

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4252803号  
(P4252803)

(45) 発行日 平成21年4月8日(2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月30日(2009.1.30)

(51) Int.Cl.

C 1 2 P 41/00 (2006.01)

F I

C 1 2 P 41/00

D

請求項の数 8 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2002-589694 (P2002-589694)  
 (86) (22) 出願日 平成14年4月26日 (2002.4.26)  
 (65) 公表番号 特表2004-524860 (P2004-524860A)  
 (43) 公表日 平成16年8月19日 (2004.8.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/004640  
 (87) 国際公開番号 W02002/092828  
 (87) 国際公開日 平成14年11月21日 (2002.11.21)  
 審査請求日 平成17年4月19日 (2005.4.19)  
 (31) 優先権主張番号 895/01  
 (32) 優先日 平成13年5月15日 (2001.5.15)  
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

前置審査

(73) 特許権者 502034246  
 シュペーデル・ファルマ・アーゲー  
 S P E E D E L P H A R M A A G  
 スイス国、ツェーハー 4051 バーゼル、  
 ヒルシュゲスライン 11  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100122747  
 弁理士 田中 洋子  
 (74) 代理人 100119079  
 弁理士 伊藤 佐保子  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (74) 代理人 100149412  
 弁理士 安藤 雅俊

最終頁に続く

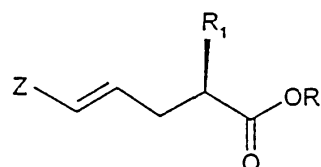
(54) 【発明の名称】 酵素加水分解による置換カルボン酸エステルの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酵素加水分解による式 I :

【化 1】



(I)

(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $Z$  は、塩素、臭素又はヨウ素であり、 $R$  は、メチルまたはエチルである)

の 2 (S) -アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルの調製方法であって、以下の工程：

(a) ブタ肝エステラーゼ の存在下に、水性アルカリ性媒体中で、ラセミ体の 2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルを酵素加水分解する工程、ここで、工程 (a) で使用されるラセミ化合物は、式 II :

## 【化 2】

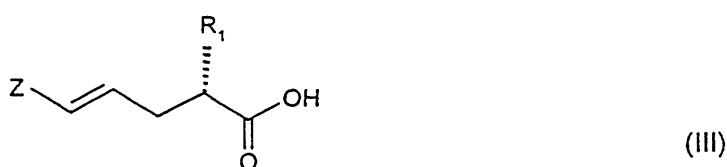


(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $Z$  は、塩素、臭素又はヨウ素であり、そして  $R$  は、メチルまたはエチルである) に相当する；

(b) 有機溶媒を用いた抽出により、2 (S) -アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルを単離する工程；

(c) 水性アルカリ性媒体から、2 (R) -アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸を単離する工程、ここでカルボン酸は、式 III：

## 【化 3】



(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $Z$  は、塩素、臭素又はヨウ素である) に相当する；

(d) 2 (R) -アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸を、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用いてエステル化するか、又は塩化チオニルによって塩化アシルに変換した後エステル化し、

(e) エステル化に続き、工程 (d) の生成物を単離せずに、同一の容器中で続いてラセミ化し、2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルを形成する工程；そして

(f) 工程 (e) で得られたラセミ化合物を、新たなラセミ体の 2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルと共に、又は新たなラセミ体の 2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルと共にではなく、工程 (a) に戻す工程、

を含む調製方法。

## 【請求項 2】

$Z$  が、塩素である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

$R_1$  が、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $Z$  が、塩素である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

$Z$  が、塩素であり、 $R_1$  が、i-プロピルである、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 5】

工程 (a) における酵素加水分解が、希釈された KOH 又は NaOH 水溶液を用いて行われる、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 6】

単離が、水と混和しない有機溶媒を用いた抽出により行われる、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 7】

反応混合物をあらかじめ酸性にして、2 (R) -アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸を、有機溶媒を用いた抽出により単離する、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 8】

ラセミ化を、高温で、アルカリ金属アルコラートの存在下に行う、請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

