

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5094397号  
(P5094397)

(45) 発行日 平成24年12月12日 (2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日 (2012.9.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 67/317 (2006.01)

C O 7 C 67/317

C O 7 C 69/675 (2006.01)

C O 7 C 69/675

C O 7 C 319/14 (2006.01)

C O 7 C 319/14

C O 7 C 323/52 (2006.01)

C O 7 C 323/52

C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 B 53/00

G

請求項の数 3 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-532175 (P2007-532175)  
 (86) (22) 出願日 平成18年8月24日 (2006.8.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/316624  
 (87) 国際公開番号 W02007/023906  
 (87) 国際公開日 平成19年3月1日 (2007.3.1)  
 審査請求日 平成21年4月15日 (2009.4.15)  
 (31) 優先権主張番号 特願2005-244641 (P2005-244641)  
 (32) 優先日 平成17年8月25日 (2005.8.25)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000163006  
 興和株式会社  
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号  
 (74) 代理人 110000084  
 特許業務法人アルガ特許事務所  
 (74) 代理人 100068700  
 弁理士 有賀 三幸  
 (74) 代理人 100077562  
 弁理士 高野 登志雄  
 (74) 代理人 100096736  
 弁理士 中嶋 俊夫  
 (74) 代理人 100117156  
 弁理士 村田 正樹  
 (74) 代理人 100111028  
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

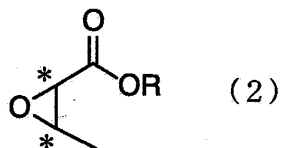
(54) 【発明の名称】 光学活性エステル製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (2) :

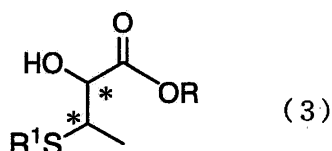
【化 1】



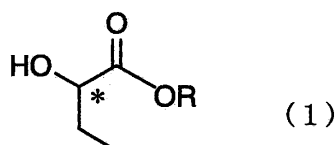
〔式中、R は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 7 ~ 8 のアラルキル基を示し、\* は S 又は R の絶対配置を示す。〕

で表される光学活性 2, 3 - エポキシ酪酸エステルにトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム存在下、R<sup>1</sup> - SH (ここで、R<sup>1</sup> は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又はフェニル基を示す) で表されるチオール類を反応させて下記式 (3) :

【化 2】



〔式中、R、R<sup>1</sup>及び\*は前記と同一のものを示す。〕  
 で表される化合物とし、次いでこれを脱硫反応に付すことを特徴とする下記式(1)：  
 【化3】



〔式中、R及び\*は前記と同一のものを示す。〕  
 で表される光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法。

10

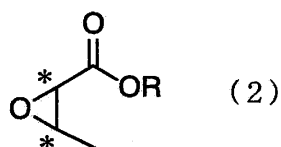
【請求項2】

脱硫反応が、ラネーニッケルを用いる水素化分解反応である請求項1記載の製造法。

【請求項3】

下記式(2)：

【化4】

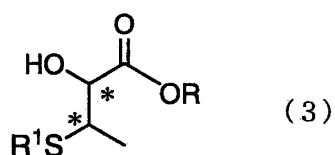


20

〔式中、Rは炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を示し、\*はS又はRの絶対配置を示す。〕

で表される光学活性2,3-エポキシ酪酸エステルにトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム<sup>ウ</sup>の存在下、R<sup>1</sup>-SH(ここで、R<sup>1</sup>は炭素数1～12のアルキル基又はフェニル基を示す)で表されるチオール類を反応させることを特徴とする下記式(3)：

【化5】



30

〔式中、R、R<sup>1</sup>及び\*は前記と同一のものを示す。〕  
 で表される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、農薬及び工業製品の製造原料として有用な光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法に関する。

【背景技術】

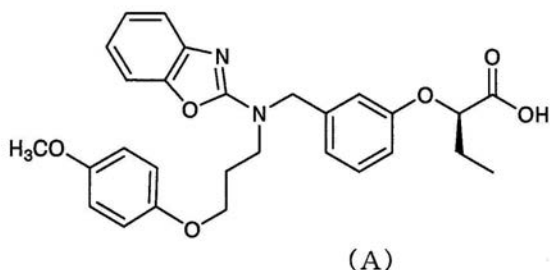
【0002】

40

光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルは、医薬、農薬及び工業製品の製造のための試薬又は原料として有用な化合物である。例えば、PPARの選択的活性化剤であり、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療剤として有用な下記式(A)で示される(R)-2-[3-[[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸の重要な製造原料となり得る(特許文献1)。

