

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年2月5日 (05.02.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/016879 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 231/02 (2006.01) C07C 233/83 (2006.01)
C07C 227/14 (2006.01) C07C 269/04 (2006.01)
C07C 227/30 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/059603
- (22) 国際出願日: 2008年5月19日 (19.05.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-200783 2007年8月1日 (01.08.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 長瀬産業株式会社 (NAGASE & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5508668 大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松本淳 (MATSUMOTO, Jun) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号長瀬産業株式会社 研究開発センター内 Hyogo (JP). 井上徹 (INOUE, Toru) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号長瀬産業株式会社 研究開発センター内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 南條博道 (NANJO, Hiromichi); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満3丁目2番9号翁ビル5階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: METHOD OF PRODUCING OPTICALLY ACTIVE N-(HALOPROPYL)AMINO ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の製造方法

(57) Abstract: It is intended to provide a process for producing an optically active N-(halopropyl)amino acid derivative. This method comprises: the step wherein an optically active alanine ester represented by the formula (I) or its salt (hereinafter sometimes referred to simply as "alanine ester") is reacted with a halogenated propane represented by the formula (II) to give a compound represented by the formula (III); and the step wherein a protective group is introduced into the nitrogen atom in the compound represented by the formula (III) as described above to thereby give an optically active N-(halopropyl)amino acid derivative represented by the formula (IV). It is intended to provide a method of effectively producing an optically active N-(halopropyl)amino acid derivative.

(57) 要約: 本発明は、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の製造方法を提供し、該方法は、式(I)で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩(以下、単に「アラニンエステル類」という場合がある)と式(II)で示されるハロゲン化プロパンとを反応させて、式(III)で示される化合物を得る工程; および該式(III)で示される化合物の窒素原子に保護基を導入して、式(IV)で示される光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体を得る工程を包含する。本発明は、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の効率的な製造方法を提供する。

WO 2009/016879 A1

明 細 書

光学活性なN-（ハロプロピル）アミノ酸誘導体の製造方法

5 技術分野

本発明は、光学活性なN-（ハロプロピル）アミノ酸誘導体の製造方法に関する。

背景技術

10 光学活性なN-（ハロプロピル）アミノ酸誘導体は、例えば、医薬、農薬などの合成中間体として有用な光学活性環状アミノ酸を合成するために用いられる。

このような光学活性なN-（ハロプロピル）アミノ酸誘導体の合成方法として、特開2005-82572号公報およびティー・カワバタ（T. Kawabata）ら、「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ（J. Am. Chem. Soc.）」、2003年、125巻、p. 13012-13013には、光学活性なアミノ酸誘導体とハロゲン化アルコール（具体的には、ブロモプロパノール）とを反応させて光学活性なN-（ヒドロキシプロピル）アミノ酸誘導体を得、得られた化合物の窒素原子を
15 保護基の導入により保護した後、水酸基をハロゲン原子に置換する方法が記載されている。

オー・ヴィ・バイコフスカヤ（O. V. Bykhovskaya）ら、「ロシアン・ケミカル・ブルテン、インターナショナル・エディション（Russian Chemical Bulletin, International Edition）」2005年11月、54巻、p. 2642-
25 2647には、エチルブromoアセテートと3-クロロプロピルアミン塩酸塩

とから、ラセミ体のN-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルを合成する方法が記載されており、これを用いてN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体へ誘導することが可能である。

しかし、特開2005-82572号公報およびティー・カワバタ (T. Kawabata) ら、「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)」, 2003年, 125巻, p. 13012-13013の方法は、原料であるブロモプロパノールが高価であり、水酸基をハロゲン原子に置換する工程が必要である。そして、得られたN-(ヒドロキシプロピル)アミノ酸誘導体を中間体として次の工程に供するには、カラムクロマトなどによる精製工程も必要である。また、オー・ヴィ・バイコフスカヤ (O. V. Bykhovskaya) ら、「ロシアン・ケミカル・ブルテン, インターナショナル・エディション (Russian Chemical Bulletin, International Edition)」2005年11月, 54巻, p. 2642-2647に記載の方法で得られたN-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルはラセミ体であるため、その光学活性体を得るためには、光学分割工程が必要である。さらに、もし、出発物質であるアセテートを予め光学活性にしたとしても、アミン塩との反応後に光学活性を維持しているか否かは不明である。

