

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2004/058785

発行日 平成18年4月27日 (2006. 4. 27)

(43) 国際公開日 **平成16年7月15日 (2004. 7. 15)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07H 3/08 (2006.01)	C07H 3/08 CSP	4C057
C07D 307/33 (2006.01)	C07D 307/32 R	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

出願番号	特願2004-562911 (P2004-562911)	(71) 出願人	000005887 三井化学株式会社 東京都港区東新橋一丁目5番2号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2003/016567	(72) 発明者	梅谷 豪毅 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内
(22) 国際出願日	平成15年12月24日 (2003. 12. 24)	(72) 発明者	小松 弘典 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2002-377740 (P2002-377740)	(72) 発明者	安藤 知行 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内
(32) 優先日	平成14年12月26日 (2002. 12. 26)	(72) 発明者	富樫 和彦 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	Fターム (参考)	4C057 AA03 BB02
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), CN, DE, GB, JP, KR, US		

(54) 【発明の名称】 2-デオキシアルドース類の製造法

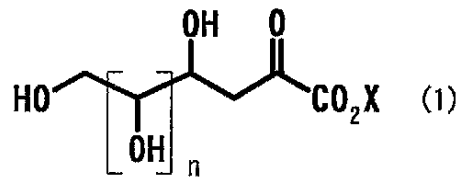
(57) 【要約】

本発明は従来知られている製法よりも収率や容積効率が優れ、操作が簡便である2-デオキシアルドース類の工業的製法を提供するを課題とする。一般式(1)で表される2-ケト-3-デオキシグルコン酸等の化合物に対してパラジウム等の金属を用いて接触水素化法により還元して、又は一般式(1)で表される2-ケト-3-デオキシグルコン酸等の化合物に対して30重量倍以下の溶媒中でヒドリド還元剤を用いて還元して、2-ケト-3-デオキシアルドン酸を合成し、該2-ケト-3-デオキシアルドン酸を脱炭酸して2-デオキシアルドース類を得る。本発明の方法は経済的、効率的に優れた方法である。

【特許請求の範囲】

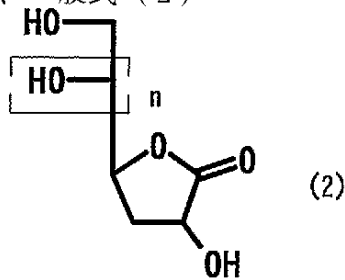
【請求項 1】

一般式 (1)



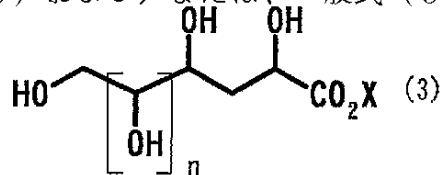
(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す) で表される化合物から、一般式 (2)

10

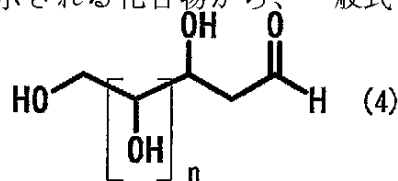


(式中、nは前記の通り) および/または、一般式 (3)

20



(式中、X, nは前記の通り) で表される化合物へ還元する工程と、一般式 (2) および/または一般式 (3) で示される化合物から、一般式 (4)



30

(式中、nは前記の通り) で表される化合物への脱炭酸工程の2つの工程からなる一般式 (4) で示される化合物を製造する方法。

【請求項 2】

還元工程を接触水素化で行う請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

還元工程をヒドリド還元剤を用いて行う請求項 1 に記載の方法。

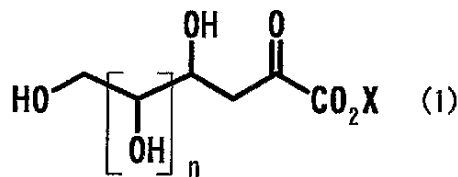
【請求項 4】

還元、脱炭酸の2工程をいずれも水溶媒中で行う請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の方法。

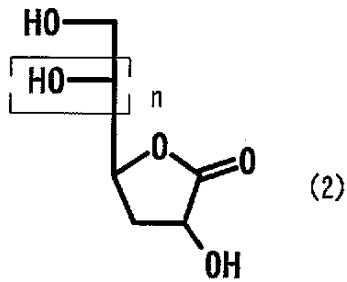
40

【請求項 5】

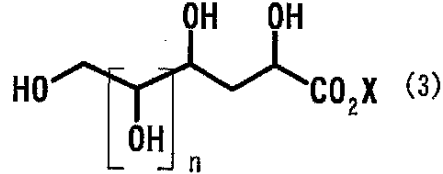
一般式 (1)



(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す) で表される化合物を接触水素化により、一般式 (2)



(式中、n は前記の通り) および/または、一般式 (3)



10

(式中、X, n は前記の通り) で表される化合物へ還元する方法。

【請求項 6】

酸性条件下で接触水素化を行う請求項 5 に記載の方法。

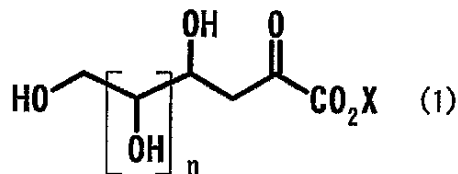
【請求項 7】

接触水素化に活性炭担持パラジウムを使用する請求項 6 に記載の方法。

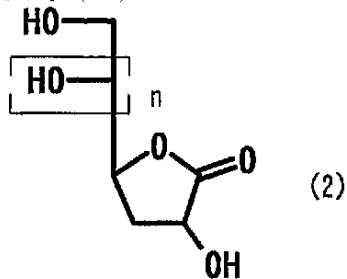
【請求項 8】

20

一般式 (1)

