

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-505122  
(P2008-505122A)

(43) 公表日 平成20年2月21日(2008.2.21)

(51) Int.Cl.

C07D 307/33

(2006.01)

C07D 493/04

(2006.01)

F 1

C07D 307/32

C S P Q

C07D 493/04

1 O 1 Z

テーマコード(参考)

4 C 0 3 7

4 C 0 7 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2007-519536 (P2007-519536)  
 (86) (22) 出願日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/023815  
 (87) 国際公開番号 WO2006/005070  
 (87) 国際公開日 平成18年1月12日 (2006. 1. 12)  
 (31) 優先権主張番号 60/584, 832  
 (32) 優先日 平成16年6月30日 (2004. 6. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 60/584, 835  
 (32) 優先日 平成16年6月30日 (2004. 6. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390023674  
 イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・  
 アンド・カンパニー  
 E. I. DU PONT DE NEMO  
 URS AND COMPANY  
 アメリカ合衆国、デラウェア州、ウイルミ  
 ントン、マーケット・ストリート 100  
 7  
 (74) 代理人 100060782  
 弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 チエノルト, エイチ・キース  
 アメリカ合衆国デラウェア州 19707 ホ  
 ツケシン・ステニングドライブ 535  
 F ターム(参考) 4C037 FA10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ガススパージングを用いた、アルドノラクトン、アルダロラクトン、およびアルダロジラクトンの合成

## (57) 【要約】

水を除去するためにガススパージングを用いて、アルダル酸、アルドン酸、およびその相当する塩が、相当するラクトンまたはジラクトンに環化される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

a) i) 溶媒混合物の全体積を基準にして、非水性溶媒約95～約0体積%、水約5～約100体積%を含んでなる溶媒混合物、

i i) C5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸、およびC5～C8アルダロラクトンから選択される1つもしくはそれ以上の化合物を含んでなる出発原料、を含んでなる反応混合物を提供することと、

b) 場合により、反応混合物を加熱することと、

c) 減圧によって反応混合物から非水性溶媒を除去して、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物を形成することと、

d) 場合により、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物を固形分約10～約90重量%の濃度に調節することと、

e) 加熱および場合により攪拌しながら、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物に不活性ガスのストリームを通すことによって、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物をスパージングすることと

を含んでなるラクトンまたはジラクトンの製造方法。

**【請求項 2】**

スパージングに使用されるガスが乾燥空気、乾燥窒素または乾燥アルゴンである請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

溶媒混合物が水10～90体積%および少なくとも1つの非水性溶媒を含んでなり、かつ非水性溶媒がスパージング前に減圧によって溶媒混合物から除去される請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

溶媒混合物がアセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびテトラヒドロフランから選択される少なくとも1つを含んでなる請求項3に記載の方法。

**【請求項 5】**

溶媒混合物が溶媒混合物の全体積を基準にして、アセトンおよび10～90体積%の水を含んでなる請求項3に記載の方法。

**【請求項 6】**

反応混合物がグルコン酸、マンノン酸、ガラクトン酸、イドン酸、アロン酸、アルトロン酸、グロン酸、タロン酸、リボン酸、キシロン酸、アラボン酸、リキソン酸、グルカル酸、マンナル酸、ガラクタル酸、イダル酸、アラル酸、アルトラル酸、リバル酸、キシラル酸およびアラビナル酸から選択される1つもしくはそれ以上の酸を含んでなる請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

反応混合物がアルダル酸と、1つもしくはそれ以上の相当するアルダロラクトンまたはアルダロジラクトンとの平衡混合物、またはアルドン酸と、相当するアルドノラクトンとの平衡混合物を含んでなる請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンが1つもしくはそれ以上の保護されたヒドロキシリル基を有する請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

ヒドロキシリル基がエーテル、アセタール、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルとして保護される請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

アルダル酸がグルカル酸であり、あるいはアルドン酸がグルコン酸である請求項1に記載の方法。

**【請求項 11】**

10

20

30

40

50

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンがその鏡像異性立体配置におけるD、L、ラセミまたは非ラセミ混合物である請求項1に記載の方法。

【請求項12】

反応混合物が対称面を有し、したがってメソ形で存在するアルダル酸を含んでなる請求項1に記載の方法。

【請求項13】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンを、相当するその第I族塩、第II族塩、またはアンモニウム塩、あるいは該塩の混合物から、その場で生成することをさらに含んでなる請求項1に記載の方法。

【請求項14】

塩がナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、セシウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、またはアンモニウム塩である請求項13に記載の方法。

【請求項15】

塩がグルカル酸カルシウムである請求項14に記載の方法。

【請求項16】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンが硫酸、HCl、リン酸、HF、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、または酸性陽イオン交換樹脂の添加によって、その場で生成される請求項13に記載の方法。

【請求項17】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンがその場で生成される間に形成された沈殿物を除去することをさらに含んでなる請求項13に記載の方法。

【請求項18】

溶媒混合物が水10～50体積%と、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびテトラヒドロフランから選択される少なくとも1つの非水性溶媒とを含んでなる請求項1に記載の方法。

