(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3704719号
(P3704719)
(45)発行日　平成17年10月12日(2005.10.12)　(24)登録日　平成17年8月5日(2005.8.5)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
C12P 41/00	C12P 41/00	D
//(C12P 41/00	C12P 41/00	
C12R 1:01)	C12R 1:01	

請求項の数 2　(全 14 頁)

(21)出願番号　特願平5-237125
(22)出願日　平成5年8月13日(1993.8.13)
(65)公開番号　特開平7-51090
(43)公開日　平成7年2月28日(1995.2.28)
審査請求日　平成12年7月18日(2000.7.18)

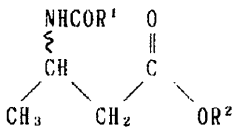
(73)特許権者　000002071
チッソ株式会社
大阪府大阪市北区中之島３丁目６番３２号
(74)代理人　100083714
弁理士　舟橋　榮子
(72)発明者　吉田　尚之
千葉県市原市村上１７５０番地
(72)発明者　杉浦　光代
千葉県市原市有秋台西１丁目６番地社宅７３５
(72)発明者　小泉　靖幸
千葉県市原市辰巳台東２丁目１７番地Ｃ－１０５

審査官　六笠　紀子

最終頁に続く

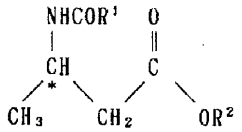
(54)【発明の名称】光学活性３－アミノブタン酸の製造法及びそのエステル中間体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式
【化１】



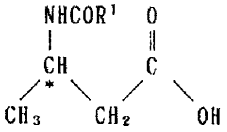
(Ⅰ)

（式中、R^1 はtert－ブトキシ基を示し、R^2はベンジル基を示す。）で表されるラセミ体の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステルをシュウドモナス菌またはクロモバクテリウム菌由来のリパーゼを用いて不斉加水分解することにより、一般式
【化２】



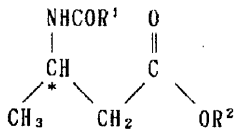
(Ⅱ)

（式中、R^1 とR^2 は上記と同じであり、＊は不斉炭素を示す。）で表される光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステルとその対掌体の一般式
【化３】



（Ⅱ'）

（式中、R^1 と＊は上記と同じである。）で表される光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸を得、次いで（II）式で表されるエステルを含有保護基の脱離処理に賦することを特徴とする光学活性３－アミノブタン酸の製造法。
【請求項２】
一般式
【化４】



（Ⅱ）

（式中、R^1 はtert－ブトキシ基を示し、R^2はベンジル基を示し、＊は不斉炭素を示す。）で表される光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステル。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、光学活性３－アミノブタン酸の製造法及び該製造過程で生成するエステル中間体に関する。更に詳しくは、加水分解酵素を用いた工業上有利な光学活性３－アミノブタン酸の製造法及び該製造過程で生成する新規なエステル中間体に関する。
【０００２】
【従来の技術】
近年、生理活性物質を光学活性体として合成することの重要性が高まっている。複数の光学異性体が存在する生理活性物質においては、各異性体間でその活性に差異が認められることが多いが、通常強い活性を示すのは、一つの異性体であり、それ以外の異性体は活性が弱いか、しばしば望ましくない毒性を示すことが知られている。従って、生理活性物質を特に医薬品として合成する場合には、望ましい光学異性体を選択的に合成することが、十分な生理活性を発現させるためのみならず安全面からも強く望まれている。
【０００３】
光学活性３－アミノブタン酸は、このような生理活性物質の合成中間体として応用範囲が広く有用な化合物である。例えば、このものを出発物質として血小板凝集阻害作用を示すペプチド様化合物を合成することが出来る（R.B.Garland ら、ＥＰ513810）。光学活性３－アミノブタン酸の製造例は、これまでに多数報告されている。例えば、不斉合成を利用した方法としては、1)光学活性なリチウムアミド誘導体をクロトン酸エステルに不斉マイケル付加する方法（S.G.Daviesら、Tetrahedron: Asymmetry, 2, 183 (1991)）、2)３－アシルアミノクロトン酸エステルを BINAP－ロジウム(II)錯体を用いて不斉還元する方法（W.D.Lubellら、Tetrahedron: Asymmetry, 2, 543 (1991)）が知られており、光学分割を利用した方法としては、3)クロトン酸エステルに光学活性フェニルエチルアミンをマイケル付加し、生成する２種のジアステレオマーをクロマト分離する方法（E.Juaristiら、J. Org. Chem.,57, 2396 (1992))、4)ラセミ体の３－アミノブタン酸から誘導したジアス

