

明 細 書

発明の名称：

1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン、及びその合成中間体の製造方法に関する。本発明の方法で製造される(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは、C型肝炎治療薬の合成中間体として有用である。

背景技術

[0002] (1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは、C型肝炎治療薬として開発中の各種HCV NS3プロテアーゼ阻害剤等の合成に有用な中間体である。(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを合成するための中間体としては、1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン、及び1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸のキラル体が有用と考えられる。

[0003] 特許文献1及び特許文献2の実施例21には、ジクロロメタン中で、水酸化カリウム(90%フレーク状)及び塩化トリカプリリルメチルアンモニウムの存在下、トランス1, 4-ジブロモブテン-2とマロン酸ジエチルとを反応させることにより、2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエチルが89%の収率で得られることが記載されている。

[0004] また、1, 4-ジクロロ-2-ブテン又は1, 4-ジブromo-2-ブテンを用いてシクロプロパン環を形成する反応については非特許文献1から3等に報告がある。しかし、これらの方法は収率の点、ハロゲンであるジクロロメタンを溶媒とする点、固液二相系反応である点等工業的には不向きな方法

である。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開昭56-45425号

特許文献2：米国特許第4,252,739号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Steven D.R. Christie他、Chem. Commun., 2004, 2474-2475

非特許文献2：Katsuhiko Miura他、SYNLETT 2006, No. 12, pp1883-1886

非特許文献3：Katsuhiko Miura他、J. Org. Chem. 2004, 69, 2427-2430

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、C型肝炎治療薬の合成中間体として有用である（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及びその合成中間体の新規な製造方法を提供することを解決すべき課題とした。本発明は、1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及びその合成中間体のアキラル体及びキラル体の製造方法であって工業的に実用化可能な製造方法を提供することを解決すべき課題とした。

課題を解決するための手段

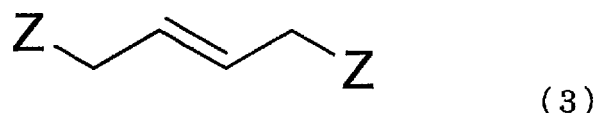
[0008] 本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討した結果、1位と4位に脱離基を有するトランス-2-ブテン誘導体を塩基の存在下でマロン酸エステル類と反応させる際に、塩基としてアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物を特定量使用し、かつマロン酸エステル類を特定量使用することにより、ビニルシクロプロパン環ジエステルを高収率で合成することに成功し、本発明を完成するに至った。さらに、これを用いてキラル体又はアキラル体の1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及びその塩を工業的に実用化可能な方法で合成することに成功し、本発明

を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

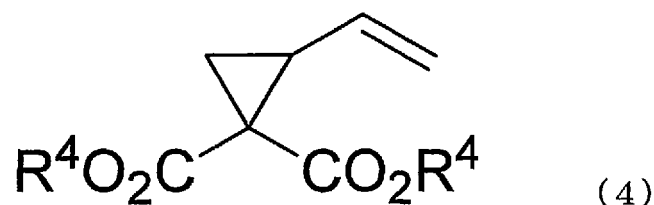
[1] (i) 下記式 (3)

[化1]



(式中、Zはハロゲン原子又はOR³を示し、R³は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下でマロン酸エステル類と反応させることにより、下記式 (4)

[化2]



(式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程であって、

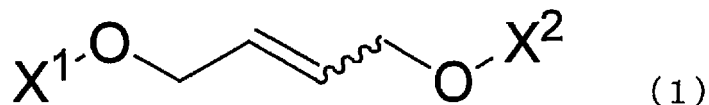
上記式 (3) で表される化合物 1 当量に対してアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物を 1.5 当量以上使用し、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物 1 当量に対してマロン酸エステル類を 1 当量以上使用する工程；

を含むことを特徴とする、上記式 (4) で表される化合物の製造方法。

[0010] [2] 工程 (i) の前に、

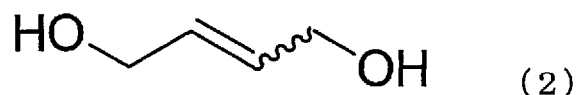
(ii) 下記式 (1)

[化3]



(式中、 X^1 は水素原子又は R^1 を示し、 X^2 は水素原子又は R^2 を示し、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数2～11のアルキルカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルカルボニル基、又は炭素数7～13のアリールカルボニル基を示す。但し、 X^1 及び X^2 が同時に水素原子となる場合を除く。)で表される化合物を酸又は塩基で加水分解し、下記式(2)

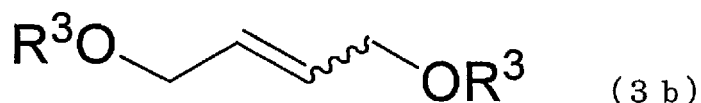
[化4]



で表される化合物を製造する工程；

(iii) 上記工程(ii)で得られた上記式(2)で表される化合物を、 R^3X (式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。)で表される化合物と反応させ、下記式(3b)

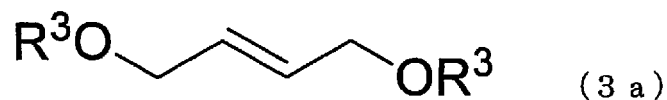
[化5]



(式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物を製造する工程；及び

(iv) 上記工程(iii)で得られた上記式(3b)で表される化合物を晶析することにより下記式(3a)

[化6]



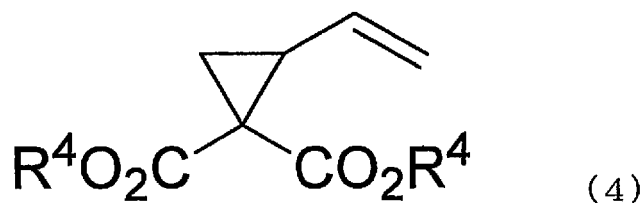
(式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

をさらに含む、[1]に記載の方法。

[3] 工程(i)の後に、式(4)で表される化合物を精製する工程を含む[1]又は[2]に記載の方法。

[0011] [4] (v) [1]から[3]のいずれか一つに記載の方法により下記式(4)

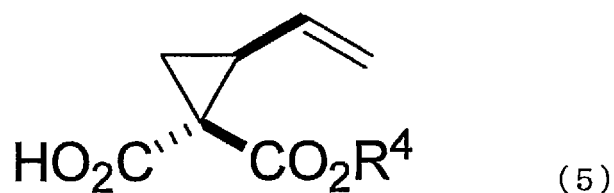
[化7]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(vi) 上記工程(v)で得られた上記式(4)で表される化合物を加水分解に供する、又は加水分解及び光学分割に供することにより、下記式(5)

[化8]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表さ

れる化合物を製造する工程；

を含むことを特徴とする、上記式（５）で表される化合物の製造方法。

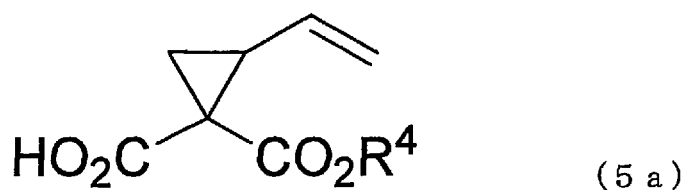
[0012] [５] 工程（vi）が、

工程（v）で得られた式（４）で表される化合物を、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液と反応させることにより、光学活性な式（５）で表される化合物を製造する工程（vi－１）である、[４]に記載の方法。

[0013] [６] 工程（vi）が、

工程（v）で得られた式（４）で表される化合物を、加水分解に供して下記式（５a）

[化9]



（式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７～２０のアラルキル基、又は炭素数６～１２のアリール基を示す。）

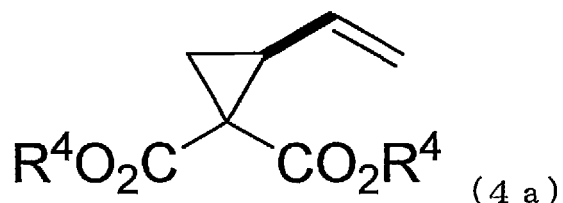
で表される化合物を製造し、

次いで、上記式（５a）で表される化合物を、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液による光学分割、又は光学活性な塩基性化合物又はクロマトグラフィーによる光学分割に供することにより、光学活性な式（５）で表される化合物を製造する工程（vi－２）である、[４]に記載の方法。

[0014] [７] 工程（vi）が、

工程（v）で得られた式（４）で表される化合物を、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液による光学分割、又はクロマトグラフィーによる光学分割に供することにより光学活性な下記式（４a）

[化10]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

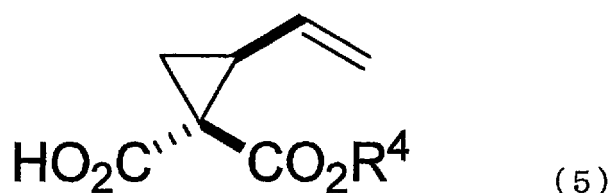
で表される化合物を製造し、

次いで、上記式(4a)で表される化合物を加水分解に供することにより、光学活性な式(5)で表される化合物を製造する工程(vi-3)であることを特徴とする、[4]に記載の方法。

[0015] [8] 式(5)で表される化合物の絶対立体化学が(1S, 2S)である、[4]から[7]のいずれか一つに記載の方法。

[0016] [9] (vi) [4]から[7]のいずれか一つに記載の方法により下記式(5)

[化11]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(vii) 上記工程(vi)で得られた式(5)で表される化合物を、

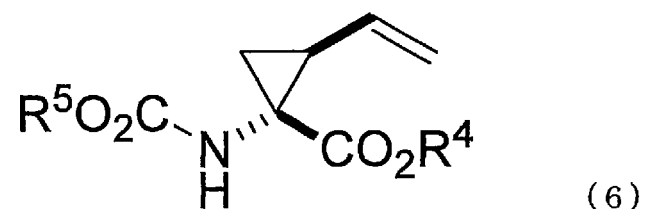
(vii-1) 縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて反応中間体を得た後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより、又は

(vii-2) リン酸エステル-アジド類と反応させることにより、

酸アジドを得た後、それをイソシアネートに変換し、さらにイソシアネートをアルコール類と反応させることにより、

下記式（６）

[化12]

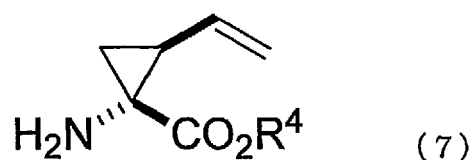


（式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７～２０のアラルキル基、又は炭素数６～１２のアリール基を示す。）で表される化合物を製造する工程；及び

（viii）上記工程（vii）で得られた式（６）で表される化合物を、酸又は塩基と反応させる又は接触水素化反応させることにより、

下記式（７）

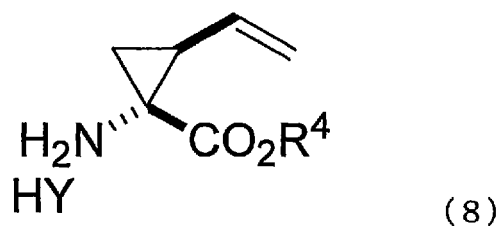
[化13]



（式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７～２０のアラルキル基、又は炭素数６～１２のアリール基を示す。）

又は下記式（８）

[化14]



（式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７

～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。）

で表される化合物を製造する工程；

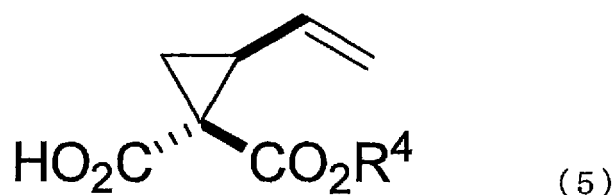
を含むことを特徴とする、上記式（7）又は（8）で表される化合物の製造方法。

[10] 工程（vii-1）において、酸の存在下、反応中間体をアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させる、[9]に記載の方法。

[0017] [11] 式（5）で表される化合物の絶対立体化学が（1S, 2S）であり、式（6）、式（7）及び式（8）で表される化合物の絶対立体化学が（1R, 2S）である、[9]又は[10]に記載の方法。

[0018] [12] (vi) [4] から [7] のいずれか一つ記載の方法により下記式（5）

[化15]



（式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。）で表される化合物を製造する工程；

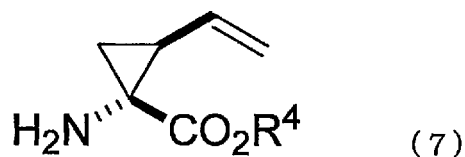
（ix）上記工程（vi）で得られた上記式（5）で表される化合物を、

（ix-1）縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて反応中間体を得た後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより、又は

（ix-2）リン酸エステルアジド類と反応させることにより、酸アジドを得た後、それをイソシアネートに変換し、さらに酸の存在下、イソシアネートを水と反応させることにより、

下記式（7）

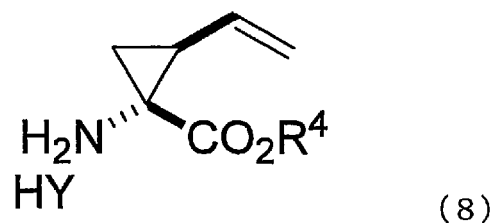
[化16]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

又は下記式(8)

[化17]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)

で表される化合物を製造する工程；

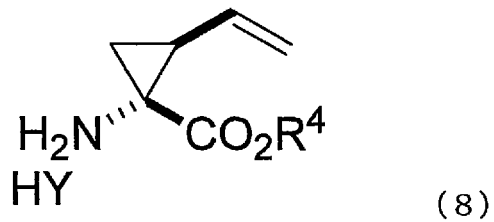
を含むことを特徴とする、上記式(7)又は(8)で表される化合物の製造方法。

[13] 工程(ix-1)において、酸の存在下、反応中間体をアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させる、[12]に記載の方法。

[0019] [14] 式(5)で表される化合物の絶対立体化学が(1S, 2S)であり、式(7)及び式(8)で表される化合物の絶対立体化学が(1R, 2S)である、[12]又は[13]に記載の方法。

[0020] [15] (x) [9] から [14] のいずれか一つに記載の方法により下記式(8)

[化18]

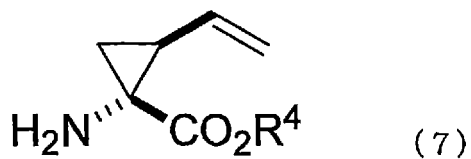


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(xi) 上記工程(x)で得られた上記式(8)で表される化合物を塩基と反応させる工程；

