

(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
2018年7月5日(05.07.2018)



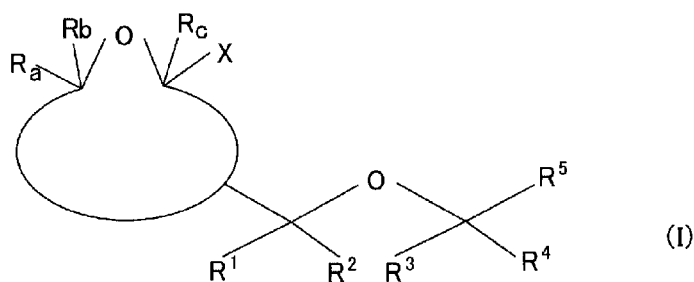
(10) 国際公開番号

WO 2018/124139 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 15/04 (2006.01) C07H 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/046800
- (22) 国際出願日: 2017年12月26日(26.12.2017)
- (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 2016-256943 2016年12月28日(28.12.2016) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人九州大学 (KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 Fukuoka (JP).
- (72) 発明者: 鳥飼 浩平(TORIKAI Kohei); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).
- (74) 代理人: 平井 安雄(HIRAI Yasuo); 〒8120011 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目20-1 大博多ビル10階 Fukuoka (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) Title: COMPOUND HAVING ALKOXYALKYL GROUP, PRODUCTION METHOD FOR ACETAL COMPOUND USING SAME, AND MEASUREMENT METHOD THEREFOR

(54) 発明の名称: アルコキシアルキル基を有する化合物およびそれを用いたアセタール系化合物の製造方法、ならびにその計測方法



(57) Abstract: Provided are: a compound that induces a new type of stereoselective reaction that exhibits stereoselectivity during carbohydrate chain synthesis and produces acetal compounds; a production method for an acetal compound (e.g. a compound having a 1,2-trans-glycoside bond) that exhibits a high diastereoisomer excess using said compound; and a measurement method therefor. A compound having an alkoxyalkyl group represented by general formula (I) induces a stereoselective reaction.

(57) 要約: 糖鎖合成において簡易に立体選択性を発現させうるアセタール系化合物が得られる新しいタイプの立体選択的反応を引き起こす化合物、さらにそれを用いた高いジアステレオマー過剰率を有するアセタール系化合物(例えば1,2-trans-グリコシド結合を有する化合物)の製造方法、ならびにその計測方法を提供する。アルコキシアルキル基を有する化合物は、以下の一般式(I)で表され、立体選択的反応を引き起こす。

WO 2018/124139 A1

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, 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).

規則4.17に規定する申立て：

- 一 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て（規則4.17(v)）

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

アルコキシアルキル基を有する化合物およびそれを用いたアセタール系化合物の製造方法、ならびにその計測方法

技術分野

[0001] 本発明はアルコキシアルキル基を有する化合物に関し、特に、高い立体選択性を発現させうる立体選択的反応を実現できる新規のアルコキシアルキル基を有する化合物およびそれを用いた1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物をはじめとするアセタール系化合物の製造方法、ならびにその計測方法に関する。

背景技術

[0002] 従来から、糖鎖合成における最重要課題は、所望の特性を有する化合物を得るために、糖鎖合成時の立体選択性を制御することにある。重要で代表的な糖鎖合成反応の1つとして、1,2-trans選択的グリコシル化反応が挙げられ、この反応により、医薬用組成物等の有用な化合物を得ることが可能となる。

[0003] 1,2-trans選択的グリコシル化反応を起こす際、例えば、2位にエカトリアルヒドロキシ基を有する糖に対する1,2-trans選択的グリコシル化反応の場合では、立体選択的反応を引き起こす化合物として、2位ヒドロキシ基にアシル系保護基を導入した糖供与体（グリコシルドナー）を用いることが一般的な手法となっている。この糖供与体（グリコシルドナー）を、糖受容体（グリコシルアクセプター）と反応させることによって、1,2-trans選択的グリコシル化を引き起こす。

[0004] 1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を得る際には、上述したアシル系保護基を用いることが、一般的な手法として定着している。

[0005] しかしながら、この方法では、分子内に他のアシル基を有するような糖の合成の場合には、同じアシル基であっても、糖の構成に必要なアシル基と、

保護基としてのアシル基とが同じ糖内に混在することから、上記の2位アシル系保護基の除去の方法やタイミング等に制約が生じ、場合によっては保護基の架け替えも必要となり、最終生成物を得るための反応工程数が増加し、結果として、合成効率が低いものにとどまっている。

[0006] 従来の立体選択的反応を引き起こす化合物に関する技術としては、2-O-(2-ニトロベンジル)基や2-O-(2-シアノベンジル)基のような配位性置換基を有するベンジル基を保護基とするグリコシルドナーを用いることによって、立体選択的なグリコシル化反応を起こして機能性アセタール系化合物を得ることを狙いとする技術が提案されている（例えば、非特許文献1参照）。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1: Buda, S. et al. J. Org. Chem. 2015, 80, 770-780.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、従来の立体選択的反応を引き起こす化合物（例えばグリコシルドナー）については、例えば、非特許文献1に示される、配位性置換基を有するベンジル基が知られているが、保護基の安定性が低く、機能性アセタール系化合物を得るために必要な合成過程（例えばヒドリド還元等）に耐えられないか、もしくは当該過程を回避するために、工程数を犠牲にして穏和な条件を選択せざるをえないという課題があった。

[0009] さらに、糖鎖合成において、1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を合成する際には、上述したようにアシル系保護基を用いて立体選択的グリコシル化反応を引き起こすことが一般的な手法として定着しているものの、アシル系保護基により立体選択的グリコシル化反応を引き起こそうとする場合には、多段階の反応工程が必要となり、個々の反応条件の制御もシビアとなって、結果として、低効率で合成コストの高いものとなっている。

[0010] これを克服するために、異なる脱離基を有する複数のドナーやアクセプターを用いるという手法もあるが（例えば最初の糖としてチオ糖を使い、次の糖としてフッ化糖を使い、さらに次の糖としてトリクロロアセトイミデート（ $\text{OC}(\text{CCl}_3)\text{NH}$ ）基を脱離基に持つ糖を使うなど）、種々の脱離基のうち所望とする脱離基のみを選択的に除去する必要があり、そのため複数の活性剤を用意することや、多段階反応を進行させるために逐次化学反応の進行と停止を繰り返して行うことが要求され、多段階で化学反応の制御が必要となるという煩雑なものとなり、複数の反応を最後まで完結させるまでの時間も多大に要し、依然として合成コストが高いものとなっている。

[0011] そのため、例えば、同じ活性化剤、同じ脱離基を使用して、1, 2-trans-グリコシド結合を複数有する化合物を連続的に得られるような簡便で効率的な合成手法が望まれているものの、現状では、そのようなものは糖鎖合成の分野において概念すら存在していない。そのため、そのような1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を高精度かつ簡便に計測する手法も、当然に、概念すら存在していない。

[0012] 本発明では、上記課題を解決すべく、糖鎖合成において簡易に立体選択性を発現させうる新しいタイプの立体選択的反応を引き起こす化合物、さらにそれを用いた高いジアステレオマー過剰率を有する化合物（例えば1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物）の製造方法、ならびにその計測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

[0013] 本発明者は、鋭意研究の結果、ある種のアロキシアシル基を特定の位置に含む単糖類またはオリゴマーが、グリコシル反応において優れた立体選択性を発揮することを新たに見出し、高いジアステレオマー過剰率を有する化合物が簡易に得られる新しいタイプの立体選択的反応を引き起こす化合物として、アロキシアシル基を有する化合物を導き出した。さらに、当該アロキシアシル基を有する化合物に備わった特筆すべき反応の性質も新たに見出し、特に糖鎖合成においてこれまでに無い着想で1, 2-trans-グ

リコシド結合を複数有する化合物（例えば、1, 2-trans-グリコシド結合を2箇所有するトリサッカライドなど）をワンポット合成 (One-pot synthesis) で得ることが可能となるという極めて効率的な新規の合成手法も新たに導き出した。さらに、そのようなアルコキシアルキル基を有する化合物から得られた高いジアステレオマー過剰率を有する化合物を極めて高精度かつ簡便に計測できる新たな手法も見出した。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明に係るその他の実施形態に係る計測方法を説明する説明図 (a)、比較例 (b)、および好適な計測方法を説明する説明図 (c) を示す。

[図2]本発明に係るその他の実施形態に係る計測方法に係るNMR測定結果の一例およびその説明図を示す。

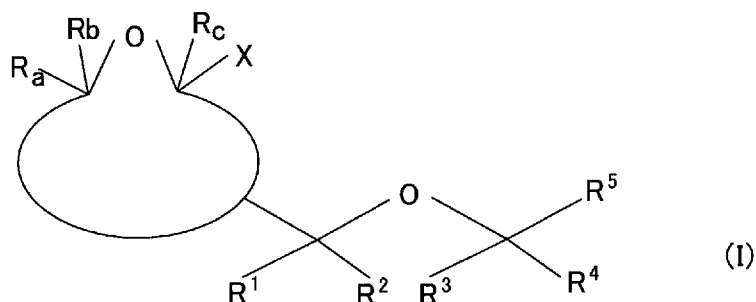
[図3]本発明に係るその他の実施形態に係る計測方法に係るNMR測定結果の一例およびその説明図を示す。

[図4]本発明に係るその他の実施形態に係る計測方法に係るNMR測定結果の一例およびその説明図を示す。

[図5]本発明に係るその他の実施形態に係る計測方法に係るNMR測定結果の一例およびその説明図を示す。

[0015] すなわち、本発明に係るアルコキシアルキル基を有する化合物は、以下の一般式 (I) で表される。

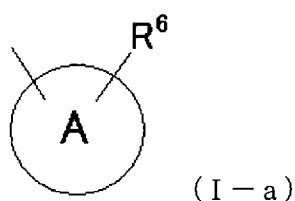
[0016] [化1]



[0017] 上記式中、Ra、Rb、およびRcは、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、

カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたもの等でもよく、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、 R^5 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式（I-a）で表される官能基であり、Xは、脱離基である。

[0018] [化2]

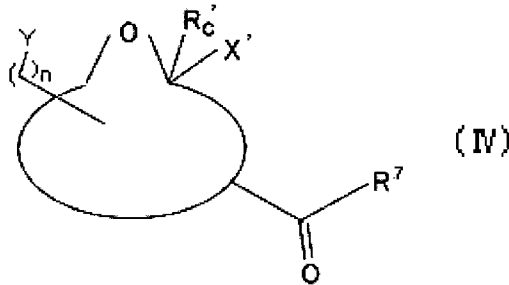


[0019] 上記一般式（I-a）中、上記のAは、環数1～5の環構造が形成されていることを表し、当該単環もしくは多環式構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでもよく、 R^6 は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である。すなわち、このAを含んで表される環構造としては、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロペンタン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、ピリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロール、フラン、テトラヒドロピラン、ナフタレン、アントラセン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン環などが挙げられる。また、このアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて、高いジアステレオマー過剰率を有するアセタール系化合物を製造する方法も提供される。

[0020] さらに、そのアセタール系化合物を製造する方法のうち特に、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物と、以下の一般式（IV）で表されるアシル基を有する化合物の混合物を、活性化剤の存在下で反応させることで、以下の一般式（V）で表されるアセタール系化合物を選択的に生成するアセタール系化合物の製造方法も提供され、特に糖鎖合成に適用した際には、1, 2-trans-グリコシド結合を複数有する化合物（例えば、

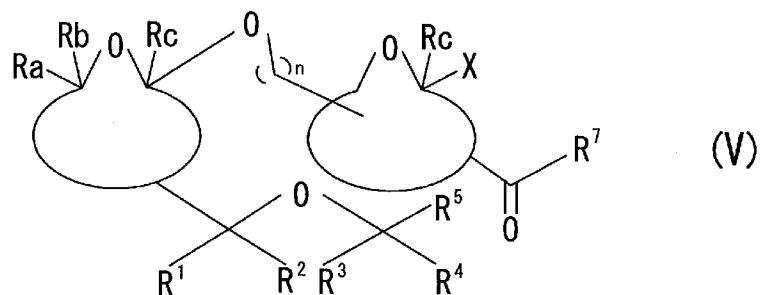
1, 2-trans-グリコシド結合を2箇所有するトリサッカライドなどを、従来の糖鎖合成では成し得なかったワンポット合成 (One-pot synthesis) によって、極めて簡便に得ることが実現される。

[化3]



[0021] 上記一般式 (IV) 中、R^{c'} は、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、R⁷ は、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、アリール基であり、n は、0 以上の整数であり、X' は、脱離基であり、Y は、ヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、または炭素求核剤である。

[化4]



[0022] 上記一般式 (V) 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^a、R^b、R^c、R^{c'}、X、X'、および n は、上記一般式 (I) および (IV) の定義と同じである。

発明を実施するための形態

[0023] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物は、上述の一般式 (I) で表される。上記 R¹、R²、R³、R⁴、および R⁵ は、上述したアルキ

ル基であってもよいが、入手の容易さ及び取り扱いの容易さから、上記R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は水素であることが好ましい。また、R^a、R^b、およびR^cは、上述した、低級アルキル、アルケニル、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたもの等でもよいが、入手の容易さ及び取り扱いの容易さから、水素であることが好ましい。

[0024] 低級アルキル基としては、特に限定されないが、例えば、炭素数1～10のアルキル基を用いることができる。

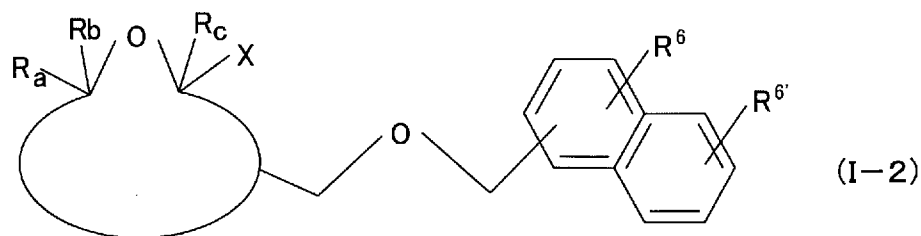
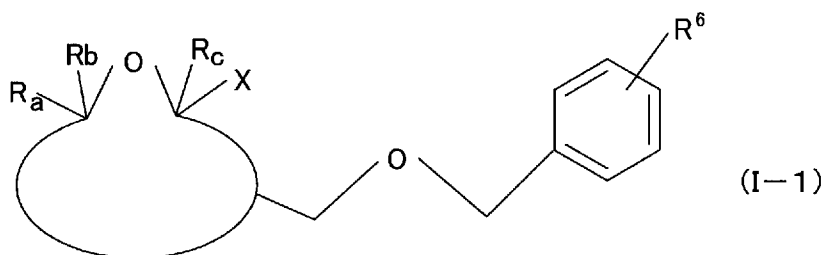
[0025] Xは、脱離基であれば、特に限定されないが、例えば、SP₃基、トリクロロアセトイミデート(OC(CCl₃)NH)基、フッ素原子、臭素原子を用いることができ、より好ましくは、SP₃基、トリクロロアセトイミデート基、フッ素原子であり、特にSP₃基が好適である。

[0026] R⁵は、上記の一般式(I-a)で表される官能基とすることができる。この一般式(I-a)においては、上記のAは、環数1～5の環構造から形成されるものであり、例えば、複数環から成る環構造も含まれるが、この他にも、例えば、環数が1の場合には、ベンジルオキシメチル(BOM)基のように、ベンゼン環のみの単環性構造やチオフェン環のみの単環性構造も含まれる。

[0027] 上記のアルコキシアルキル基は、好ましくは、以下の化学式(I-1)に示すベンジルオキシメチル(BOM)誘導体であるもの、および以下の化学式(I-2)に示すナフチルメトキシメチル(NAPOM)誘導体であるものが挙げられる。

[0028]

[化5]

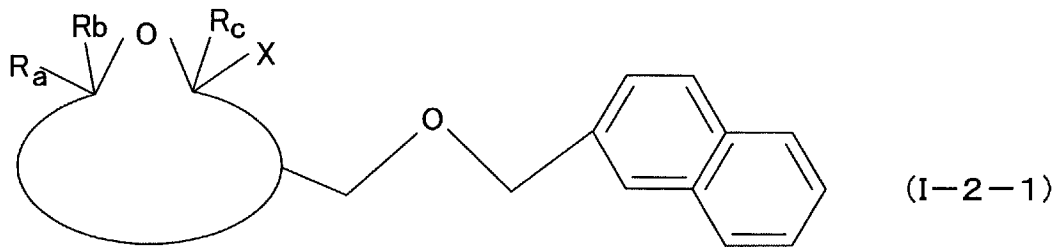
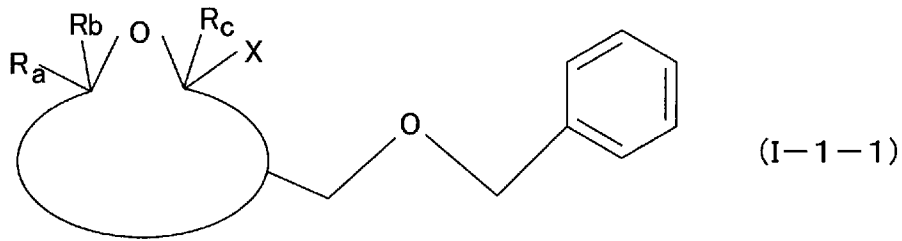


[0029] 上記の化学式 (I-2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体については、ナフチル基の2つの環について、各々の環で、同じ官能基によって置換されていてもよいし、各々の環で、異なる官能基によって置換されていてもよい。すなわち、上記一般式 (I-2) 中、 R^6 と $R^{6'}$ は、各々独立して、水素原子、または、炭素数1~3の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基である。

[0030] このような好適なアルコキシアルキル基の一例としては、以下の化学式 (I-1-1) で示すベンジルオキシメチル (BOM) や、以下の化学式 (I-2-1) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) が挙げられる。

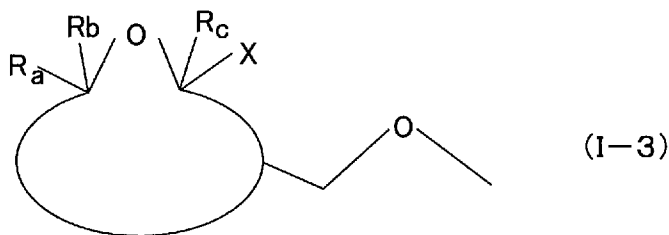
[0031]

[化6]



[0032] この他にも、上記のアルコキシアルキル基として、上記のR⁵が、水素原子であるものを用いることができ、そのような一例として、以下の化学式（I-3）で示すメトキシメチル基（MOM）を用いることも可能である。

[0033] [化7]



[0034] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物を得る方法としては、特に限定されないが、例えば、単糖類またはオリゴマーに対して、アミン存在下で、前記アルコキシアルキル基を含む化合物（アルコキシアルキル基導入剤）と反応させることによって得ることができる。

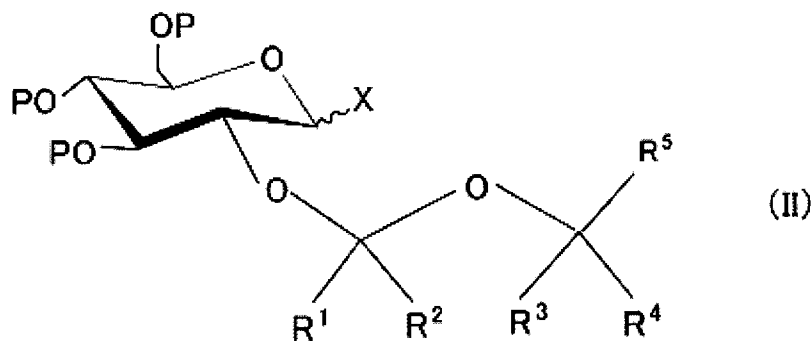
[0035] 上記の単糖類またはオリゴマーとしては、特に限定されず、例えば、1位と5位の炭素原子間または2位と5位の炭素原子間に酸素原子が存在するものを用いることができ、例えば、グルコース、ガラクトース、アロース、タロース、グロース、アルトロース、マンノース、イドース、グルクロン酸、イズロン酸、およびフコースを挙げることができ、この他にも、リボース、

アラビノース、キシロース、リキソース、リブロース、キシロースなどの五炭糖なども挙げることができ、所望の用途（合成対象）に応じて、任意に選択することができる。

[0036] なお、本実施形態では、上記の単糖類またはオリゴマーに限定されず、この他にも、糖鎖に近い構造を持つ天然物に対しても、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物を適用することが可能である。

[0037] 例えば、当該単糖類がグルコースの場合を例示すると、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物は、グリコシルドナーとして、以下の一般式（II）のように示される。

[0038] [化8]

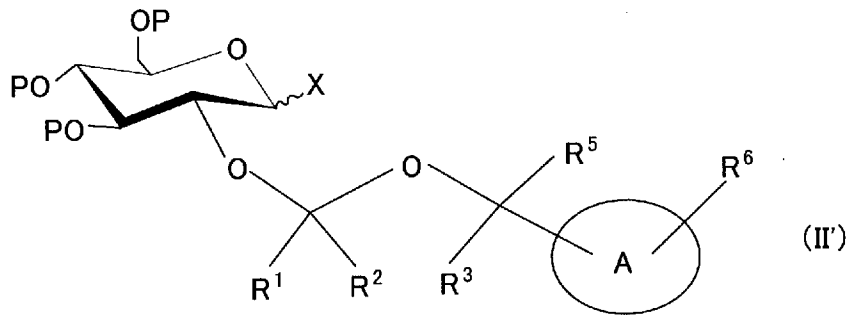


[0039] 上記の一般式（II）中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、上記の定義と同じであり、Pは、任意の保護基、もしくは水素であり、好ましくは保護基である。

[0040] この単糖類がグルコースである場合において、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物であるグリコシルドナーは、好適なものとして、以下の一般式（II'）で表される。

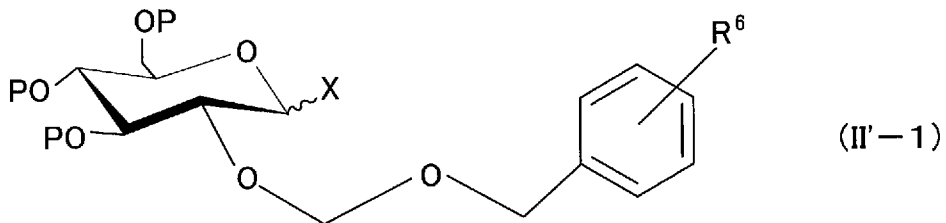
[0041]

[化9]