テレオマー塩を再結晶することにより光学分割する方法（M.Huntら、J.Biol.Chem., 127, 727 (1939)、E.Fischer ら、Liebigs Ann.Chem., 383, 337 (1911)）があり、生体触媒を用いる方法としては、5)ベンジルペニシリンアシラーゼを用いて３－アシルアミノブタン酸を光学分割する方法（D.Rossi ら、Experientia, 15, 1557 (1977))がある。また、入手容易な光学活性化合物を出発物質として変換していく方法としては、6)Ｌ－アスパルギン酸から変換する方法（P.Gmeiner、Liebigs Ann. Chem., 1991, 501、C.W.Jefford ら、Tetrahedron Lett.,34, 1111 (1993))等がある。しかしながら、1)の方法は－78℃という低温条件が必須である。2)の方法は高価な反応試薬に加えて特別な反応装置を用いなければならない。3)の方法は異性体の分離にカラムクロマトグラフィーを必要とする。4)の方法は、光学純度を上げるために再結晶を何度も繰り返す必要がある。5)の方法は酵素の入手が容易でない。また、6)の方法は工程が長く煩雑である。

【０００４】

以上に述べたように、従来の方法はいずれも工業的レベルでの実施に当り問題点を抱えており、満足のいくものではなかった。

工業的に有利な方法の一つとして酵素法が挙げられる。例えばα－アミノ酸を加水分解酵素を用いて光学分割する方法、より具体的にはエステル基を不斉加水分解して光学活性α－アミノ酸を合成する方法は広く知られている。しかし、β－アミノ酸（３－アミノカルボン酸）についての方法は、唯一ゼーバッハ（Zeebach)らの報告（Helvetica Chimica Acta.,71, 1824(1988)）がある程度で、ほとんど例がない。いずれにしてもこの方法では化学収率、不斉収率がともに低く（30%、68%ee）、光学純度を上げるためには再結晶を何度も繰り返す必要があるといった欠点がある。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、前記した従来技術の欠点を克服し、簡便な操作及び高収率下に光学活性３－アミノブタン酸を得ることができる製造法並びに該製造過程で生成する新規なエステル中間体を提供することにある。

本発明者らはかかる目的を達成するため鋭意検討した結果、ラセミ体の３－置換アミノブタン酸エステルから光学活性な３－置換アミノブタン酸を製造する方法を見いだした。さらに光学活性３－置換アミノブタン酸エステル化合物が光学活性３－置換アミノブタン酸の新規かつ良好な前駆体であることも見いだし、本発明を完成するに至った。

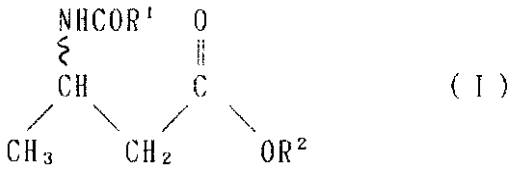
【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明は、第一に、一般式

【０００７】

【化５】



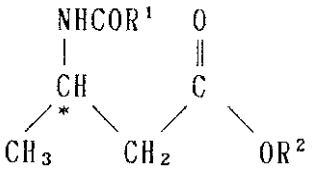
（Ｉ）

【０００８】

（式中、R^1 はtert－ブトキシ基を示し、R^2 はベンジル基を示す。）で表されるラセミ体の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステルをシュウドモナス菌またはクロモバクテリウム菌由来のリパーゼを用いて不斉加水分解することにより、一般式