【0003】

## 【化 1】

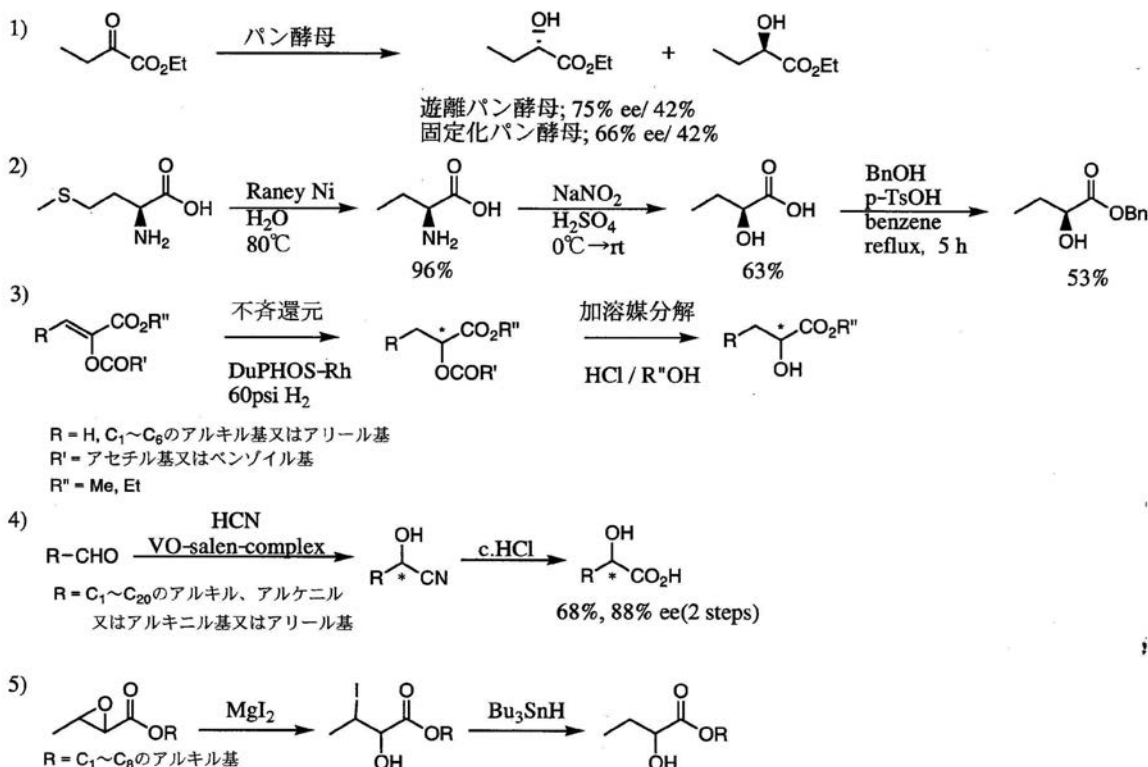


## 【0004】

斯かる光学活性 2 - ヒドロキシ酪酸エステルは、試薬として市販されているが (Aldrich 社)、非常に高価である。従来、光学活性 2 - ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体の製造法としては、下記反応式に示す如く、1) 2 - ケト酪酸エステルのパン酵母を用いた不斉還元による光学活性 2 - ヒドロキシ酪酸エステルの製造法 (非特許文献 1)、2) L - メチオニンを出発原料とする光学活性 2 - ヒドロキシ酪酸エステルの製造法 (非特許文献 2 及び 3)、3) アクリル酸誘導体の不斉還元による光学活性 2 - ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体の製造法 (非特許文献 4)、4) アルデヒド体を出発原料とし、光学活性シアンヒドリン体を経る光学活性 2 - ヒドロキシカルボン酸誘導体の製造法 (特許文献 2)、5) 2, 3 - エポキシ酪酸エステルを出発原料とし、位置選択的エポキシドの開環反応を経る 2 - ヒドロキシ酪酸エステルの製造法 (非特許文献 5) 等が知られている。

