

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-161749

(P2004-161749A)

(43) 公開日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 241/04</b>	C O 7 D 241/04	4 H 0 0 6
// <b>C07B 53/00</b>	C O 7 B 53/00	4 H 0 3 9
<b>C07B 61/00</b>	C O 7 B 61/00	
<b>C07M 7:00</b>	C O 7 M 7:00	
		G 3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2003-338928 (P2003-338928)	(71) 出願人	000187046 東レ・ファインケミカル株式会社 千葉県浦安市美浜一丁目8番1号
(22) 出願日	平成15年9月30日 (2003. 9. 30)	(74) 代理人	100104950 弁理士 岩見 知典
(31) 優先権主張番号	特願2002-310132 (P2002-310132)	(72) 発明者	森本 正雄 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ・ファインケミカル株式会社スペシャル ティケミカル研究室内
(32) 優先日	平成14年10月24日 (2002. 10. 24)	(72) 発明者	佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ・ファインケミカル株式会社スペシャル ティケミカル研究室内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性含窒素化合物の製造方法

## (57) 【要約】

【課題】 光学活性酒石酸を分割剤に用いた光学分割により取得した光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩から、高収率で光学活性含窒素化合物を回収する方法を創出する。

【解決手段】 光学活性酒石酸を分割剤に用いた光学分割により取得した光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を、水酸化カルシウムに代表されるアルカリ土類金属の水酸化物を、好ましくは、塩に含まれる光学活性酒石酸に対して1.0～1.5モル倍量用いて解塩し、光学活性酒石酸を難溶性の塩として除去することで、簡便かつ高収率で光学活性含窒素化合物を製造する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸からなる水溶性の塩を解塩する際に、50重量%以上の水を含む溶媒中において、アルカリ土類金属の塩を用いることを特徴とする光学活性含窒素化合物の製造方法。

## 【請求項 2】

光学活性含窒素化合物が環状化合物であり、かつ、環を構成する原子の1個または2個が窒素原子であることを特徴とする請求項1記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

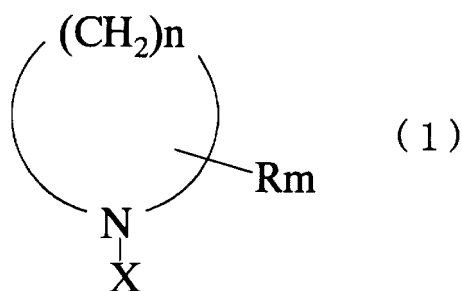
## 【請求項 3】

光学活性含窒素化合物の環員数が、4～7であることを特徴とする請求項2記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。 10

## 【請求項 4】

光学活性含窒素化合物が、一般式(1)

## 【化 1】



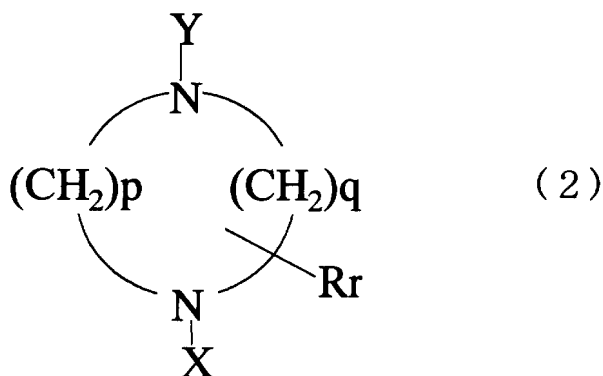
20

(式中、Rは、i)炭素数1～4のアルキル基、ii)炭素数1～4のアルコキシ基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)ハロゲン基、vi)カルボキシ基、vii)カルバモイル基、viii)アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基、ix)水酸基、x)アミノ基、xi)アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルアミノ基を示し、式中、Xは、i)水素原子、ii)炭素数1～4のアルキル基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)アシル基、vi)アルキルオキシカルボニル基、vii)アリアルオキシカルボニル基を示す。さらに、nは3～6の整数であり、且つ、mは1～nを満たす整数を示す。ただし、mが2以上の場合、複数存在するRが同一であっても、また異なってもよい。)で表されることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。 30

## 【請求項 5】

光学活性含窒素化合物が、一般式(2)

