

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年8月25日(25.08.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/133020 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 29/143 (2006.01) C12P 7/04 (2006.01)
C07C 29/74 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 33/42 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/054147
- (22) 国際出願日: 2016年2月12日(12.02.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-027855 2015年2月16日(16.02.2015) JP
- (71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 福屋 俊輔(FUKUYA, Shunsuke); 〒7560093 山口県山陽小野田市大字小野田6903番1 日産化学工業株式会社 小野田工場内 Yamaguchi (JP). 藤谷 幸治(FUJITANI, Koji); 〒7560093 山口県山陽小野田市大字小野田6903番1 日産化学工業株式会社 小野田工場内 Yamaguchi (JP). 日▲高▼生允(HIDAKA, Ikumasa); 〒7560093 山口県山陽小野田市大字小野田6903番1 日産化学工業株式会社 小野田工場内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所 (HANABUSA PATENT & TRADEMARK OFFICE);

〒1010062 東京都千代田区神田駿河台3丁目2番地 新御茶ノ水アーバントリニティ Tokyo (JP).

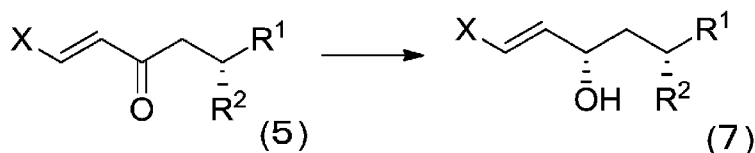
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ALLYL ALCOHOL COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性アリルアルコール化合物の製造方法



(57) Abstract: [Problem] To provide a novel stereoselective method for producing an optically active allyl alcohol compound. [Solution] A method for producing an optically active allyl alcohol compound represented by formula (7) characterized by including a step for reacting a borane reducing agent with a ketone compound represented by formula (5) in the presence of an optically active oxazaborolidine compound. Position-3 stereoisomers generated during the reaction can be removed selectively by acylation by adding an esterifying agent to the product of the above step in the presence of a hydrolase. This method makes it possible to produce optically active allyl alcohol compounds at a high yield and high stereoselectivity, and is useful in industrial practice. (In the formula, R¹ and R² each independently represent an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, and X represents a halogen atom.)

(57) 要約: 【課題】 立体選択的な光学活性アリルアルコール化合物の新規な製造方法を提供する。【解決手段】 式(5)で表されるケトン化合物に、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させる工程を含むことを特徴とする、式(7)で表される光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。上記工程の生成物に加水分解酵素の存在下、エステル化剤を添加することにより、反応時に生じた3位立体異性体を選択的にアシル化して除去することができる。上記方法は、高収率かつ高い立体選択性で光学活性アリルアルコール化合物を製造することができ、工業的に有用である。(式中、R¹及びR²は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。)

WO 2016/133020 A1

明 細 書

発明の名称：光学活性アリルアルコール化合物の製造方法

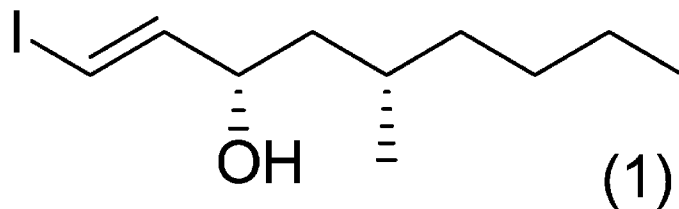
技術分野

[0001] 本発明は光学活性アリルアルコール化合物の新規な製造方法に関する。

背景技術

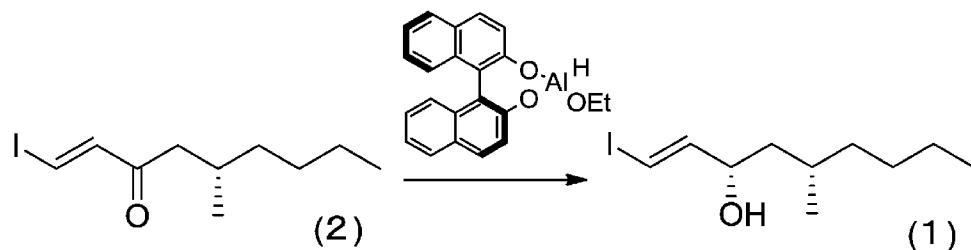
[0002] 従来、光学活性アリルアルコール化合物は医薬、農薬、電子材料などの製造中間体として用いられることが知られている。特に式（１）で表される（３Ｓ，５Ｓ，Ｅ）－１－ヨード－５－メチルノナ－１－エン－３－オールは、プロスタグランジンＥ１（ＰＧＥ１）誘導体制剤リマプロストアルファデクス（一般名）へ誘導される重要な中間体である。

[化１]



[0003] 化合物（１）は、式（２）で表される（Ｓ，Ｅ）－１－ヨード－５－メチルノナ－１－エン－３－オンを、光学活性なビナフトールより得られる不斉還元剤を用いて還元し、合成する方法が知られている（特許文献１）。しかし上記方法では、反応温度が－１００℃～－７８℃であり、工業的な製造には不向きである。