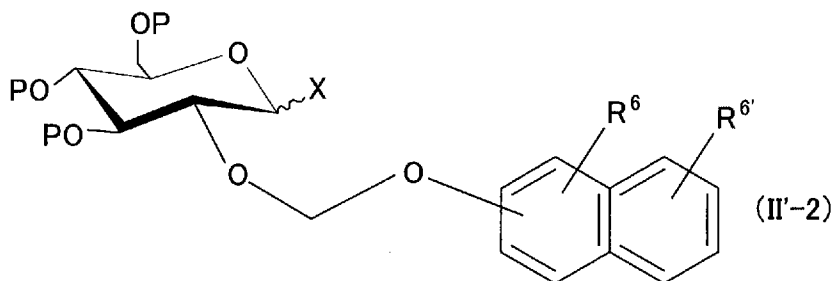


[0042] このようなことから、本実施形態に係るグリコシルドナーは、好適な一例として、上記のアルコキシアルキル基が、以下の化学式 (II' - 1) に示すベンジルオキシメチル (BOM) 誘導体であるもの、および以下の化学式 (II' - 2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体であるものが挙げられる。

[0043] [化10]



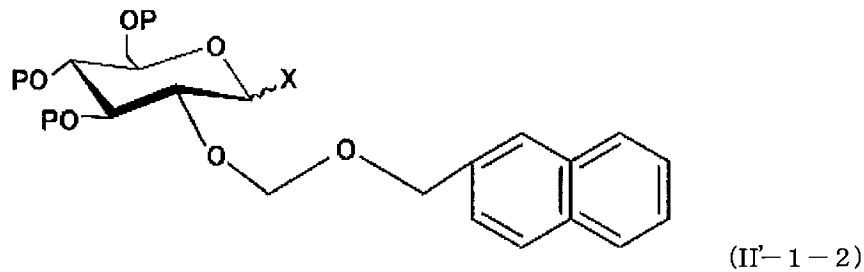
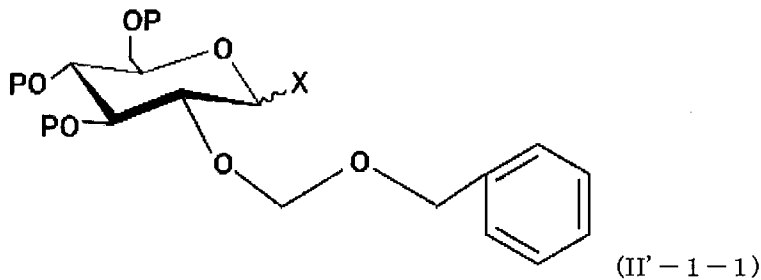
[0044] [化11]



[0045] 上記一般式 (II' - 2) 中、 R^6 と $R^{6'}$ は、上述したように、各々独立して、水素原子、または、炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基である。

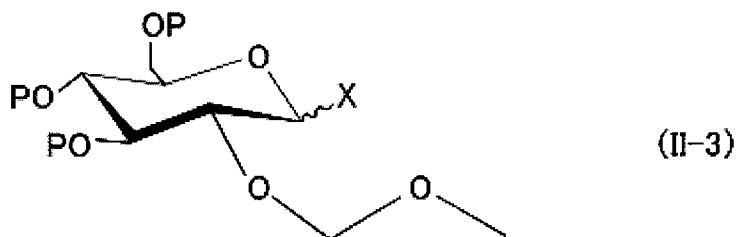
[0046] また、このような本実施形態に係る好適なグリコシルドナーの一例としては、上記のアルコキシアルキル基が、以下の化学式 (II' - 1 - 1) に示すベンジルオキシメチル (BOM) であるもの、および以下の化学式 (II' - 1 - 2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) であるものが挙げられる。

[0047] [化12]



[0048] この他にも、本実施形態に係るグリコシルドナーは、上記のアルコキシアルキル基として、上記の R⁴ として、水素原子であるものを用いることができ、例えば、以下の化学式 (II-3) で示すメトキシメチル基 (MOM) を用いることも可能である。

[0049] [化13]



[0050] このような本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物（例えばグリコシルドナー）は、活性化剤の存在下でアクセプター（例えばグリコシルアクセプター）と反応させ、当該反応により、このアルコキシアルキル

基を有する化合物に含まれるアルコシアルキル基が隣接基として作用（隣接基関与）し、アセタール系化合物（例えばグリコシド化合物）を生成することができる。

[0051] このアセタール系化合物とは、 $C-O-C-O-C$ 結合を有する化合物群の総称であり、このような結合が含まれる化合物や群であれば、特にその種類は限定されない。その一例としては、糖類が挙げられるが、その置換位置も特に限定されるものではない。このアセタール系化合物が、例えば糖類であれば、前記アルコシアルキル基は、グルコースの2位ヒドロキシ基を置換することもできるがこれに限定されることはなく、この他にもグルコースの6位やガラクトースの4位を置換することもでき、すなわち単糖類（もしくはオリゴマー）の様々なヒドロキシ基上で、隣接基関与基となり得る。さらに、五炭糖や、糖鎖に近い構造を持つ天然物等も、このアセタール系化合物の対象として含まれる。

[0052] なお、このアセタール系化合物は、上述したように $C-O-C-O-C$ 結合を有する化合物群の総称であることから、所謂純粋なアセタールのみに限定されるものではなく、本実施形態に係るアルコシアルキル基を有する化合物（例えばグリコシルドナー）由来の脱離基Xが種々の官能基や原子に置換された化合物等も含まれる。例えば、このアセタール系化合物としては、上述した脱離基Xが窒素、水素、硫黄、または炭素で置換された化合物等も含まれるものであり、換言すると、各々、O,N-アセタール（アミナール）、エーテル（所謂還元的エーテル化反応に拠る）、O,S-アセタール（混合チオアセタール）、またはエーテル（所謂C-グリコシル化反応に拠る）等の化合物も含まれる。

[0053] なお、このアセタール系化合物に含まれる $C-O-C-O-C$ 結合を構成するこの3つの炭素原子は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、シアノ基などの各種の炭素置換基で置換されていてもよく、また水素が結合した無置換のものでもよい。さらに、このアセタール系化合物の環上には、このような炭素置換基

やその他の種々の置換基が含まれていてもよく、特に限定されるものではない。

[0054] この隣接基関与とは、反応中心に近接する官能基が、反応中心に配位する等により反応速度および選択性に重要且つ多大な影響を及ぼすことを意味する。

[0055] この活性化剤とは、広義に反応を活性化させるものであれば、特に限定されず、例えば、求電子作用によって酸化剤として反応を活性化させるものや、触媒的な役割によって、反応を活性化させるものも、活性化剤として含まれる。この活性化剤は、1種類のものを用いることもできるが、複数種類のもを併用することもでき、例えば、前記酸化剤として作用するものと、前記触媒的な作用をするものとを組み合わせることによって、その活性化作用を重畳的に増大させることもできる。

[0056] このような活性化剤としては、特に限定されるものではなく、どのような活性化剤を用いても高い選択性でグルコシル化合物が得られるが、例えば、金属トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、およびジメチル硫酸などの低級アルキル硫酸エステル、N-ヨードスクシンイミド (NIS) や塩化ヨウ素 (ICl) など、I⁺供与剤を用いることができる。

[0057] また、グリコシル化反応における出発原料 (グリコシルドナー) に対する生成物の割合を増大させるという観点からは、より多量の塩化ヨウ素 (ICl) を用いることが好ましい。また、スクシンイミド骨格を持つ化合物を用いることが好ましく、例えば、N-ヨードスクシンイミド (NIS)、N-ブロモスクシンイミド (NBS)、N-クロロスクシンイミド (NCS) を用いることができ、特に反応性の高さから、N-ヨードスクシンイミド (NIS) を用いることが好ましい。

[0058] このような活性化剤のより好適な組み合わせとしては、トリフルオロメタンスルホン酸インジウム (In(OTf)₃) とN-ヨードスクシンイミド (NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸インジウム (In(OTf)₃) と

塩化ヨウ素 (ICl)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) と N-ヨードスクシンイミド (NIS) などの組み合わせが挙げられ、中でも高い反応性を得るという点から、 -78°C でも I^+ を発生させることが出来る $\text{ICl}-\text{In}(\text{OTf})_3$ の組み合わせが好適であり、より基質の分解を抑制できるという点から、よりマイルドな $\text{NIS}-\text{In}(\text{OTf})_3$ を、 $-40\sim-10^{\circ}\text{C}$ 付近で使用するのが特に好ましい。

[0059] また、反応に用いる溶媒については、極性溶媒でも非極性溶媒でもよく、特に限定されないが、非プロトン性溶媒を用いることが好ましく、例えば、ジクロロメタン(CH_2Cl_2)、プロピオニトリル(EtCN)、ヘキサン (C_6H_{14})、メチルターシャリーブチルエーテル($^t\text{BuOMe}$)などが挙げられる。これらの溶媒は、1種類のみ用いることも可能であり、また、複数同時に用いることも可能である。高い収率が得られ易いという点から、溶媒の極性が低いことが好ましく、このような溶媒として、例えば、ジクロロメタン(CH_2Cl_2)とヘキサン (C_6H_{14}) の2種類を併用することが好ましい。

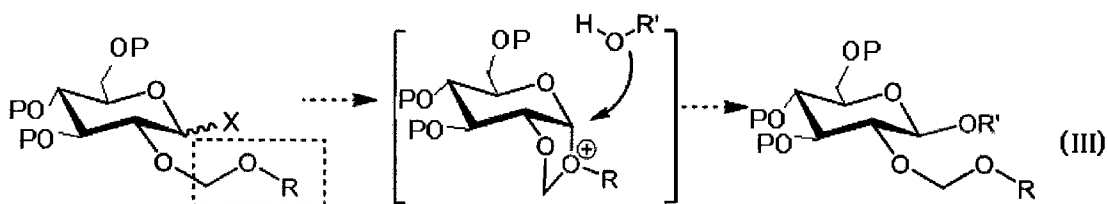
[0060] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物 (例えばグリコシルドナー) と反応するアクセプター (例えばグルコシルアクセプター) は、特に限定されず、各種の糖類、アルコール、フェノール、チオール、アミン、その他の求核剤 (例えば、炭素求核剤など) を用いることが可能である。このような糖類としては、例えば、グルコース、ガラクトース、アロース、タロース、グロース、アルトロース、マンノース、イドース、グルクロン酸、イズロン酸、およびフコースを挙げることができ、また、これらの糖類は、無置換のものを用いることもできるが、その一部がアルキル基 (例えばメチル基) やフェニル基 (例えばベンジル基) によって置換されたものを用いることもでき、所望の用途 (合成対象) に応じて、任意に選択することができる。

[0061] このような糖類の他にも、アルコールをアクセプター (例えばグルコシルアクセプター) として用いることも可能である。このようなアルコールとしては、例えば、3-フェニル-1-プロパノール、3-フェニル-1-ブタ

ノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、1-フェニル-1-プロパノール、1-フェニル-2-プロパノール、2-フェニル-1-プロパノール、2-フェニル-2-プロパノール、1-フェニル-2-ブタノール、2-フェニル-1-ブタノール、2-フェニル-2-ブタノール、4-フェニル-1-ブタノール、5-フェニル-1-ペンタノール、6-フェニル-1-ヘキサノール等のアラルキルアルコールが挙げられる。

[0062] 上記のような活性化剤、溶媒、およびアクセプター（例えばグリコシルアクセプター）を用いて、当該単糖類がグルコースの場合で例示すると、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物の一例であるグリコシルドナーからグリコシド化合物を生成する反応は、以下の反応式（III）として示される。当該反応過程の中間体として、グルコースの1位と2位炭素間に酸素原子を2つ含む5員環が、反応過程の中で一時的に形成されている（隣接基関与がある）ものと推察される。

[0063] [化14]

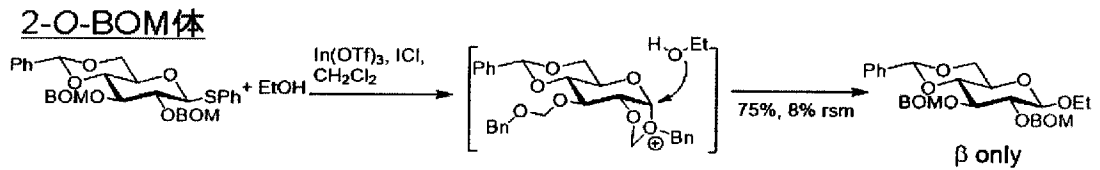


[0064] 上記の反応によって、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物（例えばグリコシルドナー）から得られるアセタール系化合物（例えばグリコシド化合物）は、極めて高いジアステレオマー過剰率を有していることが確認されている（後述の実施例参照）。

[0065] 例えば、後述の実施例1で確認されたように、本実施形態に係るグリコシルドナー（実施例における一例としては2-O-BOM体）では、極めて高いβ選択性（β型のみ生成が確認された）でグリコシル化反応が進行しており、反応過程の中間体を含めて、以下の反応が引き起こされたものと推察される。

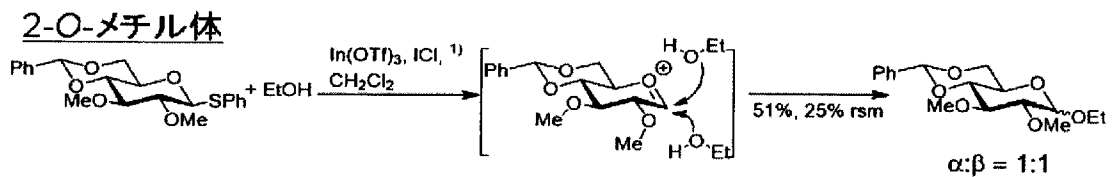
[0066]

[化15]



[0067] これに対して、例えば、後述の実施例1で確認されたように、比較例のグルコシルドナー（実施例における一例としては2-O-メチル体）では、非立体選択的（ $\alpha : \beta = 1 : 1$ ）にグリコシル化反応が進行したことから、反応過程の中間体を含めて、以下の反応が引き起こされたものと推察される。

[0068] [化16]



[0069] 1) Salmasan, M. R.; Manabe, Y.; Kitakami, Y.; Chang, T.; Fukase, K. Chem. Lett. 2014, 43, 956-958.

[0070] このように優れた立体選択性を奏するメカニズムは未だ詳細には解明されていないが、前記反応過程の中間体として、単糖類またはオリゴマー（例えばグルコース）の2位ヒドロキシ基に置換されたアルコキシアルキル基が隣接基として作用し、この隣接基関与によって、上述したようにアルコキシアルキル基から極めて嵩高い5員環が一時的に形成され、この5員環が強い立体障害となって、求核剤の下部（ α 側）からの攻撃をブロックするため立体選択性を生じやすい、つまり β 側からの求核剤の接近が有利な状態が形成されているものと推察される（これに対して、非立体選択的（ $\alpha : \beta = 1 : 1$ ）にグリコシル化反応が進行した比較例の2-O-メチル体では、このような5員環が形成されていないものと推察される）。そして、この隣接基関与による嵩高い5員環の存在下で、グルコシルアクセプターと反応することによって、極めて高い立体選択性が得られているものと推察される。

[0071] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物（例えばグリコシ

ルドナー)は、上述のように、極めて高いジアステレオマー過剰率を有するアセタール系化合物(例えばグリコシド化合物)を得ることができ、さらに、この得られたアセタール系化合物(例えばグリコシド化合物)を各種の酸等と反応させて、前記アルコキシアルキル基を除去することも可能である。酸等としては、塩酸やp-トルエンスルホン酸等のプロトン酸や、トリフルオロボラン、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド等のルイス酸を用いることができ、特に取り扱いの容易さから、塩酸を用いることが好ましい。またアルコキシアルキル基が、BOM基やNAPOM基の場合、加水素分解やDDQ等による酸化的除去も可能である。

[0072] このアルコキシアルキル基の除去は、従来のアシル系保護基の除去とは異なり、出発原料である単糖類またはオリゴマーに、エステル部位が存在した場合やアシル基が存在した場合であっても、必要な反応工程数を増やすことなく、簡易に除去することができる。

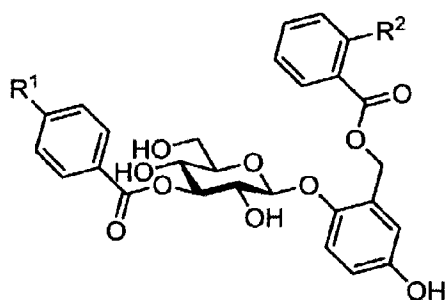
[0073] また、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物(例えばグリコシルドナー)から引き起こされる立体選択性については、アルコキシアルキル基を有する化合物(例えばグリコシルドナー)を構成する前記アルコキシアルキル基で置換された母体(例えば単糖類またはオリゴマー)の種類に応じて、 α 型(α 選択性)や β 型(β 選択性)など、様々な立体選択性が発揮される。例えば、アルコキシアルキル基を有する化合物がグリコシルドナーであって、前記アルコキシアルキル基で置換された母体が単糖類のグルコースである場合には、アルコキシアルキル基が、グルコースの2位に導入されれば β 選択性が得られ、マンノースの2位や、グルコースの6位に導入されれば α 選択性が得られる。

[0074] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物(例えばグリコシルドナー)から得られるアセタール系化合物(例えばグリコシド化合物)は多岐にわたる。その一例として、Symponosideや、Belallosideのようなグリコシド、およびそれらの誘導体が挙げられる。

[0075] Symponosideとは、以下の化学式で示され、インド産薬用植物シンプロコス

・ラケモーサ (*Symplocos racemosa*) から単離・構造決定されたグリコシドであり、ホスホジエステラーゼおよびチミジンホスホリラーゼに対し阻害活性を示すことが報告されていることから、将来的に優れた薬剤となる可能性が期待されているが、現状では、天然から得られる量が限られており (40 kg の乾燥植物体からわずか 18.6 mg しか得られない)、薬学的研究は立ち遅れている。

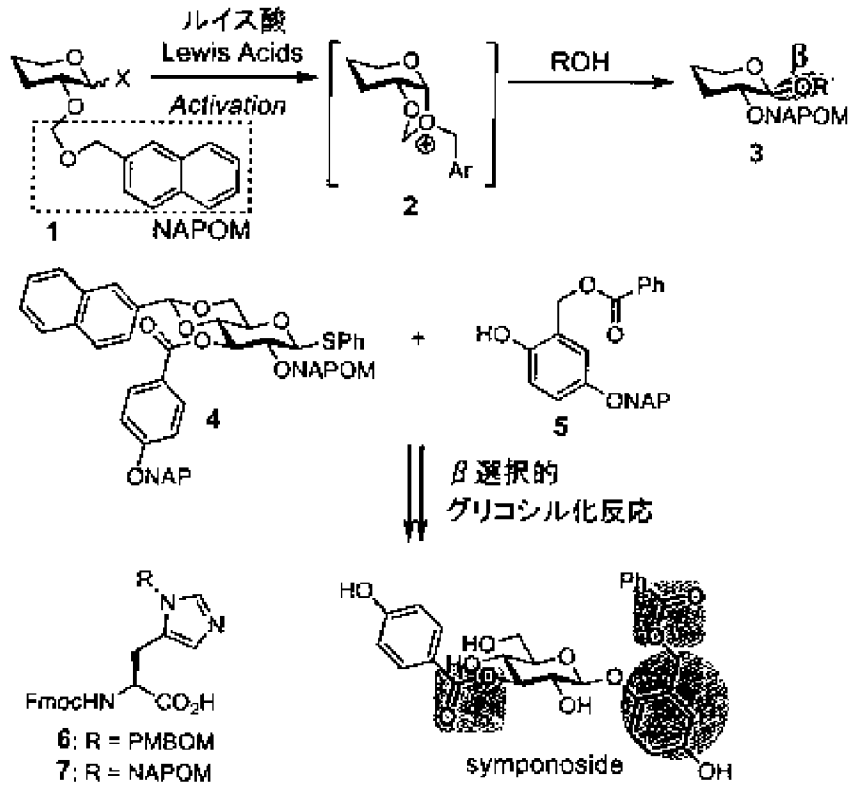
[0076] [化17]



[0077] このような中、本実施形態に係るグリコシルドナーを用いれば、以下の反応によって、 β 選択性グルコシド化反応が容易に引き起こされることから、従来は合成が困難であった Symponoside が、極めて簡易に製造できるという特筆すべき優れた効果が発揮される。

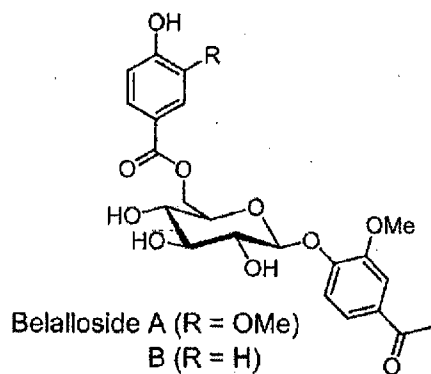
[0078]

[化18]



[0079] また、上述のBelallosideとは、以下の化学式で示され、タイ産薬用植物ベラムカンダ・シネンシス L (*Belamcanda sinensis* L) の根から単離・構造決定されたグリコシドであり、扁桃炎や咽頭炎に対する薬効があるとされているが、現状では、天然から得られる量が限られている（1 kg の根からわずか 1.5 mg しか得られない）。

[0080] [化19]



[0081] 本実施形態に係るグリコシルドナーを用いれば、β 選択的グリコシル化反

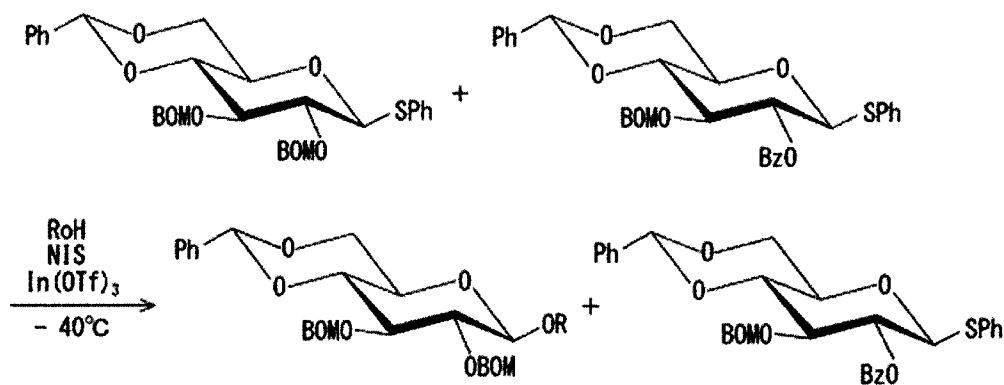
応が容易に引き起こされることから、従来は合成が困難であったBelallosideが、極めて簡易に製造できるという特筆すべき優れた効果が発揮される。

[0082] この他にも、本実施形態に係るグリコシルドナーは、各種の有用な化合物の合成（天然有機化合物も含む）に適用することができ、そのうちの一例として、例えば、本実施形態に係るグリコシルドナーを用いて、文献（Machida, K. et al., M. Phenolic Compounds of the Leaves of *Catalpa ovata* G. Don. Natural Medicines, 2001, 55, 64-67.）で示される植物 *Catalpa ovata* から単離された β -D-グルコピラノシド（現在までに、人工的に化学合成された事例は知られていない）が全合成できることを本発明者は確認している（後述の実施例参照）。