を含むことを特徴とする、下記式(7)

[化19]

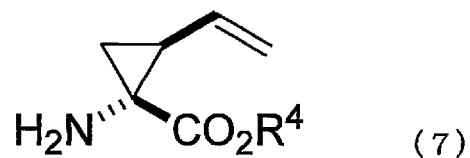


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物の製造方法。

[0021] [16] (xii) [9] から [15] のいずれか一つに記載の方法により下記式(7)

[化20]



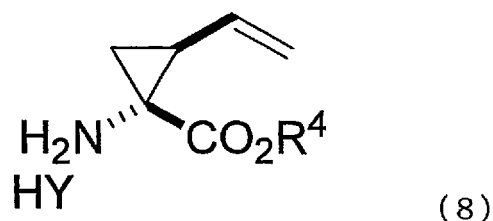
(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物を製造する工程；及び

(xiii) 上記工程 (xii) で得られた上記式 (7) で表される化合物を、無機酸、スルホン酸又はカルボン酸と反応させる工程；

を含むことを特徴とする、下記式 (8)

[化21]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)

で表される化合物の製造方法。

[17] 工程 (xiii) が、上記工程 (xii) で得られた上記式 (7) で表される化合物を、有機溶媒の存在下、硫酸と反応させる工程である [16] に記載の方法。

[18] 式 (8) で表される化合物の再結晶化工程を有する、[9] から [17] のいずれか一つに記載の方法。

発明の効果

[0022] 本発明によれば、C型肝炎治療薬の合成中間体として有用である (1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-アルコキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及びその合成中間体を工業的に実用化可能な方法で製造することができる。本発明の製造方法は、C型肝炎の治療薬及びその中間体の製造に利用することができる。本発明の製造方法により製造される化合物はC型肝炎の治療薬の製造における出発物質として利用することができる。

発明を実施するための形態

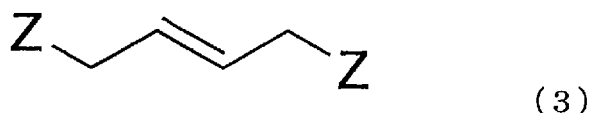
[0023] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

(A) 式(4)で表される化合物の製造

[0024] 本発明によれば、

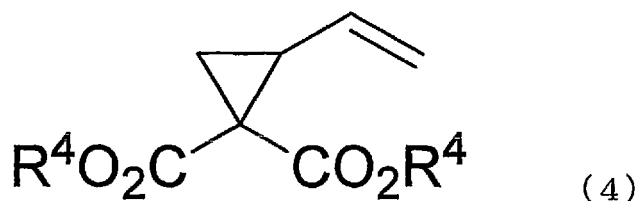
(i) 下記式(3)

[化22]



(式中、Zはハロゲン原子又はOR³を示し、R³は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下でマロン酸エステル類と反応させる工程であって、式(3)で表される化合物1当量に対してアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物を1.5当量以上使用し、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物1当量に対してマロン酸エステル類を1当量以上使用することにより、下記式(4)

[化23]



(式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

を含む、上記式(4)で表される化合物を製造することができる。

[0025] 本発明の工程(i)の反応基質である式(3)で表されるZがハロゲン原子である化合物は、市販品を使用するか、公知の方法、例えば、Glenn S. Skinner他、J. Am. Chem. Soc. 1950, 70, 1648-1649等に記載された方法に準じ

て容易に製造することができる。

[0026] 本発明の工程 (i) の反応基質である式 (3) の Z が OR^3 である化合物の入手方法については、後述する。

[0027] 本発明の工程 (i) の反応生成物である式 (4) 中のシクロプロパン環は、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下において、マロン酸エステル類による式 (3) で表される化合物の Z がハロゲン原子、又は OR^3 である化合物への求核的付加、及び Z の脱離により形成される。

シクロプロパン環を形成する反応において、シスの立体配置を持つ式 (3) で表される化合物はトランスの立体配置を持つ式 (3) で表される化合物に対し、副生成物である 1, 1-ジアルコキシカルボニル-3-シクロペンテンを生成する割合が高いため、式 (4) で表される化合物をより効率よく得るためには、式 (3) で表される化合物がトランスの立体配置を有することが望まれる。

[0028] 本発明の工程 (i) におけるシクロプロパン環を形成する反応においては、シクロプロパン環の第 2 位に第一の不斉点が生じる。生じた式 (4) で表される化合物はラセミ体である。

[0029] 一般式 (3) において、Z で表されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられ、反応選択性の観点から、好ましくは臭素原子である。

[0030] 一般式 (3) において、 R^3 で表される置換されていてもよい炭素数 6 ~ 12 のアリールスルホニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキルスルホニル基、及び炭素数 7 ~ 20 のアラルキルスルホニル基としては、例えば、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、及びベンジルスルホニル基等が挙げられる。

[0031] R^3 は、好ましくは置換されていてもよい炭素数 6 ~ 12 のアリールスルホニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキルスルホニル基であり、より好ましくは、

置換されていてもよい炭素数6～10のアリールスルホニル基又は炭素数1～8のアルキルスルホニル基であり、さらに好ましくは、炭素数6～8のアリールスルホニル基又は炭素数1～5のアルキルスルホニル基である。具体的には、好ましくはメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、及びp-トルエンスルホニル基であり、後述する式(3b)で表される化合物の結晶の性状が良く、晶析での取り出しが効率的であることから、特に好ましくはp-トルエンスルホニル基である。

[0032] 一般式(4)において、 R^4 で表される置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基としては、炭素数1～10の置換又は無置換の直鎖状若しくは分岐状若しくは環状のアルキル基が挙げられ、より好ましくは炭素数1～6の置換又は無置換の直鎖状若しくは分岐状若しくは環状のアルキル基が挙げられる。これらのうち、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ノルマルペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、ノルマルヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適に挙げられ、特に炭素数1～4のアルキル基が好ましい。

[0033] 一般式(4)において、 R^4 で表される置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基としては、好ましくは炭素数7～12の置換又は無置換のアラルキル基である。これらのうち、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基等が好適に挙げられる。

[0034] 一般式(4)において、 R^4 で表される置換されていてもよい炭素数6～12のアリール基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、o-メチルフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、o-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2

、5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,5-トリメチルフェニル基、2,3,6-トリメチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、*o*-ニトロフェニル基、*m*-ニトロフェニル基、*p*-ニトロフェニル基等が好適に挙げられる。

[0035] R^4 は、好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、及びベンジル基であり、さらに好ましくはエチル基である。

[0036] 工程(i)においては、式(3)で表される化合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下でマロン酸エステル類と反応させる。アルカリ金属アルコキシドとしては、リチウムエトキシド、リチウムメトキシド、リチウム*tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等を使用でき、アルカリ金属水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を使用できるが、これらに限定されるものではない。

[0037] 工程(i)においては、式(3)で表される化合物1当量に対し、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物を1.5当量以上使用する。また、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物1当量に対して、マロン酸エステル類を1当量以上使用する。アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物、及びマロン酸エステル類をこのような量で使用するによって、原料の残存及び副生成物の生成を抑制することができる。

[0038] 式(3)で表される化合物に対するアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の使用量は、通常1.5当量以上、好ましくは1.8当量以上、さらに好ましくは2.0当量以上であり、また、通常3.0当量以下、好ましくは2.5当量以下、さらに好ましくは2.2当量以下である。

[0039] また、式(3)で表される化合物に対するマロン酸エステル類の使用量は、通常1.5当量以上、好ましくは1.8当量以上、さらに好ましくは2.0当量以上であり、また、通常3.0当量以下、好ましくは2.5当量以下

、さらに好ましくは2. 2当量以下である。

[0040] アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物に対するマロン酸エステル類の使用量は、通常1. 0当量以上であり、また、通常2. 0当量以下、好ましくは1. 5当量以下である。このような量比にすることにより、工程(i)の反応選択率は著しく向上する。

[0041] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いても良く、複数の溶媒を任意の割合で混合しても良い。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、エチル-*t*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、及びジメチルスルホキシドが挙げられ、好ましくはトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールが挙げられ、更に好ましくはトルエンとエタノール及びそれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0042] 本発明による方法は、通常-20℃~100℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、好ましくは0℃~80℃、さらに好ましくは20~50℃である。反応時間は、通常1時間~40時間であり、好ましくは2時間~24時間、さらに好ましくは2時間~8時間である。

[0043] 本発明による方法では、式(3)で表される化合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下でマロン酸エステル類と反応させ

た後、マロン酸エステル類が残留する。反応液中の残留マロン酸エステルに対し、式（３）で表される化合物及び、アルカリ金属化合物又はアルカリ金属水素化物を前述した量比で加えることにより、さらに式（４）で表される化合物を製造することができる。これは繰り返し行なうことができる。

[0044] また、上記工程（i）で得られた式（４）で表される化合物は、精製した後、次の工程に供することが好ましい。

式（４）で表される化合物の精製は、残留したマロン酸エステル類と式（４）で表される化合物とを分離することにより行うことができる。

残留したマロン酸エステル類と式（４）で表される化合物との分離は、蒸留、クロマトグラフィー、又はマロン酸エステル類の選択的な加水分解及び抽出操作で行うことができる。中でも、操作性に優れていることから、マロン酸エステル類の選択的な加水分解及び抽出操作が好ましい。具体的には、反応終了後の反応液に、塩基、水、及び非水溶性の有機溶媒を加え、マロン酸エステル類を加水分解した後に、分液操作によって水層を除去する。この方法により、蒸留やクロマトグラフィーよりも短時間で効率的な分離が可能となる。式（４）で表される化合物は、有機溶媒による抽出操作、濃縮による溶媒除去によって取得することができる。

[0045] マロン酸エステル類を選択的に加水分解する操作は、反応後、式（４）で表される化合物とマロン酸エステル類の混合物を分離した後に行っても良く、また、反応液に塩基及び水を加えることにより、式（４）で表される化合物とマロン酸エステル類の混合物を一旦取り出すことなく連続して行ってもよい。

[0046] 通常、上記の加水分解に用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等の無機塩基が用いられ、具体的には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、さらに好ましくは水酸化ナトリウムが挙げられる。

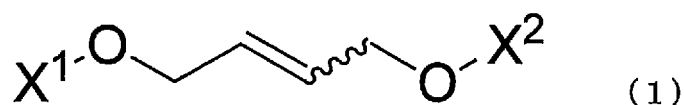
[0047] 塩基の使用量としては、残留したマロン酸エステル類に対して、通常０．

5当量～20当量、好ましくは1当量～10当量、さらに好ましくは1当量～3当量である。反応時間は、通常5分～24時間であり、好ましくは10分～12時間、さらに好ましくは30分～4時間である。反応温度、は通常-20℃～100℃であり、好ましくは-10℃～60℃、さらに好ましくは0℃～40℃である。

[0048] 加える有機溶媒は水と分離するものであれば、いずれの溶媒を用いても良く、複数の溶媒を任意の割合で混合しても良い。反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いても良く、複数の溶媒を任意の割合で混合しても良い。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルーtert-ブチルエーテル、エチルーtert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン等が好適に挙げられる。

[0049] 工程(i)の反応基質である式(3)のZがOR³である化合物は、工程(iv)の反応生成物である式(3a)で表される化合物と同一であり、その化合物は、公知の方法、例えばFrederic Dolle他、Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 1115-1125等に記載された方法に準じて製造することができる。また、本発明の工程(ii)下記式(1)

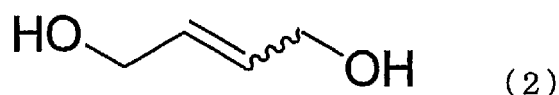
[化24]



(式中、X¹は水素原子又はR¹を示し、X²は水素原子又はR²を示し、R¹及びR²はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数2～11のアルキルカル

ボニル基、炭素数 8 ～ 21 のアラルキルカルボニル基、又は炭素数 7 ～ 13 のアリールカルボニル基を示す。但し、 X^1 及び X^2 が同時に水素原子となる場合を除く）で表される化合物を酸又は塩基で加水分解し、下記式（2）

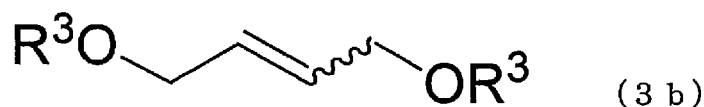
[化25]



で表される化合物を得る工程；

（iii）上記工程（ii）で得られた上記式（2）で表される化合物を、 R^3X （式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数 6 ～ 12 のアリールスルホニル基、炭素数 1 ～ 10 のアルキルスルホニル基、又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキルスルホニル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。）で表される化合物と反応させ、下記式（3 b）

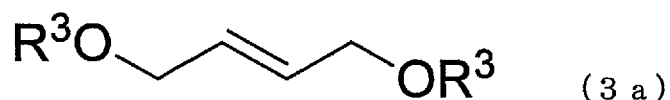
[化26]



（式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数 6 ～ 12 のアリールスルホニル基、炭素数 1 ～ 10 のアルキルスルホニル基、又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキルスルホニル基を示す。）で表される化合物を得る工程；及び

（iv）上記工程（iii）で得られた上記式（3 b）で表される化合物を晶析することにより下記式（3 a）

[化27]



（式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数 6 ～ 12 のアリールスルホニル基、炭素数 1 ～ 10 のアルキルスルホニル基、又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキルスルホニル基を示す。）で表される化合物を得る工程；
により得ることができる。

[0050] 一般式 (1) において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい炭素数 2 ~ 11 のアルキルカルボニル基、炭素数 8 ~ 21 のアラルキルカルボニル基、又は炭素数 7 ~ 13 のアリールカルボニル基であり、これらは、本明細書中上記した炭素数 6 ~ 12 のアリール基、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、及び炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基を有するカルボニル基と同様のものが挙げられる。好ましい R^1 及び R^2 としては、アセチル基、エチルカルボニル基、ノルマルプロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ノルマルブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ノルマルペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、tert-ペンチルカルボニル基、ネオペンチルカルボニル基、ノルマルヘキシルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンジルカルボニル基、2-フェニルエチルカルボニル基、1-フェニルエチルカルボニル基、3-フェニルプロピルカルボニル基、4-メチルベンジルカルボニル基、4-メトキシベンジルカルボニル基、4-クロロベンジルカルボニル基、4-ブロモベンジルカルボニル基、ベンゾイル基、4-メチルフェニルカルボニル基、4-クロロフェニルカルボニル基、4-ブロモフェニルカルボニル基、4-メトキシフェニルカルボニル基、1-ナフチルカルボニル基、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられる。

