



<p>(51) 国際特許分類6 C12P 41/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/06275</p> <p>(43) 国際公開日 1997年2月20日(20.02.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02174</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月2日(02.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/219728 1995年8月4日(04.08.95)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ)</p> <p>田岡直明(TAOKA, Naoaki)[JP/JP] 〒651-21 兵庫県神戸市西区学園西町7丁目1-736-303 Hyogo, (JP)</p> <p>本田瑞穂(HONDA, Mizuho)[JP/JP] 〒655 兵庫県神戸市垂水区西舞子5-10-10-307 Hyogo, (JP)</p> <p>井上健二(INOUE, Kenji)[JP/JP] 〒675 兵庫県加古川市加古川町粟津82-2-501 Hyogo, (JP)</p> <p>菅 和憲(KAN, Kazunori)[JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市清水町1-6 Hyogo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-ALKOXYCYCLOHEXANOL DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A process for efficiently producing (S,S)-2-alkoxycyclohexanols in a single step by using (±)-trans-2-alkoxycyclohexanols which are inexpensive and can be easily obtained. The process comprises treating a (±)-trans-2-alkoxycyclohexanol with a hydrolase originating in a microorganism and being capable of esterifying stereospecifically the R-isomer in the presence of an acyl donor under such conditions that no hydrolysis occurs substantially to thereby give (S,S)-2-alkoxycyclohexanols and (R,R)-2-alkoxycyclohexanol carboxylates and then taking up the (S,S)-2-alkoxycyclohexanols.</p>		

(57) 要約

本発明は、安価であり、容易に入手することができる (±) -trans-2-アルコキシシクロヘキサノールを用い、1ステップで (S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールを効率的に製造する方法を提供することを目的とするものである。本発明は、(±) -trans-2-アルコキシシクロヘキサノールに、アシルドナーの存在下、実質的に加水分解が起こらない条件下で、R体に立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素を作用させて、(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールと(R, R)-2-アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルとした後、前記(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールを得る光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	ス威士ランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド		ヴァイア共和国	TG	トゴ
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	韓国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム

明細書

光学活性 2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法

技術分野

本発明は、光学活性 2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法に関し、更に詳しくは、(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールの製造法に関する。

背景技術

(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノール等の光学活性 2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体は、医薬、農薬等を合成する際の重要な合成中間体として知られている。

従来、光学活性 2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法としては、① (±)-trans-2-メトキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルを加水分解酵素存在下で R 選択的に加水分解し、(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルと (R, R)-2-メトキシシクロヘキサノールとを得る方法 (テトラヘドロン (Tetrahedron) 50 巻 (35) 号、10521-30 頁 (1994 年)、シンセシス (Synthesis) 12 巻、1137-40 頁 (1990 年)、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc. Chem. Commun.) 3 巻、148-50 頁 (1989 年))、② (±)-trans-2-メトキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルを加水分解酵素存在下で S 選択的に加水分解し、(S, S)-2-メトキシシクロヘキサノールと (R, R)-2-アル

コキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルとを得る方法（国際公開WO 94/20634）、③1-メトキシシクロヘキサンの不斉ヒドロボレーションにより（R，R）-2-メトキシシクロヘキサノールを得る方法（ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）53巻（9）号、1903-7頁（1988年））等が検討されてきた。

しかし、①の方法は、立体選択性は高いものの、得られる光学活性2-アルコキシシクロヘキサノールの立体配置が（R，R）体であり、（S，S）-2-アルコキシシクロヘキサノールを得るためには、生成した（S，S）-2-アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルを更に加水分解しなければならない。

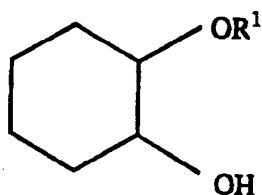
②の方法は、（S，S）-2-アルコキシシクロヘキサノールを得ることができる方法であるが、立体選択性が充分でなく、また、生産効率、経済性等に問題がある。