[0083] （さらなる実施形態）

さらに、本発明者が確認したところに拠れば、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物が、従来のアシル基を有する化合物よりも速くグリコシル化反応を受けることが、以下の化学反応によって、確認されている。

[化20]



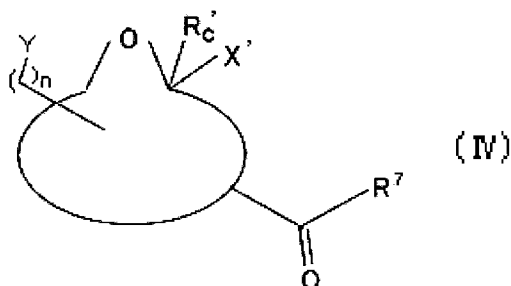
[0084] この事実によれば、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物と、従来のアシル基を有する化合物を混合し、活性化剤を加えることによって、前者のみを活性化し、前者基質にのみ 1, 2-trans-グリコシル化（例えば、グルコースの β 選択的グリコシル化反応も含まれる）を進行させることができる。

[0085] 上記の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物の反応は、従来のアシル基を有する化合物よりも速く進行する。

[0086] 上記の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物と、従来のアシル基を有する化合物とを混合し、活性化剤を加えることによって、アルコキシアルキル基を有する化合物のみを活性化し、アルコキシアルキル基を有する化合物の基質にのみ立体選択的な反応をおこすことが実現できるものとなる。

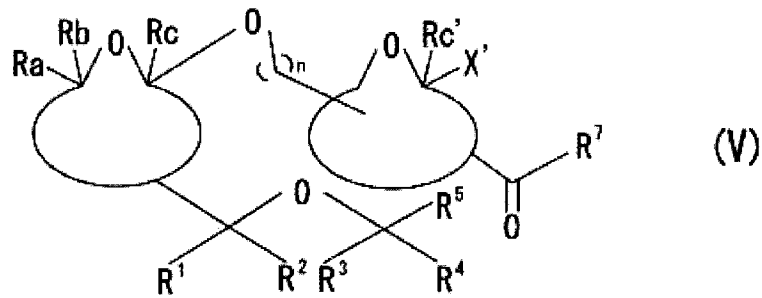
[0087] かくして、本発明に係るさらなる実施形態としては、上記の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物と、以下の一般式 (IV) で表されるアシル基を有する化合物の混合物を、活性化剤の存在下で反応させることで、以下の一般式 (V) で表されるアセタール系化合物を選択的に製造する方法が挙げられる。

[化21]



[0088] 上記一般式 (IV) 中、 R^c は、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、 R^7 は、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、アリール基であり、 n は、0以上の整数であり、 X' は、脱離基であり、 Y は、ヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、または炭素求核剤である。

[化22]



[0089] 上記一般式 (V) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 $R_{c'}$ 、 X 、 X' 、および n は、上記一般式 (I) および (IV) の定義と同じである。

[0090] 本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物は、上述の一般式 (I) で表される。

[0091] また、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物と反応させる上記一般式 (IV) で表されるアシル基を有する化合物については、従来から公知のものを特に制限なく適用することができ、上記 R^7 は、上述した水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であってもよいが、取り扱いの容易さからフェニル基であってもよい。上記 R^7 がフェニル基の場合には、上記 R^7 はベンゾイル基 (Bz) を構成する。

[0092] 上記一般式 (IV) 中の $R_{c'}$ は、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、特に限定されない。

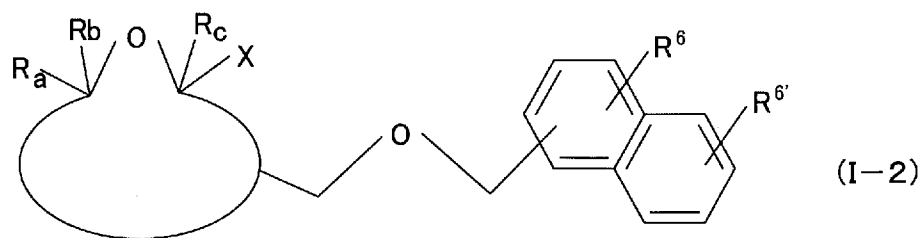
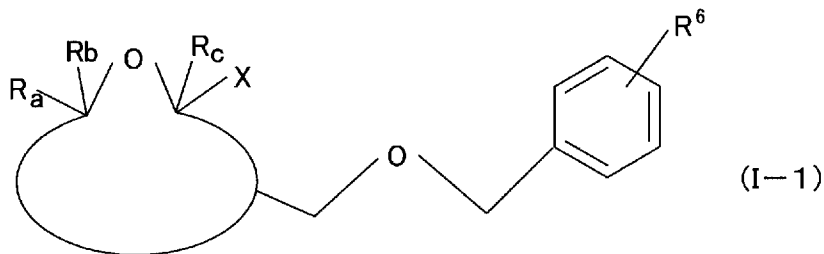
[0093] 上記一般式 (IV) 中の n で示されるアルキル鎖は、0以上の整数であり、 n が0の場合には、アルキル鎖なしで直接OH基（ヒドロキシ基）に結合する。 n の好適な範囲としては、当該アルキル鎖が低級アルキル鎖を構成する場合であり、例えば、 $n = 1 \sim 10$ であり、例えば、 $n = 1$ とすることができる。

[0094] X' は、脱離基であれば、特に限定されないが、例えば、SPh基、トリクロロアセトイミデート ($OC(CCl_3)NH$) 基、フッ素原子、臭素原子を

用いることができ、SPh基、トリクロロアセトイミデート基、フッ素原子を用いることもでき、SPh基を用いることもでき、この他にもメチル基や、エチル基や、ピバロイル基でもよい。また、X' を、Xと同じ脱離基とした場合には、使用する添加剤を共通化できることなど化学反応条件が統一化されて簡素化することができ、連続的な反応が行い易くなる。

[0095] 上述の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を構成するアルコキシアルキル基としては、以下の化学式 (I-1) に示すベンジルオキシメチル (BOM) 誘導体であるもの、および以下の化学式 (I-2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体であるものが挙げられる。

[0096] [化23]

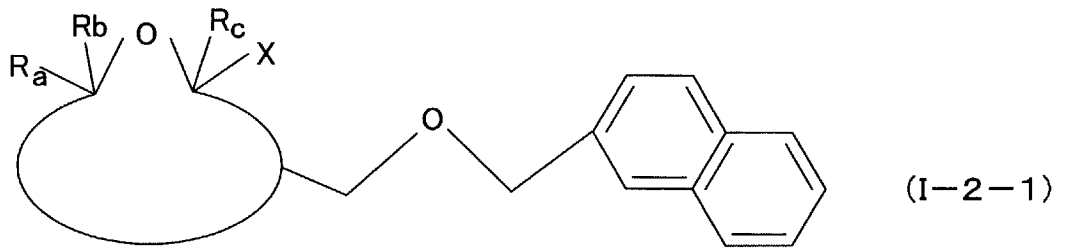
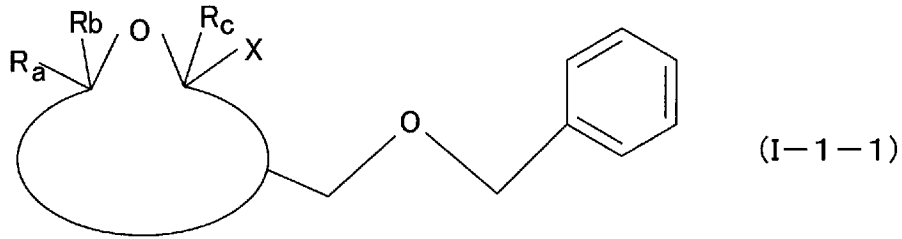


[0097] 上記の化学式 (I-2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体については、ナフチル基の2つの環について、各々の環で、同じ官能基によって置換されていてもよいし、各々の環で、異なる官能基によって置換されていてもよい。すなわち、上記一般式 (I-2) 中、 R^6 と $R^{6'}$ は、各々独立して、水素原子、または、炭素数1~3の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基である。

[0098] このようなアルコキシアルキル基の一例としては、以下の化学式 (I-1-

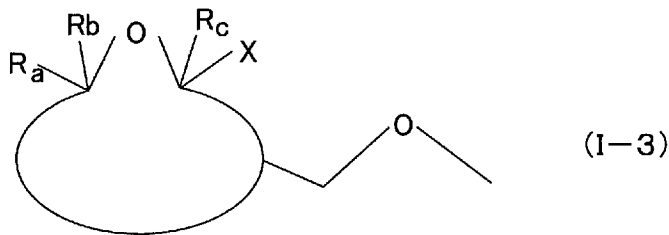
1) で示すベンジルオキシメチル (BOM) や、以下の化学式 (I-2-1) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) が挙げられる。

[0099] [化24]



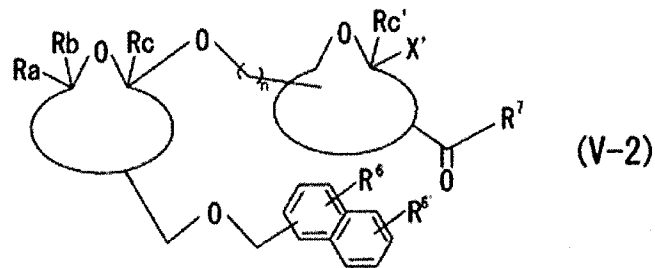
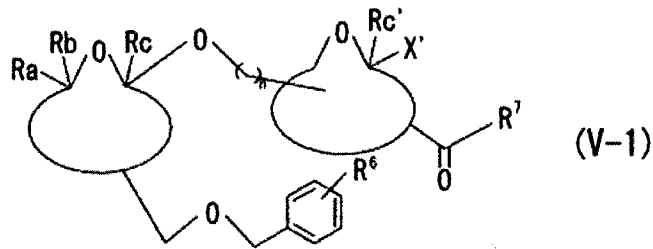
[0100] この他にも、上記のアルコキシアルキル基として、上記の R⁵ が、水素原子であるものを用いることができ、そのような一例として、以下の化学式 (I-3) で示すメトキシメチル基 (MOM) を用いることも可能である。

[0101] [化25]



[0102] アルコキシアルキル基を有する化合物として、上記の化学式 (I-1) に示すベンジルオキシメチル (BOM) 誘導体であるもの、および上記の化学式 (I-2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体であるものを用いた場合には、以下の一般式 (V-1) または一般式 (V-2) で表されるアセタール系化合物が得られる。

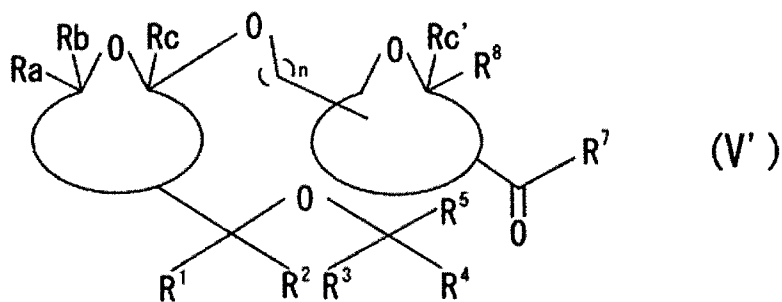
[化26]



[0103] 上記式中、 R_a 、 R_b 、 R_c 、および X は、一般式 (I) の定義と同じであり、 $R_{c'}$ 、 X' 、および n は、一般式 (V) の定義と同じであり、 R^6 および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である。

[0104] さらに、後続の反応として、上記の一般式 (I) のアルコキシアルキル基を有する化合物によるグリコシル化反応後に、フェノール類または脂肪族アルコールを添加して、例えば、昇温するなど温度変化させることで反応させることが可能であり、この反応によって、前記脱離基 X' がアルコキシ基に置き換わった以下の一般式 (V') で表されるアセタール系化合物を選択的に生成することが可能となる。

[化27]



[0105] 上記一般式 (V') 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R_a 、 R_b 、 R

c、R c'、およびnは、上記一般式(V)の定義と同じであり、R⁸は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、またはアリアル基である。

[0106] このように、本実施形態に係るアルコシアルキル基を有する化合物を、従来のアシル基を有する化合物に混合して、活性化剤の存在下、低温で反応させ、上記一般式(V)で表されるアセタール系化合物を発生させた後、アルコール類を添加して、例えば、昇温するなど温度変化させるのみという非常に簡便な方法、または温度制御のみによって、所望とするアセタール系化合物が、容易に得られる。または、温度を制御することのみによって、狙いとする立体配置を有する化合物が選択的に次々に得られるという極めて簡易な合成が可能となる。

[0107] なお、本実施形態に係るアルコシアルキル基を有する化合物を得る方法としては、特に限定されないが、例えば、単糖類またはオリゴマーに対して、アミン存在下で、前記アルコシアルキル基を含む化合物(アルコシアルキル基導入剤)と反応させることによって得ることができる。

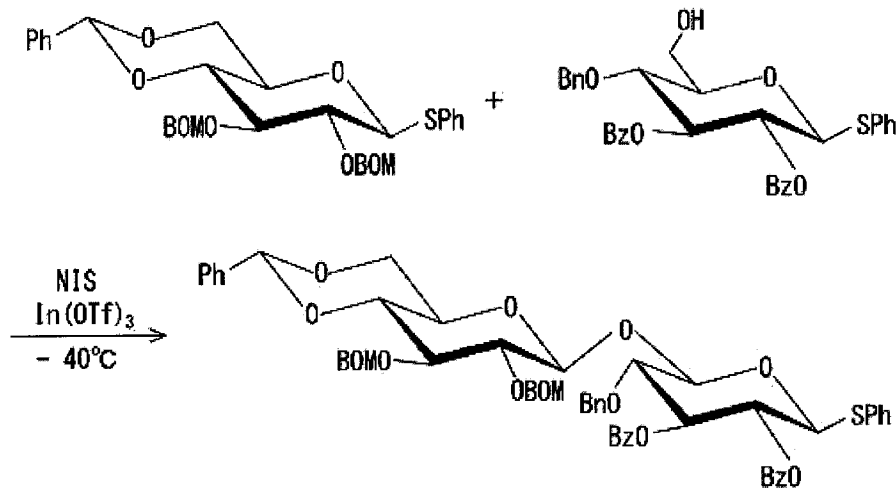
[0108] 上記の単糖類またはオリゴマーとしては、特に限定されず、例えば、1位と5位の炭素原子間または2位と5位の炭素原子間に酸素原子が存在するものを用いることができ、例えば、グルコース、ガラクトース、アロース、タロース、グロース、アルトロース、マンノース、イドース、グルクロン酸、イズロン酸、およびフコースを挙げることができ、この他にも、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、リブロース、キシルロースなどの五炭糖なども挙げることができ、所望の用途(合成対象)に応じて、任意に選択することができる。

[0109] このように本実施形態に係るアルコシアルキル基を有する化合物が、単糖類またはオリゴマーに前記アルコシアルキル基が置換されて成る場合には、上述したように、このアルコシアルキル基を有する化合物のグリコシル化反応速度が、前記アシル基を有する化合物のグリコシル化反応速度よりも速いことが、本発明者によって確認されている。すなわち、当該アルコキ

シアルキル基を有する化合物のグリコシル化反応が選択的に進行し、アセタール系化合物である1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を選択的に生成することができるという優れた効果を奏する。

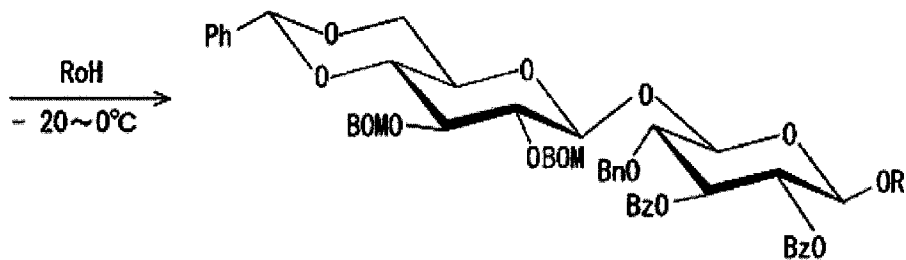
[0110] 例えば、以下の反応が進行することが、本発明者によって確認されており、1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物が、混合するのみという非常に簡便な方法によって、容易に得られることが実現される。

[化28]



[0111] さらに、本発明者が確認したところに拠れば、上記の後工程として、以下の反応式に示すように、アルコール類を加えて温度を上げるのみという非常に簡便な方法によって、上記のSPh基（前記脱離基X'）がアルコキシ基に置き換わった1, 2-trans-グリコシド結合を有するアセタール系化合物が容易に得られる。

[化29]



[0112] すなわち、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物に対す

るグリコシル化反応後に、フェノール類または脂肪族アルコールを添加して、例えば、昇温するなど温度変化させることで反応させ、当該反応により、S P h 基（前記脱離基 X'）がアルコキシ基に置き換わった 1, 2-trans-グリコシド結合を有するアセタール系化合物を選択的に生成することが可能となる。

[0113] このように、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物を、従来のアシル基を有する化合物に混合して、活性化剤の存在下、低温で反応させ、上記一般式 (V) で表されるアセタール系化合物を発生させた後、アルコール類を添加して、例えば、昇温するなど温度変化させるのみという非常に簡便な方法、または温度制御のみによって、所望とする 1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物が、容易に得られるものである。または、温度を制御することのみによって、狙いとする 1, 2-trans-グリコシド結合を有する糖鎖が選択的に確実に次々に付加合成され、所望とする 1, 2-trans-グリコシド結合を有する多糖類が得られるという極めて簡便な合成が可能となる。

[0114] 温度条件については、特に限定されないが、例えば、前記グリコシル化反応を -78°C ~ -20°C で行った後に、前記高温反応を -20°C ~ 0°C で行うことができる。勿論、上述したように、生成されたアセタール系化合物を少なくとも酸と反応させて、前記アルコキシアルキル基を除去することができる。

[0115] この合成手法は、従来のように複数の脱離基を必要とするものではなく、同じ脱離基 X（例えば、S P h 基）を終始用いて、温度制御のみによって、糖鎖合成が連続的に為されるという優れた手法であり、本実施形態に係る隣接基関与基としてアルコキシアルキル基を有する化合物が示す、従来のアシル基を有する化合物よりも高い反応性によって、はじめて為されるものである。

[0116] 従来の糖鎖合成では、反応速度の違いを使って、同じ脱離基を有するビルディングブロックの一方に選択的な反応を引き起こすという概念自体が存在

していなかったが、その主な理由としては、反応速度の異質性を引き起こす化合物が知られていなかったためである。そのため、本合成手法は、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物の反応速度の異質性が本発明者によって明らかとなったことではじめて成し得たものであり、糖鎖合成における重要化合物である1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物が従来よりも極めて容易に得られる。

[0117] なお、本実施形態では、上記の単糖類またはオリゴマーに限定されず、この他にも、糖鎖に近い構造を持つ天然物に対しても、本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物を適用することが可能である。

[0118] 上記のように、本実施形態では、特に、糖鎖合成において、これまでに無い着想で1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物をワンポット合成 (one-pot synthesis) で得ることが可能となることが確認された。さらに、本発明者に拠れば、このようにして得られた新たな1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を計測する方法として、極めて高精度かつ簡易に計測できる新たな方法を見出した。

[0119] (含有比率の計測方法)

すなわち、本実施形態に係る計測方法は、上記の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコキシアルキル基を有する化合物のアルコキシアルキル基が隣接基として作用して生成されたアセタール系化合物を計測する方法であって、核磁気共鳴分光法 (NMR) により測定し、得られた測定値の高ピーク値と低ピーク値の比較に基づいて、生成されたアセタール系化合物の含有比率を計測するものである。

[0120] NMRを用いて測定するタイミングとしては、特に限定されず、例えば、上記の一般式 (V) で表されるアセタール系化合物が生成された直後でもよいし、その後の工程でもよく、例えば、反応剤を濾過により除去する工程、除媒を行う工程、精製 (例えばHPLCを用いる) を行う工程、除媒乾燥を行う工程、化学構造を特定する工程、低温保存 (例えば-20~-18℃) を

行う工程、出荷を行う工程などが挙げられる。

- [0121] 前記測定値の高ピーク値としては、例えば、NMR測定結果のうちの最大ピーク値を用いることができ、また、前記測定値の低ピーク値としては、例えば、NMR測定結果のうちの最小ピーク値を用いることができる。
- [0122] 前記測定値の高ピーク値と低ピーク値の比較としては、特に限定されないが、例えば、高ピーク値と低ピーク値の強度（インテンシティ）の比率を算出して、生成されたアセタール系化合物の含有比率を計測する。この他にも、例えば、高ピーク値と低ピーク値の積分強度を比較の対象として用いることも可能である。
- [0123] このような簡素な計測方法が可能となるのは、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物が、極めて立体選択性が高いことに由来する。すなわち、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物（例えば1,2-trans選択的グリコシル化反応に拠る）には、これ以外のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠る）が微量ながら存在する可能性もあるが、あくまで微量である。これに対して、従来のアセタール系化合物では、立体選択性が低いこと、例えば α 型と β 型が均等に混在してしまうことから、上記の測定方法は適用できない。
- [0124] 例えば、図1（a）に示すように、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物（例えば1,2-trans選択的グリコシル化反応に拠り、3つのピーク値A、B、Cを有する）は、これ以外のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠り、3つのピーク値A'、B'、C'を有する）と混合状態となった場合には、NMRでは2種類のアセタール系化合物のピークが混合状態で測定されるものの、図1（a）に示すように、最大ピークを示している L_1 と、最小ピークを示している L_2 とを比較すること（例えばその比率の値を算出すること）のみによって、例えば、この $L_1 : L_2$ 値が90 : 10であれば、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて生成

されたアセタール系化合物（例えば1,2-trans選択的グリコシル化反応に拠る）と、これ以外のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠る）との比率が90：10であること（すなわち、上記の一般式（I）で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物の含有比率が90%であること）が計測され、本実施形態に係るアセタール系化合物の含有比率が極めて簡易に計測可能となる。

[0125] これに対して、従来の方法で生成されたアセタール系化合物では、図1（b）に示すように、本実施形態に係るアセタール系化合物（例えば1,2-transグリコシル化反応に拠り、3つのピーク値A、B、Cを有する）は、他の微量のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠り、3つのピーク値A'、B'、C'を有する）と混合状態となった場合には、NMRでは2種類のアセタール系化合物のピークが混合状態で測定されるが、この2種類のアセタール系化合物が均等的に（非選択的に）存在していることから、そもそも最大ピークや最小ピークという概念すら存在せず、各々のアセタール系化合物の含有比率は、このNMR測定のみでは不明であり、さらなる分析方法を要し、分析コストが嵩むものとなる。

[0126] また、前記測定値の高ピーク値を、1位水素に基づいて計測されることができる。1位水素は、生成されたアセタール系化合物特有の立体選択性が強く反映される箇所であることから、この1位水素に基づいて高ピーク値が計測されることによって、より簡易かつ高精度に、生成されたアセタール系化合物の含有比率を計測することが可能となる。