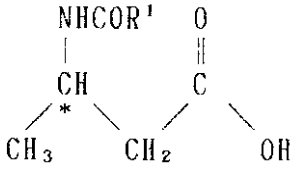
【０００９】

【化６】



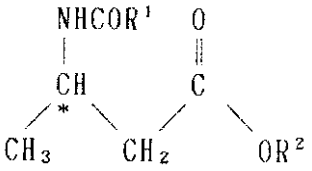
（Ｉ）

【００１０】
（式中、R^1 とR^2 は上記と同じであり、＊は不斉炭素を示す。）で表される光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルとその対掌体の一般式
【００１１】
【化７】



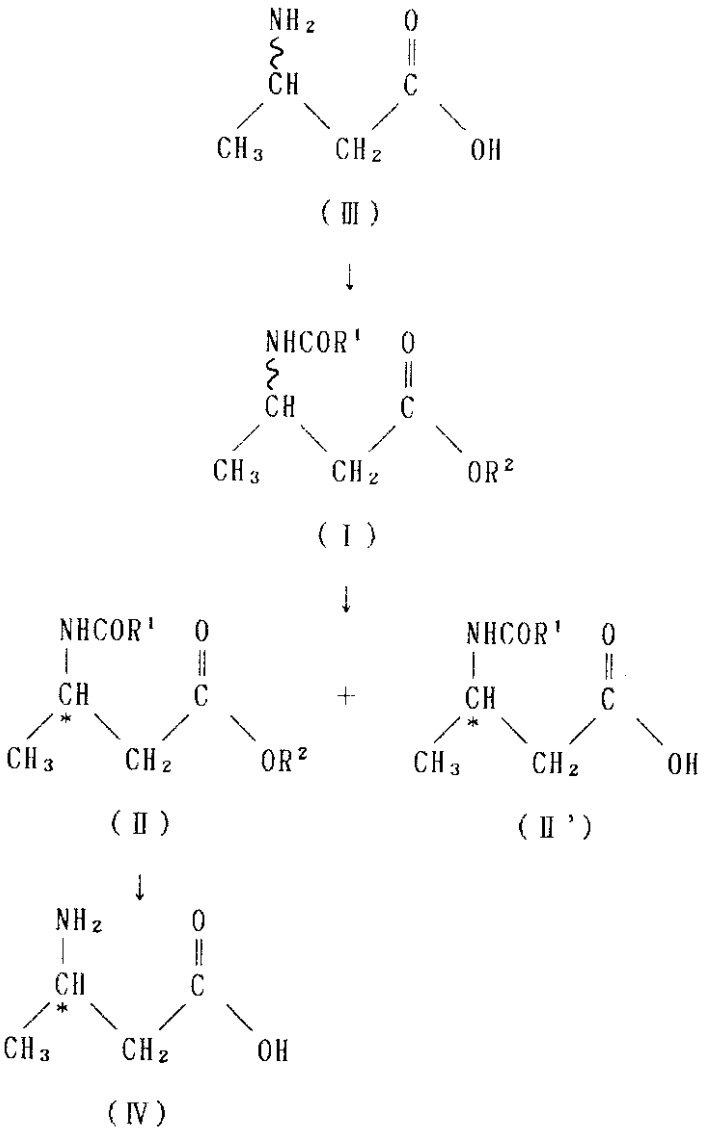
（Ｉ’）

【００１２】
（式中、R^1 と＊は上記と同じである。）で表される光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸を得、次いで（II）式で表されるエステルを含有保護基の脱離処理に賦すことからなる光学活性３－アミノブタン酸の製造法を特徴とする。
本発明の第二は、一般式
【００１３】
【化８】



（Ｉ）

【００１４】
（式中、R^1 はtert－ブトキシ基を示し、R^2 はベンジル基を示し、＊は不斉炭素を示す。）で表される光学活性な３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステルを特徴とする。
【００１５】
上記各式のR^1 とR^2 は上記と同じである。
【００１６】
次に本発明について詳細に述べる。本発明の光学活性３－アミノブタン酸（IV）は、以下の工程に従って製造することが出来る。
【００１７】
【化９】