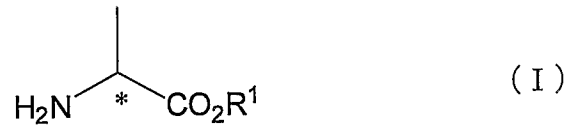
20

発明の開示

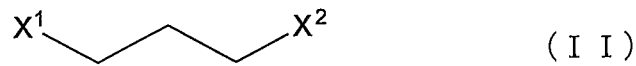
本発明の目的は、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の効率的な製造方法を提供することにある。

本発明は、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の製造方法を提供し、該方法は、以下の式 (I) :

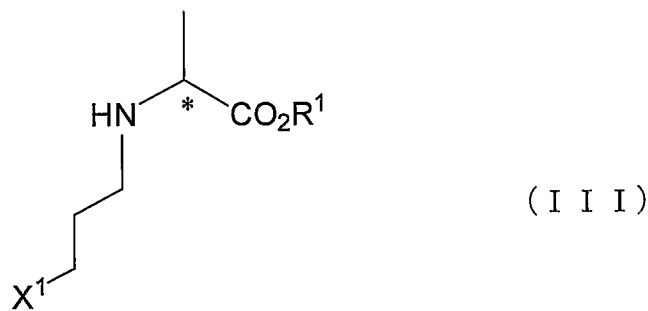
25



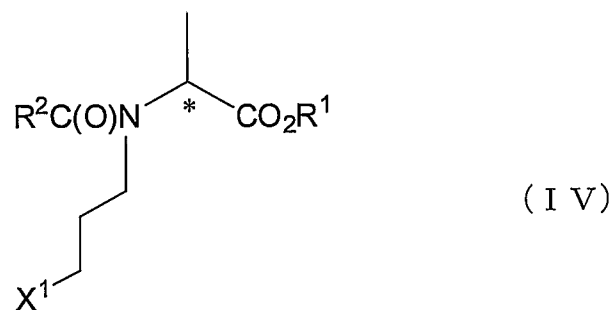
5 示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩と、以下の式 (I I) :



10 示されるハロゲン化プロパンとを反応させて、以下の式 (I I I) :



15 示される化合物を得る工程 ; および該式 (I I I) で示される化合物の窒素原子に保護基を導入して、以下の式 (I V) :



20 示される光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体を得る工程 ; を
 25 包含し、該式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、および式 (I V) で示される化合物において、X¹およびX²は、互いに異なり、かつ塩素原子、臭素

原子、およびヨウ素原子からなる群から選択される原子であって、 X^2 は X^1 よりも原子番号が大きい原子であり、 R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖の炭素数1から4のアルキル基、あるいはp-ニトロフェニル基であり、 R^2 は、フェニル基、メチル基、tert-ブチル基、tert-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、または9-フルオレニルメトキシ基であり、そして*は不斉炭素を示す。

1つの実施態様では、上記式(I I)、式(I I I)、および式(I V)で示される化合物において、 X^1 は塩素原子であり、そして X^2 は臭素原子である。

10 1つの実施態様では、上記式(I I)で示されるハロゲン化プロパンは、上記式(I)で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩の使用量に対して1.5当量から4.5当量の割合で使用される。

1つの実施態様では、上記式(I)で示される光学活性なアラニンエステル類において、 R^1 は、未置換の直鎖の炭素数1から4のアルキル基である。

15 本発明の方法によれば、式(I I)で示されるハロゲン化プロパンを出発物質として用いることにより、従来、出発物質として用いられているブロモプロパノールに由来する水酸基をハロゲン原子に置換する工程を必要とせず、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体を安価にかつ効率よく製造することができる。