[0127] また、1位、2位水素がアキシャル配向であるグリコシド（例えばグルコースなど）が目的物である場合、前記測定値の高ピーク値が、図1（c）に示すように、前記測定値に存在する4.5 ppm近傍に顕れる2重線（ダブルット）ピークに基づいて計測されることができ、このように、生成されたアセタール系化合物に特徴的に（固有に）顕れるピークの1つである4.5 ppm近傍に顕れる2重線（ダブルット）ピークに基づいて高ピーク値が計測されることによって、より簡易かつ高精度に、アセタール系化合物の含

有比率を計測することが可能となる。

[0128] 実際には、例えば、本実施形態に係るアセタール系化合物に対してNMRで測定した場合には、図2に示すように、4.5 ppm近傍にダブルットピークAが確かに顕れる。さらに、図3～5に示すように、各種のアセタール系化合物(MOM体、BOM体、NAPOM体)についても、同様のダブルットピークAが4.5 ppm近傍に確かに顕れることが確認された。このことから、本手法は、確実かつ容易に各種の本実施形態に係るアセタール系化合物についても適用可能であり、各種のアセタール系化合物の計測が可能となる汎用性の高い手法である。

[0129] また、前記測定値における高ピーク値：低ピーク値の比率が95：5～100：0を示した場合には、当該比率は、95：5以上として扱うことができる。これは、NMR装置特有の測定限界を考慮したものであり、予期しない測定誤差の混入を抑えて、含有比率を正確に計測することが可能となる。

[0130] このように、得られたアセタール系化合物の含有比率を高精度に計測することが可能となることが確認された。さらに、本発明者に拠れば、得られたアセタール系化合物の含有比率のみならず化学構造についても、極めて高精度かつ簡易に計測できる新たな方法を見出した。

[0131] (化学構造の計測方法)

すなわち、本実施形態に係る計測方法は、上記の一般式(I)で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物と、上記の一般式(IV)で表されるアシル基を有する化合物の混合物を、活性化剤の存在下で反応させ、当該反応により生成された上記の一般式(V)で表されるアセタール系化合物を計測する方法であって、核磁気共鳴分光法(NMR)を用いて測定し、得られた測定値のうち小さいピークを無視し、アセタール系化合物の化学構造を計測するものである。小さいピークとは、他のピークに比べて微小であることを意味し、例えば、大きい1H分のピーク値の30%以下、などと定義することができる。

[0132] このような簡素な計測方法が可能となるのは、上記の一般式(I)で表され

るアルコシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物が、極めて立体選択性が高いことに由来する。すなわち、上記の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物（例えば1,2-trans選択的グリコシル化反応に拠る）には、他のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠る）が微量ながら存在する可能性もあるが、あくまで微量であるため、小さいピークとして顕れ得る。この他にも、このような小さいピークは、例えば、1,2-cisグリコシド以外の共雑物を由来としても引き起こされ得る。

[0133] そのため、このような小さいピークを無視することによって、他の物質由来の余分な測定値が除外され、上記の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物のみの測定値を抽出して計測できることから、予期しない測定誤差の混入を抑制することが可能となり、より高精度に化学構造を計測することができる。

[0134] これに対して、従来のアセタール系化合物では、立体選択性が低いこと、例えば α 型と β 型が均等に混在してしまうことから、そもそも小さいピークという概念すら生じ得ず、上記の測定方法は適用できない。

[0135] NMRを用いて測定するタイミングとしては、特に限定されず、例えば、上記の一般式 (V) で表されるアセタール系化合物が生成された直後でもよいし、その後の工程でもよく、例えば、反応剤を濾過により除去する工程、除媒を行う工程、精製（例えばHPLCを用いる）を行う工程、除媒乾燥を行う工程、化学構造を特定する工程、低温保存（例えば $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ ）を行う工程、出荷を行う工程などが挙げられる。

[0136] このような簡素な計測方法が可能となるのは、上記の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物が、極めて立体選択性が高いことに由来する。すなわち、上記の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を用いて生成されたアセタール系化合物（例えば1,2-trans選択的グリコシル化反応に拠る）には、他のアセタール系化合物（例えば1,2-cisグリコシル化反応に拠る）が微量な

がら存在する可能性もあるが、あくまで微量である。これに対して、従来の手法で生成されたアセタール系化合物では、立体選択性が低いこと、例えば α 型と β 型が均等に混在してしまうことから、上記の測定方法は適用できない。

[0137] また、前記測定値の高ピーク値が、1位水素に基づいて計測されることができる。1位水素は、本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物固有の特徴である立体選択性が強く反映されることから、この1位水素に基づいて高ピーク値が計測されることによって、より簡易かつ高精度に、本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物の化学構造を計測することが可能となる。

[0138] また、1位、2位水素がアキシャル配向であるグリコシド（例えばグルコースなど）が目的物である場合、前記測定値の高ピーク値が、前記測定値に存在する4.5 ppm近傍に顕れる2重線（ダブルット）ピークに基づいて計測されることができる。本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物は、その高い立体選択性によって特徴的に（固有に）顕れる4.5 ppm近傍に2重線（ダブルット）ピークが顕れる。この4.5 ppm近傍に顕れる2重線（ダブルット）ピークに基づいて高ピーク値が計測されることによって、より簡易かつ高精度に、本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物の化学構造を計測することが可能となる。

[0139] 実際に、本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物に対してNMRで測定した場合には、例えば、図2に示すように、4.5 ppm近傍にダブルットピークAが確かに顕れている。さらに、図3～5に示すように、様々な本実施形態に係るアセタール系化合物（MOM体、BOM体、NAPOM体）のいずれに対しても、同様のダブルットピークAが4.5 ppm近傍に確かに顕れることが確認されている。このことから、本手法は、1位、2位水素がアキシャル配向であるグリコシド（例えばグルコースなど）が目的物である場合、確実かつ容易に、本実施形態に従って生成された様々なアセタール系化合物についても、計測が可能となるという極めて汎用性の高い手

法である。

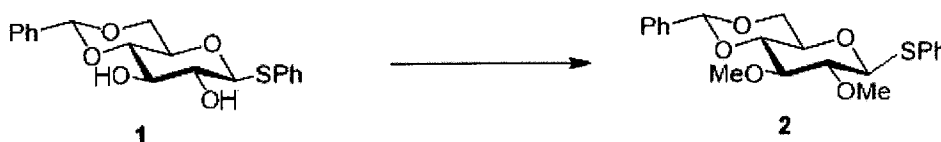
[0140] このように、本実施形態に従って生成されたアセタール系化合物の化学構造を高精度に計測することが可能となることが確認された。このように化学構造が計測されたアセタール系化合物の含有比率について、その計測方法は、例えば、NMR装置を用いて上述の含有比率の測定を行うことも可能であるが、特に限定されない。この他の手法としては、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）を用いてアセタール系化合物の含有比率を計測することも好ましく、低廉な装置であるHPLCを用いることによって、より低コストで含有比率を計測することが可能となる。

[0141] 以下に実施例を示すが、これらの実施例は本発明に係るグリコシルドナーを単に例示するためのものであり、本発明を限定するものではない。

[0142] (実施例1)

先ず、従来例（比較例）として、以下の反応式に示すように、ジオール1からメチル体2を合成した。

[0143] [化30]



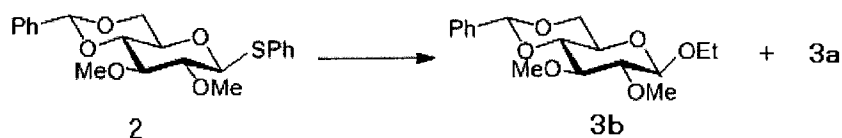
[0144] (メチル体の合成)

ジオール1(500mg, 1.39mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.70mL)溶液に、水素化ナトリウム(251mg, 6.28mmol)およびヨードメタン(0.450mL, 7.23mmol)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。0°Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物をエーテルで3回抽出し、有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1→10/1→5/1)にて精製することで、メチル体2(524mg, 1.35mmol, 97%)を無色粉末として得た。メチル体2: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.52(m, 2H), 7.49–7.47(m, 2H)

, 7.40–7.30(m, 6H), 5.54(s, 1H), 4.63(d, J=9.6Hz, 1H), 4.35(dd, J=5.2 Hz, 1H), 3.77(dd, J=10.1, 10.1Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.56 (dd, J=9.4, 9.2Hz, 1H), 3.49–3.36(m, 2H), 3.16–3.08(dd, J=10.1, 9.4 Hz, 1H).

[0145] 次に、得られたメチル体 2を用いて、グリコシル化反応を行った。すなわち、以下の反応式に示すように、 α -グリコシド 3a、および β -グリコシド 3bを生成した。

[0146] [化31]



[0147] (メチル体グリコシル化)

メチル体2(97.1mg, 0.250mmol)のジクロロメタン(0.70mL)溶液に、エタノール(0.10 mL, 1.71mmol)を室温に加え、さらに室温下30分間攪拌した。-78℃に冷却し、一塩化ヨウ素のジクロロメタン溶液(1M, 0.25mL, 0.250mmol)を加えた。-78℃でこの溶液をトリフルオロメタンスルホン酸インジウム(153mg, 0.272mmol)と粉末状モレキュラーシーブス4A(57mg)のジクロロメタン(0.80 mL)懸濁液に加え、-78℃で15分間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 → 10/1 → 5/1 → 3/1)にて精製することで、 α -グリコシド3a(17.6mg, 54.3 μ mol, 22%)を無色粉末として、 β -エトキシド3b(20.8 mg, 64.1 μ mol, 26%)を無色粉末として得、原料 2 (24.1 mg, 62.0 μ mol, 25%)を回収した。 α -グリコシド3a:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.50(dd, J=7.6, 2.1Hz, 2H), 7.41–7.32(m, 3H), 5.55(s, 1H), 4.98(d, J=3.7Hz, 1H), 4.27(dd, J=10.3, 5.0Hz, 1H), 3.86(dd, J=10.3, 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.81–3.68(m, 3H), 3.65(s, 3H), 3.63–3.57(m, 1H), 3.57–3.50(m

, 4H), 3.29 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 1.29(t, J=7.1 Hz, 3H)。β-グリコシド3b: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.49(m, 2H), 7.40-7.33(m, 3H), 5.54(s, 1H), 4.40(d, J=7.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=10.5, 5.0Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.76(dd, J=10.5, 9.4 Hz, 1H), 3.68-3.60(m, 7H), 3.57(dd, J=10.5, 9.4Hz, 1H), 3.42-3.33(m, 2H), 3.08(dd, J=8.7, 7.8Hz, 1H), 1.27(t, J=6.9 Hz, 3H)。

[0148] 得られた結果から、比較例である2-O-メチル体では非立体選択的 (α : β = 1 : 1) にグリコシル化反応が進行した。

[0149] 次に、本実施例として、以下の反応式に示すように、上記のジオール1からグリコシルドナーであるBOM体(BOMエーテル)4を合成した。

[0150] [化32]



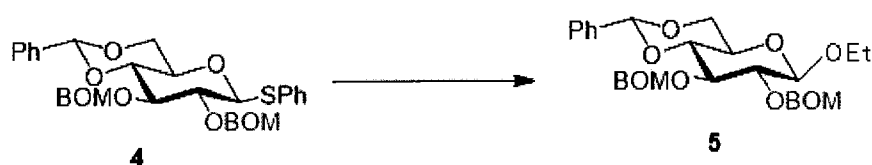
[0151] (グリコシルドナー (BOM体(BOMエーテル)) 4の合成)

ジオール1(1.99g, 55.1mmol)のジクロロメタン(11mL)溶液に、エチルジイソプロピルアミン(5.70mL, 33.8mmol)およびBOMクロリド(3.10mL, 22.4mmol)を室温に加え、さらに60°Cで18時間攪拌した。0°Cに冷却し、エーテルで希釈後、飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物をエーテルで3回抽出し、有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 → 10/1 → 5/1)にて精製することで、BOMエーテル4(3.12 g, 51.9mmol, 94%)を無色粉末として得た。BOMエーテル4: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.51(dd, J=7.8, 1.8Hz, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.40-7.21(m, 11H), 7.18-7.16(m, 2H), 5.54(s, 1H), 5.12(d, J=6.4 Hz, 1H), 5.02(t, J=5.7Hz, 2H), 4.97(d, J=6.4 Hz, 1H), 4.90(d, J=11.9Hz, 1H), 4.78(d, J=9.6 Hz, 1H), 4.72(d, J=11.9 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.36(dd, J=10.3, 5.0 Hz, 1H)

), 4.04(t, J=8.9Hz, 1H), 3.78(dd, J=10.3, 10.3Hz, 1H), 3.72(dd, J=9.6 Hz, 1H), 3.66(dd, J=9.6, 8.9 Hz, 1H), 3.52(ddd, J=10.3, 10.3, 5.0Hz, 1H).

[0152] 次に、以下の反応式に示すように、上記で得られたグリコシルドナーであるBOM体(BOMエーテル)4を使って、ICl存在下で、グリコシル化反応を行った。

[0153] [化33]



[0154] (β -グリコシド 5 (ICl)の合成)

BOMエーテル4(148mg, 0.247mmol)のジクロロメタン(0.70mL)溶液に、エタノール(0.10mL, 1.71mmol)を室温に加え、さらに室温下30分間攪拌した。-78°Cに冷却し、一塩化ヨウ素のジクロロメタン溶液(1M, 0.25mL, 0.250mmol)を加えた。-78°Cでこの溶液をトリフルオロメタンスルホン酸インジウム(157mg, 0.279mmol)と粉末状モレキュラーシーブス4A(60mg)のジクロロメタン(0.75 mL)懸濁液に加え、-78°Cで15分間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 → 10/1 → 5/1 → 1/1)にて精製することで、 β -グリコシド5(104mg, 0.188mmol, 75%)を無色粉末として得、原料5(11.8mg, 19.6 μ mol, 8%)を回収した。 β -グリコシド5: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.44(dd, J=7.1, 2.1Hz, 2H), 7.38-7.20(m, 16H), 7.19-7.13(m, 2H), 5.53(s, 1H), 5.12-4.88(m, 4H), 4.71(s, 2H), 4.61(dd, J=15.3, 11.7Hz, 2H), 4.48(d, J=7.8Hz, 1H), 4.33(dd, J=10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.06-3.92(m, 2H), 3.78(dd, J=10.8, 10.8Hz, 1H), 3.73-3.54(m, 3H), 3.49-3.41(m, 1H)

, 1.33-1.14(m, 5H).

[0155] 次に、上記で得られたグリコシルドナーであるBOM体(BOMエーテル)4を使って、今度はNIS存在下で、グリコシル化反応を行った。

[0156] (β -グリコシド 5 (NIS)の合成)

BOMエーテル4(148mg, 0.247mmol)のジクロロメタン(0.80mL)溶液に、エタノール(0.10mL, 1.71mmol)を室温に加え、さらに室温下30分間攪拌した。-78°Cに冷却し、N-ヨードスクシンイミド(71.0mg, 0.316mmol)を加えた。-78°Cでこの溶液をトリフルオロメタンスルホン酸インジウム(147mg, 0.262mmol)と粉末状モレキュラーシーブス4A(53mg)のジクロロメタン(0.80mL)懸濁液に加え、-35°Cまで徐々に昇温しながら30分間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 1/1)にて精製することで、 β -グリコシド5(113mg, 0.205mmol, 83%)を無色粉末として得た。

[0157] 以上の結果から、比較例である2-O-メチル体では非立体選択的(α : β = 1 : 1)にグリコシル化反応が進行したのに対して、本実施例に係る2-O-BOM体では高い β 選択性(β のみ生成)でグリコシル化反応が進行したことが確認された。

[0158] (実施例2)

本実施例2として、以下の反応式に示すように、上記のジオール1からグリコシルドナーであるMOM体(MOMエーテル)6を合成した。

[0159] [化34]

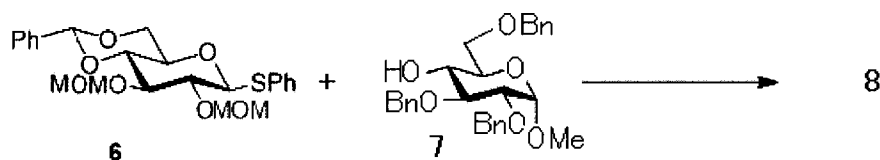


[0160] (グリコシルドナー (MOM体(MOMエーテル))6の合成)

ジオール1(203mg, 0.562mmol)のジクロロメタン(5.60mL)溶液に、エチルジイソプロピルアミン(0.420mL, 2.42mmol) およびMOMクロリド(0.157mL, 1.65mmol)を室温に加え、さらに室温で17時間攪拌した。さらにMOMクロリド(0.157mL, 1.65mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。0°Cに冷却し、エーテルで希釈後、飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物をエーテルで3回抽出し、有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製することで、MOMエーテル6(233mg, 0.520mmol, 93%)を無色粉末として得た。MOMエーテル6:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.51(m, 2H), 7.49-7.42(m, 2H), 7.38-7.28(m, 6H), 5.53(s, 1H), 4.97(d, J=6.4Hz, 1H), 4.89(dd, J=8.9, 6.4Hz, 2H), 4.82(d, J=6.4 Hz, 1H), 4.73(d, J=10.1Hz, 1H), 4.34(dd, J=10.3, 5.0Hz, 1H), 3.90(dd, J=8.9, 8.9Hz, 1H), 3.77(d, J=10.3, 10.3Hz, 1H), 3.63-3.58(m, 2H), 3.54(s, 3H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.37(s, 3H).

[0161] 次に、以下の反応式に示すように、上記で得られたグリコシルドナーであるMOM体(MOMエーテル)6を使ってグリコシル化反応(糖2級)を行った。

[0162] [化35]



[0163] (β -グリコシド 8の合成)

MOMエーテル6(37.5mg, 83.6 μ mol)のジクロロメタン(0.83mL)溶液に、アルコール7(46.35mg, 99.8 μ mol)と粉末状モレキュラーシーブス4A(20mg)を室温に加え、さらに室温下30分間攪拌した。-78°Cに冷却し、N-ヨードスクシニミド(24.0mg, 107 μ mol)トリフルオロメタンスルホン酸インジウム(46.4mg, 82.6 μ mol)を加え、-10°Cまで徐々に昇温しながら30分間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ

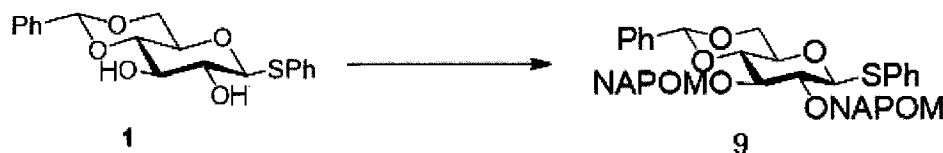
た。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1 → 3/1)にて精製することで、β-グリコシド8(50.8mg, 63.3 μmol, 76%)を無色粉末として得た。

β-グリコシド8: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.47(dd, J=7.1, 3.0Hz, 2H), 7.43-7.27(m, 18H), 5.44(s, 1H), 4.91(d, J=10.5Hz, 1H), 4.87-4.73(m, 5H), 4.73-4.57(m, 4H), 4.47(d, J=11.9 Hz, 1H), 4.36(d, J=7.8 Hz, 1H), 4.23-4.14(m, 1H), 4.02-3.86(m, 2H), 3.81(dd, 1H), 3.73-3.57(m, 3H), 3.52(dd, J=9.7, 3.7 Hz, 1H), 3.49-3.40(m, 6H), 3.38(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.11(ddd, J=9.7, 9.7, 4.7 Hz, 1H).

[0164] (実施例3)

本実施例3として、以下の反応式に示すように、上記のジオール1からグリコシルドナーであるNAPOM体(NAPOMエーテル)9を合成した。

[0165] [化36]



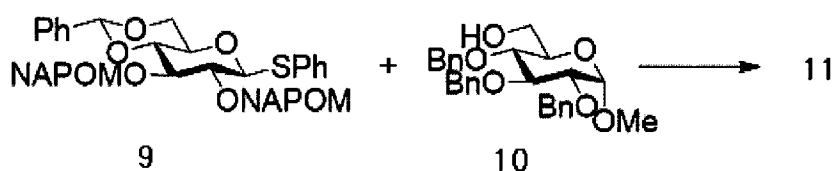
[0166] (グリコシルドナーNAPOM体(NAPOMエーテル)9の合成)

ジオール1(204mg, 0.562mmol)のジクロロエタン(5.60 mL)溶液に、エチルジイソプロピルアミン(0.840mL, 4.99mmol)およびNAPOMクロリド(749mg, 3.48mmol)を室温に加え、さらに80°Cで19.5時間攪拌した。0°Cに冷却し、エーテルで希釈後、水を加えて反応を停止させた。得られた混合物をエーテルで3回抽出し、有機相を合わせて飽和硫酸水素カリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 → 10/1 → 5/1)にて精製することで、NAPOMエーテル9(334mg, 0.477mmol, 86%)を無色粉末として得た。NAPOMエーテル9:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.72(m, 6H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.53-7

.40(m, 9H), 7.32-7.25(m, 7H), 5.55(s, 1H), 5.17(d, J=6.4 Hz, 1H), 5.11-5.00(m, 4H), 4.95-4.84(m, 1H), 4.81(d, J=9.6 Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 4.36(dd, J=9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.08(dd, J=8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.85-3.72(m, 2H), 3.68(dd, J=9.6, 9.6 Hz, 1H), 3.52(dd, J=9.6, 4.9 Hz, 1H).

[0167] 次に、上記で得られたグリコシルドナーであるNAPOM体(NAPOMエーテル)9を使って、以下の反応式に示すグリコシル化反応を行った。

[0168] [化37]



[0169] (β -グリコシド 11 の合成)

NAPOMエーテル9(40.1mg, 57.2 μmol)の混合溶媒(ヘキサン0.60mL, ジクロロメタン0.40mL)溶液に、アルコール10(46.35mg, 99.8 μmol)と粉末状モレキュラーシーブス4A(20mg)を室温に加え、さらに室温下30分間攪拌した。 -78°C に冷却し、N-ヨードスクシンイミド(17.0mg, 75.6 μmol)とトリフルオロメタンスルホン酸インジウム(32.1mg, 57.1 μmol)を加え、 -10°C まで徐々に昇温しながら30分間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 1/1)にて精製することで、 β -グリコシド11(37.9mg, 35.9 μmol , 63%)を無色粉末として得た。 β -グリコシド11: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.60(m, 8H), 7.58(s, 1H), 7.51-7.37(m, 8H), 7.37-7.26(m, 17H), 5.55(s, 1H), 5.14(d, J=6.4 Hz, 1H), 5.07(d, J=6.9 Hz, 2H), 5.04-4.99(m, 1H), 4.99-4.86(m, 3H), 4.85-4.75(m, 4H), 4.75-4.67(m, 1H), 4.65-4.52(m, 3H), 4.50(d, J=7.8Hz, 1H), 4.32(dd, J=10.3, 5.0Hz, 1H), 4.10(d, J=8.7Hz, 1H), 4.07-3.89(m, 2H), 3.89-3.73(m, 3H), 3.69

(dd, J=10.3, 7.1Hz, 2H), 3.54–3.36(m, 3H), 3.33 (s, 3H).

