

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4485797号
(P4485797)

(45) 発行日 平成22年6月23日 (2010. 6. 23)

(24) 登録日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

(51) Int. Cl.	F 1	
C07C 67/56	(2006.01)	C07C 67/56
C07C 67/58	(2006.01)	C07C 67/58
C07C 69/34	(2006.01)	C07C 69/34
C07B 57/00	(2006.01)	C07B 57/00 340

請求項の数 7 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2003-556367 (P2003-556367)	(73) 特許権者	506126071
(86) (22) 出願日	平成14年12月20日 (2002.12.20)		バーゼル・ポリオレフィン・イタリア・ソ
(65) 公表番号	特表2005-513150 (P2005-513150A)		チエタ・ア・レスポンサビタ・リミター
(43) 公表日	平成17年5月12日 (2005.5.12)		タ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/014875		イタリア国 20124 ミラノ, ヴィア
(87) 国際公開番号	W02003/055831		・ペルゴレシ 25
(87) 国際公開日	平成15年7月10日 (2003.7.10)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成17年11月16日 (2005.11.16)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	01205252.8	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成13年12月24日 (2001.12.24)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100075270
前置審査			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

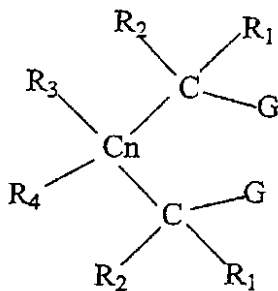
(54) 【発明の名称】 ジアステレオアイソマーの分離

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、ジアステレオアイソマーは少なくとも2つの不斉炭素原子を有し、nは0~2の整数であり、R₁とR₂とは互いに異なり、Hまたは、任意にヘテロ原子を含有するC₁~C₂₀炭化水素基であり、R₃とR₄は互いに同一または異なり、Hまたは、任意にヘテロ原子を含有するC₁~C₂₀炭化水素基であり、Gは-COOR'または-OR'であり、R'は任意にヘテロ原子を含有するC₁~C₂₀炭化水素基である]

のジアステレオアイソマーの液体原料混合物の成分の相対比を変更する方法であって、次

20

の工程：

(i) 前記液体原料混合物を、その原料混合物の少なくとも1つの成分を配位結合し得るルイス酸化合物と、原料混合物のジアステレオアイソマー成分の全量を配位結合するのに十分でない量を使用して、トルエン、ヘキサン、ペンタン、及びクロロベンゼンからなる群から選択される溶媒中で接触させ、

(i i) 得られる混合物を、液体原料混合物に存在していたジアステレオアイソマー成分のモル比と異なるジアステレオアイソマー成分のモル比を有する反応生成物とその液体混合物から分離されるような条件に付すこと
を含む方法。

【請求項2】

ルイス酸化合物が、式 $M X_Z$ [式中、M は元素の周期律表 1 ~ 16 族 (新表示) に属する金属または遷移金属であり、Z は元素 M の原子価を示し、X はハロゲンである] を有する請求項 1 による方法。

【請求項3】

M が Mg、Ca、Zr、Fe、Ni または Ti であり、X が塩素である請求項 2 による方法。

【請求項4】

式 (I) のジアステレオアイソマーが、G 基を結合した不斉炭素原子を有する請求項 1 による方法。

【請求項5】

G が $-COOR'$ 、または $-OR'$ 基であり、n が 0 または 1 であり、 R_1 が水素、 R_2 が $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 R_3 が水素、 R_4 が水素またはメチル基、 R' が $C_1 \sim C_4$ アルキル基である請求項 4 による方法。

