基から誘導されるようなものが挙げられる。
- [0046] 「ジアルキルアミノ基」及び「N,N'-ジアルキル置換アルキレンジアミノ基」の「アルキ

ル部分」は、上記「アルキル基」で説明したような基が挙げられ、「アルキレン部分」としては、上記「アルキル基」で説明したような基から誘導されるようなものが挙げられる。

- [0047] 「少なくとも5員環のポリメチレンイミノ基」としては、例えば、5～7員環のポリメチレンイミノ基が包含されてよく、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ヘキサメチレンイミノ基、さらには、ピペラジノ基、モルホリノ基、メチルピペリジノ基などであってよいが、好ましくはピペリジノ基である。
- [0048] 「窒素含有複素環式基」としては、炭素原子以外に窒素原子をヘテロ原子として1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、3-ピリダジニル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。好ましくは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリルなどが挙げられる。
- [0049] ここに挙げられた置換基において「アルキル部」（アルコキシ中のアルキル部を含む）、「アルキレン部」、「アリール部」、及び「複素環部」は、任意に、1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その場合の置換基としては下記で説明するようなものであってよい。下記「置換基」の説明で「置換基を有していてもよい」場合の置換基は、同様に、下記で説明したような基である。当該「置換基」としては、例えばオキシ、チオキシ、置換基を有していてもよいイミノ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフ

エニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、C₁₋₈ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、C₆₋₁₄ アリー
 ルオキシ(例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、C₇₋₁₆ アラ
 ルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、C₁₋₆ アル
 キルチオ、C₆₋₁₄ アリールチオ(例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等
)、C₇₋₁₆ アラルキルチオ(例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ-C₁₋₆
 アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ-C₆₋₁₄ アリールアミノ(例、フェ
 ニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメ
 チルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ(例、ジフ
 ェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プ
 ロピオニル等)、C₃₋₆ シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シ
 クロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニ
 ル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキ
 シカルボニル等)、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフ
 トイル等)、C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオ
 ニル等)、C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、C₇₋₁₆ アラル
 キルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニ
 ル等)、5又は6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、
 フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカル
 ボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆
 アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C₁₋₆
 アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチル
 メチルカルバモイル等)、C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-
 ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5又は6員複素環カルバモイ
 ル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、
 2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、C₁₋₆ アルキルスルホニル(例
 、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、C₆₋₁₄ アリールスルホニル(例、フェニルス
 ルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、C₁₋₆ アルキルスルフィ

ニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 C_{6-14} アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル等が挙げられる。

[0050] また、本発明の製造方法に用いられる光延試薬の一部を構成する一般式(6)で示されるアゾジカルボキシレート的好ましい例としては、シアノメチレントリブチルホスホランやシアノメチレントリメチルホスホランなどのシアノメチレントリアルキルホスホランなどの他、ジメチルアゾジカルボキシレート、N,N,N',N'-テトライソプロピルアゾジカルボキサミド(TIPA)、1,6-ジメチル-1,5,7-ヘキサヒドロ-1,4,6,7-テトラゾシン-2,5-ジオン(DHTD)、ヒドロキシメチルポリスチレンにホスゲン、次いでカルバジン酸エステルを反

応させた後、酸化して得られたポリスチレン樹脂に存在するベンジル部にジアゾジカルボキシレート官能基の結合したもの、そして下記のものなどが挙げられる。

(19) R^{15} :OEt、 R^{16} :OEtである一般式(6)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート、すなわち、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)

(20) R^{15} : $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 R^{16} : $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ である一般式(6)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート、すなわち、ジベンジルアゾジカルボキシレート

(21) R^{15} : $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 R^{16} : $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ である一般式(6)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート、すなわち、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)

(22) R^{15} :ピペリジン($\text{N}(\text{CH}_2)_5$)、 R^{16} :ピペリジン($\text{N}(\text{CH}_2)_5$)である一般式(6)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート、すなわち、1,1'-(ジアゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)

(23) R^{15} :ジメチルアミノ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 R^{16} :ジメチルアミノ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$)である一般式(6)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート、すなわち、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)

[0051] また、本発明の製造方法に用いられる光延試薬の一部を構成する一般式(7)で示される第三級ホスフィンの好ましい例としては、TPPをスチレン樹脂に担持させたポリスチリルジフェニルホスフィン、そして下記のものなどが挙げられる。