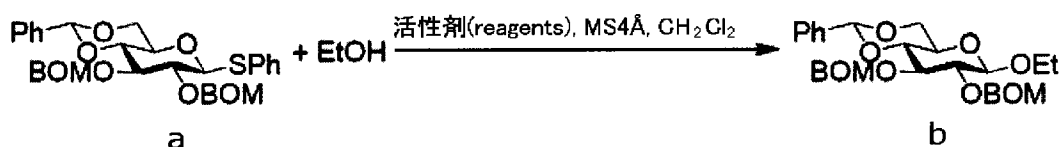
[0170] (実施例4)

本実施例4として、上記の反応と同じ手順にて、反応条件を様々に変えて、反応の進行度合いを確認した。確認した反応条件は、活性化剤、グルコシルアクセプター、および溶媒である。以下では、各々、反応条件を記載した反応式と共に、得られた結果の一覧表を示す。

[0171] (1) 活性化剤の適用性

上記の実施例1と同じ手順に従ったBOM体グリコシル化反応を、以下のように、活性化剤を様々に変更して、実施した。

[0172] [化38]



[0173] [表1]

項番 entry	活性化剤 reagents (eq)	温度 temp. (°C)	時間 time (h)	生成物 yield (%)	
				b	a
	In(OTf) ₃ (1.1), ICI (1.0)	-78	0.25	75	8
1	TfOH (0.40), ³⁾ NIS (2.8)	-78	2	40	0
2	PhI(OCOCF ₃) ₂ (1.8) ⁴⁾	rt	2	46	6
3	La(OTf) ₃ (0.20), ⁵⁾ NIS (3.0)	0 to rt	19.5	52	34
4	In(OTf) ₃ (1.0) ICI (2.0)	-78	0.25	55	1
5	In(OTf) ₃ (1.0) NIS (1.2)	-78 to -35	0.5	83	1

[0174] 2) determined by ¹H NMR.

3) Autar, R.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, J. R. Carbohydr. Res. 2005,

340, 2436-2442.

4) Sun, L.; Li, P.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7147-7150.

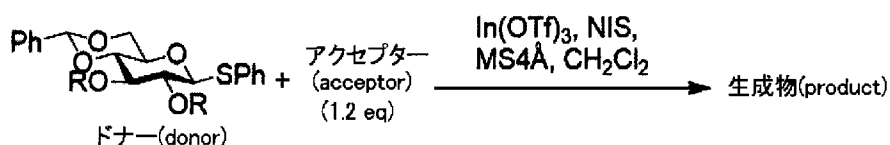
5) Budhadev, D.; Mukhopadhyay, B. *Carbohydr. Res.* 2014, 394, 26-31.

[0175] 得られた結果から、いずれの活性化剤を用いても高いβ選択性が発揮されたことが確認された。また、IC1の当量を増やすと脱保護体が増加したことが確認された。また、NISを酸化剤に用いることによって、収率が向上したことが確認された。

[0176] (2) グルコシルアクセプターの適用性

上記の実施例1と同じ手順に従ったBOM体グリコシル化反応を、以下のように、グルコシルアクセプターを様々に変更して、実施した。なお、グルコシルドナーについても、実施例1で示したBOM体のみならず、MOM体、NAPOM体に対しても、反応を実施した。

[0177] [化39]



[0178] [表2]

項番 entry	ドナー donor	アクセプター acceptor	生成物 yield (%)	α:β
1	R = BOM		79	β only
2	R = MOM		85	β only
3	R = BOM		80	β only
4	R = MOM		79	β only
5	R = NAPOM ⁶⁾		43	β only
6	R = BOM		81	β only
7	R = MOM		76	β only

[0179] 6) Sato, T.; Oishi, T.; Torikai, K. *Org. Lett.* 2015, 17, 3110-3113.

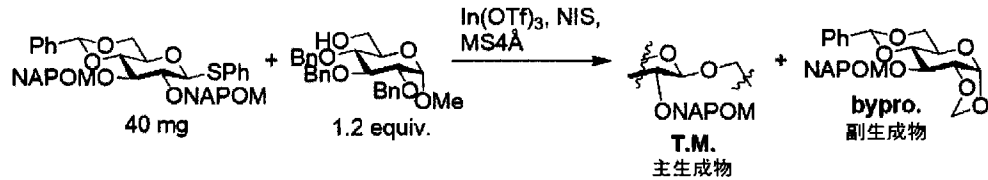
[0180] 得られた結果から、アクセプターとして、糖やアルコールのいずれを用い

ても、極めて高い β 選択性が得られたことが確認された。

[0181] (3) 溶媒の適用性

上記の実施例1と同じ手順に従ったグリコシル化反応を、NAPOM体グリコシルドナーを用いて、以下のように、溶媒を様々に変更して実施した。

[0182] [化40]



[0183] [表3]

項番 entry	溶媒(solvent) (subs. conc./ M)	温度 temp. (°C)	時間 time (min)	生成物(%)	
				主生成物	副生成物
1	CH_2Cl_2 (0.1)	-78 to -30	30	43	53
2	$\text{EtCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 6/1$ (0.09)	-78 to -5	30	38	43
3	$t\text{BuOMe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1$ (0.05)	-78 to -15	50	45	<84 ⁷⁾
4	$\text{Hexane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1$ (0.1)	-78 to 0	50	60	29
5	$\text{Hexane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/2$ (0.06)	-78 to 0	60	63	27

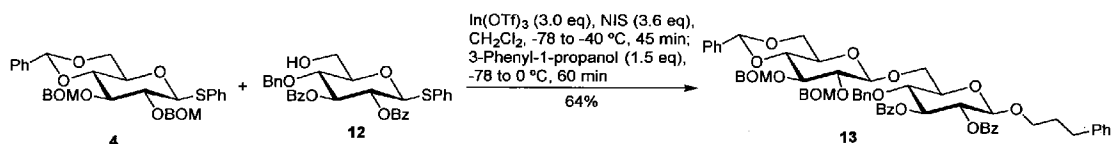
[0184] なお、上記の表における符号は、以下を示す。

7) 他の分離不能な副生成物の混入が発生した(Contaminated by other inseparable by products). 極微量だが α 体の生成も確認された。得られた結果から、極性がより低い溶媒のほうが、より収率が向上したことが確認された。

[0185] (実施例5)

本実施例5として、以下の反応式に示すように、上記で得られたグリコシルドナーであるBOM体(BOMエーテル)4を使って、NIS存在下で、グリコシル化反応を行った。

[化41]



[0186] BOMエーテル 4 (50.6 mg, 83.2 μmol) とBzエステル12(48.1 mg, 84.3 μmol)のジクロロメタン (1.00 mL) 溶液に、粉末状モレキュラーシーブス4A(50 mg)を加え、室温で30分攪拌した。-78 $^\circ\text{C}$ に冷却し、N-ヨードスクシンイミド (68.1 mg, 0.303 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸インジウム (141 mg, 0.251 mmol) を加えた。-78 $^\circ\text{C}$ から-40 $^\circ\text{C}$ まで徐々に昇温しながら45分間攪拌した。-78 $^\circ\text{C}$ に冷却し、3-フェニル-1-プロパノールのジクロロメタン溶液(1 M, 0.125 mL, 0.125 mmol)を加え、30分かけ0 $^\circ\text{C}$ まで徐々に昇温し、0 $^\circ\text{C}$ で30分攪拌した。トリエチルアミン(140 μL , 1.00 mmol)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 7/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 3/1) にて精製することで、 β -グリコシド 13 (58.7 mg, 54.0 μmol , 64%)を無色粉末として得た。 β -グリコシド 13: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.14–6.88 (m, 21H), 6.07 (dd, $J = 10.8, 9.6$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 10.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.80–4.67 (m, 3H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.22–4.10 (m, 2H), 4.04 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 9.6, 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.81–3.66 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.6

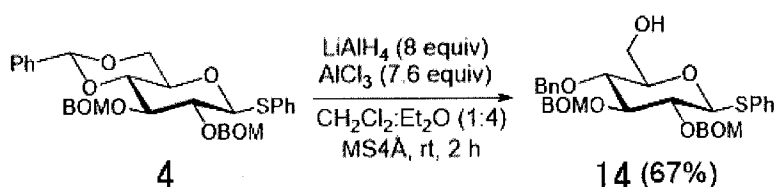
6-3.38 (m, 3H), 3.34-3.17 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 2H), 1.79-1.55 (m, 2H).

[0187] 得られた結果から、確かに、1, 2-trans-グリコシド結合を有するアセタール系化合物である β -グリコシド13が選択的に生成されることが確認された。

[0188] (実施例6)

本実施例6として、以下に示すように、上記で得られたグリコシルドナーであるBOM体(BOMエーテル)4を使って、NIS存在下で、グリコシル化反応を行い、文献Machida, K. et al., M. Phenolic Compounds of the Leaves of *Catalpa ovata* G. Don. Natural Medicines, 2001, 55, 64-67.)で示される植物*Catalpa ovata*から単離された β -D-グルコピラノシドの全合成を行った。

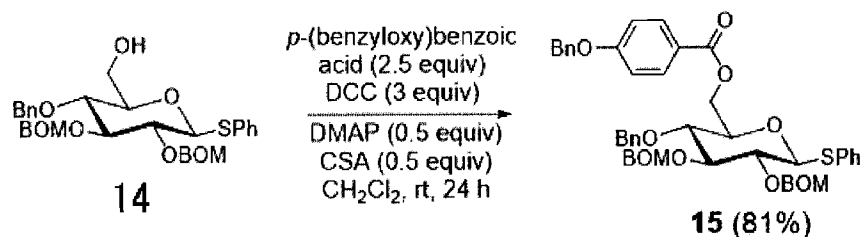
[化42]



[0189] グリコシルアクセプター22:アルゴン雰囲気下、チオグリコシド4 (280 mg, 0.466 mmol)とモレキュラーシーブス4A(12 mg)の混合物に、無水エーテル(4 mL)と無水塩化メチレン(1 mL)を加え、0 °Cで攪拌した。上記懸濁液に LiAlH_4 (142 mg, 3.73 mmol)と AlCl_3 (472 mg, 3.54 mmol)をゆっくり加え、その後室温で2時間攪拌した。0 °Cに冷却後、酢酸エチル(15 mL)と水(20 mL)を加えた。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を除き除媒した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)により精製し、14 (188 mg, 67%)を無色液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 18H), 5.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 3H), 4.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.68-4.52 (m, 5H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.6

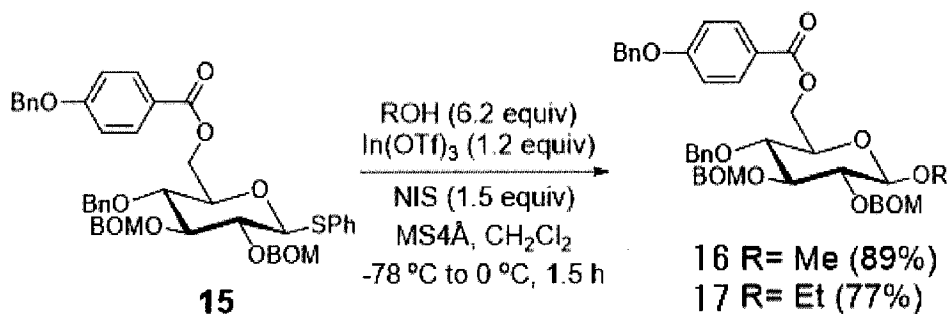
4-3.54 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H)。

[0190] [化43]



[0191] グリコシルドナー15：アルコール14 (160 mg, 0.265 mmol)の塩化メチレン (5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でDCC (164 mg, 0.795 mmol)、camphorsulfonic acid (30 mg, 0.132 mmol)およびDMAP (16 mg, 0.132 mmol)を加えた。15分後0 °Cに冷却し、*p*-(benzyloxy)benzoic acid (152 mg, 0.667 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液をゆっくり加えた。室温へと昇温後、24時間攪拌した。生じたDCUをセライトを用いて別後、セライトを塩化メチレン(3 × 5 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Silica Gel, hexane-EtOAc, 3:1)で精製することで、15 (169 mg, 81%)を無色粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48-7.20 (m, 22H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.12-5.00 (m, 5H), 4.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 6H), 4.32 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 9.3$, 1H)。

[化44]

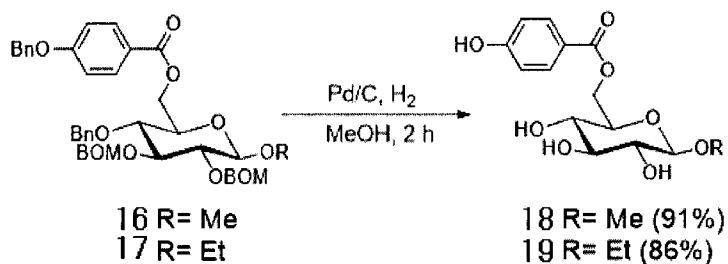


[0192] 化合物23：化合物15(120 mg, 0.147 mmol)と無水MeOH (0.038 mL, 0.911 m

mol)を無水 CH_2Cl_2 (4 mL)にアルゴン雰囲気下溶解させ、活性化したモレキュラーシーブス4A(8 mg)で30分乾燥させた。 -70°C に冷却後、NIS(50 mg, 0.221 mmol)とindium triflate (99 mg, 0.176 mmol)を加え、 0°C まで昇温させながら1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗いこみながらセライトろ過後、ろ液に酢酸エチルを加えて全量を20 mLとした。得られた酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、飽和 Na_2SO_3 溶液(10 mL)および水(50 mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することで、16(96 mg, 89%)が無色固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37–7.13 (m, 20H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.03–4.97 (m, 4H), 4.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.66–4.49 (m, 6H), 4.35 (dd, $J = 11.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.63–3.53 (m, 3H), 3.41 (s, 3H)。

[0193] 化合物17: 化合物17は15(45 mg, 0.055 mmol)から16と同様の手法を用いて合成したところ、17(32 mg, 77%)が無色液体として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38–7.13 (m, 20H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.04–4.97 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.65–4.48 (m, 6H), 4.37–4.30 (m, 2H), 3.90–3.76 (m, 2H), 3.63–3.53 (m, 3H), 3.52–3.44 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[化45]

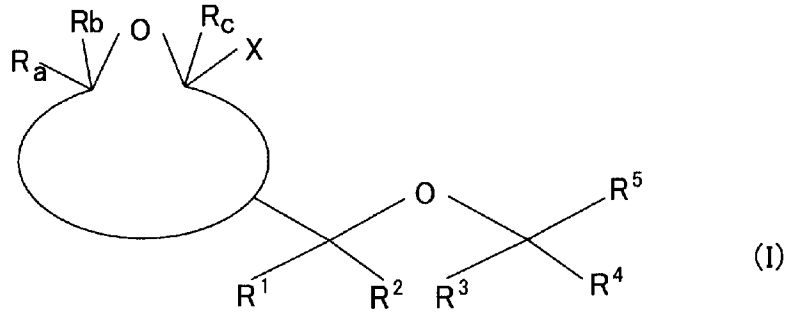


- [0194] 天然物18 : Pd/C(10 wt%, 30 mg, 0.028 mmol)を16(50 mg, 0.068 mmol)の無水MeOH(5 mL)溶液に加え、水素雰囲気下室温で攪拌した。2時間後、触媒をCeliteを用いた吸引ろ過により除き、CeliteをMeOH(2 × 5 mL)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて除媒するとβ-D-glucopyranoside 18(19 mg, 91%)が無色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.41–3.37 (m, 2H), 3.22–3.16 (m, 1H)。
- [0195] 天然物19 : 17(30 mg, 0.046 mmol)を原料に18と同様の操作を行うことにより19の粗生成物が得られた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=9/1)で精製することでβ-D-glucopyranoside 19 (11 mg, 86%)が無色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (dq, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.65–3.53 (m, 2H), 3.41–3.34 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

請求の範囲

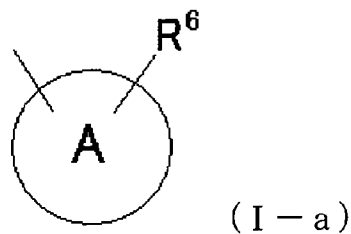
[請求項1] 以下の一般式 (I) で表されることを特徴とする

[化1]



(上記式中、 R_a 、 R_b 、および R_c は、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、 R^5 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式 (I-a) で表される官能基であり、 X は、脱離基である。)

[化2]



(上記一般式 (I-a) 中、 A は、環数 1 ~ 5 の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の 5 員環又は 6 員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^6 は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

アルコキシアルキル基を有する化合物。

[請求項2] 請求項 1 に記載のアルコキシアルキル基を有する化合物において、

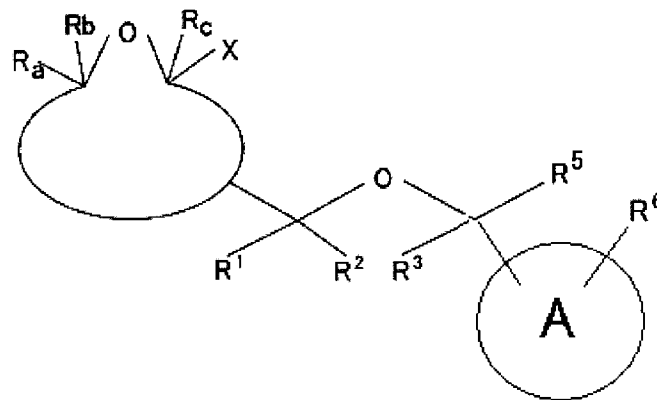
単糖類またはオリゴマーに、前記アルコキシアルキル基が置換されて成ることを特徴とする

アルコキシアルキル基を有する化合物。

[請求項3] 請求項1または請求項2に記載のアルコキシアルキル基を有する化合物において、

以下の一般式 (I') で表されることを特徴とする

[化3]



(I')

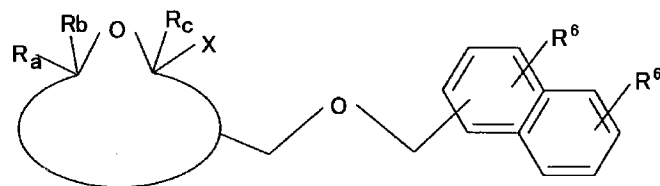
(上記式中、R a、R b、R c、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁶は、上記の定義と同じである)

アルコキシアルキル基を有する化合物。

[請求項4] 以下の一般式 (II) で表されるナフチルメトキシメチル (NAPO M) 誘導体であることを特徴とする

アルコキシアルキル基を有する化合物。

[化4]



(II)

(上記式中、R a、R b、およびR cは、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル

、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、 R^6 および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、Xは、脱離基である。）

[請求項5] 請求項1～4のいずれかに記載のアルコキシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコキシアルキル基を有する化合物のアルコキシアルキル基が隣接基として作用し、アセタール系化合物を生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項6] 請求項5に記載のアセタール系化合物の製造方法において、生成されたアセタール系化合物を少なくとも酸と反応させて、前記アルコキシアルキル基を除去することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項7] 請求項4に記載のアルコキシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコキシアルキル基を有する化合物のアルコキシアルキル基が隣接基として作用し、アセタール系化合物を生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項8] 請求項7に記載のアセタール系化合物の製造方法において、反応に用いる溶媒として、ジクロロメタン(CH_2Cl_2)、トルエン($C_6H_5CH_3$)、プロピオニトリル($EtCN$)、ヘキサン(C_6H_{14})、およびメチルターシャリーブチルエーテル($tBuOMe$)からなる群から選択される少なくとも1種類の非プロトン性溶媒を少なくとも用いることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項9] 請求項7または8に記載のアセタール系化合物の製造方法において、
、
極性が低い溶媒を用いることを特徴とする

- アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項10] 請求項7～9のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
複数の溶媒を同時に用いることを特徴とする
アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項11] 請求項7～10のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
反応に用いる溶媒として、ジクロロメタン(CH_2Cl_2)およびヘキサン(C_6H_{14})の2種類を併用することを特徴とする
アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項12] 請求項7～11のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
前記活性化剤として、モル等量が1よりも多量の塩化ヨウ素(ICl)を用いることを特徴とする
アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項13] 請求項7～12のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
前記活性化剤として、モル等量が1より大きく2以下の塩化ヨウ素(ICl)を用いることを特徴とする
アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項14] 請求項7～12のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
前記活性化剤として、N-クロロスクシンイミド(NCS)を用いることを特徴とする
アセタール系化合物の製造方法。
- [請求項15] 請求項7～14のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、
前記アクセプターが、アルキル基および／またはフェニル基によっ

て置換されていてもよい、ガラクトース、アロース、タロース、グロース、アルトロース、マンノース、イドース、グルクロン酸、イズロン酸、およびフコースからなる群から選択される少なくとも1つの糖から構成されることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項16] 請求項7～14のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、

前記アクセプターが、3-フェニル-1-ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、1-フェニル-1-プロパノール、1-フェニル-2-プロパノール、2-フェニル-1-プロパノール、2-フェニル-2-プロパノール、1-フェニル-2-ブタノール、2-フェニル-1-ブタノール、2-フェニル-2-ブタノール、4-フェニル-1-ブタノール、5-フェニル-1-ペンタノール、および6-フェニル-1-ヘキサノールからなる群から選択される少なくとも1つのアルコールから構成されることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項17] 請求項7～16のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、

生成されたアセタール系化合物を少なくとも酸と反応させて、前記アルコキシアルキル基を除去することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項18] 請求項6または17に記載のアセタール系化合物の製造方法において、

前記酸が、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロボラン、トリメチルシリルヨード、およびトリメチルシリルブロミド、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートからなる群から選択される少なくとも1つから構成されることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項19]

請求項6または17に記載のアセタール系化合物の製造方法において、

生成されたアセタール系化合物を少なくとも加水素分解反応または酸化的除去反応により、前記アルコシアルキル基を除去することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項20]

請求項19に記載のアセタール系化合物の製造方法において、前記酸化的除去反応としてDDQを用いることを特徴とする

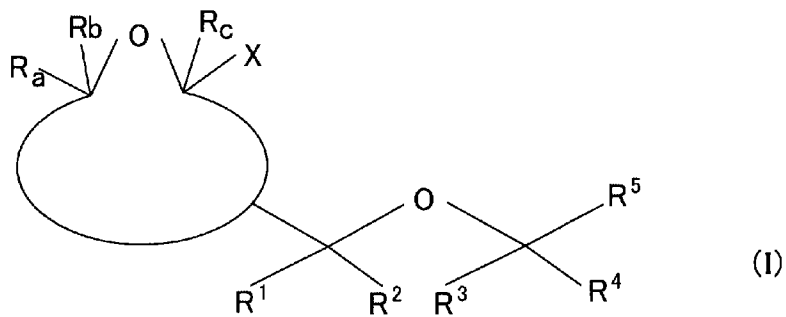
アセタール系化合物の製造方法。

[請求項21]