【請求項6】

式 (I) のジアステレオアイソマーの液体原料混合物が、ラセミとメソ配位のジアステレオアイソマーで、変動するモル比のものである請求項 1 による方法。

【請求項7】

液体原料混合物が、ジエチル - 2, 3 - ジ - i - プロピルスクシネート、ジ - i - ブチル - 2, 3 - ジ - i - プロピルスクシネート、ジエチル - 2, 3 - ジ - シクロヘキシルスクシネート、ジエチル - 2, 3 - ジ - t - ブチルスクシネート、ジエチル - 2, 3 - ジ - sec - ブチルスクシネート、ジメチル - 2, 4 - ジメチルグルタレートと 2, 3 - ジ - i - プロピル - 1, 4 - ジメトキシブタンから選択された化合物のジアステレオアイソマー混合物からなる請求項 6 による方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、ジアステレオアイソマーの混合物について成分の相対比を変更する方法に関する。特に、この発明は、ジアステレオアイソマーの原料混合物の少なくとも1つのジアステレオアイソマー成分の含量を増加する方法に関する。

【0002】

ジアステレオアイソマーの分離は、しばしば科学分野で直面する問題である。ジアステレオアイソマーの性質の差異のため、ジアステレオアイソマー混合物から少なくとも1つのジアステレオアイソマーをできるだけ純粋に分離することを試みる必要が多々ある。当該分野で普通に使用される方法は、物理的タイプで、ジアステレオアイソマーについて沸点、溶融点、溶解性などのような性質の差異に基づいている。

【0003】

E. L. Eliel " Stereochemistry of carbon compounds " (McGraw - Hill, 1962年, p.49 - 85) は、混合物の分離の多くの異なる物理的方法の中で、分別蒸留、クロマトグラフィーと分別結晶化がジアステレオアイソマーに関して最も有用であると報告している。

F. G. Bordwell " Organic Chemistry " (The Macmillan Company, 1963年, p.616 - 618

10

20

30

40

50

)で言われるように分別結晶化を使用するのが通例であるが、多数の結晶化工程が要求される。その上、G. W. Wheland “Advanced organic chemistry” (John Wiley & Sons, 3版, 1960年, p.306-319)で説明されたように、ある種の複雑さが上記方法を適用不能にする問題があり得る。事実、ジアステレオアイソマーの混合物は、非結晶性のシロップまたは油であり、または分離不能の固体溶液または化合物であり得る。

また、ジアステレオアイソマー溶解性は、所望の分離が困難であるような類似を全ての溶媒に有している。

【0004】

最後に、溶解し難いジアステレオアイソマーが、満足すべき純な状態で溶液から沈殿できるとしても、母液から回収されたより溶解性のものは、常に他のジアステレオアイソマーで汚れている。結果的に、この方法は、混合物の単一ジアステレオアイソマーを純な状態で分離できるのは稀である。クロマトグラフィー、特にカラムクロマトグラフィーを、ジアステレオアイソマーの分離に使用したとき (I. S. Krull “Advances in Chromatography”, 16巻, Marcel Dekker, 1978年, p.175-183)、いくつかの場合に、メソ立体異性体からラセミ体を約80%以下の収率で分離することができる (Y. Matsumura, M. Mishimura, H. Hiu, M. Watanabe, N. Kise, J. Org. Chem., 1996年, 61巻, p.2809-2812)。

【0005】

また、クロマトグラフィーが、大量のジアステレオアイソマーの分離への選択方法に急速になりつつあるが、最良の分離条件、最良の充填材、溶媒条件、流速、カラムサイズ、温度と他の因子を解決する必要がある。これらの全ては、多量の時間、装置、溶媒などを要求する。上記の方法は、全て、分離すべきジアステレオアイソマー成分の分子の固有の性質(沸点、融点、溶解性など)に基づいており、原料混合物のジアステレオアイソマー成分の性質が異なるほどより有効である。

その上、前に述べた物理的方法で得られる分離は、純度と収率に関してあまり有効ではなく、期待した結果に達するのに適切な数の工程を要する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

