

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C12P 7/62		C12P 7/62	4B064
// C07B 53/00		C07B 53/00	G 4H006
C07M 7:00		C07M 7:00	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全7頁)

(21) 出願番号 特願2002 - 61014 (P 2002 - 61014)

(22) 出願日 平成14年3月6日 (2002.3.6)

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 鈴木 啓介

神奈川県横浜市南区大岡3 - 34 - 49

(72) 発明者 松本 隆司

東京都大田区矢口2 - 11 - 19フォーレスト
矢口201

(74) 代理人 100092783

弁理士 小林 浩 (外5名)

Fターム(参考) 4B064 AD62 AD73 CA21 CB03 CB24

CD05 CE10

4H006 AA02 AC81

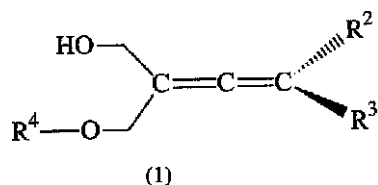
(54) 【発明の名称】 光学活性アレンの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 対称構造を有するアレン誘導体からエナンチオ選択的に効率よく光学活性アレンを製造する。

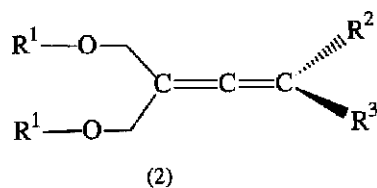
【解決手段】 本発明の課題は、下記式(1)

【化1】



[式中、R²及びR³は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₂₀アルキル基又は置換基を有していてもよいC₆～C₂₀アリール基を示し；R⁴はアシル基を示す]で示される光学活性アレンを製造する方法であって、酵素触媒の存在下、下記式(2)：

【化2】



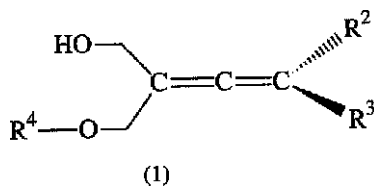
[式中、R¹は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、R²及びR³は上記と同意義を示す]で示されるアレン誘導体と、R¹が同時に水素原子である場合はR⁴で示されるアシル基を有するアシル化剤と、R¹が同時にR⁴で示されるアシル基である場合は水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法によって達成される。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】下記式 (1)

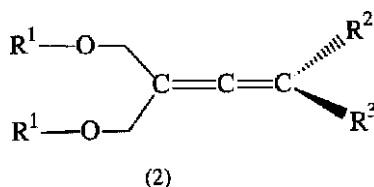
【化 1】



[式中、 R^2 及び R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基を示し； R^4 はアシル基を示す]で示される光学活性アレンを製造する方法であって、

酵素触媒の存在下、下記式 (2) :

【化 2】



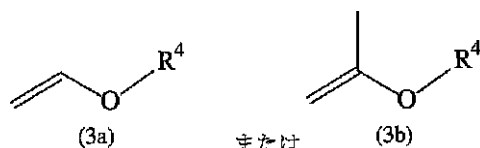
[式中、 R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^2 及び R^3 は上記と同意義を示す]で示されるアレン誘導体と、 R^1 が同時に水素原子である場合は R^4 で示されるアシル基を有するアシル化剤と、 R^1 が同時に R^4 で示されるアシル基である場合は水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法。

【請求項 2】前記酵素触媒がリパーゼ酵素またはエステラーゼ酵素である請求項 1 に記載の光学活性アレンの製造方法。

【請求項 3】前記酵素触媒が、カンジダ・アンタラクチカ (*Candida Antarctica*) リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*) リパーゼ、シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) リパーゼ、豚肝臓リパーゼ、豚肝臓エステラーゼ及びカンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) リパーゼからなる群から選ばれる 1 種以上である請求項 2 に記載の光学活性アレンの製造方法。

【請求項 4】前記アシル化剤が、

【化 3】



[式中、 R^4 は、アシル基を示す]である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

【請求項 5】 R^1 が、水素原子、置換基を有していても

2

よい $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル基である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

【請求項 6】 R^2 及び R^3 が互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である、請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