以下の一般式(I)で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコシアルキル基を有する化合物のアルコシアルキル基が隣接基として作用し、アセタール系化合物である以下の一般式(III-1)で表されるSymponoside、一般式(III-2)で表されるBelallosideまたはそれらの誘導体を生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

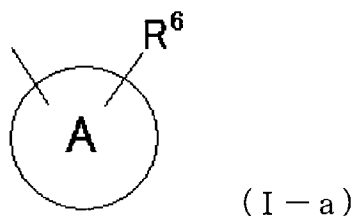
[化5]



(上記式中、Ra、Rb、およびRcは、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、

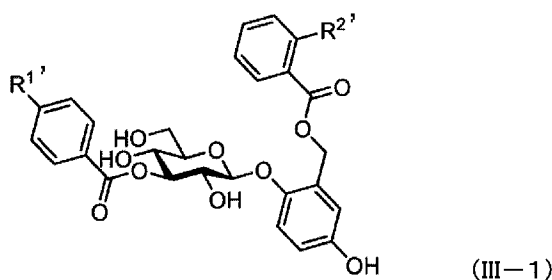
R¹、R²、R³、およびR⁴は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、R⁵は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式（I-a）で表される官能基であり、Xは、脱離基である。）

[化6]



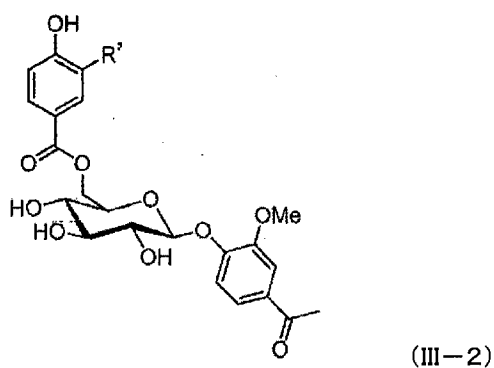
（上記一般式（I-a）中、Aは、環数1～5の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、R⁶は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である）

[化7]



（上記式中、R^{1'} およびR^{2'} は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である）

[化8]



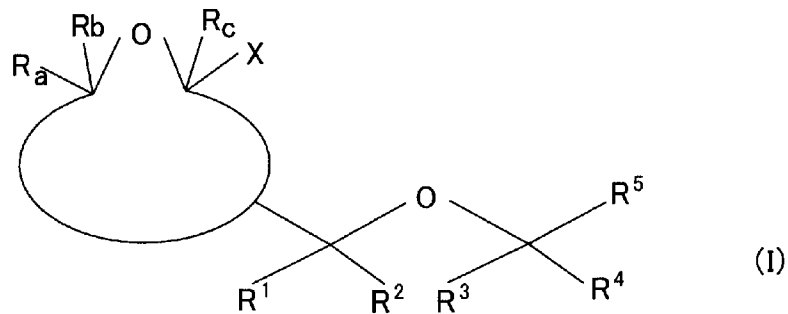
(上記式中、R' は、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルコキシ基である)

[請求項22]

以下の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコシアルキル基を有する化合物のアルコシアルキル基が隣接基として作用し、以下の一般式 (III-3) で表されるアセタール系化合物またはその誘導体を生成することを特徴とする

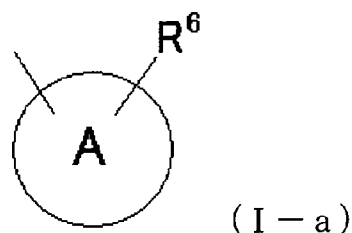
アセタール系化合物の製造方法。

[化9]



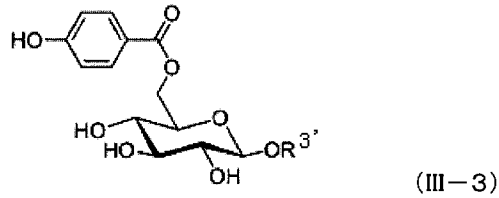
(上記式中、R a、R b、およびR cは、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、R¹、R²、R³、およびR⁴は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、R⁵は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式 (I-a) で表される官能基であり、Xは、脱離基である。)

[化10]



(上記一般式 (I-a) 中、Aは、環数1～5の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、R⁶は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

[化11]



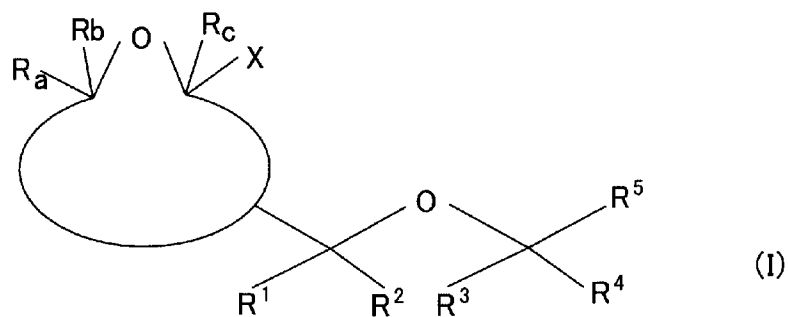
(上記式中、R^{3'}は、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

[請求項23]

以下の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物と、以下の一般式 (IV) で表されるアシル基を有する化合物の混合物を、活性化剤の存在下で反応させ、当該反応により、以下の一般式 (V) で表されるアセタール系化合物を選択的に生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

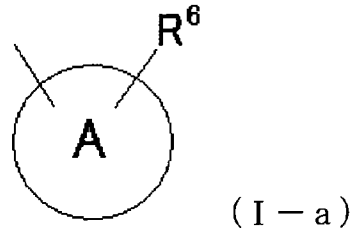
[化12]



(上記式中、R^a、R^b、およびR^cは、各々独立して、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、R¹、R²、R³、およびR⁴は、各々独立して、水素原子、または、

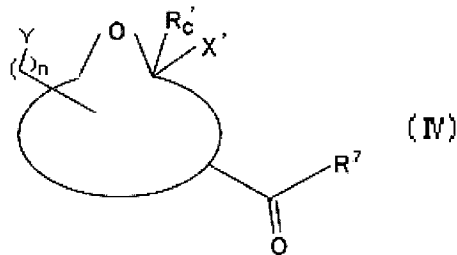
直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、 R^5 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式（I-a）で表される官能基であり、 X は、脱離基である。）

[化13]



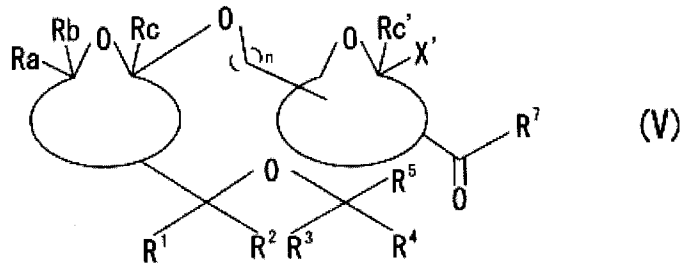
（上記一般式（I-a）中、 A は、環数1～5の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^6 は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である）

[化14]



（上記式中、 R^c' は、水素原子、または、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、 R^7 は、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、アリール基であり、 n は、0以上の整数であり、 X' は、脱離基であり、 Y は、ヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、または炭素求核剤である。）

[化15]



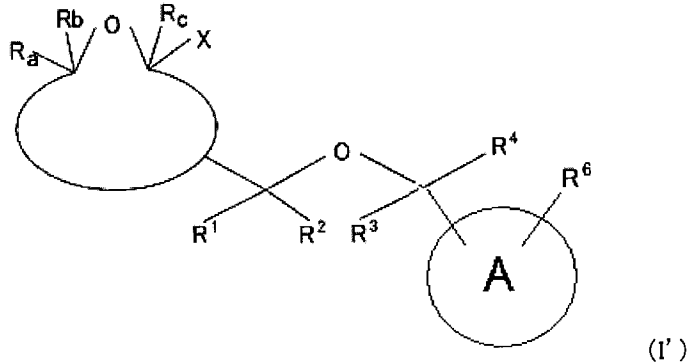
(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 $R_{c'}$ 、 X 、 X' 、および n は、上記一般式 (I) および (IV) の定義と同じである)

[請求項24]

請求項 2 3 に記載のアセタール系化合物の製造方法において、前記アルコシアルキル基を有する化合物が、以下の一般式 (I') で表されることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[化16]



(上記式中、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^6 は、上記一般式 (I) および一般式 (I-a) の定義と同じである)

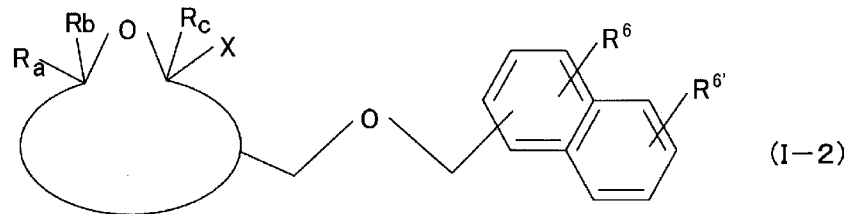
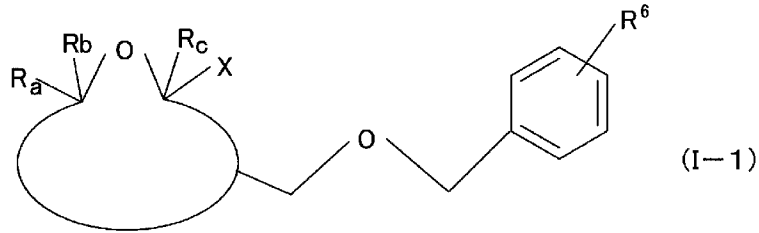
[請求項25]

請求項 2 3 または 2 4 に記載のアセタール系化合物の製造方法において、

アルコシアルキル基を有する化合物が、以下の化学式 (I-1) に示すベンジルオキシメチル (BOM) 誘導体または以下の化学式 (I-2) に示すナフチルメトキシメチル (NAPOM) 誘導体であることを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[化17]



(上記式中、 R_a 、 R_b 、 R_c 、および X は、上記一般式 (I) の定義と同じであり、 R^6 および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素原子、または、炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基である)

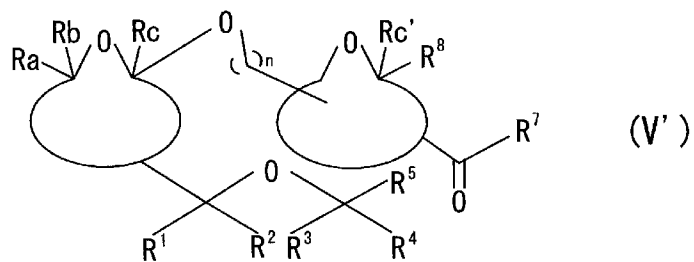
[請求項26]

請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、

アルコキシアルキル基を有する化合物によるグリコシル化反応後に、フェノール類または脂肪族アルコールを添加して、温度変化させることで反応させ、当該反応により、前記脱離基 X' がアルコキシ基に置き換わった以下の一般式 (V') で表されるアセタール系化合物を選択的に生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[化18]



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、

R^{c'}、およびnは、上記一般式(V)の定義と同じであり、R⁸は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、またはアリアル基である)

[請求項27] 請求項23～26のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、

アルコキシアルキル基を有する化合物

が、単糖類またはオリゴマーに前記アルコキシアルキル基が少なくとも1つ置換されて成り、

当該アルコキシアルキル基を有する化合物のグリコシル化反応速度が、前記アシル基を有する化合物のグリコシル化反応速度よりも速いことにより、当該アルコキシアルキル基を有する化合物のグリコシル化反応が選択的に進行し、アセタール系化合物である1, 2-trans-グリコシド結合を有する化合物を選択的に生成することを特徴とするアセタール系化合物の製造方法。

[請求項28] 請求項27に記載のアセタール系化合物の製造方法において、

アルコキシアルキル基を有する化合物によるグリコシル化反応後に、フェノール類または脂肪族アルコールを添加して、温度変化させることで反応させ、当該反応により、前記脱離基X'がアルコキシ基に置き換わった1, 2-trans-グリコシド結合を有するアセタール系化合物を選択的に生成することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項29] 請求項28に記載のアセタール系化合物の製造方法において、

前記グリコシル化反応を-78℃～-20℃で行った後に、前記高温反応を-20℃～0℃で行うことを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項30] 請求項23～29のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法において、

生成されたアセタール系化合物を少なくとも酸と反応させて、前記

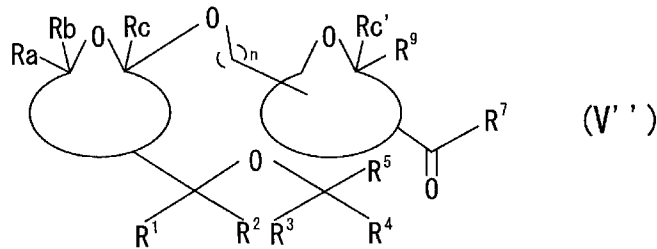
アルコキシアルキル基を除去することを特徴とする

アセタール系化合物の製造方法。

[請求項31] 請求項23～30のいずれかに記載のアセタール系化合物の製造方法により製造され、以下の一般式(V'')で表されることを特徴とする

アセタール系化合物。

[化19]

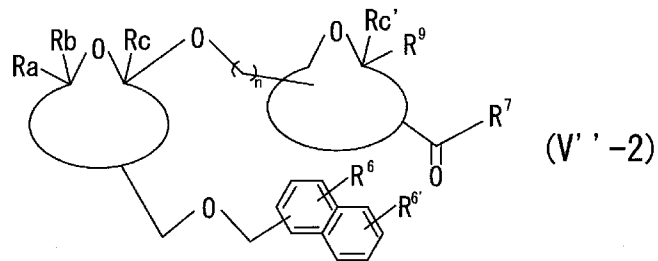
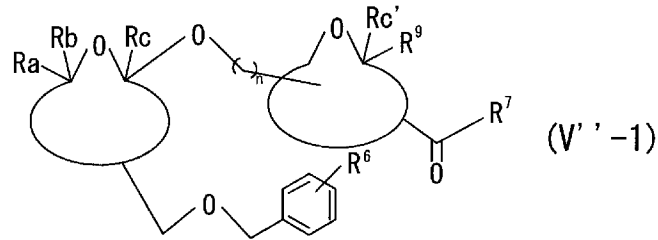


(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 $R_{c'}$ 、および n は、一般式(I)および一般式(IV)の定義と同じであり、 R^9 は、脱離基 X' または OR^8 基であり、当該 R^8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、またはアリール基である)

[請求項32] 請求項30に記載のアセタール系化合物において、以下の一般式(V''-1)または一般式(V''-2)で表されることを特徴とする

アセタール系化合物。

[化20]



(上記式中、R a、R b、R c、およびXは、一般式 (I) の定義と同じであり、R c'、R⁹、およびnは、一般式 (V') の定義と同じであり、R⁶およびR^{6'} は、各々独立して、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

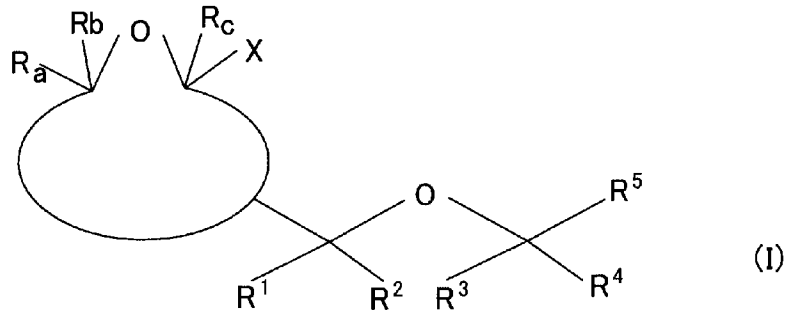
[請求項33]

以下の一般式 (I) で表されるアルコキシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコキシアルキル基を有する化合物のアルコキシアルキル基が隣接基として作用して生成されたアセタール系化合物を計測する方法であって、

核磁気共鳴分光法 (NMR) を用いて測定し、得られた測定値の高ピーク値と低ピーク値の比較に基づいて、アセタール系化合物の含有比率を計測することを特徴とする

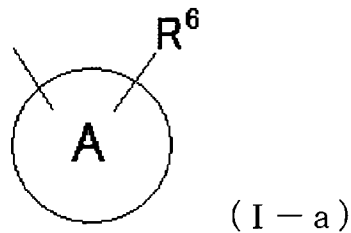
計測方法。

[化21]



(上記式中、R_a、R_b、およびR_cは、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、または、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、R¹、R²、R³、およびR⁴は、各々独立して、水素原子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、R⁵は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式(1-a)で表される官能基であり、Xは、脱離基である。)

[化22]



(上記一般式(1-a)中、Aは、環数1~5の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、R⁶は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

[請求項34]

請求項33に記載の計測方法において、

前記測定値の高ピーク値が、1位水素に基づいて計測されることを特徴とする

計測方法。

[請求項35]

請求項33に記載の計測方法において、

前記測定値の高ピーク値が、前記測定値に存在する4.5 ppm 近傍に顕れる2重線ピークに基づいて計測されることを特徴とする計測方法。

[請求項36]

請求項33～35に記載の計測方法において、

前記測定値における高ピーク値：低ピーク値の比率が95：5～100：0の場合には、当該比率は、95：5以上として扱うことを特徴とする

計測方法。

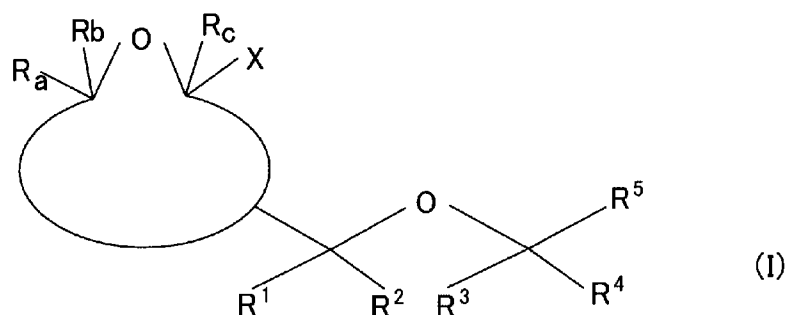
[請求項37]

以下の一般式 (I) で表されるアルコシアルキル基を有する化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、前記アルコシアルキル基を有する化合物のアルコシアルキル基が隣接基として作用して生成されたアセタール系化合物を計測する方法であって、

核磁気共鳴分光法 (NMR) を用いて測定し、得られた測定値のうち小さいピークを無視し、アセタール系化合物の化学構造を計測することを特徴とする

計測方法。

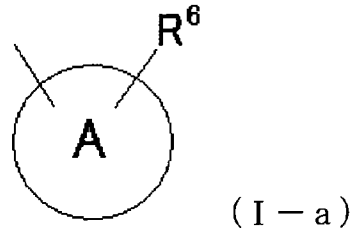
[化23]



(上記式中、Ra、Rb、およびRcは、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、または、カルボキシ基およびカルボキシ基の水素が低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール基に置換されたものでもよく、R1、R2、R3、およびR4は、各々独立して、水素原

子、または、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基であり、 R^5 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基もしくは以下の一般式 (I-a) で表される官能基であり、Xは、脱離基である。)

[化24]



(上記一般式 (I-a) 中、Aは、環数1～5の環構造が形成されていることを表し、当該環構造は、置換もしくは無置換の5員環又は6員環からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^6 は、水素原子、又は、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基である)

[請求項38]

請求項37に記載の計測方法において、
前記測定値の高ピーク値が、1位水素に基づいて計測されることを特徴とする
計測方法。

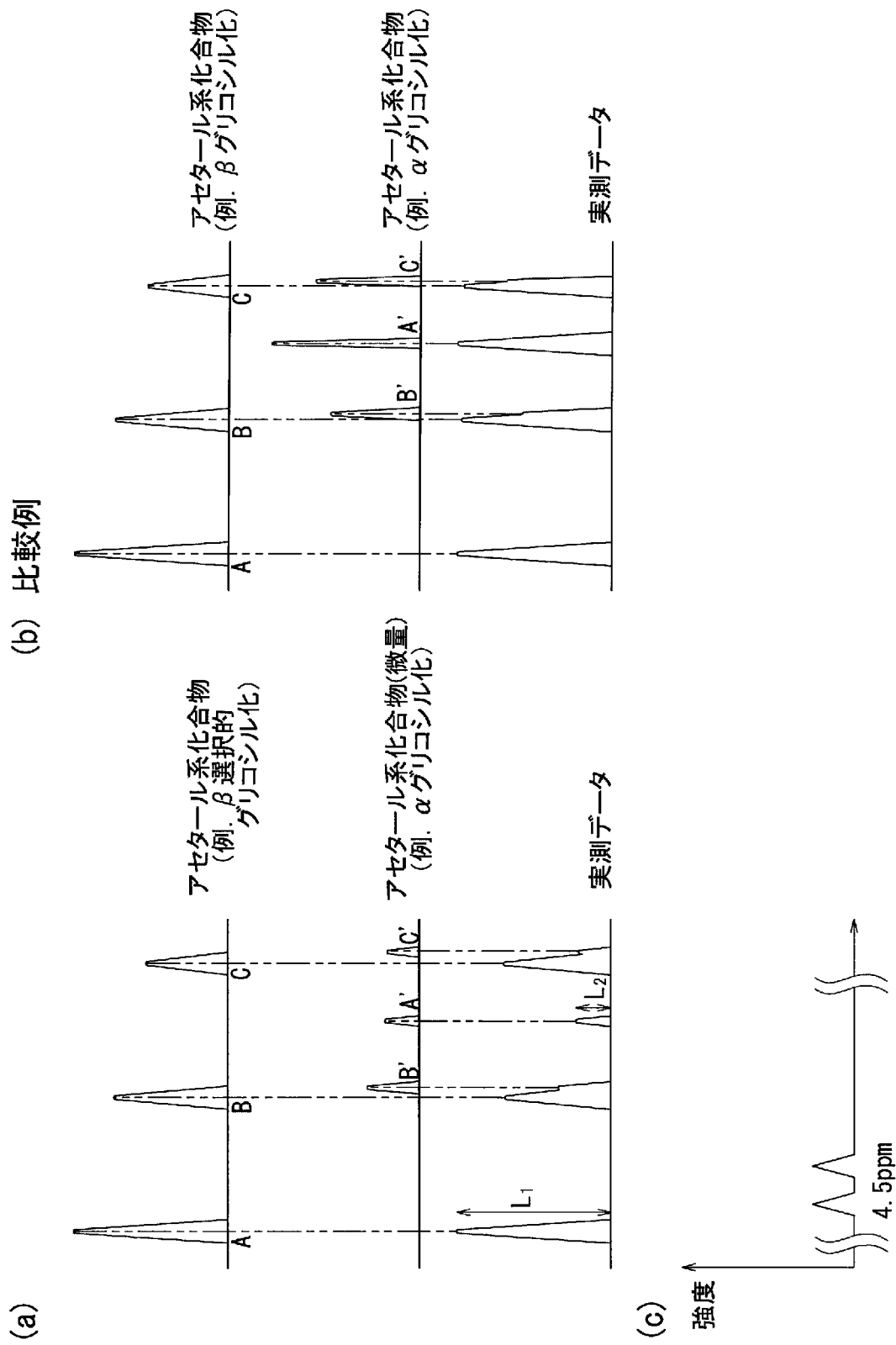
[請求項39]