出願人は、これに、当該技術で知られた物理的分離方法で達し得ない手順の効率と容易性の優れたバランスを示す新しい方法を見出した。

【0007】

この発明の目的は、次の工程：

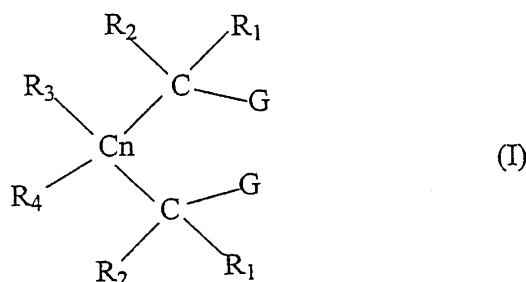
(i) 下記液体原料混合物を、その原料混合物の少なくとも1つの成分を配位結合し得るルイス酸化合物と、原料混合物のジアステレオアイソマー成分の全量を配位結合するのに十分でない量を使用して、接触させ、

(ii) 得られる混合物を、液体原料混合物に存在していたジアステレオアイソマー成分のモル比と異なるジアステレオアイソマー成分のモル比を有する反応生成物が、その液体混合物から分離されるような条件に付す

ことからなる式(I)：

【0008】

【化1】



10

20

30

40

50

【0009】

[式中、ジアステレオアイソマーは少なくとも2つの不斉炭素原子を有し、 n は0～2の整数であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 と R_4 は互いに同一または異なり、 H または、任意にヘテロ原子を含有する $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基であり、 G は $-COOR'$ 、 $-OR'$ 、 $-C=OR'$ 、 $-NR_2'$ または $-PR_2'$ (R' は $R_1 \sim R_4$ と同一意味を有する)である]

のジアステレオアイソマーの液体原料混合物の成分の相対比を変更する方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

何れの理論と結び付けられることを望まないが、この発明の有効性を説明できる1つは、式(1)のジアステレオアイソマーがルイス酸化合物を配位結合する異なる性能に見出し得る。特に、この発明を行なうのに適するのは、式 MX_Z [式中、 M は元素の周期律表1～16族(新表示)に属する金属または遷移金属であり、 Z は元素 M の原子価を示し、 X はハロゲンである] のルイス酸化合物である。

10

【0011】

金属と遷移金属中、 Mg 、 Ca 、 Zr 、 Fe 、 Ni と Ti が好ましいものである。 Mg と Ti が特に好ましい。 X は塩素が好ましい。

この発明の方法に有用な特定のルイス酸化合物は、 $TiCl_4$ 、 $ZrCl_4$ 、 $MgCl_2$ 、 $NiCl_2$ と $FeCl_3$ である。

この発明の特別な具体例で、ルイス酸は液状で使用される。これは、既に室温で液体であるルイス酸を使用するか、あるいはルイス酸を、液体炭化水素、ハロゲン化炭化水素のような適当な非配位溶媒に溶解するかの何れかでなし得る。

20

【0012】

この発明の特別な具体例で、式(I)のジアステレオアイソマーは、上記した G 基を結合した不斉炭素を有する。特に、式(I)のジアステレオアイソマーは、 G が $-COOR'$ または $-OR'$ 基であり、 n が0または1であるものから適切に選択できる。同じ具体例で、 R_1 は水素原子が好ましく、 R_2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはシクロアルキル基が好ましく、 R_3 は水素が好ましく、 R_4 は水素またはメチル基が好ましく、 R' は $C_1 \sim C_4$ アルキル基が好ましい。 G が $-COOR'$ 基であり、かつ n が0であるとき、 R_1 は水素が好ましく、 R_2 はメチル、 i -プロピル、 sec -ブチル、 t -ブチルとシクロヘキシルからなる群から選択されるのが好ましく、 R' はメチル、エチルと i -ブチルからなる群から選択されるのが好ましい。

30

【0013】

この発明の他の特定の具体例で、分離すべき混合物は、式(I)に記述した化合物で、そのラセミとメソ配位で、変動するモル比のものである。

次の化合物のジアステレオアイソマー混合物：ジエチル-2,3-ジ- i -プロピルスクシネート、ジ- i -ブチル-2,3-ジ- i -プロピルスクシネート、ジエチル-2,3-ジ-シクロヘキシルスクシネート、ジエチル-2,3-ジ- t -ブチルスクシネート、ジエチル-2,3-ジ- sec -ブチルスクシネート、ジメチル-2,4-ジメチルグルタレートと2,3-ジ- i -プロピル-1,4-ジメトキシブタンが特に好ましい。