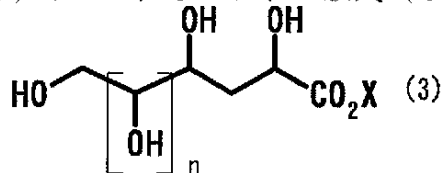


(式中、X は水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。n は 0 または 1 を表す) で表される化合物を一般式 (1) で表される化合物の 30 重量倍以下の溶媒中で、ヒドリド還元剤を用いて、一般式 (2)



30

(式中、n は前記の通り) および/または、一般式 (3)



40

(式中、X, n は前記の通り) で表される化合物へ還元する方法。

【請求項 9】

還元剤を分割装入または滴下で装入し、30℃以下で反応を行う請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

還元剤に水素化ホウ素ナトリウムを用いる請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 11】

水溶媒中で反応を行う請求項 5 ~ 10 の何れか一項に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、2-デオキシアルドース類の製造法に関するものである。

【背景技術】

糖類を合成する際に、目的とする反応を進行させるために、化合物中に含まれる水酸基に保護基を付した製造法が数多く見受けられる。2-デオキシアルドース類の合成においても、アシル基やアセタール類で水酸基を保護した合成法が報告されているが、脱保護や精製を要するため工程数が増えてしまうので工業的製造法として好ましくない。従って、保護基を使用しない製造ルートは工業的製造法として有利であると考えられる。このような観点から代表的な従来技術の例として、グルコースをアルカリ分解、続く酸性化によってメタサッカリン酸ラク톤を得た後に、加水分解、さらに鉄による分解反応にて2-デオキシリボースを得る方法が挙げられる (J. Am. Chem. Soc., (1954), 76巻, 3541頁)。しかしながら、グルコースのアルカリ分解は非常に反応系が複雑でありメタサッカリン酸までの収率が低い。そのために2-デオキシリボースまでの通算収率は約5%しかなく、工業的製造法としてとても満足できるものではない。

10

一方、本発明の還元工程で得られるメタサッカリン酸などの3-デオキシアルドン酸類の公知技術に関しては、Acta Chim. Scand., (1981), B35巻, 155頁などに例示されるD-グルコノ-1, 5-ラク톤などから合成する方法が知られているが、水酸基の保護化が必要であることから、これも工業的製造法として好ましいものではない。また、2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸カリウムを水素化ホウ素ナトリウムによって還元する方法もCarbohydr. Res., (1983), 115巻, 288頁に例示されている。この方法の問題点としては、高価である上に、分解して水素を発生する水素化ホウ素ナトリウムを大過剰(2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸カリウムに対して11.5当量)使用するので、安全性や経済性に関して満足できるものではないことが挙げられる。また、2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸カリウムに対して2000重量倍の水を使用しており、容積効率が非常に悪いため工業的製造法としてとても満足できるものではない。一方、収率に関しては、生成物であるメタサッカリン酸に関する記載はなく不明であった。

20

【発明の開示】

本発明の課題は、2-デオキシアルドース類に関して、収率が優れ、操作が簡便である工業的製法を提供することである。

30

本発明者らは上記課題に対して、メタサッカリン酸等の3-デオキシアルドン酸類が無保護反応で収率良く得られれば、2-デオキシアルドース類が効率よく合成できると考え鋭意検討した。

その結果、公知の方法によって入手可能である2-ケト-3-デオキシアルドン酸が酸性条件下においてラク톤体との平衡状態にあり、さらに接触水素化を行うと3-デオキシアルドン酸類に収率良く変換可能であることを見出した。

一方、Carbohydr. Res., 115巻, (1983), 288頁に記載されているような2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸(以下KDGと略す)を水素化ホウ素ナトリウムで還元する場合、工業的製造法とするため、生産性を向上すべく容積効率を高めて反応を行うと、水素化ホウ素ナトリウムを添加する際に大きな発熱が観測されて安全性が確保し難いことが判明した。さらに鋭意検討を重ねると、KDGがアルカリ条件下では熱に不安定であり、収率低下の一因となっていることが判明した。そこで、上記課題を克服すべく検討した結果、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤を分割装入あるいは滴下するなどして、反応熱を抑制すれば、高濃度で反応が収率よく進行することを見出した。驚くべきことに、高濃度で反応を行った場合には、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤をヒドリド換算にして1当量付近まで低減することが可能であることを見出した。水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤の使用量低減による工業的製造上の利点は非常に大きく、安全性や経済性の効果のみならず、ホウ酸などの副生物が抑制できるために、後処理工程や環境に対する負荷が低減される。このようにヒドリド還元剤

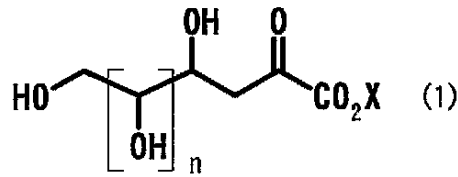
40

50

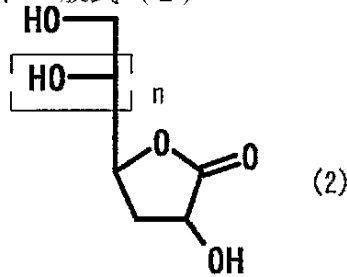
でも、接触水素化と同様に無保護で2-ケト-3-デオキシアルドン酸から3-デオキシアルドン酸類へ収率良く変換できることを見出した。

