

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3665343号

(P3665343)

(45) 発行日 平成17年6月29日(2005.6.29)

(24) 登録日 平成17年4月8日(2005.4.8)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 C 45/48

C O 7 C 45/48

C O 7 C 29/143

C O 7 C 29/143

C O 7 C 33/46

C O 7 C 33/46

C O 7 C 49/80

C O 7 C 49/80

C O 7 C 211/00

C O 7 C 211/00

請求項の数 55 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-523420

(86) (22) 出願日 平成8年2月2日(1996.2.2)

(86) 国際出願番号 PCT/JP1996/000212

(87) 国際公開番号 W01996/023756

(87) 国際公開日 平成8年8月8日(1996.8.8)

審査請求日 平成13年12月6日(2001.12.6)

(31) 優先権主張番号 特願平7-39266

(32) 優先日 平成7年2月3日(1995.2.3)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(31) 優先権主張番号 特願平7-273547

(32) 優先日 平成7年9月26日(1995.9.26)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者

株式会社カネカ

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(74) 代理人

弁理士 安富 康男

(74) 代理人

弁理士 古谷 信也

(72) 発明者

西山 章

兵庫県神戸市垂水区塩屋町6-31-17

三青荘

(72) 発明者

菅河 忠志

兵庫県明石市松の内2丁目7-4-402

(72) 発明者

真鍋 肇

兵庫県高砂市高砂町浜田町2-7-52-

501

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α-ハロケトン、α-ハロヒドリン及びエポキシドの製造法

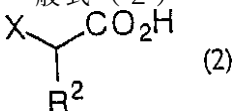
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

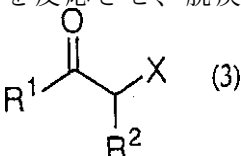
一般式(1)

 R^1COA (1)(式中、 R^1 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Aは、脱離基を表す。)で表されるカルボン酸誘導体と、

一般式(2)

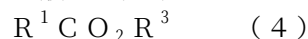
(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表されるα-ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートと

を反応させ、脱炭酸することを特徴とする一般式(3)

(式中、 R^1 、 R^2 、Xは前記と同じ。)で表されるα-ハロケトンの製造法。

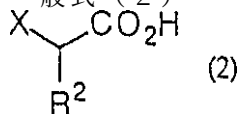
【請求項2】

一般式 (4)



(式中、 R^1 、 R^3 は、独立して、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。) で表されるエステルと、

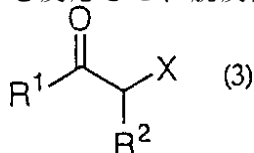
一般式 (2)



(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属

10

エノラートと



(式中、 R^1 、 R^2 、 X は、前記と同じ。) で表される α -ハロケトンの製造法。

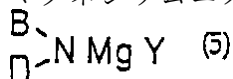
【請求項 3】

α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、マグネシウムエノラートである請求の範囲第 1 項記載の α -ハロケトンの製造法。

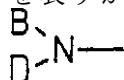
20

【請求項 4】

マグネシウムエノラートが、一般式 (5)

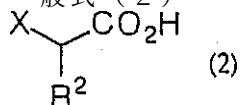


(式中、 B 、 D は、独立して、アルキル基、アラルキル基、アリール基若しくはシリル基を表すか、又は、一緒になってシクロアルキル基を表す。 Y は、



又は、ハロゲン原子を表す。) で表されるマグネシウムアミドと、

一般式 (2)



30

(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される α -ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製されるものである請求の範囲第 3 項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項 5】

一般式 (5) で表される化合物が、クロロマグネシウムジイソプロピルアミドである請求の範囲第 4 項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項 6】

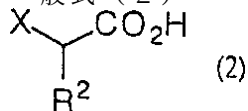
40

マグネシウムエノラートが、一般式 (6)



(式中、 R^4 は、アルキル基、アラルキル基、アリール基を表す。 Z は、ハロゲン原子又は R^4 を表す。) で表されるグリニヤ試薬と、

一般式 (2)



(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される α -ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製

50

されるものである請求の範囲第3項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項7】

一般式(6)で表される化合物が、 t -ブチルマグネシウムクロライドである請求の範囲第6項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項8】

アミン存在下に反応を行う請求の範囲第6項又は第7項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項9】

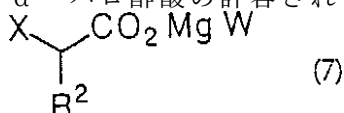
アミンが、2級アミン又は3級アミンである請求の範囲第8項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項10】

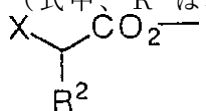
α -ハロ酢酸の許容される塩が、 α -ハロ酢酸ナトリウムである請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7、8項又は第9項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項11】

α -ハロ酢酸の許容される塩が、一般式(7)



(式中、 R^2 は、前記と同じ。Wは、ハロゲン原子、又は、



を表す。)で表される α -ハロ酢酸のマグネシウム塩である請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7、8項又は第9項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項12】

α -ハロ酢酸のマグネシウム塩が、 α -ハロ酢酸ナトリウムと、ハロゲン化マグネシウム又は硫酸マグネシウムとから調製されたものである請求の範囲第11項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項13】

α -ハロ酢酸のマグネシウム塩が、 α -ハロ酢酸と、金属マグネシウムとの反応により調製されたものである請求の範囲第11項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項14】

ハロ酢酸が、モノクロル酢酸である請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12項又は第13項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項15】

α -ハロ酢酸の許容される塩が、 α -ハロ酢酸のアンモニウム塩である請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7、8、9項又は第10項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項16】

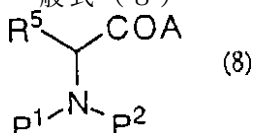
α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、モノクロル酢酸のリチウムジアニオンである請求の範囲第1項又は第2項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項17】

α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、モノクロル酢酸のマグネシウムジアニオンである請求の範囲第1項又は第2項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項18】

一般式(8)



(式中、 R^5 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Aは、脱

10

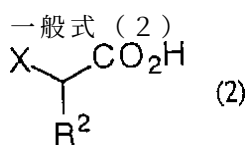
20

30

40

50

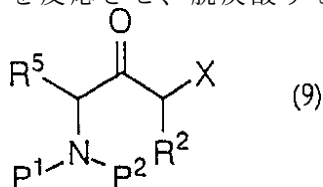
離基を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ基保護基を表すか、又は、P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。) で表されるアミノ酸誘導体と、



(式中、R²は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。) で表される α-ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートと

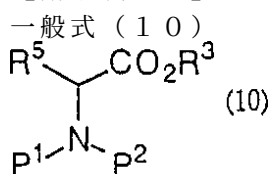
を反応させ、脱炭酸することを特徴とする一般式 (9)

10



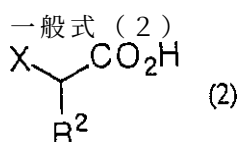
(式中、R³、R⁵、P¹、P²、Xは、前記と同じ。) で表される α-ハロケトンの製造法。

【請求項 19】



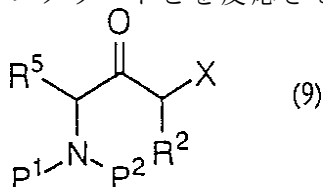
20

(式中、R³は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。R⁵は水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ基保護基を表すか、又は、P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。) で表されるアミノ酸エステル誘導体と、



30

(式中、R²は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。) で表される α-ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートとを反応させ、脱炭酸することを特徴とする一般式 (9)



(式中、R²、R⁵、P¹、P²、Xは、前記と同じ。) で表される α-ハロケトンの製造法

40

【請求項 20】

アミノ酸エステル誘導体が、光学活性な L-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性な D-アミノ酸エステル誘導体である請求の範囲第 19 項記載の α-ハロケトンの製造法。

【請求項 21】

アミノ酸エステル誘導体が、光学活性な L-フェニルアラニンエステル誘導体又は光学活性な D-フェニルアラニンエステル誘導体である請求の範囲第 20 項記載の α-ハロケトンの製造法。

【請求項 22】

光学活性な L-フェニルアラニンエステル誘導体又は光学活性な D-フェニルアラニンエ

50

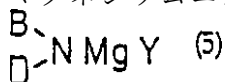
ステル誘導体が、*t*-ブトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、メトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、又は、エトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステルである請求の範囲第21項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項23】

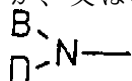
α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、マグネシウムエノラートである請求の範囲第18、19、20、21項又は第22項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項24】

マグネシウムエノラートが、一般式(5)

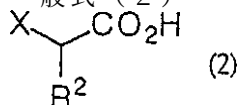


(式中、B、Dは、独立して、アルキル基、アラルキル基、アリール基、シリル基を表すか、又は、一緒になってシクロアルキル基を表す。Yは、



又は、ハロゲン原子を表す。)で表わされるマグネシウムアミドと、

一般式(2)



(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表わされる α -ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製されるものである請求の範囲第23項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項25】

一般式(5)で表される化合物が、クロロマグネシウムジイソプロピルアミドである請求の範囲第24項記載の α -ハロケトンの製造法。

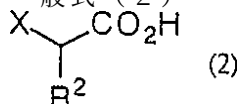
【請求項26】

マグネシウムエノラートが、一般式(6)



(式中、 R^4 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Zは、ハロゲン原子又は R^4 を表す。)で表されるグリニヤ試薬と、

一般式(2)



(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表される α -ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製されるものである請求の範囲第23項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項27】

一般式(6)で表される化合物が、*t*-ブチルマグネシウムクロライドである請求の範囲第26項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項28】

アミン存在下に反応を行う請求の範囲第26項又は第27項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項29】

アミンが、2級アミン又は3級アミンである請求の範囲第28項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項30】

10

20

30

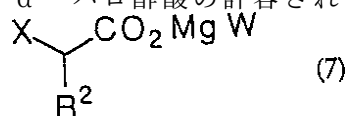
40

50

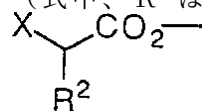
α -ハロ酢酸の許容される塩が、モノクロル酢酸ナトリウムである請求の範囲第18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28項又は第29項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項31】

α -ハロ酢酸の許容される塩が、一般式(7)



(式中、 R^2 は、前記と同じ。Wは、ハロゲン原子、又は、



を表す。)で表される α -ハロ酢酸のマグネシウム塩である請求の範囲第18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28項又は第29項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項32】

α -ハロ酢酸マグネシウム塩が、 α -ハロ酢酸ナトリウムと、ハロゲン化マグネシウム又は硫酸マグネシウムとから調製されたものである請求の範囲第31項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項33】

α -ハロ酢酸マグネシウム塩が、 α -ハロ酢酸と金属マグネシウムとの反応により調製されたものである請求の範囲第31項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項34】

α -ハロ酢酸が、モノクロル酢酸である請求の範囲第18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32項又は第33項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項35】

α -ハロ酢酸の許容される塩が、 α -ハロ酢酸のアモニウム塩である請求の範囲第18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28項又は第29項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項36】

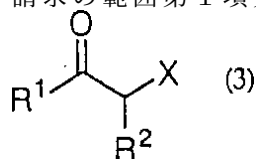
α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、モノクロル酢酸のマグネシウムジアニオンである請求の範囲第18項又は第19項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項37】

α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製される金属エノラートが、モノクロル酢酸のリチウムジアニオンである請求の範囲第18項又は第19項記載の α -ハロケトンの製造法。

【請求項38】

請求の範囲第1項又は第2項記載の方法により、一般式(3)



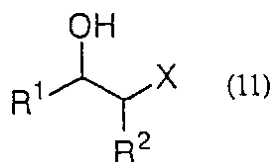
(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表される α -ハロケトン製造し、更にこれを還元することを特徴とする一般式(11)

10

20

30

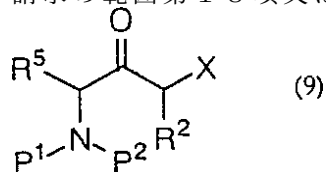
40



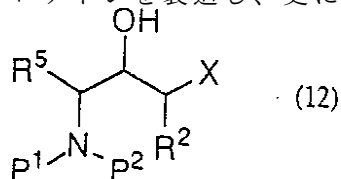
(式中、 R^1 、 R^2 、 X は、前記と同じ)で表される α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 39】

請求の範囲第18項又は第19項記載の方法により、一般式(9)



(式中、 R^2 、 R^5 は、独立して、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。 X はハロゲン原子を表す。)で表される α -ハロケトン製造し、更にこれを還元することを特徴とする一般式(12)



(式中、 R^2 、 R^5 、 P^1 、 P^2 、 X は、前記と同じ。)で表される α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 40】

アミノ酸エステル誘導体が、光学活性なL-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性なD-アミノ酸エステル誘導体である請求の範囲第39項記載の α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 41】