本発明は、2（S）-立体異性体を、ラセミ化合物の酵素加水分解により得、続いて得られた2（R）-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸をエステル化し、次いでラセミ化し、得られたラセミ体の2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルを工程に戻す、2（S）-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルの調製に関する。

【0002】

欧州特許出願公開第0678503号明細書には、レニン-阻害性を示し、医薬製剤において抗高血圧剤として使用されうる、 $\delta$ -アミノ- $\gamma$ -ヒドロキシ- $\omega$ -アリール-アルカンカルボキサミドが記載されている。

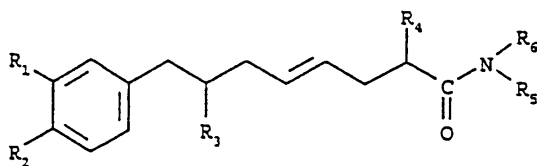
10

【0003】

国際公開第01/09079号パンフレットには、主要な中間体が、式A：

【0004】

【化4】



(A)

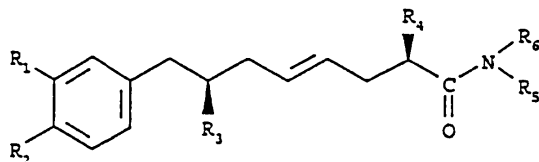
20

【0005】

及び特には式A1：

【0006】

【化5】



(A1)

30

【0007】

（式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、互いに独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロゲンアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ- $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ- $C_1 \sim C_6$  アルコキシであり、 $R_3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_4$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_6$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_5$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシであるか、あるいは  $R_5$  及び  $R_6$  は一緒になって、必要ならば  $C_1 \sim C_4$  アルキル、フェニル又はベンジルで置換されているテトラメチレン、ペンタメチレン、3-オキソ-1, 5-ペンチレン又は  $-CH_2CH_2O-C$ （O）-である）

40

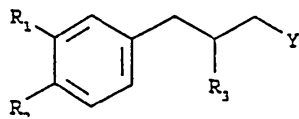
で示される2, 7-ジアリル-8-アリール-4-オクテノイルアミドである、多工程の製造方法が記載されている。

【0008】

式A及びA1の化合物は、ラセミ化合物又はエナンチオマーである式B：

【0009】

【化 6】



(B)

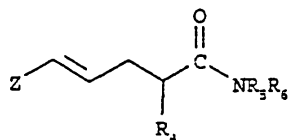
【0010】

の化合物を、ラセミ化合物又はエナンチオマーである式 C：

【0011】

【化 7】

10



(C)

【0012】

(式中、 $R_1 \sim R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は上記に定義の通りであり、 $Y$  は、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$  であり、 $Z$  は、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$  である)

の化合物と、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の存在下に反応させることにより得られる。 $Y$  及び  $Z$  は、好ましくは  $Br$  であり、特には  $Cl$  である。

20

【0013】

国際公開第 01/09083 号パンフレットには、ラセミ化合物及び 2 (S) - 立体異性体である式 C の化合物並びにその調製が記載されている。立体異性体は、対応するラセミ体のカルボン酸エステルを加水分解し、そのカルボン酸を形成し、続いてキラルアミン塩基との塩形成及び結晶化によるラセミ化合物分離により得られる。さらに 2 (S) - ペンテンカルボン酸の調製及び対応するペンテンカルボン酸ハライド、エステル及びアミドを形成するその誘導体化についての立体選択的合成が記載されている。このエステルの立体選択的合成は、未だ十分ではなく、費用がかさむと考えられる。

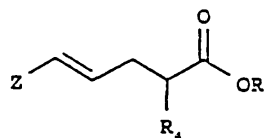
【0014】

式 D：

30

【0015】

【化 8】



(D)

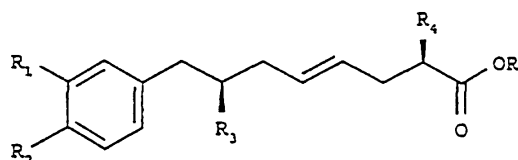
【0016】

のラセミ体の化合物は、国際公開第 01/09083 号パンフレットに記載されているように、3-アルキルブタンカルボン酸エステルの、*trans*-1-ハロゲンメチル-2-ハロゲンエチレンとのカップリングにより調製される。2 (S) - アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルの単離は記載されていないが、非常に安定な 2 (R) - アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸が次いで副生成物として形成されるような、エステラーゼによる合成で得られたカルボン酸エステルのラセミ分割を行うことについての可能性が開示されている。特にこれらのカルボン酸エステルを、上記カップリング反応に従って式 C の化合物の代わりに直接的に、式 A 2：

