

公 告 本

申請日期	87.4.20
案 號	87106002
類 別	C08F16/02, C09C33/02

A4
C4

458991

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	聚異戊烯醇類之製法
	英 文	PROCESS FOR PREPARING POLYPRENOLS
二、發明 創作人	姓 名	1. 宇治田克爾 2. 金平浩一 3. 玉井洋進
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本
	住、居所	1. 新潟縣北蒲原郡中條町倉敷町2番28號 2. 美國NY10019新紐約第58街西58 3. 新潟縣北蒲原郡中條町倉敷町2番28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	可樂麗股份有限公司 (株式會社クラレ)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	岡山縣倉敷市酒津1621番地
	代 表 人 姓 名	松尾博人

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☐有 ☐無主張優先權
1997年4月25日特願平9-108687 (主張優先權)

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明()

發明之背景

1. 發明之領域

本發明係關於聚異戊烯醇類之製法。本發明製備之聚異戊烯醇類可成為藥物或其中間產物之合成。本發明製備之聚異戊烯醇類中，例如，3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯-1-醇，可作為人類或動物之免疫不全造成之疾病之預防或療法(參考US4839389專利)

2. 相關技藝之說明

烯丙基終端之一般還原法，已知為：

(1)一種方法，以藉由使用二甲基亞碲作為溶劑造成 NaBH_4 作用[參考美國化學協會期刊，92,4463(1970)]，

(2)一種方法，以造成 LiAlH_4 作用[參考美國化學協會期刊，95,553(1973)]，

(3)一種方法，以在鈀觸媒之存在下使用甲酸鈉作為氫來源[參考化學文件，1463(1986)]，及

(4)一種方法，以在鈀觸媒之存在下使用二異丁基鋁氫化物(DIBAL)作為氫來源[參考有機化學期刊，56,2918(1991)]。

在聚異戊烯醇由終端烯丙基鹵化物合成之情形，需要不僅進行去鹵化，亦在選擇之位置組成碳-碳雙鍵。然而，在終端烯丙基鹵化物之去鹵化時，上述方法(1)之採用由於在去鹵化後形成之 BH_3 造成氫硼化。越多之碳-碳雙鍵含於分子中，此趨勢越明顯，其產生聚異戊烯醇

五、發明說明()

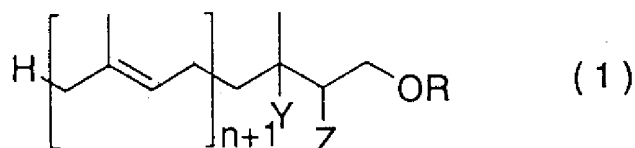
產率之降低。另一方面，在上述方法(2)中，由工業觀點難以處理 LiAlH_4 ，因為其為粉末形式及具有燃燒性質。上述方法(3)涉及選擇性之問題，因為形成碳-碳雙鍵之許多位置異構物。上述方法(4)具有高的碳-碳雙鍵位置選擇性，但是伴隨對於反應需要低至 -78°C 溫度之問題，此外，使用之鈹觸媒為昂貴的。

因此，任何以上方法對於聚異戊烯醇之製備並未選擇性地與工業有利地令人滿意。

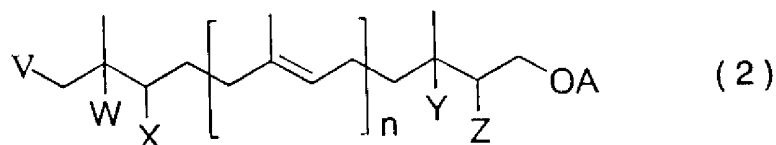
發明之概要

本發明之目的為提供一種選擇性地與工業有利地製備聚異戊烯醇之方法，其藉由將終端烯丙基鹵化物去鹵化，因而在選擇之位置組成碳-碳雙鍵。

在本發明之一種狀態，因此提供一種製備下式(1)表示之聚異戊烯醇["其在以下簡稱為聚異戊烯醇(1)"]之方法：



其中 Y 與 Z 個別地表示氫原子或偶合在一起以形成碳-碳鍵；R 表示氫原子或羥基之保護基；及 n 為 0 或不小於 1 整數，其包含使鹼金屬之有機錯合物接觸下式(2)表示之化合物("其在以下簡稱為化合物(2)")：



五、發明說明()

其中有關 V、W 與 X，V 表示鹵原子，而 W 與 X 偶合在一起以形成碳-碳鍵或 X 表示鹵原子，而 V 與 W 偶合在一起以形成碳-碳鍵；A 表示羥基之保護基；及 Y、Z 與 n 具有如上定義之相同意義。