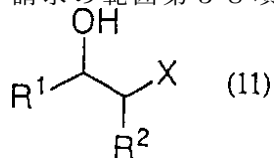
光学活性なL-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性なD-アミノ酸エステル誘導体が、光学活性なL-フェニルアラニンエステル誘導体又は光学活性なD-フェニルアラニンエステル誘導体である請求項40記載の α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 42】

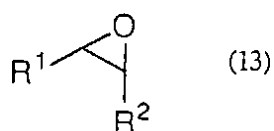
アミノ酸エステル誘導体が、 t -ブトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、メトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、エトキシカルボニル基で保護されたL-フェニルアラニンエステル、 t -ブトキシカルボニル基で保護されたD-フェニルアラニンエステル、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたD-フェニルアラニンエステル、メトキシカルボニル基で保護されたD-フェニルアラニンエステル、又は、エトキシカルボニル基で保護されたD-フェニルアラニンエステルである請求の範囲第41項記載の α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 43】

請求の範囲第38項記載の方法により、一般式(11)



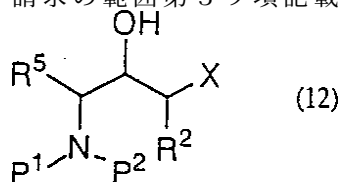
(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 X は、ハロゲン原子を表す。)で表わされる α -ハロヒドリンを製造し、更にこれを塩基で処理することを特徴とする一般式(13)



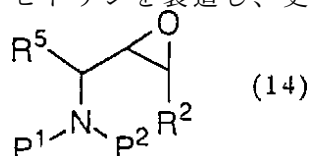
(式中、R¹、R²は、前記と同じ。) で表わされるエポキシドの製造法。

【請求項 4 4】

請求の範囲第 3 9 項記載の方法により、一般式 (1 2)



(式中、R²、R⁵は、独立して、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ保護基を表すか、又は P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。) で表わされる α-ハロヒドリンを製造し、更にこれを塩基で処理することを特徴とする一般式 (1 4)



(式中、R²、R⁵、P¹、P²は、前記と同じ。) で表わされるエポキシドの製造法。

【請求項 4 5】

アミノ酸エステル誘導体が、光学活性な L-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性な D-アミノ酸エステル誘導体である請求の範囲第 4 4 項記載のエポキシドの製造法。

【請求項 4 6】

光学活性な L-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性な D-アミノ酸エステル誘導体が、光学活性な L-フェニルアラニンエステル誘導体又は光学活性な D-フェニルアラニンエステル誘導体である請求の範囲第 4 5 項記載のエポキシドの製造法。

【請求項 4 7】

アミノ酸エステル誘導体が、t-ブトキシカルボニル基で保護された L-フェニルアラニンエステル、ベンジルオキシカルボニル基で保護された L-フェニルアラニンエステル、メトキシカルボニル基で保護された L-フェニルアラニンエステル、エトキシカルボニル基で保護された L-フェニルアラニンエステル、t-ブトキシカルボニル基で保護された D-フェニルアラニンエステル、ベンジルオキシカルボニル基で保護された D-フェニルアラニンエステル、メトキシカルボニル基で保護された D-フェニルアラニンエステル、又は、エトキシカルボニル基で保護された D-フェニルアラニンエステルである請求の範囲第 4 5 項記載の製造法。

【請求項 4 8】

光学活性な D-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性な L-アミノ酸エステル誘導体が、D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又は L-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第 2 0 項記載の α-ハロケトンの製造法。

【請求項 4 9】

D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又は L-フェニルチオアラニンエステル誘導体が、ベンジルオキシカルボニル基で保護された D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又は L-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第 4 8 項記載の α-ハロケトンの製造法。

【請求項 5 0】

光学活性な D-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性な L-アミノ酸エステル誘導体が、D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又は L-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第 4 0 項記載の α-ハロヒドリンの製造法。

【請求項 5 1】

D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又はL-フェニルチオアラニンエステル誘導体が、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたD-フェニルチオアラニンエステル誘導体又はL-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第50項記載の α -ハロヒドリンの製造法。

【請求項 5 2】

光学活性なD-アミノ酸エステル誘導体又は光学活性なL-アミノ酸エステル誘導体が、D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又はL-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第45項記載のエポキシドの製造法。

【請求項 5 3】

D-フェニルチオアラニンエステル誘導体又はL-フェニルチオアラニンエステル誘導体が、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたD-フェニルチオアラニンエステル誘導体又はL-フェニルチオアラニンエステル誘導体である請求の範囲第52項記載のエポキシドの製造法。

【請求項 5 4】

塩基による処理を非プロトン性極性溶媒又は非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中で行い、非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒より結晶化させる請求の範囲第44項記載のエポキシドの製造法。

【請求項 5 5】

非プロトン性極性溶媒がアセトンである請求の範囲第54項記載のエポキシドの製造法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、 α -ハロ酢酸を利用してカルボン酸誘導体、又はエステルから α -ハロケトン
を製造する方法、そして得られた α -ハロケトンを還元して α -ハロヒドリンを製造する
方法、及び、そして得られた α -ハロヒドリンを還元してエポキシドを製造する方法
に関する。

更に詳しくは、本発明は、アミノ酸誘導体、又はアミノ酸エステルからアミノハロケトン
、アミノハロヒドリン及びアミノエポキシドを製造する方法に関し、特に、アミノ基を保護
した光学活性なフェニルアラニンエステルから、対応する光学活性な α -ハロケトン、
 α -ハロヒドリン及びエポキシドを製造する方法に関する。光学活性なフェニルアラニン
由来の α -ハロケトン、 α -ハロヒドリン及びエポキシドは、医薬品の中間体として有用
な化合物である。

背景技術

アミノハロケトンの従来の製造法としては、次のような方法が知られている。

(1) アミノ基を保護したアミノ酸を混合酸無水物に変換した後、ジアゾメタンでアミノ
ジアゾケトンに変換し、ついで塩酸で処理することによりクロロケトン又はアミノクロ
ケトン製造する方法 (ジークフリード フィットカウ (Siegfried Fittk
kau) ら、ジャーナル・フュア・プラクティッシュ・ヘミー、529頁、1986年)
。

(2) アミノ基を保護したアミノ酸を混合酸無水物に変換した後、ジアゾメタンでアミノ
ジアゾケトンに変換し、ついで金属塩化物で処理することによりアミノクロロケトン製造
する方法 (特開平5-117169号公報)。

(3) アミノ基を保護したアミノ酸エステルをハロメチルリチウムと反応させてクロロケ
トン又はアミノクロロケトン製造する方法 (ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアテ
ィ・ケミカル・コミュニケーション (J. Chem. Soc. Chem. Commun.
)、969頁、1994年)。

また、アミノハロヒドリン及びアミノエポキシドの従来の製造法としては、次のような方
法が知られている。

(4) 例えば (1) 又は (2) の方法で得られた α -クロロケトンを水素化ほう素ナトリ
ウム等の還元剤でハロヒドリンに変換する方法、及び、更に塩基で処理してエポキシドを

10

20

30

40

50

製造する方法（テトラヘドロン（Tetrahedron）、50巻、6333頁、1994年；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、37巻、1758頁、1994年；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、34巻、1221頁、1991年）。

（5）アミノ基を保護した α -アミノアルデヒドにスルホニウムイリドを作用させてエポキシドを製造する方法（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.）、30巻、5425頁、1989年；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、50巻、4615頁、1985年）。

（6）アミノ基を保護したアリルアミン誘導体に過酸を作用させてエポキシドを合成する方法（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.）、35巻、4939頁、1994年）。

10

（7）アミノ基を保護した α -アミノアルデヒドにハロメチルリチウムを作用させてアミノエポキシドを製造する方法（WO93/23388）。

（1）及び（2）の方法では、爆発性のジアゾメタンを使用するので、工業的製法としては問題があった。（3）の方法では、 -70°C 以下の低温反応を必要とするので工業化に難点があり、しかも、アミノ基の保護基がジベンジル基である特殊な例に限られていた。また、（4）のクロロケトン還元するクロロヒドリンの製法は、クロロケトンの工業的製造法が開発されておらず、工業化に難点があった。（5）、（6）及び（7）のエポキシドの製造法は、スレオ型の立体配置を有するエポキシドが優先的に生成してくる欠点を有し、また、特殊なアミノ基保護基を用いないとエリスロ型のエポキシドが得られない等の問題を有していた。

20

発明の開示

上記現状に鑑み、本発明は、工業的規模での生産が可能な効率的な α -ハロケトン、 α -ハロヒドリン及びエポキシドの製造法を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、カルボン酸誘導体を α -クロロケトンに変換する効率的且つ工業的製法を確立することが、対応するクロロヒドリン及びエポキシドの効率的且つ工業的製法の確立につながると考え、鋭意研究を重ねた結果、 α -ハロ酢酸又はその塩から調製される α -ハロ酢酸塩の金属エノラートをカルボン酸誘導体、特にエステルと反応させることにより、系中で脱炭酸を経由して目的の α -ハロケトンを1段階で安全に製造する方法を見いだした。また、この方法が光学活性な α -アミノ酸誘導体、特に α -アミノ酸エステル誘導体に対応する光学活性な α -ハロケトンに変換するのに適用できることを見出した。更にこうして得られた α -ハロケトンを還元してハロヒドリン及びエポキシドに変換することにより、 α -アミノ酸誘導体、特に α -アミノ酸エステル誘導体から2又は3工程で対応する光学活性なハロヒドリン又はエポキシドを製造する方法を見だし、これらのことから、本発明を完成するに至ったものである。

30

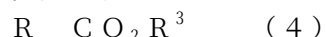
即ち、本発明は、

一般式（1）

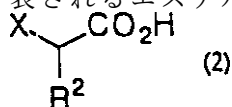


（式中、 R^1 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Aは、脱離基を表す。）で表されるカルボン酸誘導体又は一般式（4）

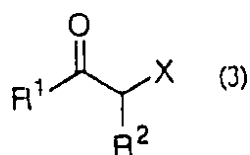
40



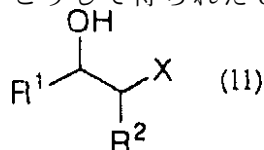
（式中、 R^1 、 R^3 は、独立して、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。）で表されるエステルと、一般式（2）



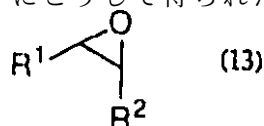
（式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。Xは、ハロゲン原子を表す。）で表される α -ハロ酢酸又はその許容される塩から調製されるハロ酢酸塩の金属エノラートとを反応させ、脱炭酸することにより、一般式（3）



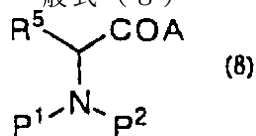
(式中 R^1 、 R^2 、 X は、前記と同じ。) で表される α -ハロケトンを製造する方法、更にこうして得られた α -ハロケトン還元することにより一般式 (11)



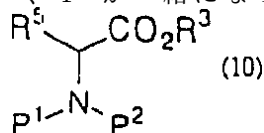
(式中、 R^1 、 R^2 、 X は、前記と同じ。) で表わされるハロヒドリンを製造する方法、更にこうして得られたハロヒドリンを塩基で処理することにより、一般式 (13)



(式中、 R^1 、 R^2 は、前記と同じ。) で表わされるエポキシドを製造する方法、更には、一般式 (8)



(式中、 R^5 は、水素原子、アルキル、アラルキル基又はアリール基を表す。A は、脱離基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。) 又は一般式 (10)



(式中、 R^3 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。 R^5 は、水素原子、アルキル、アラルキル基又はアリール基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。) で表されるアミノ酸エステル誘導体を用いてそれぞれ対応するクロルケトン (9)、クロルヒドリン (12) 及びエポキシド (14) を製造する方法、特には、光学活性な L-フェニルアラニンエステル誘導体又は D-フェニルアラニンエステル誘導体を用いてそれぞれ対応する光学活性なクロルケトン、クロルヒドリン及びエポキシドを製造する方法からなる。

【図面の簡単な説明】

図 1 は、実施例 10 で得られた L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I I) の NMR チャートを示す図である。

図 2 は、実施例 10 で得られた L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I I) の IR チャートを示す図である。

図 3 は、実施例 13 で得られた L-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I I I) の NMR チャートを示す図である。

図 4 は、実施例 13 で得られた L-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I I I) の IR チャートを示す図である。

図 5 は、実施例 14 で得られた L-[N-(t-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I V) の NMR チャートを示す図である。

図 6 は、実施例 14 で得られた L-[N-(t-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (I V) の IR チャートを示す図である。

図 7 は、実施例 22 で得られた L-[N-(エトキシカルボニル)-フェニルアラニル]

10

20

30

40

50

メチルクロリド (V) の NMR チャートを示す図である。

図 8 は、実施例 22 で得られた L- [N- (エトキシカルボニル) - フェニルアラニル] メチルクロリド (V) の IR チャートを示す図である。

図 9 は、実施例 24 で得られた L- [N- (メトキシカルボニル) - フェニルアラニル] クロロヒドリン (VI) の NMR チャートを示す図である。