40

【0017】

## 【化 9】



(A2)

## 【0018】

で示される主要中間体の調製のための新規の立体選択的の合成に使用することが出来るため、全てのラセミ化合物を、式Dの2(S)-カルボン酸エステルに直接的に変換することが極めて望ましい。これらのカルボン酸エステルはまた、上記カップリング反応における使用のために、当然に式Cの2(S)-カルボン酸アミドに変換されてもよい。

10

## 【0019】

しかしながら、ラセミ分割の根本的な障害は、そのままである。多くて50%の所望の立体異性体が得られる。2(R)-立体異性体は、ラセミ分割から生じる処理工程中の損失と共に処分しなければならない。これらの大量さが、ラセミ分割を全く不経済なものにしている。したがって、とりわけ、これら大量の廃棄処理量の発生を減らすか、又は防ぎより有効な方法が求められている。

## 【0020】

ところで驚くべきことに、2(S)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルの調製において、酵素加水分解により形成された2(R)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸を単離し、分離工程に戻すならば、酵素ラセミ分割を使用して、大量の不用な生成物の発生を回避することが出来、さらに極少量の損失が起こるのみであることが見出された。全収率が高く、不可避な処理工程中の損失が起こるのみであるために、再生利用は全体として極めて経済的な方法を確認とする。再生利用はまた、全体として不用な生成物の形成を最小限に減らし、大量の合成生成物の費用のかかる廃棄を回避することが出来るため、顕著な経済的な利点も提供する。

20

## 【0021】

本発明の目的は、酵素加水分解による、2(S)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルの調製方法であって、以下の工程：

30

(a) エステラーゼの存在下に、水性アルカリ性媒体中で、ラセミ体の2-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルを酵素加水分解する工程；

(b) 有機溶媒を用いた抽出により、2(S)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルを単離する工程；

(c) 水性アルカリ性媒体から、2(R)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸を単離する工程；

(d) 2(R)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸をエステル化し、

(e) 続いてラセミ化し、2-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルを形成する工程；そして

(f) 工程(e)で得られたラセミ化合物を、必要ならば新たなラセミ体の2-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルと共に、工程(a)に戻す工程、を含む調製方法である。

40

## 【0022】

2(S)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸エステルは、式I：

## 【0023】

【化 10】



【0024】

(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、Z は、塩素、臭素又はヨウ素であり、そしてOR基は、カルボニル残基とエステル基を形成する)である。

【0025】

ラセミ化合物は、式II：

【0026】

【化 11】



【0027】

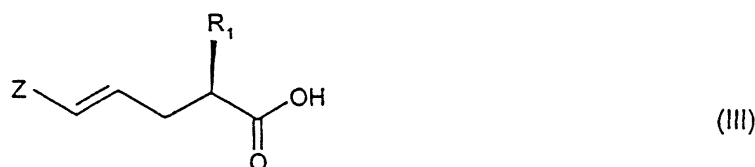
(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、Z は、塩素、臭素又はヨウ素であり、そしてOR基は、カルボニル残基とエステル基を形成する)である。

【0028】

2(S)-アルキル-5-ハロゲンペンタ-4-エンカルボン酸は、式III：

【0029】

【化 12】



【0030】

(式中、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、Z は、塩素、臭素又はヨウ素である)である。

【0031】

$R_1$  は、好ましくは $C_1 \sim C_4$  アルキルである。アルキルの例は、メチル、エチル、*n*-及び*i*-プロピル、*n*-、*i*-及び*t*-ブチル、ペンチル並びにヘキシルである。 $R_1$  が、*i*-プロピルである場合が特に好ましい。