【００１８】
（式中のＲ[1] とＲ[2] および＊は上記と同じである。）。
本発明において出発物質として用いられるラセミ体の３－置換アミノブタン酸エステル（Ｉ）は、ラセミ体の３－アミノブタン酸（III)のアミノ基とカルボキシル基を常法に従って順次保護することにより容易に製造できる。例えば、ショッテン－バウマン法に従い先づラセミ体の３－アミノブタン酸を水酸化ナトリウム水溶液と１，３－ジオキサンの混合溶液中、ジ－tert－ブチルジカーボネートと反応させ、以ってアミノ基をtert－ブトキシカルボニル化し、更にジメチルホルムアミド中かつ炭酸水素カリウムの存在下に臭化ベンジルでベンジルエステル化することにより、（Ｉ）式例の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルを得ることができる。

【００１９】
このようにして得られる３－置換アミノブタン酸エステル（Ｉ）を用いて、本発明製造法の前段工程が実施される。すなわち、（Ｉ）式で示される化合物のエステル基部分を加水分解酵素を用いて不斉加水分解することにより、新規なエステル中間体である光学活性３－置換アミノブタン酸エステル（II）とその対掌体である光学活性３－置換アミノブタン酸（II')が容易に得られる。

【００２０】
３－置換アミノブタン酸エステル（Ｉ）のエステル基を与えるＲ[2] は既述した通りであるが、特にベンジル基である場合に光学純度の高い光学活性な３－置換アミノブタン酸エステルを高収率で得ることが出来る。

前段工程における反応条件として、反応温度は10℃～100 ℃が適当であり、特に20℃～45℃が好ましい。反応時間は１～1000時間が適し、特に20～300 時間が好ましい。反応系のｐＨは、用いられる加水分解酵素の至適ｐＨに依存するが、一般に４～10の範囲に保つことが好ましい。ｐＨの調整には緩衝溶液を好適に用いることができる。

【００２１】

反応は一般に溶媒の存在下で行われるが、該溶媒としては、上述の緩衝溶液との混合が良好な有機溶媒、例えば、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール等のアルコール類等が挙げられる。

加水分解酵素としては、微生物の生産するエステラーゼまたは動物由来のエステラーゼが適している。前者の場合、生産されるエステラーゼは加水分解能を有していれば良く、微生物の種類に格別限定されることなく適用される。かかる微生物の例として、

シュウドモナス（Pseudomonus）属、
クロモバクテリウム（Chromobacterium）属、
アルスロバクター（Arthrobacter）属、
アクロモバクター（Acromobacter）属、
アルカリゲネス（Alcaligenes）属、
アスペルギルス（Aspergilius）属、
カンディダ（Candida）属、
ムコール（Mucor）属、
リゾプス（Rhizopus）属、
等に属するものが挙げられる。

【００２２】

本発明ではシュウドモナス属およびクロモバクテリウム属の菌を用いる。

また、市販されているエステラーゼとして次表に示したものが挙げられる。

【００２３】

【表１】

商品名	起源	販売・製造会社
リパーゼ PS	シュウドモナス　フルオレッセンス	天野製薬
リパーゼ CES	シュウドモナスsp.	天野製薬
リパーゼ AS	アスペルギルス　ニガー	天野製薬
リパーゼ M	ムコール　ジャヴァニクス	天野製薬
リパーゼ CE	ヒュミコラ　ラヌギノサ	天野製薬
リパーゼF-AP	リゾプス　ジャヴァニクス	天野製薬
リパーゼ II	ポーシン　パンクレアス	シグマ
リパーゼ VII	カンジダ　シリンドラセア	シグマ
エステラーゼ	ブタ肝臓	シグマ
リバーアセトンパウダー	ブタ肝臓	シグマ
リパーゼ	クロモバクテリウム　ビスコスム	旭化成
パラターゼ A	アスペルギルス　ニガー	ノボノルデイスク
リポザイム	ムコール　ミエヘイ	ノボノルデイスク
リパーゼ	リゾプス　ニヴェウス	長瀬産業
リパーゼ B	シュウドモナス　フラジ	サッポロビール
リパーゼ	シュウドモナスsp.	東洋紡