③の方法は、立体選択性が低く、使用される試薬が高価である等の問題を有している。

発明の要約

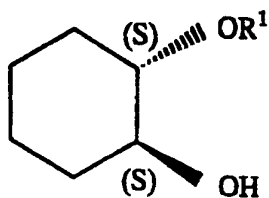
本発明は、上記に鑑み、安価であり、容易に入手することができる（±）-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールを用い、1ステップで（S，S）-2-アルコキシシクロヘキサノールを効率的に製造する方法を提供することを目的とするものである。

本発明の要旨は、下記一般式（1）；



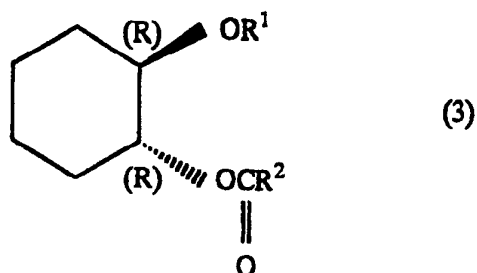
(1)

(式中R¹は、低級アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は、置換若しくは無置換のアラルキル基を表す。)で表される(±)-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールに、アシルドナーの存在下、実質的に加水分解が起こらない条件下で、R体 に立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素を作用させて、下記一般式(2)；



(2)

(式中R¹は、前記と同じ。)で表される(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールと、下記一般式(3)；



(式中 R^1 は、前記と同じ。 R^2 は、水素、直鎖若しくは分岐状の炭素数 1～17 のアルキル基、又は、直鎖若しくは分岐状の炭素数 2～17 のアルケニル基を表す。) で表される (R, R) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルとした後、前記 (S, S) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールを得るところにある。

発明の詳細な開示

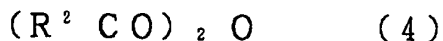
以下に本発明を詳細に説明する。

本発明で使用される (±) - *trans* - 2 - アルコキシシクロヘキサノールは、上記一般式 (1) で表される化合物である。上記 R^1 としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*sec*-ブチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、イソブテニル基等のアルケニル基；シクロヘキシル基、シクロペンチル基等のシクロアルキル基；*p*-ニトロフェニル基、フェニル基等の置換又は無置換のアリール基；*p*-ニトロベンジル基、ベンジル基等の置換又は無置換のアラルキル基等を挙げることができ、好ましくは、メチル基である。

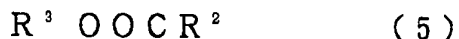
上記 (±) - *trans* - 2 - アルコキシシクロヘキサノールは、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J.

Am. Chem. Soc.) 65巻、2196頁(1943年)等に提案されている方法により、商業的に入手可能であるシクロヘキセンオキシドと対応するアルコールから容易に合成することができる。

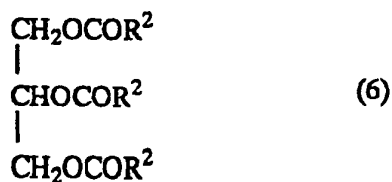
本発明で使用されるアシルドナーとしては、好ましくは、下記一般式(4)；



(式中 R^2 は、水素、直鎖若しくは分岐状の炭素数1～17のアルキル基、又は、直鎖若しくは分岐状の炭素数2～17のアルケニル基を表す。)で表される化合物、下記一般式(5)；



(式中 R^2 は、前記と同じ。 R^3 は、直鎖若しくは分岐状の炭素数1～17のアルキル基、直鎖若しくは分岐状の炭素数2～17のアルケニル基、2, 2, 2-トリハロゲノエチル基、又は、置換若しくは無置換のフェニル基を表す。)で表される化合物、又は、下記一般式(6)；