図 10 は、実施例 24 で得られた L- [N- (メトキシカルボニル) - フェニルアラニル] クロロヒドリン (VI) の IR チャートを示す図である。

図 11 は、実施例 25 で得られた L- (N-メトキシカルボニル) - フェニルアラニルエポキシド (VII) の NMR チャートを示す図である。

図 12 は、実施例 25 で得られた L- (N-メトキシカルボニル) - フェニルアラニルエポキシド (VII) の IR チャートを示す図である。

図 13 は、実施例 26 で得られた L- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - フェニルアラニル] クロロヒドリン (VIII) の NMR チャートを示す図である。

図 14 は、実施例 26 で得られた L- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - フェニルアラニル] クロロヒドリン (VIII) の IR チャートを示す図である。

図 15 は、実施例 27 で得られた L- (N-tert-ブトキシカルボニル) - フェニルアラニルエポキシド (IX) の NMR チャートを示す図である。

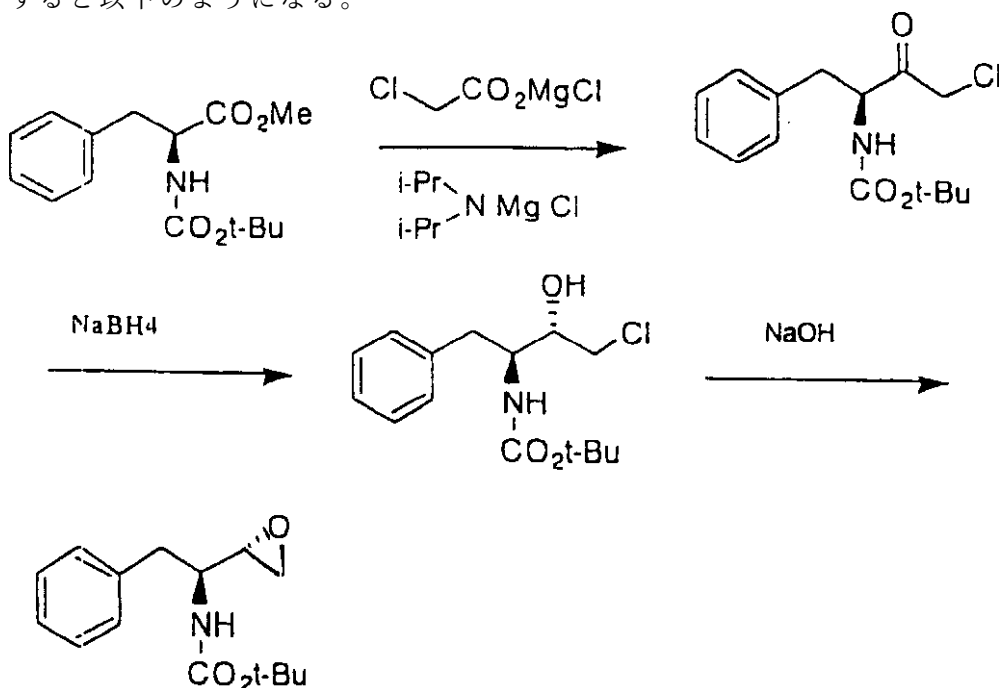
図 16 は、実施例 27 で得られた L- (N-tert-ブトキシカルボニル) - フェニルアラニルエポキシド (IX) の IR チャートを示す図である。

図 17 は、実施例 28 で得られた L- [N- (ベンジルオキシカルボニル) - フェニルチオアラニル] メチルクロリド (X) の NMR チャートを示す図である。

図 18 は、実施例 28 で得られた L- [N- (ベンジルオキシカルボニル) - フェニルチオアラニル] メチルクロリド (X) の IR チャートを示す図である。

発明の詳細な開示

本発明範囲内の各種基質、反応剤の組み合わせのなかから、一形態を選び、反応式で例示すると以下ようになる。



本発明の製造法により得られる L-フェニルアラニン由来の α -ハロヒドリン及びエポキシドは、例えば、ケビン・イービー・パークス (Kevin E. B. Parkes) らによって報告されているように (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 59 巻、3656 頁、1994 年)、HIV プロテアーゼ阻害剤に誘導することができる。

以下に本発明を詳述する。

上記 A は、通常脱離能を有しているとされており、COA として反応性カルボン酸誘導体を形成するものを表し、具体例としては例えば、メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；OLi、ONa 等のカルボン酸金属塩を形成する基；Cl、Br 等のハロゲン原子等が挙げられる。

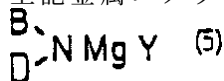
上記 R¹ は、それぞれ置換されていてもよい直鎖状又は分岐状の炭素数 1～30 のアルキル基、炭素数 6～35 のアリール基、炭素数 7～36 のアラルキル基を表し、例えば、CH₃—、CH₃(CH₂)_n—{n は 1～29 の整数}、(CH₃)₂—CH—、(CH₃)₃C(CH₂)—、(CH₃)₂CH(CH₂)₂—、Ph—{Ph はフェニル基}、Ph(CH₂)_m—{m は 1～9 の整数}等を挙げることができる。

10

上記 R² は、水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～11 のアラルキル基を表し、なかでも水素原子が好ましい。

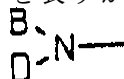
上記 R³ は、それぞれ置換されていてもよい直鎖状又は分岐状の炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 6～15 のアリール基、炭素数 7～21 のアラルキル基を表し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、フェニル基、ベンジル基、α-メチルベンジル基、フェニルプロピル基等が挙げられ、なかでもメチル基、エチル基が好ましい。

上記金属エノラートとしては、例えば、一般式 (5)

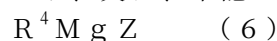


20

(式中、B、D は、独立して、アルキル基、アラルキル基、アリール基若しくはシリル基を表すか、又は、一緒になってシクロアルキル基を表す。Y は、



又は、ハロゲン原子を表す。) で表されるマグネシウムアミドと、上記一般式 (2) で表される α-ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製されるマグネシウムエノラート、又は、下記一般式 (6)



(式中、R⁴ は、アルキル基、アラルキル基、又は、アリール基を表す。Z は、ハロゲン原子又は R⁴ を表す。) で表されるグリニヤ試薬と、上記一般式 (2) で表される α-ハロ酢酸又はその許容される塩との反応により調製されるマグネシウムエノラート等が好ましく挙げられる。

30

なお、本発明において、「金属エノラート」、「エノラート」及び「エノラートアニオン」は、モノクロロ酢酸等の α-ハロ酢酸、又はその塩とクロロマグネシウムジイソプロピルアミド等の塩基との反応により生成するアニオン性の活性種を表す。また、「Mg エノラート」は、α-ハロ酢酸、又はその塩とクロロマグネシウムジイソプロピルアミド、t-ブチルマグネシウムアミド等の Mg 塩基との反応により生成するアニオン性の活性種を表す。

上記 B、上記 D は、独立して、直鎖状又は分岐状の炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 6～15 のアリール基、炭素数 7～21 のアラルキル基、炭素数 3～10 のシリル基を表し、具体例としてはイソプロピル基、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基、トリメチルシリル基、一緒になったシクロヘキシル基等が挙げられ、なかでも B、D が共にイソプロピル基、B、D が共にトリメチルシリル基、B、D が一緒になったシクロヘキシル基等が好ましい。

40

上記 R⁴ は、直鎖状又は分岐状の炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 6～15 のアリール基、炭素数 7～21 のアラルキル基を表し、例えば、t-ブチル基、t-アミル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、フェニル基等が挙げられる。なかでも、t-ブチル基、t-アミル基、イソプロピル基、sec-ブチル基等の 4 級、又は 3 級アルキル基が好ましい。

上記 R⁵ としては、水素原子、それぞれヘテロ原子で置換されていてもよい直鎖状又は分

50

岐状の炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～25のアリール基、炭素数7～26のアラルキル基を表し、代表的には、一般的なアミノ酸の側鎖、又は一般的なアミノ酸を加工して得られたアミノ酸誘導体の側鎖である。

具体例としてはメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、メルカプトメチル基、メチルチオメチル基、フェニルチオメチル基、フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ヒドロキシフェニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基等を挙げることができる。

上記P¹、上記P²は、独立して、水素原子又はアミノ保護基を表す。上記アミノ基保護基は、通常アミノ基の保護に用いられる保護基であれば特に限定されるものではなく、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. (テオドラ・ダブリュ・グリーン(Theodora W. Green)著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons)出版、1990年)の309頁～384頁に記載されているようなメトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基、ジベンジル基、フタルイミド基、トシル基、ベンゾイル基等が挙げられる。なかでもメトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンゾイルオキシカルボニル基、ジベンジル基等が好ましい。上記P¹、P²は、両者が一緒になってフタロイル基である場合も上記アミノ保護基の一形態と考えられる。

Xは、ハロゲン原子を表し、具体的にはCl、Br、I、Fを挙げることができる。なかでもClが好ましい。また、Y、Z、Wは、それぞれ場合により、ハロゲン原子を表し、その場合、具体的にはCl、Br、I、Fを挙げることができる。

上記α-ハロ酢酸の許容される塩としては、ナトリウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、カルシウム塩、銅塩、トリメチルシリル塩、アンモニウム塩等が挙げられ、これらは系中で調製してそのまま用いても良いし、予め調製して用いてもよい。

上記一般式(2)で表されるα-ハロ酢酸又はその許容される塩の具体例としては、モノクロロ酢酸、モノブromo酢酸、モノフルオロ酢酸、モノクロロ酢酸ナトリウム、モノクロロ酢酸マグネシウムクロライド、モノクロロ酢酸マグネシウムブロマイド、ビス(モノクロロ酢酸)マグネシウム、モノクロロ酢酸リチウム、モノクロロ酢酸カリウム、モノクロロ酢酸トリメチルシリル、モノクロロプロピオン酸等が挙げられる。

また、例えば、モノクロロ酢酸とアンモニア、*t*-ブチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、N,N-ジメチルアニリン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロトリエチレンジアミン等からなる各種アンモニウム塩を挙げることにもできる。アンモニウム塩としては、これらに限定されるものではないが、第2級アミン或いは第3級アミンからなるアンモニウム塩が好ましく用いられる。

次に本発明の製造法の条件について説明する。

上記一般式(2)で表されるα-ハロ酢酸の塩を調製する方法は、塩を形成する金属の種類に応じて種々挙げることができる。例えば、モノクロロ酢酸ナトリウムを、適当な溶媒中、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等の金属塩と処理することにより、それぞれ対応する金属塩を調製することができる。また、モノクロロ酢酸等のα-ハロ酢酸を適当な溶媒中、前記のアミン類と処理することにより、各種アンモニウム塩を調製することができる。更に、モノクロロ酢酸のマグネシウム塩を調製する場合を例にとると、以下の方法を挙げることができる。

▲1▼モノクロロ酢酸ナトリウムをこれに対して好ましくは1～2モル当量の塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム等の無機マグネシウム塩でテトラヒドロフラン(THF)、*t*-ブチルメチルエーテル(MTB E)等の溶媒中で、処理し、そのまま反応に用いるか、生成する食塩等のナトリウム塩を濾別する方法。

▲2▼モノクロル酢酸をTHF、MTBE等の溶媒中でモノクロル酢酸に対して、好ましくは1～2モル当量のマグネシウムで処理した後、そのままモノクロル酢酸マグネシウムとして用いるか、又は、モノクロル酢酸に対して好ましくは1～2モル当量の塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム等の無機マグネシウム塩と処理することにより、モノクロル酢酸マグネシウムクロライド等の塩化物として用いる方法。

上記金属エノラートは、ハロ酢酸に2モル当量以上の塩基を作用させることにより調製するか、又は予め調製したハロ酢酸の許容される塩を塩基で処理することにより調製する。上記塩基としては、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、マグネシウムビスジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムジシクロヘキシルアミド、クロロマグネシウム α -ブチルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド等のマグネシウムアミド類； α -ブチルマグネシウムクロライド、 α -ブチルマグネシウムブロマイド、 α -アミルマグネシウムクロライド、ジ α -ブチルマグネシウム、イソプロピルアミノマグネシウムクロライド等のアルキルマグネシウム化合物；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムシクロヘキシルアミド、ノルマルブチルリチウム、 α -ブチルリチウム等の有機リチウム化合物；カリウム α -ブトキシド、水素化ナトリウム、マグネシウムエトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができるが、なかでもクロロマグネシウムジイソプロピルアミド等のマグネシウムアミド類、 α -ブチルマグネシウムクロライド等の4級アルキルマグネシウム化合物が好ましい。これらは、単独でも組み合わせて用いても良い。

上記塩基の量としては、 α -ハロ酢酸を用いて系中でその許容される塩を調製する場合には、 α -ハロ酢酸に対して2モル当量～6モル当量、好ましくは2モル当量～3モル当量用いる。また、予めハロ酢酸の許容される塩を調製して用いる場合、塩基は α -ハロ酢酸に対して1～3モル当量、好ましくは1～1.5モル当量用いる。