## 【化 2】



40

50

(式中、Rは、i)炭素数1~4のアルキル基、ii)炭素数1~4のアルコキシ基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)ハロゲン基、iv)カルボキシ基、v)カルバモイル基、vi)アルキル基の炭素数が1~4のN-アルキルカルバモイル基、vii)水酸基、viii)アミノ基、ix)アルキル基の炭素数が1~4のN-アルキルアミノ基を示し、式中、XおよびYは、i)水素原子、ii)炭素数1~4のアルキル基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)アシル基、vi)アルキルオキシカルボニル基、vii)アリーロキシカルボニル基を示す。さらに、p、qは0 ≤ p, q ≤ 5および3 ≤ p + q ≤ 5を同時に満たす整数であり、式中、rは1 ≤ r ≤ p + qを満たす整数である。ただし、rが2以上の場合、複数存在するRが同一であっても、また異なっているてもよい。)で表されることを特徴とする請求項1~3のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

10

【請求項6】

一般式(2)におけるXおよびYが共に水素原子であり、かつp = q = 2、r = 1であることを特徴とする請求項5記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項7】

一般式(2)におけるRがメチル基であることを特徴とする請求項5または6記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項8】

溶媒が、80重量%以上の水を含んでいることを特徴とする請求項1~7のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

20

【請求項9】

アルカリ土類金属の塩が、アルカリ土類金属の水酸化物、ハロゲン化物、硫酸塩、炭酸塩のいずれかであることを特徴とする請求項1~8のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項10】

アルカリ土類金属の水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウムのいずれかであることを特徴とする請求項1~9のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項11】

アルカリ土類金属の水酸化物の使用量が、光学活性酒石酸に対して1.0~1.5モル倍であることを特徴とする請求項1~10のいずれか1項記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を解塩して光学活性含窒素化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

光学活性含窒素化合物は、種々の医薬中間体、農薬中間体などとして有用な化合物であるが、化学的に合成された含窒素化合物はラセミ体であり、光学活性体を得るには光学分割などの手法を駆使する必要がある。そこで有用な分割剤の一つは光学活性酒石酸であり、光学活性酒石酸を分割剤に用いた光学分割により得られた光学活性含窒素化合物は光学活性酒石酸と塩を生成していることが知られている。この塩から光学活性含窒素化合物を回収する方法は、アルカリ性水溶液中で有機溶媒により抽出する方法が公知である。具体的には、ジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の水酸化ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルやベンゼンなどの有機溶媒で抽出する方法(非特許文献1)やジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液したアミン層を分離し、アミン層の水分を水酸化ナトリウムなどで除去する操作を繰り返した後、蒸留する方法(非特許文献2)が報告されている。以上のように、公知技術で用いられる塩基は、いずれも

40

50

水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物である。

【0003】

光学活性酒石酸を用いて光学分割を行った後に、光学活性含窒素化合物を回収した公知文献記載の方法として、光学活性2-メチルピペラジンの製造方法が知られている。すなわち、(±)-2-メチルピペラジンと光学活性酒石酸を反応させて2-メチルピペラジン・モノ酒石酸塩を、2種のジアステレオマー塩として生成させ、それらの混合溶媒に対する溶解度差を利用して光学分割する方法である。こうして得た光学活性酒石酸との塩から光学活性2-メチルピペラジンを回収する方法としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムが一般的に用いられる。例えば、特許文献1および特許文献2では、水酸化ナトリウムを用いて(+)-2-メチルピペラジンを回収しているが、晶析工程から解塩工程までの通算の収率が57%と記載されているのみであり、解塩工程における収率に関する記載は見られない。また、でも、水酸化ナトリウムにより解塩を行った例が見られるが、ジアステレオマー塩に対して水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを4倍モル程度用いると良いとの記載があるだけで、実施例中に解塩工程における収率に関する記載はない。さらに、特許文献4では、ジアステレオマー塩に対して2.6倍モルの水酸化ナトリウムを用いて解塩を行い、減圧蒸留して(R)-2-メチルピペラジンを得ている。解塩工程から蒸留工程までの通算の収率が71.0%であり、仮に蒸留収率を90%と仮定した場合でも、解塩工程の収率は78.8%と満足できるものではない。

10

【0004】

一方、特許文献5では、水酸化カリウムを用いて解塩を行った例が報告されており、その使用量はジアステレオマー塩に対して0.89~14.4モル倍と幅広く実施しているが、解塩工程の収率が71~75%と低いものであった。