## 【0005】

## 【化 2】



## 【0006】

しかしながら、1) の方法は、得られる 2 - ヒドロキシ酪酸エステルの化学収率及び光学純度 (S 配置) が、遊離パン酵母を用いた場合はそれぞれ 42% 及び 75%、固定化パン酵母を用いた場合はそれぞれ 42% 及び 66% であり、高光学純度の 2 - ヒドロキシ酪酸エステルの製造法には適しておらず、工業的にも利用可能な製造法とは言い難い。さら

に、2-ケト酪酸エステルは化学的に不安定であり（非特許文献1）且つ高価であるという問題を有している。また、本製造法ではR配置の光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造には適用できない。

【0007】

2)の方法は、安価なL-メチオニンを出発原料とし、目的とする光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを製造することができるが、目的物の製造に3工程を要し且つ総収率が低く、反応及び後処理に大量の溶媒を要する等、製造条件が非効率であるという問題がある。また、本製造法は不安定なジアゾニウム塩形成の工程を含むことから、反応条件の制御が困難であり、その結果、目的物の収率及び光学純度が安定せず、製造スケールによっては光学純度が著しく低下する場合もある。

10

【0008】

3)の方法は、2-アシルオキシアクリル酸エステル誘導体を不斉触媒の存在下、二重結合を不斉還元し、酸による加溶媒分解により高い光学純度で目的化合物を得ることができる。しかしながら、出発基質となる2-アシルオキシアクリル酸エステル誘導体の製造には煩雑な操作を経なければならず、また、高価な不斉配位子の調製と高圧水素下に還元反応を進行させる等も含めて工業的には有利な製造法とは言い難い。

【0009】

4)の方法は、アルデヒド体に対し不斉シアンヒドリン化、続く加水分解により2工程を経て2-ヒドロキシカルボン酸誘導体を製造するものであるが、不斉触媒に用いる不斉配位子の煩雑な調製が必要である。光学純度に関しては、反応基質の置換基によっては目的物の光学純度と化学収率は変動し易い等の問題がある。

20

【0010】

5)の方法は、2,3-エポキシ酪酸エステルに対しヨウ化マグネシウムを作用させ位置選択的エポキシドの開環、続く脱ヨウ素化反応により2工程を経て2-ヒドロキシ酪酸エステルを製造するものであるが、反応温度や反応系中に存在する水分などにより開環反応における位置選択性が低下してしまうこと、続く脱ヨウ素化反応において化学量論的に有害なスズ試薬を用いる必要があるといった問題があり、優れた製造法とは言い難い。

【0011】

これらの現状から、高収率かつ高光学純度で光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを製造可能とする、新たな製造法の開発が望まれている。

30

【特許文献1】国際公開第2005/023777号パンフレット

【特許文献2】特表2004-533490号公報

【非特許文献1】J. Org. Chem., 1988, 53, 2589-2593.

【非特許文献2】J. Org. Chem., 1986, 51, 1713-1719.

【非特許文献3】Chirality, 1996, 51, 225-233.

【非特許文献4】J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4345-4353.

【非特許文献5】Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4435-4436.

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを、温和な反応条件下、極めて高収率で且つ高光学純度で得る方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

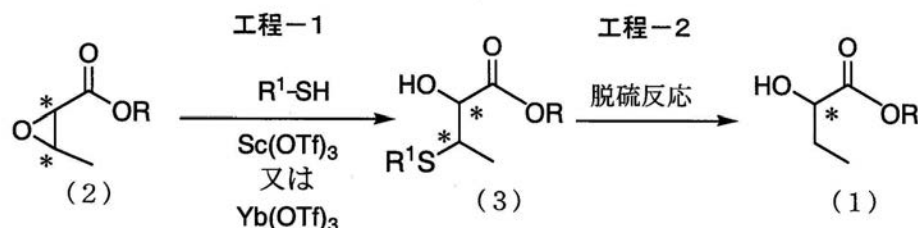
本発明者らは、下記反応式に示すように、酵素法により比較的安価に大量供給可能な光学活性2,3-エポキシ酪酸エステル(2)に着目し、これとチオール類との反応において、種々のルイス酸の効果を検討した結果、回収再利用可能なルイス酸である、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムを

50

用いることにより、エポキシ環の位置選択的開環反応を伴って化合物(3)を高収率で得ることに成功し(後記実施例参照)、続く脱硫反応を経て光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステル(1)を高収率且つ高光学純度で得ることができることを見出した。