20

発明を実施するための最良の形態

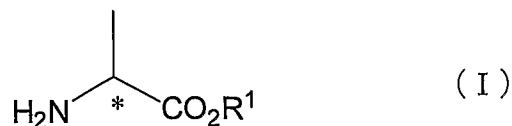
本発明の光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の製造方法は、式(I)で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩(以下、単に「アラニンエステル類」という場合がある)と式(I I)で示されるハロゲン化プロパンとを反応させて、式(I I I)で示される化合物を得る工程; および該式(I I I)で示される化合物の窒素原子に保護基を導入して、

25

式 (I V) で示される光学活性なN- (ハロプロピル) アミノ酸誘導体を得る工程を包含する。以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の製造方法に用いられる光学活性なアラニンエステル類は、式 (I) で示される。

5



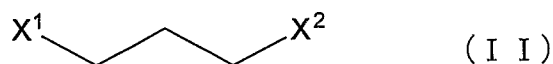
式 (I) において、R¹は、フェニル基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖の炭素数1から4のアルキル基、あるいはp-ニトロフェニル基である。好ましくは、R¹は、未置換の直鎖または分岐鎖の炭素数1から4のアルキル基であり、より好ましくは、未置換の直鎖の炭素数1から4のアルキル基である。フェニル基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖の炭素数1から4のアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、ベンジル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などが挙げられる。

式 (I) で示される光学活性なアラニンエステル類の塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩 (トシル酸塩) などが挙げられる。

これらのアラニンエステル類は、市販品 (例えば、塩酸塩およびトシル酸塩は、B a c h e m社より市販されている) を用いてもよく、合成して用いてもよい。さらに、L体およびD体のいずれであってもよい。また、本発明に用いられる光学活性なアラニンエステル類は、好ましくは95% ee以上、より好ましくは98% ee以上、さらに好ましくは99% ee以上の光学純度を有する。光学活性なアラニンエステル類またはその塩の中でも、入手しやすさの点で、光学活性なアラニンエステル類の塩酸塩およびトシル酸塩が好ましく用いられ、光学活性なアラニンエチルエステルの塩酸塩がより好ましく用いられる。

25

本発明の製造方法に用いられるハロゲン化プロパンは、式 (I I) で示される。



5

式 (I I) において、 X^1 および X^2 は、互いに異なり、かつ塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群から選択される原子である。また、 X^2 は X^1 よりも原子番号が大きい原子、すなわち、 X^2 は X^1 よりも上記アラニンエステル類に対する反応性に優れる原子である。このような X^1 と X^2 との組み合わせとしては、臭素原子 (X^2 ; 原子番号 35) と塩素原子 (X^1 ; 原子番号 17) ; ヨウ素原子 (X^2 ; 原子番号 53) と臭素原子 (X^1 ; 原子番号 35) ; およびヨウ素原子 (X^2 ; 原子番号 53) と塩素原子 (X^1 ; 原子番号 17) が挙げられる。これらの中でも、臭素原子 (X^2 ; 原子番号 35) と塩素原子 (X^1 ; 原子番号 17) との組み合わせが好ましい。この組み合わせは、上記アラニンエステル類と式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンとから得られる式 (I I I) で示される化合物が、末端のハロゲン原子 X^1 により副反応を起こす可能性が著しく低いからである。

10

15

20

式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンとしては、1-ブロモ-3-クロロプロパン、1-クロロ-3-ヨードプロパン、および1-ブロモ-3-ヨードプロパンが挙げられる。これらの中でも、1-ブロモ-3-クロロプロパン (すなわち、臭素原子 (X^2) と塩素原子 (X^1) との組み合わせ) が好ましく用いられる。

25

本発明の製造方法において、上記アラニンエステル類と式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンとの使用量は、特に限定されない。上記アラニンエステル類の使用量に対して、式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンは、通常 0.5 当量 ~ 10 当量、好ましくは 0.8 当量 ~ 7 当量、より好ましく