20

【0005】

また、光学活性2-メチルピペラジン・光学活性酒石酸の塩以外から光学活性含窒素化合物を単離する方法に関する公知例としては、光学活性アミンと光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩を、6~50重量%の水を含むアルコール溶液とアルカリ金属の水酸化物の存在下に接触せしめ、アルコール層から遊離アミンを単離する方法が知られている(特許文献6)。この特許の実施例から、光学活性2-メチルピペラジンとN-ベンゼンスルホニル-L-アスパラギン酸の塩または3-ヒドロキシピロリジンとp-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニンの塩から水分率7重量%のアルコール溶媒中で水酸化ナトリウムを加えて光学活性含窒素化合物を97%以上の高い回収率で回収している。しかし、この方法では、分割剤のN-ベンゼンスルホニル-L-アスパラギン酸、またはp-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニンをナトリウム塩として回収するため、解塩をアルコール溶媒中で実施するのが不可欠である。

30

【0006】

さらに、特許文献7では、光学活性アミンと光学活性酒石酸塩の結晶に対して5~40重量%の水を共存させたアルコール溶液中で無機アルカリを接触させて、光学活性酒石酸を無機アルカリ塩として回収する方法が報告されている。この方法の実施例によれば、光学活性ジアミノシクロヘキサンと光学活性酒石酸の塩、光学活性1,2-ジアミノプロパンと光学活性酒石酸の塩、および光学活性1-フェニルエチルアミンと光学活性酒石酸の塩を、水分率が4~14重量%のアルコール溶媒中において、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムにより解塩して、98%以上の高い回収率で光学活性含窒素化合物を回収している。この方法も、光学活性酒石酸をナトリウム塩あるいはカリウム塩として回収するため解塩をアルコール溶媒中で実施することが不可欠である。

40

【0007】

しかし、アルコール溶媒で実施する場合、経済的および環境的観点から、溶媒の回収が不可欠となり、また、リサイクルを繰り返した場合に不純物が副生する等の問題が懸念される。

【0008】

したがって、公知の技術では、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等に代表されるアル

50

カリ金属の水酸化物を用いて、光学活性酒石酸との塩から光学活性含窒素化合物の回収を実施した場合、水単独溶媒を用いた解塩工程における光学活性含窒素化合物の回収率は、いずれも80%未満であり、工業的に実施するのが困難であるのが実状である。

【特許文献1】特開平3-279375号公報

【特許文献2】特許3032547号公報

【特許文献3】特開平1-149775号公報

【特許文献4】特開2002-80459号公報

【特許文献5】特開2001-131157号公報

【特許文献6】特許3312459号公報

【特許文献7】特許3312454号公報

10

【非特許文献1】ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ, 81, 290 (1959)

【非特許文献2】カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー, 54, 2639, (1976)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

そこで、光学分割で取得した光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩から、高収率で光学活性含窒素化合物を回収する方法の創出が強く望まれていた。

【課題を解決するための手段】

20

【0010】

本発明者等は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を解塩することにより回収して成る光学活性含窒素化合物の製造方法について、鋭意検討を重ね本発明を完成させた。すなわち、本発明は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を解塩して光学活性含窒素化合物を回収する際に、含水溶媒中でアルカリ土類金属の塩を用いることを特徴とする光学活性含窒素化合物の製造方法である。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩から、光学活性含窒素化合物を高収率で回収することができる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0013】

本反応の具体的な方法を例示する。

【0014】

本発明で用いる光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩の合成は、一般的に、(±)-含窒素化合物と光学活性酒石酸を溶媒中で溶解または混合して生成させた、2種のジアステレオマー塩の溶解度差を利用して難溶性塩を結晶として濾別することで取得できる。詳細な方法は、公知文献記載の通りである(特開2002-80459号公報、特開2001-131157号公報、特許3032547号公報)。

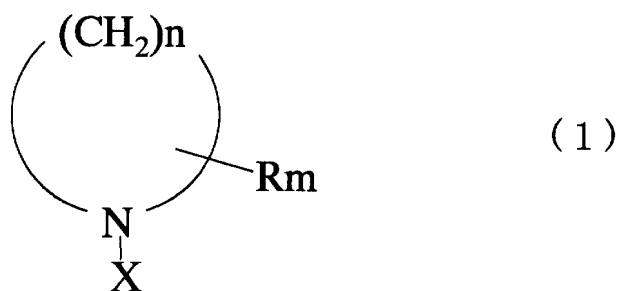
40

【0015】

光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩の合成に用いる(±)-含窒素化合物は、環を構成する原子の1個または2個が窒素原子である環状化合物が好ましく、より好ましくは、含窒素化合物の環員数が4~7であり、さらに好ましくは、一般式(1)