40

【0014】

この発明によれば、式(I)のジアステレオアイソマー化合物は、液体原料混合物中に存在している。これは、例えば、式(I)の化合物と適当な不活性溶媒と接触させて得ることができる。適当な溶媒の例は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンまたはそれらの混合物のような脂肪族炭化水素、またはベンゼン、トルエン、キシレンまたはそれらの混合物のような芳香族炭化水素であり得る。また、クロロホルム、クロロベンゼン、ジクロロメタンまたはそれらの混合物のようなハロゲン化炭化水素溶媒が使用できる。

【0015】

既に説明したように、この方法は、上記のジアステレオアイソマーの液体混合物にルイス酸化合物を添加して行われる。ルイス酸の添加は、制御した方法で行うことができる。例えば、液体ルイス酸を液体混合物中に滴下できるが、一方、固体ルイス酸を少量づつ添

50

加し、液体混合物を各添加後に攪拌することができる。

【0016】

液体混合物とルイス酸との上記の接触は、不活性雰囲気下で適宜行われる。この発明によれば、ルイス酸の添加の間または後に、系は、反応生成物が液体原料混合物から分離されるようになる条件に付される。

この発明の特別の観点で、反応生成物が分離されるようになる条件は、ルイス酸添加が行われる条件と同じである。この場合、反応生成物の分離は、ルイス酸の添加中、容易に起こる。この状況は、ルイス酸が反応系で不溶な固体である（かつ反応生成物も同様に不溶である）とき、またはルイス酸と式（I）の化合物との間の反応の生成物が代わりに式（I）の化合物を溶液にさせる条件下で不溶のとき、生ずることができる。

10

【0017】

ルイス酸化合物の添加で、反応生成物が分離しなければ、分離を達する条件に修正する必要がある。条件の修正は、化合物の溶媒への溶解性をコントロールする一般原理に従って行うことができる。かくして、例として、温度、溶液、溶媒などに関しての変化が、液体原料混合物から反応生成物の分離をさせることができる。分離は、濃縮溶液中で行うことでより容易に達せられることを出願人は経験している。特に、0.5 ~ 2 Mの範囲の濃度が適当に使用できる。

【0018】

上で説明したように、この発明で記載された結果を達するため、混合物に添加されるルイス酸の量は、液体混合物中に存在の全てのジアステレオアイソマーを配位結合するのに必要である量以下でなければならない。適当なとき、ルイス酸化合物は上記混合物のジアステレオアイソマー成分の1つのみについての実質的に全ての量を配位結合するに十分な量で、原料混合物に添加できる。例として、次式（1）：

20

$$x \text{ rac} + y \text{ meso} + w M X_z \quad y \text{ meso} + x \text{ rac} \cdot w M X_z \quad (1)$$

に従ってそれぞれ反応するただ2つのジアステレオアイソマー、すなわちラセミ（rac）とメソ（meso）から混合物が構成されているとき、ルイス酸の量wは、メソジアステレオアイソマーとも反応するのに十分でないのが好ましい。

【0019】

上の観点で、この発明の利点を十分に達成すべく、ルイス酸の正しい量を添加し得るため、ルイス酸の配位結合能を知ることが重要である。その測定は、ある場合むしろ長いかも知れないが、克服すべき技術的困難性はなく、当業者が常法で行うことができる。以下にその測定を行うガイドラインを示す。

30

【0020】

この発明によれば、液体原料混合物の全てのジアステレオアイソマーを配位結合するのに十分でないルイス酸の量は、式 $X \cdot (A / D)$ [式中、Xは液体原料混合物中に存在のジアステレオアイソマーの合計モル量であり、(A / D)は、ルイス酸(A)と分離させた反応生成物中のジアステレオアイソマー(D)とのモル比の値である]を適用して得られた数より低いモル量である。

