



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 12 214 T2** 2007.11.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 571 138 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 12 214.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP03/15694**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 777 366.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/052828**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.12.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.06.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.09.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 67/32** (2006.01)

C07C 69/65 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2002356651 **09.12.2002** **JP**

2003143256 **21.05.2003** **JP**

(73) Patentinhaber:

Asahi Glass Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**MORI, Nobuaki, Ichihara-shi, Chiba 290-8566, JP;
MATSUMURA, Yasushi, Ichihara-shi, Chiba
290-8566, JP; MORIZAWA, Yoshitomi,
Yokohama-shi, Kanagawa 221-8755, JP;
KAMINUMA, Toshihiko, Yokohama-shi, Kanagawa
245-0013, JP; AOKI, Yuuichi, Yokohama-shi,
Kanagawa 221-8755, JP**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON(4E)-5-CHLORO-2-ISOPROPYL-4-PENTENSÄUREESTER
UND OPTISCH AKTIVEM ISOMER DAVON**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, das als ein Zwischenprodukt für eine Agrochemikalie oder eine Medizin nützlich ist. Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenso auf ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, das als ein Zwischenprodukt für eine Agrochemikalie oder eine Medizin besonders nützlich ist.

Stand der Technik

[0002] Für die Synthese von (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoaten und deren Analoga sind die folgenden Verfahren berichtet worden.

(1) Ein Verfahren zur Herstellung eines 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats durch Umsetzung von Methylisopentanoat mit 1,3-Dichlor-1-propen in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei einer extrem niedrigen Temperatur (-78°C) (USP4492799).

(2) Das Verfahren (1), bei dem die Umsetzung bei -15°C unter Verwendung von Natriumiodid (NaI) für höhere Reaktivität (Beispiele in WO02/08172 und WO01/09079) durchgeführt wird.

(3) Ein Verfahren zum Synthetisieren von 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentensäure, welches eine Quartäralkylierung von Diethylisopropylmalonat mit 1,3-Dichlor-1-propen in Ethanol als Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumethoxid (NaOC_2H_5), Hydrolyse der zwei Esterverknüpfungen und Monodecarboxylierung der resultierenden Dicarbonsäure („Akad. Nauk Armyan, S.S.R. Khim. Nauki“, 1960, Bd. 13 (4), S. 259–262, (Rußland)) umfaßt.

(4) Ein Verfahren zum Synthetisieren verschiedener 4-Pentenoatderivate, welches eine Quartäralkylierung eines Diethylmalonatderivats mit einem Chlorpropenderivat in Toluol als Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumhydrid (NaH) und Dealkoxycarbonylierung jeder Esterverknüpfung (USP4492799) umfaßt.

Für die Synthese von optisch aktiven (S)-(4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoaten und deren Analoga sind die folgenden Verfahren berichtet worden.

(5) Ein Verfahren zur Herstellung von Ethyl-(S)-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat, welches das einmalige Zugeben von Schweineleberesterase (Roche Diagnostics, Technical Grade) zu dem racemischen Ethyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat umfaßt, das durch das Verfahren (2) erhalten wird (WO01/09079).

(6) Ein Verfahren zur Herstellung von (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentensäure, welches das Hydrolysieren des racemischen Ethyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, das durch das Verfahren (2) erhalten wird, Behandeln der resultierenden racemischen (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentensäure mit optisch aktivem Cinchonidin für diastereomere Salzbildung, Trennung des (S)-diastereomeren Salzes durch Umkristallisation und Behandeln des (S)-diastereomeren Salzes mit einer Säure (WO01/09079) umfaßt.

[0003] In den Berichten der Verfahren (1), (3) und (4) wird jedoch nichts über das E/Z-Verhältnis der Doppelbindung in den 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoaten gesagt. Ferner ergibt, während in Verfahren (2) berichtet wurde, daß die E-Isomere eines 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats in Ausbeuten von 84 % und 76 % erhalten wurden, die Reproduktion von Experimenten, die hierin durch die betreffenden Erfinder offenbart sind, kein E-Isomer in der berichteten Ausbeute, sondern in einer Ausbeute von nur etwa 4,2 %. Daher ist es schwierig gewesen, das E-Isomer von 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoaten in großen Ausbeuten ohne Isomerisierung zu der Z-Form selektiv zu synthetisieren.

[0004] Da die Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) ferner erfordert, daß die Reaktionstemperatur thermostatisch bei einer solch extrem niedrigen Temperatur wie -78°C gehalten werden muß, und da LDA aus teurem n-Butyllithium (n-BuLi) hergestellt wird, ist das Verfahren (1) für industrielle Massenproduktion aus wirtschaftlichen Gründen und im Hinblick auf die betrieblichen Schwierigkeiten ungeeignet und ergibt das Produkt in solch einer niedrigen Ausbeute wie 46 %. Das Verfahren (2) hat das Problem, daß das Produkt in einer niedrigen Ausbeute erhalten wird, und es schwierig, zu reinigen ist, da Methylisopentanoat als Ausgangsmaterial Nebenreaktionen wie Selbstkondensation unterliegt. Das Verfahren (3) hat das Problem, daß die Veresterung von 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentensäure, welche in einer 23%igen Ausbeute erhältlich ist, ein 5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoat in einer noch niedrigeren Ausbeute ergibt. Das Verfahren (4) ist wirtschaftlich und betrieblich für die industrielle Massenproduktion angesichts der Verwendung von NaH ungeeignet.

[0005] Der Bericht von Verfahren (5) offenbart nicht ausreichend die Reaktionsbedingungen zur Herstellung eines optisch aktiven Isomers, und läßt vollkommen offen, wie die gewünschte Verbindung überhaupt erhalten

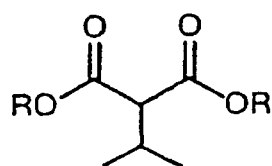
wird. Die Verfahren (5) und (6) sind für die industrielle Massenproduktion ungeeignet, da die Verwendung des Verfahrens (2) zur Herstellung des Racemats, das abgetrennt werden soll, die Gesamtausbeute erheblich verringert.

Offenbarung der Erfindung

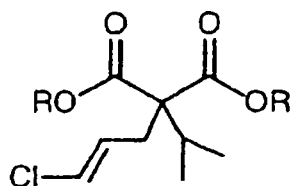
[0006] Die vorliegende Erfindung ist erreicht worden, um die obengenannten Probleme zu lösen, und stellt ein Verfahren zur Herstellung eines (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats unter Verwendung von preisgünstigem Ausgangsmaterial und Reagenzien bereit. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung kann selektiv die E-Form in einer hohen Ausbeute durch einfache Reaktionen herstellen und ist für die industrielle Massenproduktion geeignet. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-(4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats in einer hohen Ausbeute und in einem hohen Enantiomerenüberschuß durch optische Spaltung des resultierenden (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats bereit.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt nämlich Folgendes bereit.

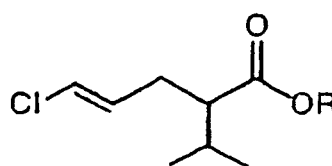
1. Ein Verfahren zur Herstellung eines (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die folgende Formel (4), (worin R eine Niederalkylgruppe oder eine Aralkylgruppe ist), welche das Umsetzen einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (2), in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels (II) mit einer Base (II) und anschließend mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen unter Erhalten einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (3), und das Dealkoxycarbonylieren eines von beiden Estern in der Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (3), umfaßt.



(2)



(3)



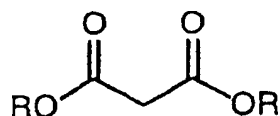
(4)

2. Das Verfahren gemäß 1, wobei die Base (II) ein Metallalkoxid ist, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 (worin M^2 Na oder K ist und R^2 eine Niederalkylgruppe ist).

3. Das Verfahren gemäß 2, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), mit dem Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 (worin M^2 und R^2 die Gleichen wie vorstehend definiert sind), als die Base (II) in Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (II) umgesetzt wird, und anschließend ein Alkohol, dargestellt durch die Formel R^2OH , erzeugt als ein Nebenprodukt, vor der Reaktion mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen entfernt wird.

4. Das Verfahren gemäß einem von 1 bis 3, wobei das aprotische Lösungsmittel (II) aus mindestens einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Toluol, Xylol, Benzol, Heptan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, t-Butylmethylether und Sulfolan, besteht.