10 【請求項 7】 R^2 及び R^3 が互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

【請求項 8】 R^4 がアセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20 【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性な軸不斉アレンを製造する方法に関し、より詳しくは、酵素触媒を利用して、対称構造を有するアレン誘導体をエナンチオ選択的に非対称化することによって光学活性アレンを製造する方法に関する。

【0002】

30 【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ある化合物が複数の光学異性体として存在し得る場合、ある光学異性体が他の光学異性体に比較して、例えば、医薬または農薬としての高い活性を示すことがある。したがって、特に、医薬・農薬の分野においては、ある特定の光学異性体を合成することを可能とする不斉合成が重要である。また、軸不斉を持つ光学活性アレンは、様々な光学活性化合物の合成中間体として有用である。従来、リパーゼ等の酵素触媒を用いたラセミ体アレンの光学分割法は知られている(例えば、G. Gil et al. 「Lipase-Catalyzed Ester Formation in Organic Solvents. Partial Resolution of Primary Allenic Alcohols」, *Tetrahedron Letters*, Vol.28, No.15, pp1647-1648, 1987 参照)。しかしながら、ラセミ体アレンの光学分割法は幾ら知られているものの、種々の置換基を有するアレン化合物をエナンチオ選択的に合成することは知られていない。

40 【0003】従って、様々な軸不斉アレンを光学純度良く、簡便に得る合成方法が望まれていた。

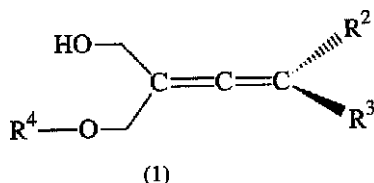
【0004】

50 【課題を解決するための手段】本発明の発明者らは、もっぱらラセミ体アレンの速度論的分割に応用されてきた酵素の軸不斉識別能力に着目し、この酵素を、対称構造を有するアレン誘導体の非対称化による不斉合成へ応用することによって、様々な軸不斉アレンを光学純度良く、かつ、簡便に得ることができることを見出し、本発

明を完成させた。

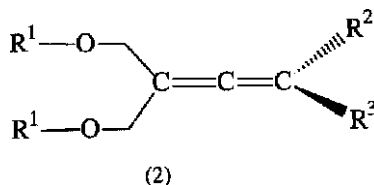
【0005】即ち、本発明は、下記式(1)

【化1】



[式中、 R^2 及び R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基を示し； R^4 はアシル基を示す]で示される光学活性アレンを製造する方法であって、酵素触媒の存在下、下記式(2)：

【化2】

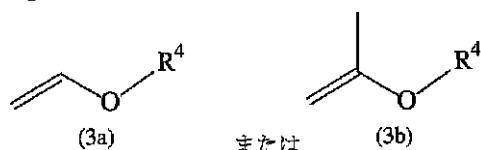


[式中、 R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^2 及び R^3 は上記と同意義を示す]で示されるアレン誘導体と、 R^1 が同時に水素原子である場合は R^4 で示されるアシル基を有するアシル化剤と、 R^1 が同時に R^4 で示されるアシル基である場合は水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法を提供する。

【0006】本発明の好ましい態様によれば、前記酵素触媒は、リパーゼ酵素またはエステラーゼ酵素である。このような酵素触媒として、カンジダ・アンタークチカ (*Candida Antarctica*) リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*) リパーゼ、シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) リパーゼ、豚膵臓リパーゼ、豚膵臓エステラーゼ及びカンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) リパーゼからなる群から選ばれる1種以上が用いられる。

【0007】本発明で用いられる好ましいアシル化剤は、これに限定されないが、例えば、下記式(3a)又は(3b)：

【化3】



[式中、 R^4 は、アシル基を示す]で示される化合物である。ここで、 R^4 は、好ましくは、アセチル基、ブチル基またはベンゾイル基である。

【0008】本発明において、 R^1 は、水素原子又はア

シル基、好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル基であり、具体的には、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールカルボニル基であり、より具体的には、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニル基であり、最も具体的には、水素原子である。

10 【0009】 R^2 と R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、具体的には、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であり、より具体的には、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基であり、最も具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、トリル基又はベンジルオキシメトキシメチル基である。