【請求項19】

ガスがスパージング前に予め加熱される請求項1に記載の方法。

【請求項20】

方法が1～200kPaの圧力で行われる請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトン(aldarolactone)、またはその塩からのラクトンまたはジラクトンの製造方法に関する。この方法は、C5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸またはC5～C8アルダロラクトン、またはその混合物を含んでなる反応混合物を溶媒混合物中で脱水環化することと、ガススパージング(sparking)により水を除去することとを含んでなる。

【背景技術】

【0002】

最終的に再生可能な炭水化物源から誘導されるラクトンおよびジラクトンは、合成中間体、キラル出発原料、酵素阻害剤、およびポリマー合成のためのモノマーとして有用である、高度に官能化されたモノマーである。

【0003】

アルダル酸およびアルドン酸は、アルドース炭水化物の酸化誘導体である。アルドースのアルデヒドのみが酸化された場合に、アルドン酸が形成される。アルドースのアルデヒドと末端アルコールのどちらも酸化された場合には、アルダル酸が形成される。ラクトンおよびジラクトンは、脱水環化によって、一般に親アルドン酸またはアルダル酸を真空下で加熱することによって、これらの酸から製造することができる(非特許文献1)。最近の出版物および特許では、この技術が長年にわたり変化していないことが示されている(特許文献1)。真空下での加熱でさえ、所望のラクトンへの転換は不完全である場合が多

10

20

30

40

50

く（非特許文献2）、再結晶化（非特許文献3）またはクロマトグラフィーによって所望のラクトンを精製する必要がある。さらに、真空下の加熱によって、熱分解が原因で不純物が生成することが多い。

#### 【0004】

ハシモトら（非特許文献4）は、ジオキサンからグルカル酸を繰り返し凍結乾燥することによる、D-グルカロ-1,4:6,3-ジラクトンの合成を開示している。ベレンズ（Berends）およびコニングス（Konings）は、水の共沸除去によるアルドノラクトンの合成を行うための1-ブタノールの使用を開示しているが（非特許文献5）、この方法は、副生成物としてブチルエステルが形成するという欠点を有する。公知の方法は、数グラムから数十グラムの材料の生成には許容可能であるが、数十ポンドから数千ポンドの材料を製造するには実際的ではない。無溶媒法によって必要とされる高真空、長い滞留時間、および高い基質表面積は、これらの方法を大規模で実施するのにすべて障害となる。

#### 【0005】

したがって、必要とされるのは、従来から報告されている方法よりも大規模で実施可能であり、かつ生成する分解副生成物の量が少ない方法である。

#### 【0006】

【特許文献1】米国特許第6,049,004号明細書

【非特許文献1】ヒラサカ（Hirasaki），Y.、ウメモト（Umemoto）、K. Chem. Pharm. Bull. 1965, 13, 325-329

【非特許文献2】コンチー（Conchie），J.、ヘイ（Hay），A. J.、ストローン（Strachan），I.、レヴィー（Levvy），G. A. Biochem. J. 1967, 102, 929-941

【非特許文献3】イズベル（Isbell），H. S.、フラッシュ（Frush），H. L. Bur. Standards J. Research 1933, 11, 649-664

【非特許文献4】ハシモト（Hashimoto），K.ら、Makromol. Chem.、Rapid Commun. 1990, 11, 393-396

【非特許文献5】ブレンズ（Berends），W.、コニングス（Konings），J. Rec. Trav. Chim. 1955, 74, 1365-1370

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明は、C5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸またはC5～C8アルダロラクトン、またはその混合物を含んでなる、反応混合物を脱水環化することを含んでなる、ラクトンまたはジラクトンの製造方法であって、その反応混合物が、溶媒混合物および固形分約10～90重量%を含んでなり、その溶媒混合物が水約5～約100体積%を含んでなり、かつ水がガススパージングによって除去される方法を提供する。そのガスは不活性であることが好ましい。驚くべきことに、脱水環化に依存する方法を水性媒体中で行うことができ、水の除去は、ガススパージングによって行われる。

#### 【0008】

本発明の一態様は、

a) i) 溶媒混合物の全体積を基準にして、非水性溶媒約95～約0体積%、水約5～約100体積%を含んでなる溶媒混合物、

ii) C5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸、およびC5～C8アルダロラクトンから選択される1つもしくはそれ以上の化合物を含んでなる出発原料、を含んでなる反応混合物を提供することと、

b) 場合により、反応混合物を加熱することと、

c) 減圧によって反応混合物から非水性溶媒を除去して、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物を形成することと、

10

20

30

40

50

d) 場合により、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物を固形分約10～約90重量%の濃度に調節することと、

e) 加熱および場合により攪拌しながら、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物に不活性ガスのストリームを通すことによって、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物をスページングすることと

を含んでなる、ラクトンまたはジラクトンの製造方法である。

#### 【0009】

一部の実施態様において、反応混合物は、アルダル酸と、1つもしくはそれ以上の相当するアルダロラクトンまたはアルダロジラクトンとの平衡混合物、またはアルドン酸と、相当するアルドノラクトンとの平衡混合物を含んでなる。一部の実施態様において、アルダル酸はグルカル酸である。一部の実施態様において、アルドン酸はグルコン酸である。  
10

