

(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2006-306808

(P2006-306808A)

(43) 公開日 平成18年11月9日(2006.11.9)

(51) Int. Cl.

C07D 311/72

(2006.01)

F I

C07D 311/72

I O I

テーマコード (参考)

4C062

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2005-132913 (P2005-132913)

(22) 出願日 平成17年4月28日 (2005.4.28)

(71) 出願人 000004466

三菱瓦斯化学株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

(74) 代理人 100117891

弁理士 永井 隆

(72) 発明者 久古 陽一

新潟県新潟市太夫浜字新割182番地 三

菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内

(72) 発明者 飯田 昭文

新潟県新潟市太夫浜字新割182番地 三

菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内

(72) 発明者 日高 敏雄

新潟県新潟市太夫浜字新割182番地 三

菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内

Fターム(参考) 4C062 FF73

(54) 【発明の名称】 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】原料の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下で加水分解し、これを中和して6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を製造する際、固液分離性に優れた高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸結晶が得られる方法を確立する。

【解決手段】加水分解液に含まれる不溶物を除去した後、該処理液を特定の温度範囲で中和することにより、固液分離性に優れ、それ故に取り扱い性に優れた、極めて高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸結晶を製造し提供することが可能となる。

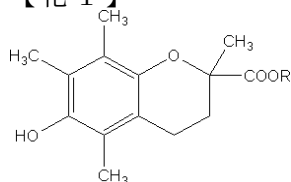
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸エステルを加水分解して 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸を製造する方法において、一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下で加水分解した後、該反応液中に含まれる不溶物を除去し、得られた処理液を 50～100℃の温度範囲で中和することを特徴とする、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の製造方法。

【化 1】



10

(1)

(但し、一般式 (1) における R は、アルキル基又はアリール基を表す。)

【請求項 2】

塩基性条件下での加水分解反応を 50～100℃の温度範囲で行う、請求項 1 に記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の製造方法。

20

【請求項 3】

塩基性条件下で加水分解した反応液中に含まれる不溶物の除去を 50～100℃の温度範囲で行う、請求項 1 又は 2 に記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の製造方法。

【請求項 4】

不溶物を除去した処理液を酸性溶液に加えて中和する、請求項 1～3 の何れかに記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の製造方法。

【請求項 5】

一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸エステルが 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸メチルである、請求項 1～4 の何れかに記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の製造方法。

30

【請求項 6】

請求項 1～5 の何れかに記載の方法で得られる 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸エステルを加水分解して、高純度の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸を工業的に製造する方法に関する。さらに詳しくは、原料の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下で加水分解し、得られた反応液から、固液分離性に優れた高純度の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸の結晶を安定的に得るための中和処理条件及びその中和処理条件によって得られた製造物に関する。

40

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸、取り分け高純度の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸はビタミン、又は消炎剤や抗アレルギー剤等の医薬品原料として極めて重要である。

【背景技術】

【0002】

50

クロマン化合物の製造方法を示した従来例としては、フェノール類、及び不飽和カルボニル化合物を出発原料とする多段階法（例えば、特許文献1参照）、フェノール類、ホルムアルデヒド類、及び不飽和化合物類を無触媒、又は酸若しくはアミンの存在下に反応させる方法（例えば、特許文献2, 3, 4参照）等がある。また、特許文献4の方法に従えば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸のエステルを得ることができる。

【0003】

ところで、本発明者らが、上記した特許文献1から4の方法を適用して6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを製造し、さらにこれを加水分解して6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸となす製造方法について検討したところ、加水分解後の中和条件が不適切であると、得られる6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の結晶が、ペースト状の極めて分離性の悪い結晶になってしまう事が判明した。この様な不具合が生じると、結晶分離に多大な労力と時間を要するばかりか、洗浄によって、付着母液やその中に含まれる無機塩類等の不純物を十分に除去できなくなるため、乾燥し難く粉立ちの多い低純度の結晶しか得られない。