5. Das Verfahren gemäß einem von 1 bis 4, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), eine Verbindung ist, erhalten durch Umsetzung einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (1), mit einer Base (I) und anschließend mit einem Isopropylhalogenid in einem aprotischen Lösungsmittel (I) (worin R der Gleiche wie vorstehend definiert ist).



(1)

6. Das Verfahren gemäß 5, wobei die Base (I) ein Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , ist (worin M^1 Na oder K ist und R^1 eine Niederalkylgruppe ist).

7. Das Verfahren gemäß 6, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), mit dem Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 (worin M^1 und R^1 die Gleichen wie vorstehend definiert sind), in Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (I) umgesetzt wird und anschließend ein Alkohol, dargestellt durch die Formel R^1OH , erzeugt als ein Nebenprodukt, vor der Reaktion mit dem Isopropylhalogenid entfernt wird.

8. Das Verfahren gemäß einem von 5 bis 7, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), mit mindestens 1 Moläquivalent des Isopropylhalogenids umgesetzt wird und anschließend das Isopropylhaloge-

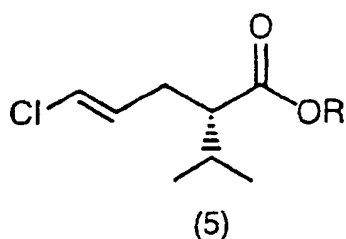
nid entfernt wird, bis die Menge des Isopropylhalogenids 5 Mol-% oder darunter, auf Basis der resultierenden Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), erreicht.

9. Das Verfahren gemäß einem von 5 bis 8, wobei das aprotische Lösungsmittel (I) aus mindestens einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Toluol, Xylol, Benzol, Heptan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, t-Butylmethylether und Sulfolan, besteht.

10. Das Verfahren gemäß einem von 1 bis 9, wobei die Dealkoxycarbonylierung in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart von Wasser und einem anorganischen Salz durchgeführt wird.

11. Das Verfahren gemäß einem von 5 bis 10, wobei nachdem die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), erhalten worden ist, die Umsetzung, welche die Verbindung, dargestellt durch die Formel (3), ergibt, in dem gleichen Gefäß durchgeführt wird.

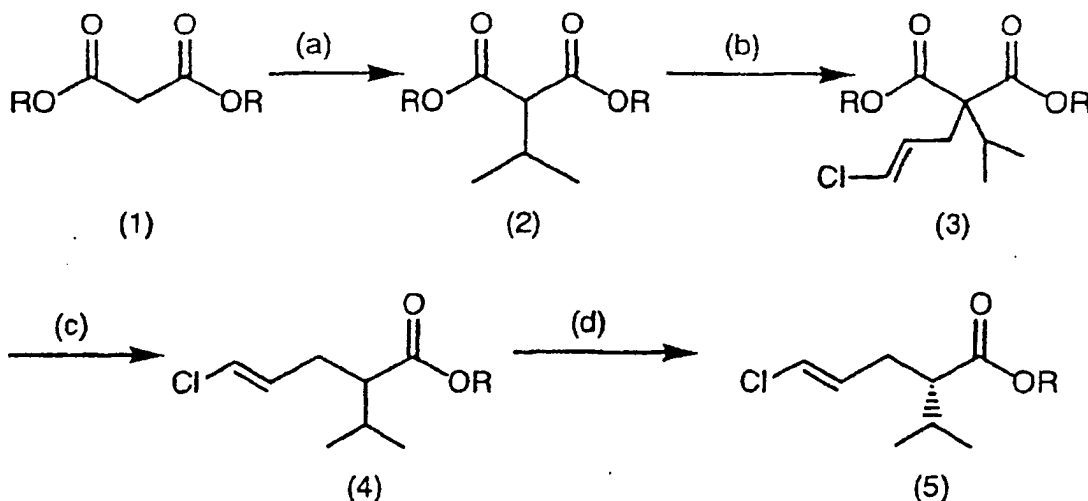
12. Ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die folgende Formel (5) (worin R der Gleiche wie vorstehend definiert ist), welches das optische Spalten eines (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die Formel (4), erhalten durch das Verfahren, wie in einem von 1 bis 11 definiert, umfaßt.



Beste Weise zur Durchführung der Erfindung

[0008] Hierin nachstehend wird die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), ebenso als die Verbindung (1) bezeichnet. Die anderen Verbindungen sind ähnlich bezeichnet.

[0009] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist durch die folgende Formel dargestellt, ist aber nicht auf die folgende Formel beschränkt.



[0010] Die Verbindung (1) wird nämlich einem Schritt (hierin nachstehend als Schritt (a) bezeichnet) der Umsetzung der Verbindung (1) mit einer Base (I) in einem aprotischen Lösungsmittel (I) und anschließend mit einem Isopropylhalogenid unterzogen, um die Verbindung (2) zu erhalten. Die Verbindung (2) wird einem Schritt (hierin nachstehend als Schritt (b) bezeichnet) der Umsetzung der Verbindung (2) mit einer Base (II) in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels (II) und anschließend mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen unterzogen, um die Verbindung (3) zu erhalten. Die Verbindung (3) wird einem Schritt (hierin nachstehend als Schritt (c) bezeichnet) der Dealkoxycarbonylierung eines von beiden Estern unterzogen, um die Verbindung (4) zu erhalten. Die Verbindung (4) wird einem Schritt (hierin nachstehend als Schritt (d) bezeichnet) der optischen Spaltung der Verbindung (4) unterzogen, um die Verbindung (5) in (S)-Form zu erhalten.

[0011] Hierin ist R eine Niederalkylgruppe oder eine Aralkylgruppe. Die Niederalkylgruppe bedeutet eine C₁₋₄-Alkylgruppe, wie eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine iso-Propylgruppe, eine

n-Butylgruppe, eine sec-Butylgruppe, eine iso-Butylgruppe oder eine tert-Butylgruppe.

[0012] Die Aralkylgruppe bedeutet eine Aryl-substituierte Niederalkylgruppe, bevorzugt eine Niederalkylgruppe, substituiert mit einer oder zwei Arylgruppen. Die Arylgruppe ist eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, welche eine oder mehrere Substituenten am Ring aufweisen kann. Die Substituenten sind bevorzugt Niederalkylgruppen. Die Aralkylgruppe kann beispielsweise eine Benzylgruppe oder eine Diphenylmethylgruppe sein. R ist bevorzugt eine Niederalkylgruppe, besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

[0013] Als die Base (I) und die Base (II) können Metallhydride, Metallalkoxide, Lithiumdiisopropylamid (LDA), Lithiumhexamethyldisilazid, Pyridin, Triethylamin, anorganische Basen und dergleichen verwendet werden. Es ist besonders bevorzugt, ein Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , als die Base (I) und ein Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 , als die Base (II) zu verwenden (worin M^1 und M^2 Na oder K sind und R^1 und R^2 Niederalkylgruppen sind), weil sie hochreaktiv und handhabbar und wirtschaftlich vorteilhaft sind.

[0014] Als die Metallalkoxide, dargestellt durch die Formeln M^1OR^1 und M^2OR^2 , können Natriummethoxid ($NaOCH_3$), Natriumethoxid ($NaOC_2H_5$), Natriumtert-butoxid ($t-BuONa$) beziehungsweise Kalium-tert-butoxid ($t-BuOK$) erwähnt werden. Preisgünstig erhältliches $NaOCH_3$ und $NaOC_2H_5$, speziell in Form von Pulver oder Lösung, sind bevorzugt. Wenn diese Metallalkoxide in Form von Lösungen vorliegen, ist es bevorzugt, daß das Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , in Form einer Lösung in einem Alkohol, dargestellt durch die Formel R^1OH , vorliegt, und das Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 , in Form einer Lösung in einem Alkohol, dargestellt durch die Formel R^2OH , vorliegt (worin M^1 , M^2 , R^1 und R^2 die Gleichen wie vorstehend definiert sind). Die Konzentrationen der Lösungen betragen bevorzugt 5 bis 35 Masse-%, besonders bevorzugt 15 bis 35 Masse-%. Diese Metallalkoxide können aus einem Alkalimetall und einem Niederalkohol vor der Verwendung hergestellt werden. Diese Metallalkoxide werden vorteilhafterweise verwendet, da sie handhabbarer und preisgünstiger als konventionell verwendete Basen, wie LDA und NaH, sind.

