

(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2008-515769

(P2008-515769A)

(43) 公表日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 307/33 (2006.01)	C O 7 D 307/32 T	4 C O 7 I
C O 7 D 493/04 (2006.01)	C O 7 D 493/04 1 O 1 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2007-519537 (P2007-519537) (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/US2005/023816 (87) 国際公開番号 W02006/005071 (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, 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) (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)	(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لم ントン、マーケット・ストリート 100 7 (74) 代理人 110000741 特許業務法人小田島特許事務所 (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 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 共沸蒸留を用いた、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】

脱水環化および共沸蒸留によって、アルダル酸、アルドン酸、およびその相当する塩からラクトンおよびジラクトンの製造方法。その方法は、水が共沸蒸留によって除去されるために、水の存在下にて行われる。

【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、水約 0 ~ 約 50 体積%、および適切な溶媒約 100 ~ 約 50 体積%を含んでなる溶媒混合物、および

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) 反応混合物を加熱して、出発原料中の化合物を脱水環化し、共沸蒸留によって水を除去することと

を含んでなるラクトンまたはジラクトンの製造方法。

10

【請求項 2】

溶媒混合物が水約 1 ~ 約 50 体積%および適切な溶媒約 99 ~ 50 体積%を含んでなる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

適切な溶媒が、水の沸点より低く、かつ適切な溶媒の沸点より低い沸点を有する、水との共沸混合物を形成し、沸点 80 ~ 150 を有する、エーテル、ケトン、またはエステルを含んでなる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

適切な溶媒が沸点 100 ~ 120 を有する請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ラクトンまたはジラクトンが 25 を超える適切な溶媒に可溶性であり、25 以下で沈殿する請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

適切な溶媒がメチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、3 - ペンタノン、シクロペンタノン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテルまたは酢酸プロピルである請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

溶媒混合物が水およびアセトンのうちの少なくとも 1 つを含んでなる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

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、あるい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。

30

【請求項 9】

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、アルトロニ酸、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、ガラクトアル酸、イダル酸、アララル酸、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 10】

アルダル酸がグルカル酸であるか、あるいはアルドン酸がグルコン酸である請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

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ル基を含有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

ヒドロキシル基がエーテル、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 11 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がその鏡像異性立体配置の D、L、ラ

50

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 1 4】

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

【請求項 1 5】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンが相当するその第 I 族塩、第 II 族塩、またはアンモニウム塩、あるいはその混合物からその場で生成される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

塩がナトリウム、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である請求項 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

塩がグルカル酸カルシウムである請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンが硫酸、塩酸、リン酸、フッ化水素酸、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 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

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る沈殿物が除去される請求項 1 5 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

適切な溶媒がエーテル、ケトン、またはエステルを含んでなる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

反応混合物が温度 80 ~ 150 で加熱される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

反応混合物が温度 100 ~ 120 で加熱される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

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、あるいはその混合物から生成することと、場合により沈殿物を除去することとをさらに含んでなる請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 4】

アルドン酸、アルダル酸またはアルダロラクトンを水、アセトン、または水とアセトンの混合物と合わせ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 2 5】

a) ラクトンまたはジラクトンが溶媒混合物から沈殿するまで、溶媒混合物を 25 未満に冷却することと、

b) 沈殿したラクトンまたはジラクトンを分離することと、

c) 場合により、分離したラクトンまたはジラクトンを精製することと

をさらに含んでなる請求項 1 に記載の方法。

40

【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、共沸蒸留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

50

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。

10

【0004】

ハシモト（Hashimoto）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。水の共沸除去を行うためにアルコールを使用したアルドノラクトンの合成が記載されているが（特許文献2）、この方法は、副生成物として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。

20

【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有効に行うことができ、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

【特許文献2】米国特許第1,830,618号明細書

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

30

【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（Levy）, 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

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

40

【0007】

本発明は、1つもしくはそれ以上の適切な溶媒を含んでなる溶媒混合物中で、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含んでなる反応混合物の脱水環化を含んでなる、ラクトンまたはジラクトンの製造方法であって、水が共沸蒸留によって除去される方法を提供する。

【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、水約0~約50体積%、適切な溶媒約100~約50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

50

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) 反応混合物を加熱して、出発原料中の化合物を脱水環化し、共沸蒸留によって水を除去することと