【0014】

【化3】



10

【0015】

〔式中、Rは炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を示し、R¹は炭素数1～12のアルキル基又はフェニル基を示し、\*はS又はRの絶対配置を示す。〕

【0016】

すなわち本発明は、光学活性2,3-エポキシ酪酸エステル(2)にトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムの存在下、R¹-SHで表されるチオール類を反応させて化合物(3)とし、次いでこれを脱硫反応に付すことを特徴とする光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステル(1)の製造法に係るものである。

20

【0017】

また本発明は、光学活性2,3-エポキシ酪酸エステル(2)にトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムの存在下、R¹-SHで表されるチオール類を反応させることを特徴とする化合物(3)の製造法に係るものである。

【発明の効果】

【0018】

本発明の方法によれば、医薬、農薬及び工業製品の製造原料として有用な、光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを、高収率且つ高光学収率で製造できる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、本発明製造方法の各反応工程について説明する。

#### 1. 工程-1

本工程は、光学活性2,3-エポキシ酪酸エステル(2)とR¹-SH(ここで、R¹は前記と同一のものを示す。)で表されるチオール類を、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムの存在下に反応させて光学活性3-アルキルチオ-2-ヒドロキシ酪酸エステル又は光学活性2-ヒドロキシ-3-フェニルチオ酪酸エステル(化合物(3))を製造する工程である。

40

光学活性2,3-エポキシ酪酸エステル(2)及び化合物(3)におけるRは、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を表し、アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基等が好ましく、n-ブチル基がより好ましい。アラルキル基としてはベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

【0020】

R¹-SHで表されるチオール類において、R¹は炭素数1～12のアルキル基又はフェニル基を示し、アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ドデシル基等が好ましい。

【0021】

50

当該チオール類は、光学活性 2, 3 - エポキシ酪酸エステル (2) に対して、通常 1 ~ 1.5 倍モル、好ましくは 1 倍モル使用するのがよい。

【0022】

本反応は、上記のチオール類にトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムを共存させて反応が行われるが、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムを用いることがより好ましい。

【0023】

本反応に使用するトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムは、光学活性 2, 3 - エポキシ酪酸エステル (2) に対して、0.2 ~ 1.5 倍モル使用されるが、0.5 ~ 1 倍モルとするのがよい。

10

【0024】

本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができるが、溶媒中で行うことが好ましい。

使用する溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - あるいは 1, 3 - ジオキサン、t - ブチルメチルエーテル、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロルベンゼン及び o - ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、n - ヘキサン、シクロヘキサン、n - オクタン及び n - デカン等の脂肪族炭化水素類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類及び水等が挙げられる。このうち、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - あるいは 1, 3 - ジオキサン、t - ブチルメチルエーテル、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類及び水が好ましく、塩化メチレン、クロロホルムが特に好ましい。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせて使用することもでき、溶媒の使用量は特に制限されない。

20

【0025】

反応温度は、通常 - 80 ~ 50 の範囲で行えばよく、好ましくは 0 ~ 30 である。反応時間は、通常 1 ~ 12 時間が好ましく、5 ~ 10 時間がより好ましい。

また、本反応は、上記使用可能な溶媒類からも分かるように、特に禁水条件を必要としない。

【0026】

30

反応終了後、反応液を水と、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン等の有機溶媒、好ましくはクロロホルムで抽出操作を行うことにより、化合物 (3) とトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムとを分離することが可能である。すなわち、多くのルイス酸は分解等により再利用不可能であるのに対し、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムは水層から完全に回収され、再利用することが可能である。

【0027】

光学活性 2, 3 - エポキシ酪酸エステル (2) は、公知化合物であり、公知の方法 (例えば、特開平 5 - 276966 号公報等) に準じて製造することができる。

40

【0028】

エポキシ化合物とチオール類との反応に関しては、2, 3 - エポキシ酪酸エチルに対して、リン酸アルミニウム - 三酸化二アルミニウム存在下、チオフェノールを位置選択的に反応させ 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオ酪酸エチルを製造する方法が報告されている (Chem, Lett., 1986, 1565 - 1568)。しかし、当該反応では、禁水条件と比較的長い反応時間を必要とする上、化学収率も 70 % と決して高収率とは言えない。さらには、使用する溶媒量が原料 2, 3 - エポキシ酪酸エチルに対して 100 倍 (V/W) 以上が必要であり、反応操作、後処理及び無機試薬の処理等を考えれば、現実的に利用可能な方法とは言い難い。これに対し本発明の方法によれば、温和な反応条件下、極めて高収率で化合物 (3) を得ることができる (後記比較例参照)。