20 【0010】 R^2 と R^3 の具体的組み合わせとしては、例えば、水素原子/置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、水素原子/置換されていてもよいフェニル基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基/置換されていてもよいフェニル基などが挙げられる。

【0011】本明細書中、「アルキル基」とは、線状でもよいし、枝分かれしてもよいアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。「アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基などのナフチル基、2-インデニル基などのインデニル基、2-アンスリル基などのアンスリル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基などのトリル基、ビフェニル基などが挙げられる。また、「アリールカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが挙げられる。「アシル基」としては、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基など)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル基、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など) などが挙げられる。本発明において好ましく用いられる

30

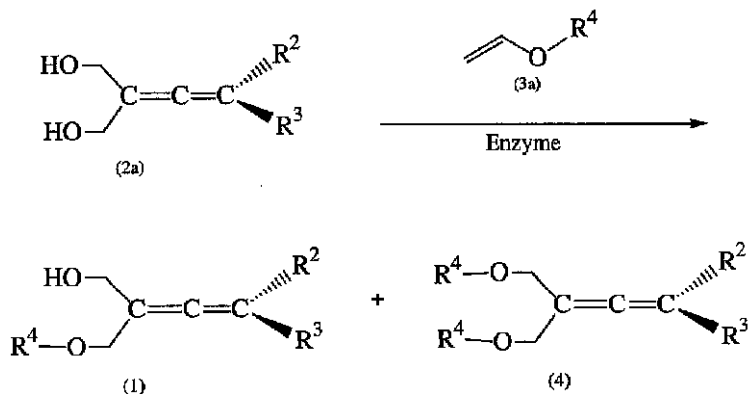
40

50

アシル基は、アセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基である。

【0012】また、アルキル基またはアリアル基に置換され得る基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基など）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基など）、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基など）、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、ホルミルアミノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミ

スキーム (I)



[上記式中、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同意義を示す]

【0015】上記スキーム(1)において、式(2a)で示されるアレン化合物と式(3a)で示されるアシル化剤（例えば、 R^4 がアセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基）とを酵素触媒の存在下反応させて、目的化合物である、式(1)で示される光学活性アレン化合物を得る。本発明の好ましい態様によれば、このようにして得られる式(1)で示される光学活性アレン化合物は、高い光学純度で得ることができる。しかし、この際、使用する酵素触媒の種類、使用するアシル化剤の種類、反応条件などに応じて、式(4)で表される化合物も副生

成物として生成する可能性がある。式(4)で示される副生成物は、各種クロマトグラフィー等公知の分離・精製手段によって分離・除去することができる。本発明の合成法によれば、光学純度の高い光学活性アレン化合物を合成することができる。例えば、本発明の好ましい態様によれば、光学純度70%以上、より好ましくは80%以上、さらに好ましくは90%以上の光学活性アレン化合物を得ることができる。

【0016】上記反応は溶媒の存在下あるいは不存在下に行うことができる。反応を溶媒の存在下に行う場合は、通常は、反応に不活性な溶媒が用いられる。本発明において好適に用いられる溶媒としては、例えば、アル

【0013】以下、本発明の製造方法についてより詳細に説明する。

【0014】本発明の光学活性アレン化合物は、出発原料として式(2)の化合物において R^1 が同時に水素原子であるものを用いる場合は、例えば、下記スキーム(1)に示す方法によって製造できる。

【化4】

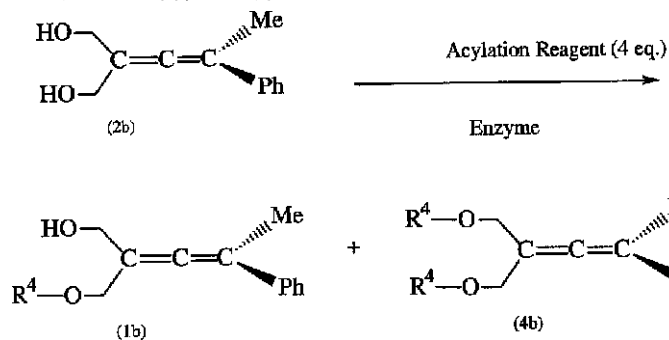
成物として生成する可能性がある。式(4)で示される副生成物は、各種クロマトグラフィー等公知の分離・精製手段によって分離・除去することができる。本発明の合成法によれば、光学純度の高い光学活性アレン化合物を合成することができる。例えば、本発明の好ましい態様によれば、光学純度70%以上、より好ましくは80%以上、さらに好ましくは90%以上の光学活性アレン化合物を得ることができる。