すなわち本発明は以下のとおりである。

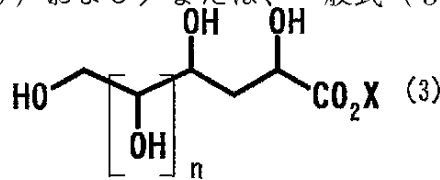
[1] 一般式 (1)



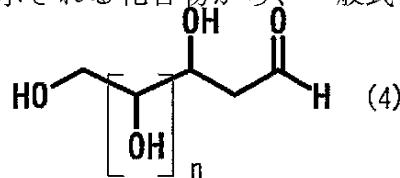
(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す) で表される化合物から、一般式 (2)



(式中、nは前記の通り) および/または、一般式 (3)



(式中、X, nは前記の通り) で表される化合物へ還元する工程と、一般式 (2) および/または一般式 (3) で示される化合物から、一般式 (4)



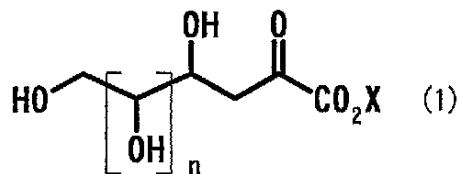
(式中、nは前記の通り) で表される化合物への脱炭酸工程の2つの工程からなる一般式 (4) で示される化合物を製造する方法。

[2] 還元工程を接触水素化で行う [1] に記載の方法。

[3] 還元工程をヒドリド還元剤を用いて行う [1] に記載の方法。

[4] 還元、脱炭酸の2工程をいずれも水溶媒中で行う [1] ~ [3] の何れか一項に記載の方法。

[5] 一般式 (1)

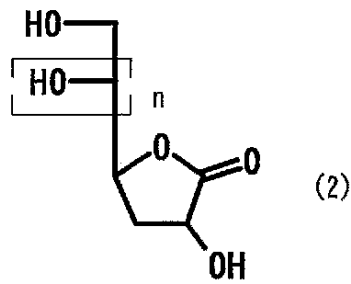


(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す) で表される化合物を接触水素化により、一般式 (2)

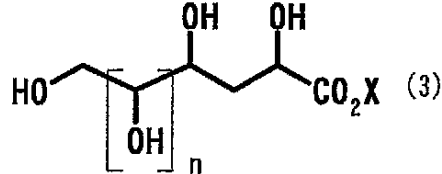
20

30

40



(式中、n は前記の通り) および/または、一般式 (3)



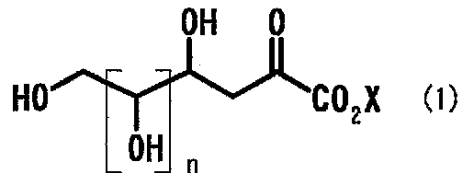
10

(式中、X, n は前記の通り) で表される化合物へ還元する方法。

[8] 酸性条件下で接触水素化を行う [5] に記載の方法。

[7] 接触水素化に活性炭担持パラジウムを使用する [6] に記載の方法。

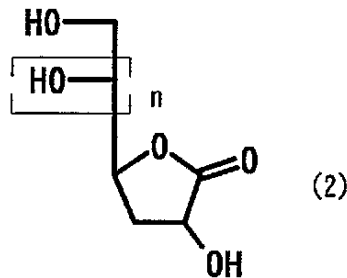
[8] 一般式 (1)



20

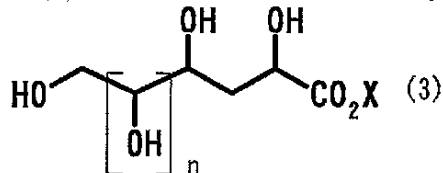
(式中、X は水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。n は 0 または 1 を表す) で表される化合物を一般式 (1) で表される化合物の 30 重量倍以下の溶媒中で、ヒドリド還元剤を用いて、一般式 (2) [化 9]

【化 9】



30

(式中、n は前記の通り) および/または、一般式 (3)



40

(式中、X, n は前記の通り) で表される化合物へ還元する方法。

[9] 還元剤を分割装入または滴下で装入し、30℃以下で反応を行う [8] に記載の方法。

[10] 還元剤に水素化ホウ素ナトリウムを用いる [8] 又は [9] に記載の方法。

[11] 水溶媒中で反応を行う [5] ~ [10] の何れか一項に記載の方法。

接触水素化は活性炭に担持された金属 (パラジウム等) を使用できるので、容易に回収して再利用することが可能であり、一方ヒドリド還元剤による還元においても少量の還元剤で収率良く反応ができるので、どちらも安全性や経済性へ効果があり、産業上の廃棄物も少ないという利点を有している。

50

さらに、いずれの方法で得られた3-デオキシアルドン酸類を含む反応溶液においても、無保護反応にもかかわらず収率良く得られるため、次工程の脱炭酸工程への負荷が軽減されており、特別な精製操作なしでも収率良く2-デオキシアルドース類に変換することが可能である。

さらに容積効率にも優れ、還元工程と脱炭酸工程の両工程を水溶媒で反応が行えるなどの利点を有するため、本発明の方法は経済性、安全性、生産性に優れているので工業的製造法として有用である。

また、本発明の方法は2-ケト-3-デオキシグルコン酸より1炭素短い2-ケト-3-デオキシキシロン酸等でも同様に反応が進行し、医薬品または中間体原料として有用な炭素数5の2-ケト-3-デオキシアルドン酸類や2-デオキシテトロース類の製造法としての応用性を有している。