較佳具體實施例之詳細說明

在上式中，無特別限制施加於 A 或 R 表示之羥基之保護基，只要其用於保護醇之目的。保護基之實例包括醯基，如乙醯基、丁醯基、苯醯基與對-甲氧基苯醯基；1-烷氧基烷基，如甲氧基甲基、1-乙氧基乙基與四氫呋喃基；芳烷基，如苄基與對-甲氧基苄基；及三取代矽烷基，如三甲基矽烷基。V 或 X 表示之鹵原子之實例包括氯、溴與碘。

形成鹼金屬之有機錯合物之鹼金屬之實例，此錯合物用於本發明之製法，包括鋰與鈉。至於與以上例示之鹼金屬形成有機錯合物之化合物。較佳為使用多環芳基化合物，如萘、甲基萘、蒽與聯苯。由經濟與處理簡易之觀點，其中較佳為使用鈉作為鹼金屬及萘作為與鹼金屬形成有機錯合物之化合物。

鹼金屬較佳為以基於化合物(2)在 2 至 20 莫耳當量之範圍內之量使用，以 2 至 10 莫耳當量之範圍更佳。與鹼金屬形成有機錯合物之化合物較佳為以基於化合物(2)在 2 至 20 莫耳當量之範圍內之量使用，以 5 至 10 莫耳當量之範圍更佳。

鹼金屬及與之形成有機錯合物之化合物可分別加入反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

應系統。或者，可事先由其形成有機金屬錯合物然後將生成之有機金屬錯合物加入反應系統。例如，在使用鈉與萘時，固化之鈉-萘錯合物可藉由將金屬鈉分散於熔融萘中而製備。

本發明中之反應可在有或無溶劑進行，但是在溶劑存在下之反應較佳。溶劑之較佳實例包括醚溶劑，如二乙醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷與二甘醇二甲醚。其中，四氫呋喃較佳。溶劑較佳為以化合物(2)重量之2至50倍之範圍內之量使用，以此重量之2至10倍之範圍更佳。

在本發明之反應中，低碳烷基胺加入反應系統以改良對目標產物聚異戊烯醇(1)之反應選擇性。此低碳烷基胺之實例包括單烷基胺，如丁胺，及二烷基胺，如二乙胺與二異丙胺。其中，二乙胺較佳。低碳烷基胺較佳為以基於化合物(2)在1至10莫耳當量之範圍內之量使用，以2至4莫耳當量之範圍更佳。

通常在範圍為-50至50℃之溫度進行反應為適當的，較佳為-30至0℃。

在反應完成後，聚異戊烯醇(1)可以本質上先行技藝已知之方法自反應混合物隔離。例如，聚異戊烯醇(1)藉由將反應混合物倒入水中，以溶劑萃取，例如，烴，如正己烷或甲苯，醚，如二異丙醚，然後自生成之萃取液將溶劑蒸發而隔離。

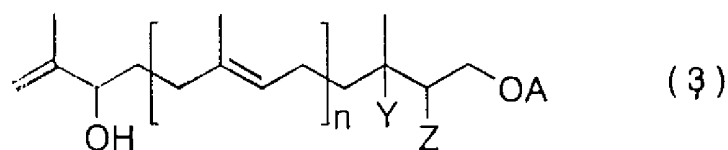
在具有羥基之保護基作為R之聚異戊烯醇(1)藉本發明之反應製備時，具有氫原子作為R之另一個聚異戊烯醇

五、發明說明(5)

(1)可藉去保護而得。另一方面，在製備具有氫原子作為 R 之聚異戊烯醇(1)時，具有羥基之保護基成為 R 之另一個聚異戊烯醇(1)可藉由保護羥基而得。羥基之保護或去保護以本質上先行技藝已知之方法進行。

以上得到之聚異戊烯醇(1)可藉蒸餾、在矽膠上之層析等方法而具有增加之純度。

附帶地，化合物(2)可藉由在醚溶劑之存在下，如二異丙醚，以氯化硫醯基、三氯化磷或三溴化磷，將下式(3)表示之烯丙醇鹵化而製備：



其中 Y、Z、A與 n 具有如上定義之相同意義(參考 US5714645專利)。

實例

本發明在以下藉實例詳細敘述，然而，應切記本發明不限於以下之實例。

參考例 1

1-苄氧基-28-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯[化合物(2); V = Cl, W 與 X = 碳-碳鍵, Y = H 原子, Z = H 原子, A = 苄基, n = 5]及
1-苄氧基-26-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯[化合物(2); X = Cl, V 與 W = 碳-碳鍵, Y = H 原子, Z = H 原子, A = 苄基, n = 5]
之合成