[0051] 中でも、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい炭素数 2 ~ 11 のアルキルカルボニル基又は炭素数 7 ~ 13 のアリールカルボニル基が好ましく、より好ましくは、アセチル基、エチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ベンゾイル基であり、さらに好ましくはアセチル基である。

[0052] 式 (3b) 及び (3a) における R^3 は、式 (3) における R^3 と同義である。

[0053] 工程 (ii) の式 (1) で表される化合物は、例えば、2-ブテン-1, 4

ージオールと無水酢酸との反応、又はブタジエンと酢酸との反応により製造することができる。

[0054] 式(1)で表される化合物の加水分解に用いる酸又は塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムエトキシド、リチウムメトキシド、リチウム t e r t -ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム t e r t -ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウム t e r t -ブトキシド等の塩基、塩酸又は硫酸等の酸が好適に挙げられる。

[0055] 工程(iii)において用いられる R^3X としては塩化メタンスルホン酸、塩化エタンスルホン酸、塩化ノルマルプロパンスルホン酸、塩化イソプロパンスルホン酸、塩化ノルマルブタンスルホン酸、塩化トリフルオロメタンスルホン酸、塩化フェニルスルホン酸、塩化 p -ートルエンスルホン酸、塩化 p -エチルフェニルスルホン酸、塩化 p -ノルマルブチルフェニルスルホン酸、塩化 p - t e r t ブチルフェニルスルホン酸、塩化 p -メトキシフェニルスルホン酸、塩化 p -トリフルオロメチルフェニルスルホン酸、塩化 p -クロロフェニルスルホン酸、塩化 p -ブromoフェニルスルホン酸、塩化 p -ヨードフェニルスルホン酸、塩化 p -シアノフェニルスルホン酸、塩化 p -ニトロフェニルスルホン酸、塩化ベンジルスルホン酸等が好適に挙げられる。

[0056] 上記した、式(1)で表される化合物の加水分解及び上記式(2)で表される化合物と R^3X で表される化合物との反応は、例えば、式(1)で表される化合物、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、塩基、及び相間移動触媒(例えば、テトラ- n -ブチルアンモニウムブロミド、テトラ- n -ブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド等)を混合し、室温で所定の時間攪拌後、 R^3X で表される化合物を添加して室温下で反応を行うことができる。

[0057] 溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、ノルマルプロピル

アルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、エチル-*tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好ましくは水、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、*N,N*-ジメチルホルムアミド等のアミド類であり、さらに好ましくは水、エタノール、メチルイソブチルケトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド及びこれらの混合溶媒である。塩基としては、上述した工程 (ii) に用いる塩基と同様のものが使用できる。

[0058] 式 (3) で表される化合物を晶析することによりトランス体の式 (3) で表される化合物を取得することができる。晶析の方法は特に限定されないが、式 (3) で表される化合物を、晶析に悪影響を及ぼさない溶媒と混合し加熱することによって溶解した後、例えば氷冷下まで徐々に冷却することによって結晶を析出させ、析出した結晶を濾別すればよい。晶析に使用する溶媒としては芳香族炭化水素系、アルコール系、エーテル系、又は水とそれらの混合物であり、好ましくは芳香族炭化水素系溶媒としてはトルエンであり、アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルア

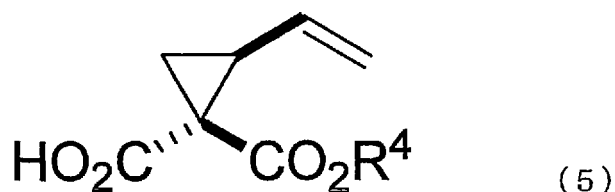
ルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノールであり、エーテル系溶媒としては好ましくはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、エチル-*tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンである。

[0059] (B) 式(5)で表される化合物の製造

本発明によれば、

(vi) 上記工程(A)に記載した方法により製造された、式(4)で表される化合物を加水分解に供する、又は加水分解及び光学分割に供することにより、下記式(5)

[化28]

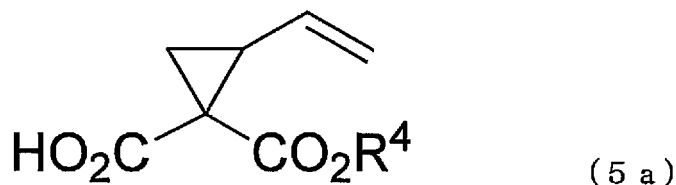


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される光学活性な化合物を製造することができる。

[0060] 式(4)で表される化合物から式(5)で表される光学活性な化合物へ変換するための方法としては、エステル基を加水分解する能力を有する酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液を用いることにより単工程で光学活性な化合物を得る生化学的手法(工程(vi-1))、又は加水分解及び光学分割を別々の工程で行うことにより得る方法が挙げられる。

[0061] 加水分解及び光学分割を別々の工程で行う場合は、式(4)で表される化合物の加水分解を行い、下記式(5a)

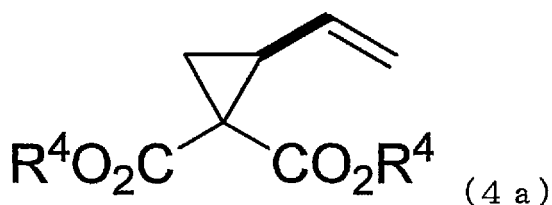
[化29]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物を経由して光学分割を行う工程(工程(vi-2))、又は式(4)で表される化合物の光学分割を行い、下記式(4a)

[化30]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される光学活性な化合物を経由して加水分解を行う工程(工程(vi-3))のどちらを選択してもよい。

[0062] 上記工程(vi-1)～(vi-3)の式(5)、工程(vi-2)の式(5a)、及び工程(vi-3)の式(4a)における R^4 は、先の式(4)で定義した R^4 と同義である。

[0063] 工程(vi-1)で行われる生化学手法による加水分解反応では、エステル基を加水分解する能力を有する酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液を用いることができる。このような酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液は、式(4)で表される化合物中のシクロプロパン環2位の立体を認識して一方の異性体に対し優先的に作用し、且つシクロプロパン環1位の二つのエステル基のうち片側一方のみを優先的に加水分解することにより、(1R, 2R)体もしくは(1S, 2S)の立体配置をもつ式(5

）で表される光学活性な化合物を優先的に生成する。

[0064] あるいは、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液は、シクロプロパン環 2 位の立体を認識するが、両方の異性体に対し作用し、一方の異性体については、シクロプロパン環 1 位の二つのエステル基のうち片側一方を優先的に加水分解することにより、(1 R, 2 R) 体もしくは (1 S, 2 S) の立体配置をもつ式 (5) で表される光学活性な化合物を優先的に生成し、もう一方の異性体については、シクロプロパン環 1 位の二つのエステル基の両方を加水分解する。

[0065] 工程 (vi-2) 及び工程 (vi-3) で行われる加水分解は、市販で入手が可能な水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基、塩酸又は硫酸等の酸、エステル基を加水分解する能力を有する酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液により行われる。

[0066] 化学的手法による加水分解反応では、シクロプロパン環 1 位の二つのエステル基のうち、片側一方のみが優先的に加水分解されることにより式 (5 a) で表される化合物へと変換され、第二の不斉点が生じる。この反応によりシクロプロパン環 1 位に生じた不斉点の立体は、対応する反応基質中において、シクロプロパン環 2 位の立体が S であれば S が優先し、2 位の立体が R であれば R が優先する。

[0067] 工程 (vi-2) 及び工程 (vi-3) で行われる光学分割は、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液を用いた生化学的手法によるもの、光学活性な塩基性化合物を用いた化学的手法によるもの、又はクロマトグラフィー等の分離法によるものが挙げられる。

[0068] 工程 (vi-2) で行われる生化学的手法による光学分割においては、エステル基を加水分解する能力、エステル交換する能力、水酸化する能力、炭素-炭素結合を切断する能力、又はカルボキシル基をエステル化、アミド化、還元、又は脱炭酸する能力のうち少なくとも一つの能力を有する酵素、当該

酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液を用いることができる。

[0069] また、工程（vi-3）で行われる生化学的手法による光学分割においては、エステル基の加水分解及び／又はエステル交換する能力を有する酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液を用いることができる。

[0070] 工程（vi-1）～工程（vi-3）で用いられる酵素としては、前記の能力を有する酵素を用いることができ、具体的には、例えば式（4）で表される化合物もしくは式（5a）で表される化合物の一方の異性体のエステル基を優先的に加水分解する能力を有する酵素を用いることができる。このような酵素としては、例えば、ブタ肝臓由来エステラーゼ、ブタ膵臓由来リパーゼ、カルボキシルエステラーゼNP、リパーゼE30000、リパーゼMY又はリゾムコール・ミエヘイ由来リパーゼ、バシラス・サチリス由来パラニトロベンジルエステラーゼ等を用いることができる。

[0071] 特に、工程（vi-1）においては、カルボキシルエステラーゼNP、バシラス・サチリス由来パラニトロベンジルエステラーゼを好適に用いることができる。これにより、高効率で加水分解反応及び光学分割を行なうことができる。

[0072] また、工程（vi-3）においては、ブタ肝臓由来エステラーゼ、ブタ膵臓由来リパーゼ、カルボキシルエステラーゼNP、リパーゼE30000、リパーゼMY又はリゾムコール・ミエヘイ由来リパーゼを好適に用いることができる。これにより、高効率で光学分割を行なうことができる。

[0073] 光学分割に用いる酵素は単離精製された酵素に限られず、酵素を含む細胞、同細胞の調製物もしくは同細胞を培養して得られた培養液等でも構わない。

[0074] 本発明による方法は、通常、水系緩衝液中で実施されるが、少なくとも1種の有機溶剤の存在下に実施することも可能である。溶媒を使用する場合の溶剤としては、グリセロール、エチレングリコール、メタノール、エタノー

ル、1-プロパノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、n-ヘキサン、n-ヘプタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。

[0075] 本発明による方法は、通常0℃～80℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、酵素の熱安定性にもよるが、好ましくは20℃～50℃である。

[0076] 酵素反応が停止するまでの反応時間については、特に制限はないが、通常1～120時間程度であり、好ましくは2～40時間程度である。

[0077] 化学的手法による光学分割では、式(5a)で表される化合物のラセミ体を光学活性な塩基性化合物との反応により2種類のジアステレオマー塩混合物に変換したのち、ジアステレオマー塩どうしの結晶性の差や、溶媒に対する溶解度の差を利用した再結晶法等の物理的手段で分割される。分割されたジアステレオマー塩は、酸で処理することによって、目的とする式(5)で表される化合物の光学活性体に変換することができる。

[0078] ジアステレオマー塩に変換するために用いられる分割剤としては、具体的には(S)-フェニルエチルアミン、(R)-フェニルエチルアミン、(S)-ナフチルエチルアミン、(R)-ナフチルエチルアミン等の光学活性アミン類、(S)-フェニルグリシンメチルエステル、(R)-フェニルグリシンメチルエステル、(S)-プロリンメチルエステル、(R)-プロリンメチルエステル等のアミノ酸エステル類、(S)-プロリンアミド、(R)-プロリンアミド等のアミノ酸アミド類、(S)-フェニルグリシノール、(R)-フェニルグリシノール等のアミノ酸誘導体、シンコニン、シンコニ

ジン、ブルシン、ストリキニーネ等の天然アルカロイド類等が挙げられる。

- [0079] クロマトグラフィーによる分離法では、式(4)又は式(5a)で表されるラセミ体を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)に掛けて分離する方法が挙げられる。

例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ダイセル化学工業社製Chiralcelシリーズ、Chiralpakシリーズ、又は東京化成工業社製TCI Chiralシリーズ、等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の有機溶媒及び緩衝液(例えば、n-ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離することができる。

- [0080] ガスクロマトグラフィーの場合、シグマ・アルドリッチ社製SPELCO DEXシリーズ、Astec CHIRALDEXシリーズ等のシクロデキストリン系カラム等のキラルカラムに光学異性体の混合物を注入し、窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性ガスにより展開させることで光学異性体を分離することができる。

- [0081] 具体的な液体クロマトグラフィー用キラルカラムとしては、ダイセル化学工業社製Chiralcel OD-RH(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralcel OD-H(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralcel OJ-H(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralpak AD-H(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralpak AD-RH(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralpak IA(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralpak IB(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralpak IC(4.6mm×250mm、粒子径5 μ m)、ダイセル化学工業社製Chiralcel OB-H

(4.6 mm × 250 mm、粒子径 5 μm) 東京化成工業社製 TCI Chiral MB-S (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、東京化成工業社製 TCI Chiral CH-S (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、東京化成工業社製 TCI Chiral BP-S (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、等が挙げられる。また、ガスクロマトグラフィー用キラルカラムとしては、シグマ・アルドリッチ社製 CHIRALDEX G-TA (30 m × 0.25 mm、膜厚 0.12 μm) 等が挙げられる。なお、上記したものは光学分割の具体例を示したものにすぎず、光学分割の手段はこれらに限定されるものではない。

[0082] 本発明の工程 (v) で得られたラセミ体の式 (4) で表される化合物を用いて、工程 (vi-1) ~ 工程 (vi-3) のいずれかの反応に供することにより、絶対立体化学が (1S, 2S) 及び／又は (1R, 2R) で表される化合物 (5) を得ることができる。本発明においては、工業的な観点及び経済的な観点から工程 (vi-1) が好ましい。

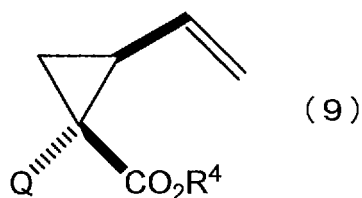
[0083] (C) 式 (7) 及び (8) で表される化合物の製造

本発明によれば、

(vii) 上記工程 (B) に記載した方法により製造された式 (5) で表される化合物を、

(vii-1) 縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて下記式 (9)

[化31]



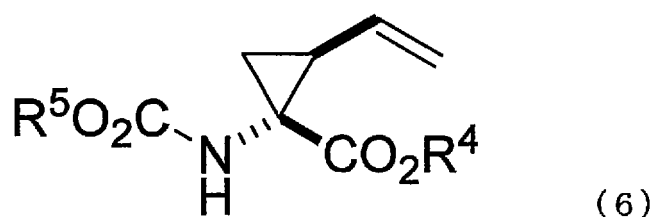
(式中、Q は $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^6$ 又は $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$ を示し、 R^6 は上記 R^4 と同義であり、A はハロゲン原子を示す。)