10

本発明は、公知の方法によって入手可能である2-ケト-3-デオキシアルドン酸を無保護で接触水素化法もしくはヒドリド還元剤による還元法からなる還元工程により、3-デオキシアルドン酸類へ収率良く誘導し、次いで脱炭酸工程により2-デオキシアルドース類に変換して、良好な収率かつ簡便な操作で2-デオキシアルドース類が製造することを最も主要な特徴とする。

本発明によると、2-デオキシアルドース類が簡便な操作で収率よく得ることができる。即ち、本発明の接触水素化またはヒドリド還元剤による還元により3-デオキシアルドン酸類が高収率で得られ、精製することなしに脱炭酸工程を経て2-デオキシアルドース類へ変換することが可能である。こうした方法は、工業的製造法として有利である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

出発原料の一般式(1)で表される2-ケト-3-デオキシアルドン酸について以下に説明する。

一般式(1)中において、Xにおけるアルカリ金属、アルカリ土類金属は特に限定されることはない。アルカリ金属の具体例としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが、アルカリ土類金属についてはマグネシウム、カルシウム、バリウムなどが挙げられる。

水酸基の立体については特に限定されない。例えば、nが1の場合は、2-ケト-3-デオキシグルコン酸、2-ケト-3-デオキシマンノン酸、2-ケト-3-デオキシガラクトン酸、2-ケト-3-デオキシグロン酸、2-ケト-3-デオキシイドン酸、2-ケト-3-デオキシタロン酸、2-ケト-3-デオキシアロン酸、2-ケト-3-デオキシアルトロン酸、nが0の場合は、2-ケト-3-デオキシキシロン酸などが挙げられ、D系列とL系列どちらも含まれる。

30

一般式(1)で表される化合物は、1) *Methods Enzymol.*, 41巻, 99頁や*Methods Enzymol.*, 42巻, 301頁などに記載の方法によりグルコン酸、キシロン酸、アラボン酸、フコン酸、ガラクトン酸などの原料から酵素または微生物などによる脱水反応、2) *Carbohydr. Res.*, (1983), 115巻, 288頁などに記載の酵素による酸化反応、3) *J. Am. Chem. Soc.*, (1996), 118巻, 2117頁などに記載の酵素によるアルドール反応、4) *J. Carbohydr. Chem.*, (1991), 10巻, 787頁や*Carbohydr. Res.*, (1995), 275巻, 107頁などに記載の保護基を用いた合成化学的方法など公知の方法により得ることができる。

40

また、本発明の方法は水溶媒でも実施できるので、例えば酵素反応などにより得られた一般式(1)で表される化合物を含む水溶液を直接または除タンパク等の処理を必要に応じて行った後、単離等の操作をすることなく本発明の反応原料として供することも可能である。

また、一般式(1)で表される化合物例えば2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸は、溶液中で水酸基とカルボニル基が分子内で縮合した環状構造の平衡状態にあることが知られている [*J. Carbohydr. Chem.*, (1991), 10巻, 787頁に記載]。本発明では、このような環状構造の異性体も含まれる。

50

次に還元工程のうち接触水素化法について説明する。

接触水素化法に使用される金属触媒の金属としては、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金、ニッケル（ラネーニッケル）などが挙げられる。これらの金属は、それ自体金属触媒として使用してもよいし、金属酸化物、金属塩化物などの塩の形で用いてもよい。

使用する金属触媒の量は反応が進行する量であれば特に限定されることはないが、経済的観点から一般式（1）で表される化合物に対して0.1～30重量%が好ましい。

金属触媒の再利用を考慮した場合、本発明の方法に使用される金属触媒は金属を担体に担持させたものを使用することが好ましい。担体に金属を担持させた金属触媒を用いる場合、用いる担体としては、活性炭、 SiO_2 、 Al_2O_3 、 BaSO_4 、 TiO_2 、 ZrO_2 、 MgO 、 ThO_2 、ケイソウ土などが挙げられる。担体に担持させる金属の量は任意であるが、担体に対して0.1～30重量%の範囲である。

経済性、入手の容易さなどから活性炭に担持されたパラジウムが好ましい触媒の一例として挙げられる。

本発明の接触水素化で、反応系内の水素圧力は特に限定されることはなく、常圧でも加圧でもよい。

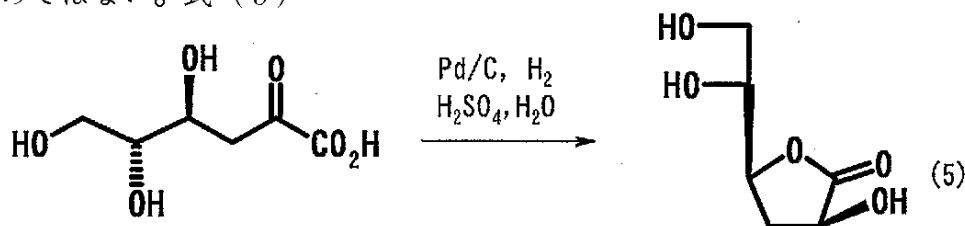
接触水素化反応の反応温度は20℃以上溶媒の沸点以下、好ましくは40℃以上溶媒の沸点以下である。

接触水素化反応に使用する溶媒は該反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、一般式（1）で表される化合物を溶解するものが好ましく、例えば、水、アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類などがあげられ、任意に水を含むことができる。