10

【0004】

従って、原料の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルから高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を効率良く安定的に製造するためには、アルカリ加水分解後の中和条件を確立し、経済的に目的物を取得できるようにする必要がある。しかしながら、前記した操作上の問題を解決する具体的な方法及び高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を得るための詳細な技術は未だ開示されていない。

20

【0005】

【特許文献1】米国特許第4, 026, 907号明細書

【特許文献2】特開昭60-92283号公報

【特許文献3】特開平7-97380号公報

【特許文献4】特開2003-146981号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

本発明の目的は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルから、固液分離性に優れた高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を効率的に製造する為の、工業的に実施可能な製造方法及びそれによって得られた製品を提供する事にある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルから、高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を簡便に製造する方法について検討した結果、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下に加水分解した後、得られた反応液を中和することによって、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の結晶を析出させ取得する際、通常の中和条件ではペースト状の極めて分離性の悪い取り扱いづらい結晶しか得られないことが判明した。

40

【0008】

そこで、固液分離性に優れた高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸結晶が取得できる中和条件を明らかにすべく鋭意検討した結果、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを加水分解した後、該反応液中に含まれる不溶物を除去し、さらにこの不溶物を除去した反応液を、特定の温度範囲で中和することによって、沈降分離性に優れ、乾燥し易く、粉立

50

ちの少ない取り扱いに性に優れた、極めて高純度の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸結晶を得ることが可能となることを見出した。

【0009】

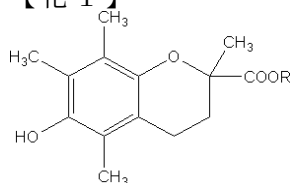
即ち、本発明は、原料の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下に加水分解した後、得られた反応液から固液分離性に優れた高純度の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の結晶を取得する為の、以下の (1) から (6) に示す製造方法及びそれによって得られた製造物に関する。

(1) 一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを加水分解して 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を製造する方法において、一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを塩基性条件下に加水分解した後、該反応液中に含まれる不溶物を除去し、得られた処理液を 50～100℃の温度範囲で中和することの特徴とする、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法。

10

【0010】

【化 1】



20

(1)

(但し、一般式 (1) における R は、アルキル基又はアリール基を表す。)

(2) 塩基性条件下での加水分解反応を 50～100℃の温度範囲で行う、(1) に記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法。

(3) 塩基性条件下で加水分解した反応液中に含まれる不溶物の除去を 50～100℃の温度範囲で行う、(1) 又は (2) に記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法。

30

(4) 不溶物を除去した処理液を酸性溶液に加えて中和する、(1)～(3) の何れかに記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法。

(5) 一般式 (1) で表される 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルが 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルである、(1)～(4) の何れかに記載の 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法。

(6) (1)～(5) の何れかに記載の方法で得られる 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸。

【発明の効果】

40

【0011】

簡便な方法で固液分離性に優れた結晶を安定的に得ることができる本発明の方法を用いることによって、再結晶等の精製工程を付加する事なく、医薬、農薬等の原料として有用なより純度の高い 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を経済的に製造し提供することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明で用いる原料は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルである。エステルのアルキル又はアリール基は、炭素数 1～24 迄の、ハロゲン若しくは水酸基等の官能基を置換基として有する事のある脂肪族又は芳香族

50

炭化水素が好ましい。エステル該炭化水素残基を具体的に挙げれば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-アミル、アリル、*n*-ヘキシル、*n*-オクチル、2-エチルヘキシル、ラウリル、ステアリル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル基等が好ましい例であり、特に好ましいのはメチル基及びエチル基である。

【0013】

次に、原料として6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを用いた場合を例にして説明する。原料となる6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルは可能な限り、純度が高く経済的なものを用いることが有利であることは言を待たないが、化学純度は90%以上である事が好ましく、その様な純度の原料は、下記の実施例1に示している既に本発明者等によって提案されている手法に依って製造する事が出来る。