【0032】

Z が、Cl である場合が特に好ましい。

【0033】

エステル基において、R は、好ましくは1～18個、好ましくは1～12個、そして特に好ましくは1～8個のC原子を有する有機基であり、必要ならば、群OおよびNから選択されるヘテロ原子を含む。

【0034】

R は、好ましくは1～18個、特に好ましくは1～12個、そして特に好ましくは1～6個のC原子を含む分岐状及び好ましくは直鎖状のアルキルであってよい。一部の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル及びオクタデシ

10

20

30

40

50

ルである。特に好ましいものは、メチル及びエチルである。該アルキルは、例えばメトキシ又はエトキシのような $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されていてもよい。置換アルキルの例は、メトキシエチル及びエトキシエチルである。

#### 【0035】

Rは、3～8個、好ましくは5又は6個の環炭素原子を有するシクロアルキルであってよい。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルである。該シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されていてもよい。

#### 【0036】

Rは、非置換の又は $C_1 \sim C_4$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されている、3～8個、好ましくは5又は6個の環炭素原子を有するシクロアルキル— $C_1 \sim C_4$ アルキルであってよい。例は、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、メチルシクロヘキシルメチル及びシクロヘキシルエチルである。

10

#### 【0037】

Rは、非置換の又は $C_1 \sim C_4$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであってよい。例は、フェニル、ナフチル、メチルフェニル、エチルフェニル及び*i*-プロピルフェニルである。

#### 【0038】

Rは、非置換の又は $C_1 \sim C_4$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール— $C_1 \sim C_4$ アルキルであってよい。例は、ベンジル、メチルベンジル及びフェニルエチルである。

20

#### 【0039】

特に好ましい式I、II及びIIIの化合物は、Zが、塩素であり、 $R_1$ が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、特に好ましくは*i*-プロピルであるものである。式I及びIIの化合物において、Rは、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

#### 【0040】

特に好ましい実施態様は、Zが、塩素であり、 $R_1$ が、*i*-プロピルである式I、II及びIIIの化合物、並びにRが、メチル又はエチルである式I及びIIの化合物を含む。

#### 【0041】

特に好ましいものは、Zが、塩素であり、 $R_1$ が、*i*-プロピルであり、そしてRが、メチル又はエチルである、式I及びIIの化合物である。

30

#### 【0042】

#### 工程(a)

ラセミ体のカルボン酸エステルの酵素加水分解は、それ自身公知であり、当業者によく知られている。加水分解において、エステラーゼの立体特異的加水分解の特性を利用し、触媒的な変換により、特定のエナンチオマーのみ加水分解する。これらのエステラーゼは公知であり、市販されている。エステラーゼを、一般に触媒量、例えばカルボン酸に対して0.001～10、好ましくは0.01～5重量%で使用する。反応は、水性媒体中で、一定のpH値を維持することができるpH緩衝剤の存在下に行われるのが好ましい。pH値をわずかにアルカリ性に、例えば7～10、好ましくは7.5～9の範囲内に調整することが好都合である。水性媒体は、水と混和性の有機溶媒、特にメタノール、エタノール、*n*-又は*i*-プロパノール及びブタノールのようなアルコールを含んでもよい。多くの緩衝剤が公知であるが、リン酸緩衝剤が特に適している。該工程を、わずかに高い反応温度、例えば室温～60℃で行ってよい。アルカリ金属及びアルカリ土類金属、特に水酸化ナトリウム又はカリウムの希釈された塩基を用いて加水分解を行うことが好都合である。水酸化物の消費量を、追跡することが出来、したがって反応の終点を測定することが出来る。水酸化物水溶液を、全体として、又は部分的に、例えば一滴ずつ、加えてもよい。

40

#### 【0043】

#### 工程(b)

式Iの加水分解されなかったカルボン酸エステルを単離するために、そのエステルを溶

50

かすが、水と混和せず、したがって二相系の形成を介して容易に分離させうる不活性有機溶媒又は溶媒混合物を、反応混合物に加える。適切な溶媒は、炭化水素類（ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン及びキシレン）、ハロゲン化炭化水素類（塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロエタン）、ケトン類（アセトン、メチルイソブチルケトン）及びエーテル類（ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、ジブチルエーテル、i-プロピルメチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン）である。式 I の化合物を、通常の方法で、例えば有機相を洗浄及び乾燥し、使用した溶媒を蒸留し、そして必要ならば蒸留により得られた生成物を精製することにより、分離した有機相から単離することができる。式 I のカルボン酸エステルは、ほぼ理論収率で、99% 以上のエナンチオマー純度で得られる。