50

## 【 0 0 2 9 】

## 2 . 工 程 - 2

本工程は、化合物 ( 3 ) を脱硫反応に付して、光学活性 2 - ヒドロキシ酪酸エステル ( 1 ) を製造する工程である。

ここで、式 ( 1 ) における R は、前記と同じものを意味する。

## 【 0 0 3 0 】

本工程における脱硫反応は、ラネーニッケル、ホウ化ニッケル (  $\text{Ni}_2\text{B}$  ) 等を使用した水素化分解、リチウム / エチルアミンに代表されるアルカリ金属 / 低級アミンを使用した還元水素化、及び亜鉛 - 水銀 / 塩酸を使用した還元水素化等の反応を用いることにより行うことができるが、この中でラネーニッケルを使用した水素化分解反応が好ましい。また、ラネーニッケルと共に添加物としてセライトを反応系中に加えることができる。

10

## 【 0 0 3 1 】

ラネーニッケルを使用した水素化分解反応の場合、ラネーニッケルの使用量は、化合物 ( 3 ) に対して、0 . 5 ~ 1 5 倍 ( W / W ) 量使用されるが、2 ~ 1 2 倍 ( W / W ) 量が好ましく、5 ~ 1 0 倍 ( W / W ) 量とするのがよい。

## 【 0 0 3 2 】

ラネーニッケルと共にセライトを使用する場合、セライトの使用量は、ラネーニッケルに対して、0 . 1 ~ 5 倍 ( W / W ) 量使用されるが、0 . 5 ~ 1 . 5 倍 ( W / W ) 量とするのがよい。

## 【 0 0 3 3 】

本反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1 , 4 - あるいは 1 , 3 - ジオキサン、t - ブチルメチルエーテル、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロルベンゼン及び o - ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類及び水等が挙げられ、この中でメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類及び水が好ましい。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせて使用することもでき、溶媒の使用量は特に制限されない。

20

## 【 0 0 3 4 】

反応温度は、通常 3 0 ~ 1 0 0 の範囲で行えばよく、好ましくは 5 0 ~ 8 0 である。反応時間は、通常 1 ~ 1 2 時間が好ましく、5 ~ 1 0 時間がより好ましい。

30

## 【 0 0 3 5 】

ホウ化ニッケルを使用した水素化分解反応の場合、ホウ化ニッケルは塩化ニッケル (  $\text{NiCl}_2$  ) と水素化ホウ素ナトリウム (  $\text{NaBH}_4$  ) から用時調製し、塩化ニッケルの使用量は、化合物 ( 3 ) に対して、0 . 5 ~ 2 0 m o l 当量使用されるが、1 ~ 1 5 m o l 当量が好ましく、2 ~ 1 0 m o l 当量とするのがよい。また水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、化合物 ( 3 ) に対して、1 ~ 4 0 m o l 当量使用されるが、5 ~ 3 5 m o l 当量が好ましく、6 ~ 3 0 m o l 当量とするのがよい。本反応に用いられる溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン及び水が好ましく、反応温度は、通常 2 5 ~ 1 0 0 の範囲で行えばよく、反応時間は、7 ~ 1 2 時間で行えばよい。

40

## 【 0 0 3 6 】

リチウム / エチルアミンを使用した還元水素化の場合、エチルアミンの使用量は、化合物 ( 3 ) に対して、5 0 ~ 1 0 0 倍 ( V / W ) 量がよく、リチウムの使用量は、0 . 5 ~ 1 . 5 倍 ( W / W ) 量とするのがよい。本反応は溶媒の非存在下で行われ、反応温度は、通常 - 7 8 ~ - 2 0 で行えばよく、反応時間は、1 ~ 5 時間で行えばよい。

