

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4109446号  
(P4109446)

(45) 発行日 平成20年7月2日(2008.7.2)

(24) 登録日 平成20年4月11日(2008.4.11)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07C 213/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 213/10
<b>C07C 213/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 213/08
<b>C07C 215/44</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 215/44
<b>C07B 57/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07B 57/00 360

請求項の数 18 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2001-360835 (P2001-360835)
(22) 出願日	平成13年11月27日 (2001.11.27)
(65) 公開番号	特開2003-160546 (P2003-160546A)
(43) 公開日	平成15年6月3日 (2003.6.3)
審査請求日	平成16年8月30日 (2004.8.30)

(73) 特許権者	595137941 タマ化学工業株式会社 埼玉県八潮市大字新町29番地
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(72) 発明者	五十嵐 喜雄 埼玉県八潮市新町29番地 タマ化学工業 株式会社内
(72) 発明者	延嶋 浩文 埼玉県八潮市新町29番地 タマ化学工業 株式会社内

最終頁に続く

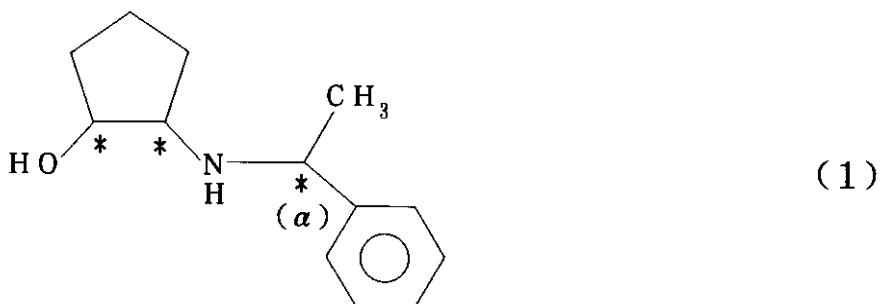
(54) 【発明の名称】ジアステレオ異性体として純粹なトランス-2-[ $(\alpha$ -メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式(1)

【化 1】



10

(式中、 - 位の絶対配置は個別に R 配置または S 配置であるものとする)

で表される、トランス-2-[ $(\alpha$ -メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールの二つのジアステレオマーの混合物を、溶媒中でコハク酸と反応させて両ジアステレオマーのコハク酸塩を生成させ、溶媒からこのジアステレオマーのコハク酸塩の混合物中の難溶性の塩を析出させ、ついで固相のジアステレオマーのコハク酸塩の難溶性の塩と、ジアステレオマーのコハク酸塩の易溶性の塩を主成分とする液相とを固液分離することからなる、トランス-2-[ $(\alpha$ -メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩の製

20

造方法。

**【請求項 2】**

コハク酸塩の生成、難溶性の塩の析出、および固液分離を、水、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよびこれらの二つ以上の混合物からなる群から選ばれる溶媒中で行うことを特徴とする、請求項1記載の製造方法。

**【請求項 3】**

コハク酸塩の生成、難溶性の塩の析出、および固液分離を、2 - プロパノール中で行うことを行うことを特徴とする、請求項1または2記載の製造方法。

**【請求項 4】**

使用するトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールのジアステレオマー混合物が、トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールのジアステレオマー混合物であり、得られる難溶性のトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする請求項1ないし3記載の製造方法。

**【請求項 5】**

使用するトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールのジアステレオマー混合物が、トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールのジアステレオマー混合物であり、得られる難溶性のトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が ( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする請求項1ないし3記載の製造方法。

**【請求項 6】**

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩を水、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよびこれらの二つ以上の混合物からなる群から選ばれる溶媒を用いて再結晶することを特徴とする、ジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩の製造方法。

**【請求項 7】**

再結晶を2 - プロパノール中で行うことを行うことを特徴とする、請求項6記載の製造方法。

**【請求項 8】**

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が、( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項6または7記載の製造方法。

**【請求項 9】**

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項6または7記載の製造方法。

**【請求項 10】**

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩を塩基性条件下で処理することからなるトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールの製造方法。

**【請求項 11】**

ジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩を塩基性条件下で処理することからなるジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペントノールの製造方法。

**【請求項 12】**

使用する塩基が、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム

10

20

30

40

50

、炭酸水素カリウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群から選ばれる請求項 10 または 11 記載の製造方法。

【請求項 13】

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が (1R, 2R) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項 10 ないし 12 記載の製造方法。