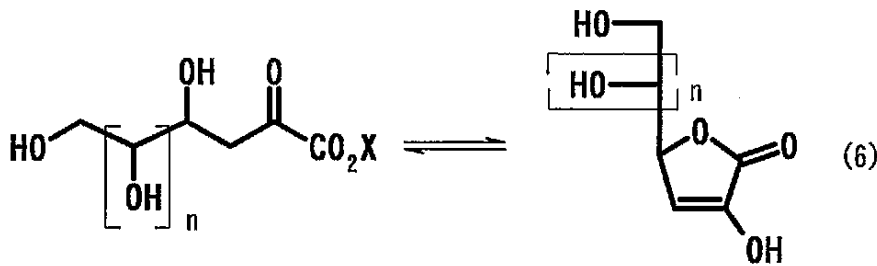
一般式（1）で示される化合物の接触水素化反応は酸性条件下で行われることが好ましい。酸性は、一般式（1）のカルボン酸残基（ $X=H$ の場合）や後述する酸類の添加によって調整される。用いられる酸類としては、有機酸、無機酸、陽イオン交換樹脂が挙げられる。有機酸の具体例としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トールエンズルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸、磷酸などである。また、上記の有機酸や無機酸の添加によって反応速度が促進されることがある。使用量に関しては、反応液の液性がpH5以下、好ましくはpH3以下になるように添加すればよい。

接触水素化終了後に3-デオキシアルドン酸類として、一般式（2）で表される化合物と一部加水分解された一般式（3）で表される化合物との混合物で得られことがある。また、一般式（2）では、1,4-ラクトン以外に1,5-ラクトンの場合も含まれる。

一般式（2）で表される化合物において α 位水酸基の立体については特に限定されないが、例えば式（5）に示されるような立体選択性が得られる場合がある。これは、ラクトン環置換基の立体障害に起因すると考えられるが、後工程の脱炭酸反応の収率等に影響するものではない。式（5）



また、酸性条件下一般式（1）で示される化合物は式（6）に示されるラクトン化の平衡にあり、ラクトン体に誘導後、接触水素化反応を行うこともできる。式（6）



例えば、ラクトン体は、一般式（１）で表される化合物を酸性条件下で４０℃～溶媒の沸点以下で加熱することにより簡便に合成することができる。その際、減圧下で溶媒を留去することにより、収率よく合成することができる。

この反応に使用する溶媒は一般式（１）で表される化合物を溶解するものが好ましく、前述のものと同じものが使用できる。ラクトン体を接触水素化して一般式（２）で表される化合物とする反応に関しては、使用する金属、水素の圧力については、上記方法と同様である。この場合、接触水素化反応の液性は反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、アルカリ性ではラクトン体で表される化合物が加水分解されて一般式（１）で表される化合物になり収率が低下するので、中性もしくは酸性条件下が好ましい。酸性条件下で行う際は、有機酸や無機酸で酸性化を行うことができる。上記反応を酸性条件にするために使用される酸としては、前述と同じ酸類を挙げることができる。この場合の反応温度は、特に制限は無く溶媒の沸点以下であり、好ましくは１０℃以上溶媒の沸点以下である。

次に、還元工程のうちヒドリド還元剤による還元について説明する。ヒドリド還元剤としては、水素化アルミニウム化合物および／または水素化ホウ素化合物などがあげられる。水素化ホウ素化合物としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなどの水素化ホウ素アルカリ類が挙げられ、経済的な観点や取り扱い易さから、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

溶媒は当該反応が進行するものであれば特に限定されることは無いが、一般式（１）で表される化合物を溶解するものが好ましく、安全面および経済面の観点から通常水が用いられるが、その他アルコール類などのプロトン性溶媒を使用することができ、任意に水を含有することができる。

還元剤の使用量は、一般式（１）で表される化合物に対してヒドリド換算で１当量（例えば水素化ホウ素ナトリウムの場合では０．２５モル当量）以上あれば特に上限は限定されるものではないが、経済的観点からヒドリド換算で１当量以上４当量以下（水素化ホウ素ナトリウムの場合では０．２５モル当量以上１モル当量以下）が好ましく、１当量以上２当量以下（水素化ホウ素ナトリウムの場合では０．２５モル当量以上０．５モル当量以下）がより好ましい。

還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムの形状は特に限定されることはなく、粉末、粒状、４０％水酸化ナトリウム水溶液に溶解されたものなど市販されているものをそのまま使用することが可能である。

水の重量倍数は、一般式（１）のXを水素に換算した重量に対しての値である。操作性から下限は２倍以上であり、上限については好ましくは３０倍以下、より好ましくは１５倍以下である。

反応温度は、水溶液が凍らない温度を下限とする。上限に関しては反応液のpHごとによって異なる。具体的には、pHが７以上１１以下の場合には５０℃以下が好ましい。更に好適には、３０℃以下である。また、pHが１１よりも大きい場合には、３０℃以下が好ましく、更に好ましくは１５℃以下である。また、１５℃以下であればpHに依存することはない。反応温度の制御の方法は、反応容器の周囲を冷却する他に、例えば水素化ホウ素ナトリウム粉末を使用する場合は分割装入により、液状品の場合は滴下の速度によって制御することができる。

ヒドリド還元剤による反応生成物は、一般式（３）で表される３-デオキシアルドン酸

が得られ、 α 位水酸基の立体については特に規定されない。

次に、脱炭酸工程でCe (III)による一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物から一般式(4)で表される化合物の合成方法について述べる。

還元工程が接触水素化の場合は反応終了後に金属触媒を除去して、一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物をそれ以上精製することなく、Ce₂(SO₄)₃のようなCe (III)を使用して一般式(4)で表される化合物に変換することができる。接触水素化の溶媒に水を使用した場合には、溶媒置換を必要とすることなく、継続して水溶媒で反応を行うことができる。使用するCe (III)は2当量以上であり、経済的観点から2当量以上5当量以下が好ましい。この際に、硫酸をCe (III)に対して2当量以上添加することが好ましい。この際の反応温度は、20~70℃である。 10