10

## 【0044】

## 工程 (c)

2 (R) - アルキル - 5 - ハロゲンペンタ - 4 - エンカルボン酸を、水性アルカリ性媒体から、それ自身公知の方法で、例えばその酸若しくは塩を適切な媒体中で沈殿させることにより、又は好ましくはそのカルボン酸の抽出により、単離されうる。このため、塩基性の反応残留物を、まず、例えば硫酸又は塩酸のような鉱酸で、酸性化する。次いでカルボン酸を溶かすが、水と混和せず、したがって二相系の形成により容易に分離されうる不活性有機溶媒又は溶媒混合物を加える。適切な溶媒は、極性有機溶媒、特にエーテルである。抽出後、有機相を洗浄し、乾燥することができる。次いで溶媒を、例えば蒸留により、必要ならば減圧下で、除去する。溶媒の除去後に残っている残留物を、さらに精製することなく、次の工程 (d) に使用することが出来る。2 (R) - アルキル - 5 - ハロゲンペンタ - 4 - エンカルボン酸は、ほぼ理論収率で得られる。

20

## 【0045】

## 工程 (d)

カルボン酸のエステル化方法は、一般的に公知である。例えば、エステル化を、塩酸又は硫酸のような鉱酸の存在下で、アルコールを用いて行ってもよく、水-結合剤の添加又は反応水の共沸除去が有利である。単独で、又は適したアルカリ金属アルコラートと共に使用しうる、ジアゾアルカン、ジアルキルスルファート又はアセタールのようなエステル化剤、特に N, N - ジメチルアミノホルムアミドジアルキルアセタールのような活性化アセタールを使用することがより好都合である。反応を、不活性溶媒の存在下にか、又はなしに実施してもよい。反応は、高温、例えば 40 ~ 150 °C、好ましくは 50 ~ 100 °C で行われる。

30

## 【0046】

工程 (c) で得られたカルボン酸を、例えばハロゲン化アシル、特に塩化物及び臭化物を形成後、エステル化を誘導化してもよい。ハロゲン化試薬は、公知である。五塩化リン又は塩化チオニルのような無機ハロゲン化物が、頻繁に用いられる。ハロゲン化アシルを、溶媒の存在下にか、又はなしに、アルコールとの反応による、それ自身公知の方法で、エステル化してもよい。エステル化方法は、発熱性であり、反応の初めは反応を冷却することが、有利である。次いで、反応は、高温、例えば 40 ~ 150 °C、好ましくは 50 ~ 100 °C で行われる。

40

## 【0047】

## 工程 (e)

工程 (d) で得られたカルボン酸エステルは、ラセミ化のために単離される必要はない。エステル化に続けて、同一の反応容器でラセミ化を行うことが有利である。ラセミ化方法は、それ自身公知の方法であり、例えば、高温に加熱すること及び/又は強塩基を添加することである。好ましいアルカリ金属アルコラート、特にナトリウム又はカリウムアルコラートが、塩基として用いられる。アルコラート用のアルコールを選択する場合、(R) - カルボン酸エステルのエステル基におけるアルコールに相当することが、確実にするためには好都合である。(R) - カルボン酸メチルエステルを調製した場合、ナトリウム

50



又はカリウムメチラートを使用することが有利である。アルコラートは、触媒量〜等モル量、例えば (R) - カルボン酸エステルに対して 0.01 ~ 1 mol で使用されうる。エステル化を、ハロゲン化アシルを経由してアルカリ金属アルコラートを用いて行う場合、ラセミ化を促すアルカリ金属アルコラートの量を、エステル化の間に既に加えてもよい。この場合、ラセミ化は、エステル化の間に既に起こり始めてもよい。反応温度は、例えば 40 ~ 150 °C、好ましくは 50 ~ 100 °C の範囲にわたってよい。特定の条件下で、完全なラセミ化が達成される。