【請求項 14】

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が (1S, 2S) - トランス - 2 - [ (S) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項 10 ないし 12 記載の製造方法。 10

【請求項 15】

ジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が、(1R, 2R) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項 11 または 12 記載の製造方法。

【請求項 16】

ジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩が、(1S, 2S) - トランス - 2 - [ (S) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩であることを特徴とする、請求項 11 または 12 記載の製造方法。 20

【請求項 17】

(1R, 2R) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩。

【請求項 18】

(1S, 2S) - トランス - 2 - [ (S) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化学合成中間体として、殊に医薬合成中間体として有用な、ジアステレオ異性体として高純度のトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノールの工業的製造方法と、この方法で得られる新規な化合物 (1R, 2R) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩および (1S, 2S) - トランス - 2 - [ (S) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール・コハク酸塩に関する。 30

【0002】

【従来の技術】

ジアステレオ異性体として高純度のトランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノールの製造方法としては、例えば、トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノールのジアステレオマー混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、(1R, 2R) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール、および (1S, 2S) - トランス - 2 - [ (R) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノールの二種のジアステレオマーに分離する方法 (L. E. Overman, S. Sugai, J. Org. Chem., 50, 4154(1985)) が提案されている。しかしながら、この方法はカラムクロマトグラフィーを用いているため、各ジアステレオマーを工業的に大量に取得する方法として難点がある。 40

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従って、トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントノール(ただし、位の絶対配置は、個別に、R 配置または S 配置である)の各ジアステレオマーを高純

10

20

30

40

50

度で簡便かつ高収率で製造する方法の解明が求められている。

**【0004】**

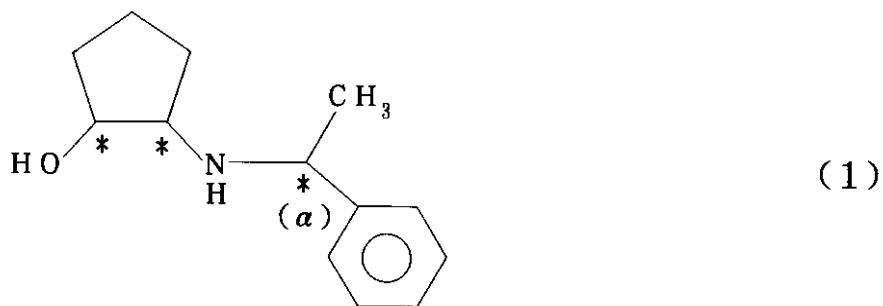
**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、トランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール（ただし、 $\alpha$ -位の絶対配置は、個別に、R配置またはS配置である）の各ジアステレオマーの工業的製造方法を鋭意研究した結果、トランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールを溶媒中でコハク酸と処理してコハク酸塩を形成させると、特定の立体配置のトランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩が他の立体配置のトランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩とは溶媒に対する異なった溶解度を示すことから、かかる溶解度挙動に基づき両者を分離してジアステレオ異性体として純粋なトランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールを得ることが出来ることが見いだして本発明を完成させた。  
10

**【0005】**

すなわち、本発明は次の一般式（1）

**【化2】**



20

（式中、 $\alpha$ -位の絶対配置は個別にR配置またはS配置であるものとする）  
で表される、トランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールの二つのジアステレオマーの混合物を、溶媒中でコハク酸と反応させて両ジアステレオマーのコハク酸塩を生成させ、溶媒からこのジアステレオマーのコハク酸塩の混合物中の難溶性の塩を析出させ、ついで固相のジアステレオマーのコハク酸塩の難溶性の塩と、ジアステレオマーのコハク酸塩の易溶性の塩を主成分とする液相とを固液分離することからなる、  
30 トランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩の製造方法に関する。

**【0006】**

より具体的には本発明は、例えば、トランス-2-[（R）-(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールの両ジアステレオマーの混合物の場合は、これをコハク酸と溶媒中で反応させて両ジアステレオマーの塩を形成させる場合、難溶解性塩として（1R, 2R）-トランス-2-[（R）-(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩が析出し、一方易溶解性塩として（1S, 2S）-トランス-2-[（R）-(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩は易溶解性塩として液相にとどまるので、両者を固液分離することにより両ジアステレオマーのコハク酸塩を分離することが出来、かくして、ジアステレオ異性体として高純度のトランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩（ただし、 $\alpha$ -位の絶対配置は個別にR配置またはS配置である）の各ジアステレオマーを得ることができる。得られたコハク酸塩のそれぞれは、酸、アルカリ、イオン交換樹脂などとの処理による解塩によって、遊離のアルコール体に変換することができる。  
40