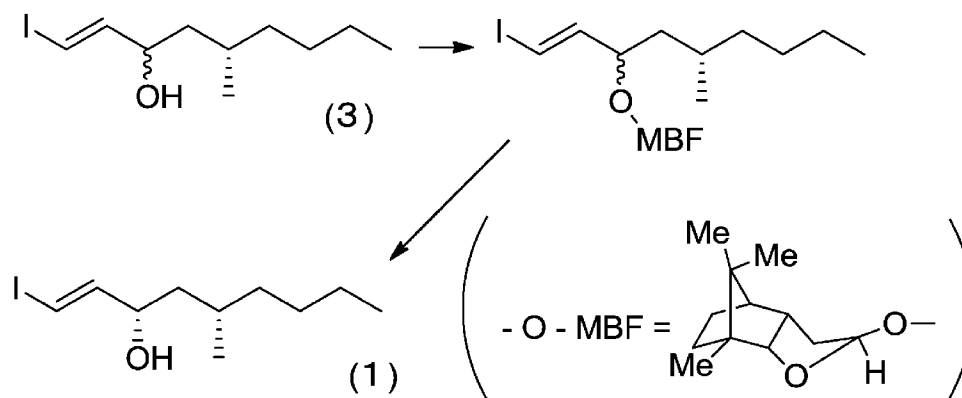
[化２]



[0004] 一方、式（３）で表される３位Ｒ体と３位Ｓ体の混合物にキラル保護基を

導入し、その後ジアステレオマー分割により、化合物（１）へ誘導する方法も知られている（特許文献２）。ただし上記方法では、不要な光学異性体を分割する工程とその後の脱保護工程の２段階の収率が３８％と低く、工業的に適した製造法とは言い難い。

[化3]



先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開昭５８－０３２８３４号公報

特許文献2：特開昭６０－２２６８７０号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、光学活性なアリルアルコール化合物の新規な製造方法を提供する。

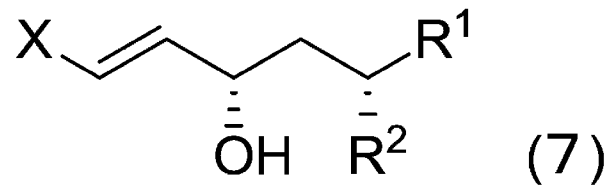
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、 α ， β －不飽和ケトン化合物にボラン還元剤を反応させることにより、光学活性アリルアルコール化合物を、高収率かつ高い立体選択性で製造する方法を見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記〔１〕～〔１２〕に関するものである。

[0008] 〔１〕

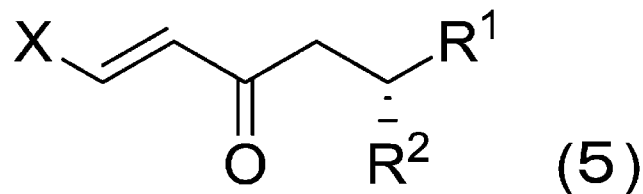
式 (7)

[化4]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。)で表される光学活性アリルアルコール化合物の製造方法であって、式(5)

[化5]

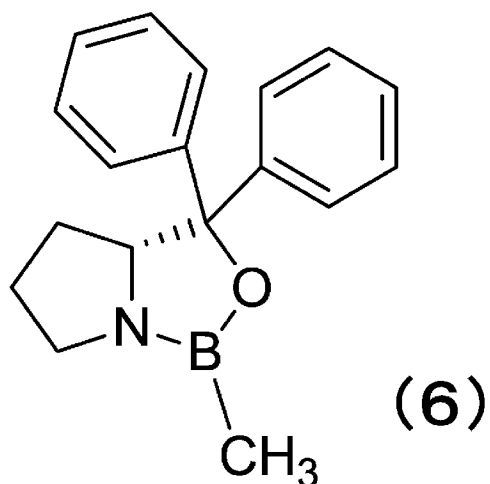


(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。)で表されるケトン化合物に、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させて上記式(7)で表される化合物を含む生成物を得る工程を含むことを特徴とする、製造方法。

[2]

光学活性オキサザボロリジン化合物が、式(6)

[化6]



で表される化合物である、上記〔1〕に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔3〕

ボラン還元剤がボラン-テトラヒドロフラン錯体である、上記〔1〕又は〔2〕に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔4〕

R^1 が n -ブチル基であり、 R^2 がメチル基である、上記〔1〕乃至〔3〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

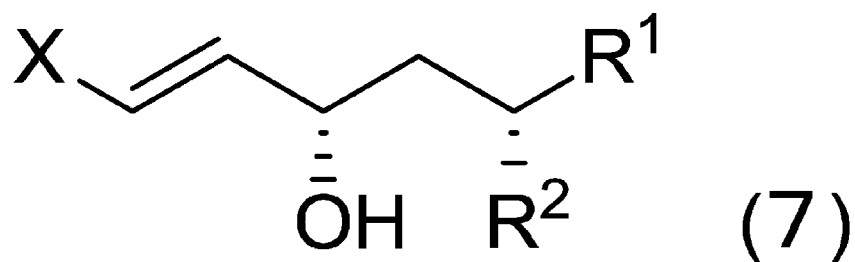
〔5〕

Xがヨウ素原子である、上記〔1〕乃至〔4〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔6〕

式(7)

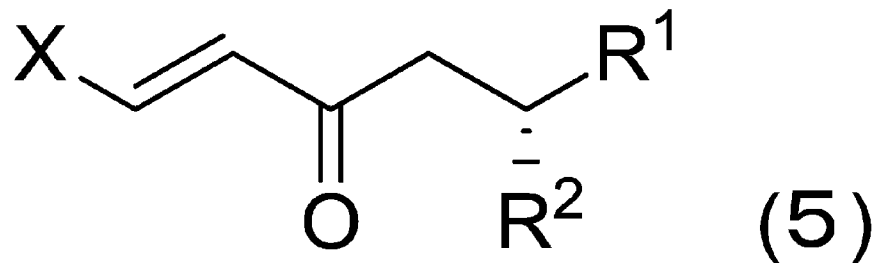
[化7]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される光学活性アリルアルコール化合物の製造方法であって、

i) 式(5)

[化8]