請求項37に記載の計測方法において、
前記測定値の高ピーク値が、前記測定値に存在する4.5 ppm近傍に顕れる2重線ピークに基づいて計測されることを特徴とする
計測方法。

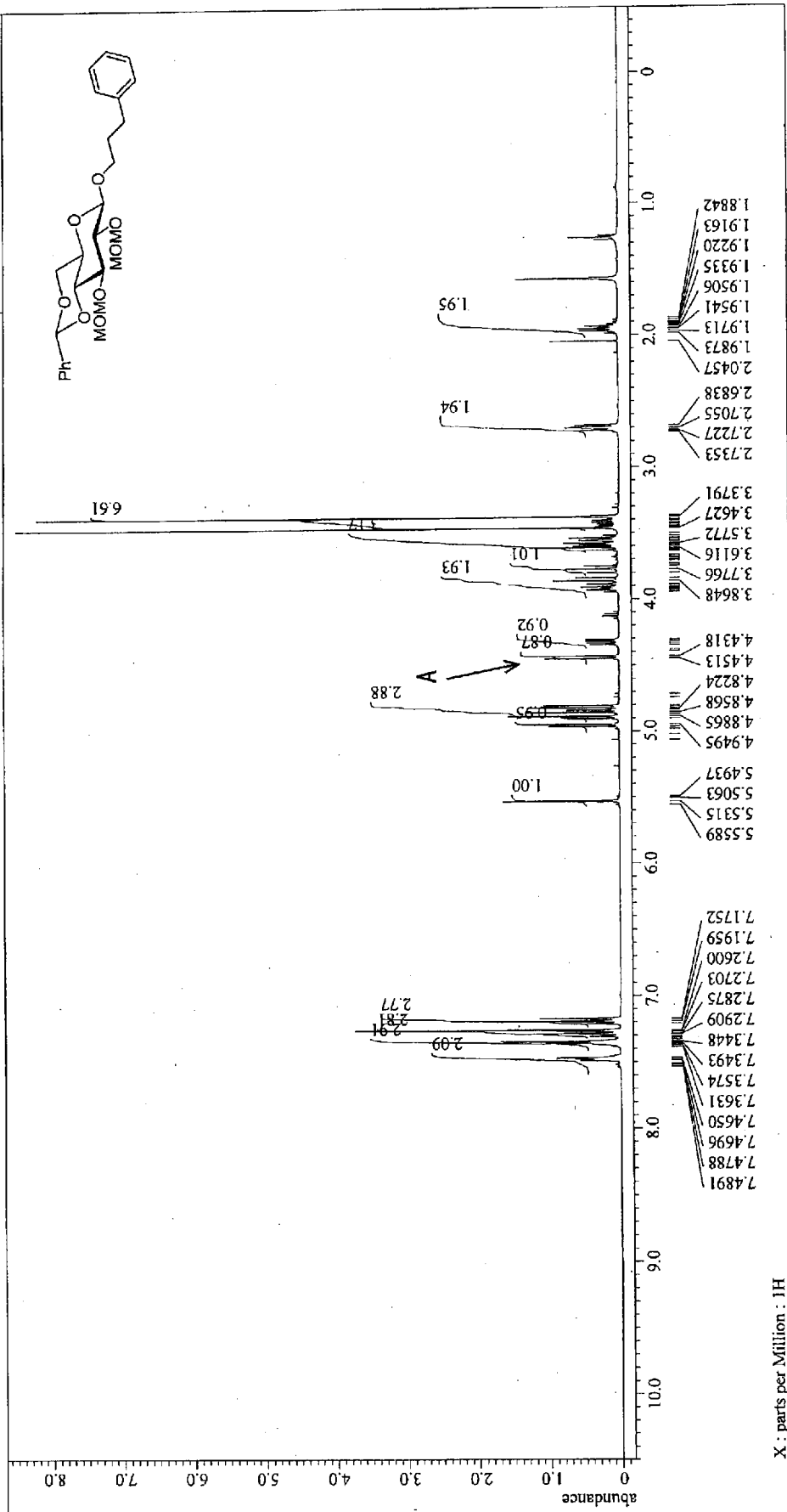
[請求項40]

請求項37～39のいずれかに記載の計測方法において、
HPLCを用いて前記一般式(V)で表されるアセタール系化合物の含有比率を計測することを特徴とする
計測方法。

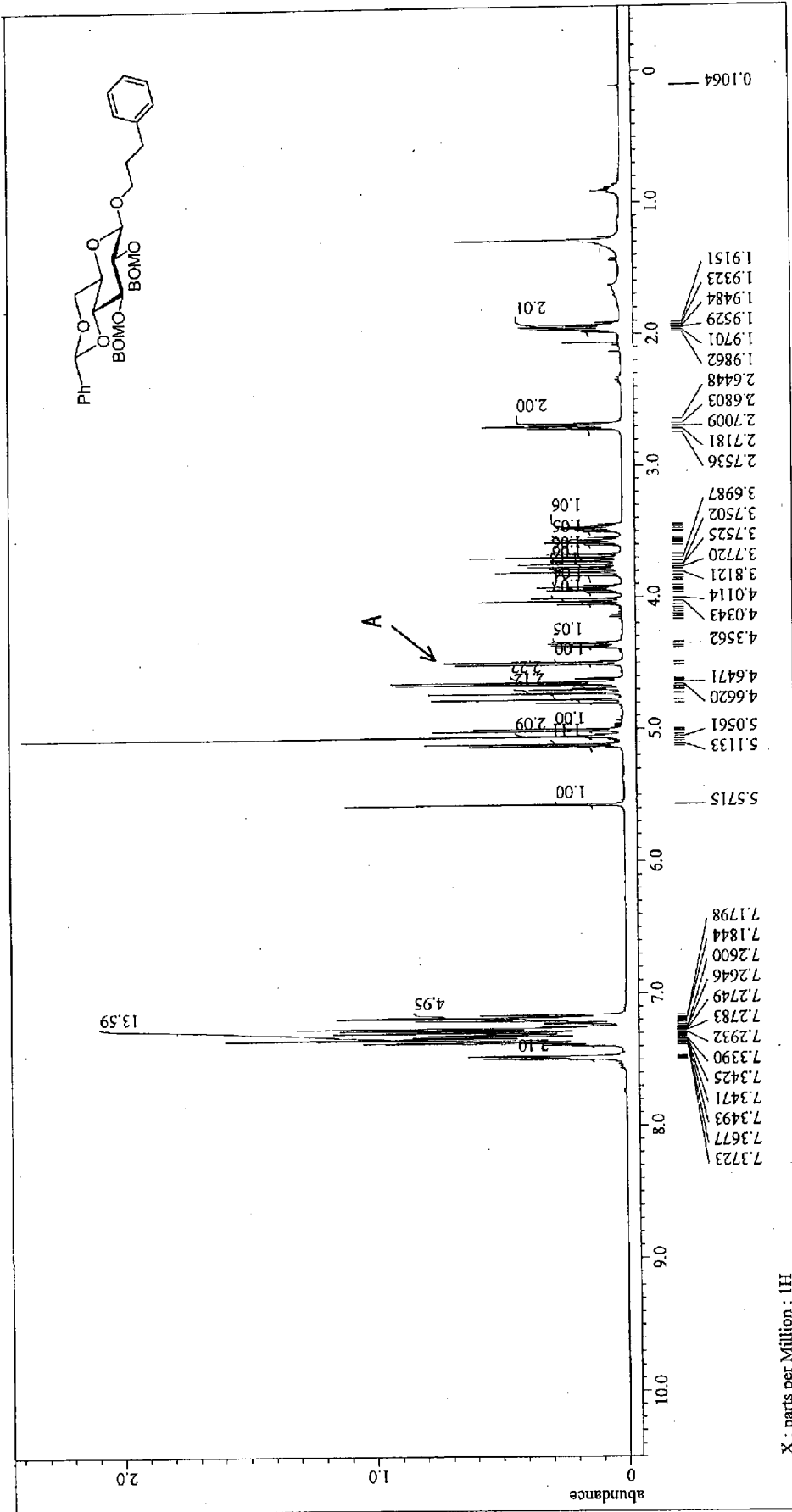
[図1]



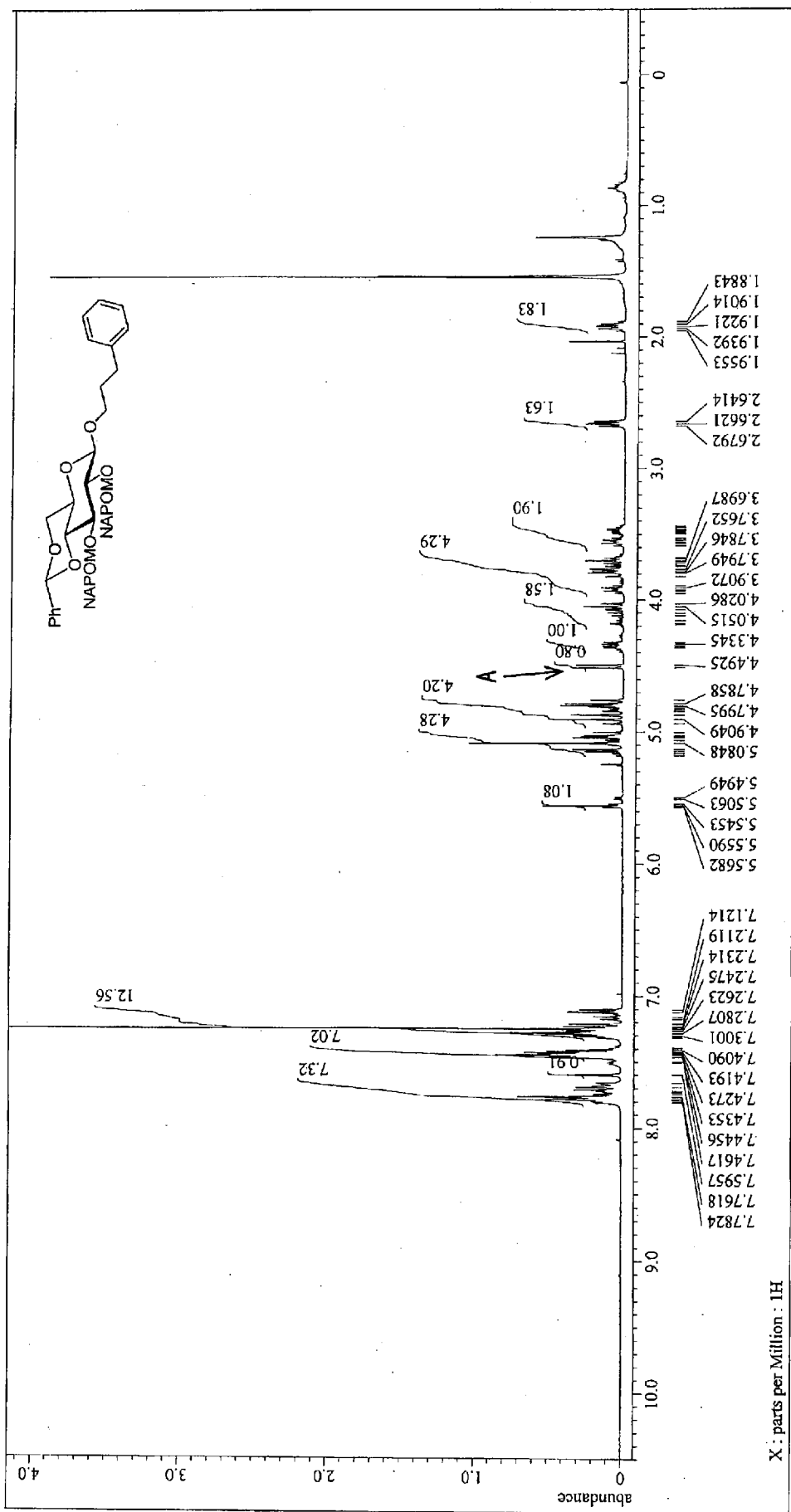
[3]



[4]



[5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07H15/04 (2006.01) i, C07H1/00 (2006.01) i

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)

Int.Cl. C07H15/04, C07H1/00

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SATO, Kenichi et al., Convenient construction of a variety of glycosidic linkages using a universal glucosyl donor, Tetrahedron Letters, 2005, vol. 46 (43), pp. 7411-7414	1, 2, 23, 27, 30, 31
Y		1-4, 23-25, 27-32
A		21-22
Y	Protective groups in organic synthesis, JOHN WILEY & SONS, INC., 02 October 1998 (received date), pp. 10, 11, 17-20, 23-25	1-4, 23-25, 27-32

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
29.03.2018

Date of mailing of the international search report
10.04.2018

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SATO, Takuya et al., 2-naphthylmethoxymethyl as a mildly in troducible and oxidatively removable benzyloxymethyl-type protecting group, Organic Letters, 2015, vol. 17, pp. 3110-3113	1-4, 23-25, 27-32
Y	佐藤拓矢, 他, 新規 BOM 系保護基 2-ナフチルメトキシメチル (NAPOM) 基の開発, 日本化学会講演予稿集, 11 March 2015, vol. 95, no. 4, p. 1418 (SATO, Takuya et al.), non-official translation (Development of novel BOM protecting group 2-naphthylmethoxymethyl (NAPOM) group, Abstracts of The Chemical Society of Japan)	1-4, 23-25, 27-32
Y	佐藤拓矢, 他, 新規 BOM 系保護基 2- ナフチルメトキシメチル (NAPOM) 基の開発, 化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流国際シンポジウム講演予稿集, 27 June 2015, vol. 52, p. 100 (SATO, Takuya et al.), non-official translation (Development of novel BOM protecting group 2-naphthylmethoxymethyl (NAPOM) group, Abstracts of Chemistry Related Branch Joint Kyushu Convention, International Symposium Exchange for Foreign Researchers Lecture)	1-4, 23-25, 27-32
Y	WO 2016/056448 A1 (KYUSHU UNIVERSITY) 14 April 2016, entire text & US 2017/0305809 A1, all documents & EP 3205639 A1	1-4, 23-25, 27-32
X	LEWIS, J. C. et al., Combinatorial alanine substitution enables rapid optimization of cytochrome p450bm3 for selective hydroxylation of large substrates, ChemBioChem, 2010, vol. 11(18), pp. 2502-2505	1, 2
X	MAHMOUD, A. et al., stereoselective 1, 2-cis glycosylation of 2-O-allyl protected thioglycosides, Chemistry-A Europe an Journal, 2002, vol. 8(11), pp. 2608-2621	1, 2
X	CALLAM, C. S. et al., Synthesis and conformational investigation of methyl 4a-carba-d-arabinofuranosides, Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66(26), pp. 8961-8972	1, 2
X	CALLAM, C. S. et al., Total synthesis of both methyl 4a-carba-d-arabinofuranosides, Organic Letters, 2000, vol. 2(2), pp. 167-169	1, 2
X	BARRESI, F. et al., The synthesis of β -mannopyranosides by intramolecular aglycon delivery: scope and limitations of the existing methodology, Canadian Journal of Chemistry, 1994, vol. 72(6), pp. 1447-1465	1, 2
X	LICHTENTHALER, F. W. et al., An expedient route to acylated glucosyl halides with a free 2-OH group, Carbohydrate Research, 1994, vol. 258(1-2), pp. 77-85	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104592319 A (ZHEJIANG JIUZHOU PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 06 May 2015, paragraph [0093], compound 39 (Family: none)	31, 32
X	城洋平, 他, 2位アルコキシメチル基の隣接基関与を利用した β 選択的グリコシル化法の開発, 有機合成シンポジウム講演要旨集, 28 October 2016, vol. 110, pp. 110, 111, non-official translation (SHIRO, Youhei et al., Development of beta-selective glycosylation method using 2-alkoxy methyl group adjacent group involvement, Abstracts of Oral Synthesis Symposium Presentation)	1-4
X	城洋平, 他, 2位アルコキシメチル基の隣接基関与を利用した β -グリコシル化法の開発, 化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流国際シンポジウム講演予稿集, 02 July 2016, vol. 53, p. 102, non-official translation (SHIRO, Youhei et al., Development of β -glycosylation method utilizing 2-alkoxy-methyl group adjacent group involvement, Abstracts of Chemistry Related Branch Joint Kyushu Convention, International Symposium Exchange for Foreign Researchers Lecture)	1-4
A	AHN, Y. H. et al., A study on the effect of lanthanide ion coordination on the stereoselective synthesis of β -mannopyranosides, Bulletin of the Korean Chemical Society, 2003, vol. 24(1), pp. 116-118	1-4, 21-25, 27-32
A	CUMPSTEY, I. et al., Allyl protecting group mediated intramolecular aglycon delivery: optimisation of mixed acetal formation and mechanistic investigation, Tetrahedron: Asymmetry, 2004, vol. 15(20), pp. 3207-3221	1-4, 21-25, 27-32
A	CHAYAJARUS, K. et al., Stereospecific synthesis of 1, 2-cis glycosides by vinyl-mediated IAD, Organic Letters, 2004, vol. 6(21), pp. 3797-3800	1-4, 21-25, 27-32
A	CUMPSTEY, I. et al., Allyl protecting group mediated intramolecular aglycon delivery (IAD): synthesis of α -glucofuranosides and β -rhamnopyranosides, Tetrahedron, 2004, vol. 60(41), pp. 9061-9074	1-4, 21-25, 27-32
A	CUMPSTEY, I. et al., Stereospecific synthesis of 1, 2-cis glycosides by allyl-mediated intramolecular aglycon delivery, 2. the use of glycosyl fluorides, Organic Letters, 2001, vol. 3(15), pp. 2371-2374	1-4, 21-25, 27-32
A	ENNIS, S. C. et al., N-iodosuccinimide-mediated intramolecular aglycon delivery, Tetrahedron, 2001, vol. 57(19), pp. 4221-4230	1-4, 21-25, 27-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEWARD, C. M. P. et al., Stereoselective cis glycosylation of 2-O-allyl protected glycosyl donors by intramolecular aglycon delivery (IAD), Chemical Communications, 2000, vol. 15, pp. 1409, 1410	1-4, 21-25, 27-32
A	SKRYDSTRUP, T. et al., A general approach to 1, 2-trans-c-glycosides via glycosyl samarium(III) compounds, Chemistry-A European Journal, 1998, vol. 4(4), pp. 655-671	1-4, 21-25, 27-32
A	JARRETON, O. et al., Further studies in α -c-mannosylation promoted by samarium diiodide, Tetrahedron Letters, 1997, vol. 38(10), pp. 1767-1770	1-4, 21-25, 27-32
A	BARRESI F. et al., Synthesis of β -mannopyranosides by intramolecular aglycon delivery, Journal of the American Chemical Society, 1991, vol. 113(24), pp. 9376-9377	1-4, 21-25, 27-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17 (2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 5-20, 26, 33-40
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
[see extra sheet]

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

(Continuation of Box No. II)

(1) <Continuation of Box II., part 1>

Claim 5 pertains to "a method for producing an acetal compound, characterized in that the compound according to any of claims 1-4 is reacted with an acceptor in the presence of an activating agent and, by the reaction, the acetal compound is produced".

The "acetal compound" is first examined.

The matter "acetal compound" is an extremely indefinite conceptual matter and also makes the scope of intended compounds vague. Even when paragraph [0051] of the present specification is referred to, it is merely described that "the acetal compound is a collective term of compounds having a C-O-C-O-C bond", which merely indicates a partial structure. Therefore, the whole scope cannot be clearly understood as to what kinds of chemical structures the compounds encompassed by the "acetal compound" specifically have.

The "compound according to any of claims 1-4" is now examined.

Claim 1 pertains to a compound defined by general formula (I) having a structure including two lines drawn from an oxygen atom at the top with two ends of the lines being linked through an elliptic curve (hereinafter the structure is referred to as "structure I"). However, structure I is not a common description as a chemical structural formula and no definition or the like of the formula is provided. Therefore, it is unclear as to what kind of chemical structure the structure I is specifically sought to define.

Even if it is assumed that structure I represents some kind of ring structure, whole species of constituent atoms or the total number of atoms (the number of atoms in the ring) of the ring structure is not clear, and the structural difference between the lines and the elliptic curve is not clear. For the above reason, the ring structure of structure I is indefinite and thus the relationship in terms of the binding positions of the groups existing around structure I represented by "X", "Ra", "Rb" and "Rc" and the methoxymethyl group (indicating the residue of the group having R1-R5) is unclear. Therefore, it cannot be clearly understood what kinds of chemical structures the compounds defined by general formula (I) as a whole have. Therefore, the whole scope cannot be clearly understood as to what kinds of chemical structures the compounds encompassed by the "compound according to any of claims 1-4" specifically have.

The "acceptor" is now examined.

Claim 5 does not provide any specific definition of the "acceptor". When paragraph [0060] of the present specification is referred to, it is described that "the acceptor that reacts with the compound having an alkoxyalkyl group according to the present embodiment is not particularly limited, and may be any saccharide, alcohol, phenol, thiol, amine or other nucleophilic agents" without any commonality between exemplified compounds and it is also described that the acceptor is not limited to the compounds. Therefore, the whole scope cannot be clearly understood as to what kinds of chemical structures the compounds encompassed by the "acceptor" specifically have.

As stated above, the invention in claim 5 pertains to a method for producing specific compounds while the whole scope of the compounds to be produced is not clearly understood. In addition, the whole scope of the compounds to be used as raw materials is not clearly understood. Therefore, it is difficult to carry out a meaningful international search on the invention. For the same reason, it is difficult to carry out a meaningful international search on the invention in claims 6-20, which directly or indirectly refer to claim 5 and which are merely defined by a feature wherein the compound to be produced is the "acetal compound".

(Continuation of Box No. II)

(2) <Continuation of Box II., part 2>

Claim 26 pertains to "a method for producing an acetal compound, characterized in that the acetal compound represented by following general formula (V') in which the leaving group X' is substituted by an alkoxy group is selectively produced". It is understood that "the leaving group X'" refers to "X'" indicated in general formula (V) recited in claim 23. When general formula (V) and general formula (V') are compared, the group represented by "X'" is substituted by the group represented by "R8" in general formula (V') and thus the replacement occurred at the substitution site.

However, claim 26 includes the definition "R8 is a hydrogen atom, a linear or branched lower alkyl group or an aryl group" without recitation of alkoxy group. Even when other matters in general formula (V') are referred to, the alkoxy group introduced by replacement of "the leaving group X'" is not specifically recited.