## 【 0 0 3 7 】

亜鉛 - 水銀 / 塩酸を使用した還元水素化の場合、亜鉛 - 水銀の使用量は、化合物 ( 3 ) に対して、1 0 ~ 5 0 倍 ( W / W ) 量がよく、塩酸の使用量は、2 ~ 5 倍 ( V / W ) 量とするのがよい。本反応に用いられる溶媒としては、エタノールが好ましく、反応温度は、通常 2 5 ~ 8 0 で行えばよく、反応時間は、1 ~ 1 0 時間で行えばよい。

50

## 【 0 0 3 8 】

尚、本発明の各反応における目的物の単離は、必要に応じて、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィー、蒸留等により行えばよい。

## 【実施例】

## 【 0 0 3 9 】

以下に実施例を用いて本発明を更に詳細に説明する。

## 実施例 1

(S) - 2 - ヒドロキシ - (S) - 3 - フェニルチオ酪酸 n - ブチルの合成

(2S, 3R) - 2, 3 - エポキシ酪酸 n - ブチル (大阪有機化学工業株式会社製; 100mg, 97.3% ee) の塩化メチレン (5.0mL) 溶液に、室温にてトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] (311mg)、チオフェノール (0.064mL) を順次加え、同温度にて10時間攪拌した。反応液を水 (20mL) に加え、クロロホルム (20mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た (117mg, 95.3%)。

## 【 0 0 4 0 】

IR (ATR); 3484, 2961, 2933, 2873, 1732, 1645, 1474, 1439, 1380, 1240, 1211, 1129, 1090, 1051, 1024, 951, 747, 692  $\text{cm}^{-1}$  .

## 【 0 0 4 1 】

$^1\text{H}$  - NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.94 (t, J = 7Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7Hz, 3H), 1.38 (sext, J = 7Hz, 2H), 1.65 (quint, J = 7Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5Hz, 1H), 3.65 (dq, J = 7.3Hz, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 5.3Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7Hz, 2H) .

## 【 0 0 4 2 】

EI - MS m/z ; 268 ( $\text{M}^+$ ) .

## 【 0 0 4 3 】

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$  に対する元素分析の理論値: C, 62.66; H, 7.51; S, 11.95. 実測値: C, 62.66; H, 7.61; S, 11.70 .

## 【 0 0 4 4 】

## 実施例 2

(S) - 2 - ヒドロキシ - (S) - 3 - フェニルチオ酪酸 n - ブチルの合成

(2S, 3R) - 2, 3 - エポキシ酪酸 n - ブチル (50mg) の塩化メチレン (3.0mL) 溶液に、室温にてトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウム [ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ] (196mg)、チオフェノール (0.032mL) を順次加え、同温度にて24時間攪拌した。反応液を水 (20mL) に加え、クロロホルム (20mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た (69mg, 81.3%)。

## 【 0 0 4 5 】

## 実施例 3

(S) - 2 - ヒドロキシ - (S) - 3 - エチルチオ酪酸 n - ブチルの合成

(2S, 3R) - 2, 3 - エポキシ酪酸 n - ブチル (100mg) の塩化メチレン (5.0mL) 溶液に、室温にてトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] (311mg)、エタンチオール (0.047mL) を順次加え、同温度にて7時間攪拌した。反応液を水 (20mL) に加え、クロロホルム (20mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム



ムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た (116 mg、83.4%)。

【0046】

IR (ATR); 3490, 2962, 2931, 2873, 1732, 1456, 1379, 1260, 1239, 1209, 1130, 1088, 1060, 980, 784, 766, 738, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

【0047】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.95 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.24 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.28 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.40 (sext,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 2.57 - 2.71 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 3.20 (dq,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.17 - 4.27 (m, 2H), 4.33 (dd,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 1H).

10

【0048】

EI-MS  $m/z$ ; 220 ( $\text{M}^+$ ).

【0049】

実施例 4

(S) - 2 - ヒドロキシ - (S) - 3 - ドデシルチオ酪酸 n - ブチルの合成

(2S, 3R) - 2, 3 - エポキシ酪酸 n - ブチル (50 mg) の塩化メチレン (4.0 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] (156 mg)、1 - ドデカンチオール (0.076 mL) を順次加え、同温度にて10時間攪拌した。反応液を水 (20 mL) に加え、クロロホルム (20 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、無色油状物を得た (97 mg、84.9%)。

20

【0050】

IR (ATR); 3471, 2958, 2924, 2854, 1733, 1458, 1379, 1210, 1129, 1058, 1020, 983, 965, 837, 807, 777, 738, 687  $\text{cm}^{-1}$ .