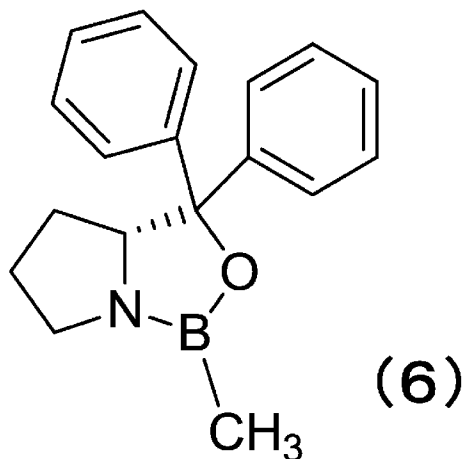
(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表されるケトン化合物に、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させて上記式(7)で表される化合物を含む生成物を得る工程、

ii) 工程i) で得られた生成物に、さらに、加水分解酵素の存在下、エステル化剤を添加して、上記式(7)で表される化合物の3位立体異性体を選択的にアシル化する段階を経て、該3位立体異性体を除去する工程を含むことを特徴とする製造方法。

[7]

光学活性オキサザボロリジン化合物が、式(6)

[化9]



で表される化合物である、上記〔6〕に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔8〕

ボラン還元剤がボラン-テトラヒドロフラン錯体である、上記〔6〕又は〔7〕に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔9〕

R^1 が n -ブチル基であり、 R^2 がメチル基である、上記〔6〕乃至〔8〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔10〕

Xがヨウ素原子である、上記〔6〕乃至〔9〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔11〕

加水分解酵素がリパーゼTLである、上記〔6〕乃至〔10〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

〔12〕

エステル化剤がヘキサン酸ビニルである、上記〔6〕乃至〔11〕の何れか1つに記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

発明の効果

[0009] 本発明により、医薬品中間体として有用な式(7)で表される光学活性ア

リルアルコール化合物を、極低温の反応条件を回避しつつ、高収率かつ高い立体選択性で得られる新規な製造方法を提供することができた。

発明を実施するための形態

[0010] 以下に、本発明についてさらに詳しく説明する。

なお、本明細書中の「n-」はノルマルを、「i-」はイソを、「s-」はセカンダリーを、「t-」はターシャリーを、「c-」はシクロを、「o-」はオルトを、「m-」はメタを、「p-」はパラを、「Bu」はブチルを、「de」はジアステレオ過剰率を意味する。

また、本明細書中において式(X)で表される化合物を、「化合物(X)」と略して説明する。

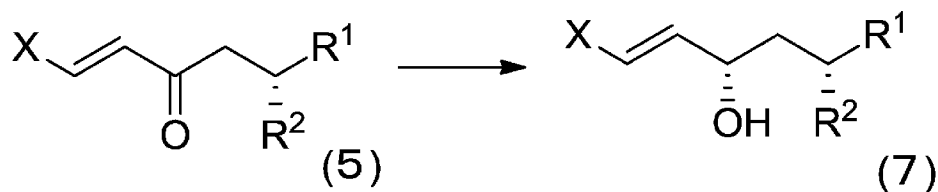
[0011] 本明細書において示した各置換基の具体例を以下に示す。

本明細書中における炭素原子数1乃至6のアルキル基の表記は、炭素原子数が1乃至6個よりなる直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を表し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が具体例として挙げられる。

[0012] 光学活性アリルアルコール化合物(7)の製造方法について、以下に詳細に説明する。

[0013]

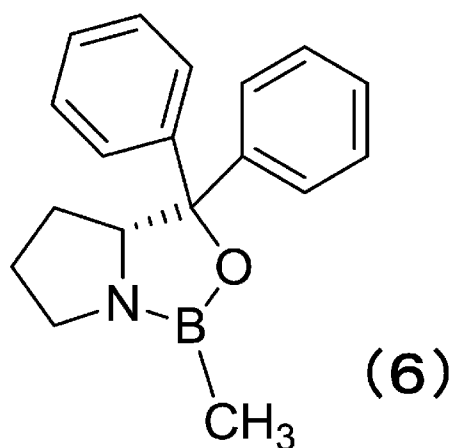
[化10]



式（５）で表されるケトン化合物（式中、X、R¹及びR²は、前記と同じ意味を表す。）に光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させることにより、光学活性アリルアルコール化合物（７）（式中、X、R¹及びR²は、前記と同じ意味を表す。）を合成することができる。

[0014] 上記還元反応で用いることができる光学活性オキサザボロリジン化合物としては、式（６）

[化11]



で表される（R）-5，5-ジフェニル-2-メチル-3，4-プロパノ-1，3，2-オキサザボロリジン、又は（R）-（+）-オートルイル-CBS-オキサザボロリジン等が挙げられ、好ましくは、（R）-5，5-ジフェニル-2-メチル-3，4-プロパノ-1，3，2-オキサザボロリジンである。上記化合物は、いずれも市販品として入手可能である。

光学活性オキサザボロリジン化合物の使用量は、ケトン化合物（５）に対して１０万分の１ｍｏｌ％乃至１００ｍｏｌ％、好ましくは５ｍｏｌ％乃至３０ｍｏｌ％である。

[0015] 用いることができるボラン還元剤としては、試薬として用いられているボ

ラン還元剤であれば特に制限は無いが、例えばボラージメチルスルフィド錯体、ボラニートetraヒドロフラン錯体、カテコールボランが挙げられ、好ましくは、ボラニートetraヒドロフラン錯体である

ボラン還元剤は、ケトン化合物（５）に対して０．５～１．５当量の任意の量を用いる事ができる。

[0016] 反応の具体的な手順としては、光学活性オキサザボロリジン化合物を先に反応容器に加え、そこにボラン還元剤とケトン化合物を加える方法が、反応進行の点で望ましい。さらに、ボラン還元剤とケトン化合物を加える方法としては、還元剤とケトン化合物を同時に連続的に加えるか、どちらか一方又は双方を任意に分割して交互に加え、全量を加える手順が好ましい。工業生産における作業効率の点では、ボラン還元剤とケトン化合物の双方を分割して交互に加える方法が好ましい。さらに分割の回数としては、５～３０回が好ましく、さらに好ましくは１０～２５回が、作業効率と反応進行のバランスの点で好ましい。