10

【0014】

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの加水分解反応は、酸性条件下に行う事もできるが、比較的穏和な条件で効率よく加水分解できる点で、水溶媒中、塩基性条件下で行うことが好ましい。加水分解に用いる塩基は、弱塩基性から強塩基性の無機化合物又は有機化合物を用いる事が出来るが、反応性が良好で未反応物が残存し難い点から、強塩基性のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。特に好ましいのはKOHとNaOHである。加水分解に用いる塩基の量は、基質に対して1~5倍モルが好ましく、特に1~2倍モルが好ましい。

20

加水分解時の反応温度は50~100℃の範囲で行う事が好ましく、特に70~90℃の温度範囲で行う事がより好ましい。反応時間は0.1~6時間が好ましく、特に1~3時間で行うのがより好ましい。

【0015】

加水分解に用いる溶媒の量は、基質に対して2~10倍重量用いることが好ましく、3~5倍重量用いることがより好ましい。また、水と良く混ざり、基質を溶解し、反応に不活性な有機溶媒を添加する事で、反応をより円滑に進めることが出来る。そのような有機溶媒としては、例えば、アルコール、ニトリル類等が挙げられるが、基質の溶解性やエステル交換反応の恐れが無く、溶媒組成が複雑化しない点でメチルアルコールが特に好ましい。溶媒中に含まれる有機溶媒の水に対する割合は任意でよいが、水に対して0.1~1倍重量用いる事が好ましい。なお、有機溶媒を更に過剰に用いても大きな支障は無いが反応釜の使用効率、経済的な点から好ましくない。

30

【0016】

加水分解反応終了後、反応液中に含まれる不溶物を濾過等の分離手段によって除去する。不溶物は、原料中に含まれていた低溶解性の物質、反応中に生成した副生物、又は原料の未転化物等

によって構成されており、反応終了後、液中に含まれる不溶物を出来る限り取り除くことが重要である。この不溶物の除去操作は最終的に得られる製品純度に直結する為、必ず実施する必要がある。なお、不溶物の分離手段としては、一般的なデカンテーション、常圧濾過、減圧濾過、加圧濾過、及び遠心分離等の手段を用いることが出来るが、不溶物を分離除去することができれば特にこれらの方法に限定されるものではない。

40

不溶物を除去する際の液温は、上記加水分解の反応温度と同等の50~100℃の温度範囲

で行うことが好ましい。なおその際、冷却し過ぎると6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸のアルカリ塩が析出する場合があるので、それらが析出する温度よりも高い温度で行う事が好ましい。また、加水分解の反応温度に近い温度で不溶物を除去するのが不溶物の除去効率及び熱効率の面で有利である。

【0017】

このようにして不溶物を除去した後に反応液の中和を行う。中和には塩酸、硫酸、硝酸等の強酸性の鉱産、又は硫酸水素ナトリウムや硫酸水素カリウム等の弱酸の何れを用いて

50

も良い。硫酸水素ナトリウムや硫酸水素カリウム等の酸を用いる場合、酸に対して1～10倍量の水に溶解して用いるのが好ましい。

中和処理は50℃～100℃の温度範囲で行う事が好ましく、特に70～90℃の範囲が好ましい。50℃より温度が低い場合には、液全体がペースト状になる。このペーストを固液分離すると含液率が非常に高い結晶になるために、無機塩、又は不純物が残留し易くなり、得られる結晶の純度が低下する。一方、100℃よりも温度が高いと、目的物の変質により収率の低下をもたらす。また、新たな不純物の生成により結晶純度の低下が起こるなどの問題が発生し好ましくない。中和時の圧力は、通常、大気圧下に於いて行うが、必要に応じて加圧又は減圧下を実施しても良い。何れの操作に於いても可能であれば不活性ガス雰囲気下を実施する事が好ましい。