【0051】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 0.88 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 0.95 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.23 - 1.45 (m, 23H), 1.59 (quint,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 1.67 (quint,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 2.54 - 2.66 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 3.17 (dq,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.16 - 4.27 (m, 2H), 4.32 (dd,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 1H).

30

【0052】

EI-MS  $m/z$ ; 360 ( $\text{M}^+$ ).

【0053】

実施例 5

(S) - 2 - ヒドロキシ酪酸 n - ブチルの合成

40

(S) - 2 - ヒドロキシ - (S) - 3 - フェニルチオ酪酸 n - ブチル (60 mg) をエタノール (2.0 mL) に溶解し、室温にてセライト (240 mg)、ラネーニッケル (360 mg) のエタノール溶液 (3.0 mL) を順次加え、80 にて10時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を水 (20 mL) に加え、ジエチルエーテル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、無色油状物を得た (36 mg、100%)。

【0054】

IR (ATR); 3483, 2962, 2935, 2876, 1731, 1463, 1381, 1244, 1206, 1132, 1059, 994, 841, 738, 678  $\text{cm}^{-1}$ .

50

m<sup>-1</sup>.

【0055】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.37 (qt, J = 7.5, 7.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.72 (m, 3H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 2.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.23 (m, 3H).

【0056】

bp; 66 - 68 (2 mmHg).

EI-MS m/z; 161 (M<sup>+</sup> + H).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> に対する元素分析の理論値: C, 59.97; H, 10.07. 実測値: C, 60.03; H, 10.09.

10

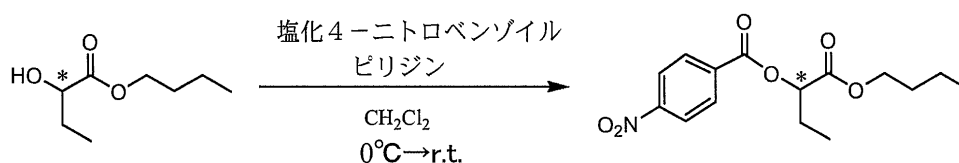
【0057】

光学純度:

光学純度は下記反応式に示すように、4-ニトロ安息香酸エステルに誘導後、HPLC法で測定した。

【0058】

【化4】



20

【0059】

(S)-2-ヒドロキシ酪酸 n-ブチル (30 mg) を塩化メチレン (1 mL) とピリジン (0.02 mL) の混合溶媒に溶解した。0 にて塩化4-ニトロベンゾイル (35 mg) を加え、同温度にて10分間攪拌後、室温にて5時間攪拌した。反応液に水 (5 mL) を加え5分間攪拌後、クロロホルム (5 mL) を加えた。有機層を4M-塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/クロロホルム = 1/1) で精製し、無色油状物を得た (31 mg, 54%, 光学純度; 97.2% ee)。

30

【0060】

測定条件 (HPLC)

カラム: CHIRALPAK AD

カラム温度: 35

溶媒: n-ヘキサン/エタノール = 60/40

流速: 1 mL/min.

保持時間: 5.96 min. (R体; 4.43 min.)

【0061】

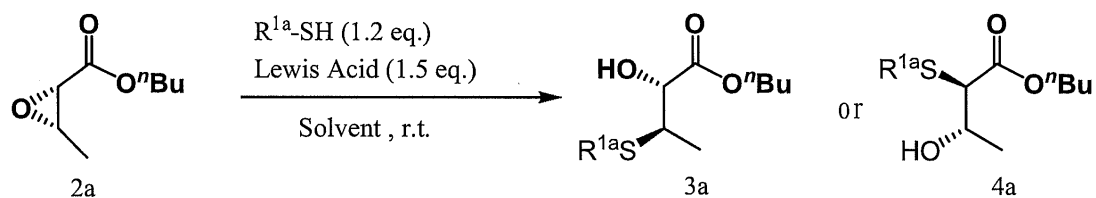
比較例 1

以下に示す化合物 (2a) について、チオールとしてエタンチオール、ドデカンチオール及びチオフェノールを用い、種々のルイス酸の存在下に、化合物 (3a) を製造した場合 (工程-1) の結果をそれぞれ表1及び表2に示す。