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。

【 0 0 0 9 】

一部の実施態様において、適切な溶媒は、水と共沸混合物を形成する、沸点約 80 ~ 約 150 を有するエーテル、ケトン、またはエステルを含んでなり、その共沸混合物は、水の沸点より低く、かつ適切な溶媒の沸点より低い沸点を有する。好ましくは、適切な溶媒は、沸点約 100 ~ 約 120 を有する。好ましい実施態様において、溶媒は、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、3 - ペンタノン、シクロペンタノン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテルまたは酢酸プロピルである。また、好ましくは、ラクトンまたはジラクトンは、約 25 を超える適切な溶媒に可溶性であり、25 以下で沈殿する。溶媒混合物はさらに、水またはアセトンを含んでなることができる。

10

【 0 0 1 0 】

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。

20

【 0 0 1 1 】

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。

【 0 0 1 2 】

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。

30

【 0 0 1 3 】

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であることができ、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であることができる。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いかなる沈殿物も除去され得る。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 4 】

本発明は、溶媒混合物中で 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、その溶媒混合物が１つもしくはそれ以上の適切な溶媒を含んでなり、水が共沸蒸留によって除去される方法を提供する。

40

【 0 0 1 5 】

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、ガラクトアル酸、イダル酸、アララル酸、アルトララル酸、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。

【 0 0 1 6 】

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： $\text{H O O C} - (\text{C H O H})_4 - \text{C O O H}$ 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、ガラクトタル酸、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（＝リキサロ（*l y x a r i c*））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（ γ -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。

10

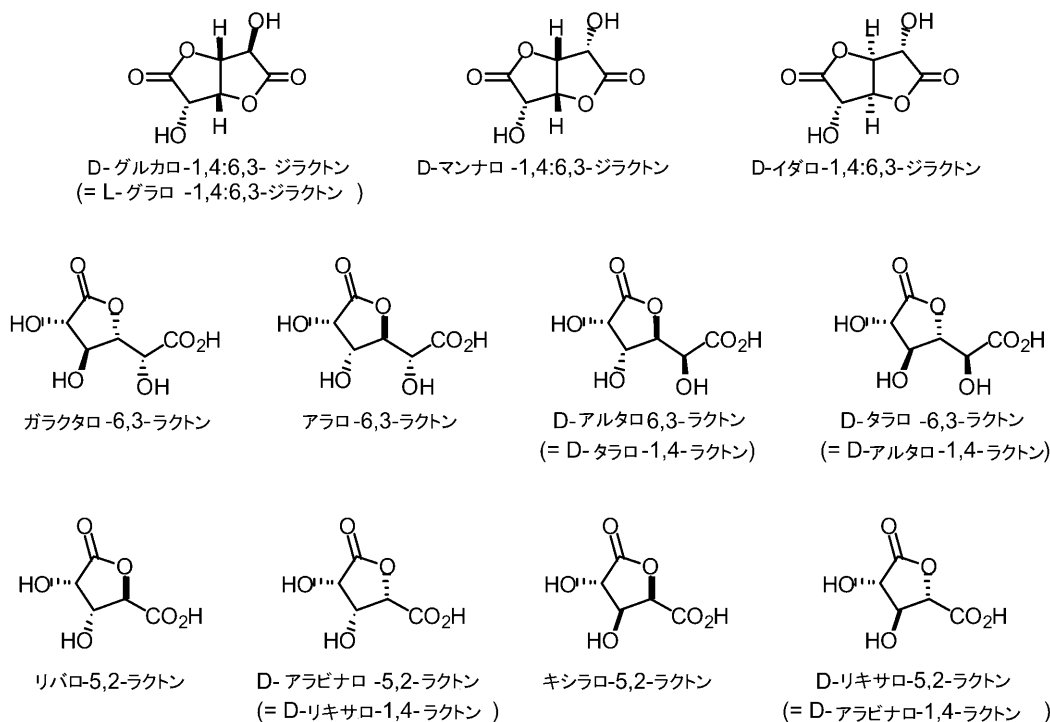
【0018】

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。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-ラクトンを与えるであろう）、かつラセミ化合物を含んでなる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が理解される。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。

20

【0019】

【化1】



30

40

【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）。

50

【0021】

D - グルカル酸 (CAS 登録番号 87 - 73 - 0, = L - グラル酸) は、D - グルカロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトン (CAS 登録番号 826 - 91 - 5, = L - グラロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトン) を与える。L - グルカル酸 (CAS 登録番号 5627 - 26 - 9, = D - グラル酸) 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 (CAS 登録番号 22076 - 54 - 60) は、D - マンナロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトン (CAS 登録番号 2900 - 01 - 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 (CAS 登録番号 214038 - 58 - 1, この CAS 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 (CAS 登録番号 33012 - 63 - 4) は、D - イダロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトンを与える。L - イダル酸 (CAS 登録番号 80876 - 58 - 0) は、L - イダロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトンを与える。