(24) R^{17} :シクロヘキシル、 R^{18} :フェニルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン

(25) R^{17} :Et、 R^{18} :フェニルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、ジエチルフェニルホスフィン

(26) R^{17} :4-ジメチルアミノフェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、(4-ジメチルアミノフェニル)ジフェニルホスフィン

(27) R^{17} :フェニル、 R^{18} :2-ピリジルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、ジフェニル(2-ピリジル)ホスフィン

(28) R^{17} :n-ブチル、 R^{18} :n-ブチルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成

する第三級ホスフィン、すなわち、トリ-n-ブチルホスフィン

(29) R^{17} :シクロヘキシル、 R^{18} :シクロヘキシルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、トリシクロヘキシルホスフィン

(30) R^{17} :n-ヘキシル、 R^{18} :n-ヘキシルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、トリ-n-ヘキシルホスフィン

(31) R^{17} :n-オクチル、 R^{18} :n-オクチルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、トリ-n-オクチルホスフィン

(32) R^{17} :フェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(7)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン、すなわち、トリフェニルホスフィン

[0052] 一般式(1)で示される無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物との反応条件については、本発明に用いられる無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物が、光延試薬を縮合剤として反応し、フェニルグリコシド誘導体が生成すれば、特に限定されることはなく、当業者が適宜設定することができる。

[0053] 反応の溶媒としては、反応に悪影響を与えないものである限り限定されることなく、当該分野で知られているものの中から適宜選択して使用でき、また、用いる無保護糖、フェノール性水酸基を有する化合物及び光延試薬と反応せず、用いる無保護糖、フェノール性水酸基を有する化合物及び光延試薬を溶解することができれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル(CH_3CN)、ベンゾニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スルホラン等のスルホキシド類、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、イソアミルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、シクロヘキシルメチルエーテル、メチルセロソルブ、セロソルブ、ブチルセロソルブ、メチルtert-ブタノール等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン等の芳香族炭化水素類、ソルベントナフサ、石油エーテル、リグロイン、2-メチルブタン、n-ヘキサン、イソヘキサン、n-ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、2-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、2,3-ジメチルブタン、2,2,3-トリメチルヘプタン、シクロペンタン、メチルシクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカヒドロナフタリン等の飽和炭化水素類又は脂肪族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、フ

ルフラール、メチルイソブチルケトン、メシチルオキシド、シクロヘキサノン等のケトン類などを挙げることができる。溶媒は、例えば、 CH_3CN 、DMSO、DMF、ジメチルエチレンウレア(DMEU)、THF、トルエン、イオン性液体等が好ましく、アセトニトリル、DMSO、DMFがより好ましく、中でもアセトニトリルが特に好ましい。

- [0054] フェノール性水酸基を有する化合物の使用量、光延試薬の使用量、反応温度及び反応時間などの反応条件は、用いる無保護糖種類により適宜設定されるが、当該無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物のモル比は、好ましくは1:1～1:1.5、より好ましくは1:2～1:3であり、当該無保護糖と光延試薬のモル比は、好ましくは1:1、より好ましくは1:2～1:3であり、反応温度は、好ましくは室温～溶媒の沸点、より好ましくは25～50℃であり、反応時間としては、1～24時間が好ましい。なお、使用する溶媒の沸点にて反応を行う場合は、還流冷却器などの利用が可能である。
- [0055] 反応条件の設定の際には、反応の終了を確認することが好ましく、反応の終了を確認する方法の具体例としては、薄層クロマトグラフィーが挙げられる。
- [0056] 一般式(1)又は(2)で示される無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物との反応は、水との反応を避けるため、アルゴンや窒素など、水を含まない気体の雰囲気下において、行うことが好ましい。また、反応溶液中に、水酸化カルシウムや硫酸マグネシウムなどの乾燥剤を用いることも可能である。
- [0057] 反応終了液から目的物質であるフェニルグリコシド誘導体を精製する方法としては、通常行われている精製方法を適宜選択し用いることが可能で、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、溶媒抽出、液性変換、転溶、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、結晶化、再結晶等により、単離精製することができるが、例えば、反応終了液からトルエンによる再沈殿により精製する方法が挙げられる。
- [0058] 本発明の製造方法により得られるフェニルグリコシド誘導体は、無置換あるいは置換フェニル基の脱離能を利用した糖供与体としての利用が考えられる。特に、本発明で得られるニトロフェニルグリコシド誘導体は、反応前は溶液が透明であるが、グリコシド結合が加水分解されると高感度で黄色に発色することから、この性質を利用した各種糖質加水分解酵素活性の定量的な検出分析に重要なものである。ウンベリフ