【0016】

## 【化 3】



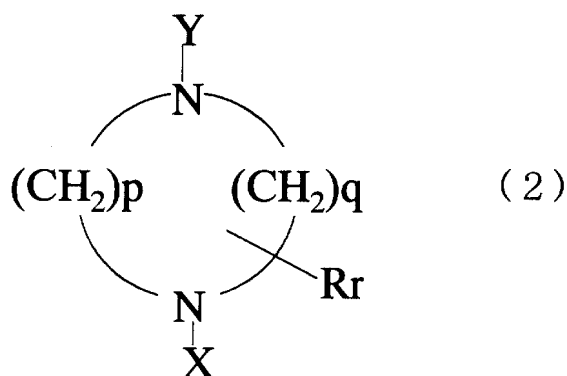
10

(式中、Rは、i)炭素数1~4のアルキル基、ii)炭素数1~4のアルコキシ基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)ハロゲン基、vi)カルボキシ基、vii)カルバモイル基、viii)アルキル基の炭素数が1~4のN-アルキルカルバモイル基、ix)水酸基、x)アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などのN-アルキルアミノ基を示し、式中、Xは、i)水素原子、ii)炭素数1~4のアルキル基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)アシル基、vi)アルキルオキシカルボニル基、vii)アリールオキシカルボニル基を示す。さらに、nは3~6の整数であり、且つ、mは1 ≤ m ≤ nを満たす整数を示す。ただし、mが2以上の場合、複数存在するRが同一であっても、また異なっている場合もよい。)で表される含窒素環状化合物、または一般式(2)

20

【0017】

## 【化 4】



30

(式中、Rは、i)炭素数1~4のアルキル基、ii)炭素数1~4のアルコキシ基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)ハロゲン基、vi)カルボキシ基、vii)カルバモイル基、viii)アルキル基の炭素数が1~4のN-アルキルカルバモイル基、ix)水酸基、x)アミノ基を示し、式中、XおよびYは、i)水素原子、ii)炭素数1~4のアルキル基、iii)フェニル基、iv)アラルキル基、v)アシル基、vi)アルキルオキシカルボニル基、vii)アリールオキシカルボニル基を示す。さらに、p、qは0 ≤ p, q ≤ 5および3 ≤ p + q ≤ 5を同時に満たす整数であり、式中、rは1 ≤ r ≤ p + qを満たす整数である。ただし、rが2以上の場合、複数存在するRが同一であっても、また異なっている場合もよい。)で表される含窒素環状化合物である。

40

【0018】

具体的には、Rが、水素原子、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、tert-ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などのアルコキシ基、フェニル基、o-トルイル基、m-トルイル基、p-トルイル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基などのフェニル基、ベンジル基、p-クロロフェニル

50

メチル基などのアラルキル基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基などのハロゲン基、カルボキシ基、カルバモイル基、N - メチルカルバモイル基、N - tert - ブトキシカルバモイル基などのN - アルキルカルバモイル基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などのN - アルキル置換アミノ基であり、特に好ましくは、水素原子、アルキル基、アラルキル基、水酸基、アミノ基である。一方、X、Yは、水素原子、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、tert - ブチル基などのアルキル基、フェニル基、o - トルイル基、m - トルイル基、p - トルイル基、p - クロロフェニル基、p - メトキシフェニル基などのフェニル基、ベンジル基、p - クロロフェニルメチル基などのアラルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシカルボニル基、エロキシカルボニル基、n - プロポキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールオキシカルボニル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、ベンジル基、アセチル基、tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などである。