【0024】

ガラクトアル酸 (CAS 登録番号 526 - 99 - 8, メソ、従って光学的に不活性) は、(ラセミ) DL - ガラクタロ - 6, 3 - ジラクトン (= DL - ガラクタロ - 1, 4 - ジラクトン) を与える。

20

【0025】

アラル酸 (CAS 登録番号 527 - 00 - 4, メソ、したがって光学的に不活性) は、(ラセミ) DL - アラロ - 6, 3 - ジラクトン (= DL - アラロ - 1, 4 - ジラクトン) を与える。

【0026】

D - アルトラル酸 (CAS 登録番号 117468 - 78 - 7, = D - タラル酸 (tal aric acid)) は、D - アルタロ - 1, 4 - ラクトン (CAS 登録番号 91547 - 68 - 1, = D - タラロ - 6, 3 - ラクトン, CAS 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 (CAS 登録番号 91547 - 67 - 0, = D - タラロ - 1, 4 - ラクトン, CAS 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 (CAS 登録番号 117468 - 79 - 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, CAS 登録番号 33012 - 62 - 3) は、(ラセミ) DL - リバロ - 5, 2 - ラクトン (CAS 登録番号 85114 - 92 - 7, DL - リバロ - 1, 4 - ラクトン) を与える。

【0028】

D - アラビナル酸 (CAS 登録番号 20869 - 04 - 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 (CAS 登録番号 608 - 54 - 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, CAS 登録番号 10158 - 64 - 2) は、(ラセミ) DL - キシラロ - 5, 2 - ラクトン (= DL - 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

50

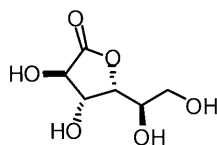
いる、アルドース炭水化物の誘導体である。アルドン酸の一例は、グルコース、グルコン酸： $\text{HOOC} - (\text{CHOH})_4 - \text{CH}_2\text{OH}$ から誘導されるアルドン酸である。ラク톤を形成することができるいずれかのアルドン酸は、以下に記述するように本発明に適している。アルドン酸は、いずれかの鏡像異性形をとる。適切なアルドン酸としては、限定されないが、グルコン酸、マンノン酸、ガラクトン酸、イドン酸、アロン酸、アルトロノ酸、グロン酸、タロン酸、リボン酸、キシロン酸、アラボン酸、およびリキソン酸が挙げられる。炭素原子5～8個の酸が好ましく、グルコン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

【0031】

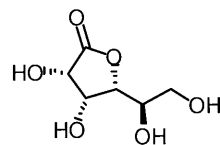
8つのC6アルドン酸および4つのC5アルドン酸によって形成される、12個の1,4-ラクトン(-ラクトン)を以下に示す。アルドン酸は、ただ1つのカルボキシル基を有することから、ラクトン環1つのみを形成することができる。以下に示す生成物のいくつかは、それに相当する1,5-ラクトン(-ラクトン)の存在下で形成されるが、1,4-ラクトンは通常、特に高温では主要生成物である。