#### 【0010】

一部の実施態様において、アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンは、1つもしくはそれ以上の保護されたヒドロキシル基を含有する。ヒドロキシル基は、エーテル、アセタール、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルとして保護することができる。  
。

#### 【0011】

一部の実施態様において、C5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸またはC5～C8アルダロラクトンは、鏡像異性立体配置のD、L、ラセミまたは非ラセミ混合物である。反応混合物は、対称面を有し、したがってメソ形でのみ存在するアルダル酸も含んでなることができる。  
20

#### 【0012】

一部の実施態様において、アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンは、酸性化によって相当する第I族塩、第II族塩、またはアンモニウム塩、あるいはその混合物からその場で生成される。その塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム、またはアンモニウム塩ができる、酸は、硫酸、HCl、リン酸、HF、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、または酸性陽イオン交換樹脂ができる。場合により、アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンのその場での生成中に形成される沈殿物は除去される。  
30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0013】

本発明は、反応混合物中でC5～C8アルドン酸、C5～C8アルダル酸またはC5～C8アルダロラクトン、またはその混合物を脱水環化することによる、ラクトンまたはジラクトンの製造方法であって、該反応混合物が、溶媒混合物および固形分約10～90重量%を含んでなり、該溶媒混合物が、水約5～約100体積%を含んでなり、かつ水がガススページングによって除去される方法を提供する。  
40

#### 【0014】

溶媒混合物は、水約10～約90%および少なくとも1つの非水性溶媒を含んでなることができる。非水性溶媒は、減圧によって溶媒混合物から除去することができる。溶媒混合物は、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびテトラヒドロフランのうちの少なくとも1つを含んでなることができる。一部の実施態様において、溶媒混合物は、溶媒混合物の全体積を基準にして、アセトンおよび約10～約50体積%の水を含んでなる。  
40

#### 【0015】

反応混合物は、例えば、グルコン酸、マンノン酸、ガラクトン酸、イドン酸、アロン酸、アルトロン酸、グロン酸、タロン酸、リボン酸、キシロン酸、アラボン酸、リキソン酸、グルカル酸、マンナル酸、ガラクタル酸、イダル酸、アラル酸、アルトラル酸、リバル酸、キシラル酸またはアラビナル酸を含んでなることができる。

#### 【0016】

本明細書において使用される、アルダル酸は、その末端アルデヒドまたはアルコール基  
50

がカルボン酸に転換された、アルドース炭水化物の誘導体である。アルダル酸の一例は、グルコース、グルカル酸： $\text{HOOC} - (\text{CHOH})_4 - \text{COOH}$ から誘導されるアルダル酸である。ラクトンまたはジラクトンを形成することができるアルダル酸は、以下に記述されるように本発明に適している。アルダル酸は、いずれかの鏡像異性形をとる。アルダル酸出発原料としては、限定されないが、グルカル酸（＝グラル酸）、マンナル酸、ガラクタル酸、イダル酸、アラル酸、アルトラル（＝タラル）酸、リバル酸、キシラル酸、およびアラビナル（＝リキサル（lyxaric））酸が挙げられる。炭素原子5～8個のアルダル酸が好ましく、グルカル酸がさらに好ましく、D-グルカル酸が最も好ましい。

## 【0017】

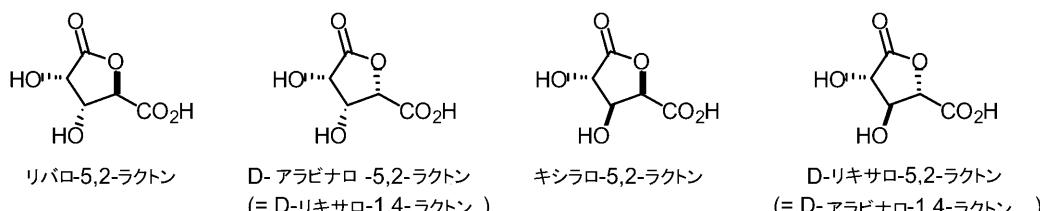
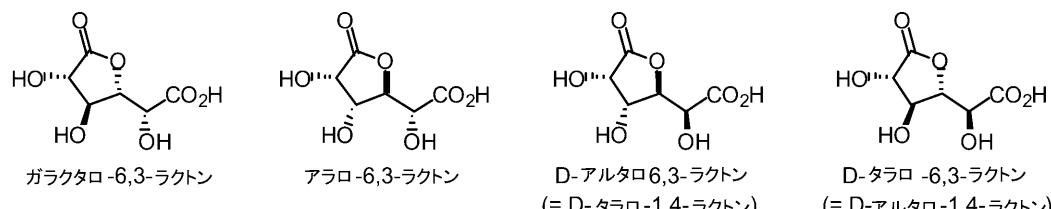
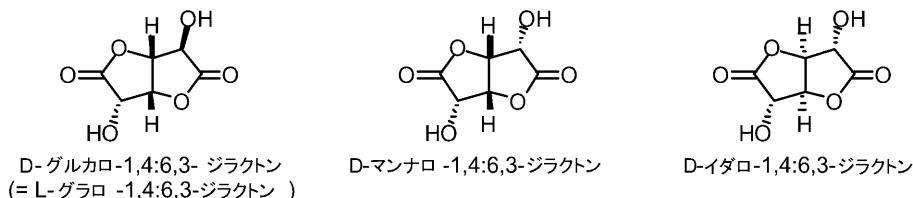
2つのシス縮合5員ラクトン（-ラクトン）を形成することができるC6アルダル酸はそのような役割を果たし、したがってジラクトン生成物を生成する。他のC6アルダル酸およびC5アルダル酸は、その最終的なラクトン化生成物としてモノラクトンを形成する。