[0015] Das aprotische Lösungsmittel (I) und das aprotische Lösungsmittel (II) sind bevorzugt aromatische Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Toluol, Xylol und Benzol; aliphatische Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Hexan und Heptan; Amidlösungsmittel, wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA) und N-Methylpyrrolidinon (NMP); Sulfoxidlösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Sulfonlösungsmittel, wie Sulfolan; oder Etherlösungsmittel, wie Diethylenglykoldimethylether (DME), Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran (THF) und t-Butylmethylether (TBME). Diese Lösungsmittel können einzeln oder in Form eines Lösungsmittelgemisches aus zwei oder mehreren verwendet werden. In der vorliegenden Erfindung sind das aprotische Lösungsmittel (I) und das aprotische Lösungsmittel (II) bevorzugt ein Lösungsmittelgemisch aus Toluol mit einem Amidlösungsmittel oder Sulfolan im Hinblick auf die Verhinderung von Verunreinigungsbildung, Handhabbarkeit und Rückgewinnung und Wiederverwendung des Lösungsmittels. Das (Amidlösungsmittel oder Sulfolan) und Toluol werden bevorzugt in einem (Amidlösungsmittel oder Sulfolan)/Toluol-Verhältnis (Volumenverhältnis) von 1/2 bis 1/50, insbesondere von 1/3 bis 1/10 gemischt.

[0016] Nun werden die Schritte (a) bis (d) nacheinander beschrieben. In Schritt (a) wird als die Verbindung (1) Dimethylmalonat, Diethylmalonat, Diisopropylmalonat oder dergleichen, bevorzugt Dimethylmalonat verwendet. Als das Isopropylhalogenid wird Isopropylbromid, Isopropylchlorid, Isopropyliodid oder dergleichen verwendet. Malonsäurediester, Isopropylhalogenide und (1E)-1,3-Dichlor-1-propen sind allgemein bekannte Verbindungen, die industriell zu niedrigen Preisen erhältlich sind. Es ist normalerweise bevorzugt, diese Verbindungen als kommerzielle Produkte zu erhalten. Diese kommerziellen Produkte können normalerweise ohne Reinigung verwendet werden, obwohl sie gereinigt werden können, wenn notwendig.

[0017] Der Schritt (a) umfaßt eine tertiäre Alkylierung, welche die Verbindung (2) durch die Umsetzung der Verbindung (1) in einem aprotischen Lösungsmittel (I) mit einer Base (I) und dann mit einem Isopropylhalogenid ergibt.

[0018] In Schritt (a) beträgt die Menge des Isopropylhalogenids bevorzugt mindestens 1,0 Moläquivalent, bezogen auf die Verbindung (1), im Hinblick auf die Umwandlung während der Reaktion, stärker bevorzugt von 1,0 bis 50,0 Moläquivalente, besonders bevorzugt 1,0 bis 3,0 Moläquivalente im Hinblick auf die Handhabbarkeit, Volumeneffizienz und Kosten. Das Isopropylhalogenid ist bevorzugt Isopropylbromid im Hinblick auf die Reaktivität und den Preis.

[0019] Die Menge der Base (I) beträgt bevorzugt 0,9 bis 5 Moläquivalente, insbesondere 1,0 bis 3,0 Moläquivalente, bezogen auf die Verbindung (1). Die Menge des aprotischen Lösungsmittels (I) beträgt bevorzugt 0,5

bis 20 ml pro 1 g der Verbindung (1).

[0020] In dem Schritt (a) kann ein Metalliodid, wie Natriumiodid (NaI) und Kaliumiodid (KI), oder ein Metallbromid, wie Natriumbromid (NaBr) und Kaliumbromid (KBr), zugegeben werden, um die Reaktivität weiter zu erhöhen. Die Menge eines solchen Metalliodids oder -bromids beträgt, wenn zugegeben, bevorzugt 1 mol-% bis 100 mol-%, insbesondere 1 mol-% bis 10 mol-%, bezogen auf das Isopropylhalogenid.

[0021] In Schritt (a) beträgt die Reaktionstemperatur bevorzugt +30 bis +180°C, insbesondere +70°C bis +140°C und die Reaktionszeit beträgt bevorzugt 1 bis 30 Stunden. Der Reaktionsdruck ist bevorzugt atmosphärischer Druck oder darüber, insbesondere atmosphärischer Druck.

[0022] In Schritt (a) wird die Reaktion bevorzugt durch ein Verfahren (a-1), bei dem die Verbindung (1), die Base (I) und das Isopropylhalogenid in dieser Reihenfolge zugegeben werden, oder durch ein Verfahren (a-2), bei dem die Base (I), die Verbindung (1) und das Isopropylhalogenid in dieser Reihenfolge zugegeben werden, durchgeführt.

[0023] In Schritt (a) wird als die Base (I) eine Base, dargestellt durch die vorherig erwähnte Formel M^1OR^1 (M^1 und R^1 sind die Gleichen wie vorher definiert), bevorzugt verwendet. Wenn eine Base, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , verwendet wird, ist es ebenso bevorzugt, die Verbindung (1) mit der Base in Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (I) zuerst und anschließend mit dem Isopropylhalogenid gemäß dem Verfahren (a-1) oder (a-2) umzusetzen. Die Umsetzung mit einer Base, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , stellt einen Alkohol, dargestellt durch die Formel R^1OH , als ein Nebenprodukt her. Beispielsweise wird, wenn die Base $NaOCH_3$ ist, Methanol als ein Nebenprodukt hergestellt, und wenn die Base $NaOC_2H_5$ ist, wird Ethanol als ein Nebenprodukt hergestellt. Der Alkohol, hergestellt als ein Nebenprodukt, wird bevorzugt aus dem Reaktionssystem vor der Reaktion mit dem Isopropylhalogenid entfernt. Der Alkohol wird bevorzugt durch Verdampfung entfernt, normalerweise durch Erhitzen vor der Zugabe des Isopropylhalogenids. Es ist bevorzugt, ein protisches Lösungsmittel, wie den Alkohol, hergestellt als ein Nebenprodukt, im Hinblick auf die Umwandlung und die Reaktionszeit zu entfernen, obwohl er den Verlauf der Reaktion nicht aufhält, selbst wenn er in dem Reaktionssystem verbleibt.

[0024] In Schritt (a) ist es bevorzugt, das Isopropylhalogenid in einer Menge von mindestens 1 Moläquivalent, bezogen auf die Verbindung (1), zu verwenden und das restliche Isopropylhalogenid aus dem Reaktionssystem nach der Reaktion zu entfernen. Wenn das Isopropylhalogenid in großen Mengen zurückbleibt, unterliegt das Isopropylhalogenid einer Nebenreaktion, wie Quartäralkylierung der Verbindung (2) oder einer Reaktion mit einer Base, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 (worin M^2 und R^2 die Gleichen wie vorher definiert sind), wie $NaOCH_3$ in dem anschließenden Schritt (b), wodurch die Ausbeute der Verbindung (3) als das gewünschte Produkt ungünstig verringert wird. Es ist bevorzugt, das Isopropylhalogenid zu entfernen, bis die Menge des Isopropylhalogenids 5 mol-% oder weniger, insbesondere 1 mol-% oder weniger, bezogen auf die Verbindung (2), erreicht. Das entfernte Isopropylhalogenid kann für die Reaktion in Schritt (a) wiederverwendet werden.

[0025] Der Schritt (b) umfaßt Quartäralkylierung, die die Verbindung (3) durch die Umsetzung der Verbindung (2) mit einer Base (II) in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels (II) und dann mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen ergibt.

[0026] In Schritt (b) beträgt die Menge von (1E)-1,3-Dichlor-1-propen bevorzugt 0,9 bis 50,0 Moläquivalente, bezogen auf die Verbindung (2), besonders bevorzugt 1,0 bis 3,0 Moläquivalente im Hinblick auf die Handhabbarkeit, Volumeneffizienz und Kosten. Der Überschuß an (1E)-1,3-Dichlor-1-propen, wenn vorhanden, kann zur Wiederverwendung in Schritt (b) rückgewonnen werden.

[0027] Die Menge der Base (II) beträgt bevorzugt 0,9 bis 5 Moläquivalente, insbesondere 0,9 bis 3,0 Moläquivalente, bezogen auf die Verbindung (2). Ein Überschuß der Base (II) kann eine Nebenreaktion der nicht umgesetzten Base (II) mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen hervorrufen.

[0028] Das aprotische Lösungsmittel (II) wird bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 20 ml pro 1 g der Verbindung (2) verwendet.