ェリルグリコシド誘導体などを含めたフェニルグリコシド誘導体は、糖供与体、糖受容体、酵素活性測定基質などの酵素基質、診断薬、医薬品、食品、化粧品などの添加剤などを含めた化合物の有用合成中間体として有用である。

[0059] 以下に実施例を掲げ、本発明を具体的に説明するが、この実施例は単に本発明の説明のため、その具体的な態様の参考のために提供されているものである。これらの例示は本発明の特定の具体的な態様を説明するためのものであるが、本願で開示する発明の範囲を限定したり、あるいは制限することを表すものではない。本発明では、本明細書の思想に基づく様々な実施形態が可能であることは理解されるべきである。全ての実施例は、他に詳細に記載するもの以外は、標準的な技術を用いて実施したもの、又は実施することのできるものであり、これは当業者にとり周知で慣用的なものである。

[0060] 実施例1

アルゴン雰囲気下、D-グルコース0.045 g (0.25 mmol)、p-ニトロフェノール0.104 g (0.75 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート0.1 mL (0.5 mmol)、トリフェニルホスフィン0.131 g (0.5 mmol)をアセトニトリル(0.5 mL)溶液中、室温で5時間反応させた。薄層クロマトグラフィーにより反応終了を確認後、反応液を一定量採取し、¹H NMR測定を行った。その結果、主生成物として p-ニトロフェニル D-グルコピラノシドを確認し、そのプロトンの積分値から収率を求めた(収率50%)。

[0061] 実施例2

無保護糖としてD-マンノース0.045 g (0.25 mmol)、溶媒としてアセトニトリル(0.5 mL)を用い、実施例1と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル D-マンノピラノシド(収率63%)を得た。

[0062] 実施例3

無保護糖としてD-ガラクトース0.045 g (0.25mmol)、溶媒としてアセトニトリル(0.5mL)を用い、実施例1と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル D-ガラクトピラノシド(収率69%)を得た。

[0063] 実施例4

無保護糖としてN-アセチル-D-グルコサミン0.055 g (0.25 mmol)、溶媒としてアセト

ニトリル(0.5 mL)を用い、実施例1と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル N-アセチル-D-グルコサミニド(収率28%)を得た。

[0064] 実施例5

無保護糖としてラクトース0.086 g (0.25 mmol)、溶媒としてアセトニトリル(0.5 mL)を用い、実施例1と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニルラクトシド(収率52%)を得た。

[0065] 実施例6

アルゴン雰囲気下、D-グルコース0.045g(0.25mmol)、p-ニトロフェノール0.070g(0.5 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート0.1 mL(0.5mmol)、トリフェニルホスフィン0.131g(0.5 mmol)をジメチルエチレンウレア(0.5 mL, 以下DMEUと略す)溶液中、室温で5時間反応させた。薄層クロマトグラフィーにより反応終了を確認後、反応液を一定量採取し、 ^1H NMR測定を行った。その結果、主生成物として p-ニトロフェニル D-グルコピラノシドを確認し、そのプロトンの積分値から収率を求めた(収率 53%, $\alpha : \beta = 1 : 3$)。

次に反応液にトルエンを滴下し、生じた沈殿をガラスフィルターで濾別し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Gel: Merck社 Silica gel 60, particle size 0.063-0.200 mm, 展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/1) を用いることで、p-ニトロフェニル α -D-グルコピラノシドおよびp-ニトロフェニル β -D-グルコピラノシドを単離精製した。

[0066] 実施例7

無保護糖としてD-マンノース0.045 g (0.25 mmol)、溶媒としてDMEU (0.5 mL)を用い、実施例6と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル D-マンノピラノシド (収率43%, $\alpha : \beta = 2 : 1$)を得た。

[0067] 実施例8

無保護糖としてD-ガラクトース0.045 g (0.25 mmol)、溶媒としてDMEU (0.5 mL)を用い、実施例6と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル D-ガラクトピラノシド (収率44%, $\alpha : \beta = 1 : 2$)を得た。

[0068] 実施例9

無保護糖としてD-キシロース0.038 g (0.25 mmol)、溶媒としてDMEU (0.5 mL)を用い、実施例6と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニル D-キシロシド(収率52%, $\alpha : \beta = 1:2.5$)を得た。