As such, in claim 26, the matter recited in the production step and the matter for defining the chemical structure of general formula (V') recited as the chemical structure of the compound to be produced are not consistent, and thus it cannot be clearly understood what kind of compound is intended to be produced ultimately by the invention.

Therefore, it is difficult to carry out a meaningful international search on the invention in claim 26 and the invention in claims 27-30 which refer to claim 26.

(3) <Continuation of Box II., part 3>

Claim 33 pertains to "a method for measuring, characterized in that a content ratio of an acetal compound is measured" and claim 37 pertains to "a method for measuring, characterized in that a chemical structure of an acetal compound is measured".

However, as pointed out in (1) above, the matter "acetal compound" does not allow understanding of the whole scope thereof as to what kinds of chemical structures the compounds encompassed by the "acetal compound" specifically have, and claim 33 or claim 37 does not include specific recitations that allow understanding of the whole structure of the "acetal compound" to be measured.

As such, although the invention in claim 33 pertains to a method for measuring a content ratio of the "acetal compound", the whole scope of the compounds to be measured by the invention cannot be clearly understood. Similarly, although the invention in claim 37 pertains to a method for measuring a chemical structure of the "acetal compound", the whole scope of the compounds to be measured by the invention cannot be clearly understood. Therefore, it is difficult to carry out a meaningful international search on the inventions.

For the same reason, it is difficult to carry out a meaningful international search on the invention in claims 34-36 and 38-40, which directly or indirectly refer to claims 33 and 37 and which are merely defined by a feature wherein the compound to be measured is the "acetal compound".

(4) <Subject of the examination on claims 1-4, 21-25 and 27-32>

Claim 1 pertains to a compound defined by general formula (I) having structure I including two lines drawn from an oxygen atom at the top with two ends of the lines being linked through an elliptic curve.

(Continuation of Box No. II)

However, as pointed out in (1) above, it is unclear specifically what kind of chemical structure is specifically defined by structure I. Even if it is assumed that structure I represents some kind of ring structure, whole species of constituent atoms or the total number of atoms (the number of atoms in the ring) of the ring structure is not clear, and the structural difference between the lines and the elliptic curve is not clear. The relationship in terms of the binding positions of the groups existing around structure I represented by "X", "Ra", "Rb" and "Rc" and the methoxymethyl group is unclear. Therefore, it cannot be clearly understood what kinds of chemical structures the compounds defined by general formula (I) as a whole have.

Moreover, in general formula (I), the methoxymethyl group binds to the elliptic curve, and thus the methoxymethyl group binds to an atom (in case the elliptic curve represents a ring, an atom constituting the ring) on the elliptic curve.

However, in only compounds that are specifically described in the present specification as the compounds corresponding to general formula (I), the ring structure corresponding to structure I is only a glucopyranose ring, and the position where the group corresponding to the methoxymethyl group substitutes is not a carbon atom constituting the glucopyranose ring but is an oxygen atom in the hydroxy group at the position 2 or 3 of the glucopyranose ring. The compounds in which the methoxymethyl group binds to a carbon atom in the glucopyranose ring are not supported by the specification and are not described to such an extent that allows a person skilled in the art to carry out the invention.

For the above reason, the International Search Report is prepared by carrying out prior art search on claim 1 by limiting the scope of the compounds to those having the structure in which the moiety corresponding to structure I in general formula (I) represents a glucopyranose ring and the methoxymethyl group having substituents R1-R5 substitutes the oxygen atom in the hydroxy group at the position 2 of the glucopyranose ring. The invention pertaining to the compounds which do not fall within the scope (for example, compounds in which the methoxymethyl group directly binds to a carbon atom constituting the glucopyranose ring) is not included in the subject of prior art search.

Structure I stated above is also recited in chemical structures of formula (I') recited in claim 3, formula (II) recited in claim 4, formula (I) recited in claim 21, formula (I) recited in claim 22, formula (I), formula (IV) and formula (V) recited in claim 23, formula (I') recited in claim 24, formula (I-1) and formula (I-2) recited in claim 25, formula (V'') recited in claim 31 and formulae (V''-1) and (V''-2) recited in claim 32. Therefore, for the same reason as that stated for claim 1, the descriptions in the invention in the above claims are not clear, are not supported by the specification and are not described in the specification in such a manner that allows a person skilled in the art to carry out the invention.

For the above reason, it is understood that the moiety corresponding to structure I in above general formulae in the above claims represents a glucopyranose ring and substituents (the group having a methoxymethyl skeleton and R7-C(=O)-group) on structure I substitute the oxygen atom in the hydroxy group substituting on the glucopyranose ring.

It is also understood that general formulae including two structures I (formula (V) recited in claim 23, formula (V'') recited in claim 31 and formula (V''-1) and formula (V''-2) recited in claim 32) represent either compounds in which two glucopyranose rings are bound through 1,6-glycoside bond (in this case, n in general formulae is fixed to 1) or two glucopyranose rings are bound through 1,4-glycoside bond (in this case, n in general formulae is fixed to 0).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046800

(Continuation of Box No. II)

The international search report is prepared by carrying out prior art search by limiting the scope of the compounds to those having the above structures. The invention pertaining to the compounds which do not fall within the scope (for example, compounds in which the group having a methoxymethyl skeleton or R⁷-C(=O) group directly binds to a carbon atom in the glucopyranose ring) is not included in the subject of prior art search.

(5) <Subject of the examination on claim 22>

Claim 22 pertains to a method for producing an acetal compound represented by general formula (III-3). From the matters specifying the invention in claim 22, compounds of general formula (III-3) in which "R^{3'}" is a "hydrogen atom" are encompassed.

However, given the description in paragraph [0051] of the present specification "the acetal compound is a collective term of compounds having a C-O-C-O-C bond", the compounds of general formula (III-3) in which "R^{3'}" is a "hydrogen atom" do not correspond to the "acetal compound". Therefore, claim 22 encompassing the compounds in which "R^{3'}" is a "hydrogen atom" as compounds to be produced encompasses a matter technically inconsistent with a "method for producing an acetal compound".

Thus, with regard to the invention in claim 22, the international search report is prepared by carrying out prior art search only on compounds of general formula (III-3) in which "R^{3'}" is a "linear or branched lower alkyl group". The invention pertaining to the compounds which do not fall within the scope, namely in which "R^{3'}" is a "hydrogen atom" is not included in the subject of prior art search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07H15/04(2006.01)i, C07H1/00(2006.01)i		
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. C07H15/04, C07H1/00		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018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） CAlus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
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
X	SATO, Ken-ichi, et al., Convenient construction of a variety of glycosidic linkages using a universal glucosyl donor, Tetrahedron Letters, 2005, Vol.46(43), p.7411-7414	1, 2, 23, 27, 30 , 31
Y		1-4, 23-25, 27 -32
A		21-22
Y	PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, JOHN WILEY & SONS, INC., 1998.10.02（受入日）, p.10, 11, 17-20, 23-25	1-4, 23-25, 27 -32
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 29.03.2018	国際調査報告の発送日 10.04.2018	
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） 三木 寛 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4151

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 請求項の番号
Y	SATO, Takuya, et al., 2-Naphthylmethoxymethyl as a Mildly Introducing and Oxidatively Removable Benzyloxymethyl-Type Protecting Group, Organic Letters, 2015, Vol.17, p.3110-3113	1-4, 23-25, 27 -32
Y	佐藤拓矢、他、新規 BOM 系保護基 2-ナフチルメトキシメチル(NAPOM)基の開発, 日本化学会講演予稿集, 2015.03.11, Vol.95 No.4, P.1418	1-4, 23-25, 27 -32
Y	佐藤拓矢、他、新規 BOM 系保護基 2-ナフチルメトキシメチル(NAPOM)基の開発, 化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流国際シンポジウム講演予稿集, 2015.06.27, Vol.52, p.100	1-4, 23-25, 27 -32
Y	WO 2016/056448 A1 (国立大学法人九州大学) 2016.04.14, 全文 & US 2017/0305809 A1, all documents & EP 3205639 A1	1-4, 23-25, 27 -32
X	LEWIS, Jared C., et al., Combinatorial Alanine Substitution Enables Rapid Optimization of Cytochrome P450BM3 for Selective Hydroxylation of Large Substrates, ChemBioChem, 2010, Vol.11(18), p.2502-2505	1,2
X	Mahmoud Aloui, et al., Stereoselective 1,2-cis Glycosylation of 2-O-Allyl Protected Thioglycosides, Chemistry - A European Journal, 2002, Vol.8(11), p.2608-2621	1,2
X	CALLAM, Christopher S., et al., Synthesis and Conformational Investigation of Methyl 4a-Carba-D-arabinofuranosides, Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol.66(26), p.8961-8972	1,2
X	CALLAM, Christopher S., et al., Total Synthesis of Both Methyl 4a-Carba-D-arabinofuranosides, Organic Letters, 2000, Vol.2(2), p.167-169	1,2
X	BARRESI, Frank, et al., The synthesis of β -mannopyranosides by intramolecular aglycon delivery: scope and limitations of the existing methodology, Canadian Journal of Chemistry, 1994, Vol.72(6), p.1447-1465	1,2
X	LICHTENTHALER, Frieder W., et al., An expedient route to acylated glucosyl halides with a free 2-OH group, Carbohydrate Research, 1994, Vol.258(1-2), p.77-85	1,2

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 請求項の番号
X	CN 104592319 A (Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd.) 2015.05.06, 段落 0093 の化合物 39 (ファミリーなし)	31, 32
X	城洋平、他, 2位アルコキシメチル基の隣接基関与を利用したβ選択的グリコシル化法の開発, 有機合成シンポジウム講演要旨集, 2016.10.28, Vol.110, p.110-111	1-4
X	城洋平、他, 2位アルコキシメチル基の隣接基関与を利用したβ-グリコシル化法の開発, 化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流国際シンポジウム講演予稿集, 2016.07.02, Vol.53, p.102	1-4
A	AHN, Young-Hoon, et al., A study on the effect of Lanthanide Ion Coordination on the Stereoselective Synthesis of β-Man nopyranosides, Bulletin of the Korean Chemical Society, 2003, Vol.24(1), p.116-118	1-4, 21-25, 27 -32
A	CUMPSTEY, Ian, et al., Allyl protecting group mediated intramolecular aglycon delivery: optimisation of mixed acetal formation and mechanistic investigation, Tetrahedron: Asymmetry, 2004, Vol.15(20), p.3207-3221	1-4, 21-25, 27 -32
A	CHAYAJARUS, Kampanart, et al., Stereospecific Synthesis of 1,2-cis Glycosides by Vinyl-Mediated IAD, Organic Letters, 2004, Vol.6(21), p.3797-3800	1-4, 21-25, 27 -32
A	CUMPSTEY, Ian, et al., Allyl protecting group mediated intramolecular aglycon delivery (IAD): synthesis of α-glucofuranosides and β-rhamnopyranosides, Tetrahedron, 2004, Vol.60(41), p.9061-9074	1-4, 21-25, 27 -32
A	CUMPSTEY, Ian, et al., Stereospecific Synthesis of 1,2-cis Glycosides by Allyl-Mediated Intramolecular Aglycon Delivery. 2. The Use of Glycosyl Fluorides, Organic Letters, 2001, Vol.3(15), p.2371-2374	1-4, 21-25, 27 -32
A	ENNIS, S. C., et al., N-Iodosuccinimide-mediated intramolecular aglycon delivery, Tetrahedron, 2001, Vol.57(19), p.4221-4230	1-4, 21-25, 27 -32

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 請求項の番号
A	SEWARD, Christopher M. P., et al., Stereoselective cis glycosylation of 2-O-allyl protected glycosyl donors by intramolecular aglycon delivery (IAD), Chemical Communications, 2000, Vol. 15, p. 1409-1410	1-4, 21-25, 27 -32
A	SKRYDSTRUP, Troels, et al., A General Approach to 1,2-trans-C-Glycosides via Glycosyl Samarium(III) Compounds, Chemistry - A European Journal, 1998, Vol. 4(4), p. 655-671	1-4, 21-25, 27 -32
A	JARRETON, Olivier, et al., Further Studies in α -C-Mannosylation Promoted by Samarium Diiodide, Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38(10), p. 1767-1770	1-4, 21-25, 27 -32
A	BARRESI Frank, et al., Synthesis of β -Mannopyranosides by Intramolecular Aglycon Delivery, Journal of the American Chemical Society, 1991, Vol. 113(24), p. 9376-9377	1-4, 21-25, 27 -32

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求項 5-20, 26, 33-40 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
特別ページ参照。
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

(その1) <第II欄の続き-1>

請求項5は、「請求項1～4のいずれかに記載の化合物を活性化剤の存在下でアクセプターと反応させ、当該反応により、アセタール系化合物を生成することを特徴とするアセタール系化合物の製造方法。」に係る発明であると認められる。

初めに、「アセタール系化合物」について検討する。

「アセタール系化合物」という事項は、極めて漠然とした概念的事項であり、対象となる化合物の範囲を曖昧にする記載でもある。また、本明細書の段落0051を参酌しても、「アセタール系化合物とは、C-O-C-O-C結合を有する化合物群の総称」と記載され、部分構造が示されているに過ぎない。よって、「アセタール系化合物」なる事項は、具体的に如何なる化学構造を有する化合物までを対象として包含するのか、その全容が明確に把握できない。

次に、「請求項1～4のいずれかに記載の化合物」について検討する。

請求項1は、酸素原子を頂点として二つの直線と、前記二つの直線端を楕円状曲線で連結してなる構造(以下、前記構造を“構造I”と称する)を有する、一般式(I)で特定される化合物に係る発明であると認められるが、前記構造Iは化学構造式として一般的な記載とはいえないし、その定義等の記載もないため、構造Iは、具体的に如何なる化学構造を特定しようとしているのか不明である。

仮に、上記構造Iが何らかの環構造を表していると仮定する。その場合であっても、当該環構造の全構成原子種や全原子数(員環数)が明らかでないし、直線と楕円状曲線の構造上の違いも判然としない。また、前記理由により構造Iの環構造は不明確であるため、構造Iの周囲に存在する「X」、「Ra」、「Rb」、「Rc」で表される基と、メトキシメチル基(R1～R5を有する基の残基を指す)の結合位置関係も明確でない。よって、当該一般式(I)は、全体で如何なる化学構造を有する化合物を特定しようとしているのか明確に把握できない。よって、「請求項1～4のいずれかに記載の化合物」という事項は、具体的に如何なる化学構造を有する化合物までを対象として包含するのか、その全容が明確に把握できない。

次に、「アクセプター」について検討する。

また、請求項5は、「アクセプター」について具体的な定義はなく、本明細書の段落0060を参酌しても、「本実施形態に係るアルコキシアルキル基を有する化合物と反応するアクセプターは、特に限定されず、各種の糖類、アルコール、フェノール、チオール、アミン、その他の求核剤を用いることが可能である。」と記載され、例示された化合物群に構造上の共通性はなく、また、これらの化合物に限定されない旨の記載もある。よって、「アクセプター」なる事項は、具体的に如何なる化学構造を有する化合物までを対象として包含するのか、その全容が明確に把握できない。

上記のとおり、請求項5に係る発明は、特定の化合物の製造方法に係る発明であるにも拘らず、製造目的物となる化合物の全容が明確に把握できない発明である。また、反応原材料となる化合物についても、その全容を明確に把握できないことから、当該発明については、有意義な国際調査を実施することが困難な発明である。また、請求項5を直接または間接的に引用し、製造目的物が「アセタール系化合物」という事項で特定されているに過ぎない請求項6～20についても、前記と同様の理由があるため、有意義な国際調査を実施することが困難な発明である。

(特別ページに続く)

(その2) <第II欄の続き-2>

請求項26は、「前記脱離基X'がアルコキシ基に置き換わった以下の一般式(V')で表されるアセタール系化合物を選択的に生成することを特徴とするアセタール系化合物の製造方法。」に係る発明であると認められ、「前記脱離基X'」とは、請求項23に記載の一般式(V)中に記載の「X'」を指すものと解される。そして、一般式(V)と一般式(V')を対比すると、一般式(V')においては「X'」で表される基が「R8」で表される基に置き換わっており、前記置換部位にて置き換わりが生じたものと認められる。

しかしながら、請求項26は、「R8は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖状の低級アルキル基、またはアリール基である」と特定され、斯かる事項にアルコキシ基の記載はない。また、一般式(V')中の他の事項を参酌しても、「前記脱離基X'」の置き換わりで導入されたアルコキシ基について明記されているとはいえない。

してみると、請求項26は、製造工程で示される事項と、その製造目的物の化学構造として記載されている一般式(V')の化学構造を特定するための事項が対応しておらず、最終的に如何なる化合物を製造対象としているのか明確に理解できない発明である。

よって、請求項26に係る発明と、請求項27~30に係る発明において、請求項26に係る発明を引用する部分の発明については、有意義な国際調査を実施することが困難な発明である。

(その3) <第II欄の続き-3>

請求項33は、「アセタール系化合物の含有比率を計測することを特徴とする計測方法。」に係る発明であり、請求項37は、「アセタール系化合物の化学構造を計測することを特徴とする計測方法。」に係る発明であると認められる。

しかしながら、「アセタール系化合物」という事項は、上記(その1)で指摘したとおり、具体的に如何なる化学構造を有する化合物までを対象として包含するのか、その全容が明確に把握できない事項であるし、請求項33や請求項37において、計測対象となる「アセタール系化合物」の全体構造が把握できる具体的な記載もない。

そうすると、請求項33に係る発明は、「アセタール系化合物」の含有比率の計測方法の発明であるにも拘らず、計測対象物となる化合物の全容が明確に把握できない発明であり、また、請求項37に係る発明についても、「アセタール系化合物」の化学構造の計測方法の発明であるにも拘らず、計測対象物となる化合物の全容が明確に把握できない発明であるから、これらの発明は、有意義な国際調査を実施することが困難な発明である。

また、請求項33、37を直接または間接的に引用し、計測対象物が「アセタール系化合物」という事項で特定されているに過ぎない請求項34~36、38~40についても、前記と同様の理由があるため、有意義な国際調査を実施することが困難な発明である。

(その4) <請求項1~4, 21~25, 27~32の審査対象について>

請求項1は、酸素原子を頂点として二つの直線と、前記二つの直線端を楕円状曲線で連結してなる構造Iを有する、一般式(I)で特定される化合物に係る発明であると認められる。

しかしながら、上記(その1)でも指摘したように、構造Iは、具体的に如何なる化学構造を特定しようとしているか不明であるし、仮に、前記構造Iが何らかの環構造を表しているとは仮定しても、当該環構造の全構成原子種や全原子数(員環数)が明らかでないし、直線と楕円状曲線の構造上の違いも判然としない。また、構造Iの周囲に存在する「X」、「Ra」、「Rb」、「Rc」で表される基と、メトキシメチル基の結合位置関係も不明瞭であるため、当該一般式(I)は、全体で如何なる化学構造を有する化合物を特定しようとしているのか明確に把握できない。

また、一般式(I)は、上記メトキシメチル基が楕円状曲線部に結合していることから、当該メトキシメチル基の結合先は楕円状曲線上の原子(楕円状曲線が環を表すのであれば、環を構成する原子)であると認められる。

(特別ページに続く)

しかしながら、本明細書において一般式(I)に相当する化合物として具体的に開示されている化合物は、上記構造Iに相当する環構造がグルコピラノース環のみであるし、上記メトキシメチル基に相当する基の置換先も、前記グルコピラノース環を構成する炭素原子ではなく、グルコピラノース環の2位あるいは3位に存在する水酸基の酸素原子である化合物のみである。そして、グルコピラノース環を構成する炭素原子に前記メトキシメチル基が結合してなる化合物については、明細書による裏付けがなく、当業者に実施可能な程度に開示されているともいえない。

上記理由があるから、請求項1については、一般式(I)の構造Iに相当する部分はグルコピラノース環を表し、R1~R5の置換基を有するメトキシメチル基は、前記グルコピラノース環の2位の水酸基の酸素原子に置換した化合物を表すものとし、以上の構造を有する化合物の範囲に限定して先行技術文献調査を実施し、国際調査報告を作成する。前記範囲に該当しない化合物(例えば、グルコピラノース環を構成する炭素原子に上記メトキシメチル基が直接結合した化合物等)に係る発明については、先行技術文献調査の対象に含まれない。

請求項3に記載の式(I')、請求項4に記載の式(II)、請求項21に記載の式(I)、請求項22に記載の式(I)、請求項23に記載の式(I)と式(IV)と式(V)、請求項24に記載の式(I')、請求項25に記載の式(I-1)と式(I-2)、請求項31に記載の式(V'')、請求項32に記載の式(V''-1)と(V''-2)、以上の各一般式においても、上述した構造Iが化学構造式中に記載されていると認められる。よって、前記各発明も、請求項1について上述したのと同様の理由があるから、その記載は明確でなく、明細書による裏付けがなく、そして、明細書によって当業者に実施可能に記載された発明であるともいえない。

上記理由があるから、上記請求項に記載の各一般式中の構造Iに相当する部分は、何れもグルコピラノース環を表し、前記構造Iに対する置換基(メトキシメチル骨格を有する基とR7-C(=O)-基)については、何れも、グルコピラノース環に置換する水酸基の酸素原子に置換した化合物を表すものとする。

また、構造Iを二つ有する一般式については(請求項23に記載の式(V)、請求項31に記載の式(V'')、請求項32に記載の式(V''-1)と式(V''-2)が対象)、二つのグルコピラノース環が1,6-グリコシド結合した化合物(その場合、一般式中のnは1に固定される)か、二つのグルコピラノース環が1,4-グリコシド結合した化合物(その場合、一般式中のnは0に固定される)の何れかを表すものとする。

そして、上述の構造を有する化合物の範囲に限定して先行技術文献調査を実施し、国際調査報告を作成する。上記範囲に該当しない化合物(例えば、グルコピラノース環を構成する炭素原子に上記メトキシメチル骨格を有する基やR7-C(=O)-基が直接結合した化合物等)に係る発明については、先行技術文献調査の対象に含まれない。

(その5) <請求項22の審査対象について>

請求項22は、一般式(III-3)で表されるアセタール系化合物の製造方法に係る発明であると認められる。そして、請求項22に記載の発明特定事項から、一般式(III-3)中の「R3'」については、「水素原子」である化合物も対象として包含するものと認められる。

しかしながら、一般式(III-3)中の「R3'」が「水素原子」である化合物は、本明細書の段落0051における「アセタール系化合物とは、C-O-C-O-C結合を有する化合物群の総称」という事項も参酌すると、「アセタール系化合物」に該当しない化合物であると認められる。よって、「R3'」が「水素原子」である化合物を製造対象物として包含する請求項22は、「アセタール系化合物の製造方法」という事項と技術的に矛盾する事項を包含するものである。

そこで、請求項22に係る発明については、一般式(III-3)中の「R3'」について、「直鎖もしくは分枝鎖状の低級アルキル基」である化合物のみを対象として、先行技術文献調査を実施し、国際調査報告を作成する。前記範囲に該当しない、「R3'」が「水素原子」である化合物に係る発明については、先行技術文献調査の対象に含まれない。