これらの中でも、特にシュウドモナス属、またはクロモバクテリウム属由来の微生物により生産されるエステラーゼが好ましい。

【００２４】

不斉加水分解反応を終了した後は、酵素を濾過操作により除去し、反応液を塩基性下に抽出することにより光学活性３－置換アミノブタン酸エステル（II）を、更に酸性下に抽出することにより対掌体である光学活性３－置換アミノブタン酸をそれぞれ得ることができる。これらは蒸留、カラムクロマトグラフィー等の通常の分離法を適用することにより更に精製しうる。

【００２５】

次に、本発明製造法の後段工程について述べるに、この工程は前段工程で得られた光学活性３－置換アミノブタン酸エステル（II）につき、そのアミノ基及びカルボキシル基の保護基（－ＣＯＲ^{1}，－Ｒ^{2} ）を脱離処理することからなる。該脱離処理にはこれが可能な限り公知方法が広く適用できる。例えば、（II）式の化合物例である３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルの処理は、水酸化パラジウム－炭素触媒を用いて先づベンジルエステル基を水素化分解し、更に蟻酸を作用させてtert－ブトキシカルボニル基を脱保護することにより好適に達成される。

【００２６】

なお光学活性３－置換アミノブタン酸エステル（II）は、本発明者らによって初めて合成された新規化合物である。その具体的化合物としては、

(＋)－３－アセチルアミノブタン酸メチル、
(＋)－３－アセチルアミノブタン酸エチル、
(＋)－３－アセチルアミノブタン酸イソプロピル、
(＋)－３－アセチルアミノブタン酸tert－ブチル、
(＋)－３－アセチルアミノブタン酸フェニル、
(＋)－３－アセチルアミノブタン酸ベンジル、
(＋)－３－ベンゾイルアミノブタン酸エチル、
(＋)－３－ベンゾイルアミノブタン酸イソプロピル
(＋)－３－ベンゾイルアミノブタン酸tert－ブチル、
(＋)－３－ベンゾイルアミノブタン酸フェニル、
(＋)－３－ベンゾイルアミノブタン酸ベンジル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
(＋)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
(＋)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
(＋)－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸メチル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸エチル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸イソプロピル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸tert－ブチル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸フェニル、
(－)－３－アセチルアミノブタン酸ベンジル、
(－)－３－ベンゾイルアミノブタン酸エチル、
(－)－３－ベンゾイルアミノブタン酸イソプロピル
(－)－３－ベンゾイルアミノブタン酸tert－ブチル、
(－)－３－ベンゾイルアミノブタン酸フェニル、
(－)－３－ベンゾイルアミノブタン酸ベンジル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
(－)－３－メトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
(－)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
(－)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
(－)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
(－)－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、

（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸メチル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸エチル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸イソプロピル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸tert－ブチル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸フェニル、
（－）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、
等が挙げられる。

【００２７】

【発明の効果】

本発明によれば、新規なエステル中間体である光学活性３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルエステルを提供できる。また、この中間体を経て生理活性ペプチド等の様々な生理活性物質の合成原料として有用な光学活性３－アミノブタン酸を簡便な操作により、高光学純度かつ高収率下に得ることができる。

【００２８】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって制限されるものではない。

参考例１

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル（(I) 式に於てR^1＝tert－ブトキシ基、R^2＝メチル基の化合物）の製造

（±）－３－アミノブタン酸10.0ｇ（97.0mmol）、水酸化ナトリウム4.4g (106mmol)、ジオキサン100ml、水200ml の混合物に氷冷下ジ－tert－ブチルジカーボネート23.5ｇ（108mmol)を滴下し、室温で24時間攪拌した。有機層を濃縮した後、氷冷下硫酸水素カリウム17.3ｇ（水85mlに溶解）を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸17.6ｇを得た。