[0029] In Schritt (b) kann ein Metalliodid, wie NaI und KI, oder ein Metallbromid, wie NaBr und KBr, zugegeben werden, um die Reaktivität weiter zu erhöhen. Die Menge eines solchen Metalliodids oder -bromids beträgt, wenn zugegeben, bevorzugt 1 mol-% bis 100 mol-%, insbesondere 1 mol-% bis 10 mol-%, bezogen auf (1E)-1,3-Dichlor-1-propen.

[0030] In Schritt (b) beträgt die Reaktionstemperatur bevorzugt +30 bis +180°C, insbesondere +70°C bis +140°C und die Reaktionszeit beträgt bevorzugt 1 bis 30 Stunden. Der Reaktionsdruck ist bevorzugt atmosphärischer Druck oder darüber, insbesondere atmosphärischer Druck.

[0031] In Schritt (b) wird die Reaktion bevorzugt durch ein Verfahren (b-1), bei dem die Verbindung (2), die Base (II) und (1E)-1,3-Dichlor-1-propen in dieser Reihenfolge zugegeben werden, oder ein Verfahren (b-2), bei dem die Base (II), die Verbindung (2) und (1E)-1,3-Dichlor-1-propen in dieser Reihenfolge zugegeben werden, durchgeführt.

[0032] In Schritt (b) wird als die Base (II) eine Base, dargestellt durch die vorher erwähnte Formel M^2OR^2 (M^2 und R^2 sind die Gleichen wie vorher definiert), bevorzugt verwendet. Wenn eine Base, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 , verwendet wird, ist es ebenso bevorzugt, die Verbindung (2) zuerst mit der Base in Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (II) und dann mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen gemäß dem Verfahren (b-1) oder (b-2) umzusetzen. Die Umsetzung mit einer Base, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 stellt einen Alkohol, dargestellt durch die Formel R^2OH , als ein Nebenprodukt her. Beispielsweise wird, wenn die Base $NaOCH_3$ ist, Methanol als ein Nebenprodukt hergestellt, und wenn die Base $NaOC_2H_5$ ist, wird Ethanol als ein Nebenprodukt hergestellt. Der als ein Nebenprodukt hergestellte Alkohol wird bevorzugt aus dem Reaktionssystem vor der Umsetzung mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen entfernt. Der Alkohol wird bevorzugt durch Verdampfung entfernt, normalerweise durch Erhitzen vor der Zugabe von (1E)-1,3-Dichlor-1-propen. Es ist bevorzugt, ein protisches Lösungsmittel, wie den als ein Nebenprodukt hergestellten Alkohol, im Hinblick auf die Umwandlung und Reaktionszeit zu entfernen, obwohl er den Verlauf der Reaktion nicht aufhält, selbst wenn der in dem Reaktionssystem verbleibt.

[0033] In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung, wenn dem Schritt (a) unmittelbar der Schritt (b) folgt, ist es bevorzugt, die Reaktionen nacheinander in demselben Reaktionsgefäß ohne Reinigung der in Schritt (a) hergestellten Verbindung (2) durchzuführen. Der Herstellung der Verbindung (2) in Schritt (a) folgt nämlich bevorzugt die Reaktion in Schritt (b) in demselben Reaktionsgefäß, um die Verbindung (3) zu erhalten.

[0034] Es ist vorteilhaft, den Schritt (a) und den Schritt (b) nacheinander in demselben Reaktionsgefäß zur industriellen Produktion durchzuführen, da es die Reaktionszeit verkürzt und die Vorgänge erleichtert. Jedoch reagiert, wenn Schritt (a) und Schritt (b) nacheinander durchgeführt werden, das restliche Isopropylhalogenid, das nach der Reaktion in Schritt (a) verblieb, mit dem Diisopropylmalonat (der Formel 2), wodurch die Ausbeute in Schritt (b) verringert wird. Deshalb ist es bevorzugt, das Isopropylhalogenid aus dem Reaktionssystem nach Beendigung des Schritts (a) zu entfernen, um die Verringerung der Ausbeute zu verhindern.

[0035] In der vorliegenden Erfindung folgt dem Schritt (b) der Schritt (c).

[0036] Der Schritt (c) umfaßt eine Dealkoxycarbonylierung, die ein (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoat, dargestellt durch die Formel (4), ergibt, indem einer von beiden Estern in der Verbindung (3) dealkoxycarbonyliert wird. „Dealkoxycarbonylierung“ bedeutet hierin eine Reaktion, die eine Esterkomponente (-COOR-Komponente) durch ein Wasserstoffatom ersetzt.

[0037] In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird die Dealkoxycarbonylierung bevorzugt in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart von Wasser und einem anorganischen Salz unter Erhitzen durchgeführt.

[0038] Das anorganische Salz, das in Schritt (c) verwendet werden soll, ist bevorzugt ein Alkalimetallhalogenid, wie Natriumchlorid ($NaCl$), Lithiumchlorid ($LiCl$) oder Natriumbromid ($NaBr$), besonders bevorzugt $NaCl$ oder $LiCl$.

[0039] In Schritt (c) beträgt die Menge des anorganischen Salzes bevorzugt 0,5 bis 50 Mol-äquivalente, insbesondere 0,5 bis 10 Moläquivalente, bezogen auf die Verbindung (3). In Schritt (c) wird Wasser in einer Menge von 0,1 bis 50 Moläquivalenten, insbesondere 0,1 bis 3 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindung (3), verwendet.

[0040] Das polare Lösungsmittel kann ein Amidlösungsmittel, wie DMF, DMA oder NMP, ein Sulfoxidlösungsmittel, wie DMSO, ein Sulfonlösungsmittel, wie Sulfolan, oder ein Etherlösungsmittel, wie DME oder THF, sein. Als polares Lösungsmittel kann ein einzelnes polares Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch aus zwei oder mehreren polaren Lösungsmitteln verwendet werden. Als polares Lösungsmittel ist Sulfolan bevorzugt, da es eine hohe Reaktivität sicher stellt, sich während der Reaktion nicht zersetzt und einen betrieblich günstigen Siedepunkt aufweist. Die Menge des polaren Lösungsmittels beträgt bevorzugt das 2- bis 30fache, insbeson-

dere 5- bis 15fache, bezogen auf die Masse, von der der Verbindung (3).

[0041] In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung werden die Verbindung (2), hergestellt in Schritt (a), die Verbindung (3), hergestellt in Schritt (b), und die Verbindung (4), hergestellt in Schritt (c), zweckentsprechend bevorzugt einer Nachbehandlung und/oder Reinigungsbehandlung unterzogen, beispielsweise durch Zugabe von Wasser oder wässrigem Natriumchlorid und dann eines nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Dichlormethan, Toluol, Ethylacetat, Butylacetat, t-Butylmethylether, Diisopropylether oder Diethylether, zu der rohen Reaktionslösung und Trennen, dann Konzentrieren und Destillieren der organischen Schicht zur Isolierung der gewünschten Verbindung (Behandlung 1), durch Waschen der organischen Schicht, die in Behandlung 1 erhalten wird, mit Wasser und/oder wässrigem Natriumchlorid und dann Konzentrieren und Destillieren der organischen Schicht zur Isolierung der gewünschten Verbindung (Behandlung 2), oder durch Abkühlen der rohen Reaktionslösung und deren Destillieren unter reduziertem Druck (Behandlung 3). Ferner können, wenn notwendig, den Behandlungen 1 bis 3 Filtration oder Zugabe eines Adsorptionsmittels, wie Aktivkohle, vorausgehen oder diesen folgen. Es ist besonders bevorzugt, ein Adsorptionsmittel zu dem Produkt des Schrittes (c) zur erfolgreichen Entfernung von teerartigen Substanzen aus dem Reaktionsprodukt zuzugeben.

[0042] Das (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (Formel 4), erhalten durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung, ist eine Verbindung, die bekanntermaßen als ein Zwischenprodukt für eine Agrochemikalie oder eine Medizin verwendet werden kann. Die Verbindung (4) ist als ein Zwischenprodukt für ein Insektizid oder ein Antihypertonikum besonders nützlich (WO01/9079). Die Verbindung (4) wird normalerweise als ein Racemat durch das Verfahren erhalten, und kann, wenn notwendig, der optischen Spaltung unterzogen werden (Schritt (d)). Der Schritt (d) umfaßt die optische Spaltung des (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die Formel (4), welches eine optisch aktives (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (Formel 5) ergibt.

[0043] Die optische Spaltung kann beispielsweise durch die folgenden Verfahren durchgeführt werden.