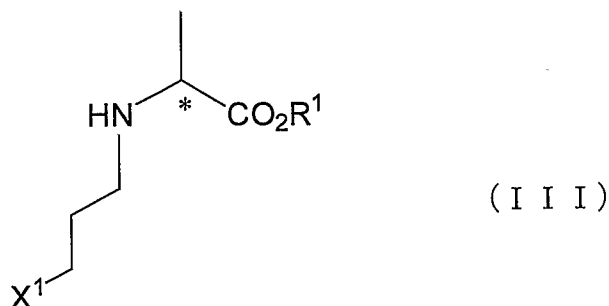
は1.5当量～4.5当量の割合で用いられる。特に、式(I I)で示されるハロゲン化プロパンの X^1 および X^2 が、臭素原子(X^2)と塩素原子(X^1)との組み合わせ(すなわち、1-ブロモ-3-クロロプロパン)の場合には、1.5当量～4.5当量の割合で用いられることが好ましい。

- 5 通常、反応は不活性な溶媒中(すなわち、本発明に用いられる式(I)で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩および式(I I)で示されるハロゲン化プロパンに対して不活性な溶媒)で行われる。不活性な溶媒は、特に限定されない。このような溶媒としては、好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、
10 ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類；アセトニトリル、クロロアセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの非プロトン極性溶剤；ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハ
15 ロゲン系溶剤などが挙げられる。より好ましくは、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トルエンなどが用いられる。

- 反応温度および反応時間は、使用するハロゲン化プロパン、溶媒の種類などにより適宜決定され得る。反応温度は、好ましくは 0°C ～ 150°C 、より好ましくは 20°C ～ 100°C であり得る。反応時間は、好ましくは0.5時間～36時間、より好ましくは1時間～18時間であり得る。
20

- さらに、反応は、塩基の存在下で行ってもよい。用いられる塩基は特に限定されず、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられる。また、反応をより促進させる目的で、添加剤として、
25 ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどのヨウ素化合物を添加してもよい。

このようにして式(I I I)で示される化合物が得られる：



5

式 (I I I) において、* は不斉炭素を示し、 X^1 は塩素原子または臭素原子である。 X^1 は、式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンの X^1 と同一である。

10

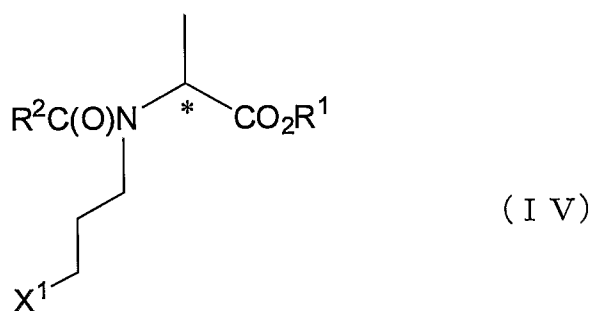
式 (I I I) で示される化合物としては、例えば、N- (3-クロロプロピル) アラニンエチルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニンエチルエステルの R 体または S 体、N- (3-クロロプロピル) アラニンメチルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニンメチルエステルの R 体または S 体、N- (3-クロロプロピル) アラニンイソプロピルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニンイソプロピルエステルの R 体または S 体、N- (3-クロロプロピル) アラニン tert-ブチルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニン tert-ブチルエステルの R 体または S 体、N- (3-クロロプロピル) アラニンベンジルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニンベンジルエステルの R 体または S 体、N- (3-クロロプロピル) アラニン p-ニトロフェニルエステルの R 体または S 体、N- (3-ブロモプロピル) アラニン p-ニトロフェニルエステルの R 体または S 体などが挙げられる。本発明の方法では、上記光学活性なアラニンエステル類の不斉を維持したまま、すなわち、上記光学活性なアラニンエステル類内の不斉炭素原子と、この不斉炭素原子に結合する周囲の原子または原子団との空間的配置を保持したまま、式 (I I I) で示され