[0017] 上記還元反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば制限はなく、エステル系溶媒（例えば酢酸エチル、酢酸プロピル等）、ニトリル系溶媒（例えばアセトニトリル等）、エーテル系溶媒（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素系溶媒（例えばペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）が挙げられ、芳香族炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンがより好ましい。

[0018] 上記還元反応は、－５０℃～４０℃の任意の温度で実施することができるが、好ましくは、－２５℃～２５℃であり、より好ましくは－１５℃～５℃であり、さらに好ましくは、－１０℃～０℃であり、特に好ましくは－１０

℃である。

[0019] 上記の好ましい様態を踏まえた、光学活性アリルアルコール（7）の製造方法の好ましい様態の例としては以下の（a）～（c）のステップが挙げられる。

（a）上記好ましい当量の（R）－5，5－ジフェニル－2－メチル－3，4－プロパノ－1，3，2－オキサザボロリジンと上記の好ましい溶媒の混合物を、上記好ましい温度範囲に調整する。

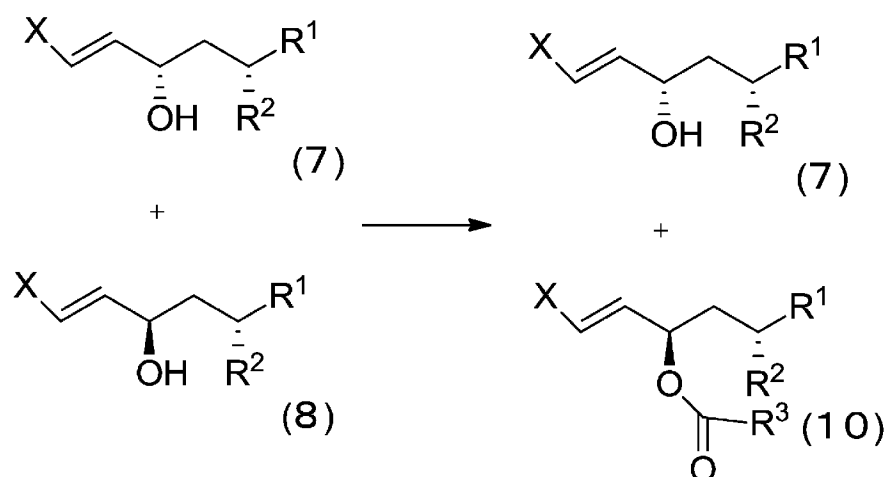
（b）そこに、同じ温度範囲において、上記好ましい種と量のボラン還元剤をX分割して加え、ついでケトン化合物もX分割して加える（Xは、上記好ましい分割の回数を示す）。

（c）（b）の操作をX回繰り返す。

[0020] 次に、ケトン化合物（5）の還元反応で副生する、化合物（7）の3位立体異性体（化合物（8））を除去する工程について、以下に説明する。

[0021] 化合物（8）は、加水分解酵素の存在下、エステル化剤を作用させることにより、選択的にアシル化することができる。

[化12]



（式中、R¹、R²及びR³は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子を表す。）

[0022] 使用する加水分解酵素としては、例えば、市販されている加水分解酵素C H I R A Z Y M E L－6（ロシュ社製）、リパーゼA Y S（アマノ社製）、

リパーゼ F-A P 1 5（アマノ社製）、リパーゼ O M L（名糖産業社製）、リパーゼ T L（名糖産業社製）、リパーゼ M Y - 3 0（名糖産業社製）、リパーゼ S L（名糖産業社製）、リリパーゼ A - 1 0 D（ナガセケムテックス社製）、K M - 1 0 9（ナガセケムテックス社製）、I m m o b i l i z e d l i p a s e（東洋紡社製）が使用でき、好ましくは、リパーゼ T L が挙げられる。

加水分解酵素の使用量は、ケトン化合物（5）の質量に対して、0.01 質量倍乃至1 質量倍、好ましくは0.1 質量倍乃至0.5 質量倍である。

[0023] 用いることができるエステル化剤は、入手可能なエステル化合物であれば特に制限は無いが、好ましくは炭素原子数1乃至6のアルキルカルボニルオキシビニルであり、より好ましくは酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ヘキサン酸ビニルであり、さらに好ましくはヘキサン酸ビニルである。また、その他の好ましいエステル化剤としては、炭素原子数1乃至6のアルキルカルボン酸無水物が挙げられ、好ましくは無水プロピオン酸、無水イソブタン酸、無水ピバリック酸、無水ヘプタン酸も使用できる。

エステル化剤は、ケトン化合物（5）に対して0.01～4 当量の任意の量を用いる事ができる。

[0024] 上記選択的アシル化反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば制限はなく、エステル系溶媒（例えば酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ビニル等）、ニトリル系溶媒（例えばアセトニトリル等）、エーテル系溶媒（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素系溶媒（例えばペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）が挙げられ、ニトリル系溶媒が好ましく、アセトニトリ

ルがより好ましい。

[0025] 上記選択的アシル化反応は、 -50°C ～ 70°C の任意の温度で実施することができるが、 10°C ～ 30°C が好ましい。

[0026] また、上記選択的アシル化反応では脱水試剤、例えば、モレキュラーシーブスを加えてもよく、モレキュラーシーブスを加えるのが好ましい。

[0027] 得られた化合物（7）と化合物（10）は、種々の分離操作、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離する事が可能である。