で表される反応中間体を得た後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより酸アジドを生成する、又は

(vii-2) リン酸エステルアジド類と反応させることにより酸アジドを生成する。

上記工程 (vii-1) 又は (vii-2) で得られた酸アジドをイソシアネートに変換し、さらにイソシアネートをアルコール類と反応させることにより、下記式 (6)

[化32]



(式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造することができる。

[0084] 上記工程 (vii) の式 (6) における R^4 は、先の式 (4) で定義した R^4 と同義である。

[0085] 一般式 (6) において、 R^5 で表される置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基としては、炭素数1～10の置換又は無置換の直鎖状若しくは分岐状若しくは環状のアルキル基が挙げられ、より好ましくは炭素数1～6の置換又は無置換の直鎖状若しくは分岐状若しくは環状のアルキル基が挙げられる。これらのうち、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ノルマルヘキシル基、シクロヘキシル基等が好適に挙げられる。

[0086] 一般式 (6) において、 R^5 で表される置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基としては、好ましくは炭素数7～12の置換又は無置換のアラルキル基である。これらのうち、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ブromoベンジル基等が好適に挙げられる。

[0087] 一般式 (6) において、 R^5 で表される置換されていてもよい炭素数6～1

2のアリール基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、*o*-メチルフェニル基、*m*-メチルフェニル基、*p*-メチルフェニル基、*o*-メトキシフェニル基、*m*-メトキシフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,5-トリメチルフェニル基、2,3,6-トリメチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、*o*-ニトロフェニル基、*m*-ニトロフェニル基、*p*-ニトロフェニル基等が好適に挙げられる。

[0088] R^5 は、好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、及びベンジル基であり、さらに好ましくは*tert*-ブチル基である。

[0089] 工程(vii)の反応では、シクロプロパン環1位の立体がR又はSの立体を有する式(5)で表されるカルボン酸が縮合剤又は酸ハロゲン化剤により、式(9)で表される混合酸無水物又は酸ハロゲン化物へと変換され、これにアジ化金属化合物、アジ化トリアルキルシリルを作用させる(vii-1)、あるいは式(5)で表されるカルボン酸を直接リン酸エステル-アジド類を作用させる(vii-2)ことにより、酸アジドが生成する。酸アジドは加熱処理をすると転位反応が進行し、イソシアネートへと変換され、生じたイソシアネートに R^5OH で表されるアルコールが付加して、目的とする式(6)で表されるアミノカルボン酸エステルが生成する。

[0090] 工程(vii)では、反応はシクロプロパン環1位の立体化学が保持されたまままで進行し、光学純度の低下を生じることなく目的とする式(6)の化合物が得られる。カーン・インゴールド・プレローグ順位則に従い、式(5)で表される化合物のシクロプロパン環1位の立体がRの化合物を用いた場合、工程(vi)で得られた式(6)で表されるアミノカルボン酸エステル中のシクロプロパン環1位の立体化学はSと命名され、Sの化合物を用いた場合、アミノカルボン酸エステルの立体化学はRと命名される。

[0091] 工程(vii-1)に用いる縮合剤又は酸ハロゲン化剤としては、例えば、ク

、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。溶媒としては、例えば、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソブチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*、*N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1

、 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミン類等が挙げられ、好ましくはトルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、トリエチルアミンが挙げられ、更に好ましくはトルエンを挙げることができる。

反応時間は通常、5分～20時間程度であり、好ましくは15分～3時間程度である。

[0094] 工程(vii)のアジ化反応には、アジ化剤として、アジ化金属化合物、アジ化トリアルキルシリル、あるいはリン酸エステル-アジド類を用いることができる。アジ化金属化合物としては、例えばアジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化リチウム等を用いることができ、アジ化トリアルキルシリルとしては、例えばアジ化トリメチルシリル等を用いることができ、リン酸エステル-アジド類としては、例えばリン酸ジフェニルエステルアジド、リン酸ジエチルエステルアジド等を用いることができる。

[0095] 上記アジ化反応において、アジ化剤は反応基質1当量に対して、通常0.7当量～10当量、好ましくは1当量～2当量の範囲で用いることができる。

反応は、通常-50℃～100℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、好ましくは-10℃～30℃である。

[0096] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いてもよく、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。溶媒としては、例えば、水、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチル-tert-ブチル

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、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミン類等が挙げられ、好ましくは水、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、トリエチルアミンが挙げられ、更に好ましくは水、アセトン、トルエン及びそれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応時間は通常、0.5時間～100時間程度であり、好ましくは1時間～20時間程度である。

[0097] 工程(vii)において、酸アジドを転位反応によってイソシアネートへと変換しさらにアルコール類と反応させる場合に用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0098] 工程(vii)の転位反応において、アルコール類は反応基質1当量に対して、通常0.9当量～20当量、好ましくは1当量～5当量の範囲で用いることができる。

反応は、通常0℃～150℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、好ましくは40℃～100℃である。

[0099] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いてもよく、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。例えば、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエー

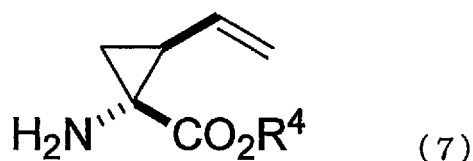
テル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミン類等が挙げられ、好ましくはアセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、トリエチルアミンを挙げられ、更に好ましくはアセトン、トルエンを挙げることができる。

反応時間は通常、1時間～40時間程度であり、好ましくは2時間～20時間程度である。

[0100] 本発明では、

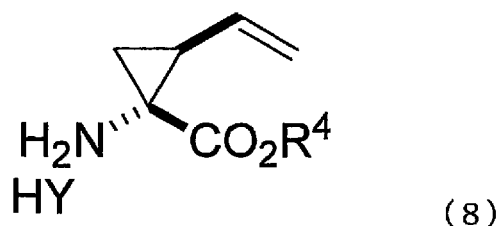
(viii) 上記工程 (vii) で得られた式 (6) で表される化合物を、酸又は塩基と反応させる、あるいは、接触水素化反応させる工程に供することによって、下記式 (7)

[化33]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。) で表されるアミノ酸エステル類、又は下記式 (8)

[化34]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)で表されるアミノ酸エステル塩類を製造することができる。

[0101] 上記工程(viii)の式(7)、及び式(8)における R^4 は、先の式(4)で定義した R^4 と同義である。

[0102] 上記工程(viii)の式(8)におけるHYは、具体的にはHF、HCl、HBr、HI、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、 $1/3H_3PO_3$ 、 $2/3H_3PO_3$ 、 H_3PO_3 等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸類、グルタル酸、クエン酸、酢酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸等のカルボン酸が挙げられる。好ましくはHCl、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸であり、脱保護反応の速度や選択性が高く、また、結晶性が良好であり、取り扱い性に優れることから、特にHCl、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

[0103] 工程(viii)における、式(6)で表されるカルボン酸アミドから式(7)で表されるアミノ酸エステルへの変換は、アミノ基の保護基を除去する反応により式(7)で表されるアミノ酸エステルとするか、式(8)で示される塩とした後、塩基等で処理することにより式(7)で表されるアミノ酸エステルとすることができる。

また、式(6)で表されるアミノカルボン酸エステルから式(8)で表されるアミノ酸エステル塩類へと変換する反応は、式(7)で表されるアミノ酸エステルとした後に対応する酸で処理し、式(8)で示される塩とするか

、アミノ基の保護基を除去する反応と塩とすることを同時に行なうことができる。

[0104] 式(7)で表されるアミノ酸エステル、又は式(8)で表されるアミノ酸エステル塩類のどちらの化合物も、酸又は塩基との反応、あるいは接触水素化により得られる。式(7)で表されるアミノ酸エステルを得る場合は、塩基との反応、接触水素化、あるいは酸又はこれを含む溶液で処理後、塩基により処理することが好ましい。式(8)で表されるアミノ酸エステル塩類を得る場合は、酸との反応、塩基との反応、あるいは接触水素化後、H₂Y又はこれを含む溶液で処理することが好ましい。

[0105] 工程(viii)の反応で用いられる酸としては、例えば、フッ化水素、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸である。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t -ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウム t -ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム等が挙げられ、より好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。

接触水素化によるアミノ基への脱保護に用いる触媒としては、パラジウム、ルテニウム、白金及びそれらの活性炭混合物、錯体等が触媒として用いられ、好ましくはパラジウム炭素が用いられる。

[0106] 工程(viii)の反応において、酸は、反応基質1当量に対して、通常0.7当量～100当量、好ましくは1当量～5当量の範囲で用いることができる。塩基は、反応基質1当量に対して、通常0.5当量～100当量、好ましくは0.5当量～5当量の範囲で用いることができる。

反応は、通常-20℃～150℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、好ましくは0℃～100℃であり、さらに好ましくは10℃～80℃である。

[0107] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いてもよく

、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、エチル-*tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドが挙げられ、好ましくはエタノール、酢酸エチル、ジオキサンを挙げることができる。

反応時間は通常、5分～10時間程度であり、好ましくは0.5時間～2時間程度である。

[0108] また、本発明では、上記（B）に記載した方法により製造された式（5）で表される化合物を、

（ix-1）縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて式（9）で表される反応中間体を得た後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより酸アジドを生成する、又は

（ix-2）リン酸エステル-アジド類と反応させることにより酸アジドを生成する。

上記（ix-1）又は（ix-2）で得られた酸アジドをイソシアネートに変換し、さらに酸（例えば、塩酸、*p*-トルエンスルホン酸一水和物、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、リン酸、臭化水素、フ

ッ化水素、ヨウ化水素等)の存在下、イソシアネートを水と反応させることにより、式(6)で表される化合物を経由することなく、上記式(7)で表されるアミノ酸エステル類又は上記式(8)で表されるアミノ酸エステル塩類を単工程で製造することもできる(工程(ix))。

[0109] 工程(ix)の反応において、酸は、反応基質1当量に対して、通常0.5当量～100当量、好ましくは1当量～5当量の範囲で用いることができる。

水は、反応基質1当量に対して、通常0.7当量～300当量、好ましくは1当量～20当量の範囲で用いることができる。

反応は、通常0℃～200℃の温度で実施できる。反応に有利な温度は、好ましくは15℃～100℃である。

[0110] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いてもよく、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。溶媒としては、例えば、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドが挙げられ、好ましくはアセトン、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びそれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応時間は通常、0.5時間～40時間程度であり、好ましくは1時間～

15時間程度である。

[0111] 工程 (ix) の反応に用いられる酸としては p -トルエンスルホン酸一水和物が特に好ましい。工程 (ix) の反応においては、反応試剤としてくわえる水以外に、式 (5) で表される化合物を溶解するための有機溶媒を用いるのが好ましいが、 p -トルエンスルホン酸一水和物は、塩酸、硫酸等の無機酸に比べ、有機溶媒にも溶解しやすいため反応の進行が早い。また酸に対して1当量の水を含むため、酢酸やメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸のような有機溶媒に溶解する他の酸よりも水を有機溶媒に取り込みやすく、水分量のコントロールがしやすい。 p -トルエンスルホン酸一水和物を溶解するような溶媒を用いることで、反応は均一系となり、式 (7) 又は式 (8) で表される化合物をより選択的に得ることができる。

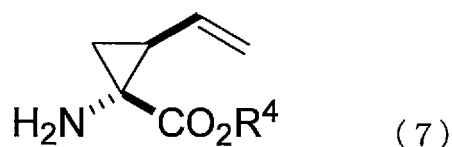
[0112] また、工程 (vii) 又は工程 (ix) において、式 (5) で表される化合物を、縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させた後アジ化金属化合物と反応させる工程において、酸を存在させることが好ましい。このような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等を使用することができるが、特に塩酸を使用することが好ましい。塩酸を加えることで反応速度が向上し、副生成物である式 (5) の生成を抑制することができる。用いる塩酸の濃度はとくに制限はなく、アジ化剤に対して0.1～2当量、好ましくは0.5～1当量である。

[0113] 本発明によれば、

(x) 上記工程 (viii) 又は工程 (ix) により式 (8) で表される化合物を製造し、

(xi) 得られた式 (8) で表される化合物を塩基と反応させることにより、下記式 (7)

[化35]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7

～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表されるアミノ酸エステル類を製造することができる。

[0114] 工程 (xi) において用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、より好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが挙げられる。

[0115] 塩基は、反応基質1当量に対して、通常0.5当量～100当量、好ましくは0.5当量～5当量の範囲で用いることができる。反応温度は、通常-30℃～150℃、好ましくは-5℃～35℃の範囲で実施できる。反応時間は、通常0分～10時間、好ましくは5分～30分である。

[0116] 反応溶媒は反応を阻害するものでなければ、いずれの溶媒を用いてもよく、複数の溶媒を任意の割合で混合して用いてもよい。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルー t-ブチルエーテル、エチルー t-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシドが挙げられ、好ましくは水、トルエン、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルー t-ブチルエーテル、エチルー t-ブチルエーテル、シクロペンチ

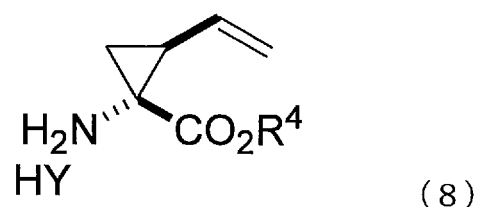
ルメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルであり、さらに好ましくは水、メチル tert-ブチルエーテル、トルエン、酢酸エチル及びそれらの混合溶媒である。

[0117] 本発明によれば、

(xii) 上記工程 (viii) 又は工程 (ix) により式 (7) で表される化合物を製造し、

(xiii) 得られた式 (7) で表される化合物を、HY と反応させることにより下記式 (8)

[化36]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。) で表されるアミノ酸エステル塩類を製造することができる。

[0118] 工程 (xiii) で用いられるHYとしては、具体的にはHF、HCl、HBr、HI、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、 $1/3H_3PO_3$ 、 $2/3H_3PO_3$ 、 H_3PO_3 等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸類、グルタル酸、クエン酸、酢酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸等のカルボン酸が挙げられる。好ましくはHCl、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸であり、脱保護反応の速度や選択性が高く、また、結晶性が良好であり、取り扱い性に優れることから、特にHCl、 $1/2H_2SO_4$ 、 H_2SO_4 、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

[0119] 酸は、反応基質に対して、通常0.3当量～100当量、好ましくは0.5当量～1当量の範囲で用いることができる。反応は、通常 $-50^{\circ}C \sim 15$