10

## 【0019】

光学活性含窒素化合物は、液体、固体のいずれでもよく、固体は塊状のものから削り取ってペレット状にしたものまで各種の形状のものを用いることができる。また、光学活性酒石酸についても、天然品から合成品まで各種のものを用いることができ、D - 酒石酸、L - 酒石酸のいずれでも良い。含窒素化合物として2 - メチルピペラジンをを用いた場合、D - 酒石酸を用いて(±) - 2 - メチルピペラジンを光学活性モノ酒石酸の塩を形成させた場合、難溶性塩から(-) - 2 - メチルピペラジン、つまり(S) - 2 - メチルピペラジンとD - 酒石酸との塩を得ることができる。一方、L - 酒石酸を用いた場合は、同様にして(+) - 2 - メチルピペラジン、つまり(R) - 2 - メチルピペラジンとD - 酒石酸との塩を得ることができる。

20

## 【0020】

析出したジアステレオマー塩は濾過操作により、母液中のジアステレオマー塩と容易に分離することができる。

## 【0021】

従来公知の方法では、結晶として単離したジアステレオマー塩は、水溶性の塩基によって解塩した後、トルエン、ベンゼン等の有機溶媒により遊離した光学活性2 - メチルピペラジンを抽出することで光学活性酒石酸から分離・回収することができる。ただし、この際、光学活性2 - メチルピペラジンは水に易溶性であるため抽出により回収した場合、回収率が80%未満となる。

30

## 【0022】

本発明で用いるアルカリ土類金属の塩は、特に制限されないが、アルカリ土類金属の水酸化物、ハロゲン化物、硫酸塩などで代表される。具体的には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウムなどの水酸化物、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ストロンチウム、塩化バリウムなどの塩化物、臭化マグネシウム、臭化カルシウム、臭化ストロンチウム、臭化バリウムなどの臭化物、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム、硫酸ストロンチウム、硫酸バリウムなどの硫酸塩、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウムなどの炭酸塩を挙げることができるが、好ましくは、水酸化物、塩化物、硫酸塩であり、特に好ましくは、水酸化物、硫酸塩であり、さらに好ましくは、水酸化物であり、特に好ましくは水酸化カルシウムである。水酸化カルシウムの形状に特に制限はなく、粉末状であっても、粒状であってもよく、また、水などのスラリー状のものを用いても良い。

40

## 【0023】

用いるアルカリ土類金属の塩の量は、一般に、解塩する光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩における光学活性酒石酸に対して0.5 ~ 3.0モル倍であり、好ましくは0.8 ~ 2.0モル倍であり、より好ましくは1.0 ~ 1.5モル倍である。

50

## 【0024】

次に、アルカリ土類金属の塩を添加する時期に特に制限はない。光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩の水溶液に添加しても良く、また、水酸化カルシウムの水スラリー中に光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を添加しても良い。また、アルカリ土類金属の塩の添加は、通常、0～90 の範囲で行われるが、操作性、安全性の点で室温付近で実施するのがよい。

## 【0025】

含窒素化合物が水に易溶性の場合、解塩は、通常、50重量%以上の水を含む溶媒中で実施することが必須であり、用いるの溶媒量は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩に対して1～10重量倍であり、好ましくは1～7重量倍であり、より好ましくは2～5重量倍である。溶媒の量が少なすぎると、解塩により発生する光学活性酒石酸のアルカリ土類金属塩のスラリー濃度が高すぎて攪拌不良となり、解塩が不十分となり危険があり、また、溶媒の量が多すぎると、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩の仕込量が減少するため生産効率の点で経済的に不利となる。

## 【0026】

一方、含窒素化合物が水に難溶性の場合、解塩により遊離した光学活性含窒素化合物を有機溶媒を用いて有機溶媒層側に抽出することができる。有機溶媒の具体例として、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、n-プロピルベンゼン、イソプロピルベンゼン、メシチレンなどの芳香族炭化水素類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-ノナン、n-デカンなどの脂肪族炭化水素類、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、メチルエチルケトン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類を挙げることができ、好ましくは、芳香族炭化水素類およびアルコール類である。この場合、抽出操作を繰り返すことで含窒素化合物の回収率を上げることができる。

## 【0027】

解塩は、通常、室温付近～100 の範囲で行われるが、好ましくは30～100 の範囲であり、より好ましくは50～100 の範囲である。温度が低すぎると、解塩が不十分となる危険がある。通常、解塩に要する時間は、1～24時間であり、長時間ほど解塩収率が高くなるが、生産性の点で不利となるため、通常、1～12時間の範囲で実施すると良い。