五、發明說明 (b)

在以氫沖洗之 100 毫升反應容器中，裝以 8.77 克 (14.5 毫莫耳) 之 1- 苄氧基 -3,7,11,15,19,23,27- 七甲基 -6,10,14,18,22,27- 二十八碳六烯 -26- 醇 [式 (3) 表示之化合物；Y = H 原子，Z = H 原子，A = 苄基，n = 5] 及 0.0106 克 (0.145 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺，繼而 40 毫升二異丙醚之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至 -5 至 0°C。在 -5 至 0°C 之溫度範圍對反應混合物逐滴加入 2.76 克 (23.2 毫莫耳) 之氯化硫醯基溶於 8 毫升之二異丙醚。反應在相同溫度行一小時，繼而將反應溫度加熱至室溫。反應在 25°C 進行 3 小時。

反應混合物部份小心地加入 132 克之 10% 碳酸氫鈉水溶液，以不造成起泡，繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及溶劑蒸發。16.06 克殘渣藉液相層析術之分析結果，其含 1- 苄氧基 -28- 氯 -3,7,11,15,19,23,27- 七甲基 -6,10,14,18,22,26- 二十八碳六烯 及 1- 苄氧基 -26- 氯 -3,7,11,15,19,23,27- 七甲基 -6,10,14,18,22,27- 二十八碳六烯 之混合物 (混合比例：一級氯：二級氯：= 91:9，氯化化合物之含量：56.4 重量%)。

實例 1

3,7,11,15,19,23,27- 七甲基 -6,10,14,18,22,26- 二十八碳六烯 -1- 醇 [聚異戊烯醇 (1)；Y = H 原子，Z = H 原子，R = H 原子，n = 5] 之合成

在以氫沖洗之 200 毫升反應容器中，裝以 8.03 克 (氯化化合物之含量：56.4 重量%，7.3 毫莫耳) 之參考例 1 得到之混合物

五、發明說明(7)

(混合比例：一級氯：二級氯=91:9)，該混合物由1-苄氧基-28-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯及1-苄氧基-26-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯組成，及5.32克(41.5毫莫耳)之苯，繼而70毫升四氫呋喃之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至-40至-30℃及加入2.43克(33.2毫莫耳)之二乙胺。在相同之溫度對反應混合物加入0.95克(41.3毫莫耳)之金屬鈉，及其在相同之溫度反應3小時。然後，反應在-20至-10℃進一步進行3小時。

反應混合物倒入100毫升之氯化銨飽和水溶液，繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及藉內標法分析如此得到之有機層，而得2.69克之3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯-1-醇(得自1-苄氧基-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯-26-醇之產率：74%)。

實例2

3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇[聚異戊烯醇(1)；Y=H原子，Z=H原子，R=H原子，n=0]之合成

在以氫沖洗之50毫升反應容器中，裝以0.324克(氯化物之含量：86.6重量%，1.0毫莫耳)之1-苄氧基-8-氯-3,7-二甲基-6-辛烯[化合物(2)；V=C1，W與X=碳-碳鍵，Y=H原子，Z=H原子，A=苄基，n=0]與1-苄氧基-6-氯-3,7-二甲基-7-辛烯[化合物(2)；X=C1，V

五、發明說明(8)

與 W = 碳 - 碳鍵, Y = H 原子, Z = H 原子, A = 苄基, n = 0 之混合物(混合比例: 一級氯: 二級氯 = 70:30)及 0.4 克(3.1 毫莫耳)之苯, 繼而 10 毫升四氫呋喃之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至 -40 至 -30°C 及加入 0.076 克(1.0 毫莫耳)之二乙胺。在相同之溫度對反應混合物加入 0.096 克(4.2 毫莫耳)之金屬鈉, 及其在相同之溫度反應 3 小時。然後反應在 -20 至 -10°C 進一步進行 3 小時。

反應混合物倒入 10 毫升之氯化銨飽和水溶液, 繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及藉內標法分析如此得到之有機層, 而得 0.109 克之 3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇(產率: 70%)。

實例 3

3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇之合成

在以氫沖洗之 50 毫升反應容器中, 裝以 0.68 克(氯化物之含量: 82.5 重量%, 2.0 毫莫耳)之 1-苄氧基-6-氯-3,7-二甲基-7-辛烯及 0.769 克(6.0 毫莫耳)之苯, 繼而 10 毫升四氫呋喃之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至 -40 至 -30 °C 及加入 0.146 克(2.0 毫莫耳)之二乙胺。在相同之溫度對反應混合物加入 0.184 克(8.0 毫莫耳)之金屬鈉, 及其在相同之溫度反應 3 小時。然後反應在 -20 至 -10°C 進一步進行 3 小時。