#### 【0048】

ラセミ体のカルボン酸エステルの単離方法を、それ自身公知の方法で行うことが出来る。前述のような抽出方法を使用することが好都合である。カルボン酸エステルは、97% 以上の収率で得られ、工程 (c) の (R) - カルボン酸を、対応するラセミ体のカルボン酸エステルに定量的に変換する。ラセミ化及びエステル化は、同一の反応容器で連続的に行われるが、これがプロセス工学上の利点を提供する。

#### 【0049】

工程 (f)

溶媒の除去後に得られた残渣を、直ちに工程 (a) における原料生成物として再利用することができる。本発明の工程を使用することで、所望の (S) - カルボン酸エステルを、高収率かつ高い化学的及び光学的純度で調製することが出来、そして分離工程で必然的に生じる、所望でない (R) - カルボン酸を、所望の (S) - カルボン酸に変換することが出来る。それによって、合成されたラセミ体の 2-アルキル-5-ハロゲンペンター 4-エンカルボン酸エステルの完全な利用が達成され、所望でない不用の合成生成物、(R) - 2-アルキル-5-ハロゲンペンター 4-エンカルボン酸の処分を、完全に回避することが出来る。

#### 【0050】

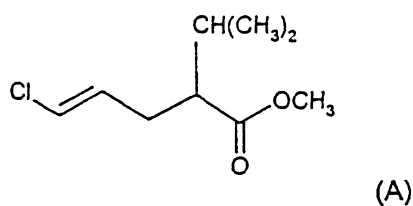
以下の例は、本発明をさらに詳細に説明する。

#### 【0051】

A) ラセミ体の 2-アルキル-5-ハロゲンペンター 4-エンカルボン酸エステルの合成例 A1: 下記 (A) の合成

#### 【0052】

【化13】



#### 【0053】

ジイソプロピルアミン 271.3 ml 及び tert-ブチルメチルエーテル 1.6 l の攪拌溶液を、-10 °C に冷却し、2.5 M n-ヘキシルリチウム溶液 (ヘキサン中) 768 ml を 15 分かけて加えた。溶液を -10 °C で 5 分間攪拌し、次いでイソ吉草酸メチル 211.2 ml を、一滴ずつ 10 分かけて加えた。溶液を 15 分間攪拌し、次いで 1, 2-ジメトキシエタン 260 ml 中のカリウム tert-ブチラート 179.6 g を、-10 °C で 15 分間かけて加えた。反応混合物を -5 °C で 1 時間攪拌し、次いで trans-1, 3-ジクロロプロペン 195.3 g を一滴ずつ加えた。反応混合物を、-5 °C でさらに 3 時間攪拌し、次いで 10 N HCl 水溶液 600 ml を、0 °C で加えた。有機相を分離し、水相を tert-ブチルメチルエーテル (2 × 0.5 l) で抽出した。有機相を、連続して 1 N HCl (0.5 l)、NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発により濃縮した。蒸留により、表題化合物 A を、残渣より無色の油状物として得た (249.1 g, 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.95 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 3H), 3.35

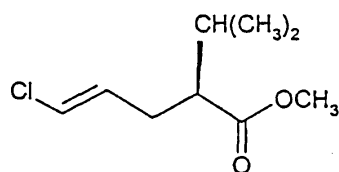
(s, 3H), 5.80-6.0 (m, 2H) ppm.

【0054】

B) (S)-2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルの調製  
例B1：下記(B)の調製

【0055】

【化14】



(B)

10

【0056】

A 225gのイソプロパノール94ml溶液を、リン酸緩衝液(pH7.0)2.35lに加えた。ブタ肝エステラーゼ(Technical Grade, Roche Diagnostics)9.42ml(20700 U)の存在下に、1.0N NaOH 623mlを消費するまで、混合物を、pH 8.0、40℃で攪拌した。反応混合物を、室温でtert-ブチルメチルエーテルと混合し、Hyflo(登録商標)を通してろ過した。有機相を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル(2×1l)で抽出した。有機相を、連続して5%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、濃食塩水(1×1l)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 300gで乾燥させ、蒸発によって濃縮し、減圧下に乾燥させた。蒸留により、表題化合物Bを、残渣より99%を超えるeeで、無色の油状物として得た(107.7g, 47%)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.95 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.80-6.0 (m, 2H) ppm.