0℃、好ましくは-5℃～50℃の範囲で実施できる。反応時間は、通常0分～10時間、好ましくは0分～1時間である。

[0120] 反応溶媒は、反応を阻害するものでなければいずれの溶媒を用いても良く、複数の溶媒を任意の割合で混合しても良い。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジノルマルプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルー*tert*-ブチルエーテル、エチルー*tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシドが挙げられ、好ましくはエタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチルー*tert*-ブチルエーテル、トルエン、さらに好ましくはエタノール、酢酸エチル、トルエン及びそれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0121] 特に、工程(xiii)で用いられるHYとして、硫酸を用いる場合は、反応溶媒として有機溶媒を用いることが好ましい。HYが $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ である式(8)で表される化合物は、有機溶媒に対する溶解度が低いため、HYが $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ である式(8)で表される化合物を晶析により効率よく単離することが可能となるからである。

このとき使用する有機溶媒としては、酢酸エチル、又はトルエンとアルコールの混合溶媒が好ましい。アルコールとしては、メタノール、エタノール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ノルマルブタノール、*tert*-ブタノールが挙げられるが、好ましくはメタノール、エタ

ノールであり、さらに好ましくはエタノールである。この中でも最も好ましいのは酢酸エチルである。

[0122] 酢酸エチル、もしくはトルエンとアルコールの混合溶媒は硫酸を溶解しやすいため、HYが $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ である式(8)で表される化合物の生成が早く進行する。またこれらの溶媒中で生成したHYが $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ である式(8)で表される化合物は結晶の性状が良く、晶析での取り出しが効率的である。

[0123] 本発明において、上記の何れかの工程において、式(8)中のHYがp-トルエンスルホン酸である化合物の再結晶化工程を含むことにより、式(7)又は式(8)で表される化合物の光学純度を向上させることができる。

[0124] 再結晶化によって得られたHYがp-トルエンスルホン酸である式(8)で表される化合物を、工程(xi)に供することにより、式(7)で表される化合物を合成することができる。

また、上記の何れかの工程で得られた式(7)で表される化合物を工程(xiii)に供することにより、HYがp-トルエンスルホン酸以外の式(8)で表される化合物についても、光学純度を向上させることができる。

[0125] 再結晶化の方法は特に限定されないが、HYがp-トルエンスルホン酸である式(8)で表される化合物を、結晶化に悪影響を及ぼさない溶媒と混合し加熱溶解した後、徐々に冷却することによって結晶を析出させ、析出した結晶をろ別すればよい。再結晶化に使用する溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等が挙げられ、好ましくはトルエン及び酢酸エチルである。

加熱溶解の温度としては、通常 $20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ である。冷却の温度としては通常 $-50^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

[0126] 本発明の工程(vi)で得られた絶対立体化学が(1S, 2S)である式(5)で表される化合物を用いて、工程(viii)又は工程(ix)の反応に供することにより、絶対立体化学が(1R, 2S)で表される化合物(6)、式(7)及び式(8)を得ることができる。これらはC型肝炎治療薬として開

発中の各種HCV NS3プロテアーゼ阻害剤等の合成に有用な中間体として利用することができる。

また、同様に、本発明の工程(vi)で得られた絶対立体化学が(1R, 2R)である式(5)で表される化合物を用いて、工程(viii)又は工程(ix)の反応に供することにより、絶対立体化学が(1S, 2R)で表される化合物(6)、式(7)及び式(8)を得ることができる。

実施例

[0127] 以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

[0128] [実施例1] 1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの製造

300mL 4口フラスコに、1, 4-ジアセトキシ-2-ブテン(trans/cis=85/15) 10.0g (58.1mmol)、トルエン100mL、50%水酸化ナトリウム水溶液50mLを仕込み、相間移動触媒としてテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド0.936g (2.90mmol)を加えた。室温下、1時間攪拌後、4-トルエンシルホニルクロリド27.7g (145mmol)を加えた。室温下、2.5時間攪拌後、分液を容易にするため水100mL及びトルエン50mLを添加して攪拌後、有機層を分離した。有機層を水100mLで3回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色固体の粗生成物として1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン24.8g (収率108%)を得た。

[0129] [実施例2] trans-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの製造

実施例1により得られた1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの粗生成物24.7g、トルエン49mLを200mLフラスコに仕込み、60℃にて完溶後0℃に徐々に冷却し、1時間攪拌した後、析出し

た結晶を濾別した。得られた結晶を冷トルエン10mLで洗浄し、室温にて乾燥して無色結晶として *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン13.6g (歩留まり55%、*trans/cis*=100/0) を得た。該無色結晶が *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンであることをNMR分析により確認した。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.46 (6H, s), 4.47 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 4.48 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 5.74 (2H, ddd, $J=1.2, 2.8, 4.3\text{ Hz}$), 7.35 (4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.77 (4H, dd, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$).

[0131] [実施例3] *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの製造

実施例1と同様にして得られた1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの粗生成物4.47g、エタノール22mLを50mLフラスコに仕込み、70℃にて完溶後0℃に徐々に冷却し、1時間攪拌した後、析出した結晶を濾別した。得られた結晶を冷エタノール4mLで洗浄し、室温にて乾燥して無色結晶として *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン1.88g (歩留まり42%、*trans/cis*=100/0) を得た。該無色結晶が *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンであることをNMR分析により確認した。

[0132] [実施例4] 1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの製造

1L4口フラスコに、1, 4-ジアセトキシ-2-ブテン (*trans/cis*=85/15) 30.0g (174mmol)、トルエン300mL、50%水酸化ナトリウム水溶液150mLを仕込み、相間移動触媒としてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド2.81g (8.71mmol) を加えた。室温下、1時間攪拌後、4-トルエンシルホニルクロリド66.

4 g (34.8 mmol)を加えた。室温下、6時間攪拌後、分液を容易にするため水300 mLを添加して攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン150 mLで再抽出後、有機層を合わせて水150 mLで3回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮した。残渣にトルエン60 mLを加え、60℃にて完溶後0℃に徐々に冷却し、1時間攪拌した後、析出した結晶を濾別した。得られた結晶を冷トルエン30 mLで洗浄し、室温にて乾燥して無色結晶として *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン 31.2 g (収率45%、*trans/cis*=100/0)を得た。該無色結晶が *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンであることをNMR分析により確認した。

[0133] [実施例5] 1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテンの製造

1 L 4口フラスコに、1, 4-ジアセトキシ-2-ブテン (*trans/cis*=85/15) 30.0 g (174 mmol)、トルエン150 mL、50%水酸化ナトリウム水溶液300 mLを仕込み、相間移動触媒としてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド2.81 g (8.71 mmol)を加えた。室温下、1時間攪拌後、4-トルエンシルホニルクロリド79.7 g (418 mmol)を加えた。室温下、5時間攪拌後、分液を容易にするため水480 mL、トルエン150 mLを添加して攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン150 mLで再抽出後、有機層を合わせて水120 mLで3回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮した。残渣にトルエン60 mLを加え、60℃にて完溶後0℃に徐々に冷却し、1時間攪拌した後、析出した結晶を濾別した。得られた結晶を冷トルエン30 mLで洗浄し、室温にて乾燥して無色結晶として *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン 35.4 g (収率51%、*trans/cis*=100/0)を得た。該無色結晶が *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン

であることをNMR分析により確認した。

[0134] [実施例6] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

50 mL 3口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル0.89 g (5.5 mmol)、トルエン10 mLを仕込み、塩基として20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液2.08 mL (5.30 mmol)を加えた。室温下、0.5時間攪拌後、実施例4と同様にして得られたtrans-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン1.00 g (2.52 mmol)を加えた。室温下、5時間攪拌後、水10 mLを添加して攪拌後、有機層を分離した。有機層を水10 mLで2回、飽和食塩水10 mLで1回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物を得た。

[0135] 50 mL 3口フラスコに、この粗生成物及びトルエン20 mL、25%水酸化ナトリウム水溶液5 mLを仕込み、相間移動触媒としてテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド40.7 mg (0.126 mmol)を加えた。室温下、3時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を水5 mLで2回、飽和食塩水5 mLで1回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン518 mgを得た。この粗生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは496 mg (収率93%)含まれていた。

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.55 (1H, dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 1.69 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 2.58 (1H, ddd, $J=7.6, 8.3, 8.8$ Hz), 4.12–4.28 (4H, m), 5.14 (1H, ddd, $J=0.5, 1.8, 10.1$ Hz), 5.30 (1H, ddd, $J=0.5, 1.5, 16.9$ Hz), 5.44 (1H, ddd, $J=8.3, 10.1, 16.9$ Hz)

) .

[0137] [実施例 7] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

1 L 3口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル 31.8 g (198 mmol)、トルエン 358 mL を仕込み、塩基として 20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 74.3 mL (190 mmol) を加えた。室温下、0.5 時間攪拌後、実施例 4 と同様にして得られた *trans*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン 35.8 g (90.3 mmol) を加えた。室温下、23 時間攪拌後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 217 mL を添加して 1 時間攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン 180 mL で再度抽出し、有機層を合わせて水 180 mL で 3 回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 45°C にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 22.4 g を得た。この粗生成物の中に 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは 19.1 g (収率 99%) 含まれていた。

[0138] [実施例 8] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

1 L 3口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル 35.4 g (221 mmol)、トルエン 402 mL を仕込み、塩基として 20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 82.7 mL (211 mmol) を加えた。室温下、0.5 時間攪拌後、*trans*-1, 4-ジブromo-2-ブテン 21.5 g (101 mmol、シグマアルドリッチ社製試薬) を加えた。室温下、22 時間攪拌後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 241 mL を添加して 1 時間攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン 240 mL で再度抽出し、有機層を合わせて水 240 mL で 3 回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 45°C にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 23.6 g を得

た。この粗生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは21.2 g (収率99%)含まれていた。

[0139] [実施例9] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

1 L 3口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル35.2 g (220 mmol)、トルエン400 mLを仕込み、塩基として20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液82.3 mL (210 mmol)を加えた。室温下、0.5時間攪拌後、trans-1, 4-ジクロロ-2-ブテン12.5 g (100 mmol、東京化成工業社製試薬)を加えた。室温下、5日間攪拌後、1 M水酸化ナトリウム水溶液240 mLを添加して1時間攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン200 mLで再度抽出し、有機層を合わせて水200 mLで3回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン24.4 gを得た。この粗生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは19.5 g (収率92%)含まれていた。

[0140] [実施例10] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

2 L 4口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル80.2 g (501 mmol)、トルエン850 mLを仕込み、塩基として20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液191.7 mL (489 mmol)を加えた。室温下、1.5時間攪拌後、trans-1, 4-ジブロモ-2-ブテン51.0 g (238 mmol、アルドリッチ社製試薬)を加えた。室温下、3時間攪拌後、1 M水酸化ナトリウム水溶液537 mLを添加して1時間攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン173 mLで再度抽出し、有機層を合わせて水86 mLで2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン53.3 gを得た。この粗

生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは49.7 g (収率98.5%)含まれていた。また、マロン酸ジエチルエステルは含まれていなかった。

[0141] [実施例11] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

2 L 4口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル93.4 g (583 mmol)、トルエン1000 mLを仕込み、塩基として20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液223 mL (569 mmol)を加えた。室温下、1.5時間攪拌後、trans-1, 4-ジブromo-2-ブテン59.4 g (278 mmol、アルドリッチ社製試薬)を加えた。室温下、2時間攪拌後、さらに20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液109 mL (278 mmol)を加えた。室温下、1時間攪拌後、trans-1, 4-ジブromo-2-ブテン29.1 g (136 mmol、アルドリッチ社製試薬)を加えた。室温下、4時間攪拌後、1 M水酸化ナトリウム水溶液347 mLを添加して14時間攪拌後、有機層を分離した。次いで有機層を水132 mLで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に濾過し、得られた濾液を40℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン99.3 gを得た。この粗生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは83.2 g (収率94.9%)含まれていた。また、マロン酸ジエチルエステルは含まれていなかった。

[0142] [実施例12] (2S)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

1 M トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5) 100 mL に、脱塩水 250 mL、リゾムコール・ミエヘイ由来リパーゼ (シグマ・アルドリッチ社より購入) 100 mL 及び実施例7と同様にして得られた1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンをジメチルスルホキシドに100 g/Lとなるように溶かした溶液を50 mL加え、1 Lのジャーファーマンター (エ

イブル社製、型式BMJ)を用いて、30℃、攪拌数350rpmで42時間反応させた。反応終了後の反応液500mLを酢酸エチル1Lで抽出し、反応液中に残存したジエステルの定量及び光学純度の測定を行った。定量は、酢酸エチル抽出溶液を、ガスクロマトグラフィー(GC)を用いて測定した。光学純度は酢酸エチル抽出溶液の一部を濃縮乾燥した後エタノールに溶解させた溶液を、液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。分析の結果、(2S)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの収量は682mgであり、光学純度は96.9% e.e.であった。得られた酢酸エチル溶液を50mLまで濃縮し、飽和重曹水30mLで3回、飽和食塩水30mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

[0143] HPLCの光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製Chiralpak IC(4.6mm×250mm、粒子径5μm)、移動層：n-ヘキサン100/エタノール2(v/v)、流速：0.5mL/分、カラム温度：35℃、UV：210nm

[0144] [実施例13] (2S)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及び(2R)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

実施例7と同様にして得られた1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンをダイセル化学工業社製Chiralpak IC(4.6mm×250mm、粒子径5μm)を用いて液体クロマトグラフィーにより分離した。溶媒としてn-ヘキサン100/エタノール2(v/v)、溶媒流速0.5mL/分、35℃にてエナンチオマーの保持時間は(2R)体=10.9分、(2S)体=12.1分であった。

[0145] [実施例14] (2S)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン及び(2R)-1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

実施例10と同様にして得られた1, 1-ジエトキシカルボニル-2-

ビニルシクロプロパンを東京化成工業社製 TCI Chiral MB-S (4.6 mm × 250 mm、粒子径 5 μm) 4 本を用いて擬似移動床液体クロマトグラフィーにより連続分離した。溶媒として n-ヘキサン 90/エタノール 10 (v/v)、溶媒流速 0.8 mL/分、原料濃度 2.5 g/L の条件にて、(2R) 体、(2S) 体ともに 98% 純度、98% 回収率であった。