次に、脱炭酸工程でヒドロキシラジカルにより一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物から、一般式(4)で表される化合物を得る方法について述べる。

接触水素化終了後に一般式(2)で表される化合物は、一部加水分解され一般式(3)で表される化合物との混合物で得られことがある。その際に、無機塩基を使用することによって、一般式(3)で表される化合物に変換することができる。

加水分解に使用される無機塩基を例示すると、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。使用する当量は特に限定されないが、0.5~3当量が好ましい。

加水分解をする際の反応温度は特に制限がないが、-10~70℃が好ましい。 20

還元工程がヒドリド還元剤による還元の場合、一般式(3)で表される化合物が得られるので、そのまま精製することなく、以下に説明する脱炭酸工程に使用することができる。

一般式(3)で表される化合物は、ヒドロキシラジカルと反応させることによって、一般式(4)で表される化合物に変換することができる。

ヒドロキシラジカルは、金属と過酸化水素水と反応させることにより発生させることができる。金属の具体例としては、Fe (II)、Fe (III)、Ti (III)、Ti (IV)、Cu (I)、Cu (II)等が挙げられる。使用する当量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、0.1~50mol%である。

使用する過酸化水素の量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、好ましくは1~10当量であり、より好ましくは2~5当量である。 30

脱炭酸工程で得られる一般式(4)で示される2-デオキシアルドース類としては、D-2-デオキシリボースやL-2-デオキシリボース、D-2-デオキシキシロース、L-2-デオキシキシロース等の2-デオキシペントース類と(3R)-3,4-ジヒドロキシブタナールや(3S)-3,4-ジヒドロキシブタナール等の2-デオキシテトロース類等が挙げられる。

以下に実施例により、本発明を更に詳細に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない

[実施例1] 2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸の接触水素化

2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸(以下KD Gと称する。)の10%水溶液5.0gに10%パラジウムカーボン(48%含水量)50mgを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において9時間反応後、反応液をHPLC分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンが54%、メタサッカリン酸が26%の反応収率で得られた。 40

HPLC分析条件: Shodex Asahi pack NH₂-P50(昭和電工製)、50mMリン酸水素ナトリウム水溶液、流速1ml/分、検出UV210nm。

[実施例2] KD Gの接触水素化

硫酸を45 μ l添加する以外は、実施例1と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が92%の反応収率で得られた。

[実施例3] KD Gの接触水素化

硫酸を107 μ l 添加する以外は、実施例1と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が96%の反応収率で得られた。

[実施例4] KDGの接触水素化

KDGの30%水溶液6.3 gに、10%パラジウムカーボン(48%含水量)0.19 gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において20時間反応した後にHPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が84%の反応収率で得られた。

[実施例5] KDGの接触水素化

硫酸を178 μ l 添加する以外は、実施例4と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が89%の反応収率で得られた。

[実施例6] KDGナトリウム塩の接触水素化

KDGナトリウム塩4.66 mmol eを含む水溶液5.0 gに、硫酸0.6 g、10%パラジウムカーボン(48%含水量)0.10 gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において20時間反応した後にHPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が80%の反応収率で得られた。

[実施例7] KDGカリウム塩の接触水素化

KDGナトリウム塩をKDGカリウム塩にする以外は、実施例6と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が82%の反応収率で得られたことが判明した。

[実施例8] パラジウムカーボンの再利用

KDGの4.4%水溶液16 gに、硫酸120 μ l、10%パラジウムカーボン(48%含水量)80 mgを加えて、水素気流下で反応した。反応液をHPLCにて分析すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が77%の収率で得られた。この反応で使用したパラジウムカーボンを再利用(第1回目再利用)して、同様の反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が72%の収率で得られたことが判明した。以降同様の操作を繰り返すと、第二回目再利用では反応収率78%、第三回目再利用では75%であり、パラジウムカーボンが再利用可能であることが確認された。

[実施例9] 5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンの接触水素化

KDGカリウム塩(4.77 mmol e)を含む水溶液5.0 gに2規定塩酸水溶液5.0 gを加えて、80℃で2時間反応した。次いで減圧濃縮をした後に、HPLC分析したところ、5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンが生成していることが確認できた。これに、水5.0 gと10%パラジウムカーボン(48%含水量)0.2 gを加えて水素気流下で反応すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が反応収率61%で得られた。

[実施例10] D-2-デオキシリボースの合成

実施例1で得られた反応液に含まれるパラジウムカーボンを濾別後、37℃で水20 mlに硫酸セリウム(IV)四水和物1.8 gと硫酸0.87 gを加えたものを滴下した。反応終了後、HPLCにて反応液を分析したところ、KDGからの通算収率は51%であった。

[実施例11] D-2-デオキシリボースの合成

KDGカリウム塩(5.73 mmol e)を含む水溶液に、硫酸0.6 g、10%パラジウムカーボン(48%含水量)0.1 gを50℃まで加熱し、水素気流下で反応した。反応終了後、パラジウムカーボンを濾別し、炭酸カルシウム0.67 gを加えた。析出物を濾別し、濾液に水酸化カルシウム0.42 gを加えた。さらに、炭酸ガスを吹き込み100℃まで加熱した後に、析出物を濾別した。ろ液に予め調製しておいた水1 mlに硫酸鉄(II)七水和物9.6 mg、酢酸バリウム8.8 mgを加えたものを加えて、50℃

に加熱した。さらに、30%の過酸化水素水0.4gを30分間隔で3回加えた。反応終了後のHPLC分析結果から、D-2-デオキシリボースが反応収率47%で得られていた。生成物は無機塩をろ過で除去した後、アニリン0.33gを加えて2-デオキシ-N-フェニル-D-リボシルアミンに誘導して分析した(KDGからの通算収率30%)。以下に分析値を示す。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) : 1.7-1.9 (2H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.39 (1H, d), 4.6-4.7 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.5-6.7 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m).