## 【0018】

C6およびC5アルダル酸が脱水ラクトン化される場合に形成される最終生成物は以下に示される。出発原料が光学活性である場合、ただ1つの鏡像異性生成物が示される。当業者であれば、他の鏡像異性出発原料が鏡像異性生成物を形成し（例えば、L-マンナル酸はL-マンナロ-1,4:6,3-ラクトンを生成するであろう）、かつラセミ化合物を含む立体異性体の混合物は、相当する立体異性生成物の混合物を形成するであろうことを理解されよう。アルダル酸の様々な塩は、その場で遊離酸に転換され、次いでラクトン化されることも理解されよう。

## 【0019】

## 【化1】



## 【0020】

その分子は両方の末端にカルボキシル基を有することから、どちらかの末端から番号付けされる可能性がある（例えば、D-グルカル酸は、L-グラル酸と同じ絶対構造を有し、D-アルタロ-6,3-ラクトンは、D-タラロ-1,4-ラクトンと同じ絶対構造を有する）。

10

20

30

40

50

## 【0021】

D-グルカル酸（C A S 登録番号 8 7 - 7 3 - 0 , = L-グルル酸）は、D-グルカロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン（C A S 登録番号 8 2 6 - 9 1 - 5 , = L-グラロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン）を与える。L-グルカル酸（C A S 登録番号 5 6 2 7 - 2 6 - 9 , = D-グルル酸）は、L-グルカロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン（= D-グラロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン）を与える。

## 【0022】

D-マンナル酸（C A S 登録番号 2 2 0 7 6 - 5 4 - 6 0 ）は、D-マンナロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン（C A S 登録番号 2 9 0 0 - 0 1 - 8 ）を与える。L-マンナル酸は、L-マンナロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトン（C A S 登録番号 2 1 4 0 3 8 - 5 8 - 1 , このC A S 登録番号は誤って命名されたL-マンノン酸ジ- - ラクトンであるが）を与える。  
10

## 【0023】

D-イダル酸（C A S 登録番号 3 3 0 1 2 - 6 3 - 4 ）は、D-イダロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトンを与える。L-イダル酸（C A S 登録番号 8 0 8 7 6 - 5 8 - 0 ）は、L-イダロ-1 , 4 : 6 , 3 - ジラクトンを与える。

## 【0024】

ガラクタル酸（C A S 登録番号 5 2 6 - 9 9 - 8 , メソ、従って光学的に不活性）は、（ラセミ）D L-ガラクタロ-6 , 3 - ジラクトン（= D L-ガラクタロ-1 , 4 - ジラクトン）を与える。  
20

## 【0025】

アラル酸（C A S 登録番号 5 2 7 - 0 0 - 4 , メソ、したがって光学的に不活性）は、（ラセミ）D L-アラロ-6 , 3 - ジラクトン（= D L-アラロ-1 , 4 - ジラクトン）を与える。

## 【0026】

D-アルトラル酸（C A S 登録番号 1 1 7 4 6 8 - 7 8 - 7 , = D-タラル酸（t a l a r i c a c i d ））は、D-アルタロ-1 , 4 - ラクトン（C A S 登録番号 9 1 5 4 7 - 6 8 - 1 , = D-タラロ-6 , 3 - ラクトン , C A S 登録においてD-タロムチン酸1 , 4 - ラクトンと誤って命名されているが）と、D-アルタロ-6 , 3 - ラクトン（C A S 登録番号 9 1 5 4 7 - 6 7 - 0 , = D-タラロ-1 , 4 - ラクトン , C A S 登録においてタロムチン酸6 , 3 - ラクトンと誤って命名されているが）との混合物を与える。L-アルトラル酸（C A S 登録番号 1 1 7 4 6 8 - 7 9 - 8 , = L-タラル酸）は、L-アルタロ-1 , 4 - ラクトン（= L-タラロ-6 , 3 - ラクトン）とL-アルタロ-6 , 3 - ラクトン（= L-タラロ-1 , 4 - ラクトン）との混合物を与える。  
30

## 【0027】

リバル酸（メソ , C A S 登録番号 3 3 0 1 2 - 6 2 - 3 ）は、（ラセミ）D L-リバロ-5 , 2 - ラクトン（C A S 登録番号 8 5 1 1 4 - 9 2 - 7 , D L-リバロ-1 , 4 - ラクトン）を与える。