反應混合物倒入 10 毫升之氯化銨飽和水溶液, 繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及藉內標法分析

五、發明說明(9)

如此得到之有機層，而得0.231克之3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇(產率：74%)。

實例4

3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯-1-醇[聚異戊烯醇(1); Y = H 原子, Z = H 原子, R = H 原子, n = 5]之合成

在以氫沖洗之100毫升反應容器中，裝以2.30克(氯化化合物之含量：64.8重量%，2.4毫莫耳)之1-苄氧基-28-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯與1-苄氧基-26-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯)之混合物(混合比例：一級氯：二級氯 = 91:9)，及1.79克(14.0毫莫耳)之苯，繼而30毫升四氫呋喃之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至-40至-30°C及加入0.77克(11.0毫莫耳)之二乙胺。在相同之溫度對反應混合物加入0.10克(14.0毫莫耳)之金屬鋰，及其在相同之溫度反應3小時。然後，反應在-20至-10°C進一步進行3小時。

反應混合物倒入10毫升之氯化銨飽和水溶液，繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及藉內標法分析如此得到之有機層，而得1.00克之3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯-1-醇(得自1-苄氧基-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯-26-醇之產率：84%)。

實例5

3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八

五、發明說明 (10)

碳六烯-1-醇〔聚異戊烯醇(1)；Y=H原子，Z=H原子，R=H原子，n=5〕之合成

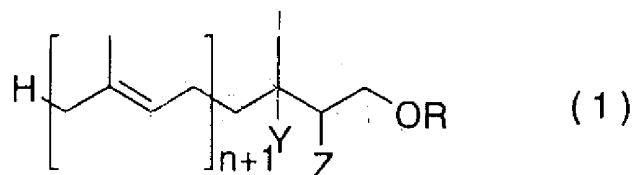
在以氫沖洗之100毫升反應容器中，裝以2.30克(氯化化合物之含量：64.8重量%，2.4毫莫耳)之1-苄氧基-28-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯與1-苄氧基-26-氯-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯之混合物(混合比例：一級氯：二級氯=91;9)，及4.32克(28.0毫莫耳)之聯苯，繼而50毫升四氫呋喃之加成以將前兩者化合物溶於後者。生成之溶液冷卻至-40至-30℃及加入0.77克(10.5毫莫耳)之二乙胺。在相同之溫度對反應混合物加入0.65克(28.3毫莫耳)之金屬鈉，及其在相同之溫度反應3小時。然後，反應在-20至-10℃進一步進行3小時。

反應混合物倒入100毫升之氯化銨飽和水溶液，繼而以二異丙醚萃取。萃取液以飽和鹽水清洗及藉內標法分析如此得到之有機層，而得0.92克之3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,26-二十八碳六烯-1-醇(得自1-苄氧基-3,7,11,15,19,23,27-七甲基-6,10,14,18,22,27-二十八碳六烯-26-醇之產率：77%)。

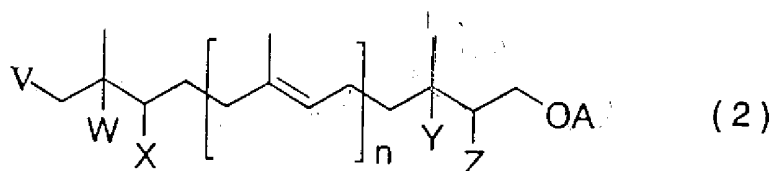
四、中文發明摘要 (發明之名稱：

聚異戊烯醇類之製法

依照本發明提供一種下式 (1) 表示之聚異戊烯醇之製法：



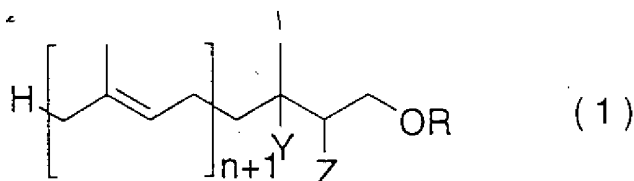
其中 Y 與 Z 個別地表示氫原子或偶合在一起以形成碳-碳鍵；R 表示氫原子或羥基之保護基；及 n 為 0 或不小於 1 之整數，其包含使鹼金屬之有機錯合物接觸下式 (2) 表示之化合物：