本発明において、特に塩基として α -ブチルマグネシウムクロライド等のグリニヤ試薬を用いた場合、別途アミンを添加することで収率を向上することができる。この場合、使用するアミン類としては、普通、第2級或いは第3級アミン、好ましくは第3級アミンが用いられる。具体例としては、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、N,N-ジメチルアニリン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロトリエチレンジアミン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。アミン類の添加量に特に制限はないが、一般式(1)、一般式(8)で表されるカルボン酸誘導体、特に一般式(4)又は(10)で表されるエステルに対して、好ましくは0.01モル当量～10モル当量、更に好ましくは0.1モル当量から6モル当量である。これらのアミン類は、反応系中に予め添加しておいても良いし、反応の進行とともに反応系中に添加しても良い。

反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、 α -ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、トルエン等を挙げることができる。これらは、単独又は組み合わせて用いる。

ハロ酢酸の塩のエノラートの調製は、上記溶媒中、 $-70\sim-40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50\sim-20^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは $-30^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ でハロ酢酸又はその塩を、上記塩基を上記のモル当量用いて処理し、10分～20時間、好ましくは30分から5時間攪拌することにより調製できる。

このようにして発生させた α -ハロ酢酸塩のエノラートアニオンと一般式(1)、一般式(8)で表されるカルボン酸誘導体、特に一般式(4)又は一般式(10)で表されるエステルとを反応させ、反応系中で脱炭酸を経由して目的の α -ハロケトンに変換する。ここで、「反応系中」は、試薬の混合開始から後処理終了までを表す。ハロ酢酸又はその塩のカルボン酸誘導体、又はエステルに対するモル比は、1～4当量、好ましくは1～3当量である。

反応操作としては、例えば上記のようにして調製したエノラートアニオンの溶液に、 $-70\sim-40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50\sim-30^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは $-30^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ で、カルボン

10

20

30

40

50

酸誘導体、又はエステルを単独又は、反応溶媒に溶解して添加した後、10分～20時間、好ましくは30分～10時間攪拌することにより行える。

また、カルボン酸誘導体、又はエステルに α -ハロ酢酸塩のエノラートアニオンを添加して、同様の条件下攪拌してもよいし、更には、カルボン酸誘導体、又はエステルの存在下に、ハロ酢酸又はその塩を、上記塩基と反応させ、生成してくる α -ハロ酢酸塩のエノラートアニオンを、反応に供しても良い。

一般式(8)のN-保護アミノ酸誘導体、又は一般式(10)のN-保護アミノ酸エステルのうち、Nに結合する水素を有しているものは、あらかじめ塩基存在下、トリメチルシリルクロリド等のシリル化剤と反応させN原子をトリメチルシリル保護しておくか、又は保護せずに反応させることができる。保護する場合、溶媒としては例えば上記反応溶媒を用いることができる。

10

反応後の後処理としては、例えば、上記の反応時間の後、希塩酸、塩化アンモニウム水溶液等を加えて反応を止め、酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン等の溶媒で抽出し、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水等で洗浄し、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥した後、これらを濾取し、濃縮したのち再結晶やカラムクロマトグラフィー等当業者には一般的な方法により一般式(3)又は一般式(9)で表される α -ハロケトン

を分離することができる。
次に一般式(3)又は一般式(9)で表される α -ハロケトンを還元して一般式(11)又は一般式(12)で表される α -ハロヒドリンを製造する工程を説明する。

本還元反応は、例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、37巻、1758頁、1994年に記載されているような条件で行うことができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウムが好適に用いられる。その使用量は α -ハロケトンに対して1～10当量モル、好ましくは2～5当量モルである。

20

反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等の低級アルコール、水、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等を用いることができる。これらは単独で又は混合溶媒として用いることができる。

反応は、 $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ で、10分～120分、好ましくは30分～60分攪拌することにより行う。

反応後の後処理としては、例えば、上記の反応時間の後、希塩酸、塩化アンモニウム水溶液等を加えて反応を止め、酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン等の溶媒で抽出し、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水等で洗浄し、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥した後、これらを濾取し、濃縮したのち、晶析やカラムクロマトグラフィー等当業者には一般的な方法により一般式(11)又は一般式(12)の α -ハロヒドリンを分離することができる。

30

次に一般式(11)又は一般式(12)で表される α -ハロヒドリンを塩基で処理して一般式(13)又は一般式(14)で表されるエポキシドを製造するが、この工程において、塩基としては例えば水酸化ナトリウム、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、カリウムターブトキシド、水素化ナトリウム等が好適に用いられる。その使用量は α -ハロヒドリンに対して1～10当量モル、好ましくは1～4当量モルである。反応溶媒としてはメタノール、エタノール等の低級アルコール、水、トルエン、アセトン、テトラヒドロフラン等が、単独又は混合物として用いられる。反応は、 α -ハロヒドリンを上記塩基で、 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、10分～180分、好ましくは30分～60分処理することにより行う。

40

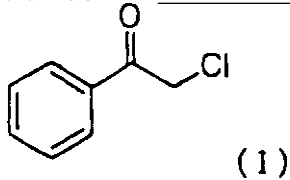
上記の反応時間の後、希塩酸、塩化アンモニウム水溶液等を加えて反応を止め、酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン等の溶媒で抽出し、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水等で洗浄し、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥した後、これらを濾取し、濃縮したエポキシドを分離することができる。

発明を実施するための最良の形態

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

50

実施例 1 フェナシルクロリド (I) の製造



窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン (20 mL) にジイソプロピルアミン (2.42 g、24.0 mmol) を溶解し、0℃に冷却した。これにノルマルブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液、13.8 mL、22.0 mmol) を添加し、10分攪拌した。この溶液を-30℃に冷却し、モノクロ酢酸 (0.946 g、10.0 mmol) を加え、30分攪拌した。この溶液に安息香酸エチル (0.514 g、3.33 mmol) を添加して-30℃で30分攪拌した後、30分かけて溶液温度を25℃まで上昇させた。反応溶液を1 N HCl (50 mL) に投入し、酢酸エチルで抽出 (50 mL×2回)、抽出液を飽和重曹水 (50 mL×1回) で、ついで水 (50 mL×1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、淡黄色油状物 (0.654 g) を得た。HPLCで標品と比較分析した結果、目的とするフェナシルクロリド (反応収率57.7%) が主成分であることが確認された。この際、安息香酸ジイソプロピルアミド (反応収率3.4%) が副生成物として得られ、安息香酸エチルが0.5%残留した。

実施例 2～7 フェナシルクロリド (I) の製造

以下の反応温度及び時間で実施例 1 と同様に実施例 2～7 を行った結果を表 1 に示した。

表 1

実施例	クロロ酢酸 (当量モル)	反応温度、時間 A	反応温度、時間 B	収率 (%)		
				a	b	c
2	3.0	-30℃、30分	-30℃～rt、30分	64.0	11.8	0
3	3.0	-78℃、30分	-78℃～rt、1時間	51.3	0	0.7
4	2.0	-30℃、30分	-30℃、30分	49.7	16.2	2.6
5	1.0	-20℃、1時間	-20℃～rt、1時間	11.8	71.9	0.3
6	1.0	0℃～rt、3時間	rt、1時間	28.7	49.4	2.3
7	1.0	0℃、30分	0℃～rt、1時間	4.7	0.7	60.3

実施例 8 フェナシルクロリド (I) の製造

窒素ガス雰囲気下、n-ブチルマグネシウムクロライドの0.9 Mテトラヒドロフラン溶液 6.67 mL (6 mmol) にジイソプロピルアミン (0.668 g) を加え、室温で4時間攪拌した後、この溶液を0℃に冷却し、モノクロ酢酸 284 mg (3.0 mmol)、安息香酸メチル 136 mg (1 mmol) 及びテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を5分で滴下した。この溶液を0℃で30分、室温に昇温しながら30分攪拌した後、反応溶液を1 N HCl (30 mL) に投入し、酢酸エチルで抽出 (30 mL×2回)、抽出液を飽和重曹水 (30 mL×1回) で、ついで水 (30 mL×1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、得られた淡黄色油状物をHPLCで標品と比較分析した結果、目的とするフェナシルクロリド (反応収率73.7%) が主成分であることが確認され、安息香酸ジイソプロピルアミド (反応収率0.4%) が副生成物として得られた。

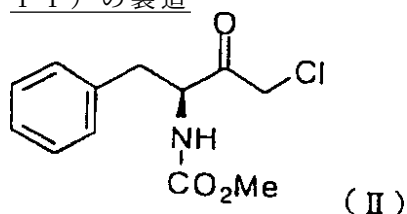
実施例 9 フェナシルクロリド (I) の製造

窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン 5 mL にヘキサメチルジシラザン (6.6 mmol)

1)を加え、0℃に冷却し、n-ブチルマグネシウムクロライドの0.9Mテトラヒドロフラン溶液6.67mL(6mmol)を添加して0℃で10分攪拌した。この溶液を-30℃に冷却し、モノクロロ酢酸284mg(3.0mmol)、安息香酸メチル136mg(1mmol)及びテトラヒドロフラン5mLからなる溶液を5分で滴下した。この溶液を-30℃で30分、室温に昇温しながら1時間攪拌した後、反応溶液を1NHCl(50mL)に投入し、酢酸エチルで抽出(50mL×2回)、抽出液を飽和重曹水(50mL×1回)で、ついで水(30mL×1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、得られた淡黄色油状物をHPLCで標品と比較分析した結果、目的とするフェナシルクロリド(反応収率84.3%)が主成分であることが確認され、安息香酸メチルが17.5%残存した。

10

実施例10 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)の製造



窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン(20mL)にジイソプロピルアミン(2.42g、24.0mmol)を溶解し、0℃に冷却した。これにノルマルブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、13.8mL、22.0mmol)を添加し、10分攪拌した。この溶液を-30℃に冷却し、モノクロロ酢酸(0.946g、10.0mmol)を加え、30分攪拌した。別の容器に窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン(10mL)にL-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル(純度83.0%、0.950g、3.33mmol)を溶解させて-78℃でノルマルブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、2.1mL、3.33mmol)を添加し、10分攪拌した。これにトリメチルシリルクロリド(0.363g、3.33mmol)を添加し、30分かけて溶液温度を室温まで上昇させた。-30℃に冷却した上記のリチウムジイソプロピルアミド溶液にこの溶液をゆっくり添加し-30℃で30分反応させ、溶液温度を室温まで上昇させながら30分反応させた。次に、反応溶液を1NHCl(50mL)に投入し、酢酸エチルで抽出(50mL×2回)、抽出液を飽和重曹水(50mL×1回)で、ついで水(50mL×1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、淡黄色結晶(0.888g)を得た。これを酢酸エチル/ヘキサン(2mL/10mL)から再結晶してL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドの白色結晶を得た(0.261g、再結晶後収率30.7%)。目的物の反応収率は上記の抽出液をHPLCで分析して算出した結果、41.6%であった。原料のN-メトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルは12.3%残留していた。得られたL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドのNMRを図1にIRを図2に示した。

20

30

実施例11 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)の製造

40

窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン(50mL)にジイソプロピルアミン(4.90g、48.4mmol)を溶解し、0℃に冷却した。これにノルマルブチルリチウム(1.66Mヘキサン溶液、26.5mL、44mmol)を添加し、10分攪拌した。この溶液を-30℃に冷却し、モノクロロ酢酸(1.89g、20.0mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え、30分攪拌した。この溶液に、テトラヒドロフラン(10mL)にL-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル(純度88.0%、1.348g、5mmol)を溶解させた溶液をゆっくり添加し-30℃で30分反応させ、溶液温度を室温まで上昇させながら30分反応させた。次に、反応溶液を1NHCl(50mL)に投入し、酢酸エチルで抽出(50mL×2回)、抽出液を飽

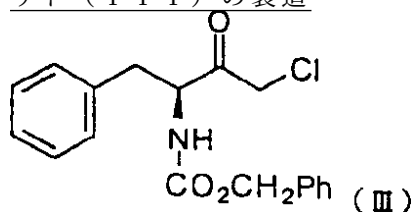
50

和重曹水（50 mL×1回）で、ついで水（50 mL×1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、淡黄色結晶（1.683 g）を得た。これを酢酸エチル／ヘキサン（2 mL／10 mL）から再結晶してL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドの白色結晶を得た（0.546 g、再結晶後収率42.7%）。