## 【0028】

D-アラビナル酸（C A S 登録番号 2 0 8 6 9 - 0 4 - 9 , = D-リキサル酸）は、D-アラビナロ-1 , 4 - ラクトン（= D-リキサロ-5 , 2 - ラクトン）とD-アラビナロ-5 , 2 - ラクトン（= D-リキサロ-1 , 4 - ラクトン）との混合物を与える。L-アラビナル酸（C A S 登録番号 6 0 8 - 5 4 - 8 , = D-リキサル酸）は、L-アラビナロ-1 , 4 - ラクトン（= L-リキサロ-5 , 2 - ラクトン）とL-アラビナロ-5 , 2 - ラクトン（= L-リキサロ-1 , 4 - ラクトン）との混合物を与える。  
40

## 【0029】

キシラル酸（メソ、C A S 登録番号 1 0 1 5 8 - 6 4 - 2 ）は、（ラセミ）D L-キシラロ-5 , 2 - ラクトン（= D L-キシラロ-1 , 4 - ラクトン）を与える。

## 【0030】

本明細書で使用されるアルドン酸は、そのアルデヒド末端基がカルボン酸に転換されて

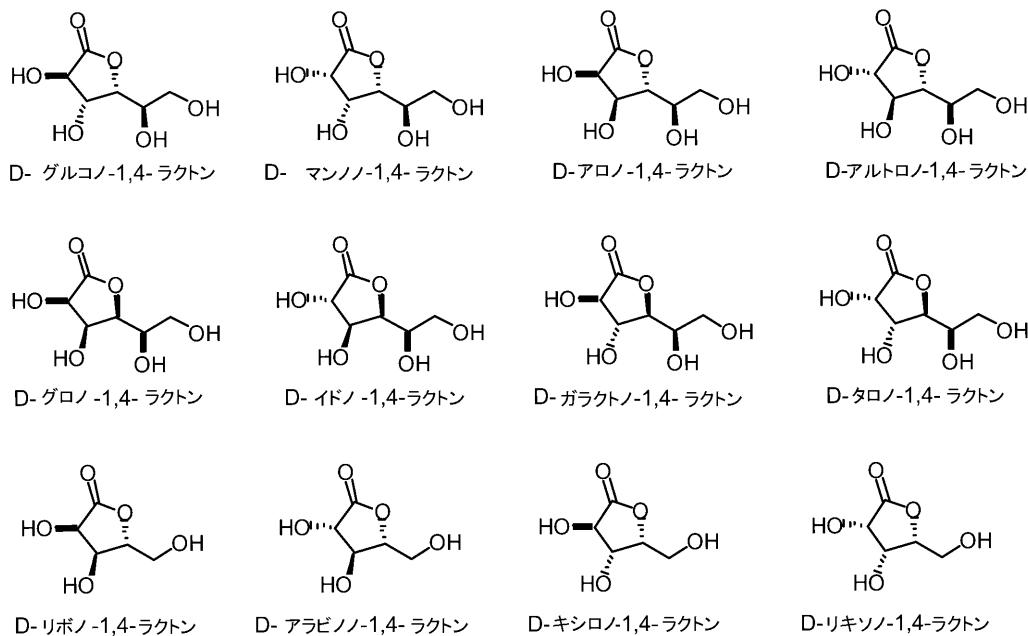
いる、アルドース炭水化物の誘導体である。アルドン酸の一例は、グルコース、グルコン酸： $\text{HOOC} - (\text{CHOH})_4 - \text{CH}_2\text{OH}$ から誘導されるアルドン酸である。ラクトンを形成することができるいずれかのアルドン酸は、以下に記述するように本発明に適している。アルドン酸は、いずれかの鏡像異性形をとる。適切なアルドン酸としては、限定されないが、グルコン酸、マンノン酸、ガラクトン酸、イドン酸、アロン酸、アルトロン酸、グロノ酸、タロン酸、リボン酸、キシロノ酸、アラボン酸、およびリキソノ酸が挙げられる。炭素原子5～8個の酸が好ましく、グルコン酸が最も好ましい。

## 【0031】

8つのC6アルドン酸および4つのC5アルドン酸によって形成される、12個の1,4-ラクトン(1-ラクトン)を以下に示す。アルドン酸は、ただ1つのカルボキシリル基を有することから、ラクトン環1つのみを形成することができる。以下に示す生成物のいくつかは、それに相当する1,5-ラクトン(5-ラクトン)の存在下で形成されるが、1,4-ラクトンは通常、特に高温では主要生成物である。

## 【0032】

## 【化2】



## 【0033】

上記のアルダロラクトンと同様に、各アルドノラクトンのただ1つの鏡像異性形が示される。当業者であれば、他の鏡像異性出発原料が鏡像異性生成物を与え、ラセミ化合物を含む立体異性体の混合物は、立体異性生成物の相当する混合物を形成するであろうことを認識されよう。アルドン酸の様々な塩は、その場で遊離酸に転換され、次いでラクトン化することができることも理解されよう。

## 【0034】

D-グルコン酸(CAS登録番号526-95-4)は、D-グルコノ-1,4-ラクトン(1198-69-2)を与える。L-グルコン酸(CAS登録番号157663-13-3)は、L-グルコノ-1,4-ラクトン(CAS登録番号74464-44-1)を与える。