[0069] 実施例10

無保護糖としてラクトース0.086 g (0.25 mmol)、溶媒としてDMEU (0.5 mL)を用い、実施例6と同様に反応させた。その結果、p-ニトロフェニルラクトシド(収率22%, $\alpha : \beta = 1:2$)を得た。

[0070] 実施例11

アルゴン雰囲気下、D-グルコース0.045g(0.25mmol)、4-メチルウンベリフェロン0.176g (1.0mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート0.1mL(0.5mmol)、トリフェニルホスフィン0.131g(0.5mmol) をDMEU (0.5mL)溶液中、室温で5時間反応させた。薄層クロマトグラフィーにより反応終了を確認後、反応液を一定量採取し、¹H NMR測定を行った。その結果、主生成物として 4-メチルウンベリフェリル D-グルコピラノシドを確認し、そのプロトンの積分値から収率を求めた(収率 56%, $\alpha : \beta = 1:4$)。

次に反応液にトルエンを滴下し、生じた沈殿をガラスフィルターで濾別し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Gel: Merck社 Silica gel 60, particle size 0.063-0.200 mm, 展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 50/1)を用いることで、4-メチルウンベリフェリル α -D-グルコピラノシドおよび4-メチルウンベリフェリル β -D-グルコピラノシドを単離精製した。

[0071] 実施例12

無保護糖としてD-マンノース0.045 g (0.25mmol)、溶媒としてDMEU (0.5mL)を用い、実施例11と同様に反応させた。その結果、4-メチルウンベリフェリルD-マンノピラノシド(収率30%, $\alpha : \beta = 2:1$)を得た。

[0072] 実施例13

無保護糖としてD-ガラクトース0.045 g (0.25mmol)、溶媒としてDMEU (0.5mL)を用い、実施例11と同様に反応させた。その結果、4-メチルウンベリフェリル D-ガラクトピラノシド(収率37%, $\alpha : \beta = 1:1.5$)を得た。

[0073] 実施例14

無保護糖としてD-キシロース0.038 g (0.25mmol)、溶媒としてDMEU (0.5mL)を用い、実施例11と同様に反応させた。その結果、4-メチルウンベリフェリル D-キシロシド(収率50%, $\alpha : \beta = 1 : 3$)を得た。

[0074] 実施例15

無保護糖としてラクトース0.086 g (0.25mmol)、溶媒としてDMEU (0.5mL)を用い、実施例11と同様に反応させた。その結果、4-メチルウンベリフェリルラクトシド(収率25%, $\alpha : \beta = 1 : 3$)を得た。

産業上の利用可能性

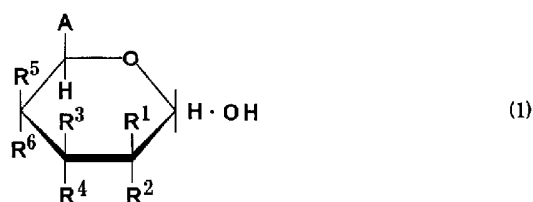
[0075] 本発明の効果・技術的優位性は、糖鎖工学において極めて重要な鍵化合物であるフェニルグリコシド誘導体を無保護糖から1段階で直接合成できる点にある。さらにフェノール性水酸基を有する化合物は、フェノール性水酸基を有する固体表面などのフェノール性水酸基を持つ高分子化合物であっても良く、本発明は糖鎖を導入した固体表面をもつ材料などの様々な糖鎖高分子材料を与えることができる。糖鎖チップの実用化のために重要である糖鎖の固定化が、本発明により達成でき、よって糖鎖チップを安価・容易に供給することができる。また、当該フェニルグリコシド誘導体は、糖供与体、糖受容体、酵素活性測定基質などの酵素基質、診断薬、医薬品、食品、化粧品などの添加剤などを含めた化合物の有用合成中間体として各種用途・製品に利用できる。

[0076] 本発明は、前述の説明及び実施例に特に記載した以外も、実行できることは明らかである。上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変及び変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

請求の範囲

- [1] 無保護糖とフェノール性水酸基を有する化合物を、光延試薬を用いて反応させることを特徴とするフェニルグリコシド誘導体の製造方法。
- [2] 該無保護糖が、下記一般式(1):