実施例12 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (II) の製造

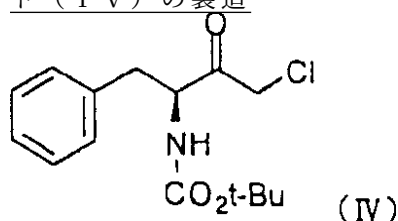
窒素ガス雰囲気下、n-ブチルマグネシウムクロライドの0.9 Mテトラヒドロフラン溶液6.67 mL（6 mmol）にジイソプロピルアミン（0.668 g）を加え、0℃で10分攪拌した後、モノクロロ酢酸284 mg（3.0 mmol）、L-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル（純度88.0%）201 mg（0.75 mmol）とテトラヒドロフラン5 mLからなる溶液を5分で添加し、室温までゆっくり昇温しながら1時間攪拌した。次に、反応溶液を1 N HCl（30 mL）に投入し、酢酸エチルで抽出（30 mL×2回）、抽出液を飽和重曹水（50 mL×1回）で、ついで飽和食塩水（50 mL×1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、淡黄色結晶（0.253 g）を得た。これを酢酸エチル／ヘキサン（0.5 mL／5 mL）から再結晶してL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドの白色結晶を得た（0.042 g、再結晶後収率21.9%）。

実施例13 L-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (III) の製造



L-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステルの代わりにL-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル（純度89.8%、1.16 g、3.33 mmol）を用いた以外は実施例10と同様に反応を行い、淡黄色結晶（0.99 g）を得た。これを酢酸エチル／ヘキサン（2 mL／10 mL）から再結晶してL-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドの白色結晶を得た（0.340 g、再結晶後収率32.3%）。得られたL-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドのNMRを図3に、IRを図4に示した。

実施例14 L-[N-(tert-butoxycarbonyl)-フェニルアラニル]メチルクロリド (IV) の製造



窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン（40 mL）にジイソプロピルアミン（3.68 g、37 mmol）を溶解し、0℃に冷却した。これにノルマルブチルリチウム（1.6 Mヘキサン溶液、30 mL、48 mmol）を添加し、10分攪拌した。この溶液を-30℃に冷却し、モノクロロ酢酸（2.25 g、23.8 mmol）を加え、30分攪拌した。別の容器に窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン（10 mL）にL-N-(tert-butoxycarbonyl)フェニルアラニンメチルエステル（純度87.0%、1.61 g、5 mmol）を溶解させて-78℃でノルマルブチルリチウム（1.6 Mヘキサン溶液、3.17 mL、5 mmol）を添加し、10分攪拌した。これにトリメチルシリルクロリド

(0.545 g、5 mmol) を添加し、30 分かけて溶液温度を室温まで上昇させた。
 -30℃に冷却した上記のリチウムジイソプロピルアミド溶液にこの溶液をゆっくり添加し、-30℃で30分反応させ、溶液温度を室温まで上昇させながら60分反応させた。次に、反応溶液を飽和NH₄Cl水(50 mL)に投入し、酢酸エチルで抽出(50 mL×2回)、抽出液を飽和重曹水(50 mL×1回)で、ついで水(50 mL×1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、淡黄色結晶(2.062 g)を得た。これを酢酸エチル/ヘキサン(2 mL/10 mL)から再結晶してL-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドの白色結晶を得た(0.37 g、収率25%)。得られたL-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリドのNMRを図5に、IRを図6に示した。

10

$[\alpha]_D^{25} = -54.92$ ($c = 1.0$, EtOH)

融点: 103.5 ~ 105.2℃

実施例15 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)の製造

窒素ガス雰囲気下、L-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル(純度94%、25.33 g、100 mmol)、モノクロロ酢酸ナトリウム(17.48 g、150 mmol)、塩化マグネシウム(14.29 g、150 mmol)、テトラヒドロフラン(78.3 mL)からなる溶液を、20~25℃で3時間攪拌した(A液とする)。一方、窒素ガス雰囲気下、*n*-ブチルマグネシウムクロリド(2.5 mol/kg 溶液159.7 g、400 mmol)とテトラヒドロフラン(12.8 mL)からなる溶液に、ジイソプロピルアミン(44.52 g、440 mmol)を40℃で30分かけて添加した後、40℃で更に2時間攪拌した(B液とする)。A液に、B液を、内温10℃前後で、約30分かけて添加し、添加終了後、内温40℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に35%塩酸(91.7 g)と水(200 mL)からなる溶液を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水(200 mL)、ついで飽和食塩水(200 mL)で順次洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、淡黄色固体(23.5 g)を得た。HPLCにより定量分析した結果、L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)が、22.45 g(87.8 mmol)生成していることが判った。得られた固体をイソプロパノールから再結晶してL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(19.8 g、77.6 mmol、収率77.6%)の白色結晶を得た。

20

30

実施例16 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)の製造

窒素ガス雰囲気下、L-N-(メトキシカルボニル)フェニルアラニンメチルエステル(2.37 g、10 mmol)、モノクロロ酢酸ナトリウム(1.74 g、15 mmol)、トリエチルアミン(1.52 g、15 mmol)、テトラヒドロフラン(40 mL)からなる溶液に、*t*-ブチルマグネシウムクロライド(2 M/L THF 溶液、30.0 mL、60 mmol)を内温10℃以下で、約3時間かけて添加し、添加終了後、内温20℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に35%塩酸(10.0 g)と水(100 mL)からなる溶液とトルエン(100 mL)を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水(50 mL)、ついで飽和食塩水(50 mL)で順次洗浄した。得られた有機層をHPLCにより定量分析した結果、L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)が、2.17 g(8.51 mmol、収率85%)生成していることが判った。

40

実施例17 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド(II)の製造

窒素ガス雰囲気下、金属マグネシウム(1.216 g、50 mmol)、塩化マグネシウム(4.76 g、50 mmol)、テトラヒドロフラン(20 mL)からなる溶液に、内温30℃前後で、モノクロロ酢酸(9.45 g、0.1 mmol)とテトラヒドロフラン(42 mL)からなる溶液を滴下した。室温で更に24時間攪拌した後、この溶液に、L

50

ーNー（メトキシカルボニル）フェニルアラニンメチルエステル（15.82 g、66.6 mmol）を加えた（A液とする）。一方、窒素ガス雰囲気下、n-ブチルマグネシウムクロリド（2.5 mol/kg 溶液、106.36 g、266.4 mmol）とテトラヒドロフラン（8.5 ml）からなる溶液に、ジイソプロピルアミン（29.65 g、290.4 mmol）を40℃で30分かけて添加した後、40℃で更に2時間攪拌した（B液とする）。A液に、B液を、内温10℃前後で、約30分かけて添加し、添加終了後、内温40℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に35%塩酸（66.7 g）と水（260 ml）からなる溶液を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水（260 ml）、ついで飽和食塩水（260 ml）で順次洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、淡黄色固体（16.5 g）を得た。HPLCにより定量分析した結果、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）が、14.4 g（56.6 mmol、収率85%）生成していることが判った。

10

実施例18 L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）の製造

窒素ガス雰囲気下、n-ブチルマグネシウムクロリド（6.67 ml、6 mmol）にジイソプロピルアミン（668 mg、6.60 mmol）を室温付近で添加した後、30分リフラックスした（A液とする）。一方、モノクロロ酢酸ナトリウム（669 mg、5.74 mmol）、塩化亜鉛（408.8 mg、3 mmol）、テトラヒドロフラン（5 ml）からなる溶液を室温付近で15時間攪拌した（B液とする）。A液に、B液を室温付近で添加した後、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニンメチルエステル（404 mg、1.71 mmol）、テトラヒドロフラン（5 ml）からなる溶液を、0~5℃で添加した。添加終了後、0℃~室温付近で1時間攪拌した後、30分リフラックスした。次に、反応溶液に1N塩酸（30 ml）を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層をHPLCにより定量分析した結果、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）が、263.1 mg（1.03 mmol）生成していることが判った。

20

実施例19 L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）の製造

窒素ガス雰囲気下、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニンメチルエステル（2.37 g、10 mmol）、モノクロロ酢酸ナトリウム（1.74 g、15 mmol）、2,6-ルチジン（3.21 g、30 mmol）、テトラヒドロフラン（40 ml）からなる溶液に、t-ブチルマグネシウムクロライド（2 M/L テトラヒドロフラン溶液、30.0 ml、60 mmol）を内温10℃以下で、約3時間かけて添加し、添加終了後、内温20℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に35%塩酸（10.0 g）と水（100 ml）からなる溶液とトルエン（100 ml）を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水（50 ml）、ついで飽和食塩水（50 ml）で順次洗浄した。得られた有機層をHPLCにより定量分析した結果、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）が、2.17 g（8.51 mmol、収率85%）生成していることが判った。

30

実施例20 L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニル〕メチルクロリド（II）の製造

窒素ガス雰囲気下、L-〔N-（メトキシカルボニル）-フェニルアラニンメチルエステル（2.37 g、10 mmol）、モノクロロ酢酸ナトリウム（1.74 g、15 mmol）、2,6-ルチジン（3.21 g、30 mmol）、テトラヒドロフラン（4 ml）からなる溶液に、t-ブチルマグネシウムクロライド（2 M/L テトラヒドロフラン溶液、20.0 ml、40 mmol）を内温10℃以下で、約3時間かけて添加し、添加終了後、内温20℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に35%塩酸（10.0 g）と水（100 ml）からなる溶液とトルエン（100 ml）を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水（50 ml）、ついで飽和食塩水（50 ml）で順次洗浄した。得られた有機層をHPLCにより定量分析した結果、L-〔N-

40

50

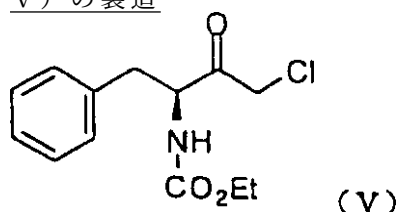
(メトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (I I) が、1.87 g (7.31 mmol、収率73%) 生成していることが判った。

実施例 21 L－[N－(メトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (I I) の製造

窒素ガス雰囲気下、L－N－(メトキシカルボニル) フェニルアラニンメチルエステル (474 mg、2 mmol) とテトラヒドロフラン (1 ml) からなる溶液に、*t*－ブチルマグネシウムクロライド (2 M/L テトラヒドロフラン溶液、20.0 ml、40 mmol) を内温約 20℃ で、約 15 分かけて攪拌下、滴下した。得られた溶液に内温約 20℃ で、モノクロロ酢酸 (284 mg、3 mmol)、トリエチルアミン (610 mg、12 mmol) 及びテトラヒドロフラン b (2 ml) からなる溶液を、約 15 分かけて攪拌下、滴下し、滴下終了後、更に 2 時間攪拌した。反応溶液を 35% 塩酸 (2.5 g) と水 (20 ml) からなる溶液に添加し、15 分攪拌して水解した。トルエン (25 ml) で抽出し、有機層を飽和重曹水 (10 ml)、ついで飽和食塩水 (10 ml) で順次洗浄した。得られた有機層を HPLC により定量分析した結果、L－[N－(メトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (I I) が、435 mg (1.70 mmol、収率85%) 生成していることが判った。

10

実施例 22 L－[N－(エトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (V) の製造



20

窒素ガス雰囲気下、L－N－(エトキシカルボニル) フェニルアラニンメチルエステル (5.02 g、20 mmol)、モノクロロ酢酸ナトリウム (3.49 g、30 mmol)、塩化マグネシウム (2.86 g、30 mmol)、テトラヒドロフラン (18.3 ml) からなる溶液を、20～25℃ で 3 時間攪拌した (A 液とする)。一方、窒素ガス雰囲気下、*n*－ブチルマグネシウムクロリド (2.5 mol/kg 溶液、31.6 g、80 mmol) とテトラヒドロフラン (10 ml) からなる溶液に、ジイソプロピルアミン (9.92 g、88 mmol) を 40℃ で 30 分かけて添加した後、40℃ で更に 2 時間攪拌した (B 液とする)。A 液に、B 液を、内温 10℃～15℃ で、約 30 分かけて添加し、添加終了後、内温 40℃ に昇温して更に 1.5 時間攪拌した。次に、反応溶液に 10% 硫酸 (132 g) と酢酸エチル (80 ml) からなる溶液を添加し、30 分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水 (60 ml)、ついで飽和食塩水 (60 ml) で順次洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、淡黄色固体 (5.41 g) を得た。得られた固体をトルエン/ヘキサンから再結晶して L－[N－(エトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (V) (2.04 g、7.95 mmol、収率79.5%) の白色結晶を得た。得られた L－[N－(エトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (V) の NMR を図 7 に、IR を図 8 に示した。

30

$[\alpha]_D^{20} = -47.92$ ($c = 1.06$, EtOH)