実施例

[0028] 以下、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用したガスクロマトグラフィー分析（GC）、液体クロマトグラフィー分析（LC）は、以下の機器および条件で測定した。

また、特開昭64-006266号に記載の実施例と同様の反応を実施して合成した化合物（1）の合成例を、参考合成例1として示した。なお、特開昭64-006266号に記載の実施例と同様の反応を実施して合成した化合物（1）と本願実施例で合成した化合物（1）は、GCの保持時間（分析条件：GC-1）及びLCの保持時間（分析条件：LC-2）が、それぞれ一致することを確認した。

また、実施例で用いる化合物（2）は、Chem. Pharm. Bull. 33(6) 2359-2385 (1985)に記載の方法に準じて合成した。

[0029] GC（反応の転化率の測定及び定量分析に使用）

＜分析条件：GC-1＞

装置：島津2010

カラム：HP-ULTRA1（ $25\text{m} \times 0.2\text{mm I.D.}$ 、 $0.33\mu\text{m}$ ）

カラム温度： 80°C （0分）→ $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ → 250°C （10分）

キャリアガス：He

流速： $0.8\text{mL}/\text{分}$

注入温度：250℃

検出器温度：FID、250℃

保持時間：化合物（１）11.2分

[0030] LC（光学純度の分析に使用）

＜分析条件：LC-2＞

装置：島津20A

カラム：CHIRALCEL OJ-3（250×4.6mm I.D. 3
μm）

カラム温度：40℃

溶離液：ヘキサン／イソプロパノール混液（400／1、体積比（v／v）
）

流速：0.5mL／分

検出波長：UV254nm

保持時間：化合物（１）21.0分、3位ジアステレオマー23.6分

[0031] 参考合成例1：化合物（１）の標品合成

（E）-1-ヨードオクト-1-エン-3-オールの代わりに、化合物（3）を用いる以外は、特開昭64-006266号に記載の実施例と同様の反応を実施して、化合物（１）を合成した（収率20%、3位ジアステレオマー純度が99.5%de）。

・ジアステレオマー純度の分析条件：

カラム：Nucleosil 50-5 250×4.6mm I.D.

カラム温度：35℃

溶離液：ヘキサン／イソプロパノール混液（100／1、体積比（v／v）
）

流速：1.0mL／分

検出器：UV254nm

保持時間：化合物（１）9.4分、3位ジアステレオマー8.0分

・¹H-NMR（核磁気共鳴スペクトル）：

装置：AVANCE III 600 (BRUKER製、600MHz)

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, ppm, in CDCl_3) δ : 0.89–0.91 (m, 6H), 1.10–1.55 (m, 10H), 4.17–4.20 (m, 1H), 6.34–6.37 (dd, 1H), 6.54–6.58 (dd, 1H)

・LC-MS (液体クロマトグラフィー／質量分析) :

装置：Waters 2695, MICROMASS QUATTRO MICRO API

カラム：YMC-Pack ODS-A (A-312) (150×6.0 mm I.D. 5 μm)

カラム温度：35℃

溶離液： CH_3CN ／0.02M AcONH_4 水溶液混液 (75／25、体積比 (v／v))

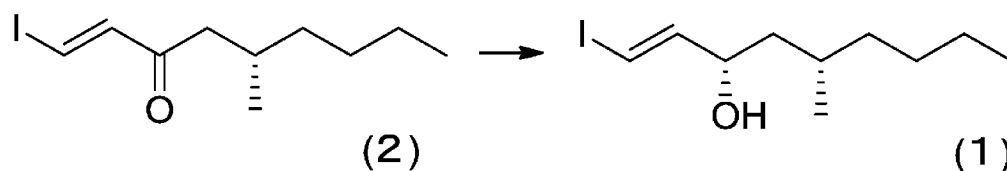
流速：1.0 mL／分

検出波長：UV 254 nm

LC-MS (ESI-) m/z : 341 ($\text{M} + \text{AcO}^-$)

[0032] 実施例1：化合物(1)の合成

[化13]

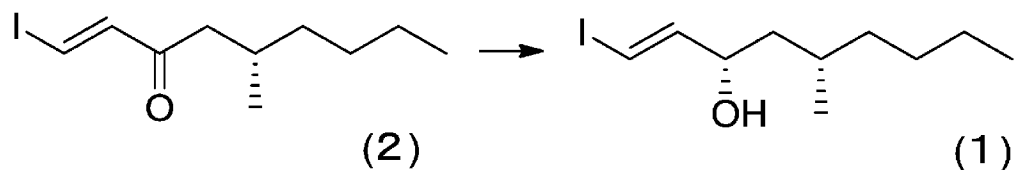


トルエン2.5 gに溶解した(R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン(R-Me-CBS) 0.025 g (0.09 mmol)を、-10℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の約1 Mテトラヒドロフラン溶液1.8 gの21分の1を滴下した。次いで、化合物(2) 0.5 g (1.78 mmol)のトルエン2.5 g溶液のうち21分の1を加えた。その後、21分の1ずつボラン-テトラヒドロフラン錯体の1 Mテトラヒドロフラン溶液と化合物(2)のトル

エン溶液を交互に反応槽へ加えた。全て添加後、攪拌を1時間行い、反応槽へメタノール1.0gを加えた。攪拌後、さらに3%リン酸水溶液5.7gを加え、分液操作により水層を分離した。得られた有機層に対して、3%水酸化ナトリウム水溶液7.2gでの水洗を行った後、水2.5gで2回洗浄した。分液後に得られた有機層を減圧下にて濃縮し、化合物(1)を0.47g(1.67mmol)取得(収率93.8%、3位ジアステレオマー純度91.5%de)した。なお、定量分析条件はGC-1、ジアステレオマー純度の分析条件:LC-2の条件で実施した。

[0033] 実施例2: 化合物(1)の合成

[化14]