**【0007】**

**【発明の実施の態様】**

本発明において製造しようとする対象の、トランス-2-[(-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマーには、（1R, 2R）-トランス-2-[(-

30

40

50

R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール、( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールおよび( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールの四種があり得る。

#### 【 0 0 0 8 】

例えば、はじめの二種のジアステレオマーは、L. E. Overman, S. Sugai, J. Org. Chem., 50, 4154(1985) に記載の方法により、シクロペニテンオキシドと( R ) - ( - メチルベンジルアミンとの反応により混合物として得られる。

#### 【 0 0 0 9 】

一方、あの二種のジアステレオマーは、同様にシクロペニテンオキシドと( S ) - ( - メチルベンジルアミンとの反応により混合物として得られる。

本発明はこのようにして得られた二種のジアステレオマーの混合物から単一のジアステレオマーを取得する方法を提供するものである。

#### 【 0 0 1 0 】

一般に、二種のジアステレオマーはそれぞれ物理化学的性質が異なる場合があり、前記したL. E. Overmanらは、シリカゲルへの吸着性の差異を利用してクロマトグラフィーで分離を行った。しかしながら、前述したようにこの方法はおよそ工業的な方法とは言い難い。本発明者らは、二種のジアステレオマーがアミン化合物であることに着目し、ある種の塩を生成させる場合、それぞれのジアステレオマーの立体構造の差異が、生成する塩の立体構造を支配することにより、溶媒に対する溶解度に差異が生ずる可能性に着目し、かかるアプローチからの二種のジアステレオマーの混合物から単一のジアステレオマーの取得方法を検討したのである。

#### 【 0 0 1 1 】

そして鋭意研究の結果、工業的に安価に入手可能なコハク酸を用いて、トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールをそのコハク酸塩とすることにより、二種のジアステレオマーの混合物から単一のジアステレオマーが溶解度の差異によって分別取得可能であることを見いだしたのである。 すなわち、例えば( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールとの二種のジアステレオマー混合物の場合、選択された溶媒中でコハク酸との塩生成反応を行い、引き続き選択された溶媒中で難溶性の塩として( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩を析出させ、固液分離してこれを取り出した。母液部からは易溶性の塩の( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩を主要成分とするシロップ状の生成物を得た。

#### 【 0 0 1 2 】

他方、( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールとの二種のジアステレオマー混合物の場合、同様に選択された溶媒中でコハク酸との塩生成反応を行い、引き続き選択された溶媒中で難溶性の塩として( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩を析出させ、固液分離してこれを取り出した。母液部からは易溶性の塩の( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩を主要成分とするシロップ状の生成物を得た。

#### 【 0 0 1 3 】

塩生成に供する二種のジアステレオマーの混合物は、等量混合物だけではなく、いずれか一方のジアステレオマーを過剰に含む混合物であってもよい。

トランス - 2 - [ ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールの二種のジアステレオマーの分離は次の手順と条件で行うのが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0014】

コハク酸は、溶媒中でジアステレオマー混合物1モルに対して1.0～5.0モル、好ましくは1.0から2.0モルと接触させて塩を作る。この場合、コハク酸1モルに対してアミノアルコールが1モル反応して生成する塩(酸性塩)と、コハク酸1モルに対してアミノアルコールが2モル反応して生成する塩(中性塩)が有り得る。本発明の目的を達成するためには酸性塩の生成が好ましい。したがってコハク酸の使用量は、ジアステレオマー混合物に対して1.0モル以上が好ましい。さらに、コハク酸とジアステレオマーの接触方法はいくつか有り得るが、つねにコハク酸過剰の状態で接触させることが好ましい。具体的には、コハク酸溶液へのジアステレオマー混合物の添加、もしくは添加速度を制御しての溶媒中へのコハク酸とジアステレオマー混合物の同時添加が好ましい添加方法である。塩生成に用いる溶媒としては種々の溶媒の使用が可能で、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が好ましく、2-プロパノールが好適に用いられる。これらの溶媒は単独で用いても、混合して用いても差し支えない。