10

【0018】

中和の際の溶液の加え方は、不溶物を除去した処理液に中和用の酸性溶液を加えても、中和用の酸性溶液に処理液を加えても、また、処理液と酸性溶液を、水、又は水に有機溶媒を加えた混合溶液に加える方法の何れをとっても良いが、酸性溶液に処理液を加える方が、得られる結晶の白色度及び化学的純度がより高くなるので好ましい。

加え方としては、一度に入れることもできるが、1時間程の時間をかけて徐々に滴下するのが好ましい。有機溶媒としては水と良く混ざるアルコール、ニトリル類等が挙げられるが、加水分解反応の時に添加した溶媒と同じ物にすることが好ましい。

【0019】

本発明の方法を用いることによって、固液分離性に優れた結晶を安定的に得ることが可能となる。また、本発明によって得られる6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸は、従来技術で製造されるものに比べ純度が極めて高いので、付加的な再結晶等の精製操作を加えることなく、そのまま、ジアステレオマー法、不斉加水分解法、不斉エステル化法等の光学分割手段を用いて、優れた純度の光学活性6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸又は光学活性6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを得ることが可能となる。

20

【実施例】

【0020】

以下、本発明を実施例及び比較例を以てさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に依って限定されるものではない。

30

実施例 1

1) 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン（以下、TMHQ（トリメチルヒドロキノン）と記す）100g（0.657mol）、ホルマリン水溶液（ホルムアルデヒド37wt%、水56wt%、メタノール7wt%）110g、メチルメタクリレート330g（3.296mol）を1Lのステンレス製オートクレーブに入れ、180℃で3時間攪拌しながら反応させた。40℃まで冷却後、析出した結晶を濾過し、メタノール200gで2回リンスした。回収した結晶を乾燥して目的とする6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル（以下、CCMと記す）135g（CCMとして0.478mol、収率72.6%、化学純度93.5%）を得た。

40

2) 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

上記のようにして製造したCCM16.7g（CCMとして59.1mmol、化学純度93.5%）、メタノール16.7g、NaOH3.3g（82.5mmol）、水50gを200mLのガラス容器に仕込み、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7g（85.9mmol）を50gの水に溶かし80℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理終了

50

後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した（図1参照）。この結晶を80℃で濾別し、50mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥し6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸（以下、CCAと記す）14.5g（57.9mmol）を得た（収率98.3%、化学純度は99.7%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は33wt%であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であった。

【0021】

実施例2

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7g（CCMとして59.1mmol、化学純度93.5%）をメタノール16.7gに溶解した後、NaOH3.3g（82.5mmol）、水50gと混合し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7g（85.9mmol）を50gの水に溶かし70℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を70℃で濾別し、50mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA14.6g（58.3mmol）を得た（収率98.7%、化学純度は99.5%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は35wt%であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であった。

10

【0022】

実施例3

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7g（CCMとして59.1mmol、化学純度93.5%）をメタノール16.7gに溶解した後、NaOH3.3g（82.5mmol）、水50gと混合し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7g（85.9mmol）を50gの水に溶かし60℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を70℃で濾別し、50mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA14.6g（58.3mmol）を得た（収率98.7%、化学純度は99.3%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は36wt%であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であった。

20

30

【0023】

実施例4

実施例1に記載の方法で得たCCM8.35g（CCMとして29.6mmol、化学純度93.5%）、メタノール16.7g、NaOH1.65g（41.3mmol）、水50gを200mLのガラス容器に仕込み、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300mLのガラス容器に仕込んだ硫酸水素カリウム5.85g（43.0mmol）を50gの水に溶かし80℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を80℃で濾別し、50mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA7.3g（29.2mmol）を得た（収率98.6%、化学純度は99.8%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は31wt%であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であった。

40

【0024】

実施例5

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7g（CCMとして59.1mmol、化学純度93.5%）、メタノール33.4g、NaOH3.3g（82.5mmol）、水50gを200mLのガラス容器に仕込み、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエ

50

ステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300 mLのガラス容器に仕込んだ硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かし80℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を80℃で濾別し、50 mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA14.3 g (57.1 mmol)を得た(収率96.6%、化学純度は99.8%)。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は35 wt%であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であった。

【0025】

比較例 1

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7 g (CCMとして59.1 mmol、化学純度93.5%)をメタノール16.7 gに溶解した後、NaOH3.3 g (82.5 mmol)、水50 gと混合し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300 mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かし25℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理途中から混合液全体がペースト状となり、中和処理終了後、攪拌を止め静置しても、結晶の沈降分離は起こらなかった(図2参照)。濾過は可能であったが、濾過性は非常に悪く6時間を要した。この濾別した結晶を50 mLの水で2回洗浄したが洗浄効果に乏しく中和塩の除去は不十分であった(分析の結果2.9 gの中和塩が残存していた)。スラリー状の結晶を圧搾した後、さらに50 mLの水で2回洗浄し水切りした後、80℃で24時間、真空乾燥したが乾燥にも長時間を要した。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は70 wt%で、乾燥し難く、粉立ちも多い取り扱い性の悪い細かい粉末状の結晶となった。最終的に、CCAの微粉末結晶14.3 g (57.1 mmol、収率96.6%、化学純度は98.1%)を得た。

【0026】

比較例 2

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7 g (CCMとして59.1 mmol、化学純度93.5%)をメタノール16.7 gに溶解した後、NaOH3.3 g (82.5 mmol)、水50 gと混合し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300 mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かし35℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理途中から混合液全体がペースト状となり、中和処理終了後、攪拌を止め静置しても、結晶の沈降分離は起こらなかった。濾過は可能であったが、濾過性は非常に悪く6時間を要した。この濾別した結晶を50 mLの水で2回洗浄したが洗浄効果に乏しく中和塩の除去は不十分であった(分析の結果2.5 gの中和塩が残存していた)。スラリー状の結晶を圧搾した後、さらに50 mLの水で2回洗浄し水切りした後、80℃で24時間、真空乾燥したが乾燥にも長時間を要した。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は69 wt%で、乾燥し難く、粉立ちも多い取り扱い性の悪い細かい粉末状の結晶となった。最終的に、CCAの微粉末結晶14.4 g (57.5 mmol、収率97.3%、化学純度は98.3%)を得た。

【0027】

比較例 3

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7 g (CCMとして59.1 mmol、化学純度93.5%)をメタノール16.7 gに溶解した後、NaOH3.3 g (82.5 mmol)、水50 gと混合し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300 mLのガラス容器に仕込んだ、硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かし45℃に保った酸性溶液中に1時間かけて滴下した。中和処理途中から混合液

全体がペースト状となり、中和処理終了後、攪拌を止め静置しても、結晶の沈降分離は起こらなかった。濾過は可能であったが、濾過性は非常に悪く6時間を要した。この濾別した結晶を50 mLの水で2回洗浄したが洗浄効果に乏しく中和塩の除去は不十分であった（分析の結果2.5 gの中和塩が残存していた）。スラリー状の結晶を圧搾した後、さらに50 mLの水で2回洗浄し水切りした後、80℃で24時間、真空乾燥したが乾燥にも長時間を要した。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は65 wt %で、乾燥し難く、粉立ちも多い取り扱い性の悪い細かい粉末状の結晶となった。最終的に、CCAの微粉末結晶14.4 g (57.5 mmol、収率97.3%、化学純度は98.5%)を得た。

【0028】

10

実施例6

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7 g (CCMとして59.1 mmol、化学純度93.5%)、メタノール16.7 g、NaOH3.3 g (82.5 mmol)、水50 gを200 mLのガラス容器に仕込み、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた後、300 mLのガラス容器に仕込んだ。さらに、別途100 mLのガラス容器に、硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かした。反応液を80℃に保ち、酸性溶液を1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を80℃で濾別し、50 mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA14.4 g (57.5 mmol)を得た（収率97.3%、化学純度は98.9%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は36 wt %であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であったが、実施例1の時に得られた結晶の外観が白色であったのとは異なり、濃い茶色の結晶であった。