【0016】上記反応は溶媒の存在下あるいは不存在下に行うことができる。反応を溶媒の存在下に行う場合は、通常は、反応に不活性な溶媒が用いられる。本発明において好適に用いられる溶媒としては、例えば、アル

コール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの芳香族系溶媒が好ましい。

【0017】上記反応で用いられる酵素触媒としては、例えば、カンジダ・アンタラクチカ (*Candida Antarctica*) リパーゼ (CAL)、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*) リパーゼ (PFL)、シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) リパーゼ (PCL)、豚膵臓リパーゼ (PPL)、豚膵臓エステラーゼ (PLE) 及びカンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) リパーゼ (CRL) からなる群から選ばれる1種以上が用いられる。特に好ましく用いられる酵素触媒は、カンジダ・アンタラクチカ (*Candida Antarctica*) リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*) リパーゼ及びシュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) リパーゼである。

【0018】この反応は、使用する酵素触媒の種類などに応じて適宜反応条件を選択して行うが、例えば、5 ~ 40、好ましくは、20 ~ 40 の温度で、10分 ~ 14日、好ましくは、10分 ~ 10日、より好まし



【0022】上記に示す反応において、2-ヒドロキシメチル-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-オール (50.0 mg, 0.263 mmol) に、アシル化剤Aとしてのアセトキシエチレン (0.1 mL) と、酵素触媒としてのシュードモナス・フルオレッセンスリパーゼ25mgを加え、ジイソプロピルエーテル中で混合して反応させた。反応は、攪拌下、30 の温度で、1.8時間行った。

【0023】その後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を分液漏斗に移し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/4) にて精製し、式 (1b) 及び式 (4b) の化合物を得た。その結果、目的

くは、1時間 ~ 6日、より好ましくは、2時間 ~ 10時間行われる。この反応は通常常圧で行われるが、必要に応じて、酵素の触媒能に影響を与えない範囲で減圧下または加圧下で行うことができる。次に、出発原料として式 (2) の化合物において R¹ が同時にアシル基であるものを用いる場合は、上記酵素触媒の存在下、式 (2) の化合物と水を反応させる、すなわち、加水分解することによって、式 (1) の光学活性アレン化合物を得ることができる。この加水分解は、使用する酵素触媒の種類などに応じて適宜反応条件を選択して行うが、例えば、5 ~ 40、好ましくは、20 ~ 40 の温度で、10分 ~ 14日、好ましくは、10分 ~ 10日、より好ましくは、1時間 ~ 6日、より好ましくは、2時間 ~ 10時間行われる。この反応は通常常圧で行われるが、必要に応じて、酵素の触媒能に影響を与えない範囲で減圧下または加圧下で行うことができる。

【0019】このようにして得られる光学活性アレン化合物は、医薬、農薬などの活性化化合物を製造するための中間体として用いることができる。

【0020】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

【0021】実施例 1

【化 5】

とする光学活性アレン化合物である式 (1b) の化合物は93%の収率 (光学純度90%ee) で得ることができた (R⁴=Ac)。反応混合物中、式 (4b) の副生成物と式 (2b) で表される化合物の量は、それぞれ約4%と、トレース量であった。以下、得られた化合物の物理化学的性状について測定した結果を示す。

【0024】式 (2b) の化合物 (2-ヒドロキシメチル-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-オール)

¹H-NMR(CDCl₃) 2.14 (s, 3H), 2.36 (brs, 2H), 4.33 (s, 4H), 7.19-7.41(m, 5H)

元素分析値 (C₁₂H₁₄O₂ として)