[実施例12] 2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸の接触水素化

KDGカリウム塩の代わりに2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸のナトリウム塩 10
を使用して、実施例7と同様に反応を行った。次に、反応液を酸性イオン交換樹脂(アンパーライト IR-120PLUS)で処理した後に、0.55当量の水酸化カルシウムを加えて2時間攪拌した後に、炭酸ガスを通気した。熱時濾過後、濾液を濃縮して、(4S)-2,4,5-トリヒドロキシ-ペンタン酸のカルシウム塩を収率81%で得た。以下に、分析値を示す。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) : 1.5-1.8 (2H, m), 3.2-3.5 (2H, m), 3.74 (1H, m), 4.06 (1H, m).

[実施例13] 3-デオキシ-D-arabino-ヘキソン酸カルシウムの合成

KDG (23.4mmole)を含む水溶液14gに、10%パラジウムカーボン(48%含水品)0.42gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において反応後、 20
触媒をろ過で除いた。これに水酸化カルシウム(2g)を加えて1時間反応後、炭酸ガスを通じて中和した。熱ろ過後、析出した固体をろ取、乾燥して表題化合物4.2gを得た。旋光度の測定結果を以下に示す。

測定値: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22.5^\circ$ (c 0.303, H_2O)

文献値: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22^\circ$ [Acta. Chem. Scand., B35巻, (1981), 155頁.]

その他の物性値を以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) : 1.7-1.8 (2H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.0-4.1 (1H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (D_2O) : 38.12, 63.52, 69.75, 70.49, 75.86, 182.93. 30

[実施例14] KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元およびKDG安定性

KDGカリウム塩 1.21g (5.61mmole)を、水 10g (KDGに対して10倍)に溶解した。溶液のpHは7.3であった。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム 64mg (1.69mmole:0.3当量)を25℃で加えると、反応温度が33℃まで上昇した。また、反応終了後のpHは10.8であった。反応終了後、HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は94%であった。反応熱が著しいことが観測された。生成物であるメタサッカリン酸は安定であるが、KDGはpH、温度によってその安定性は異なる。反応を収率よく行うために、10倍量の水の存在下、KDGの熱に対する安定性を測定した。(表1)(表2)(表3) 40

[表1] pH7.0におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	101%	100%
4	100%	101%
21	100%	100%
24	101%	99%

[表2] pH8.5におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	100%	101%
4	99%	100%
21	101%	99%
24	100%	98%

10

[表3] pH10.5におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	102%	101%
4	101%	99%
21	100%	94%
24	101%	93%

20

これらの結果より、pH7.0~10.5の範囲では、反応が安定に行えることが判明した。

[比較例1]

Carbohydr. Res., 115巻, (1983), 288頁と同様に調製したKDGカリウム塩0.25g (1.16mmole)水溶液500g (KDGに対して2000倍の水に溶解)に対して、水素化ホウ素ナトリウム13mg (0.35mmole:0.3当量)を25℃で加えた。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は36%であった。

[実施例15] pHが7以上11以下でのKDGの水素化ホウ素ナトリウム還元

KDG 9.95g (55.85mmole)を、30gの水に溶解した。氷冷下で40重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH8.6に調整した。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム634mg (16.76mmole:0.3当量)を3分割で加えて、反応温度を15℃以下に制御した。反応終了後のpHは10.3であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は95%であった。

30

[実施例16] pH11以上でのKDGの水素化ホウ素ナトリウム還元とKDG安定性

40重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH12.5に調整する以外は、実施例15と同様に15℃以下に制御して反応を行った。また、反応終了後のpHは13.1であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は96%であった。

ここで、10倍量の水の存在下、KDGの熱に対する安定性試験の結果を示す。(表4)

[表4] pH12.0におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

40

時間	4℃	25℃	50℃
2	101%	99%	61%
4	99%	95%	56%
21	100%	84%	—
24	98%	79%	—

この結果より、KDGは50℃で著しい分解が生じることがわかるので、反応中のpH 50

が11より大きい場合は、反応温度を25℃以下に維持すれば、本実施例のごとく、収率良くメタサッカリン酸が得られることが判った。

[実施例17] KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元(液状品)

粒状の水素化ホウ素ナトリウムを3分割して装入するところを、12重量%の水素化ホウ素ナトリウムを含んだ40重量%水酸化ナトリウム水溶液を滴下する以外は、実施例15と同様に15℃以下に制御して反応を行った。反応後のpHは14.0以上であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は95%であった。

[実施例18] KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元

KDG 1.0 g (5.61 mmol e) を、10 g の水 (10 倍) に溶解した。40 重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH 4.3に調整した。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム 106 mg (3.37 mmol e : 0.5 当量) を加えた。反応温度は24℃から30℃になった。また、反応終了後のpHは10.4であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は94%であった。 10

[実施例19] 2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸の水素化ホウ素ナトリウム還元

KDGカリウム塩の代わりに2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸ナトリウム塩を使用して、実施例13と同様に反応を行った。HPLC分析から(4S)-2,4,5-トリヒドロキシペンタン酸の反応収率は93%であった。反応液を濃縮して得られた固体の分析結果を以下に示す。