(式中 R^2 は、前記と同じ。)で表される化合物等を挙げる事ができる。

上記 R^2 としては特に限定されず、例えば、水素；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*sec*-ブチル基、ペンチル基、ヘプチル基等のアルキル基；ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、イソブテニル基等のアルケ

ニル基等を挙げることができ、好ましくは、プロピル基等を挙げる
ことができる。

上記R³としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、
プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル
基、sec-ブチル基等のアルキル基；ビニル基、イソプロペニル基等
のアルケニル基；2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリ
ブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等のトリハロゲノ
エチル基；p-ニトロフェニル基、フェニル基等の置換又は無置換のア
リール基等を挙げることができ、好ましくは、ビニル基等を挙げるこ
とができる。

上記アシルドナーとしては、好ましくは、酪酸無水物、ビニル酪酸、
トリブチリン等を挙げるができる。

本発明で使用されるR体に立体特異的なエステル化能を有する微生物
由来の加水分解酵素としては特に限定されず、例えば、リパーゼ、エス
テラーゼ、アシラーゼ等を挙げるができる。

好ましくは、アルカリゲネス属に属する微生物に由来するリパーゼ、
キャンディダ属に属する微生物に由来するリパーゼ、シュードモナス属
に属する微生物に由来するリパーゼ、ムコール属に属する微生物に由来
するリパーゼ等である。

上記アルカリゲネス属に属する微生物に由来するリパーゼとしては、
「リパーゼPL」（名糖産業社製、登録商標）等を挙げることができ、
上記キャンディダ属に属する微生物に由来するリパーゼとしては、
「Novozym 435」（ノボノルディスク社製、登録商標）、「リ
パーゼOF」（名糖産業社製、登録商標）、「リパーゼMY」（名糖産
業社製、登録商標）等を挙げることができ、上記シュードモナス属に属
する微生物に由来するリパーゼとしては、「リパーゼPSアマノ」（天

野製薬社製、登録商標)等を挙げることができ、上記ムコール属に属する微生物に由来するリパーゼとしては、「Lipozyme IM」(ノボノルディスク社製、登録商標)等を挙げることができる。

上記R体に立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素は、これらが含有される微生物菌体として使用されてもよい。上記微生物菌体としては、例えば、アルカリゲネス属、キャンディダ属、シュードモナス属、ムコール属等に属する酵母；糸状菌、細菌等の菌体等を挙げることができる。

本発明においては、上記微生物菌体を、例えば、凍結乾燥菌体；アセトン、トルエン等で処理した菌体；菌体破壊物；菌体抽出物等の菌体処理物とし、その使用に便宜が与えられてもよい。

上記微生物菌体及び上記菌体処理物は、そのまま使用されてもよく、固定化された後に使用されてもよい。

本発明の光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法は、例えば、以下のようにして行うことができる。

まず、原料である(±)-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールを溶媒濃度0.1~70w/v%、好ましくは、1~50w/v%の反応溶媒に溶解させ、次に、上記(±)-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールの0.5~10倍当量、好ましくは、0.5~2倍当量の上記アシルドナーと、上記(±)-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールに対して0.001~10倍重量、好ましくは、0.01~1倍重量の上記R体に立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素とを添加し、攪拌混合を行い、不斉エステル化反応をさせる。

上記不斉エステル化反応の終了後、上記加水分解酵素を不溶物としてろ過、遠心分離等により回収する。ついで、ろ液を濃縮、蒸留すること

により (S, S) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールの精製物と (R, R) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルの精製物とが得られる。

本発明において、上記不斉エステル化反応は、実質的に加水分解が起こらない条件下で行われる。例えば、反応系に水が存在する場合には、上記不斉エステル化反応の逆反応である加水分解反応が進行するので、上記不斉エステル化反応は、水を含まない状態か、又は、極めて微量しか含まない状態の溶媒の存在下で行うのがよい。