【0021】

ある場合に、ある群の主成分(basis)に関してルイス酸の配位結合能は、科学文献、テキストブックなどに報告されて、主成分について既に知られているか導き得る。

40

いくつかの他の場合に、式（I）の特定化合物に関しての配位結合能は測定さるべきである。

【0022】

出願人は、多くの場合に、液体であるかまたは室温で非配位溶媒に溶解性であるルイス酸が式（I）のジアステレオアイソマーと反応し、モル比(A / D)が1の反応生成物を形成することを観察した。このような場合に、上で述べた式に従って、添加すべきルイス酸の量は、液体原料混合物中のジアステレオアイソマーの全モル量より単純に低い。上で説明したように、唯1つのジアステレオアイソマーが分離した反応生成物に見出されるとき、分離の高い効率が、反応生成物中に存在のジアステレオアイソマーのモル量に実質的に

50

等しいルイス酸のモル量を添加して得ることができる。分離される反応生成物中、モル比 A/D が 0.5 またはそれ以下のように 1 以下である場合があり得る。上で述べたように、このような場合に、液体原料混合物の全てのジアステレオアイソマーを配位結合するのに十分でないルイス酸の量は、上記の式を適用して容易に決定できる。

【0023】

実務上助言として、反応生成物の A/D を確かめるために、小規模の分離試験を行うことが示唆される。例えば、ルイス酸の少量（全てのジアステレオアイソマーの分離を避けるのを十分に確かにするため大きな不足が好ましい）が、反応生成物の分離をさせるため分離すべき混合物に添加できる。次いで、このような反応生成物は、 A/D 比を測定するため分析される。一度測定が行われたら、実験を同じ条件下、但し、ルイス酸の適当量を使用してより大規模で繰り返すことができる。ルイス酸が反応条件下で不溶の固体化合物のときは、その配位結合能は、粒度メトリー、表面積、多孔度などのないいくつかの因子の関数であり得る。この場合に、配位結合能は、原料混合物の続いたの既知の少量を固体ルイス酸（過剰に使用した）に添加し、各添加後に液相をジアステレオアイソマーの存在をチェックすべく分析することによって行われる小規模実験によって測定できる。少量の液体混合物を添加してこの実験を行うことが推奨される。

10

【0024】

出願人は、ルイス酸の金属 M のモルに関して約 5 モル% のジアステレオアイソマーの量を含む原料混合物の連続添加を行うのが有利であることを見出した。1 以上のジアステレオアイソマーが、液相に見出されその量が検出されるとすぐに、液相に見出されるジアステレオアイソマーに対するルイス酸の最大の配位結合能と反応生成物の対応するモル比 A/D がその条件下で知られるであろう。モル比 A/D が測定されたら、使用すべきルイス酸のモル量が上記の式に従い計算できる。

20

【0025】

A/D 比の正確な測定は、特にルイス酸が反応条件下で不溶な固体化合物の場合に、この発明の方法の有効な使用への有用な情報を提供できる。例として、2つのジアステレオアイソマー (D_1 と D_2) の等モル比の混合物が、 D_2 に対し高い親和性をもつルイス酸を使用しての分離すべき場合を記述する。 A/D 比を測定するための上記の手順に従って、液体原料混合物のある添加の後に、 D_1 のみが液相に見出されることが起こるのであろう。この点で、ルイス酸の最大の配位結合能が、 D_1 のみに達せられたと推定でき、一方、ルイス酸は D_2 に対しなお残存する配位結合能を有するであろう。

30

【0026】

かくして、 A/D_1 比 (D_1 は固体反応生成物中の D_1 のモル量) を計算することができる。液体原料混合物の少量を続けて添加して、 D_2 も液相に見出されるであろう。この点で、 A/D_2 比 (D_2 は固体反応生成物中の D_2 のモル量) と A/D_T 比 (D_T は固体反応生成物中、ジアステレオアイソマー D_1 と D_2 の全モル量) を決定することができるであろう。