【0032】

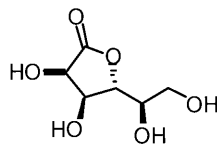
【化2】



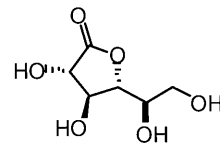
D- グルコノ-1,4-ラクトン



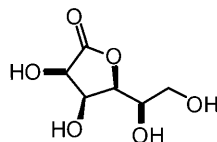
D- マンノノ-1,4-ラクトン



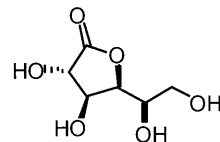
D-アロノ-1,4-ラクトン



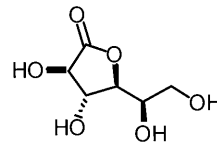
D-アルトロノ-1,4-ラクトン



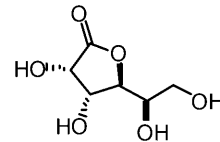
D- グロノ-1,4-ラクトン



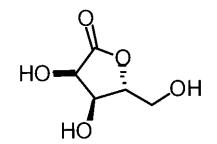
D- イドノ-1,4-ラクトン



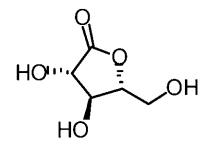
D- ガラクトノ-1,4-ラクトン



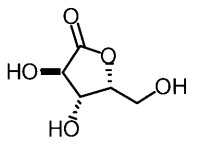
D- タロノ-1,4-ラクトン



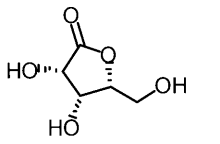
D- リボノ-1,4-ラクトン



D- アラビノノ-1,4-ラクトン



D- キシロノ-1,4-ラクトン



D- リキソノ-1,4-ラクトン

【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付与し、ラセミ化合物を含んでなる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。

【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

50

、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、化学反応が同じ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平衡混合物であり得る。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。

【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前駆物質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、カリウム、リチウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム、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の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、強鉱酸、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。出発アルドン酸またはアルダル酸は、水に、アセトンなどの適切な有機溶媒に、または溶媒と水との混合物に、溶解した状態で生成される。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。

【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。

【0050】

一部の実施態様において、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、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は、炭素原子5~8個を含有する。

【0051】

本発明の方法において、出発原料を適切な溶媒と合わせる。出発原料は最初に、適切な溶媒と合わせる前に、水、アセトン、または水-アセトン混合物に溶解される。適切な溶媒に溶解される出発原料の量は重要ではなく、主に溶媒に溶解する材料の量によって制限される。本方法が行われる濃度は、出発原料の溶解性によってのみ制限されるが、本方法は、固形分添加率約1~約50重量%で行われることが好ましい。つまり、出発原料は一般に、溶媒約1~約99当量に最初に溶解される。さらに好ましくは、本方法は、固形分添加率約10~約45重量%で行われる。つまり、基質は、溶媒約1.2~約9当量に最初に溶解される。

【0052】

次いで、合わせた混合物を加熱し、それによって、脱水環化によるラクトンまたはジラクトンの形成が促進され、合わせた混合物が共沸蒸留されて、水が除去される。

【0053】

本明細書で使用される、「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、かつ水の沸点より低く、適切な溶媒の沸点よりも低い沸点を有する、共沸混合物を水と形成する、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、エーテル、ケトン、およびエステル、例えば、限定されないが、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、3-ペンタノン、シクロペンタノン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテルおよび酢酸プロピルが挙げられる。適切な溶媒はさらに、水またはアセトンを含んでなることもできる。好ましい溶媒は、約80～150、さらに好ましくは約90～130、またさらに好ましくは約100～120の沸点を有する。ブタノール、エタノール、シクロヘキサノールおよびフェノールなどのアルコール官能基を有する溶媒は、アルドン酸またはアルダル酸エステルの形成を引き起こし得ることから一般に好ましくない。分離を容易にするために、溶媒が熱い場合には、生成物は適切な溶媒に可溶性であることが好ましいが、溶媒が-30～-25に冷却された場合には沈殿し、濾過、遠心分離、または他の物理的分離方法によって生成物を回収することが可能である。

10

【0054】

溶媒の選択またはラクトン化が実施される温度は、生成物分布に影響を及ぼす可能性があり、したがって、動力学的または熱力学的に他のラクトンよりもある特定の位置異性体ラクトンに有利に働き得ると考えられる。例えば、アルドン酸およびアルダル酸は5員()または6員()環ラクトンのいずれを形成することが多い。タラル酸(アルトラル酸としても知られる)は、1,4-または6,3-ラクトンのいずれかを形成し、アラビナル酸(リキサル酸としても知られる)は、1,4-または5,2-ラクトンのいずれかを形成する。本発明の方法は、特定の鏡像異性体またはその混合物の形成に限定されることを意図するものではない。

20

【0055】

本明細書に開示される方法は、グルカル酸またはグルカロラクトンをグルカロ-1,4:6,3-ジラクトンに、マンナル酸またはマンナロラクトンをマンナロ-1,4:6,3-ジラクトンに、イダル酸またはイダロラクトンをイダロ-1,4:6,3-ジラクトンに転換するのに有用である。他のC5およびC6アルドン酸およびアルダル酸は、モノラクトン生成物を形成する。