本発明で使用される反応溶媒としては、上記加水分解酵素を失活させないものであれば特に限定されず、例えば、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系の溶媒；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル - t e r t - ブチルエーテル等のエーテル系の溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系の溶媒；酪酸エチル等のエステル系の溶媒等を挙げることができる。

本発明においては、上述の基質及び反応試薬以外の上記反応溶媒を使用せずに上記不斉エステル化反応を行ってもよい。

上記不斉エステル化反応の反応温度は、0 ~ 80 °C が好ましく、より好ましくは、10 ~ 50 °C である。

上記不斉エステル化反応の反応時間は、1 ~ 240 時間が好ましく、より好ましくは、1 ~ 72 時間である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1 ~ 6

15 ml 容スクリー管に (±) - t r a n s - 2 - メトキシシクロ

ヘキサノール 260 mg、酪酸ビニル 1.27 ml、各種リパーゼ 130 mg を加え、室温で 24 時間攪拌反応を行った。反応液をろ過し、ろ液を GC 分析することにより変換率を測定した。また、残存する *trans*-2-メトキシシクロヘキサノールを誘導化 (DNB 化) 後、HPLC 分析することにより光学純度を測定した。*trans*-2-メトキシシクロヘキサノールの立体配置は、すべて (S, S) であった。変換率及び光学純度の結果を表 1 に示した。

実施例 7 ~ 30

15 ml 容スクリー管に (±)-*trans*-2-メトキシシクロヘキサノール 130 mg、酪酸ビニル 127 μ l を加え、各種溶媒 1 ml に溶解した後、各種リパーゼ 65 mg を加え、30 °C で 24 時間攪拌反応を行った。反応液をろ過し、ろ液を GC 分析することにより変換率を測定した。また、残存する *trans*-2-メトキシシクロヘキサノールを誘導化 (DNB 化) 後、HPLC 分析することにより光学純度を測定した。*trans*-2-メトキシシクロヘキサノールの立体配置は、すべて (S, S) であった。変換率及び光学純度の結果を表 2 に示した。

実施例 31 ~ 54

15 ml 容スクリー管に (±)-*trans*-2-メトキシシクロヘキサノール 130 mg、各種アシルドナー 1 モル当量を加え、トルエン 1 ml に溶解した後、各種リパーゼ 65 mg を加え、30 °C で 24 ~ 96 時間攪拌反応を行った。反応液をろ過し、ろ液を GC 分析することにより変換率を測定した。また、残存する *trans*-2-メトキシシクロヘキサノールを誘導化 (DNB 化) 後、HPLC 分析することによ

り光学純度を測定した。trans-2-メトキシシクロヘキサノールの立体配置は、すべて(S, S)であった。変換率及び光学純度の結果を表3に示した。

表 1

実施例	使 用 酵 素	変換率 (%)	光学純度 (% e e)
1	リパーゼPL (アルカリリゲネス属起源、名糖産業社製)	54.9	21.4
2	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディスク社製)	51.5	100
3	リパーゼOF (キャンディダ属起源、名糖産業社製)	48.7	79
4	リパーゼMY (キャンディダ属起源、名糖産業社製)	22.1	21.4
5	リパーゼPSSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	47.7	94.8
6	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディスク社製)	51.2	100

表 2

実施例	使 用 酵 素	反 応 溶 媒	変換率 (%)	光学純度 (%ee)
7	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	ヘキサン	57.8	96.6
8	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	トルエン	52.6	98.7
9	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	ジソプロピルエーテル	54.6	95.7
10	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	テトラヒドロフラン	51.4	97.8
11	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	メチル第3ブチルエーテル	53.8	93.3
12	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	アセトン	41.8	77.7
13	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	メチルエチルケトン	53.3	98.7
14	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボノルディスク社製)	酪酸エチル	53.5	98.9
15	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	ヘキサン	50.3	95.9
16	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	トルエン	51.8	100
17	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	ジソプロピルエーテル	52.4	100
18	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	テトラヒドロフラン	51.5	98.2
19	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	メチル第3ブチルエーテル	52.6	100
20	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	アセトン	50.7	100
21	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	メチルエチルケトン	44	77.5
22	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酪酸エチル	50.3	95.9
23	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	ヘキサン	49.3	87.8
24	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	トルエン	51.9	100
25	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	ジソプロピルエーテル	51.5	95.8
26	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	テトラヒドロフラン	42.4	76.2
27	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	メチル第3ブチルエーテル	52.1	95.3
28	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	アセトン	26.6	49.3
29	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	メチルエチルケトン	44.7	82.3
30	リポzyme IM (ムコール属起源、ノボノルディスク社製)	酪酸エチル	46.9	84.8