各種比の関係は、 $A/D_1 > A/D_2 > A/D_T$ であろう。

【0027】

これらのパラメータが固定されると当業者は、この発明の方法を実施するいくつかの選択を入手し得る。大規模の方法は、例えば、式 $X \cdot (A/D_T)$ (式中、 X は液体原料混合物中に存在のジアステレオアイソマーの全モル量であり、 A/D_T は上記意味である) で得ることができるより以下のルイス酸を用いて行うことができ、それによって D_2 の相対含量が液体原料混合物中の D_2 の含量に対して増加している固体反応生成物と、実質的に D_1 のみが含まれている液相を得る。

40

【0028】

しかし、分離のより高い効率 (液相での D_1 の高い量、結果として固体反応生成物中の D_2 の高い含量に関して) が、式 $X_2(A/D_2)$ (式中、 X_2 は液体原料混合物中の D_2 のモル量であり、 A/D_2 は上記の意味である) で得ることができる量以下、好ましくは等しいルイス酸のモル量を使用して方法を行うことにより得ることができる。

50

【0029】

この発明の一般的観点に帰って、ルイス酸の配位結合能は常に小規模実験の反応条件に関連していることを強調するのが重要である。従って、この発明の目的を確実に得るには、小規模実験に使用した分離条件を大規模実験にも適用すべきである。小規模実験を行うことにより、全ての固体ルイス酸が、ジアステレオアイソマーの何れかの液相中での存在が検出される前に溶解されることが起こるかもしれない。こんな場合に、混合物から分離される固体反応生成物を沈殿さすため、技術の既知の方法（温度、溶媒、蒸留、蒸発など）を適用する必要がある。固体が得られれば、モル比A/Dがその固体について決定できる。この状況で、大規模方法が、小規模実験で固体反応生成物の沈殿を生じた条件下で、液体原料混合物に、 $X \cdot (A/D)$ （式中、X、AとDは上記と同一意味である）以下のルイス酸のモル量を添加して行うことができる。

10

【0030】

この発明の方法の終末を説明するように、液相中と同様に固体反応生成物中に1以上のジアステレオアイソマーがあるであろう。全ての場合で、それらの間の相対比は、液体原料混合物中の元の比から異なるであろう。

【0031】

液相中のジアステレオアイソマーは、当該分野で知られた適当な技術に従い、溶媒を除去することにより簡単に回収できる。多くの場合に、除去は、溶液を大気圧またはそれ以下で加熱して得られる。高温のために分解にさらされるジアステレオアイソマーは、溶媒を減圧下低温で除去して分離できる。固体反応生成物中に含まれるジアステレオアイソマーの回収は、固体反応生成物を化学反応を介して分解して得ることができる。この種の方法は当該技術で周知であり、そのルイス酸に対するより高い親和性のため、ジアステレオアイソマーをルイス酸から置換し得る化合物を用いることが多い。例えば、 $TiCl_4$ または $MgCl_2$ がこの発明によりルイス酸として使用され、式(I)の化合物がエステル

20

【0032】

次の実施例は、この発明をさらに例証し、限定しない目的で与えられる。

実施例

30

断りがなければ、実施例中のパーセントは重量で表される。

立体異性体の純度は、反応生成物中または残存液体混合物中の何れかでの関連異性体の重量パーセントで表される。

回収される立体異性体は、原料混合物中のその異性体の重量パーセントに対し、反応生成物中または残存液体混合物中の何れかのその異性体の重量パーセントを意味する。表1中に示した温度は、固体/液体分離が行われる温度である。

【0033】

実施例 1

2リットルのフラスコに、窒素下、300mlのトルエンと115.2g(447mmol)のジエチル-2,3-ジ-イソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ=50/50)を入れ、攪拌した。100mlのトルエン中44.5g(234mmol)の $TiCl_4$ 溶液を室温で滴下した。 $TiCl_4$ の添加中に沈殿物の形成が観察される。混合物を30分間還流させ、次いで緩和な攪拌下に0に徐々に冷却した。

40

沈殿物を溶媒から分離し、100mlの冷(0)トルエンで2回、冷(0)ヘキサンでもう2回洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色固体97.9gを得た。このサンプルをHCl/水で処理し、次いでヘキサンに抽出し、乾燥させた。 1H NMRは、純なジエチル-2,3-ジ-イソプロピルスクシネートの存在を示した(ラセミ/メソ=99.1/0.9)。