[0044] Verfahren (d-1): ein Verfahren, umfassend das Hydrolysieren der racemischen Verbindung (4) zu der entsprechenden racemischen Carbonsäure, Behandeln der Carbonsäure mit einer optisch aktiven Base, um diastereomere Salze zu erhalten, Trennen des gewünschten diastereomeren Salzes durch Umkristallisation, Behandeln des abgetrennten diastereomeren Salzes mit einer Säure, um eine Carbonsäure freizusetzen, und Verestern der Carbonsäure.

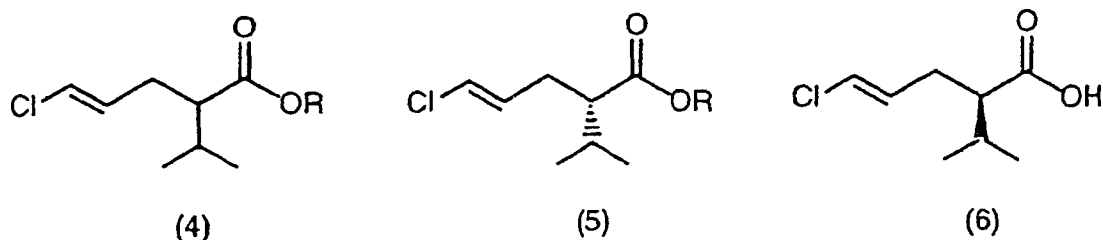
[0045] Verfahren (d-2): ein Verfahren, umfassend das Führen der Verbindung (4) durch eine Trennsäule für optische Isomere, um das gewünschte optisch aktive Isomer zu erhalten.

[0046] Verfahren (d-3): ein Verfahren, umfassend das Behandeln der Verbindung (4) mit Lipase oder Esterase, um jedes optisch aktiv Isomer zu dem gewünschten optisch aktiven Ester selektiv zu hydrolysieren.

[0047] In dem Verfahren (d-1) kann als die optisch aktive Base Cinchonidin, Phenethylamin oder dergleichen verwendet werden.

[0048] In dem Verfahren (d-2) ist die präparative Hochleistungsflüssigchromatographie unter Verwendung einer Trennsäule für optische Isomere, speziell unter Verwendung eines SMB-Systems (Simulated Moving Bed System), bevorzugt.

[0049] In dem Verfahren (d-3) kann die Lipase oder Esterase (hierin nachstehend gemeinsam als „Enzym“ bezeichnet) ein Enzym für ein Reagens, medizinische oder industrielle Verwendung sein. Wenn ein Enzym, das auf die (R)-Form der Verbindung (4) einwirkt, in dem Verfahren (d-3) verwendet wird, katalysiert das Enzym die Hydrolyse der (R)-Form der Verbindung (4) zu der optisch aktiven Verbindung (6), aber katalysiert nicht die Hydrolyse der Verbindung (5) als das (S)-Isomer der Verbindung (4). Folglich enthält nach der enzymatischen Reaktion die Reaktionslösung die optisch aktive Verbindung (5) und die optisch aktive Verbindung (6). Die Verbindung (5) und die Verbindung (6) können durch eine Trenntechnik unter Verwendung der Unterschiede in den Eigenschaften zwischen der -COOR-Gruppe in der Verbindung (5) und der -COOH-Gruppe in der Verbindung (6) getrennt werden, und die gewünschte Verbindung (5) wird rückgewonnen. Daher wird die optische Spaltung erreicht.



[0050] Der Schritt (d) wird bevorzugt mittels des Verfahrens (d-3) durchgeführt, da es die gewünschte Verbindung (5) in einer hohen Ausbeute und in einem hohen ee ohne spezielle Vorrichtung mit leichten Betriebsweisen ergibt und zur industriellen Massenproduktion geeignet ist. Nun wird als eine bevorzugte Ausführungsform der optischen Spaltung das Verfahren (d-3) in Bezug auf ein Enzym, das auf die (R)-Form einwirkt, beschrieben.

[0051] Das Enzym, das in dem Verfahren (d-3) verwendet werden soll, kann ohne spezielle Einschränkungen jeglichen Ursprungs sein und kann beispielsweise von Hefe (*Candida Antarctica*) im Fall von Lipase oder von Schweineleber im Fall von Esterase stammen. Beispielsweise kann als eine Schweineleberesterase das Enzym, das für die optische Spaltung durch Johnston DBR et al., wie in J. Am. Chem. Soc., Bd. 100, S. 313–315 (1978) offenbart, verwendet wird, verwendet werden. Ein Protein, das durch die Einführung des Gens eines Enzyms, isoliert aus einer solchen Lipase oder Esterase, in einen Vektor exprimiert wird, kann als das Enzym in dem Verfahren (d-3) verwendet werden.

[0052] Die Lipase oder Esterase kann zu einem inerten Trägermaterial im Hinblick auf die Erleichterung des Vorgangs immobilisiert werden. Das inerte Trägermaterial ist bevorzugt Celite, poröse Glasperlen, Cellulose oder deren Derivate, Chitin oder deren Derivat, Calciumalginat, κ -Carrageenan, Polystyrol oder dessen Derivat, Polyurethan, Polyacrylamid, Nylon, Polyvinylalkohol, ein Polyethylenglykolderivat, ein Polypropylenglykolderivat oder ein Polybutadienderivat, besonders bevorzugt poröse Glasperlen, Chitin oder seine Derivate oder Calciumalginat.

[0053] Die Menge der Lipase oder Esterase hängt von ihrer hydrolytischen Aktivität zu der Verbindung (4) als das Ausgangsmaterial der optischen Spaltung ab und beträgt normalerweise 1×10^{-5} bis 1×10 Masse-%, bevorzugt 1×10^{-5} bis 5 Masse-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Verbindung (4).

[0054] Die optische Spaltung durch das Verfahren (d-3) kann, wenn notwendig, ein Lösungsmittel einsetzen, und setzt bevorzugt ein Lösungsmittel ein, um den Vorgang zu erleichtern. Das Lösungsmittel, das verwendet werden soll, kann ein wässriges Lösungsmittel, ein organisches Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch davon sein, bevorzugt ein wässriges Lösungsmittel, da die Verbindung (5) in hoher Ausbeute und in hohen ee erhalten wird. Das Lösungsmittel kann ein einzelnes Lösungsmittel oder ein Gemisch aus zwei oder mehreren Lösungsmitteln, bevorzugt aus einem wässrigen Lösungsmittel und einem organischen Lösungsmittel sein.

[0055] Die Menge des Lösungsmittels beträgt 0,1 bis 50 Masse-%, insbesondere 1 bis 30 Masse-%, bezogen auf die Verbindung (4).

[0056] Das wässrige Lösungsmittel kann Wasser oder ein Puffer, ausgewählt aus allgemein verwendeten Puffern, wie Phosphatpuffer, Citratpuffer, HEPES-Puffer, TRIS-Puffer, Acetatpuffer und MES-Puffer, sein.

[0057] Das organische Lösungsmittel ist aus allgemeinen organischen Lösungsmitteln, wie Alkohollösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol und t-Butylalkohol; aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmitteln, wie Pentan, Hexan und Heptan; aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmitteln, wie Benzol, Toluol und Xylol; halogenierten Kohlenwasserstofflösungsmitteln, wie Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; Etherlösungsmitteln, wie Diethylether, Diisopropylether, t-Butylmethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Ketonlösungsmitteln, wie Aceton, Methylethylketon und Methylisobutylketon; und anderen Lösungsmitteln, wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, ausgewählt. Aufgrund der möglichen katalytischen Wirkung des Enzyms auf Esterlösungsmittel, ist es bevorzugt, wenn verwendet, ein Esterlösungsmittel auszuwählen, welches der katalytischen Wirkung des Enzyms widersteht. Ferner ist es, da die Umesterung zwischen Esterlösungsmitteln und dem Ausgangsmaterial auftreten kann, bevorzugt, ein Esterlösungsmittel auszuwählen, das nicht der Umesterung unterliegt. Diese organischen Lösungsmittel können einzeln oder als ein Gemisch aus zwei oder mehreren verwendet werden.