## 【0028】

本発明と従来技術の差を、水溶媒中、水酸化カルシウムを用いて解塩した場合を例に挙げて以下に明示する。

## 【0029】

本発明では、解塩工程の終了時には、下式に従って光学活性酒石酸を、難溶性の酒石酸カルシウムとして析出させ、光学活性含窒素化合物は母液中に存在する。

<本発明>

固体（光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩）+ 固体（水酸化カルシウム）

母液（光学活性含窒素化合物）+ 固体（光学活性酒石酸カルシウム）

一方、従来技術のように、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムで解塩した場合には、光学活性酒石酸はナトリウム塩またはカリウム塩として溶液中に存在する点が本発明と大きく異なる。

<従来技術>

固体（光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩）+ （水酸化ナトリウム水溶液）

溶液（光学活性含窒素化合物）+ 溶液（光学活性酒石酸ナトリウム）

以上のように、本発明は、光学活性酒石酸を難溶性塩として系外に除去できるため、光学活性含窒素化合物および光学活性酒石酸の回収が容易であり、工業的に非常に有意義で

10

20

30

40

50



ある。

【0030】

ここで、本発明の科学的根拠となる酒石酸金属塩の水に対する溶解度を示す。

【0031】

アルカリ土類金属の水酸化物を用いて解塩した場合に得られる酒石酸のアルカリ土類金属塩の溶解度は、酒石酸マグネシウム1.22% (26)、酒石酸カルシウム0.029% (25)、酒石酸ストロンチウム0.18% (25)、酒石酸バリウム0.028% (21)と、いずれも難溶性塩である。

【0032】

一方、アルカリ金属の水酸化物を用いて解塩した場合に得られる酒石酸のアルカリ金属塩の溶解度は、酒石酸ナトリウム30% (24)、酒石酸カリウム40% (15.6)と、易溶性塩である。

【0033】

したがって、アルカリ金属の水酸化物を用いた場合に発生する酒石酸のアルカリ金属塩は水に溶解するため、光学活性含窒素化合物と分離することは、水を50重量%以上含む溶媒中では事実上不可能である。

【0034】

一方、本発明のアルカリ土類金属の塩を用いた場合、光学活性含窒素化合物との分離が容易であることが分かる。

【0035】

本発明によれば、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩を、水を50重量%以上含む溶媒中において、アルカリ金属の塩を用いて解塩することにより、光学活性含窒素化合物を簡便、且つ高収率で回収することができる。

【0036】

以下に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0037】

光学活性2-メチルピペラジンを例に挙げて以下に説明する。

【0038】

解塩時に得られる母液中の光学活性2-メチルピペラジンの定量は、ガスクロマトグラフィー(GC)を用いた内標法によって実施した。分析条件は以下の通りである。

【0039】

機種	島津GC-14B		
カラム	NEUTRABOND-1	0.25mm	×60m
He流量	50ml/min		
COL温度	70 (10min.)	(+20 /min)	270 (10min.)
INJ温度	230		
DET温度	230		
DET	FID		
注入量	0.1μl		
内標	トリグライム		
保持時間	2-メチルピペラジン	10.2min.	
	トリグライム	17.3min.	

光学活性2-メチルピペラジンの光学純度の測定は、液体クロマトグラフィー(HPLC)により行い、R-体ピークとS-体ピークの面積比から算出した。S体が選択的に生成する場合は、次式にしたがって算出される。

【0040】

$$\text{光学純度 (\% ee)} = \frac{(\text{S体ピーク的面積値} - \text{R体ピーク的面積値})}{(\text{S体ピーク的面積値} + \text{R体ピーク的面積値})} \times 100$$

分析条件は以下の通りである。

10

20

30

40

50

## 【0041】

機種 島津 LC - 10 V p  
 カラム Mightysil RP18GP, 4.6 mm × 15 cm (関東化学)  
 移動相 0.03% アンモニア水 (酢酸で pH 4.7 に調製) / アセトニトリル  
           = 467 / 33 (v / v)  
 流量 1.0 ml / min  
 温度 40  
 検出器 UV (243 nm)