40

融点：83.0～84.0℃

実施例 23 L－[N－(tert-ブトキシカルボニル)－フェニルアラニル] メチルクロリド (I V) の製造

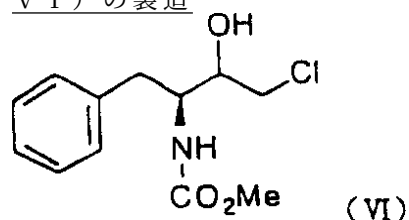
窒素ガス雰囲気下、L－N－(tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニンメチルエステル (20.64 g、71.6 mmol)、モノクロロ酢酸ナトリウム (12.5 g、107.4 mmol)、塩化マグネシウム (10.23 g、107.4 mmol)、テトラヒドロフラン (59 ml) からなる溶液を、20～25℃ で 3 時間攪拌した (A 液とする)。一方、窒素ガス雰囲気下、*n*－ブチルマグネシウムクロリド (2.5 mol/kg 溶液、115 g、286.4 mmol) とテトラヒドロフラン (9.2 ml) からなる溶液に

50

、ジイソプロピルアミン（31.9 g、315 mmol）を40℃で30分かけて添加した後、40℃で更に2時間攪拌した（B液とする）。A液に、B液を、内温10℃前後で、約30分かけて添加し、添加終了後、内温40℃に昇温して更に2時間攪拌した。次に、反応溶液に60%硫酸（45.0 g）と水（170 ml）からなる溶液を添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を5%重曹水（90 ml）、ついで5%硫酸ナトリウム水（90 ml）で順次洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、淡黄色固体（20.5 g）を得た。HPLCにより定量分析した結果、L-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド（IV）が、18.36 g（61.5 mmol、収率86%）生成していることが判った。得られた固体をトルエン/ヘキサンから再結晶してL-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド（IV）（17.1 g、57.3 mmol、収率80%）の白色結晶を得た。

10

実施例 24 L-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン（VI）の製造

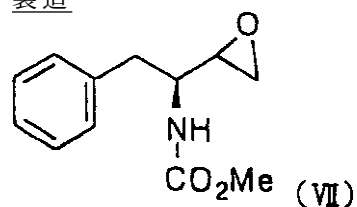


氷冷したL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド（2.00 g、7.82 mmol）のエタノール（20 mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（0.296 g、7.82 mmol）を添加し、その温度で30分攪拌を続けた。この反応溶液を希硫酸（0.383 g、3.91 mmol）を水50 mLに溶解）に投入し、酢酸エチルで抽出（100 mL×2回）、抽出液を飽和重曹水（50 mL×1回）で、ついで水（50 mL×1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し濾液を濃縮し、白色結晶を得た。これをエタノール/酢酸エチル/ヘキサン（1 mL/2 mL/10 mL）から再結晶してL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン（VI）の白色結晶を得た（1.39 g、エリスロ体/スレオ体=98.6/1.4）。目的物の反応収率は上記の抽出液をHPLCで分析して算出した結果、エリスロ体74.4%、スレオ体20.8%であった。得られたL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン（VI）のNMRを図9にIRを図10に示した。

20

30

実施例 25 L-(N-メトキシカルボニル)フェニルアラニルエポキシド（VII）の製造

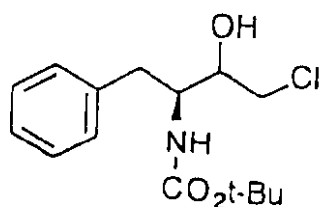


実施例 24 で得られたL-[N-(メトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン（VI）（0.077 g、0.30 mmol）のメタノール（5 mL）溶液をナトリウムメチラート（0.080 g、1.50 mmol）のメタノール（5 mL）溶液に室温で添加し、その温度で1時間攪拌を続けた。この反応溶液を水（15 mL）に投入し、酢酸エチルで抽出（20 mL×2回）、抽出液を水（10 mL×1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過し、濾液を濃縮し、L-(N-メトキシカルボニル)フェニルアラニルエポキシドを無色油状物（0.050 g）として得た。得られたL-(N-メトキシカルボニル)-フェニルアラニルエポキシド（VII）のNMRを図11にIRを図12に示した。

40

実施例 26 L-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン（VII）の製造

50



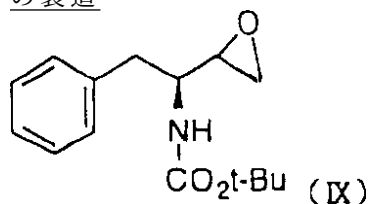
(VII)

水素化ホウ素ナトリウム 6.34 g (168 mmol) とテトラヒドロフラン (100 ml) からなる溶液に、25℃前後で、エタノール 100 ml を添加し、更に同温度で 2 時間攪拌した。この溶液を、L-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]メチルクロリド (IV) (100 g、335 mmol)、テトラヒドロフラン (400 ml)、エタノール (400 ml) からなる溶液に、内温 10~15℃ で約 40 分かけて添加した。更に、内温 10℃ 前後で 30 分攪拌した後、濃硫酸 (8.23 g)、水 (500 ml) からなる溶液を内温 12~17℃ で添加した。30% 水酸化ナトリウム pH 約 6.5 に調整した後、50℃ に加温し、同温度で 30 分攪拌した。10℃ 前後に冷却し、同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、水、エタノールで順次洗浄後、乾燥することにより、L-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン (VIII) の結晶を得た (59.1 g、197 mmol、エリスロ体/スレオ体=98.4/1.6)。得られた L-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン (VIII) の NMR を図 13 に IR を図 14 に示した。

$[\alpha]_D^{25} = -3.44$ ($c = 1.05$, MeOH)

融点: 168.5~169.5℃

実施例 27 L-(N-tert-ブトキシカルボニル)フェニルアラニルエポキシド (IX) の製造



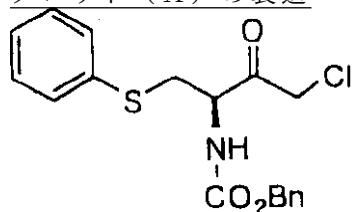
(IX)

実施例 25 で得られた L-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]クロロヒドリン (VIII) (17.0 g、56.7 mmol) とアセトン 136 ml からなるスラリー溶液に、水酸化ナトリウム (3.4 g) と水 (34 ml) からなる溶液を、25℃ 付近で 15 分かけて添加した。更に 25~40℃ で 1 時間攪拌した後、静置、分液した。上層のアセトン層を 50℃ に加温した後、攪拌しながら、水 200 ml を 1 時間かけて添加し、更に、攪拌しながら 2 時間かけて 25℃ 付近まで冷却した。同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、アセトン/水により洗浄し、乾燥することにより、L-(N-tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニルエポキシド (IX) の結晶を得た (13.73 g、52.2 mmol、エリスロ体/スレオ体=99.6/0.4、収率 92.1%)。得られた L-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル]エポキシド (IX) の NMR を図 15 に IR を図 16 に示した。

$[\alpha]_D^{20} = -27.4$ ($c = 1.0$, アセトニトリル)

融点: 125.5~126.0℃

実施例 28 L-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルチオアラニル]メチルクロリド (X) の製造



(X)

10

20

30

40

50

窒素ガス雰囲気下、L-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルチオアラニンメチルエステル(2.0g、5.8mmol)、モノクロロ酢酸ナトリウム(1.35g、11.6mmol)、塩化マグネシウム(1.105g、11.6mmol)、THF(8ml)からなる溶液を、25℃で1時間攪拌した(A液とする)。一方、窒素ガス雰囲気下、n-ブチルマグネシウムクロリド(2.0mol/l、THF溶液11.6ml、23.2mmol)に、ジイソプロピルアミン(2.35g、23.2mmol)を室温で30分かけて添加した後、70℃で更に30分攪拌した(B液とする)。A液に、B液を、内温5℃前後で、約15分かけて添加し、添加終了後、内温70℃に昇温して更に30分攪拌した。次に、反応溶液を硫酸(2.28g)、水(20ml)と酢酸エチル30mlからなる溶液に添加し、30分攪拌して反応液を水解した。分液後、有機層を飽和重曹水(20ml)で洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、黄色油状物(2.249g)を得た。得られた油状物をシリカゲルのカラム(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で分離することにより、L-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルチオアラニル]メチルクロリドの結晶を得た。(1.097g、52.0%収率)。得られたL-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-フェニルチオアラニル]メチルクロリド(X)のNMRを図17に、IRを図18に示した。

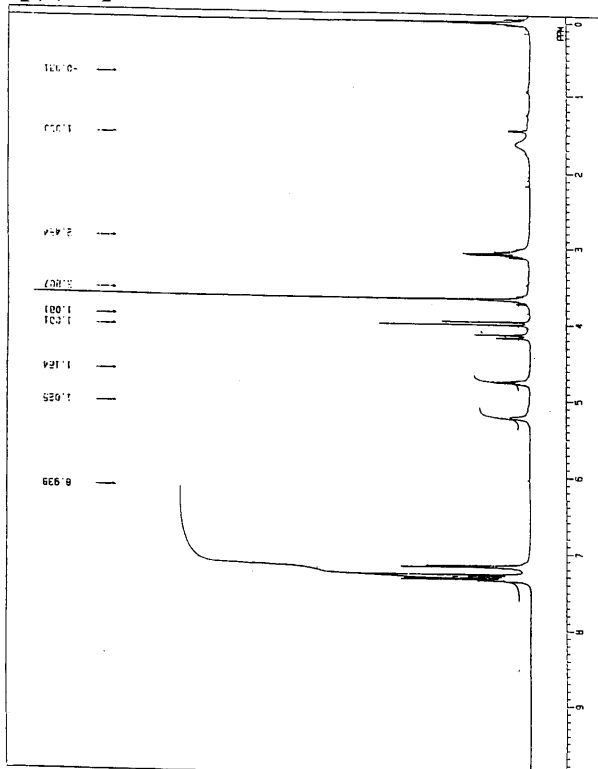
$$[\alpha]_D^{20} = -67.9$$

融点：87～88℃

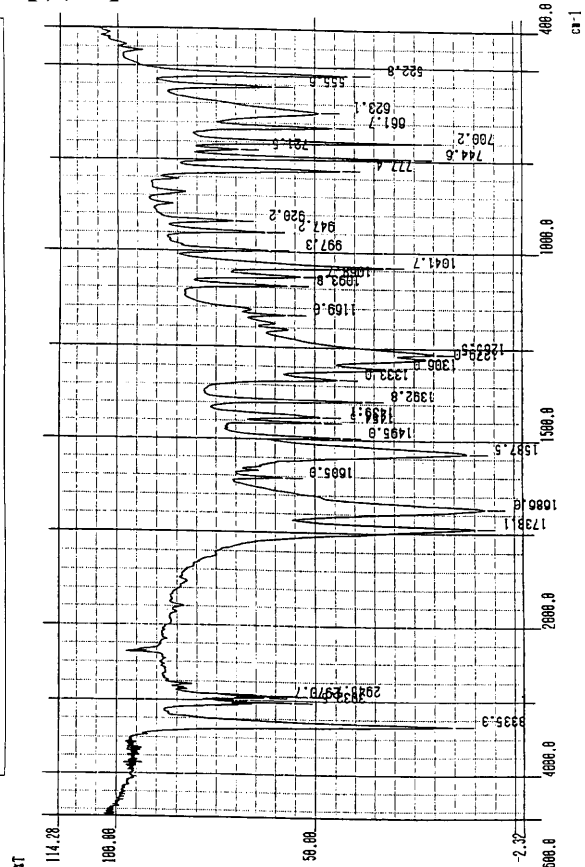
産業上の利用可能性

本発明は、上述したように、 α -ハロ酢酸を利用してエステル等のカルボン酸誘導体から α -ハロケトン、 α -ハロヒドリン及びエポキシドを効率的かつ工業的に製造することができるので、アミノ基を保護された光学活性なフェニルアラニンエステルから、対応する光学活性な α -ハロケトン、 α -ハロヒドリン及びエポキシドを製造することができ、有用な医薬品の中間体を提供することができる。