[0058] Die optische Spaltung durch das Verfahren (d-3) wird bevorzugt durch Zugeben der Verbindung (4) zu einer Lösung des Enzyms in dem Lösungsmittel durchgeführt. Die Verbindung (4) kann auf einmal oder allmählich, bevorzugt allmählich in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung zugegeben werden. Wie oben beschrieben, wird in dem Verfahren (d-3) die Verbindung (6), die eine optisch aktive Carbonsäure ist, hergestellt. Da die Carbonsäure eine starke Denaturierungswirkung auf das Enzym besitzt, verringert sich gewöhnlich die enzymatische Aktivität, wenn das Enzym länger der Carbonsäure mit progressiv zunehmender Konzentration der Carbonsäure ausgesetzt ist. Deshalb wird die enzymatische Behandlung der Verbindung (4) bevorzugt durch allmähliches Zugeben der Verbindung (4) zu dem Reaktionssystem durchgeführt, da es möglich ist, die plötzliche Erhöhung der Konzentration der Verbindung (6) in dem Reaktionssystem und die Denaturierung und den Verlust der Aktivität des Enzyms zu verhindern.

[0059] Die „allmähliche Zugabe“ steht begrifflich im Gegensatz zu „diskontinuierlicher Zugabe“, was bedeutet, daß die Verbindung (4) auf einmal zugegeben wird, und bedeutet, daß die Verbindung (4) mindestens einmal nach der Initiierung der Reaktion der Verbindung (4) zugegeben wird. Die allmähliche Zugabe wird bevorzugt durch Einführen einer beliebigen Menge der Verbindung (4) in das Reaktionssystem mindestens zweimal nach der Initiierung der Reaktion oder durch kontinuierliche Einführung der Verbindung (4) über einen bestimmten Zeitraum nach der Initiierung der Reaktion durch Zugabe des Enzyms durchgeführt. Ein solcher Vorgang kann einmal oder mindestens zweimal während der Reaktion durchgeführt werden.

[0060] Die Verbindung (4) kann beispielsweise durch Zugeben der Verbindung (4) direkt oder nach dem Lösen in einem Lösungsmittel zu einer Lösung aus dem Enzym in ein Lösungsmittel bevorzugt unter Rühren zugegeben werden.

[0061] Für die Zugabe der Verbindung (4) oder ihrer Lösung kann pneumatischer Druck, eine Pumpe oder Schwerkraftzuführung ohne spezielle Einschränkungen verwendet werden.

[0062] Die Beschickungsrate der Verbindung (4) beträgt bevorzugt 0,005 bis 0,1 mol/Stunde, besonders bevorzugt 0,01 bis 0,05 mol/Stunde, pro 1 mg des Enzyms, obwohl sie nicht besonders eingeschränkt ist. Die Beschickungsrate kann konstant sein oder variieren. Die Verbindung (4) wird bevorzugt über 4 bis 30 Stunden, besonders bevorzugt 5 bis 20 Stunden zugegeben, obwohl die Dauer der Zugabe nicht besonders eingeschränkt ist, so lange wie sie innerhalb eines industriell akzeptablen Bereiches liegt.

[0063] Es ist bevorzugt, die Verbindung (4) in einer Gesamtmenge von 0,1 bis 60 Masse-%, besonders 1 bis 50 Masse-% zuzugeben, im Hinblick auf die Herstellung in industriellem Maßstab, in bezug auf die Gesamtkonzentration der Verbindung (4) (bezogen auf die Summe der Lösungsmittelmenge und die Gesamtmenge der Verbindung (4)).

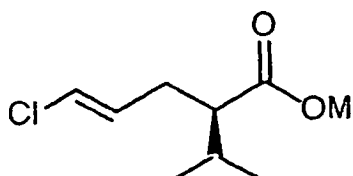
[0064] Die enzymatische Reaktion in Schritt (d) erfordert normalerweise die Kontrolle der Reaktionsbedingungen, wie Reaktionstemperatur und den pH der Reaktionslösung. Die Reaktionsbedingungen werden entsprechend unter Berücksichtigung der enzymatischen Reaktion, Racemisierung des Reaktionsproduktes und der Bildung von Nebenprodukten ausgewählt. Wenn ein Lösungsmittel verwendet wird, beträgt die Reaktionstemperatur im Hinblick auf die Reaktionsrate normalerweise bevorzugt -20 bis $+90^{\circ}\text{C}$, insbesondere 0 bis $+60^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt $+25$ bis 45°C . Der pH der Reaktionslösung beträgt im Hinblick auf die Reaktionsrate und die Reinheit der resultierenden Verbindung (5) bevorzugt 1 bis 10, insbesondere 3 bis 9, besonders bevorzugt 7,5 bis 8,5. Die Verbindung (6), hergestellt in dem Reaktionssystem, kann mit dem Verlauf der optischen Spaltung den pH der Reaktionslösung außerhalb des bevorzugten Bereiches verschieben. In einem solchen Fall ist es bevorzugt, den pH der Reaktionslösung durch Zugeben einer anorganischen Base, wie einer wässrigen Lösung aus einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder einem Alkalimetallcarbonat, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder wässrigen Ammonium zu der Reaktionslösung einzustellen.

[0065] Die Reaktionszeit ist nicht besonders einschränkt, so lange wie das Enzym seine Aktivität behält und die Reaktion verläuft. Jedoch beträgt im Hinblick auf die industrielle Produktion die Reaktionszeit nach Beendigung der allmählichen Zugabe im allgemeinen bevorzugt 1 Stunde bis 10 Tage, besonders bevorzugt 1 bis 96 Stunden.

[0066] Die in Schritt (d) erhaltene Verbindung (5) wird bevorzugt einer Nachbehandlung und/oder Reinigungsbehandlung in Abhängigkeit des Zwecks unterzogen.

[0067] Beispielsweise kann die Extraktion der rohen Reaktionslösung, erhalten durch die oben erwähnte Re-

aktion durch die Zugabe eines nicht-wässrigen organischen Lösungsmittels (wie Hexan, Ethylacetat, t-Butylmethylether, Methylenchlorid, Chloroform oder Diethylether), gefolgt von kräftigem Mischen, anschließender Flüssig-Flüssig-Trennung und Rückgewinnung des nicht-wässrigen organischen Lösungsmittels erwähnt werden. Die Extraktion mit einem nicht-wässrigen organischen Lösungsmittel kann mehr als einmal wiederholt werden. Die oben erwähnte Extraktionsverfahrensweise ergibt das nicht-wässrige, organische Lösungsmittel, enthaltend die Verbindung (5) als den Extrakt, und hinterläßt die Verbindung (6) (oder die Verbindungen (6) und (7), wenn der pH wie oben beschrieben eingestellt ist) (worin M ein Alkalimetallatom oder NH_4 ist) in der wässrigen Lösungsmittelschicht.

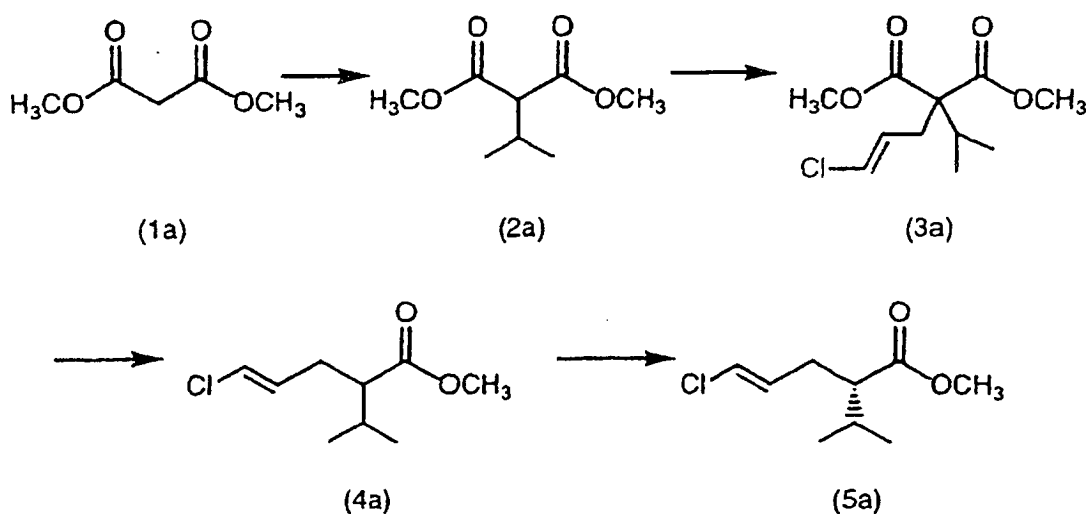


(7)

[0068] Die nicht-wässrige organische Lösungsmittelschicht wird bevorzugt mit einem wässrigen Alkalimetallcarbonat (bevorzugt 5%ige Natriumcarbonatlösung) gewaschen, um die Verbindung (6) von der nicht-wässrigen organischen Lösungsmittelschicht zu entfernen. Dann wird die nicht-wässrige organische Lösungsmittelschicht unter reduziertem Druck konzentriert oder destilliert, um die Verbindung (5) zu isolieren. Die isolierte Verbindung (5) kann, wenn notwendig, weiter durch Destillation oder dergleichen gereinigt werden.