40

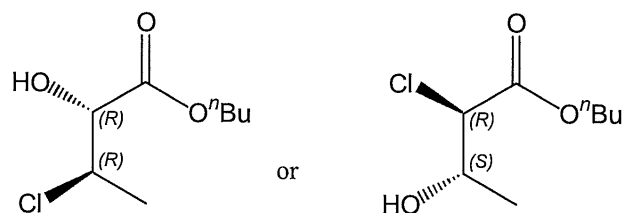
【0062】

【表 1】



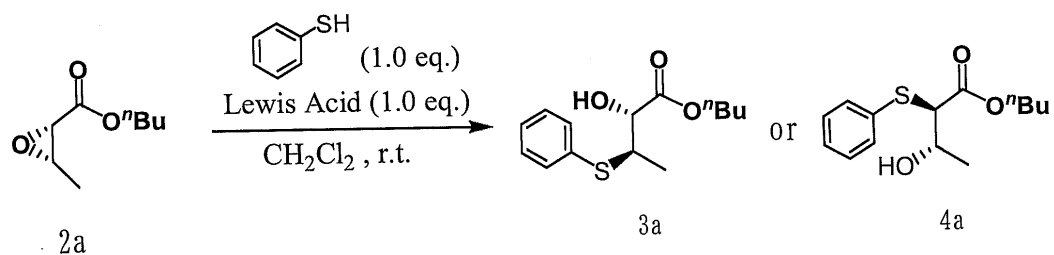
No	$R^{1a}$	ルイス酸	溶媒	反応時間	結果
1	Et	$\text{ZnCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20hr	Cl 体(主生成物)
2	Et	$\text{ZrCl}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20hr	Cl 体(主生成物)
3	Et	$\text{AlCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	3hr	Cl 体(主生成物)
4	Et	$\text{AlEt}_2\text{Cl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	3hr	複数混合物
5	Et	$\text{VCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20hr	Cl 体+2a
6	Et	$\text{LiClO}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20hr	反応進行せず
7	Et	$\text{ZnCl}_2$	THF	20hr	Cl 体+2a
8	Et	$\text{ZrCl}_4$	THF	20hr	原料を含む複数混合物
9	Et	$\text{AlCl}_3$	THF	20hr	複数混合物
10	Et	$\text{AlEt}_2\text{Cl}$	THF	20hr	原料を含む複数混合物
11	Et	$\text{VCl}_3$	THF	20hr	反応進行せず
12	Et	$\text{LiClO}_4$	THF	20hr	反応進行せず
13	Et	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1.0eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	7hr	3a : 83.4%, 4a : 0%
14	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1.0eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	10hr	3a : 84.9%, 4a : 0%

Cl 体:



【 0 0 6 3 】

【表 2】



No	ルイス酸	反応時間	結果
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	24hr	反応進行せず
2	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	24hr	反応進行せず
3	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	12hr	複数混合物
4	$\text{Al}_2\text{O}_3$	24hr	3a : 微量, 4a : 19.2%
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	8hr	3a : 33.7%, 4a : 微量
6	$\text{La}(\text{OTf})_3$	24hr	3a : 23.7%, 4a : 微量
7	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	24hr	3a : 81.3%, 4a : 0%
8	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10hr	3a : 95.3%, 4a : 0%

10

## 【 0 0 6 4 】

20

表 1 及び表 2 から分かるように、ルイス酸の中でもトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム又はトリフルオロメタンスルホン酸イットリビウムを用いた時のみ目的物 ( 3 a ) が高収率で得られ、本発明の製造法は、非常に優れた方法といえる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 荒木 崇彰  
東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 - 3 0 7

(72)発明者 山崎 行由  
東京都東村山市本町 1 - 1 2 - 1 3 - 4 0 6

(72)発明者 渋谷 公幸  
埼玉県所沢市上新井 7 2 9 - 1 - 4 0 3

審査官 松本 直子

(56)参考文献 特開平 0 4 - 0 3 6 1 9 5 ( J P , A )  
Chemistry Letters , 1 9 8 6 年 , 1565-1568  
J. Am. Chem. Soc. , 2 0 0 2 年 , Vol.124 , p.9964-9965  
Chem. Pharm. Bull. , 1 9 7 0 年 , Vol.18, No.10 , p.2028-2037

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 67/317

C07C 69/675

C07C 319/14

C07C 323/52

C07B 53/00

C07B 61/00

CAPLUS/CASREACT/REGISTRY(STN)