全てのトルエン溶液を集め、窒素下で濃縮した(725mlのトルエンを窒素下で留去した)。溶液を40に冷却し、冷ヘキサン洗液で処理し、黄色沈殿物(3.9g)を得

50

た。溶液を水と処理し、水で3回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、ジエチル-2,3-ジ-イソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ = 0.4/99.6)の56gを得た。

【0034】

実施例2

2リットルのフラスコに、窒素下、1000mlのヘキサンと151.7g(588mmol)のジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ = 50/50)を入れ、攪拌した。52.1g(274mmol)の TiCl_4 を室温で滴下した。 TiCl_4 の添加中に、沈殿物の形成が観察される。沈殿物を溶媒から分離し、ヘキサンで洗浄し、次いで真空下で乾燥させ、黄色固体118gを得た。このサンプルを HCl /水で処理し、次いでヘキサンに抽出し、乾燥させた。 $^1\text{H NMR}$ は、純なジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ = 95.8/4.2)の存在を示した。

10

全ヘキサン溶液を集め、水で処理し、水で3回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ = 8.4/91.6)の78.8gを得た。

【0035】

実施例3~5

実施例1の手順を使用し、但し、表1に示したジアステレオアイソマー混合物を使用する。また、その表中に混合物の組成、分離の条件と分離結果を示す。

【0036】

20

実施例6~8

実施例2の手順を使用し、但し、表1に示したジアステレオアイソマー混合物を使用する。また、その表中に混合物の組成、分離の条件と分離結果を示す。

【0037】

実施例9

2リットルのフラスコに、窒素下、25mlのペンタンと2g(9.9mmol)の2,3-ジ-*i*-プロピル-1,4-ジメトキシブタン(ラセミ/メソ = 45/55)を入れ、攪拌した。0.84g(4.4mmol)の TiCl_4 を室温で滴下した。 TiCl_4 の添加中に、沈殿物の形成が観察される。その溶液を30分間還流した。

沈殿物を溶媒から分離し、ペンタンで洗浄し、次いで真空下で乾燥させ、黄色固体1.74gを得た。このサンプルを HCl /水で処理し、次いでヘキサンに抽出し、乾燥させた。 $^1\text{H NMR}$ は、純な2,3-ジ-*i*-プロピル-1,4-ジメトキシブタン(ラセミ/メソ = 97.3/2.7)の存在を示した。

30

その溶液を水で処理し、水で3回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、2,3-ジ-*i*-プロピル-1,4-ジメトキシブタン(ラセミ/メソ = 9.2/90.8)の0.92gを得た。

【0038】

実施例10

2リットルフラスコに、不活性雰囲気下、-5℃で500mlのジブチルマグネシウムヘプタン溶液(1M濃度)と1リットルのクロロベンゼンを充填した。この溶液を、6時間で、250mlの HCl (37重量%水溶液)を500mlの濃 H_2SO_4 に添加して発生した無水 HCl と処理した。得られたガス HCl を、ジブチルマグネシウム溶液に添加する前に、各々150mlの濃 H_2SO_4 を含有する2つの連続容器中でバブルして注意して乾燥させた。白色固体が当初形成され、次いで、添加 HCl が化学量当量に達するとすぐに黄色に変化した。この時点で HCl の混入を停止した。固体を濾取し、ヘキサンで数回洗浄し、真空下で乾燥させて、残渣クロロベンゼンのほぼ18重量%を含有する生成物47gを得た。

40

【0039】

底部にフリットを備えたジャケット付反応器中で、窒素中、3.4g(29mmol)の MgCl_2 (上記で得られた)を115mlのクロロベンゼンに懸濁し、攪拌し、次い

50

で120 に加温した。15 mlのクロロベンゼン中、15 gのジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ=50/50)を含有する溶液を、7分で添加した。その懸濁液を120 で1時間攪拌し、次いで同温度で濾過した。固体を、120 で50 mlのクロロベンゼンで2回、次いで60 で50 mlのヘキサンで5回洗浄し、乾燥させ、集めた。その固体組成は、Mg = 12.55重量%、Cl = 36.5重量%、ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート = 44重量%、溶媒 = 0.35重量%であった。