分析用サンプル調製法について説明する。光学活性 2 - メチルピペラジンと光学活性酒石酸の塩の場合、10 ml サンプル瓶に光学活性 2 - メチルピペラジン・光学活性酒石酸塩の結晶 0.3 g をとり、1 N 水酸化ナトリウム溶液 3 ml を加えて溶解させる。そこにクロロホルム 3 ml を加え、攪拌後に下層を 50 ml メスフラスコに採取し、アセトニトリルを用いて標線まで希釈する。その内の 0.3 ml を 5 ml サンプル瓶に採取し、0.8% 0'-p-ジトルオイル-L-酒石酸無水物溶液を加えて、50 の温浴中で 1 時間静置する。最後に 2% リン酸水 1 ml を加え、10 分間静置する。解塩後、母液中の光学活性 2 - ピペラジンの光学純度の場合、まず母液を濃縮し、濁り出したらクロロホルムで 2 回抽出する。その後は、光学活性 2 - メチルピペラジンと光学活性酒石酸の塩の場合と同様に処理する。

10

## 【0042】

## [実施例 1]

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた 200 ml 四つ口フラスコに、水 75 g を仕込み、さらに予め乾燥した (S) - 2 - メチルピペラジン・D - 酒石酸塩 25.1 g (= 0.100 モル, 2 - メチルピペラジンの光学純度 = 99.5% ee.) と純度 95% 水酸化カルシウム 7.8 g (= 0.100 モル) を添加した。そのスラリーを 70 ~ 80 まで昇温し、3 時間攪拌後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩を濾別して母液を取得した。

20

## 【0043】

母液中の GC 分析結果から、母液中には光学活性 2 - メチルピペラジン 9.2 g (= 0.0918 モル) が存在していることが分かった (収率 91.8%)。また、HPLC 分析結果から、(S) - 2 - メチルピペラジンの光学純度は、99.5% ee. であった。

30

## 【0044】

## [実施例 2]

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた 200 ml 四つ口フラスコに、水 75 g を仕込み、さらに予め乾燥した (S) - 2 - メチルピペラジン・D - 酒石酸塩 25.1 g (= 0.100 モル, 2 - メチルピペラジンの光学純度 = 99.3% ee.) と純度 95% 水酸化カルシウム 9.4 g (= 0.121 モル) を添加した。そのスラリーを 70 ~ 80 まで昇温し、3 時間攪拌後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩を濾別して母液を取得した。

## 【0045】

母液中の GC 分析結果から、母液中には光学活性 2 - メチルピペラジン 9.3 g (= 0.0928 モル) が存在していることが分かった (収率 92.8%)。また、HPLC 分析結果から、(S) - 2 - メチルピペラジンの光学純度は、99.3% ee. であった。

40

## 【0046】

## [実施例 3]

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた 1 L 四つ口フラスコに、水 300 g を仕込み、さらに予め乾燥した (S) - 2 - メチルピペラジン・D - 酒石酸塩 98.3 g (= 0.391 モル, 2 - メチルピペラジンの光学純度 = 99.4% ee.) と純度 95% 水酸化カルシウム 39.6 g (= 0.508 モル) を添加した。そのスラリーを 80 ~ 82 まで昇温し、3 時間攪拌後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩を濾別して母液を取得した。

50

## 【0047】

母液中のGC分析結果から、母液中には光学活性2-メチルピペラジン39.1g (= 0.390モル)が存在していることが分かった(収率99.8%)。また、HPLC分析結果から、(S)-2-メチルピペラジンの光学純度は、99.4% ee.であった。

## 【0048】

## [比較例]

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた100ml四つ口フラスコに、水50gを仕込み、さらに予め乾燥した(S)-2-メチルピペラジン・D-酒石酸塩25.1g (= 0.100モル, 2-メチルピペラジンの光学純度 = 99.4% ee.)を加え溶解させた。ここに、48重量%水酸化ナトリウム水溶液10.8g (= 0.130モル)を30~40 で加え、1時間攪拌した。そこに、トルエン50mlを加え、遊離した(S)-2-メチルピペラジンを抽出した。

10

## 【0049】

抽出液中のGC分析結果から、抽出液には光学活性2-メチルピペラジン7.8g (= 0.0779モル)が存在していることが分かった(収率77.9%)。また、HPLC分析結果から、(S)-2-メチルピペラジンの光学純度は、99.4% ee.であった。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0050】

本発明は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩から光学活性含窒素化合物を回収するのに応用されるが、その応用範囲が、これらに限られるものではない。

20

## フロントページの続き

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC81 BA06 BA29 BA32 BA36 BA37 BB31 BE11 BE12  
BE62 BE63  
4H039 CA71 CE20