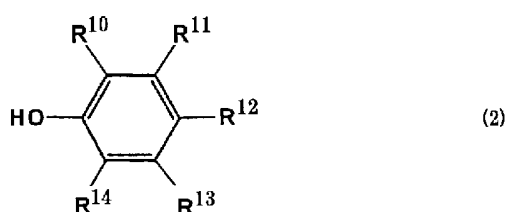
[数1]



(式中、AはH、COOH又は CH_2R^7 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、H、OH、 NHCOR^8 (R^8 は、H及び $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n=0\sim 5$)から選択される)、及び Y-R^9 (YはO又はNH又はSであり、 R^9 は単糖又はオリゴ糖の残基である)から選択され、但し、 R^1 と R^2 の少なくとも一方、 R^3 と R^4 の少なくとも一方、及び R^5 と R^6 の少なくとも一方はHである)

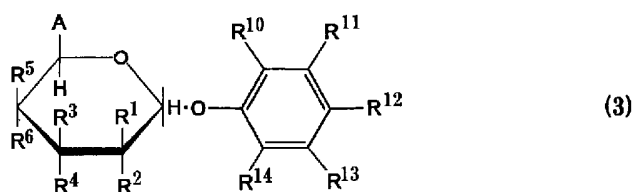
で示される無保護糖であり、該フェノール性水酸基を有する化合物が、下記一般式(2):

[数2]



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立に、H、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、OH、F、Cl、I、CHO、COOH、アルキル基、アルケニル基、高分子化合物残基等から選択されるか、あるいは隣接する二つの置換基は一緒にラクトン環となり、該置換基の結合するフェニル環と一緒に置換されていてもよいクマリン骨格を形成していてもよい)で示される化合物であり、該フェニルグリコシド誘導体が、下記一般式(3):

[数3]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴は、前記と同様である)
で示されるフェニルグリコシド誘導体であることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

- [3] 該光延試薬が、シアノメチレントリアルキルホスホラン、あるいはアゾジカルボキシレート化合物と第三級ホスフィンからなる脱水縮合剤であり、該アゾジカルボキシレート化合物が、一般式(4):

[数4]



(式中、R¹⁵及びR¹⁶は、同一又は異なってよく、独立に、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、ジアルキルアミノ基、少なくとも5員環のポリメチレンイミノ基、及びヒドロキシ基含有高分子から誘導された高分子アルコキシ基から選択されるか、あるいはR¹⁵及びR¹⁶は、一緒になってN,N'-ジアルキル置換アルキレンジアミノ基である)
で示されるアゾジカルボキシレートであり、該第三級ホスフィンが、一般式(5):

[数5]



(式中、R¹⁷及びR¹⁸は、同一又は異なってよく、独立に、アルキル基、アリール基、窒素含有複素環式基、ジアルキルアミノ置換アリール基、及びポリスチレンから誘導された残基から選択される)

で示されるトリ置換ホスフィンであることを特徴とする請求項1又は2に記載の製造方

法。

- [4] 該アゾジカルボキシレート化合物が、一般式(4)で示されるアゾジカルボキシレート(式中、 R^{15} 及び R^{16} は、OEt、ピペリジン($N(CH_2)_5$)、ジメチルアミノ($N(CH_3)_2$)、ベンジルオキシ(OCH_2CH_2)、イソプロポキシ($OCH(CH_3)_2$)、及びヒドロキシメチルポリスチレンより誘導されたアルコキシ基から選択されるか、 R^{15} と R^{16} とが一緒になり、N,N'-ジメチル置換エチレンジアミノ基を形成している)であり、該第三級ホスフィンが、一般式(5)で示されるトリ置換ホスフィン(式中、 R^{17} 及び R^{18} は、エチル、フェニル、n-ブチル、シクロヘキシル、n-ヘキシル、n-オクチル、2-ピリジル、4-ジメチルアミノフェニル、及びポリスチレン残基から選択される)であることを特徴とする請求項3に記載の製造方法。
- [5] 請求項2記載の無保護糖の R^9 における単糖及びオリゴ糖の構成糖が、アミノ糖、糖酸又はそれらの誘導体であることを特徴とする請求項2～4のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。
- [6] 還元末端の糖残基が上記一般式(1)として記載されている単糖の構造である二糖又はオリゴ糖であることを特徴とする請求項2～5のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。
- [7] 請求項2記載の無保護糖の R^9 における単糖が、D-グルコース、D-マンノース、D-ガラクトース、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセチル-D-マンノサミン及びそれらの誘導体であることを特徴とする請求項2～6のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。
- [8] 請求項2記載の無保護糖の R^9 におけるオリゴ糖が、(1)セロビオース、キトビオースに代表される同じ単糖が重合しているオリゴ糖や、(2)D-グルコース及びN-アセチル-D-グルコサミンから選択されるヘキソースと、D-ガラクトース及びD-グルクロン酸から選択されるヘキソースとからなる二糖単位の繰り返し構造を基本骨格とする誘導体、(3)N-結合型糖タンパク質を構成するオリゴ糖及び(4)それらの誘導体であることを特徴とする請求項2～7のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。
- [9] 請求項2記載の無保護糖が、下記(1)～(14):
 (1) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(2) $A:CH_2R^7$, $R^1:OH$, $R^2:H$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(3) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(4) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(5) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(6) $A:CH_2R^7$, $R^1:NHCOCH_3$, $R^2:H$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(7) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(8) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\alpha-D$ -グルコース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(9) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(10) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(11) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:O-\beta-D$ -ガラクトース, $R^4:H$, $R^5:OH$, $R^6:H$, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(12) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-N$ -アセチル-D-グルコサミン, $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(13) $A:CH_2R^7$, $R^1:H$, $R^2:NHCOCH_3$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:O-\beta-D$ -マンノース(3位及び6位が α マンノシル化), $R^7:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