[0069] Die wässrige Lösungsmittelschicht, erhalten nach der Extraktion, enthält die Verbindung (6) und/oder die Verbindung (7). Die Verbindung (6) kann von der wässrigen Lösungsmittelschicht, enthaltend die Verbindung (6) und/oder die Verbindung (7), durch Ansäuern der wässrigen Lösungsmittelschicht mit Salzsäure oder dergleichen (bevorzugt auf pH 4 oder darunter), Extrahieren mit einem nicht-wässrigen organischen Lösungsmittel (wie Hexan, Ethylacetat, t-Butylmethylether, Methylenchlorid, Chloroform oder Diethylether) und dann Trennen und Konzentrieren der nichtwässrigen organischen Lösungsmittelschicht rückgewonnen werden. Die rückgewonnene Verbindung (6) kann mit einer Alkoholverbindung, dargestellt durch die Formel ROH, in Gegenwart von Schwefelsäure verestert und zur Wiederverwendung in Schritt (d) racemisiert werden (worin R das Gleiche wie vorstehend definiert ist).

[0070] Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist das folgende Verfahren zur Herstellung der Verbindung (5a). Die Verbindung (1a) wird nämlich zu der Verbindung (2a) isopropyliert, dann wird die Verbindung (2a) mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen umgesetzt, um die Verbindung (3a) zu erhalten, und einer von beiden Estern in der Verbindung (3a) wird dealkoxycarbonyliert, um die Verbindung (4a) in einer hohen Ausbeute ohne Isomerisierung zu erhalten. Die optische Spaltung der Verbindung (4a) ergibt die Verbindung (5a) in einer hohen Ausbeute und in einem hohen ee.



Beispiele

[0071] Nun wird die vorliegende Erfindung speziell in bezug auf die Beispiele beschrieben. Jedoch ist die vor-

liegende Erfindung keineswegs auf diese speziellen Beispiele beschränkt. Hierin nachstehend wird die Gaschromatographie als GC bezeichnet, und die Menge eines Enzyms wird in „Einheiten“ angegeben. 1 Einheit wird als die Aktivität eines Enzyms definiert, die erforderlich ist, um 1 μmol Ethylbutyrat zu 1 μmol Butansäure pro 1 Minute bei 25°C umzuwandeln. Die Strukturen der gebildeten Verbindungen wurden durch den Bezug auf die zuvor erhältlichen Daten identifiziert. Die Enantiomerenreinheit und der Enantiomerenüberschuß wurden durch GC mittels Lipodex E 50 m $\times$ 0,25 mm (Macherey-Nagel) als Säule bestimmt.

Beispiel 1

Beispiel (1) der Synthese von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

Schritt (a):

[0072] Ein 5-l-Kolben, ausgestattet mit einem Rührer, einem Thermometer, einem Kondensator und einem Destilliergerät, wurde mit 28%igem NaOCH_3 in Methanol (373,8 g) gefüllt, Toluol (1250 ml), Dimethylformamid (375 ml) und Dimethylmalonat (250 g) in Toluol (375 ml) wurden dazu tropfenweise zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde allmählich erhitzt, während das Methanol, das als ein Nebenprodukt gebildet wurde, und das Methanol, das aus dem 28%igen NaOCH_3 in Methanol stammt, entfernt wurden. Das Destillat, erhalten unter Erhitzen, wurde durch GC analysiert und die Erhitzung wurde gestoppt, wenn der Methanolgehalt des Destillats 1 % oder niedriger erreichte. Nachdem das System auf 80 bis 90°C abgekühlt wurde, wurde Isopropylbromid (264,8 g) in Toluol (375 ml) zugegeben und dann wurde das System unter Rühren für 20 Stunden erhitzt. Nach der Bestätigung des fast vollständigen Verschwindens der Ausgangsmaterialien durch GC, wurde Methanol (200 ml) zugegeben und das System wurde allmählich erhitzt, wodurch das restliche Isopropylbromid entfernt wurde. Das Reaktionssystem wurde auf 80°C abgekühlt, 28%iges NaOCH_3 in Methanol (318,4 g) wurde tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe von Toluol (600 ml) wurde das Reaktionssystem, wie vorher beschrieben, allmählich erhitzt, wodurch Methanol entfernt wurde, während das Destillat, erhalten unter Erhitzen, durch GC analysiert wurde, und die Erhitzung wurde eingestellt, wenn der Methanolgehalt des Destillates 0,5 % oder niedriger erreichte.

Schritt (b):

[0073] Nach Schritt (a) wurde das Reaktionssystem auf 90°C abgekühlt, und (1E)-1,3-Dichlor-1-propen (192,3 g) in Toluol (250 ml) wurde zugegeben. Nach 2 Stunden Erhitzung unter Rühren wurde das System auf 50°C abgekühlt und Wasser wurde zugegeben, wodurch die Reaktion beendet wurde. Die wässrige Schicht wurde mit Diisopropylether (IPE) extrahiert und der Extrakt wurde mit der organischen Schicht vereinigt und mit Wasser und 5%igem wässrigen NaCl nacheinander gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wodurch Dimethyl-2-[(2E)-3-chlor-2-propenyl]-2-isopropylmalonat (409,7 g) erhalten wurde. Das Produkt enthielt 87 % (GC-Reinheit) Dimethyl-2-[(2E)-3-chlor-2-propenyl]-2-isopropylmalonat und höchstens 0,5 % (gemessen durch GC) Isopropylbromid, enthielt aber kein Z-Isomer.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0,98 (d, 6H, J = 6,76), 2,31 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H, J = 1,16, 7,64), 3,73 (s, 6H), 5,89 (dt, 1H, J = 7,60, 13,19), 6,01 (dt, 1H, J = 1,16, 13,19).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 18,33, 32,41, 35,14, 51,94, 62,06, 119,83, 128,87, 170,66.

Schritt (c):

[0074] Dimethyl-2-[(2E)-3-chlor-2-propenyl]-2-isopropylmalonat (408,0 g), erhalten in Schritt (b), wurde mit DMSO (2774 g), H_2O (59 g) und NaCl (96 g) auf 180°C erhitzt und dann für 7 Stunden gerührt, bis die fast vollständige Beendigung der Reaktion durch GC bestätigt wurde. Nachdem das Reaktionssystem abgekühlt wurde, wurde der Feststoff abfiltriert, und der Filterkuchen mit IPE gewaschen. Nach Zugabe von Wasser wurde die organische Schicht mit IPE extrahiert und die resultierende organische Schicht mit Wasser und 5%igem wässrigem NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde unter reduziertem Druck eingedampft und unter reduziertem Druck destilliert, wodurch Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (254,2 g) in einer 75%igen Ausbeute erhalten wurde, bezogen auf Dimethylmalonat als Ausgangsmaterial. Das Produkt aus Schritt (c) enthielt kein Z-Isomer.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0,91 (d, 1H, J = 6,96), 0,95 (d, 1H, J = 6,60), 1,88 (m, 1H), 2,19–2,38 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,82 (dt, 1H, J = 7,26, 13,19), 5,99 (dd, 1H, J = 5,99, 13,19).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 19,95, 20,03, 30,14, 30,75, 118,60, 130,88, 174,74.

Beispiel 2

Beispiel (2) der Synthese von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

Schritt (c):

[0075] Dimethyl-2-[(2E)-3-chlor-2-propenyl]-2-isopropylmalonat (10 g), erhalten in Schritt (b) in Beispiel 1, wurde mit Sulfolan (102 ml), H₂O (1 g) und NaCl (3,5 g) auf 225°C erhitzt und dann für 13 Stunden gerührt, bis die Beendigung der Reaktion durch GC bestätigt wurde. Das Reaktionssystem wurde abgekühlt und unter reduziertem Druck eingedampft, wodurch rohes Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (12,1 g) erhalten wurde. Das Rohprodukt ergab Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (10 g) nach der Verdünnung mit IPE und Entfernung des restlichen Sulfolans durch Waschen mit Wasser. Die NMR-Analyse des Produktes stimmte mit den Daten, die in Beispiel 1 erhalten wurden, überein. Das Produkt des Schrittes (c) enthielt kein Z-Isomer.