¹H NMR (D₂O) : 1.5-2.0 (2H, m), 3.3-3.8 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m). 20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP03/16567
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07H1/00, 3/02, C07D307/33		
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 ⁷ C07H1/00, 3/02, C07D307/33		
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 practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indicator, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/02070 A1 (Japan Tobacco Inc.), 04 February, 1993 (04.02.93), Full text & JP 5-25152 A	1-11
Y	WO 92/14721 A1 (Japan Tobacco Inc.), 03 September, 1992 (03.09.92), Full text & JP 4-266880 A	1-11
Y	VEKEMANS, J.A.J.M. et al., Vitamin C and Isovitamin C Derived Chemistry. 3. Chiral Butenolides via Efficient 2,3-Didehydroxy- lations of L-Gulono, D-Mannono-, and D- Ribono-1,4-lactones, J.Org.Chem., 1988, Vol.53, No.3, pages 627 to 633	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 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 24 February, 2004 (24.02.04)		Date of mailing of the international search report 09 March, 2004 (09.03.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16567

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STING, T.K.M. et al., Enantiospecific Synthesis of D-Mannono- δ -lactam from Vitamin C, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Chemical Communications, 1988, No.18, page 1221	1-7
Y	SORIANO, D.S. et al., CATALYTIC HYDROGENATION OF L-ASCORBIC ACID (VITAMIN C): A STEREOSELECTIVE PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L- GULONO-1, 4-LACTONE, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1995, Vol.25, No.20, pages 3263 to 3265	1-6
Y	MADSON, M.A. et al., The oxidation of 3-deoxy-D-erythro-hexos-2-ulose ("3-deoxyglucosone") to 3-deoxy-D-erythro-2-hexulosonic acid ("2-keto-3-deoxy-D-gluconate") by D-glucose oxidase, Carbohydr.Res., 1983, Vol.115, pages 288 to 291	8-11
Y	Database CASREACT (STN), AN 62:59173, ZIMMER, H. et al., Derivatives of sugar dithioacetal.XXXV., 2-Deoxy-D-threopentose, preparation and dithioacetal formation, Chemische Berichte, 1964, Vol.97, No.12, pages 3536 to 3540	1-4

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO3/16567	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ C07H1/00, 3/02, C07D307/33			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ C07H1/00, 3/02, C07D307/33			
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			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 93/02070 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1993.02.04、全文 & JP 5-25152 A	1-11	
Y	WO 92/14721 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1992.09.03、全文 & JP 4-266880 A	1-11	
<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		の日の後に公表された文献	
「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		「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	
「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		「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	
「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)		「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	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 24.02.2004		国際調査報告の発送日 09.3.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司	4C 9450
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/16567

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	VEKEMANS, J.A.J.M. et al., Vitamin C and Isovitamin C Derived Chemistry. 3. Chiral Butenolides via Efficient 2,3-Didehydroxylations of L-Gulono-, D-Mannono-, and D-Ribono-1,4-lactones, J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, No. 3, pages 627-633	1-7
Y	STING, T.K.M. et al., Enantiospecific Synthesis of D-Mannono- δ -lactam from Vitamin C, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Chemical Communications, 1988, No. 18, page 1221	1-7
Y	SORIANO, D.S. et al., CATALYTIC HYDROGENATION OF L-ASCORBIC ACID (VITAMIN C) : A STEREOSELECTIVE PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L-GULONO-1,4-LACTONE, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1995, Vol. 25, No. 20, pages 3263-3265	1-6
Y	MADSON, M. A. et al, The oxidation of 3-deoxy-D-erythro-hexos-2-ulose ("3-deoxyglucosone") to 3-deoxy-D-erythro-2-hexulosonic acid ("2-keto-3-deoxy-D-gluconate") by D-glucose oxidase, Carbohydr. Res., 1983, Vol. 115, pages 288-291	8-11
Y	Database CASREACT (STN), AN 62:59173, ZIMMER, H. et al., Derivatives of sugar dithioacetal. XXXV., 2-Deoxy-D-threopentose, preparation and dithioacetal formation, Chemische Berichte, 1964, Vol. 97, No. 12, pages 3536-3540	1-4

(注) この公表は、国際事務局（WIPO）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	用于肝病诊断的标记蛋白和用于诊断肝病的方法		
公开(公告)号	JPWO2004058966A1	公开(公告)日	2006-04-27
申请号	JP2004562919	申请日	2003-12-24
[标]申请(专利权)人(译)	日东纺绩株式会社		
申请(专利权)人(译)	日东纺绩株式会社		
[标]发明人	野村文夫 曾川一幸 朝長毅 落合武徳 島田英昭 大橋建也 片山勝博		
发明人	野村 文夫 曾川 一幸 朝長 毅 落合 武徳 島田 英昭 大橋 建也 片山 勝博		
IPC分类号	C07K14/75 G01N21/76 G01N21/78 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2333/75 G01N2333/775 G01N2800/08		
FI分类号	C07K14/75.ZNA G01N21/76 G01N21/78.C G01N33/50.F G01N33/53.D G01N33/68		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/DA36 2G045/FA40 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB12 2G045/GC15 2G054/AA07 2G054/CA23 2G054/CE02 2G054/EA03 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA65 4H045/EA50		
代理人(译)	池田幸		
优先权	2002371959 2002-12-24 JP		
其他公开文献	JP4196948B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

使用蛋白质芯片技术对血清等生物样品进行蛋白质组学分析，即人血纤维蛋白原 α -E链的降解产物，随惯常饮酒而增加和减少，分子量为5,900的蛋白质，载脂蛋白 我们发现分子量为7800的蛋白质和分子量为28000的蛋白质是AII (载脂蛋白AII) 的降解产物，分子量为28,000。可以及早诊断。