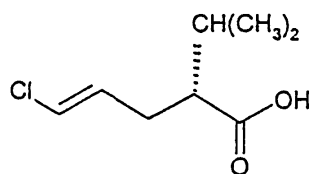
【0057】

C) (R)-2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸の単離

例C1：下記(C)の調製

【0058】

【化15】



(C)

30

【0059】

例B1に記載したように得られ、かつ合わせたアルカリ性の水相を、4N HCl(1l)を用いて、0℃で酸性化し、tert-ブチルメチルエーテル(3×0.7l)で抽出した。有機相を、水(0.5l)及びNaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物(126g)は、表題化合物Cに対応し、これを例D1及びD2において原料生成物として使用した。

【0060】

D) 2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルへのラセミ化

【0061】

例D1：Aの調製、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールによるエステル化

C(粗製)106gを、攪拌しながら70℃に加熱した。N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール136mlを、一滴ずつ30分かけて、65~70℃に加え、還流下でさらに2時間攪拌した。ナトリウムメチラート(5.4Mメタノール溶液)55.6ml

50

を、還流温度で、一滴ずつ5分かけて加え、還流下でさらに2時間攪拌した。反応溶液を、室温まで冷却し、水1lに注ぎ、tert-ブチルメチルエーテル(2×0.5l)で抽出した。有機相を、水／NaCl水溶液(9:1;1l)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。

残留物110.7g(97%)は、化合物Aに相当する。完全なラセミ化が、ガスクロマトグラフィー(Lipodex(登録商標)E, Macherey-Nagel)によって測定された。

#### 【0062】

例D2: 塩化アシルを介したAの調製

C(粗製)106gを、攪拌しながら60℃に加熱した。塩化チオニル87.3mlを、一滴ずつ30分かけて、60～70℃で加え(ガス放出)、さらに70℃で60分間攪拌した。塩化チオニル過剰分を、わずかな減圧下(300～30mbar)に蒸留除去し、得られた残留物を、0℃に冷却した。次いでメタノール60mlを、0～8℃で、一滴ずつ10分かけて加えた。ナトリウムメチラート(5.4Mメタノール溶液)222mlを、8～12℃(発熱反応)で、一滴ずつ20分かけて加えた。反応混合物を、還流まで加熱し、さらに7時間攪拌した。反応溶液を、室温まで冷却し、氷水(1l)に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテル(2×0.5l)で抽出した。有機相を、水／NaCl水溶液(9:1;1l)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。

残留物111.2g(97%)は、表題化合物Aに相当する。完全なラセミ化が、ガスクロマトグラフィー(Lipodex(登録商標)E, Macherey-Nagel)によって測定された。

#### 【0063】

E) 化合物Aの再利用

#### 【0064】

例E1:

例D1に従って調製した化合物Aを、例B1に記載したように、新たな化合物A115gと、ラセミ分割に付した。同様な分離結果が得られた。次いで、例C1及びD1に記載したような再利用を、続けることが出来る。

#### 【0065】

例E2:

例D2に従って調製した化合物Aを、例B1に記載したように、新たな化合物A114gと、ラセミ分割に付した。同様な分離結果が得られた。次いで、例C1及びD2に記載したような再利用を、続けることが出来る。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 シュトゥツ, シュテファン  
スイス国、ツェーハー 4 0 5 3 バーゼル、ライヒェンシュタイナーシュトラッセ 1 9
- (72)発明者 ヘーロルト, ペーター  
スイス国 ツェーハー 4 0 5 7 バーゼル、ウンタラー・ラインヴェーク 1 2 4

審査官 福間 信子

- (56)参考文献 国際公開第01/009079 (WO, A1)  
特開平06-319592 (JP, A)  
特表2000-515371 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C12P 41/00  
CA/BIOSIS/WPIDS(STN)  
JSTPlus(JDreamII)  
PubMed