トルエン5.0gに溶解した(R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン(R-Me-CBS)0.099g(0.36mmol)を、0℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の約1Mテトラヒドロフラン溶液3.3gの11分の1を滴下した。次いで、化合物(2)1.0g(3.57mmol)のトルエン5.0g溶液のうち11分の1を加えた。その後、11分の1ずつボラン-テトラヒドロフラン錯体の1Mテトラヒドロフラン溶液と化合物(2)のトルエン溶液を交互に反応槽へ加えた。全て添加後、攪拌を1時間行い、反応槽へメタノール2.0gを加えた。攪拌後、さらに3%リン酸水溶液11.4gを加え、分液操作により水層を分離した。得られた有機層に対して、3%水酸化ナトリウム水溶液14.4gでの水洗を行った後、水5.0gで2回洗浄した。分液後に得られた有機層を減圧下にて濃縮し、化合物(1)を0.83g(2.96mmol)取得(収率82.9%、3位ジアステレオマー純度93.7%de)した。なお、定量分析条件はGC-1、ジアステレオマー純度の分析条件:LC-2の条件で実施した。

[0034] 実施例 3 : 化合物 (1) の精製

3 位ジアステレオマー純度が 93.3% de である化合物 (1) 0.6 g をアセトニトリル 3.0 g に溶解させ、ヘキサン酸ビニル 0.15 g (1.1 mmol)、モレキュラーシーブス 3A 0.6 g、リパーゼ TL (名糖産業社製) 0.06 g を加えた。10~20℃で 29 時間攪拌し、ジアステレオマー純度の分析実施後、ろ過を行った。ろ物をアセトニトリルで洗浄し、ろ洗液を減圧下にて濃縮し、粗生成物を取得した。その後、粗生成物を定量分析すると、化合物 (1) を 0.43 g 検出した (回収率 71.8%、3 位ジアステレオマー純度 99.6% de)。なお、定量分析条件は GC-1、ジアステレオマー純度の分析条件 : LC-2 の条件で実施した。

[0035] 実施例 4 : 化合物 (1) の精製

3 位ジアステレオマー純度が 93.3% de である化合物 (1) 0.6 g をアセトニトリル 3.0 g に溶解させ、ヘキサン酸ビニル 0.06 g (0.4 mmol)、モレキュラーシーブス 3A 0.6 g、リパーゼ TL (名糖産業社製) 0.18 g を加えた。10~20℃で 16 時間攪拌し、ヘキサン酸ビニル 0.03 g (0.2 mmol) を加え、さらに 7 時間攪拌し、ジアステレオマー純度の分析実施後、ろ過を行った。ろ物をアセトニトリルで洗浄し、ろ洗液を減圧下にて濃縮し、粗生成物を取得した。その後、粗生成物を定量分析すると、化合物 (1) を 0.43 g 検出した (回収率 71.3%、3 位ジアステレオマー純度 99.7% de)。なお、定量分析条件は GC-1、ジアステレオマー純度の分析条件 : LC-2 の条件で実施した。

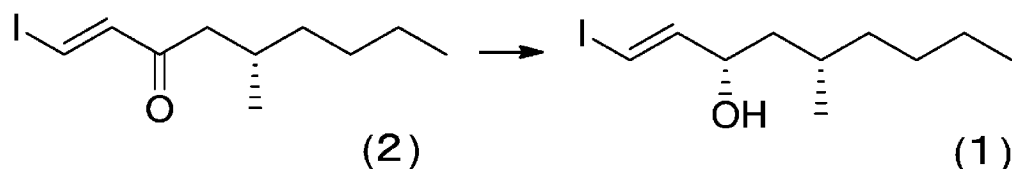
[0036] 実施例 5 : 化合物 (1) の精製

3 位ジアステレオマー純度が 94.0% de である化合物 (1) 0.09 g をアセトニトリル 0.5 g に溶解させ、ヘキサン酸ビニル 0.06 g (0.4 mmol)、リパーゼ TL (名糖産業社製) 0.03 g を加えた。50℃で 24 時間攪拌し、ジアステレオマー純度の分析実施後、ろ過を行った。ろ物をアセトニトリルで洗浄し、ろ洗液を減圧下にて濃縮し、粗生成物を取得した。その後、粗生成物を定量分析すると、化合物 (1) を 0.068 g

検出した（回収率 74.3%、3 位ジアステレオマー純度 98.8% de）。なお、定量分析条件は GC-1、ジアステレオマー純度の分析条件：LC-2 の条件で実施した。

[0037] 実施例 6：化合物（1）の合成

[化15]



トルエン 65 kg に溶解した (R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン(R-Me-CBS) 1.28 kg (4.6 mol) を、-10℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の約 1 M テトラヒドロフラン溶液 42 kg の 11 分の 1 を滴下した。次いで、化合物 (2) 12.9 kg (46.1 mol) のトルエン 65 kg 溶液のうち 11 分の 1 を加えた。その後、11 分の 1 ずつボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1 M テトラヒドロフラン溶液と化合物 (2) のトルエン溶液を交互に反応槽へ加えた。全て添加後、撹拌を 1 時間行い、反応槽へメタノール 26 kg を加えた。撹拌後、さらに 3% リン酸水溶液 147 kg を加え、分液操作により水層を分離した。得られた有機層に対して、7.5% 炭酸ナトリウム水溶液 196 kg での水洗を行った後、水 65 kg で 2 回洗浄した。分液後に得られた有機層を減圧下にて濃縮し、化合物 (1) を 11.5 kg (40.6 mol) 取得（収率 88.1%、3 位ジアステレオマー純度 95.6% de）した。なお、定量分析条件は GC-1、ジアステレオマー純度の分析条件：LC-2 の条件で実施した。