## 【0035】

D-マンノン酸(CAS登録番号642-99-9)は、D-マンノノ-1,4-ラクトン(CAS登録番号26301-79-1)を与える。L-マンノン酸(CAS登録番号51547-37-6)は、L-マンノノ-1,4-ラクトン(CAS登録番号224

10

20

30

40

50

30 - 23 - 5) を与える。

【0036】

D - アロン酸 (CAS登録番号21675 - 42 - 3) は、D - アロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号29474 - 78 - 0) を与える。L - アロン酸は、L - アロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号78184 - 43 - 7) を与える。

【0037】

D - アルトロン酸 (CAS登録番号22430 - 69 - 9) は、D - アルトロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号83602 - 36 - 2) を与える。L - アルトロン酸は、L - アルトロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号119008 - 75 - 2) を与える。  
10

【0038】

D - グロン酸 (CAS登録番号20246 - 33 - 7、または一水和物についてはCAS登録番号66905 - 24 - 6) は、D - グロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号6322 - 07 - 2) を与える。L - グロン酸 (CAS登録番号526 - 97 - 6) は、L - グロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号1128 - 24 - 1) を与える。

【0039】

D - イドン酸 (CAS登録番号488 - 33 - 5) は、D - イドノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号161168 - 87 - 2) を与える。L - イドン酸 (CAS登録番号1114 - 17 - 6) は、L - イドノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号1128 - 24 - 1) を与える。  
20

【0040】

D - ガラクトン酸 (CAS登録番号576 - 36 - 3) は、D - ガラクトノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号2782 - 07 - 2) を与える。L - ガラクトン酸 (CAS登録番号28278 - 17 - 3) は、L - ガラクトノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号1668 - 08 - 2) を与える。

【0041】

D - タロン酸 (CAS登録番号20246 - 35 - 9) は、D - タロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号23666 - 11 - 7) を与える。L - タロン酸は、L - タロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号127997 - 10 - 8) を与える。

【0042】

D - リボン酸 (CAS登録番号642 - 98 - 8) は、D - リボノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号5336 - 08 - 3) を与える。L - リボン酸は、L - リボノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号133908 - 85 - 7) を与える。  
30

【0043】

D - アラボン酸 (CAS登録番号488 - 30 - 2) は、D - アラビノノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号2782 - 09 - 4) を与える。L - アラボン酸 (CAS登録番号608 - 53 - 7) は、L - アラビノノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号51532 - 86 - 6) を与える。

【0044】

D - キシロン酸 (CAS登録番号526 - 91 - 0) は、D - キシロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号15384 - 37 - 9) を与える。L - キシロン酸 (CAS登録番号4172 - 44 - 5) は、L - キシロノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号68035 - 75 - 6) を与える。  
40

【0045】

D - リキソン酸 (CAS登録番号526 - 92 - 1) は、D - リキソノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号15384 - 34 - 6) を与える。L - リキソン酸 (CAS登録番号4172 - 43 - 4) は、L - リキソノ - 1, 4 - ラクトン (CAS登録番号104196 - 15 - 8) を与える。

【0046】

出発反応物は、「デオキシ」または保護誘導体のいずれかが得られるように修飾された

、1つもしくはそれ以上のヒドロキシル基を含有し得る。「保護（された）」とは、1つもしくはそれ以上の試薬でヒドロキシル基の反応性をブロックし、化学反応が同一化合物の他の反応部位で行われることを意味する。保護基は当技術分野でよく知られており、いずれかの適切な基を使用することができる。有用なヒドロキシル保護基としては、エーテル、アセタール、およびカルボン酸またはスルホン酸エステルが挙げられる。

#### 【0047】

多くのアルドン酸およびアルダル酸は、そのラクトンおよび（可能であれば）ジラクトン誘導体と平衡状態で、溶解状態で存在することから、出発原料は、アルドン酸またはアルダル酸およびその種々のラクトンおよび（可能であれば）ジラクトン誘導体の混合物であり得る。さらに、アルドン酸およびアルダル酸は一般に、DおよびL鏡像異性立体配置の両方で存在することから、出発原料は、D、L、ラセミ（DL）混合物、または鏡像異性体の不等量混合物である。一部のアルダル酸は対称面を有し、したがって、メソ形でのみ存在する。

10

#### 【0048】

出発アルドン酸またはアルダル酸または相当するラクトンは、親酸またはモノラクトンの第I族塩、第II族塩、またはアンモニウム塩を酸性化することによって生成される。前駆物質としての役割を果たす塩としては、限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、セシウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、およびアンモニウム塩が挙げられる。異なるカチオンを有する塩形態の混合物を前駆物質として使用して、アルドン酸またはアルダル酸を形成することもできる。前駆物質塩を酸性化することによって、アルドン酸またはアルダル酸を生成するのに有用な酸としては、強鉛酸、カルボン酸、またはポリマー結合酸、例えば限定されないが、硫酸、塩酸、リン酸、フッ化水素酸、シュウ酸、およびトリフルオロ酢酸、塩化水素、フッ化水素、および高分子酸または固相酸（例えば、強酸性陽イオン交換樹脂）が挙げられる。出発原料は、水中、アセトンなどの適切な有機溶媒中、または前記溶媒と水との混合物中の溶液として生成される。形成される沈殿物は場合により、取り掛かる前に濾過などの手段によって除去することができる。