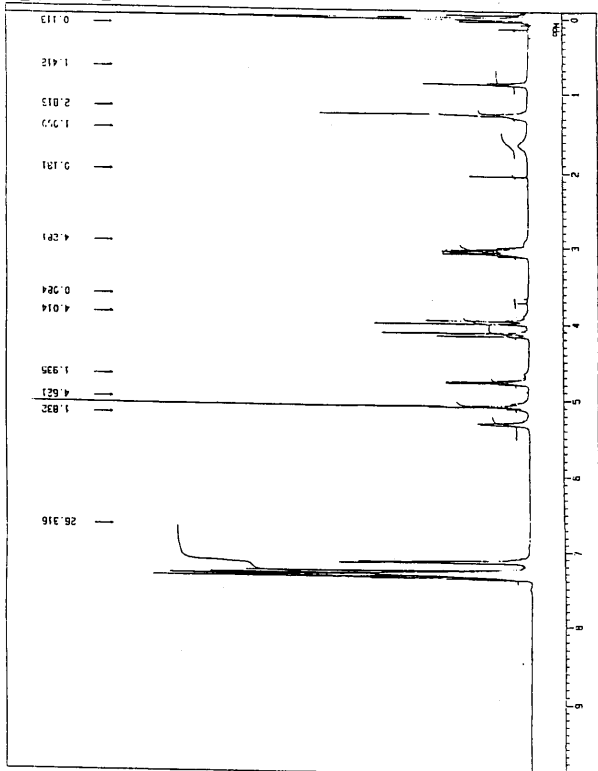
【図1】



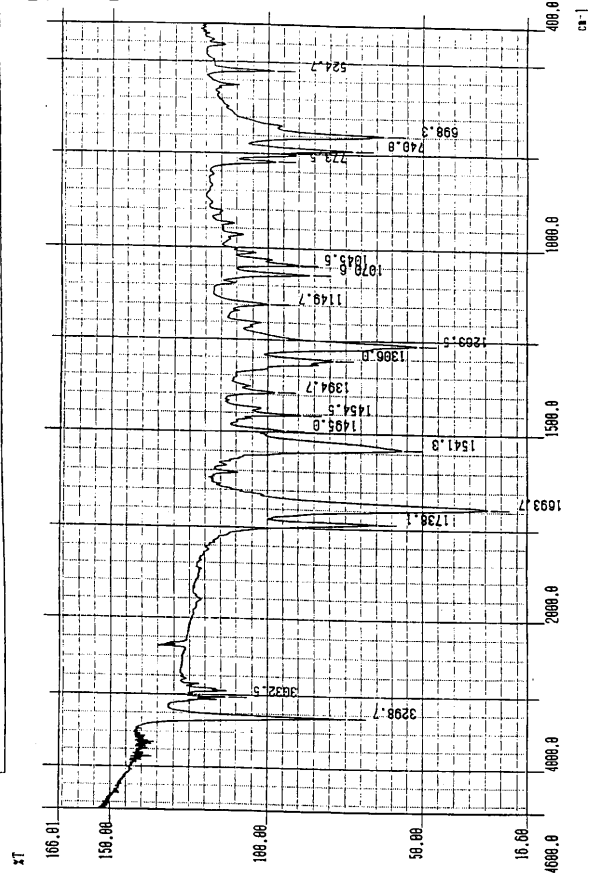
【図2】



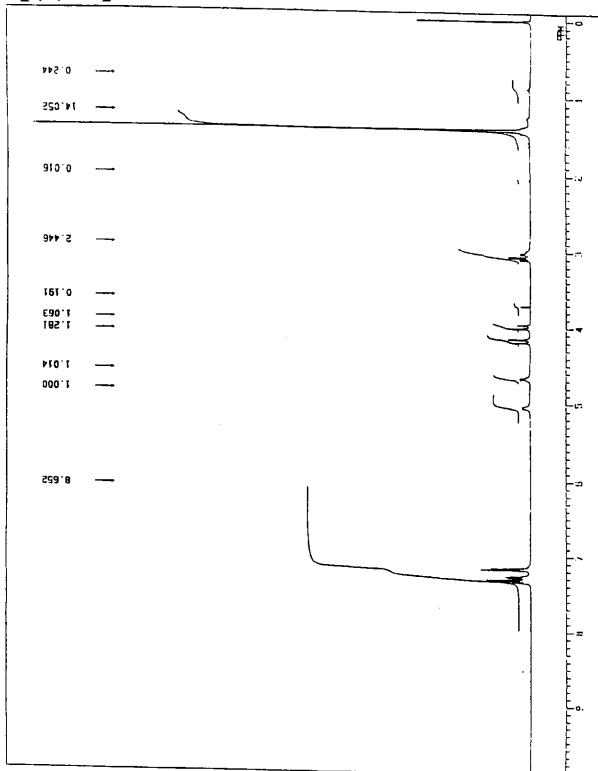
【図 3】



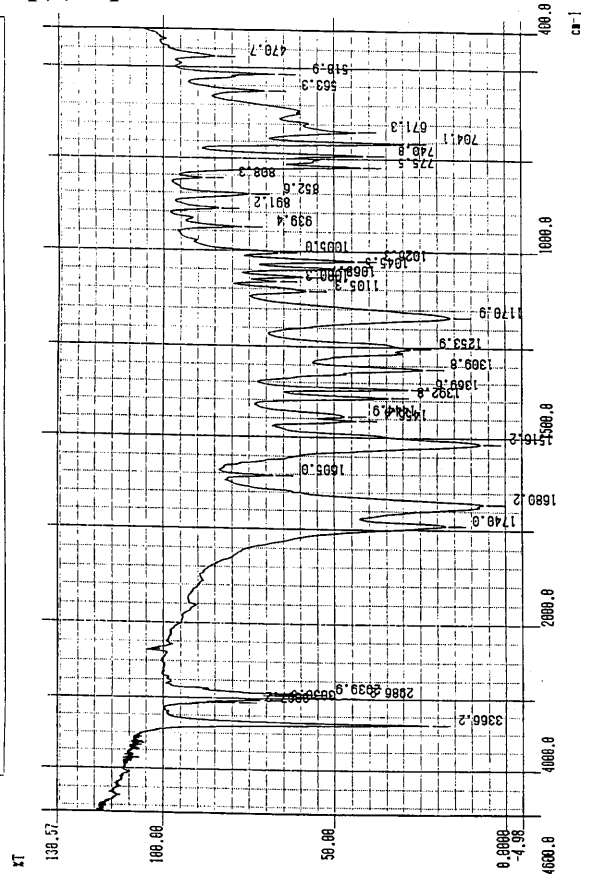
【図 4】



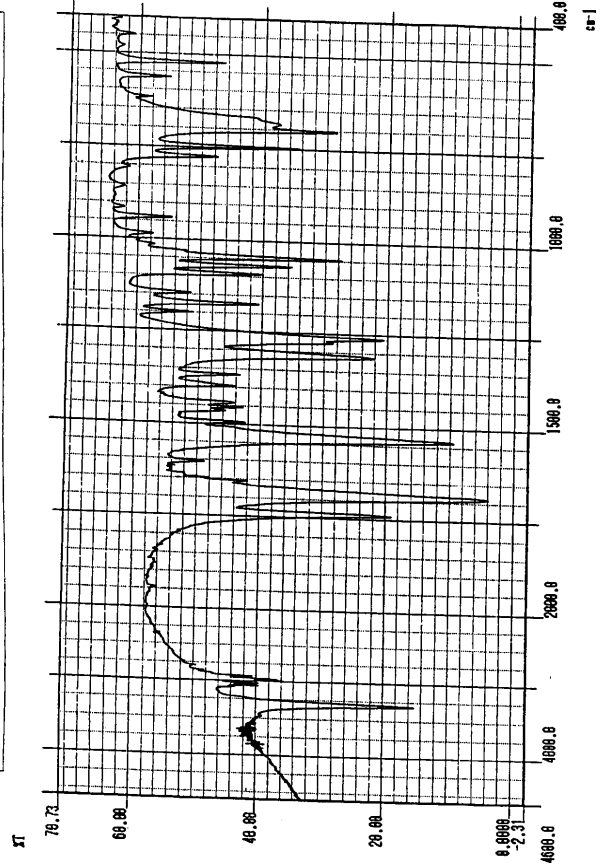
【図 5】



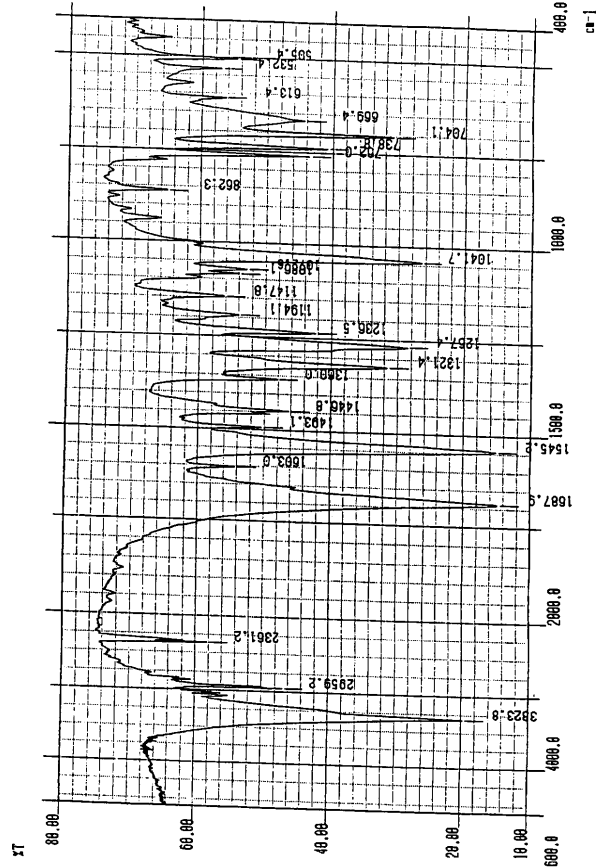
【図 6】



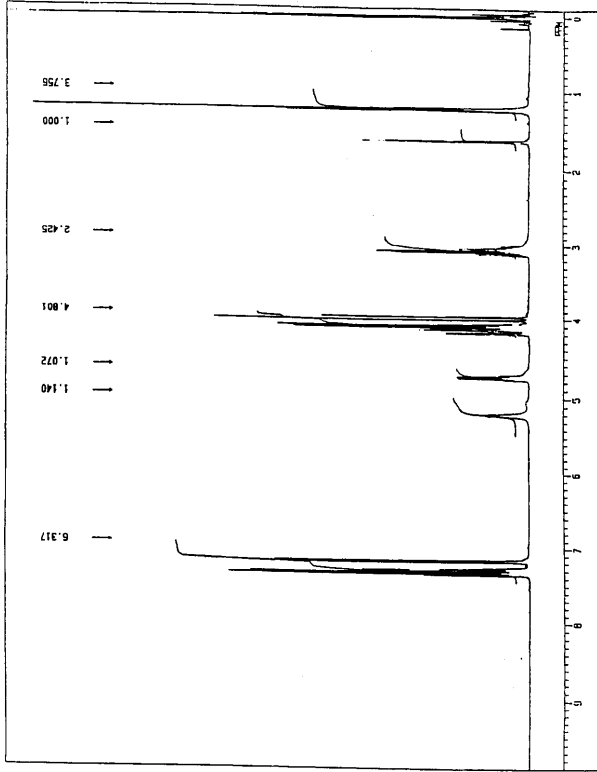
【図 8】



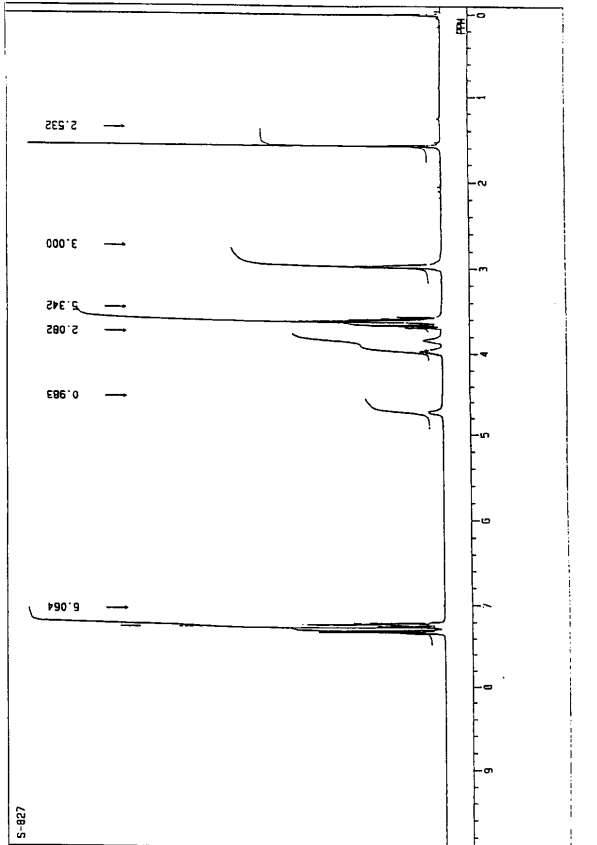
【図 10】



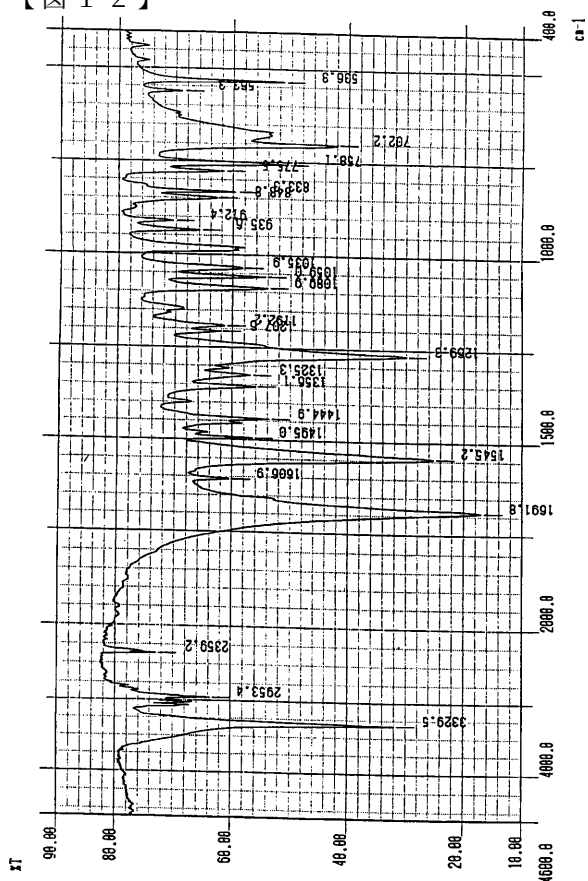
【図 7】



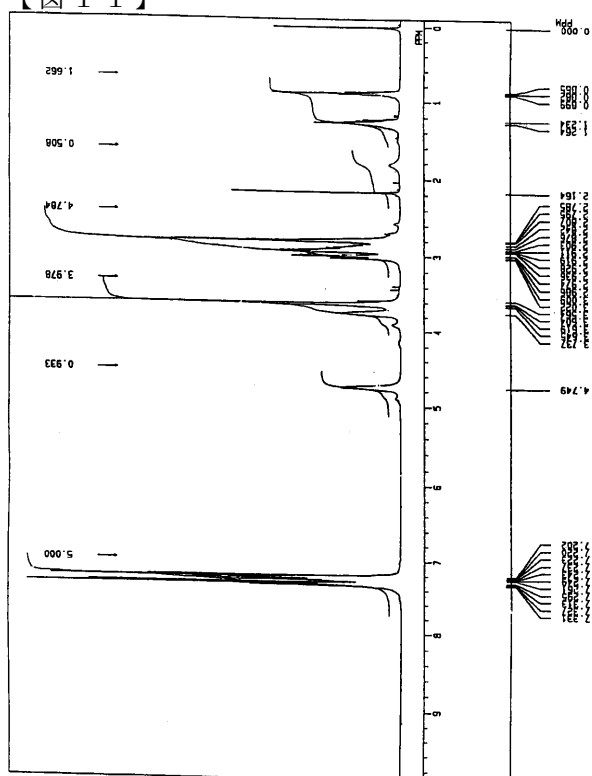
【図 6】



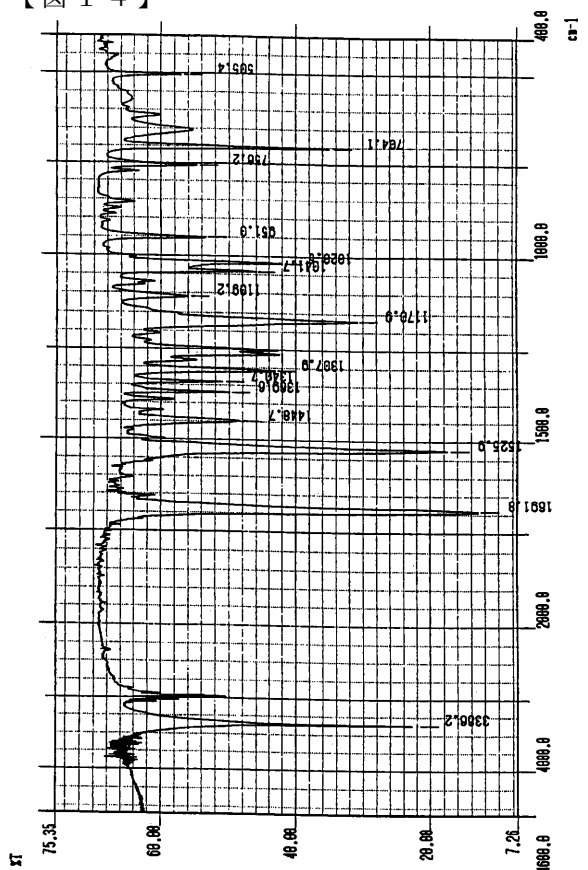
【図 1 2】



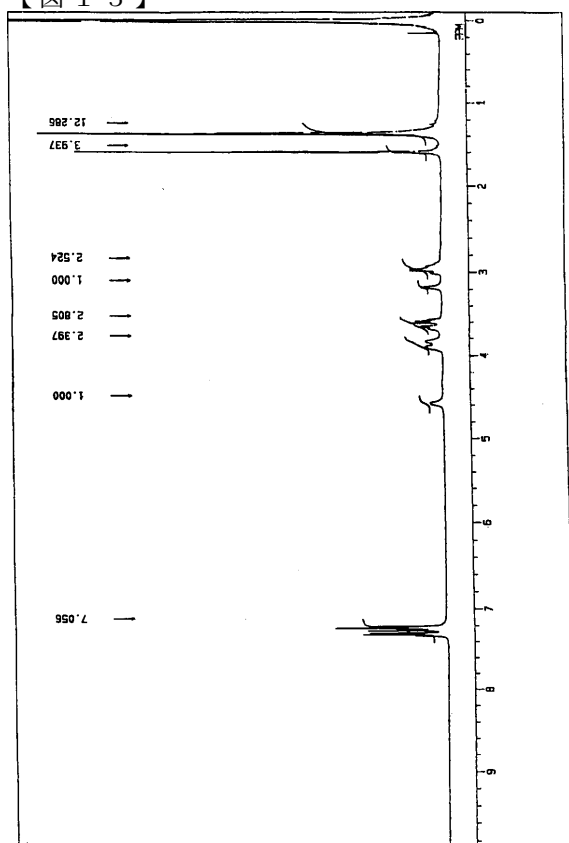
【図 1 1】



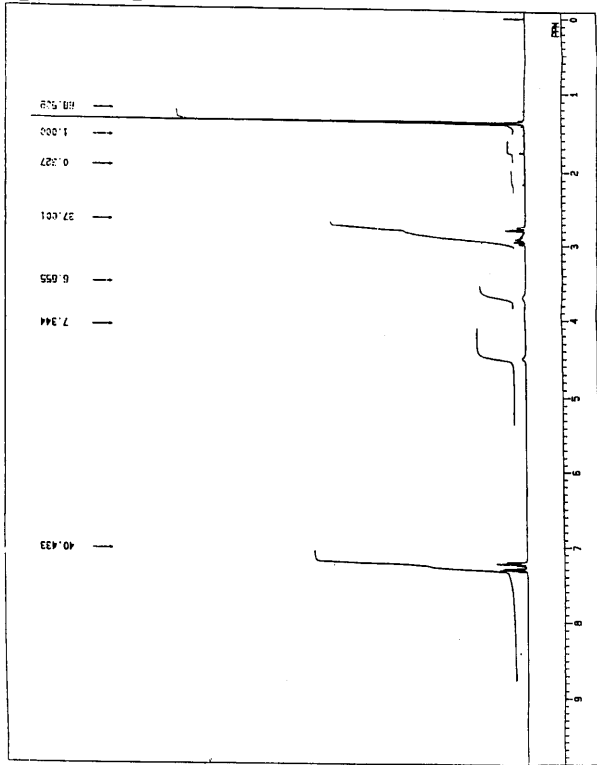
【図 1 4】



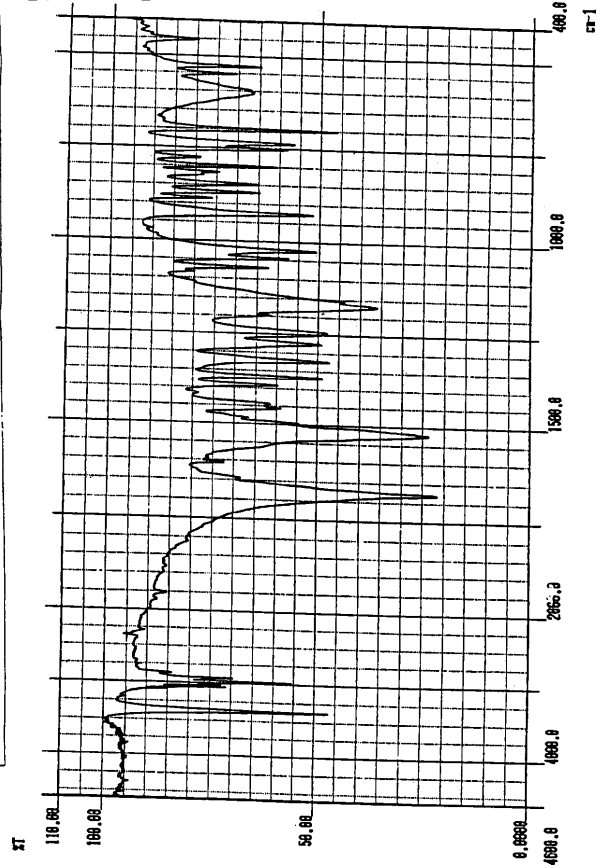
【図 1 3】