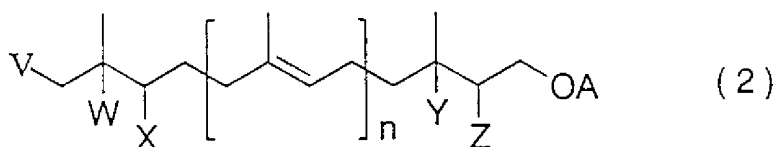
其中有關 V、W 與 X，V 表示鹵原子，而 W 與 X 偶合在一起以形成碳-碳鍵或 X 表示鹵原子，而 V 與 W 偶合在一起以形成碳-碳鍵；A 表示羥基之保護基；及 Y、Z 與 n 具有如上定義之相同意義。

四、英文發明摘要 (發明之名稱: PROCESS FOR PREPARING POLYPRENOLS)

Provided according to the present invention is a process for the preparation of a polyprenol represented by the following formula (1):



wherein Y and Z individually represent a hydrogen atom or are coupled together to form a carbon-carbon bond; R represents a hydrogen atom or a protective group of a hydroxyl group; and n stands for 0 or an integer not smaller than 1, which comprises bringing an organic complex of an alkaline metal into contact with a compound represented by the following formula (2):



wherein concerning V, W and X, V represents a halogen atom, while W and X are coupled together to form a carbon-carbon bond or X represents a halogen atom, while V and W are coupled together to form a carbon-carbon bond; A represents a protective group of a hydroxyl group; and Y, Z and n have the same meanings as defined above.

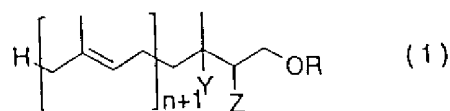
六、申請專利範圍

第 87106002 號「聚異戊烯醇類之製法」專利案

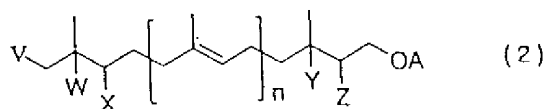
(89 年 7 月 24 日修正)

申請專利範圍：

1. 一種製備以下式(1)所表示之聚異戊烯醇之方法，其係包括在 $-30\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下，使鹼金屬之有機錯合物與以下式(2)所表示之化合物接觸，



上式(1)中之 Y 與 z 係個別地代表氫原子或者是偶合在一起而形成之碳-碳鍵，R 係代表氫原子或羥基之保護基，以及 n 為 0 或 1 到 18 之整數，



關於式(2)中 V、W、X 及 Y，則當 W 與 X 係偶合在一起而形成碳-碳鍵時，V、W、X 及 Y 係表示為鹵素原子；或者當 V 與 W 係偶合在一起而形成碳-碳鍵時，則 X 係表示為鹵素原子；A 係代表羥基之保護基；而 Y、Z 以及 n 則具有如上所定義之相同意義。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中由鹼金屬與多環芳族化合物組成之錯合物作為鹼金屬之有機錯合物。
3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中由鹼金屬之有機

六、申請專利範圍

錯合物為由如鈉或鋰之鹼金屬及選自包括萘、甲基萘、蒽與聯苯之多環芳族化合物形成之錯合物。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中反應在醚溶劑之存在下進行。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中反應在低碳烷基胺於反應系統之存在下進行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

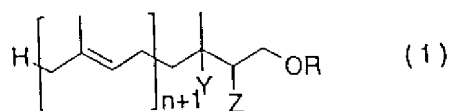
六、申請專利範圍

第 87106002 號「聚異戊烯醇類之製法」專利案

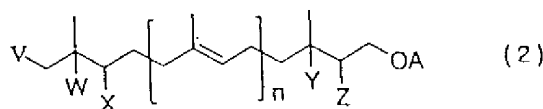
(89 年 7 月 24 日修正)

申請專利範圍：

1. 一種製備以下式(1)所表示之聚異戊烯醇之方法，其係包括在 $-30\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下，使鹼金屬之有機錯合物與以下式(2)所表示之化合物接觸，



上式(1)中之 Y 與 z 係個別地代表氫原子或者是偶合在一起而形成之碳-碳鍵，R 係代表氫原子或羥基之保護基，以及 n 為 0 或 1 到 18 之整數，



關於式(2)中 V、W、X 及 Y，則當 W 與 X 係偶合在一起而形成碳-碳鍵時，V、W、X 及 Y 係表示為鹵素原子；或者當 V 與 W 係偶合在一起而形成碳-碳鍵時，則 X 係表示為鹵素原子；A 係代表羥基之保護基；而 Y、Z 以及 n 則具有如上所定義之相同意義。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中由鹼金屬與多環芳族化合物組成之錯合物作為鹼金屬之有機錯合物。
3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中由鹼金屬之有機