Beispiel 3

Beispiel (1) der enzymatischen optischen Spaltung von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

[0076] Zu einer Lösung aus 614 Einheiten von Schweineleberesterase (Roche Diagnostics, Technical Grade) in Phosphatpuffer (pH 7,0, 5 mmol/l, 230 ml), gehalten bei 35 bis 40°C, wurde racemisches Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (20 g), erhalten in derselben Weise wie in Beispiel 2, bei einer Geschwindigkeit von 0,065 g/min mit einer Rohrpumpe eingespeist, während das Reaktionssystem mit einer Rührschaufel gerührt wurde, um das Ausgangsmaterial durch das Reaktionssystem zu dispergieren. Nachdem das Ausgangsmaterial kontinuierlich über 5 Stunden und 10 Minuten eingespeist wurde, wurde die Reaktion für 21 Stunden unter gleichen Bedingungen fortgesetzt. Das Ausgangsmaterial wurde auf eine Gesamtkonzentration von 8 Masse-% eingespeist.

[0077] Das Reaktionsprodukt wurde mit t-Butylmethylether extrahiert und die organische Schicht wurde mit 5%igem wässrigen Natriumcarbonat gewaschen, wodurch (R)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentensäure zu der wässrigen Phase überführt wurde. Es wurde durch GC-Analyse herausgefunden, daß Methyl-(S)-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat in der organischen Schicht in einer 96%igen Ausbeute erhalten wurde und eine Enantiomerenreinheit von mindestens 98% ee aufwies.

Beispiel 4

Beispiel (2) der enzymatischen optischen Spaltung von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

[0078] Die Reaktion und die Nachbehandlung in Beispiel 3 wurden durchgeführt, außer daß racemisches Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (20 g) bei einer Geschwindigkeit von 0,017 g/min über 19 Stunden und 40 Minuten eingeführt wurde, und dann die Reaktion für 6 Stunden fortgesetzt wurde. Es wurde durch GC-Analyse herausgefunden, daß Methyl-(S)-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat in der organischen Phase in einer 96%igen Ausbeute erhalten wurde und eine Enantiomerenreinheit von mindestens 98% ee aufwies.

Beispiel 5

Beispiel (3) der enzymatischen optischen Spaltung von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

[0079] Die optische Spaltung wurde in derselben Weise, wie in Beispiel 3, durchgeführt, außer daß der pH der Reaktionslösung auf 8,0 mit 0,5 mol/l wässrigem NaOH vor der Einspeisung des racemischen Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoats (20 g) eingestellt und bei 8,0 mittels eines pH-Reglers bis zur Beendigung der Reaktion gehalten wurde. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung in derselben Weise, wie in Beispiel 3, nachbehandelt. Es wurde durch GC-Analyse herausgefunden, daß Methyl-(S)-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat in der organischen Phase in einer 96%igen Ausbeute erhalten wurde und eine Enantiomerenreinheit von mindestens 98% ee aufwies.

Beispiel (4) der enzymatischen optischen Spaltung von Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat

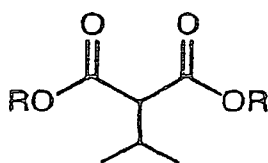
[0080] Die Reaktion und Nachbehandlung in Beispiel 3 wurde durchgeführt, außer daß racemisches Methyl-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat (20 g) auf einmal gleichzeitig als die Initiierung der Reaktion zugegeben wurde und die Reaktion für 26 Stunden fortgesetzt wurde. Methyl-(S)-(4E)-5-chlor-2-isopropyl-4-pentenoat wurde in der organischen Phase erhalten und wies eine Enantiomerenreinheit von höchstens 90% ee auf.

Industrielle Anwendbarkeit

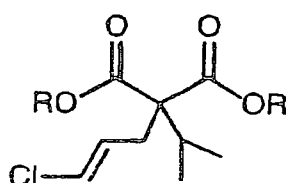
[0081] Die vorliegende Erfindung stellt ein kurzes Verfahren zur selektiven Herstellung eines (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, das als ein Zwischenprodukt für eine Agrochemikalie oder eine Medizin in einer hohen Ausbeute ohne Isomerisierung nützlich ist, und ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, das als ein Zwischenprodukt für eine Agrochemikalie oder eine Medizin in einer hohen Ausbeute und in hohem ee durch optische Spaltung des (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, erhalten durch das oben erwähnte Verfahren, noch nützlicher ist, bereit. Die Verfahren der vorliegenden Erfindung nutzen preisgünstigere und handhabbarere Reagenzien als konventionelle Verfahren und sind daher wirtschaftlich ausgezeichnet. Ferner sind die Verfahren der vorliegenden Erfindung zur industriellen Herstellung praktisch, da sie hohe Ausbeuten ohne spezielle Reaktionsvorrichtung ergeben können.

Patentansprüche

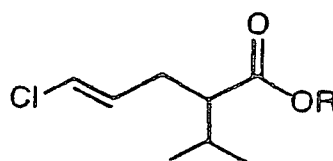
1. Verfahren zur Herstellung eines (4E)-S-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die folgende Formel (4) (worin R ein C_{1-4} -Alkylrest oder ein Arylrest ist), welches das Umsetzen einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (2), in der Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels (II) mit einer Base (II) und anschließend mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen unter Erhalten einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (3), und das Dealkoxycarbonylieren eines von beiden Ester in der Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (3), umfaßt.



(2)



(3)



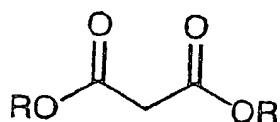
(4)

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Base (II) ein Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 ist (worin M^2 Na oder K ist und R^2 ein C_{1-4} -Alkylrest ist).

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), mit dem Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^2OR^2 (worin M^2 und R^2 die Gleichen wie vorstehend definiert sind), als die Base (II) in der Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (II) umgesetzt wird, und anschließend ein Alkohol, dargestellt durch die Formel R^2OH , erzeugt als ein Nebenprodukt, vor der Reaktion mit (1E)-1,3-Dichlor-1-propen entfernt wird.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das aprotische Lösungsmittel (II) mindestens aus einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Toluol, Xylol, Benzol, Heptan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, t-Butylmethylether und Sulfolan, besteht.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), eine Verbindung ist, erhalten durch Umsetzung einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (1), mit einer Base (I) und anschließend mit einem Isopropylhalogenid in einem aprotischen Lösungsmittel (I) (worin R der Gleiche wie vorstehend definiert ist).



(1)

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei die Base (I) ein Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 , ist (worin M^1 Na oder K ist und R^1 ein C_{1-4} -Rest ist).

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), mit dem Metallalkoxid, dargestellt durch die Formel M^1OR^1 (worin M^1 und R^1 die Gleichen wie vorstehend definiert sind), in der Gegenwart des aprotischen Lösungsmittels (I) umgesetzt wird und anschließend ein Alkohol, dargestellt durch die Formel R^1OH , erzeugt als ein Nebenprodukt, vor der Umsetzung mit dem Isopropylhalogenid entfernt wird.

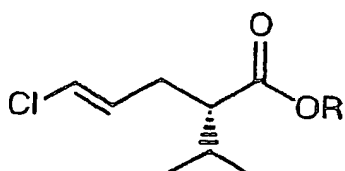
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), mit mindestens einem 1 Moläquivalent des Isopropylhalogenids umgesetzt wird und anschließend das Isopropylhalogenid entfernt wird, bis die Menge des Isopropylhalogenids 5 Mol-% oder darunter, auf der Basis der resultierenden Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), erreicht.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 8, wobei das aprotische Lösungsmittel (1) aus mindestens einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Toluol, Xylol, Benzol, Heptan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, t-Butylmethylether und Sulfolan, besteht.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Dealkoxycarbonylierung in einem polaren Lösungsmittel in der Gegenwart von Wasser und einem anorganischen Salz durchgeführt wird.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, wobei, nachdem die Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), erhalten worden ist, die Umsetzung, welche die Verbindung, dargestellt durch die Formel (3), ergibt, in dem gleichen Gefäß durchgeführt wird.

12. Verfahren zur Herstellung eines (S)-(4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die folgende Formel (5) (worin R der Gleiche wie vorstehend definiert ist), welches das optische Spalten eines (4E)-5-Chlor-2-isopropyl-4-pentenoats, dargestellt durch die Formel (4), erhalten durch das Verfahren, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, umfaßt.



(5)

Es folgt kein Blatt Zeichnungen