10

## 【0015】

晶析に用いる溶媒としても種々の溶媒の使用が可能で、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が好ましく、2-プロパノールが好適に用いられる。これらの溶媒は単独で用いても、混合して用いても差し支えない。

20

## 【0016】

塩生成に用いる溶媒と晶析に用いる溶媒とは、溶媒の種類および組成が異なっていても、同一であっても差し支えない。塩生成に用いる溶媒に対する塩の溶解度が大きい場合は塩生成後に溶解度の小さい溶媒に置換した後に、晶析、固液分離することが可能であるし、塩生成に用いる溶媒に対する塩の溶解度が小さい場合は塩生成後に溶解度の大きい溶媒に置換した後晶析、固液分離することも可能である。

## 【0017】

晶析前においては、両ジアステレオマーのコハク酸塩が完全に溶解していることが好ましい。完全溶解のためには、使用する溶媒量、溶解温度を適宜選択することができる。使用する溶媒にもよるが、溶媒量が多くなるとジアステレオマーの純度が向上するが収率は低下し、溶媒量が少なくなるとジアステレオマーの純度が低下するのが一般的である。

30

## 【0018】

ジアステレオマー混合物のコハク酸塩の均一溶液からの難溶性塩の晶析は、一般的な方法で可能である。難溶性塩の濃度が、飽和溶解度以上の系(いわゆる過飽和)において晶析が生じにくい場合に、急激な晶析が生じると、結晶中の所望のジアステレオマーの純度が低下する、このような場合、ジアステレオマー純度の高い結晶を種晶として予め添加し、晶析を開始することが有効である。

## 【0019】

固液分離の温度は各ジアステレオマーの収率とジアステレオマーの純度に影響する。高い温度での固液分離は、ジアステレオマー純度が向上するが収率が低下し、また低い温度での固液分離は、収率は向上するがジアステレオマー純度が低下するのが一般的である。

40

## 【0020】

各ジアステレオマーのコハク酸塩のジアステレオマー純度は使用目的により選択できる。高いジアステレオマー純度の塩、またはジアステレオ異性体として純粋な塩を所望の場合は、再結晶により取得が可能である。再結晶のための溶媒としては種々に溶媒の使用が可能であるが、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が好ましく、2-プロパノールが好適に用いられる。これらの溶媒は単独で用いても、混合して用いても差し支えない。

## 【0021】

各ジアステレオマーのコハク酸塩のジアステレオマー純度は、後述するような条件で処理することにより、分析して決定できる。

50

## 【0022】

かくして得られたジアステレオマーのコハク酸塩にはこれを適当な方法で解塩する方法、すなわち、酸、アルカリ、イオン交換樹脂を用いる方法などが適用できる。例えば、ジアステレオマーのコハク酸塩をアルカリ溶液を添加して解塩した後、ジクロロメタン等の有機溶媒で抽出すると、目的とする遊離のジアステレオマーは有機層に抽出されるので、抽出液を濃縮することにより、目的とするジアステレオマー化合物を得ることができる。使用するアルカリは、該アミノアルコールの塩基性よりも大きい塩基性を有するものが好ましく、有機塩基、無機塩基のいずれの使用も可能である。しかしながら後工程の容易なことから無機塩基の使用が好ましい。使用する無機塩基は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

10

## 【0023】

本発明で得られた各ジアステレオマーは、用途によりそのまま使用することも可能である。また、 $(1R,2R)$ -メチルベンジル基を除去することにより、対応する立体配置を有するエナンチオマーへと誘導可能である。例えば $(1R,2R)$ -トランス-2-[ $(R)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール、あるいは $(1R,2R)$ -トランス-2-[ $(S)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールは $(1R,2R)$ -トランス-2-アミノシクロペンタノールに誘導できる。一方、 $(1S,2S)$ -トランス-2-[ $(R)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール、あるいは $(1S,2S)$ -トランス-2-[ $(S)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールは、 $(1S,2S)$ -トランス-2-アミノシクロペンタノールに誘導できる。これらのエナンチオマーは、化学合成中間体として、殊に医薬合成中間体として有用である。

20

## 【0024】

## 【実施例】

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

本実施例におけるジアステレオマー比は、以下の液体クロマトグラフィー条件で決定した。

カラム：C A P C E L P A C K C - 1 8 (4.6mm × 150mm) (資生堂製)

移動層：A液；1% (w/v) 酢酸アンモニウム水溶液 (酢酸を加えてpH4.7に調整)

30

B液；アセトニトリル

A液：B液 = 90 : 10 (v/v)