粗製物17.6ｇ（86.6mmol）をジメチルホルムアミド130ml に溶解し、炭酸水素カリウム13.0ｇ（130mmol)、ヨウ化メチル27.3ｇ（192mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル18.8ｇを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝５：１）により精製し、（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル16.5ｇ（76.0mmol）を得た。収率78%。

【００２９】

実施例１

（＋）－３－アミノブタン酸、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造

工程１

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル2.01ｇ（9.26mmol）、リパーゼ（旭化成製）1.02ｇ、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）50ml の混合物を室温で11日間攪拌した。リパーゼを濾別後、エーテルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル789mgを得た。

【００３０】

$[\alpha]_D^{27}$ ＋16.4°（c 1.193, $CHCl_3$）

光学的に純粋な（＋）－３－アミノブタン酸から誘導した（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチルの比旋光度が$[\alpha]_D^{25}$＋22.2°（c 1.199, $CHCl_3$）であることから、このものの光学純度は約74%eeであった。

一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸1.24ｇを得た。

【００３１】

工程２

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル502mg (2.31mmol)をメタノール５mlに溶解し、氷冷下水酸化ナトリウム200mg (4.80mmol)を加えて室温で22時間攪拌した。反応液を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮した。残さを蟻酸２mlに溶解し、室温で60時間攪拌した後、反応液を濃縮して粗製の（＋）－３－アミノブタン酸340mgを得た。

【００３２】

実施例２

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル512mg（2.34mmo l)、リパーゼPS（天野製薬製）505mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）20mlの混合物を室温で９日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル151mgを得た。

$[\alpha]_D^{23}$＋14.7°（c 1.549, $CHCl_3$）

一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸333mgを得た。

【００３３】

実施例３

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル509mg（2.34mmo l)、リパーゼ（旭化成製）253mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）10ml、アセトン１mlの混合物を室温で８日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル310mgを得た。

【００３４】

一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸181mgを得た。

$[\alpha]_D^{26}$＋12.2°（c 1.019, $CHCl_3$）

光学的に純粋な（＋）－３－アミノブタン酸から誘導した（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の比旋光度が$[\alpha]_D^{24}$＋17.5°（c 1.256, $CHCl_3$)であることから、このものの光学純度は約70％eeであった。

【００３５】

実施例４

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル500mg（2.30mmol）、リパーゼPS（天野製薬製）250mg、1/2Mリン酸緩衝液（pH7.0）2.5mlの混合物を室温で６日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗

製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル284mgを得た。
一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調製し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸203mgを得た。
$[\alpha]_D^{23}$－10.4°（c 1.041, $CHCl_3$）
【００３６】
実施例５
（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、及び（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル506mg（2.33mmo l)、エステラーゼ（PLE：シグマ製）250mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）40mlの混合物を室温で３日間攪拌した。PLE を濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル117mgを得た。
$[\alpha]_D^{27}$－9.3°（c 1.100, $CHCl_3$）
一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸360mgを得た。
【００３７】
実施例６
（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル、及び（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル510mg（2.35mmo l)、リバーアセトンパウダー（シグマ製）252mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0)10ml、アセトン１mlの混合物を室温で７日間攪拌した。PLE を濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸メチル306mgを得た。
一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調製し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸168mgを得た。
$[\alpha]_D^{24}$＋5.6°（c 1.168, $CHCl_3$）
【００３８】
参考例２
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル（(I)式に於てR^1＝tert－ブトキシ基、R^2＝ブチル基の化合物）の製造
（±）－３－アミノブタン酸10.0ｇ（97.0mmol）、水酸化ナトリウム4.5g（107mmol)、ジオキサン100ml、水200mlの混合物に氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネート24.2ｇ（111mmol）を滴下し、室温で19.5時間攪拌した。有機相を濃縮した後、氷冷下硫酸水素カリウム18.4ｇ（水90mlに溶解）を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸17.0ｇを得た。
粗製物14.3ｇ（70.6mmol）をジメチルホルムアミド150mlに溶解し、炭酸水素カリウム14.9ｇ（149mmol)、ヨウ化ブチル30.3ｇ（165mmol)を加えて室温で26時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル18.5ｇを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝10：１）により精製し、（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル15.0ｇ（57.8mmol）を得た。収率71%。
【００３９】