[0146] [実施例 15] (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

200 mL フラスコに、実施例 7 と同様にして得られた 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 4.22 g (19.9 mmol)、エタノール 25 mL を仕込み、氷冷下、水酸化ナトリウム 950 mg (23.7 mmol) を水 5.5 mL に溶解したものを滴下した。室温まで昇温し、5 時間攪拌した後、エタノールを濃縮した。得られた溶液に水 20 mL を加え、tert-ブチルメチルエーテル 20 mL で洗浄した後、水層に 1 N 塩酸を加えてカルボン酸を遊離させた。この水溶液を酢酸エチル 20 mL で 3 回抽出し、得られた有機層を合わせて飽和食塩水 40 mL で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 35 °C にて減圧濃縮し、無色油状物として (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を 2.55 g (収率 69%) で得た。該無色油状物が (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸であることを NMR 分析により確認した。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J=4.5, 8.6$ Hz), 2.19 (1H, dd, $J=4.5, 9.1$ Hz), 2.77 (1H, ddd, $J=8.6, 8.6, 9.1$ Hz), 4.24–4.37 (2H, m), 5.27 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J=8.6, 10.1, 16.9$ Hz)

[0148] [実施例 16] (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

500 mL フラスコに、実施例 7 と同様にして得られた 1, 1-ジ-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 19.0 g (89.5 mmol)、エタノール 190 mL を仕込み、氷冷下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 89.5 mL (89.5 mmol) を滴下した。室温まで昇温し、26 時間攪拌した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 4.48 mL (4.48 mmol) を滴下した。更に 7 時間攪拌した後、エタノールを濃縮した。得られた溶液をトルエン 95 mL で 2 回洗浄した後、水層に 1 N 塩酸 179 mL を加えてカルボン酸を遊離させた。この水溶液をトルエン 95 mL で 3 回抽出し、得られた有機層を合わせて水 95 mL で 3 回洗浄した後、トルエンで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 35°C にて減圧濃縮し、無色油状物として (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を 13.7 g (収率 83%) で得た。該無色油状物が (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸であることを NMR 分析により確認した。

[0149] [実施例 17] (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

50 mL フラスコに、実施例 7 と同様にして得られた 1, 1-ジ-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 1.03 g (4.87 mmol)、エタノール 7.2 mL を仕込み、氷冷下、1 M 水酸化カリウム水溶液 4.87 mL (4.87 mmol) を滴下した。室温まで昇温し、5 日間攪拌した後、エタノールを濃縮した。得られた溶液をトルエン 5 mL で洗浄した後、水層に 1 N 塩酸を加えてカルボン酸を遊離させた。この水溶液をトルエン 5 mL で 3 回抽出し、得られた有機層を合わせて水 5 mL で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。トルエンで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 35°C にて減圧濃縮し、無色油状物として (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカ

ルボン酸を671mg（収率75%）で得た。該無色油状物が（1S, 2S）／（1R, 2R）－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンカルボン酸であることをNMR分析により確認した。

[0150] [実施例18] （1S, 2S）－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造及び（1R, 2R）－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

実施例16と同様にして得られた（1S, 2S）／（1R, 2R）－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンカルボン酸を東京化成工業社製TCI Chiral MB-S（4.6mm×150mm、粒子径5 μ m）を用いて分離した。溶媒としてn－ヘキサン100／エタノール2／トリフルオロ酢酸0.05（v／v／v）、溶媒流速0.5mL／分、30℃にてエナンチオマーの保持時間は（1S, 2S）体＝8.6分、（1R, 2R）体＝11.9分であった。

[0151] [実施例19] （1R, 2S）／（1S, 2R）－1－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンの製造

100mL 3口フラスコに、実施例16と同様にして得られた（1S, 2S）／（1R, 2R）－1－エトキシカルボニル－2－ビニルシクロプロパンカルボン酸421.0mg（2.29mmol）、アセトン10mL、トリエチルアミン395 μ L（2.93mmol）、を仕込み、氷冷下、クロロギ酸イソブチル384 μ L（2.92mmol）を滴下した。氷冷下30分撹拌した後、アジ化ナトリウム189.3mg（2.91mmol）を加え、氷冷下で2時間撹拌した。

この混合物にトルエン10mLを加え、飽和食塩水10mLで2回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。トルエンで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を35℃にて減圧濃縮し、トルエンの一部を留去して10mLの溶液とした。

[0152] このトルエン溶液を100mL 3口フラスコに仕込み、無水酢酸1mLと

t e r t -ブチルアルコール4 mLを加えて1時間攪拌した後、80℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル10 g、ヘキサン-酢酸エチル20 : 1-10 : 1-3 : 1）にて精製し、黄色油状物として（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-（t e r t -ブトキシカルボニル）アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを368.9 mg（収率63%）で得た。該黄色油状物が（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-（t e r t -ブトキシカルボニル）アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンであることをNMR分析により確認した。

[0153] ¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆, 回転異性体3 : 1の混合物）
 δ 1.13-1.19（3H, m）, 1.28（1H, dd, J=5.0, 9.1 Hz）, 1.35（2.3H, s）, 1.38（6.7H, s）, 1.56（1H, dd, J=5.0, 7.8 Hz）, 2.10（1H, ddd, J=7.8, 9.1, 9.6 Hz）, 3.97-4.14（2H, m）, 5.06（1H, dd, J=2.0, 10.3 Hz）, 5.23（1H, d, J=17.2 Hz）, 5.57-5.66（1H, ddd, J=9.6, 10.3, 17.2 Hz）, 7.32（0.75H, brs）, 7.67（0.25H, brs）.

[0154] [実施例20]（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-（t e r t -ブトキシカルボニル）アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを原料とした（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

100 mLナスフラスコに、実施例19と同様にして得られた（1R, 2S）／（1S, 2R）-1-（t e r t -ブトキシカルボニル）アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン929 mg（3.64 mmol）、酢酸エチル0.38 mLを仕込み、10℃に冷却し、硫酸0.42 g（4.28 mmol）を酢酸エチル0.78 mLに溶解したものを滴下した。室温で30分、50℃で1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、水を

10 mL 加えた後、水層に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアミンを遊離させ、この水溶液をtert-ブチルメチルエーテル10 mLで2回抽出し、得られたtert-ブチルメチルエーテル層を合わせて飽和食塩水10 mLで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。tert-ブチルメチルエーテルで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を35°Cにて減圧濃縮し、無色油状物として(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを482 mg (収率79%)で得た。該黄色油状物が(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンであることをNMR分析により確認した。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.33 (1H, dd, $J=4.8, 9.4$ Hz), 1.55 (1H, dd, $J=4.8, 7.4$ Hz), 1.99 (2H, br. s), 2.02 (1H, ddd, $J=8.7, 9.4, 9.4$ Hz), 4.23–4.12 (2H, m), 5.08 (1H, dd, $J=1.76, 10.4$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=1.76, 17.2$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J=9.4, 10.4, 17.2$ Hz)

[0156] [実施例21] (1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩の製造

100 mL ナスフラスコに、実施例20で得られた(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン482 mg (3.11 mmol)、酢酸エチル1.0 mLを仕込み、硫酸176 mg (1.79 mmol)を酢酸エチル1.0 mLに溶解して滴下し、攪拌した。得られた粉末を酢酸エチルで残渣を洗浄しながら濾過し、白色粉末として(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩を357 mg (収率43%)で得た。該白色粉末が(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩であること

をNMR分析により確認した。

[0157] ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (1H, dd, J = 5.3, 9.6 Hz), 1.53 (1H, dd, J = 5.3, 7.6 Hz), 2.02 (1H, ddd, J = 7.6, 9.1, 9.6 Hz), 4.20–4.09 (2H, m), 5.08 (1H, dd, J = 1.76, 10.1 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 1.76, 17.2 Hz), 5.28 (1H, ddd, J = 9.1, 10.1, 17.2 Hz)

[0158] [実施例22] (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を原料とした (1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

500 mL 三つ口フラスコに、実施例16と同様にして得られた (1S, 2S) / (1R, 2R) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 9.66 g (52.4 mmol)、トルエン 150 mL、トリエチルアミン 8.48 mL (62.9 mmol)、を仕込み、氷冷下、クロロギ酸エチル 5.99 mL (62.9 mmol) を滴下した。氷冷下1時間攪拌した後、アジ化ナトリウム 4.48 g (68.9 mmol) を加え、氷冷下で2時間攪拌した。この混合物を飽和食塩水 30 mL で2回洗浄し、得られたトルエン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。トルエンで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液にモレキュラーシーブス 4A の粉末を 4.5 g 加え、室温で12時間乾燥後に濾過し、モレキュラーシーブスを除去した。得られた濾液を 500 mL 三つ口フラスコに仕込み、80°C で3時間攪拌した。このトルエン溶液を室温まで放冷した後、硫酸 7.70 g (78.5 mmol) と水 4.7 g、アセトン 48 mL の混合溶液が入った 500 mL 三つ口フラスコに滴下した。室温で96時間攪拌した後、水を 50 mL 加え、攪拌した後にトルエン層を除去した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアミンを遊離させ、この水溶液を酢酸エチル 50 mL で2回抽

出し、得られた酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水50mLで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルで残渣を洗浄しながら濾過し、(1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの酢酸エチル溶液を得た。該溶液に(1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンが含まれていることをNMR分析により確認した。

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.33 (1H, dd, $J=4.8, 9.4$ Hz), 1.55 (1H, dd, $J=4.8, 7.4$ Hz), 1.99 (2H, br. s), 2.02 (1H, ddd, $J=8.7, 9.4, 9.4$ Hz), 4.23-4.12 (2H, m), 5.08 (1H, dd, $J=1.76, 10.4$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=1.76, 17.2$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J=9.4, 10.4, 17.2$ Hz)

[0160] [実施例23] (1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩の製造

300mLナスフラスコに、実施例22で得られた(1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの酢酸エチル溶液を仕込み、硫酸2.02g (20.6mmol)を滴下し、攪拌した。得られた粉末を酢酸エチルで残渣を洗浄しながら濾過し、白色粉末として(1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを6.31g (収率59%)で得た。該白色粉末が(1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩であることをNMR分析により確認した。

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44 (1H, dd, $J=5.3, 9.6$ Hz), 1.53 (1H, dd, $J=5.3, 7.6$ Hz), 2.02 (1H, ddd, $J=7.6, 9.1, 9.6$ Hz), 4.20-4.09 (2H, m), 5.

0.8 (1H, dd, $J=1.76, 10.1$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J=1.76, 17.2$ Hz), 5.28 (1H, ddd, $J=9.1, 10.1, 17.2$ Hz)

[0162] [実施例24] (1S, 2S) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

300 mL フラスコに、実施例12で得られた (2S) - 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 682 mg (3.21 mmol)、エタノール 7 mL を仕込み、氷冷下、25%水酸化ナトリウム水溶液 2.58 g (16.1 mmol) を滴下した。室温まで昇温し、9時間攪拌した後、エタノールを濃縮した。得られた溶液に水 20 mL を加え、tert-ブチルメチルエーテル 30 mL で2回洗浄した後、水層に1N塩酸を加えてカルボン酸を遊離させた。この水溶液をトルエン 20 mL で3回抽出し、得られた有機層を合わせて飽和食塩水 30 mL で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 35°C にて減圧濃縮し、無色油状物として (1S, 2S) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を 526 mg (収率 89%) で得た。該無色油状物が (1S, 2S) - 1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸であることを NMR 分析により確認した。

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J=4.5, 8.6$ Hz), 2.19 (1H, dd, $J=4.5, 9.1$ Hz), 2.77 (1H, ddd, $J=8.6, 8.6, 9.1$ Hz), 4.24-4.37 (2H, m), 5.27 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J=8.6, 10.1, 16.9$ Hz)

[0164] [実施例25] (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

50 mL 三つ口フラスコに、実施例24で得られた (1S, 2S) - 1-

エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 526 mg (2.86 mmol)、トルエン 6 mL、トリエチルアミン 502 μ L (3.72 mmol)、を仕込み、氷冷下、クロロギ酸エチル 354 μ L (3.72 mmol) を滴下した。氷冷下 30 分攪拌した後、アジ化ナトリウム 240 mg (3.72 mmol) を加え、氷冷下で 2 時間攪拌した。この混合物を飽和食塩水 10 mL で 2 回洗浄し、得られたトルエン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。トルエンで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液にモレキュラーシーブス 4 A の粉末を 270 mg 加え、室温で 24 時間乾燥後に濾過し、モレキュラーシーブスを除去した。得られた濾液を 50 mL 三口フラスコに仕込み、80°C で 3 時間攪拌した。このトルエン溶液を室温まで放冷した後、硫酸 7.70 g (78.5 mmol) と水 250 mg、アセトン 2.6 mL の混合溶液が入った 50 mL ナスフラスコに滴下した。室温で 24 時間攪拌した後水 10 mL を加え、トルエン層を除去し、水層に 50% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアミンを遊離させた。この水溶液を *tert*-ブチルメチルエーテル 10 mL で 2 回抽出し、得られたトルエン層を合わせて飽和食塩水 10 mL で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。*tert*-ブチルメチルエーテルで残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を 35°C にて *tert*-ブチルメチルエーテルの一部を減圧濃縮し、溶液中の (1R, 2S)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの定量及び光学純度の測定を行った。定量は、*tert*-ブチルメチルエーテル溶液から、NMR を用いて行った。光学純度は *tert*-ブチルメチルエーテル溶液をエタノールに溶解させ、液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。分析の結果、(1R, 2S)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの収量は 625 mg であり、光学純度は 94.5% e.e. であった。

[0165] HPLC の測定条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製 Chiralpak AD-RH (4.6 mm $\times$ 150 mm、粒子径 5 μ m)、移動層：水 30 / 0.1% ジエチルアミ

ン含有メタノール70 (v/v)、流速: 0.5 mL/分、カラム温度: 40°C、UV: 210 nm

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.33 (1H, dd, $J=4.8, 9.4$ Hz), 1.55 (1H, dd, $J=4.8, 7.4$ Hz), 1.99 (2H, br. s), 2.02 (1H, ddd, $J=8.7, 9.4, 9.4$ Hz), 4.23–4.12 (2H, m), 5.08 (1H, dd, $J=1.76, 10.4$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=1.76, 17.2$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J=9.4, 10.4, 17.2$ Hz)

[0167] [実施例26] (1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩の製造

実施例25で得られた(1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパンを実施例23と同様に実施することにより、(1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩を製造することができる。