表 3

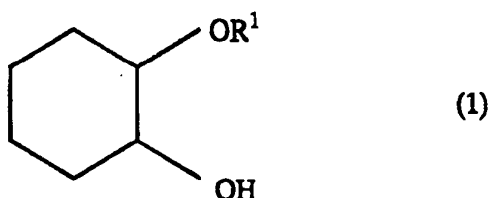
実施例	使 用 酵 素	アシルドナー	変換率 (%)	光学純度 (%ee)
31	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸無水物	31.9	54.8
32	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸ビニル	48.4	86.3
33	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸イソプロピニル	52.6	95.6
34	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸無水物	49.1	96.2
35	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸ビニル	57.1	95.9
36	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	トリブチリン	38.3	57.9
37	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸エチル	30.7	44.6
38	Novozym 435 (キャンディダ属起源、ノボルディイスク社製)	カプロン酸ビニル	51.5	95.9
39	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酢酸無水物	46.1	81.8
40	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酢酸ビニル	40.7	73.8
41	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酢酸イソプロピニル	15.8	--
42	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酪酸無水物	15.2	--
43	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酪酸ビニル	51.9	95.8
44	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	トリブチリン	24.2	--
45	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	酪酸エチル	15.5	--
46	リパーゼPSアマノ (シュードモナス属起源、天野製薬社製)	カプロン酸ビニル	54.8	94.9
47	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸無水物	17.2	--
48	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸ビニル	46.3	87.3
49	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酢酸イソプロピニル	35.8	64.4
50	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸無水物	40.1	64.1
51	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸ビニル	52.3	96
52	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	トリブチリン	34.8	53.8
53	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	酪酸エチル	23.2	--
54	Lipozyme IM (ムコール属起源、ノボルディイスク社製)	カプロン酸ビニル	54.8	95.7

産業上の利用可能性

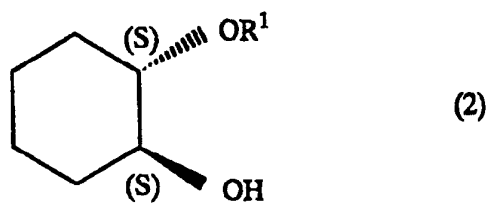
本発明は、上述の構成よりなるので、医薬品の中間原料として有用である (S, S) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールを、効率よく簡便に製造することができる。

請求の範囲

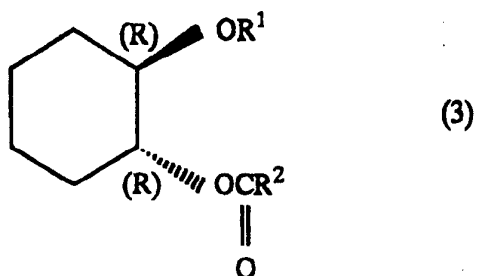
1. 下記一般式(1) ;



(式中R¹は、低級アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は、置換若しくは無置換のアラルキル基を表す。)で表される(±)-trans-2-アルコキシシクロヘキサノールに、アシルドナーの存在下、実質的に加水分解が起こらない条件下で、R体(に)立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素を作用させて、下記一般式(2) ;