[0038] 実施例 7：化合物（1）の精製

3 位ジアステレオマー純度が 95.6% de である化合物 (1) 11.5 kg をアセトニトリル 66 kg に溶解させ、ヘキサン酸ビニル 3.3 kg (23.1 mol)、モレキュラーシーブス 3A 12.9 kg、リパーゼ TL（名糖産業社製）3.9 kg を加えた。10～20℃で 10 時間撹拌し、ジ

アステレオマー純度の分析実施後、ろ過を行った。ろ物をアセトニトリルで洗浄し、ろ洗液を減圧下にて濃縮し、粗生成物を8.4 kg 取得した。その後、粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物(1) 8.3 kg を油状物として得た(回収率72.8%、3位ジアステレオマー純度99.7% de)。なお、カラムクロマトグラフィー精製は、以下に記載した条件で行った。

シリカゲル：PSQ60B (メーカー；富士シリシア)、168 kg × 1 回
溶離液組成：n-ヘキサン／酢酸エチル／2-プロパノール混液(30／1／0.2、体積比(v／v／v))

フラクション捕集量：フラクション1～20、168 L／フラクション、
ジアステレオマー純度の分析条件：LC-2

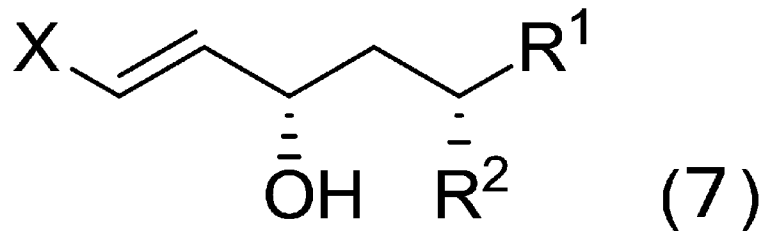
産業上の利用可能性

[0039] 本発明は、医薬品中間体として有用な光学活性アリルアルコール化合物を、高収率かつ高い立体選択性で製造できる点で有用である。

請求の範囲

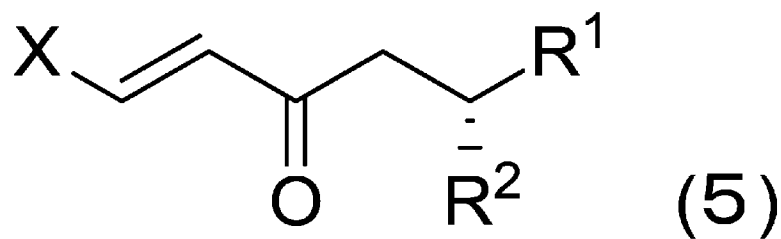
[請求項1] 式 (7)

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される光学活性アリルアルコール化合物の製造方法であって、式 (5)

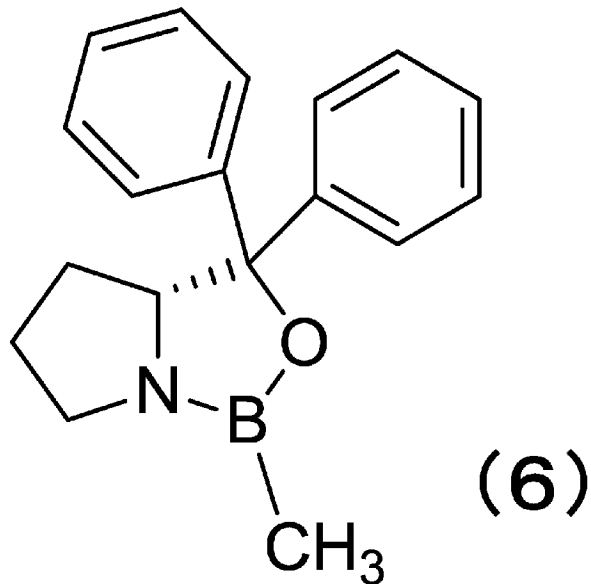
[化2]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表されるケトン化合物に、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させて上記式 (7) で表される化合物を含む生成物を得る工程を含むことを特徴とする、製造方法。

[請求項2] 光学活性オキサザボロリジン化合物が、式 (6)

[化3]



で表される化合物である、請求項 1 に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

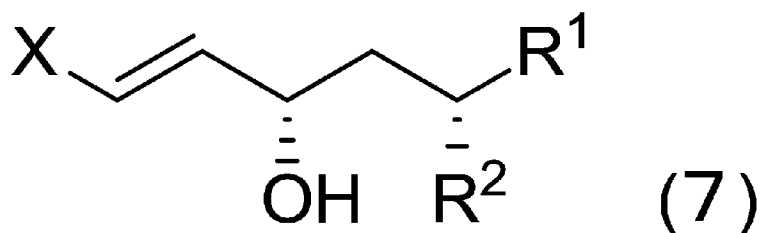
[請求項3] ボラン還元剤がボラン-テトラヒドロフラン錯体である、請求項 1 又は 2 に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項4] R^1 が n-ブチル基であり、 R^2 がメチル基である、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項5] X がヨウ素原子である、請求項 1 乃至 4 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項6] 式 (7)

[化4]

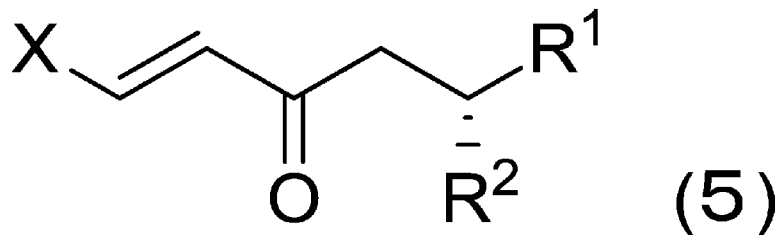


(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル基を表し、X は、ハロゲン原子を表す。) で表される光学活性ア