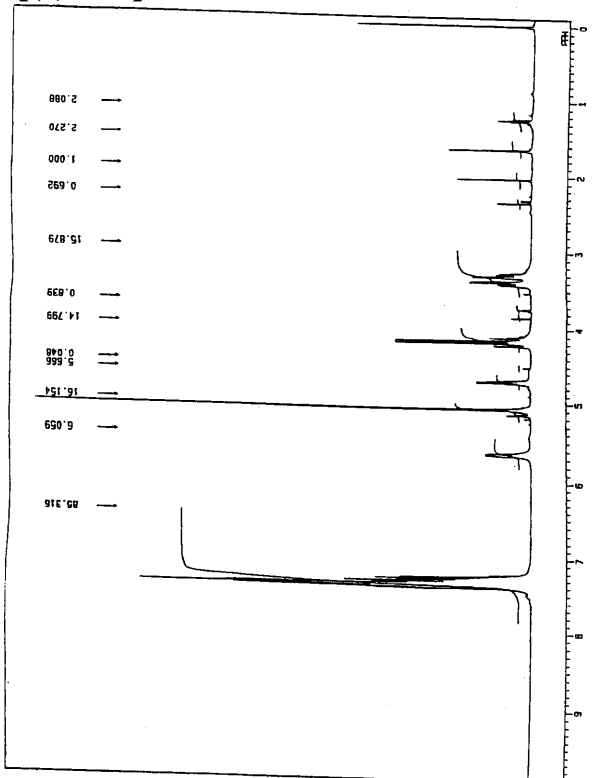
【図 15】



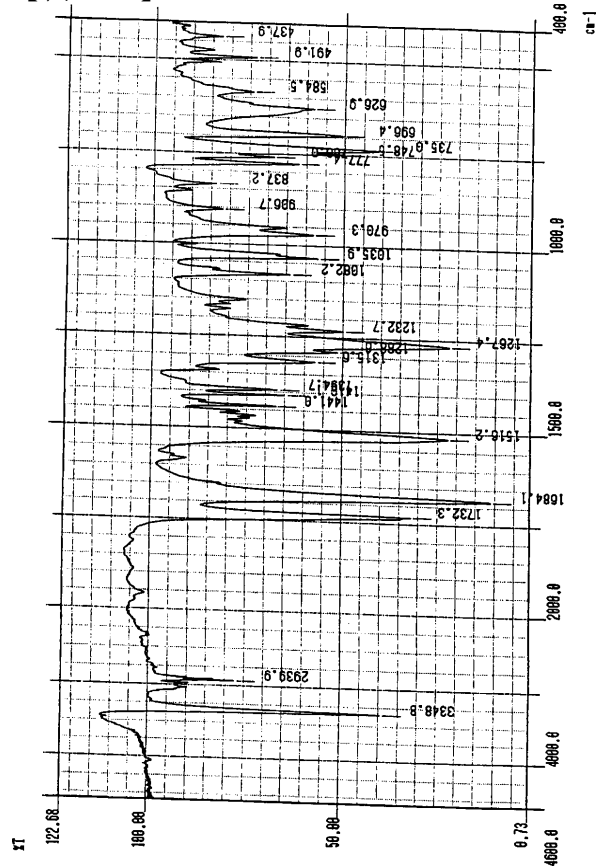
【図 16】



【図 17】



【図 18】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I
C 0 7 C 213/00	C 0 7 C 213/00
C 0 7 C 215/28	C 0 7 C 215/28
C 0 7 C 225/16	C 0 7 C 225/16
C 0 7 D 301/26	C 0 7 D 301/26
C 0 7 D 303/16	C 0 7 D 303/16
C 0 7 D 303/36	C 0 7 D 303/36

(72)発明者 井上 健二
兵庫県加古川市加古川町粟津82-2-501

(72)発明者 吉田 典隆
大阪府松原市上田2-7-13

審査官 星野 紹英

(56)参考文献 特開平5-286900 (JP, A)
特開平4-244041 (JP, A)
特開平8-225557 (JP, A)
英国特許出願公開第1233678 (GB, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C 45/48
C07C 29/143
C07C 33/46
C07C 49/80
C07C211/00
C07C213/00
C07C215/28
C07C225/16
C07D301/26
C07D303/16
C07D303/36
CA(STN)