(14) $A:H$, $R^1:H$, $R^2:OH$, $R^3:OH$, $R^4:H$, $R^5:H$, $R^6:OH$ である一般式(1)で示される無保護糖

の1つであることを特徴とする請求項2～8のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[10] フェノール性水酸基を有する化合物が、パラニトロフェノール、オルトニトロフェノール、4-メチルウンベリフェロン、又は主鎖あるいは側鎖にフェノール性水酸基を有する高分子化合物であることを特徴とする請求項1～9のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[11] 請求項2記載のフェノール性水酸基を有する化合物が、下記(15)～(18):

(15) $R^{10}:H, R^{11}:H, R^{12}:NO_2, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(16) $R^{10}:H, R^{11}:NO_2, R^{12}:H, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(17) $R^{10}:NO_2, R^{11}:H, R^{12}:H, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるフェノール性水酸基を有する化合物

(18) $R^{10}:H, R^{11}+R^{12}:-O-C(C=O)-CH=C(CH_3)-, R^{13}:H, R^{14}:H$ であるウンベリフェロン誘導体

の1つであることを特徴とする請求項2～10のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[12] 請求項2記載のアゾジカルボキシレートが、下記(19)～(23):

(19) $R^{15}:OEt, R^{16}:OEt$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(20) $R^{15}:OCH_2CH_2CH_3, R^{16}:OCH_2CH_2CH_3$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(21) $R^{15}:OCH(CH_3)_2, R^{16}:OCH(CH_3)_2$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(22) $R^{15}:ピペリジン(N(CH_2)_5), R^{16}:ピペリジン(N(CH_2)_5)$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

(23) $R^{15}:ジメチルアミノ(N(CH_3)_2), R^{16}:ジメチルアミノ(N(CH_3)_2)$ である一般式(4)で示される光延試薬の一部を構成するアゾジカルボキシレート

の1つであることを特徴とする請求項2～11のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

[13] 請求項2記載の第三級ホスフィンが、下記(24)～(32):

(24) $R^{17}:シクロヘキシル, R^{18}:フェニル$ である一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(25) R^{17} :Et、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(26) R^{17} :4-ジメチルアミノフェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(27) R^{17} :フェニル、 R^{18} :2-ピリジルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(28) R^{17} :n-ブチル、 R^{18} :n-ブチルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(29) R^{17} :シクロヘキシル、 R^{18} :シクロヘキシルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(30) R^{17} :n-ヘキシル、 R^{18} :n-ヘキシルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