このサンプルをHCl/水で処理し、次いでヘキサンに抽出し、乾燥させた。¹H NMRは、純なジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(ラセミ/メソ=99.1/0.9)の存在を示した。

【0040】

実施例11

実施例10の手順を使用し、但し、表2に示したジアステレオアイソマー混合物を使用する。また、その表中に混合物の組成、分離の条件と分離結果を示す。

【0041】

比較例

ヘキサン(100 ml)中、ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート(100 g、57/43ラセミ/メソ)の溶液を、攪拌下で-40 に冷却し、白色結晶状固体の形成をさせ、これを集め、冷(-60)ヘキサン(2×25 ml)で洗浄し、真空で乾燥させた。得られた固体23 gは、NMRで99.3%純なメソジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネートであった。

ヘキサン母液をロタリー蒸発器で濃縮し、NMRでラセミ異性体の74%を含有する油(77 g)を得た。

【0042】

【表1】

実施例	ジアステレオアイソマー	ラセミ/メソ	溶媒	温度(°C)	回収されたラセミ体の純度(%)		回収されたメソ体の純度(%)	
					ラセミ	メソ	ラセミ	メソ
1	ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	50/50	トルエン	0	99.1	97.8	99.6	97.2
2	ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	50/50	ヘキサン	25	95.8	85.3	91.6	93.0
3	ジイソプロピル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	39/61	トルエン	-10	95.2	91.0	98.0	90.3
4	ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	89/11	トルエン	0	>99	92.3	70.0	n. a.
5	ジメチル-2,4-ジメチルタルタレート	45/55	トルエン	25	98.7	86.0	99.9	96.5
6	ジイソプロピル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	41/59	ヘキサン	25	91.2	84.2	99.9	98.0
7	ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	90/10	ヘキサン	25	98.0	94.0	98.0	85.0
8	ジエチル-2,3-ジイソプロピルスクシネート	88/12	ヘキサン	25	96.8	94.3	98.5	90.9
9	2,3-ジイソプロピル-1,4-ジメチンブタン	45/55	ペンタン	25	97.3	93.0	90.8	76.0

【0043】

10

20

30

40

【表 2】

実施例	ジアステレオアイソマー	ラセミ/メソ	溶媒	温度 (°C)	回収されたラセミ体の純度 (%)		回収されたメソ体の純度 (%)	
10	ジ`エチル-2,3-ジ`-i-プ`ロピ`ル スクシネート	50/50	クロロ ベンゼン	120	99.5	89.4	n. a.	n. a.
11	ジ`エチル-2,3-ジ`-i-プ`ロピ`ル スクシネート	50/50	クロロ ベンゼン	60	99.5	86.8	n. a.	n. a.

フロントページの続き

- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (74)代理人 100094008
弁理士 沖本 一暁
- (74)代理人 100108899
弁理士 松本 謙
- (74)代理人 100112634
弁理士 松山 美奈子
- (74)代理人 100114904
弁理士 小磯 貴子
- (72)発明者 モリーニ, ジャンピエロ
イタリア、アイ - 3 5 1 0 0 パドヴァ、ヴィア ジオット、3 6
- (72)発明者 ピエモンテシ, ファブリツィオ
イタリア、アイ - 4 4 1 0 0 フェラーラ、ヴィコロ モッソ デッラ ヴィットリア、2
- (72)発明者 クリストフォリ, アントニオ
イタリア、アイ - 4 5 0 3 0 エス . エム . マッダレナ、ヴィア ベルリングアー、9
- (72)発明者 ミラニ, ステファニア
イタリア、アイ - 3 6 0 6 0 ロマノ デッゼリノ、ヴィア ドン ジー . ミンゾニ、2

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 Journal of the Chemical Society, 英国, 1 9 3 7 年, 1450-1453

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 67/56
C07C 67/58
C07C 67/60
C07C 67/62
C07C 69/34
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)