リルアルコール化合物の製造方法であって、

i) 式 (5)

[化5]

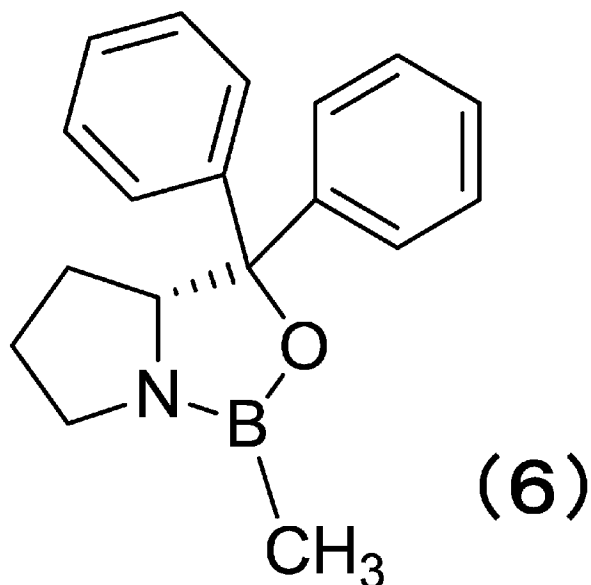


(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に炭素原子数1乃至6のアルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。)で表されるケトン化合物に、光学活性オキサザボロリジン化合物の存在下、ボラン還元剤を反応させて上記式(7)で表される化合物を含む生成物を得る工程、
ii) 工程i)で得られた生成物に、さらに、加水分解酵素の存在下、エステル化剤を添加して、上記式(7)で表される化合物の3位立体異性体を選択的にアシル化する段階を経て、該3位立体異性体を除去する工程

を含むことを特徴とする製造方法。

[請求項7] 光学活性オキサザボロリジン化合物が、式(6)

[化6]



で表される化合物である、請求項 6 に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項 8] ボラン還元剤がボラン-テトラヒドロフラン錯体である、請求項 6 又は 7 に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項 9] R^1 が n -ブチル基であり、 R^2 がメチル基である、請求項 6 乃至 8 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項 10] X がヨウ素原子である、請求項 6 乃至 9 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項 11] 加水分解酵素がリパーゼ TL である、請求項 6 乃至 10 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

[請求項 12] エステル化剤がヘキサン酸ビニルである、請求項 6 乃至 11 の何れか 1 項に記載の光学活性アリルアルコール化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C29/143(2006.01)i, C07C29/74(2006.01)i, C07C33/42(2006.01)i, C12P7/04(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07C29/143, C07C29/74, C07C33/42, C12P7/04, C07B53/00, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 58-32834 A (Teijin Ltd.), 25 February 1983 (25.02.1983), claims; example 1 (Family: none)	1-12
Y	JP 6-41012 A (Chisso Corp.), 15 February 1994 (15.02.1994), example 1 (Family: none)	1-12
Y	Jyothi Madda et al., Stereoselective total synthesis of rubrenolide and rubrynolide, Tetrahedron: Asymmetry, 2014.11.30, Vol.25, Issue22, PP.1494-1500	1-12

☒ 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 application or patent 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
25 April 2016 (25.04.16)

Date of mailing of the international search report
10 May 2016 (10.05.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054147

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-185015 A (National University Corporation Kanazawa University), 20 August 2009 (20.08.2009), example 2 (Family: none)	1-12
Y	JP 2001-120297 A (Hokko Chemical Industry Co., Ltd.), 08 May 2001 (08.05.2001), claim 1 (Family: none)	6-12
Y	JP 9-176079 A (Chisso Corp.), 08 July 1997 (08.07.1997), claim 1; example 7 (Family: none)	6-12
Y	JP 9-255635 A (Chisso Corp.), 30 September 1997 (30.09.1997), example 1 (Family: none)	6-12
A	JP 60-226870 A (Teijin Ltd.), 12 November 1985 (12.11.1985), entire text (Family: none)	1-12
A	E.J Corey et al., A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. Synthesis of chiral α -hydroxy acids, Tetrahedron Letters, Vol.31, No.5, 1990, PP.611-614	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C29/143(2006.01)i, C07C29/74(2006.01)i, C07C33/42(2006.01)i, C12P7/04(2006.01)i,
C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

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 (I P C))

Int.Cl. C07C29/143, C07C29/74, C07C33/42, C12P7/04, C07B53/00, C07B61/00

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

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

CAlplus/REGISTRY (STN)

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 請求項の番号
Y	JP 58-32834 A (帝人株式会社) 1983.02.25, 特許請求の範囲, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 6-41012 A (チッソ株式会社) 1994.02.15, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-12
Y	Jyothi Madda et al., Stereoselective total synthesis of rubrenolide and rubrynolide, Tetrahedron: Asymmetry, 2014.11.30, Vol.25, Issue22, PP.1494-1500	1-12

☑ 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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

2 5 . 0 4 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 5 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

石井 徹

4 H

4 4 2 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 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 請求項の番号
Y	JP 2009-185015 A (国立大学法人金沢大学) 2009. 08. 20, 実施例 2 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 2001-120297 A (北興化学工業株式会社) 2001. 05. 08, 【請求項 1】 (ファミリーなし)	6-12
Y	JP 9-176079 A (チッソ株式会社) 1997. 07. 08, 【請求項 1】, 実施例 7 (ファミリーなし)	6-12
Y	JP 9-255635 A (チッソ株式会社) 1997. 09. 30, 実施例 1 (ファミリーなし)	6-12
A	JP 60-226870 A (帝人株式会社) 1985. 11. 12, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	E. J Corey et al., A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. Synthesis of chiral α -hydroxy acids, Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 5, 1990, PP. 611-614	1-12