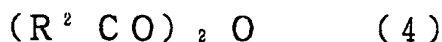
(式中R¹は、前記と同じ。)で表される(S, S)-2-アルコキシシクロヘキサノールと、下記一般式(3) ;



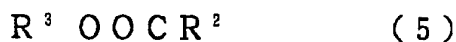
(式中 R^1 は、前記と同じ。 R^2 は、水素、直鎖若しくは分岐状の炭素数 1～17 のアルキル基、又は、直鎖若しくは分岐状の炭素数 2～17 のアルケニル基を表す。) で表される (R, R) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールのカルボン酸エステルとした後、前記 (S, S) - 2 - アルコキシシクロヘキサノールを得ることを特徴とする光学活性 2 - アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法。

2. (±) - trans - 2 - アルコキシシクロヘキサノールが、(±) - trans - 2 - メトキシシクロヘキサノールである請求の範囲 1 記載の光学活性 2 - アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法。

3. アシルドナーが、下記一般式 (4) ;

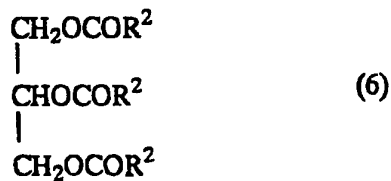


(式中 R^2 は、水素、直鎖若しくは分岐状の炭素数 1～17 のアルキル基、又は、直鎖若しくは分岐状の炭素数 2～17 のアルケニル基を表す。) で表される化合物、下記一般式 (5) ;



(式中 R^2 は、前記と同じ。 R^3 は、直鎖若しくは分岐状の炭素数 1～17 のアルキル基、直鎖若しくは分岐状の炭素数 2～17 のアルケニル

基、2, 2, 2-トリハロゲノエチル基、又は、置換若しくは無置換のフェニル基を表す。) で表される化合物、又は、下記一般式(6) ;



(式中R²は、前記と同じ。) で表される化合物である請求の範囲1又は2記載の光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法。

4. アシルドナーが、酪酸無水物、ビニル酪酸又はトリブチリンである請求の範囲1、2又は3記載の光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法。

5. R体に立体特異的なエステル化能を有する微生物由来の加水分解酵素が、アルカリゲネス属に属する微生物に由来するリパーゼ、キャンディダ属に属する微生物に由来するリパーゼ、シュードモナス属に属する微生物に由来するリパーゼ、又は、ムコール属に属する微生物に由来するリパーゼである請求の範囲1、2、3又は4記載の光学活性2-アルコキシシクロヘキサノール誘導体の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C12P41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C12P41/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE, WPI, WPI/L, BIOSIS PREVIEWS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	Indian Journal of Chemistry, Vol. 31B, (1992), A. Bhattacharya et al.; "Regio- and stereoselective transacylation of polyhydric alcohols using pronase in organic solvents"	1-4/5
A	Tetrahedron Lett., Vol. 28, No. 30, (1987), H. Hemmerle et al.,; "Asymmetric hydrolisis and esterification catalyzed by esterases from poricine pancreas in the synthesis of both enantiomers of cyclo-pentanoid building blocks"	1 - 5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 21, 1996 (21. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

December 3, 1996 (03. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

C12P41/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

C12P41/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE, WPI, WPI/L, BIOSIS PREVIEWS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/A	Indian Journal of Chemistry, Vol. 31B, (1992), A. Bhattacharya et al.; "Regio- and stereoselective transacylation of polyhydric alcohols using pronase in organic solvents"	1-4/5
A	Tetrahedron Lett., Vol. 28, No. 30, (1987), H. Hemmerle et al.; "Asymmetric hydrolysis and esterification catalyzed by esterases from porcine pancreas in the synthesis of both enantiomers of cyclo-pentanoid building blocks"	1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
21. 11. 96

国際調査報告の発送日

03.12.96

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
谷口 博 印

4B 9452

電話番号 03-3581-1101 内線 3449