計算値: C, 75.76; H, 7.42

実験値: C, 75.47; H, 7.42

【0025】式 (1b) の化合物 (2-ヒドロキシメチル

-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-イル=アセタート)
¹H-NMR(CDCl₃) 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.30
 (brs, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.20-7.40
 (m, 5H)

元素分析値 (C₁₄H₁₆O₃ として)

計算値 : C, 72.39; H, 6.94

実験値 : C, 72.43; H, 7.14

【0026】式(4b)の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) 2.06 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.70
 (s, 4H), 7.24-7.39 (m, 5H)

【0027】実施例 2 ~ 19

酵素の種類と溶媒の種類を変更した(あるいは溶媒を不
 使用とした)以外は、実施例 1 と同様の方法で光学活性
 アレン化合物を合成した。

【0028】実験条件および結果を、表 1 に示す。

表 1

実施例	酵素	溶媒	アシル化剤	時間	収率 (%ee)		
					2b	1b	4b
1	PFL	Pr ₂ O	A	1.8時間	トレス	93(90)	4
2	CAL	なし	A	15分	トレス	38(90)	60
3	PCL	なし	A	1.6日	トレス	91(72)	8
4	PFL	なし	A	1.6日	0	50(94)	50
5	PFL	なし	A	5.2時間	6	92(80)	2
6	PPL	なし	A	3.8日	3	85(86)	9
7	CRL	なし	A	4.9日	23	67(46)	10
8	CAL	Pr ₂ O	A	1.0時間	30	50(58)	20
9	PCL	Pr ₂ O	A	1.1日	トレス	95(88)	4
10	PPL	Pr ₂ O	A	5.8日	47	49(82)	9
11	CAL	CHCl ₃	A	20日	10	73(76)	12
12	PFL	CHCl ₃	A	> 7日	39	55(78)	トレス

【0029】実施例 13 ~ 30

次に、特定の酵素触媒に対して好適なアシル化剤を選択
 するために酵素触媒とアシル化剤を変えた以外は、原則
 として実施例 1 と同様の方法で光学活性アレン化合物を

合成した。なお、BはAcO-C(CH₃)=CH₂、CはBzO-CH₂=CH
 2、DはPr-C(=O)-O-CH₂=CH₂を示し、Acはアセチル基、B
 zはベンゾイル基、Prはプロピル基を示す。

【0030】実験条件及び結果を、表 2 に示す。

表 2

実施例	酵素	溶媒	アシル化剤	時間	収率 (%ee)		
					2b	1b	4b
13	PFL	なし	A	5.2時間	6	92(89)	2
14	PFL	なし	B	> 7日	63	37(-)	トレス
15	PFL	なし	D	2.6時間	4	88(96)	5
16	PCL	なし	A	1.6日	トレス	91(72)	8
17	PCL	なし	B	> 7日	69	31(-)	0
18	PCL	なし	D	5.7時間	6	90(-)	4
19	PPL	なし	A	3.8日	3	85(86)	9
20	PPL	なし	B	> 7日	90	10(-)	0
21	PPL	なし	D	18時間	5	92(-)	2
22	PFL	Pr ₂ O	A	3.0時間	トレス	97(92)	5
23	PFL	Pr ₂ O	B	13時間	9	89(92)	トレス
24	PFL	Pr ₂ O	C	3.3日	8	87(92)	0
25	PFL	Pr ₂ O	D	3.0時間	4	84(92)	6
26	PCL	Pr ₂ O	A	1.1日	トレス	95(89)	4
27	PCL	Pr ₂ O	B	3.6日	4	94(-)	トレス

11					12		
28	PCL	Pr ₂ O	C	> 7日	38	59(86)	0
29	PCL	Pr ₂ O	D	7.0時間	3	94(86)	3

【0031】第1～2表に示す結果から明らかなように、本発明の製造方法によれば、目的とする光学活性アレン化合物が高収率で得られることが分かる。

【0032】

【発明の効果】本発明の光学活性アレンの製造方法によ

れば、対称構造を有するアレン誘導体をエナンチオ選択的に効率よく光学活性アレンを製造することができる。このようにして製造される光学活性アレンは、医薬・農薬の活性化化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。