実施例７
（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル307mg（1.18mmol）、リパーゼ（旭化成製）155mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）6mlの混合物を室温で８日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル160mgを得た。
一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸89mgを得た。
$[\alpha]_D^{24}$－8.0°（c 1.006, $CHCl_3$）
【００４０】
実施例８
（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル313mg（1.21mmol）、リパーゼPS（天野製薬製）151mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）6mlの合　物を室温で７日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ブチル193mgを得た。
一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸101mgを得た。
$[\alpha]_D^{26}$－10.7°（c 1.026, $CHCl_3$）
【００４１】
参考例３
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル（(I)式に於てR^1＝tert－ブトキシ基、R^2＝ベンジル基の化合物）の製造
（±）－３－アミノブタン酸10.0ｇ（97.1mmol）、水酸化ナトリウム4.5g（107mmol)、ジオキサン100ml、水200ml の混合物に氷冷下ジ－tert－ブチルジカーボネート23.9ｇ（109mmol)を滴下し、室温で22.5時間攪拌した。有機相を濃縮した後、氷冷下硫酸水素カリウム19.0ｇ（水100mlに溶解）を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸14.1ｇを得た。
【００４２】
粗製物10.0ｇ（49.3mmol）をジメチルホルムアミド75mlに溶解し、炭酸水素カリウム7.6g（76.2mmol）、臭化ベンジル17.1ｇ（99.9mmol）を加えて室温で46.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル20.4ｇを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝７：１）により精製し、（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル14.3ｇ（48.8mmol）を得た。収率71%。
【００４３】
実施例９（本発明の化合物の製造方法）
（＋）－３－アミノブタン酸、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造
工程１
（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル2.02ｇ（6.89mmol）、リパーゼ（旭化成製）1.16ｇ、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）40mlの混合物を室温で９日間

攪拌した。リパーゼを濾別後、エーテルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル1.32ｇを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝10：１）により精製し、（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル0.94ｇを得た。

【００４４】

$[\alpha]_d^{26}$＋20.4°（c 1.008, $CHCl_3$）

光学的に純粋な（＋）－３－アミノブタン酸から誘導した（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジルの比旋光度が$[\alpha]_D^{27}$＋20.1°（c 1.092, $CHCl_3$）であることから、このものは光学的にほぼ純粋であるといえる。

一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸750mgを得た。

【００４５】

工程２

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル500mg（1.70m mol)をメタノール５mlに溶解し、20%水酸化パラジウム－炭素106mgを加えて水素雰囲気下で４時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を蟻酸２mlに溶解し、室温で60時間攪拌した後、反応液を濃縮して粗製の（＋）－３－アミノブタン酸250mgを得た。

【００４６】

実施例１０（本発明の化合物の製造方法）

（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル、及び（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸の製造

（±）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル306mg（1.04m mol)、リパーゼPS（天野製薬製）155mg、1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）6mlの混合物を室温で６日間攪拌した。リパーゼを濾別後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル230mgを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝８：１）により精製し、（＋）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸ベンジル123mgを得た。

【００４７】

$[\alpha]_D^{25}$＋18.0°（c 1.023, CHC_3）

一方、水相を希塩酸でｐＨ３に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗製の（－）－３－tert－ブトキシカルボニルアミノブタン酸117mgを得た。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平０５－１９２１８８（ＪＰ，Ａ）
特開昭６０－１３９６５５（ＪＰ，Ａ）
Helvetica Chimica Acta,1988,Vol.71,No.7,p.1824-39

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C12P 41/00
JSTPlus(JOIS)
REGISTRY(STN)
CA(STN)
BIOSIS/WPI(DIALOG)