20

【0029】

実施例7

実施例1に記載の方法で得たCCM16.7 g (CCMとして59.1 mmol、化学純度93.5%)、メタノール16.7 g、NaOH3.3 g (82.5 mmol)、水50 gを200 mLのガラス容器に仕込み、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌しながらエステルの加水分解反応を行った。この反応液をそのままの温度で濾過し不溶物を除いた。さらに、硫酸水素カリウム11.7 g (85.9 mmol)を50 gの水に溶かし酸性溶液を調製した。水50 gを300 mLのガラス容器に仕込み、80℃に保ちながら、反応液と酸性溶液を1時間かけて滴下した。中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を80℃で濾別し、50 mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA14.4 g (57.5 mmol)を得た（収率97.3%、化学純度は98.9%）。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は36 wt %であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも非常に良好であり、実施例1の時に得られた結晶の外観と同等の白さであった。

30

【0030】

比較例4

CCMのエステル加水分解反応後に行う不溶物除去を行わなかった以外は実施例1と同様にして操作した。実施例1の場合と同じく中和処理終了後、攪拌を止め静置すると、結晶は速やかに沈降した。この結晶を濾別し、50 mLの水で2回洗浄した後、80℃で24時間、真空乾燥しCCA15.5 g (CCAとして0.058 mol、収率98.1%、化学純度は93.5%)を得た。なお、濾別後、真空乾燥に供した結晶スラリーの含液率は31 wt %であり、結晶の濾過性、乾燥性は何れも比較的良好であった。

40

【0031】

実施例8

実施例1に記載の方法で製造したCCA0.5 g (2 mmol、化学純度99.8%)をイソプロピルアルコール5 mLに溶解し、次に光学活性なアミン(+)-N-ベンジル- α -フェネチルアミン0.42 g (2 mmol)を加えて60℃で1時間加熱し溶解さ

50

せた。その後、6時間かけて2℃まで冷却した。析出した塩を濾別し、0.26gを得た。これを1規定のNaOH水溶液1mLを加えた後、酢酸エチル1mLを用いて3回抽出した。水相を回収し、1規定の塩酸を加えた後、酢酸エチルでS-(+)-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（以下、S-CCAと記す）を抽出し、0.2gを得た。HPLC分析による光学純度は96% eeであった。また化学純度は99.8%であった。

【0032】

比較例5

比較例1に記載の方法で製造したCCA（化学純度98.3%）を用いて実施例2と同様にしてS-CCAの光学分割を行った。イソプロピルアルコールに溶解後、光学活性なアミン（+）-N-ベンジル-α-フェネチルアミンを添加し冷却してもアミン塩は析出しなかったため、種結晶として（-）-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸・（+）-N-ベンジル-α-フェネチルアミン塩を微量加えた以外は、全く同様な操作を施してS-CCA 0.2gを得た。HPLC分析による光学純度は95% eeであった。また化学純度は98.1%であった。

10

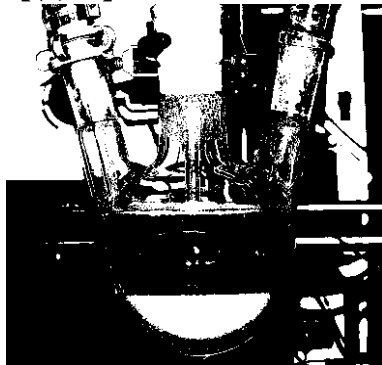
【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】 固液分離性に優れた結晶が得られた例（攪拌停止1分後撮影）。

【図2】 結晶が固液分離性の悪いペースト状となった例（攪拌停止1時間後撮影）。

【図1】



【図2】