20

#### 【0049】

出発原料は場合により、異なる数の炭素原子、異なるジアステレオ異性体立体配置、および/または異なる数のカルボン酸基を有する異なるアルドン酸および/またはアルダル酸の混合物であることができる。混合物は、適切な前駆物質塩を酸性化することによって全体的または部分的に生成することもできる。

30

#### 【0050】

本発明の方法において、出発原料は、アルドン酸、アルダル酸、アルドノラクトン、アルダロラクトン、およびアルダロジラクトンのうちの1つもしくはそれ以上の混合物であることができる。その混合物は、アルダル酸またはアルドン酸と、存在する場合には、その相当するアルダロラクトン、アルドノラクトン、および/またはその相当するアルダロジラクトンとの平衡混合物であることができる。好ましくは、出発原料は、炭素原子5~8個を含有する。

#### 【0051】

出発原料は、水約5%~約100体積%で構成される適切な溶媒に溶解されて、反応混合物が形成される。「適切な溶媒」とは、実質的にすべての試薬および生成物に不活性であり、出発原料を溶解し、反応物および生成物の分解温度よりも低い温度で除去されるのに十分に低い沸点を有する、いずれかの溶媒または溶媒の混合物を意味する。適切な溶媒とは、限定されないが、水、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールなどのアルコール、THF（テトラヒドロフラン）などのエーテルが挙げられる。好ましい溶媒としては、水、アセトン、およびその混合物が挙げられる。かかる混合物は、溶媒混合物の全体積を基準にして水10~90体積%を含有し、一部の好ましい実施態様では、水10~50%を含有する。

40

#### 【0052】

水以外の溶媒が存在する場合には、減圧下での蒸留などの減圧によって溶媒を除去する

50

ことができる。これは、試薬および生成物に悪影響を及ぼさない温度および圧力で行われる。好ましくは、溶媒は、水よりも低い温度で沸騰し、その除去が容易となる溶媒である。必要であれば、次いで水を出発溶液に添加し、混合物の全重量を基準にして、固体分約10～90重量%、好ましくは50～80重量%を含んでなる、非水性溶媒を実質的に含有しない混合物が形成される。本明細書で使用される、「非水性溶媒を実質的に含有しない」混合物とは、ほとんど、または全く水を含有しない、つまり好ましくは約0.5重量%以下の非水性溶媒を含有する混合物を意味する。水性溶媒を実質的に含有しない混合物は、本明細書において略称で「水性混合物」と呼ばれる。しかしながら、上述のように非水性溶媒を除去した後に残る混合物に関して使用する場合には、かかる用法は、非水性溶媒が完全に存在しないことを要求するものではない。一方、非水性溶媒を含有しない水性混合物もまた、本発明の範囲内であることが意図される。

10

#### 【0053】

次に、濃縮水溶液をガスストリームでスパージングする。反応物、生成物、または溶媒と反応しない、または相互作用しないという条件で、いずれかのガスが適している。好ましくは、ガスは、乾燥空気、乾燥窒素、乾燥アルゴン、さらに好ましくは、乾燥窒素である。スパージングに使用されるガスを予熱して、水の除去をさらに効率的に行なうことができる。さらに、特に溶液の体積が25mLを超える場合、攪拌または他のかき混ぜを用いて、水の除去の効率を向上させることができる。ラクトン（またはジラクトン）の形成を完全にするために、溶媒として既に存在する水と、ラクトン化反応中に生成される水のどちらもスパージングによって除去される。

20

#### 【0054】

環化手順中の圧力は、好ましくは約1～約200KPaである。攪拌またはかき混ぜを場合により用いることができる。外部加熱によって、またはスパージングに予熱されたガスを使用することによって、脱水される混合物の温度が約80～約130に維持される。必要な時間は、反応器の規模および形状に応じて異なるが、一般に約0.5～約5時間である。一定間隔をあけてアリコートを取り出し、転化率%を分析的に決定するなどの方法によって、または溶融生成物の屈折率または粘度および色、および凝縮が存在しないことをモニターすることによって、完了を決定することができる。ラクトン化が完了したら、攪拌およびスパージングを中止し、得られたシロップを室温に冷却する。例えば、再結晶化などの公知の方法を用いて、生成物を精製することができる。

30

#### 【0055】

本方法の間、融点降下のために、出発原料の無溶媒混合物が、やや高い温度で、例えば80～100で液体状態のままであることが非常に望ましい。本質的に純粋なラクトンでさえ、例えばグルカロ-1,4:6,3-ジラクトンは、その結晶化が通常、動力学的に遅いことから、その融点(132)未満の温度で合成中にシロップ状態のままである。この濃度を維持するために、スパージングによって水が除去される。例証として、グルコン酸をグルコノラクトン（モノラクトン）に環化する場合には、2種類のラクトン：1,4-および1,5-（またはまたは）が形成される。2種類の純粋なラクトンの融点がそれぞれ、133～135および150～152である場合に、融点降下によって、118～124で融解物として形成することができる。