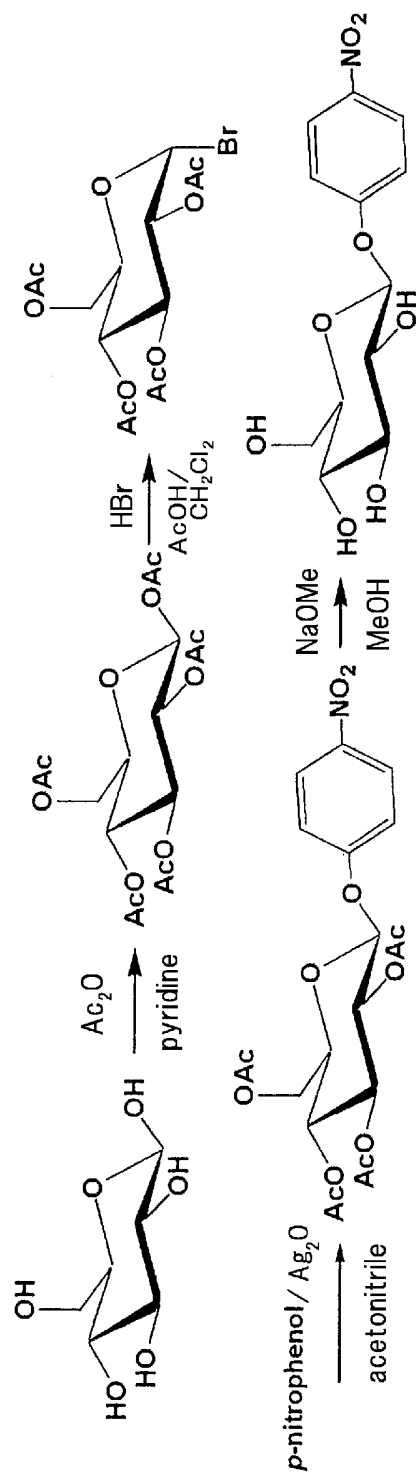
(31) R^{17} :n-オクチル、 R^{18} :n-オクチルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

(32) R^{17} :フェニル、 R^{18} :フェニルである一般式(5)で示される光延試薬の一部を構成する第三級ホスフィン

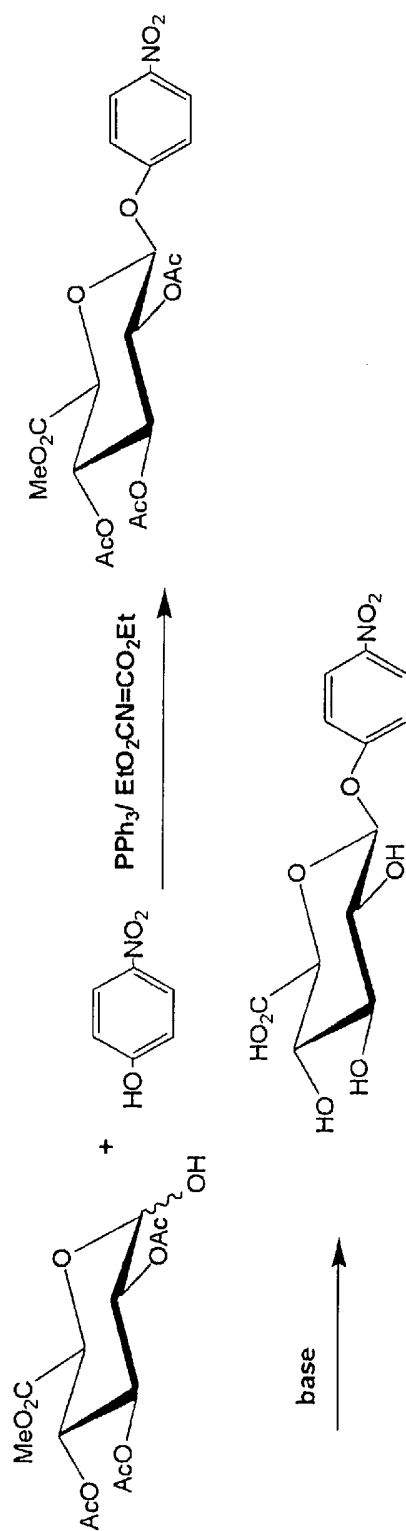
の1つであることを特徴とする請求項2～12のいずれか一記載のフェニルグリコシド誘導体の製造方法。

- [14] 請求項1～13のいずれか一に記載された製造方法で製造されたことを特徴とするフェニルグリコシド誘導体。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H15/203 (2006.01)

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)

C07H15/203 (2006.01)