30

【実施例】

【0056】

以下の材料が実施例で使用される。

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+%

メチルイソブチルケトン(MiBK、4-メチル-2-ペンタノン)、試薬用、99+%

40

【0057】

実施例1

97.5:2.5アセトン-水(アセトン3044mLを水78mLと混合することによって調製された)3.1L中のカルシウムD-グルカレート4水和物(1000g、3.122モル)の攪拌懸濁液に、硫酸(312.5g、3.122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

50

ならなかった。沈殿物を 97.5 : 2.5 アセトン - 水 1.0 L 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。

【0059】

アセトンの一部が濾過方法中の蒸発によって失われることから、濾液および洗液を合わせ、アセトン、一般に約 1.6 L を添加することによって 6.2 L に調節した。MiBK (7.75 L) をアセトン水溶液に添加し、アセトンを分留によって除去するために、激しく攪拌された溶液を加熱した。このように、いくらかの水および MiBK を含有するアセトン 6.2 L を蒸留除去した (ポット温度 65 ~ 95、さらにヘッド温度 56 ~ 85)。ポット温度が 115 ~ 119 に達するまで、蒸留を続けた。この時点で、蒸留を中断し、反応を還流で 30 分間加熱した。還流で 30 分後、合計 8.1 L が元の反応体積から除去されるまで、蒸留を再び続けた。

10

【0060】

反応混合物を熱い状態で濾過し、ガラス反応容器の面に付着した茶色のオイル約 30 g から溶液を分離した。乾燥窒素ブランケット下にて激しく攪拌しながら、反応濾液を冷却した。溶液に GDL (D - グルカロ - 1, 4 : 6, 3 - ジラクトン) 0.5 ~ 0.6 g をシード添加し、室温に冷却した。混合物が室温に達したら、結晶化を 2 ~ 3 時間または一晩続けた。

【0061】

白色の結晶質 GDL を濾過によって回収し、MiBK 750 mL で 1 回すすぎ、窒素ストリーム下で乾燥させ、ついで真空内で乾燥させた。収量は 250 ~ 270 g (46 ~ 50%) であった。

20

【0062】

最初の結晶化からの母液 (約 4.7 L) をさらに、蒸留によって 1.9 L に濃縮した。濃縮された母液を熱い状態で濾過し、上述のとおり乾燥窒素ブランケット下にて激しく攪拌しながら冷却し、GDL 0.3 g をシード添加した。混合物が室温に達したら、結晶化を 2 ~ 3 時間または一晩続けた。

【0063】

白色の結晶質 GDL を濾過によって回収し、MiBK 375 mL で 1 回すすぎ、窒素ストリーム下で乾燥させ、ついで真空内で乾燥させた。収量は 125 g (23%) であった。

30

【0064】

^1H NMR および GC (BSTFA - TMSCL でのシリル化、J & W DB - 17 MS 30 m x 0.32 mm x 0.25 m カラム、オープン温度 120 ~ 300) によって、分析を行った。

【0065】

実施例 2

D - グルコン酸 (水中の 50 重量% 溶液 20 g) およびシクロペンタノン 100 mL を合わせ、合計 22.5 mL の溶媒が蒸留によって除去されるまで加熱した。反応混合物を熱い状態で濾過し、乾燥窒素の雰囲気下にて濾液を冷却し始めた。溶液に D - グルコノラクトン 5 mg をシード添加し、一晩静置した。白色の結晶質 D - グルコノラクトンを濾過によって回収し、10 mL 分の MiBK で 3 回すすぎ、真空下で乾燥させた。その収量は 3.1 g (34%) であり、 ^1H および ^{13}C NMR によって 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。さらに生成物を回収し、 ^1H および ^{13}C NMR によって D - グルコノ - 1, 4 - ラクトンと D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの 3 : 2 混合物であると示された。

40

【0066】

実施例 3

50 ガロンの反応器に、アセトン 113 ポンドおよびカルシウム D - グルカレート 4 水和物 48.5 ポンドを 1 時間にわたって装入し、脱イオン水 4.0 ポンドで水装入口および漏斗を反応器まですすいだ。硫酸 (15.2 ポンド) をステンレス鋼ポンペに装入し、

50

そこから1時間にわたって反応器中にポンプで注入し、その間、ポット温度は22.8から27.8に上昇した。脱イオン水3.5ポンドで、ポンベおよびトランスファラインを反応器まですすいだ。混合物を50rpm、周囲温度、窒素下に overnight (19時間) 攪拌した。