流速：1.0ml/min

検出：UV 254nm

温度：40

## 【0025】

## 実施例 1

100mlの4つ口反応フラスコに還流コンデンサー、温度計を取り付け、2-プロパノール8mlを装入した。ついで、コハク酸0.67g (5.65mmol)を加え、かき混ぜながら加熱すると、50で完全に溶解した。 $(1R,2R)$ -トランス-2-[ $(R)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールと $(1S,2S)$ -トランス-2-[ $(R)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマー混合物(ジアステレオマー比=54.5:45.5)1.16g (5.65mmol)を2-プロパノール(6ml)に溶解した液を調製した。上記コハク酸の2-プロパノール溶液に、上記ジアステレオマー混合物の2-プロパノール溶液を65~70で滴下して加えた。得られた淡黄色透明な溶液のpHは4~5であった。放冷しながら20分かき混ぜても結晶の析出は認められなかったが、氷水で冷却したところ、結晶が析出した。内温5で析出結晶を減圧濾過し、2-プロパノール(1ml)で結晶を洗浄した。湿潤結晶を減圧乾燥して、白色結晶の、トランス-2-[ $(R)$ - $(-$ メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩0.65g (収率：35.5%)を得た。この塩の $(1R,2R)$ -トランス

40

50

- 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 71.8 : 28.2 であった。

一方、結晶化後の母液を濃縮して、微黄褐色シロップ 1.16 g ( 収率 : 63.4 % ) を得た。

#### 【 0026 】

##### 実施例 2

実施例 1 で得られたコハク酸塩 0.62 g を 2 - プロパノール ( 4 ml ) から再結晶すると、白色結晶のトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩 0.09 g を得た。この塩の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 90.3 : 9.7 であった。

再結晶後の母液を濃縮して白色結晶のトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩 0.60 g を得た。この塩を 2 - プロパノール ( 2 ml ) から再結晶して、白色結晶のトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩 0.16 g を得た。この塩の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 92.4 : 7.6 であった。

この再結晶母液を濃縮して、微黄色半結晶 0.29 g を得た。

#### 【 0027 】

##### 実施例 3

実施例 1 で得られたトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩のシロップ 1.16 g ( 3.59 mmol ) と、実施例 2 で得られたトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール・コハク酸塩の半結晶 0.29 g ( 0.90 mmol ) を合体し、水 ( 6 ml ) に溶解した。室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 5.1 g ( 10.2 mmol ) を加えて pH を 10 ~ 11 に調整した。ジクロロメタン ( 10 ml ) で抽出し、さらに水層をジクロロメタン ( 5 ml ) で抽出した。抽出層を硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧濃縮し、淡黄色シロップ状のトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノール ( 収率 : 70.0 % ) を得た。( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 44.2 : 55.8 であった。

#### 【 0028 】

##### 実施例 4

200 ml の 4 つ口反応フラスコに還流コンデンサー、温度計を取り付け、2 - プロパノール 30 ml を装入した。コハク酸 5.33 g ( 45.2 mmol ) を加え、かき混ぜながら 65 に加熱したところコハク酸は溶解した。( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと ( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー混合物 ( ジアステレオマー比 = 50.0 : 50.0 ) 8.34 g ( 34.3 mmol ) を 2 - プロパノール ( 10 ml ) に室温で溶解し、この溶液を 45 ~ 60 で上記のコハク酸の 2 - プロパノール溶液に滴下して加えた。放冷しながらかき混ぜを行い室温まで冷却した。結晶の析出は認められなかったが、実施例 2 で得られたコハク酸塩の結晶 [ ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル ) アミノ ] シクロペニタノールのジアステレオマー比が 92.4 : 7.6 であるもの ] を種晶として微量加え、室温でかき混ぜたところ、10 分後に結晶の析出が始まった。室温で 30 分かき混ぜた後、冷却し、5 で 1 時間かき混ぜた。析出結晶を減圧濾過し、結晶を 2 - プロパノール ( 4 ml ) で洗浄

10

20

30

40

50

した。湿潤結晶を減圧乾燥して、白色結晶の、トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩 5.60 g ( 収率 : 41.4 % ) を得た。この塩の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー比は 98.3 : 1.7 であった。

減圧濃縮後の母液を濃縮し、淡黄色シロップのトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩 6.5 g ( 収率 : 58.6 % ) を得た。この塩の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー比は 18.9 : 81.1 であった。 10