40

#### 【実施例】

#### 【0056】

実施例で使用される材料および方法

カルシウムD-グルカレート4水和物(D-糖酸、カルシウム塩)、スペクトラム・ケミカルズ社(Spectrum Chemicals)、1001、FW 320.27  
硫酸、試薬用、95～98%、FW 98.07、d 1.84

アセトン、試薬用、99.5+%

D-グルコン酸、水中で50重量%、シグマ社(Sigma)、G-1139、FW 196.2

#### 【0057】

50

**実施例 1**

95 : 5 アセトン - 水（アセトン 475 mL を水 25 mL と混合することによって調製された）500 mL 中のカルシウム D - グルカレート 4 水和物（160.15 g、0.500 モル）の攪拌懸濁液に、硫酸（50.0 g、0.500 モル）を 30 分間にわたって添加した。

**【0058】**

攪拌混合物を還流で 4 時間加熱し、室温（20 ~ 25 ℃）に冷却し、室温で 1 ~ 2 時間攪拌し、次いで吸引により濾過して、沈殿硫酸カルシウムを除去した。反応は全く均一にならなかった。沈殿物を 95 : 5 アセトン - 水 150 mL で 3 回洗浄し、各回で溶媒に沈殿物を懸濁し、次いで溶媒を吸引した。10

**【0059】**

減圧下で蒸留することによって（ポット温度 30 ℃）、合わせた濾液および洗液からアセトンを除去した。乾燥窒素ストリームを溶液中、溶液表面全体に通しながら、濃縮水溶液を機械的に攪拌した。次いで、連続攪拌し、窒素スパージングしながら、溶液を 120 ~ 130 ℃ に 2 ~ 3 時間加熱して、水を除去した。

**【0060】**

次いで、攪拌およびスパージングを中止し、反応混合物を室温に冷却した。ガラス状生成物（収率 85 %、純度 92 ~ 94 %）をさらに、再結晶化によって精製することができる。<sup>1</sup>H NMR および GC ( BSTFA - TMSCl でのシリル化、J & W DB-1 7MS 30 m × 0.32 mm × 0.25 m カラム、オープン温度 120 ~ 300 ℃) によって、分析を行った。20

**【0061】****実施例 2**

水（7.6 g）中の D - グルコン酸の 50 重量% 溶液を乾燥窒素のストリームでスパージングした。連続的にスパージングしながら、溶液を 112 ~ 118 ℃ に 1 時間加熱し、次いで 118 ~ 124 ℃ に 1 時間加熱した。室温に冷却すると、シロップがガラス状固体に固化し、<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR によって、その固体は D - グルコノ - 1, 4 - ラクトンと D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの 2 : 1 混合物であることが示された。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/023815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D493/04 C07D307/32

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)  
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 049 004 A (KIELY ET AL) 11 April 2000 (2000-04-11) cited in the application examples I,II	1-20
Y	US 5 312 967 A (KIELY ET AL) 17 May 1994 (1994-05-17) example 2	1-20 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>a</sup> 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 document 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	Date of mailing of the International search report
26 October 2005	04/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/023815

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CONCHIE J ET AL: "Inhibition of glycosidases by aldonolactones of corresponding configuration. The C-4- and C-6-specificity of beta-glucosidase and beta-galactosidase." THE BIOCHEMICAL JOURNAL. JUN 1967, vol. 103, no. 3, June 1967 (1967-06), pages 609-615, XP009055853 ISSN: 0264-6021 cited in the application page 931, column 1	1-20
Y	US 2002/028959 A1 (ANDREWS MARK ALLEN ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph '0008! paragraph '0030!	1-20
A	HIRASAKA, Y; UMEMOTO, K: "Structure of D-Glucosaccharodilactone328" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 13, no. 3, 1964, pages 325-329, XP009055855 JP, TOKYO. cited in the application compound IV	1-20
A	US 1 830 618 A (PASTERNAK RICHARD ET AL) 3 November 1931 (1931-11-03) column 1, line 18 - line 24 column 2, line 54 - line 65	1-20
A	SMITH, F.: "Lactones of glucosaccharic acid. III. Mono- and dilactones" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, ABSTRACTS CODEN: JCSAAZ; ISSN: 0590-9791, 1944, pages 633-636, XP009056084 page 634; compound V page 636; compound X	1-20
A	ALTERMAN M ET AL: "Design and synthesis of new potent C2-symmetric HIV-1 protease inhibitors. Use of L-mannanic acid as a peptidomimetic scaffold" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 20, 1998, pages 3782-3792, XP002958000 ISSN: 0022-2623 page 3789, column 2; compound 35	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2005/023815

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6049004	A	11-04-2000	AU WO	3112300 A 0034221 A1	26-06-2000 15-06-2000	
US 5312967	A	17-05-1994		NONE		
US 2002028959	A1	07-03-2002		NONE		
US 1830618	A	03-11-1931		NONE		

---

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC12 DD04 EE05 FF15 HH05 HH09 KK01 KK21  
LL07