【0067】

次いで、帆布および40μmダクロン(Dacron)(登録商標)布が当てられたスパークラー(sparkler)フィルターを通して、混合物を濾過し、濾液81.5ポンドを得た。3つに分けられたアセトン109.5ポンドと脱イオン水7.2ポンドとの混合物で、反応がまおよび濾過ケーキをすすいだ。アセトン65.5ポンドを添加することによって、合わせた濾液および洗液(209.5ポンド)を275ポンドに調節し、55ガロンのポリライナー付きドラムに保管した。

10

【0068】

次いで、洗浄した50ガロンの反応器に、上記からの生成物溶液のちょうど半分(137.5ポンド)およびMiBK(メチルイソブチルケトン)131ポンドを32分間にわたって装入した。混合物を50rpmで攪拌し、加熱して、次の2時間にわたって還流した。次の7時間にわたって、175.5ポンドのアセトン/水/MiBKを蒸留除去した。

【0069】

80に加熱されたラインおよび200μm直列形フィルターを通して、50ガロンの反応器の内容物を20ガロンの反応がまに移し、それを40に、次いで32に冷却した。その溶液約50mLを取り出し、それにGDLの結晶をシード添加して、結晶化を開始し、次いで20ガロンの反応器に戻して、生成物の結晶化を開始した。

20

【0070】

穏やかに overnight 攪拌した後、材料をスパークラーフィルターに移し、MiBK14.5ポンドを使用して反応器をすすぎ、濾過ケーキをすすいだ。わずかな窒素パージ下に50の真空オープン内で濾過ケーキ(12ポンド)を約1日半乾燥させて、結晶質GDL3.244kg(収率27.1%)が得られ、¹H NMRによる純度は99.4%、GCによる純度は99.6%であった。

【0071】

170.0ポンドのアセトン/水/MiBKを除去したことを除いては、上述のように生成物溶液の半分(137.3ポンド)を処理した。乾燥GDLの重量は2.248kg(収率18.8%)であり、¹H NMRおよびGCによる純度は99.7%であった。

30

【0072】

合わせた母液およびMiBKすすぎ液を50ガロンの反応器に戻し、50rpmで攪拌し、次の4時間にわたって加熱して還流した。次の4.5時間にわたって、溶媒100.0ポンドを蒸留除去した。

【0073】

上述のように、20ガロンの反応がまに、50ガロンの反応器の内容物を移した。アリコートを取り出し、シード添加し、42の混合物に戻した。

【0074】

スラリーを overnight 攪拌した後、材料をスパークラーフィルターに移し、MiBK17.5ポンドを使用して、反応器をすすぎ、濾過ケーキをすすいだ。濾過ケーキをさらにMiBK7.0ポンドですすぎ、真空オープン内で乾燥させ、¹H NMRによる純度99.5%、GCによる純度99.8%のGDL1.879kg(収率15.6%)を得た。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/JP2005/023816
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 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) 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 *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 1 830 618 A (PASTERNAK RICHARD ET AL) 3 November 1931 (1931-11-03) cited in the application column 1, line 18 - line 24 column 2, line 54 - line 65	1-25
X	US 5 563 303 A (VUORINEN ET AL) 8 October 1996 (1996-10-08) example 7 ----- -/-	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 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 1 December 2005		Date of mailing of the international search report 20/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 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/US2005/023816

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOSE R J; HULLAR T L; LEWIS B A; SMITH F: "Isolation of the 1,4- and the 6,6-Lactones of D-Glucaric acid" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 26, 1961, pages 1300-1301, XP002356909 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. page 1301, column 1, paragraph 2	1-25
A	GB 613 444 A (JOHN GEORGE MACKAY BREMNER; STANLEY BEAUMONT; IMPERIAL CHEMICAL INDUST) 29 November 1948 (1948-11-29) column 1, line 40 - column 2, line 73	1-25
A	US 4 581 465 A (DIRLIKOV ET AL) 8 April 1986 (1986-04-08) column 3, line 55 - column 4, line 24	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP2005/023816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 1830618	A	03-11-1931	NONE	
US 5563303	A	08-10-1996	AT 154581 T WO 9319030 A1 DE 69311705 D1 DE 69311705 T2 DK 631569 T3 EP 0631569 A1 ES 2105230 T3 FI 921129 A JP 3162075 B2 JP 7504667 T	15-07-1997 30-09-1993 24-07-1997 18-12-1997 26-01-1998 04-01-1995 16-10-1997 18-09-1993 25-04-2001 25-05-1995
GB 613444	A	29-11-1948	NONE	
US 4581465	A	08-04-1986	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 HH08 KK08 LL07