[0168] HPLCの光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム: ダイセル化学工業社製 Chiralpak AD–RH (4.6 mm $\times$ 150 mm、粒子径 5 μm)、移動層: 水30/0.1%ジエチルアミン含有メタノール70 (v/v)、流速: 0.5 mL/分、カラム温度: 40°C、UV: 210 nm

[0169] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44 (1H, dd, $J=5.3, 9.6$ Hz), 1.53 (1H, dd, $J=5.3, 7.6$ Hz), 2.02 (1H, ddd, $J=7.6, 9.1, 9.6$ Hz), 4.20–4.09 (2H, m), 5.08 (1H, dd, $J=1.76, 10.1$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J=1.76, 17.2$ Hz), 5.28 (1H, ddd, $J=9.1, 10.1, 17.2$ Hz)

[0170] [実施例27] (1S, 2S)–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロ

プロパンカルボン酸の製造（バイオ工程）

1 L ジャーファーマンターに、1 M リン酸カリウム緩衝液（pH 7.0）40 mL、脱塩水 331 mL、実施例 10 で得られた 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン 12.58 g、及び参考例 2 で単離された大腸菌クローン No. 26 の湿菌体 6 g を混合し、30°C、pH 7.0、攪拌数 500 rpm で 22 時間反応させた。反応終了後の液から、菌体及び菌体残渣を取り除いた後、トルエンを 80 mL 添加し、室温で 20 分間攪拌した後、トルエン層を分離して残存の 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを取り除いた。得られた水層に対し、6 N 硫酸を用いて pH を 2.0 に調製した。その後、トルエンを 80 mL 添加し、室温で 20 分間攪拌した後、(1S, 2S)-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を含むトルエン層を取得した。得られた水層に対し再度トルエンを 80 mL 添加し、室温で 20 分間攪拌した後、(1S, 2S)-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を含むトルエン層を取得した。得られたトルエン層の HPLC 分析による純度分析及び光学純度分析の結果、(1S, 2S)-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の純分は 4.22 g (0.023 mol、収率 40.5%) で光学純度は 98.4% e.e. であった。

[0171] HPLC での純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ナカライテスク COSMOSIL 5C18-MSII (4.6 mm × 250 mm)、移動相：0.1% ギ酸溶液とアセトニトリルの混合液（アセトニトリル濃度を 25% から 70% まで 20 分間を要して直線的勾配で濃度を増加させた。）、流速：1.0 mL/分、カラム温度：40°C、UV：220 nm

また、HPLC での光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製 CHIRALPAK AD-3 (4.6 mm × 250 mm, 粒子径 3 μm)、移動相：ヘキサン 95%/エタノール 5%/トリフルオロ酢酸 0.1%、流速：0.8 mL/分、カラム温度：30°C、

UV : 220 nm

[0172] [実施例 28] (1R, 2S) - 1 - アミノ - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロパン p - トルエンスルホン酸塩の製造

5 L の丸底フラスコに、実施例 27 で得られた (1S, 2S) - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸を 381.34 g (2.0704 mol)、(1R, 2R) - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸を 261.71 g (1.4209 mol) 含むトルエン溶液を 3.7387 kg 入れ氷冷した。ここにトルエン 166.89 g を加え攪拌した後、トリエチルアミン 370.94 g (3.6658 mol) を 45 分かけて滴下した。一方、10 L のセパラブルフラスコにクロロギ酸エチル 397.80 g (3.6658 mol)、トルエン 868.08 g を加えて攪拌し 0°C まで冷却した。ここに先に調製した (1R, 2S) / (1S, 2R) - 1 - アミノ - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロパンのトリエチルアミン塩のトルエン溶液を 2 時間かけて滴下した。

[0173] その後、アジ化ナトリウム 249.65 g (3.8404 mol) と水 1.2861 kg を混合した水溶液を 35 分かけて滴下した。続いて 35% 塩酸 109.25 g (1.0474 mol) と水 192.92 g を混合して調製した塩酸を 1 時間 20 分かけて滴下し、14 時間攪拌した。反応終了後水層を除去し、さらにトルエン層を 5% 重曹水 1350 g で 2 回、20% 食塩水 772.4 g で 1 回洗浄した。得られたトルエン層に無水硫酸マグネシウム 160.86 g を加え、0°C で 30 分攪拌した後、濾過した。硫酸マグネシウムはトルエン 222.27 g で洗浄し、洗浄液は濾液と混合した。このトルエン溶液にモレキュラーシーブス 4A を 64.36 g 加え、0°C で 8 時間攪拌した後、濾過した。モレキュラーシーブスは 222.50 g のトルエンで洗浄し、洗浄液は濾液と混合して (1R, 2S) / (1R, 2R) - 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキシリアジドのトルエン溶液を得た。

[0174] 10 Lのセパラブルフラスコにトルエン1.1124 kgを加え、80℃に加熱した。ここに、先に調製した(1R, 2S)/(1R, 2R)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシルアジドのトルエン溶液を3時間かけて滴下した。滴下後さらに80℃で2.5時間攪拌し、20℃まで冷却した。

得られた溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物373.16 g (1.9619 mol)、アセトン882.7 gを順次加え、20℃で9時間、30℃で3時間、40℃で2時間、50℃で2時間、60℃で3時間攪拌した。その後、反応液が2.3 Lになるまで濃縮し、50℃に加熱した。ここにジイソプロピルエーテル4.4357 kgを40分かけて滴下し、2時間20分かけて20℃まで冷却した。さらに20℃で2時間熟成した後、生成した結晶を濾過によって取得した。結晶をジイソプロピルエーテル443.49 gで洗浄した後、窒素気流下減圧乾燥したところ、黄褐色結晶として、粗(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン p-トルエンスルホン酸塩が656.1 g得られた。HPLCによる分析の結果、(1R, 2S)-1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン p-トルエンスルホン酸塩の純分は518.29 g (1.583 mol、収率76.5%)で光学純度は99.2% e. e. だった。

[0175] HPLCでの化学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：化学物質評価機構製L-column (4.6 mm×150 mm、粒子径5 μm)、移動層：30 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液40%/アセトニトリル60%

流速：1.0 mL/分、カラム温度：40℃、UV：210 nm

また、HPLCの光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製Chiralpak AD-RH (4.6 mm×150 mm、粒子径5 μm)、移動層：水30/0.1%ジエチルアミン含有メタノール70 (v/v)、流速：0.5 mL/分、カラム温度：4

0°C、UV : 210 nm

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.56 (1H, dd, $J=6.6, 8.3$ Hz), 1.92 (1H, dd, $J=6.6, 10.1$ Hz), 2.55 (1H, ddd, $J=8.3, 10.1, 10.1$ Hz), 4.04–4.17 (2H, m), 5.09 (1H, dd, $J=1.24, 10.1$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J=1.24, 17.7$ Hz), 5.60 (1H, ddd, $J=8.3, 10.1, 17.2$ Hz)

[0176] [実施例29] (1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパン p–トルエンスルホン酸塩の再結晶

実施例28で得られた粗(1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパン p–トルエンスルホン酸塩のうち517.37 g (1.580 mol)を10 Lセパラブルフラスコに入れ、トルエン2241.9 gを加えた後、70°Cに加熱して溶解させた。5時間かけて5°Cまで冷却した後5°Cで3時間熟成させ、生成した結晶を濾過によって取得した。結晶をトルエン448.3 gで洗浄した後、窒素気流下減圧乾燥したところ、黄褐色結晶として、精(1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパン p–トルエンスルホン酸塩が499.7 g得られた。HPLCによる分析の結果、(1R, 2S)–1–アミノ–1–エトキシカルボニル–2–ビニルシクロプロパン p–トルエンスルホン酸塩の純分は485.8 g (1.484 mol、収率93.9%)で光学純度は99.5% e. e.であった。

[0177] HPLCでの化学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：化学物質評価機構製L-column (4.6 mm×150 mm、粒子径5 μm)、移動層：30 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液40%／アセトニトリル60%

流速：1.0 mL／分、カラム温度：40°C、UV : 210 nm

また、HPLCの光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製 Chiralpak AD-RH (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、移動層：水 30 / 0.1% ジエチルアミン含有メタノール 70 (v/v)、流速：0.5 mL / 分、カラム温度：40°C、UV：210 nm

[0178] [実施例 30] (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

10 L セパラブルフラスコに、実施例 29 で得られた (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン p-トルエンスルホン酸塩のうち 498.4 g (純分 484.49 g、1.48 mol)、酢酸エチル 2.1915 kg を加え、6°C まで冷却した。ここに重炭酸カリウム 220.04 g (2.2259 mol) と水 971.7 g からなる重炭酸カリウム水溶液を 20 分かけて滴下し、(1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンを遊離させた。6°C のまま 1 時間攪拌し、酢酸エチル層を分離した。水層に塩化ナトリウム 48.54 g と酢酸エチル 876.8 g を加え、6°C で 1 時間 20 分攪拌した後、酢酸エチル層を分離した。この後、得られた水層に、酢酸エチルを 438.3 g 加えて 26°C で 1 時間攪拌した後、酢酸エチル層を分離する操作を 3 回繰り返した。全ての酢酸エチル層を 10 L のセパラブルフラスコ中で合流し、6°C に冷却し、硫酸ナトリウム 121.47 g を加えて 30 分攪拌した後、濾過によって硫酸ナトリウムを除去した。硫酸ナトリウムは酢酸エチル 438.3 g で洗浄し、洗液は濾液と混合し、(1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの酢酸エチル溶液を得た。HPLC 分析の結果から (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの純分は 212.86 g (収率 95.1%) だった。

[0179] HPLC での化学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：化学物質評価機構製 L-column (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、移動層：30 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 40% /

アセトニトリル 60%

流速：1.0 mL/分、カラム温度：40℃、UV：210 nm

[0180] [実施例 31] (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩の製造

実施例 30 で得られた (1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの酢酸エチル溶液を 2℃ に冷却し、97% 硫酸 69.34 g (1.372 mmol) を 50 分かけて滴下ロートを用いて滴下した。滴下ロート内に残留した硫酸は酢酸エチル 87.64 g を用いて洗い込んだ。その後、40℃ まで昇温し、液量が 3.2 L になるまで減圧濃縮した。ここにトルエンを 1.2606 kg 加え、2 時間かけて 0℃ まで冷却した。さらに 0℃ で 2 時間冷却した後、生成した結晶を濾過によって取得した。得られた結晶はトルエン 420.3 g で洗浄し、窒素気流下室温で 2 時間乾燥した後、40℃ で 10 時間減圧乾燥し、(1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩を白色結晶として 267.79 g 得た。

HPLC 分析の結果から、(1R, 2S) - 1-アミノ-1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンヘミ硫酸塩の純分は 267.79 g (収率 95.6%) であり、光学純度は 99.2% e. e. であった。

[0181] HPLC での化学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：化学物質評価機構製 L-column (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、移動層：30 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 40% / アセトニトリル 60%

流速：1.0 mL/分、カラム温度：40℃、UV：210 nm

また、HPLC の光学純度分析条件は以下の通りである。

カラム：ダイセル化学工業社製 Chiralpak AD-RH (4.6 mm × 150 mm、粒子径 5 μm)、移動層：水 30 / 0.1% ジエチルアミン含有メタノール 70 (v/v)、流速：0.5 mL/分、カラム温度：40℃、UV：210 nm

[0182] [参考例 1] パラニトロベンジルエステラーゼ遺伝子 (pnbA3027 ; 配列番号 2) のクローニング

(1) 遺伝子のクローニング

バシラス・サチリス (*Bacillus subtilis*) NBRC3027を菌株保存機関が指定する液体培地でそれぞれ一晩培養して得られた菌体より、DNeasy Blood & Tissue Kit (キアゲン社製)を用いて、染色体DNAをそれぞれ調製した。

ゲノム配列公知株バシラス・サチリス (*Bacillus subtilis*) ATCC23857由来パラニトロベンジルエステラーゼ (以下PNBE23857、GenBank Accession No. ZP_03593235、配列番号 1) をコードする遺伝子配列 (以下pnbA23857、配列番号 2) を元に、パラニトロベンジルエステラーゼ遺伝子の全長を増幅させるためのプライマーを設計、合成した。それぞれの塩基配列を、配列表の配列番号 3 (pnbA F) 及び配列番号 4 (pnbA R) に示す。

調製した染色体DNAを鋳型とし、pnbA F、pnbA Rをプライマーとして、PCRにより約1.5kbpのDNA断片を増幅した。

[0183] (2) 発現ベクターの調製

プラスミドpKV32 (特開2005-34025) をテンプレートとし、配列番号 5 に示すプライマー (pKVXmaIFW) と配列番号 6 に示すプライマー (pKVXmaIRV) を用いて、PCRにより約4kbpの断片を増幅した。増幅された断片をXmaIにより消化し、Ligation-Convenience Kit (ニッポンジーン社製) により自己閉環させ、得られたプラスミドをpKW32と命名した。

[0184] (3) 発現用プラスミドの調製

(1) で得られたDNA断片を常法に従い、(2) で調製したクローニングベクターpKW32に導入した。以下、得られたプラスミドppnbA3027とする。

プラスミドに挿入されたDNA配列の解析を行い、1467bpのORFからなる遺伝子を含むことを確認した。得られた遺伝子はpnbA3027と命名し、配列は配列番号 7 で示される通りであった。本DNA配列がコードするアミノ酸配列はPNBE3027と命名し、そのアミノ酸配列は配列番号 8 で示される通りであった。PNBE3027のアミノ酸配列は既知のPNBE23857の配列に対して 90 % の配列一致

度を示した。

[0185] [参考例 2] 変異導入によるパラニトロベンジルエステラーゼ遺伝子の改変

参考例 1 で得たプラスミド pbnbA3027 を鋳型として、配列表の配列番号 9 に示すプライマー (L70FW) と配列番号 10 に示すプライマー (L70RV) を用いて、QuikChange Multi Site-Directed Mutagenesis Kit (ストラタジーン社製) によりアミノ酸番号 70 番のロイシンをコードする塩基にランダムな変異を導入した。同様に配列表の配列番号 11 に示すプライマー (L313FW) と配列番号 12 に示すプライマー (L313RV) を用いて、アミノ酸番号 313 番のロイシン残基をコードする塩基に対して、また、配列表の配列番号 13 に示すプライマー (L270L273FW) と配列番号 14 に示すプライマー (L270L273RV) を用いて、アミノ酸番号 270 番と 273 番のロイシン残基をコードする塩基に対してランダムな変異を導入し、得られた変異導入プラスミドを用いて大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109 (タカラバイオ株式会社製) を常法に従い形質転換した。