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

CAPLUS (SYN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	ABBOTT, B.J. et al., GLUCOSYLATION OF MYCOPHENOLIC ACID BY STREPTOMYCES AUREOFACIENS, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1980, Vol.33, No.5, pages 506 to 509	14 1-13
X Y	KIESLICH, K. et al., Mikrobiologische Umwandlungen nichtsteroider Strukturen, VII, Mikrobielle Glucosiderung einer phenolischen Hydroxylgruppe, Chemische Berichte, 1976, Vol.109, No.6, pages 2259 to 2265	14 1-13
X Y	TOKUTAKE, S. et al., Glycosides Having Chromophores as Substrates for Sensitive Enzyme Analysis. I. Synthesis of Phenolindo phenyl- β -D-glucopyranosides as Substrates for β -Glucosidase, CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 1990, Vol.38, No.1, pages 13 to 18	14 1-13

☒ 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

11 October, 2005 (11.10.05)

Date of mailing of the international search report

25 October, 2005 (25.10.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016850

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BADMAN, G.T. et al., A novel synthesis of β -phenylglucuronides using the Mitsunobu reaction; an application of phenolic chromium tricarbonyl complexes, Journal of Organometallic Chemistry, 1990, Vol.388, Nos. 1 to 2, pages 117 to 121	1-13
Y	ROUSH, W.R. et al., A Highly Stereoselective Synthesis of Aryl 2-Deoxy- β -glycosides via the Mitsunobu Reaction, The Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.20, pages 5740 to 5742	1-13
Y	CHIBA, N. et al., Total Synthesis of Antibiotic Hygromycin A, The Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.9, pages 2976 to 2983	1-13
Y	BOUALI, A. et al., DERIVATISATION OF 1,3,4,6-TETRA-O-BENZOYL- α -D-FRUCTOFURANOSE AT THE ANOMERIC SITE: O-ALKYLATION, O-ACYLATION, O-ARYLATION, AMINATION AND SELENATION REACTIONS., Journal of Carbohydrate Chemistry, 1992, Vol.11, No.2, pages 159 to 169	1-13
Y	KOMETANI, T. et al., Boron Trifluoride Catalyzed Rearrangement of 2-Aryloxytetrahydropyrans: A New Entry to C-Arylglycosidation, SYNTHESIS, 1988, No.12, pages 1005 to 1007	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07H15/203 (2006.01)			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07H15/203 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005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 (SYN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y	ABBOTT, B. J. et al., GLUCOSYLATION OF MYCOPHENOLIC ACID BY STREPTOMYCES AUREOFACIENS, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1980, Vol. 33, No. 5, pages 506-509	14 1-13	
X Y	KIESLICH, K. et al., Mikrobiologische Umwandlungen nichtsteroider Strukturen, VII, Mikrobielle Glucosiderung einer phenolischen Hydroxylgruppe, Chemische Berichte, 1976, Vol. 109, No. 6, pages 2259-2265	14 1-13	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 11. 10. 2005		国際調査報告の発送日 25. 10. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	TOKUTAKE, S. et al., Glycosides Having Chromophores as Substrates for Sensitive Enzyme Analysis. I. Synthesis of Phenolindophenyl- β -D-glucopyranosides as Substrates for β -Glucosidase, CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 1990, Vol.38, No.1, pages 13-18	14 1-13
Y	BADMAN, G. T. et al., A novel synthesis of β -phenylglucuronides using the Mitsunobu reaction ; an application of phenolic chromium tricarbonyl complexes, Journal of Organometallic Chemistry, 1990, Vol.388, Nos.1-2, pages 117-121	1-13
Y	ROUSH, W. R. et al., A Highly Stereoselective Synthesis of Aryl 2-Deoxy- β -glycosides via the Mitsunobu Reaction, The Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.20, pages 5740-5742	1-13
Y	CHIBA, N. et al., Total Synthesis of Antibiotic Hygromycin A, The Journal of Organic Chemistry, 1991, Vol.56, No.9, pages 2976-2983	1-13
Y	BOUALI, A. et al., DERIVATISATION OF 1,3,4,6-TETRA-O-BENZOYL- α -D-FRUCTOFURANOSE AT THE ANOMERIC SITE : O-ALKYLATION, O-ACYLATION, O-ARYLATION, AMINATION AND SELENATION REACTIONS. , Journal of Carbohydrate Chemistry, 1992, Vol.11, No.2, pages 159-169	1-13
Y	KOMETANI, T. et al., Boron Trifluoride Catalyzed Rearrangement of 2-Aryloxytetrahydropyrans : A New Entry to C-Arylglycosidation, SYNTHESIS, 1988, No.12, pages 1005-1007	1-13