### 【 0029 】

#### 実施例 5

実施例 4 の前半で得られた、トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩 3.68 g を 2 - プロパノール ( 10 ml ) から再結晶し、白色結晶のトランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩 3.26 g ( 再結晶収率 : 88.6 % ) を得た。この塩の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー比は > 99.5 : < 0.5 であり、ジアステレオ異性体として純粹な ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩であった。融点 : 127 ~ 130 。 IR ( KBr , cm<sup>-1</sup> ) : 3406 , 2966 , 2832 , 1700 , 1647 。 20

### 【 0030 】

#### 実施例 6

実施例 5 で得られたジアステレオ異性体として純粹な ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール・コハク酸塩 1.0 g ( 3.09 mmol ) を水 ( 5 ml ) に溶解し、室温で、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.25 g ( 6.5 mmol ) を滴下して加え、pH を 10 に調整した。ジクロロメタン ( 10 ml ) で 2 回抽出し抽出層を飽和食塩水 ( 5 ml ) で洗浄後に硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタン溶液を減圧下に濃縮し、無色透明液体の ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノール 0.62 g ( 収率 : 98.4 % ) を得た。これを室温で放置すると結晶化した。融点 : 74 ~ 76 。 ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと、( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー比は > 99.5 : < 0.5 であり、ジアステレオ異性体として純粹な ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( R ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールであった。 30

### 【 0031 】

#### 実施例 7

200 ml の 4 つ口反応フラスコに還流コンデンサー、温度計を取り付け、2 - プロパノール 30 ml を装入した。コハク酸 5.33 g ( 45.2 mmol ) を加え、かき混ぜながら 65 に加熱したところコハク酸は溶解した。 ( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと ( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー混合物 ( ジアステレオマー比 = 50.0 : 50.0 ) 8.34 g ( 34.3 mmol ) を 2 - プロパノール ( 10 ml ) に室温で溶解し、この溶液を 50 ~ 60 で上記のコハク酸の 2 - プロパノール溶液に滴下して加えた。放冷しながらかき混ぜを行い室温まで冷却した。結晶の析出は認められなかったが、コハク酸塩の結晶 [ ( 1 S , 2 S ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールと、( 1 R , 2 R ) - トランス - 2 - [ ( S ) - ( - メチルベンジル) アミノ ] シクロペントナノールのジアステレオマー比 40

が 93.2 : 6.8 であるもの] を種晶として微量加え、室温でかき混ぜたところ、約 5 分後に結晶の析出が始まった。室温で 30 分かき混ぜた後、冷却し、5°で 1 時間かき混ぜた。析出結晶を減圧濾過し、結晶を 2 - プロパノール (4 ml) で洗浄した。湿潤結晶を減圧乾燥して、白色結晶の、トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩 6.7 g (収率: 42.2%)を得た。この塩の (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールと、(1R, 2R) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 98.0 : 2.7 であった。

減圧濃縮後の母液を濃縮し、淡黄色シロップのトランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩 6.3 g (収率: 57.8%)を得た。  
10 この塩の (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールと、(1R, 2R) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は 19.1 : 80.9 であった。

#### 【0032】

##### 実施例 8

実施例 7 の前半で得られた、トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩 3.68 g を 2 - プロパノール (10 ml) から再結晶し、白色結晶のトランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩 3.16 g (再結晶収率: 85.9%)を得た。この塩の (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールと、  
20 (1R, 2R) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は > 99.5 : < 0.5 であり、ジアステレオ異性体として純粋な (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩であった。融点: 127 ~ 130°。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3406, 2966, 2832, 1700, 1647。

#### 【0033】

##### 実施例 9

実施例 8 で得られたジアステレオ異性体として純粋な (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノール・コハク酸塩 1.0 g (3.09 mmol) を実施例 6 と同様に処理し、無色透明液体の (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールを定量的に得た。  
30 (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールと、(1R, 2R) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールのジアステレオマー比は > 99.5 : < 0.5 であり、ジアステレオ異性体として純粋な (1S, 2S) - トランス - 2 - [(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペニタノールであった。

---

フロントページの続き

(72)発明者 大川 真樹  
埼玉県八潮市新町29番地 タマ化学工業株式会社内

審査官 関 美祝

(56)参考文献 特開平07-145168(JP,A)  
特開平04-224578(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 213/08  
C07C 213/10  
C07C 215/44  
C07B 57/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)