[0186] 得られた組換え大腸菌よりクローン No. 26 を単離し、本クローンが有するプラスミドに挿入された DNA 配列の解析を行ったところ、その配列 (pnbA3027-26 と命名) は配列番号 15 で示される通りであった。本 DNA 配列がコードするアミノ酸配列は PNBE3027-26 と命名し、そのアミノ酸配列は配列番号 16 で示される通りであった。

[0187] [参考例 3] 1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンの製造

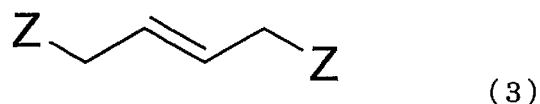
300 mL 3 口フラスコに、マロン酸ジエチルエステル 8.79 g (54.9 mmol)、トルエン 99 mL を仕込み、塩基として 20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 20.5 mL (52.4 mmol) を加えた。室温下、0.5 時間攪拌後、実施例 1 と同様にして製造した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して得られた *cis*-1, 4-ジ-4-トルエンシルホニルオキシ-2-ブテン 9.89 g (24.9 mmol) を加えた。室温下、3.5 時間攪拌後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 59.9 mL を

添加して1時間攪拌後、有機層を分離した。水層をトルエン50 mLで再度抽出し、有機層を合わせて水50 mLで3回洗浄後、トルエンにて残渣を洗浄しながら濾過し、得られた濾液を45℃にて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗生成物として1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパン22.4 gを得た。この粗生成物の中に1, 1-ジエトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロパンは1.25 g (収率24%)、1, 1-ジエトキシカルボニル-3-ビニルシクロペンテンは3.94 g (収率74%)含まれていた。

請求の範囲

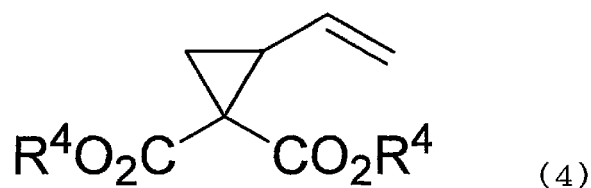
[請求項1] (i) 下記式 (3)

[化1]



(式中、Zはハロゲン原子又はOR³を示し、R³は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物の存在下でマロン酸エステル類と反応させることにより、下記式 (4)

[化2]



(式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程であって、

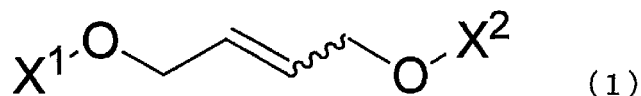
上記式 (3) で表される化合物 1 当量に対してアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物を 1.5 当量以上使用し、アルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属水素化物 1 当量に対してマロン酸エステル類を 1 当量以上使用する工程；

を含むことを特徴とする、上記式 (4) で表される化合物の製造方法。

[請求項2] 工程 (i) の前に、

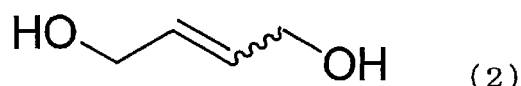
(ii) 下記式 (1)

[化3]



(式中、 X^1 は水素原子又は R^1 を示し、 X^2 は水素原子又は R^2 を示し、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数2～11のアルキルカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルカルボニル基、又は炭素数7～13のアリールカルボニル基を示す。但し、 X^1 及び X^2 が同時に水素原子となる場合を除く。)で表される化合物を酸又は塩基で加水分解し、下記式(2)

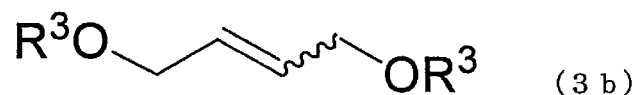
[化4]



で表される化合物を製造する工程；

(iii) 上記工程(ii)で得られた上記式(2)で表される化合物を、 R^3X (式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。)で表される化合物と反応させ、下記式(3b)

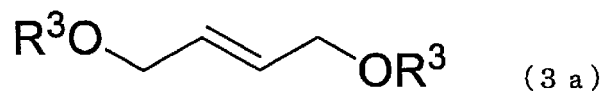
[化5]



(式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物を製造する工程；及び

(iv) 上記工程(iii)で得られた上記式(3b)で表される化合物を晶析することにより下記式(3a)

[化6]



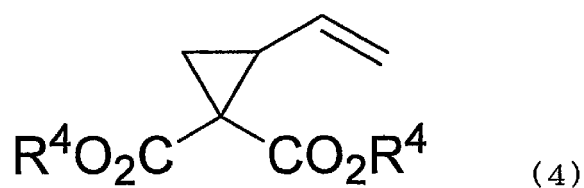
(式中、 R^3 は置換されていてもよい炭素数6～12のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、又は炭素数7～20のアラルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

[請求項3] 工程(i)の後に、式(4)で表される化合物を精製する工程を含む請求項1又は2に記載の方法。

[請求項4] (v) 請求項1から3のいずれか一項に記載の方法により下記式(4)

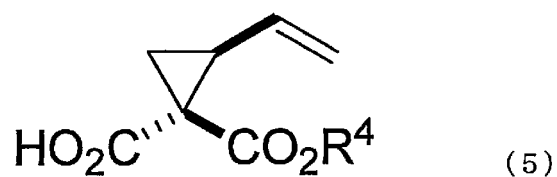
[化7]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(vi) 上記工程(v)で得られた上記式(4)で表される化合物を加水分解に供する、又は加水分解及び光学分割に供することにより、下記式(5)

[化8]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；
を含むことを特徴とする、上記式(5)で表される化合物の製造方法。

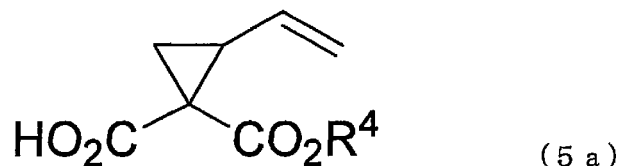
[請求項5]

工程(vi)が、
工程(v)で得られた式(4)で表される化合物を、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液と反応させることにより、光学活性な式(5)で表される化合物を製造する工程(vi-1)である、請求項4に記載の方法。

[請求項6]

工程(vi)が、
工程(v)で得られた式(4)で表される化合物を、加水分解に供して下記式(5a)

[化9]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物を製造し、

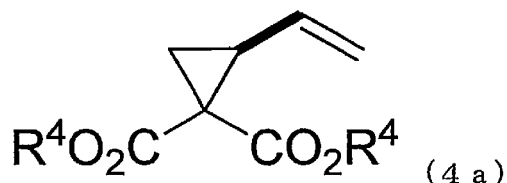
次いで、上記式(5a)で表される化合物を、酵素、当該酵素を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液による光学分割、又は光学活性な塩基性化合物又はクロマトグラフィーによる光学分割に供することにより、光学活性な式(5)で表される化合物を製造する工程(vi-2)である、請求項4に記載の方法。

[請求項7]

工程(vi)が、
工程(v)で得られた式(4)で表される化合物を、酵素、当該酵素

を含む細胞、当該細胞の調製物、又は当該細胞を培養して得られた培養液による光学分割、又はクロマトグラフィーによる光学分割に供することにより光学活性な下記式（４ a）

[化10]



（式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７～２０のアラルキル基、又は炭素数６～１２のアリール基を示す。）

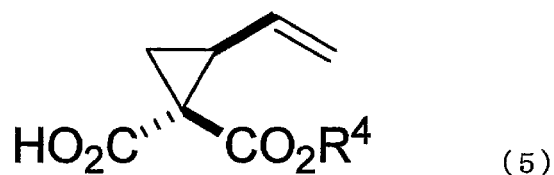
で表される化合物を製造し、

次いで、上記式（４ a）で表される化合物を加水分解に供することにより、光学活性な式（５）で表される化合物を製造する工程（vi-３）である、請求項４に記載の方法。

[請求項8] 式（５）で表される化合物の絶対立体化学が（１ S， ２ S）である、請求項４から７のいずれか一項に記載の方法。

[請求項9] （vi） 請求項４から７のいずれか一項に記載の方法により下記式（５）

[化11]



（式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数７～２０のアラルキル基、又は炭素数６～１２のアリール基を示す。）で表される化合物を製造する工程；

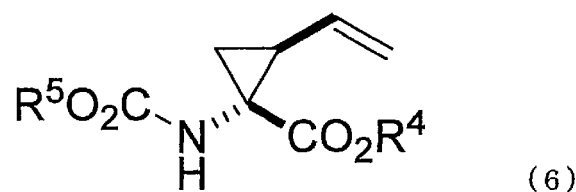
（vii） 上記工程（vi） で得られた上記式（５）で表される化合物を、

(vii-1) 縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて反応中間体を得た後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより、又は

(vii-2) リン酸エステルアジド類と反応させることにより、酸アジドを得た後、それをイソシアネートに変換し、さらにイソシアネートをアルコール類と反応させることにより、

下記式(6)

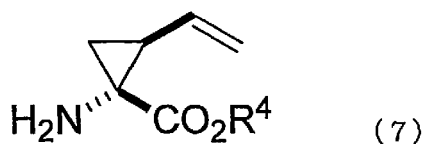
[化12]



(式中、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；及び

(viii) 上記工程(vii)で得られた上記式(6)で表される化合物を、酸又は塩基と反応させる又は接触水素化反応させることにより、下記式(7)

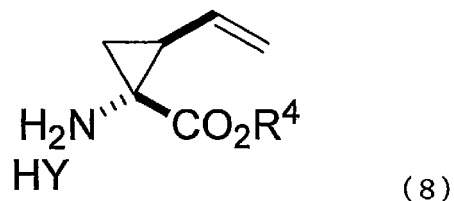
[化13]



(式中、R⁴は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

又は下記式(8)

[化14]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)

で表される化合物を製造する工程；

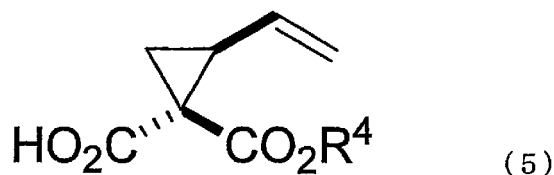
を含むことを特徴とする、上記式(7)又は(8)で表される化合物の製造方法。

[請求項10] 工程(vii-1)において、酸の存在下、反応中間体をアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させる、請求項9に記載の方法。

[請求項11] 式(5)で表される化合物の絶対立体化学が(1S, 2S)であり、式(6)、式(7)及び式(8)で表される化合物の絶対立体化学が(1R, 2S)である、請求項9又は10に記載の方法。

[請求項12] (vi) 請求項4から7のいずれか一項に記載の方法により下記式(5)

[化15]



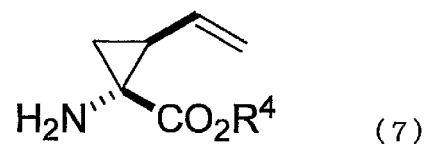
(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(ix) 上記工程(vi)で得られた上記式(5)で表される化合物を、
(ix-1) 縮合剤又は酸ハロゲン化剤と反応させて反応中間体を得た

後、それをアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させることにより、又は

(ix-2) リン酸エステルアジド類と反応させることにより、
酸アジドを得た後、それをイソシアネートに変換し、さらに酸の存在下、イソシアネートを水と反応させることにより、
下記式 (7)

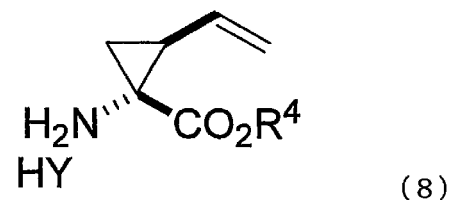
[化16]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

又は下記式 (8)

[化17]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)

で表される化合物を製造する工程；

を含むことを特徴とする、上記式 (7) 又は (8) で表される化合物の製造方法。

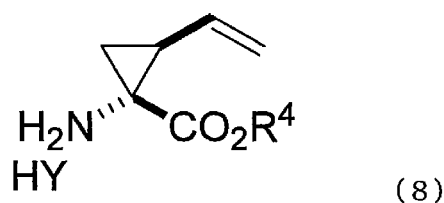
[請求項13]

工程 (ix-1) において、酸の存在下、反応中間体をアジ化金属化合物又はアジ化トリアルキルシリルと反応させる、請求項12に記載の方法。

[請求項14] 式(5)で表される化合物の絶対立体化学が(1S, 2S)であり、式(7)及び式(8)で表される化合物の絶対立体化学が(1R, 2S)である、請求項12又は請求項13に記載の方法。

[請求項15] (x) 請求項9から14のいずれか一項に記載の方法により下記式(8)

[化18]

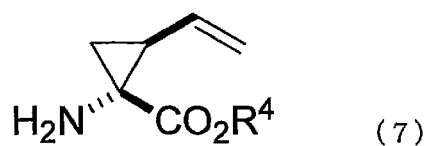


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)で表される化合物を製造する工程；

(xi) 上記工程(x)で得られた上記式(8)で表される化合物を塩基と反応させる工程；

を含むことを特徴とする、下記式(7)

[化19]

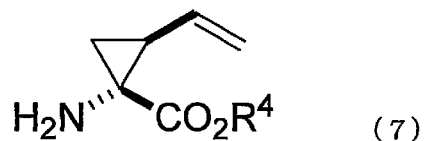


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物の製造方法。

[請求項16] (xii) 請求項9から15のいずれか一項に記載の方法により下記式(7)

[化20]

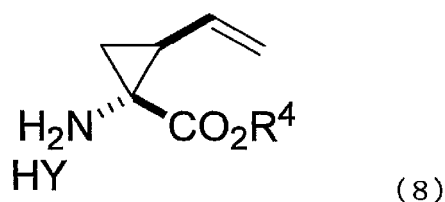


(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。)

で表される化合物を製造する工程；及び

(xiii) 上記工程 (xii) で得られた上記式 (7) で表される化合物を、無機酸、スルホン酸又はカルボン酸と反応させる工程；を含むことを特徴とする、下記式 (8)

[化21]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は炭素数6～12のアリール基を示す。HYは無機酸、スルホン酸又はカルボン酸を示す。)

で表される化合物の製造方法。

[請求項17] 工程 (xiii) が、上記工程 (xii) で得られた上記式 (7) で表される化合物を、有機溶媒の存在下、硫酸と反応させる工程である請求項16に記載の方法。

[請求項18] 式 (8) で表される化合物の再結晶化工程を有する、請求項9から17のいずれか一項に記載の方法。