25

る化合物を得ることができる。

次いで、上記式 (I I I) で示される化合物の窒素原子に保護基を導入することによって、以下の式 (I V) で示される光学活性なN-(ハロプロピル) アミノ酸誘導体 (以下、単に「アミノ酸誘導体」という場合がある) が得られる。ここで、保護基とは、分子内に存在するアミノ基 ($-NH_2$ 、 $-NH-$ など) など反応性の高い基を反応させずに、分子内の他の部分で反応を行う必要がある場合、一時的に、このような反応性の高い基を保護する目的で用いられる基のことをいう。この保護基は、反応終了後には、元のアミノ基 ($-NH_2$ 、 $-NH-$ など) など反応性の高い基に戻すため脱離される。

10



15

式 (I V) において、*は不斉炭素を示し、 X^1 は塩素原子または臭素原子である。 X^1 は、上記式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンの X^1 と同一である。

式 (I V) において、 $R^2C(O)$ は保護基を示し、 R^2 は、フェニル基、メチル基、tert-ブチル基、tert-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、または9-フルオレニルメトキシ基である。

式 (I I I) で示される化合物は、そのまま保護基が導入されてもよく、あるいは一旦塩の形態にして精製した後、保護基を導入してもよい。塩の形態にする場合、用いられる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸などが挙げられる。

25

本発明の製造方法において、保護基を導入する方法は、特に限定されない。

例えば、式 (I I I) で示される化合物に酢酸エチルなどの溶媒を加え、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下で、過剰の酸クロリドまたは酸無水物を反応させる。また、例えば、式 (I I I) で示される化合物の塩酸塩に保護基を導入する場合、この化合物の塩酸塩に酢酸エチルなどの溶媒を加え、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基水溶液の存在下で、過剰の酸クロリドまたは酸無水物を反応させる。

保護基を導入するために用いられる酸クロリドとしては、ベンゾイルクロリド、ベンジルオキシカルボニルクロリド、アセチルクロリドなどが挙げられる。酸無水物としては、二炭酸ジ-tert-ブチル、無水酢酸などが挙げられる。

保護基を導入するための反応温度および反応時間は、当業者により適宜決定される。反応温度は、好ましくは0℃～50℃、より好ましくは5℃～30℃であり得る。反応時間は、式 (I I I) で示される化合物と酸クロリドまたは酸無水物との量（すなわち、反応スケール）に依存するため、必ずしも限定されないが、好ましくは0.5時間～48時間、より好ましくは1時間～24時間であり得る。

このようにして、保護基が導入された式 (I V) で示される化合物が得られる。式 (I V) で示されるアミノ酸誘導体としては、例えば、N-(3-クロロプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニンエチルエステルのR体またはS体、N-(3-クロロプロピル)-N-(ピバロイル)アラニンエチルエステルのR体またはS体、N-(3-クロロプロピル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)アラニンエチルエステルのR体またはS体、N-(3-クロロプロピル)-N-(ベンゾイル)アラニンエチルエステルのR体またはS体、N-(3-クロロプロピル)-N-(メトキシカルボニル)アラニンエチルエステルのR体またはS体、N-(3-クロ

ロプロピル) -N- (9-フルオレニルメトキシカルボニル) アラニンエチル
ルエステルのR体またはS体、N- (3-クロロプロピル) -N- (アセチ
ル) アラニンエチルエステルのR体またはS体、N- (3-ブロモプロピ
ル) -N- (tert-ブトキシカルボニル) アラニンエチルエステルのR
5 体またはS体、N- (3-クロロプロピル) -N- (tert-ブトキシカ
ルボニル) アラニンメチルエステルのR体またはS体、N- (3-クロロプ
ロピル) -N- (tert-ブトキシカルボニル) アラニンイソプロピルエ
ステルのR体またはS体、N- (3-クロロプロピル) -N- (tert-
ブトキシカルボニル) アラニンtert-ブチルエステルのR体またはS体、
10 N- (3-クロロプロピル) -N- (tert-ブトキシカルボニル) アラ
ニンベンジルエステルのR体またはS体、N- (3-クロロプロピル) -N-
- (tert-ブトキシカルボニル) アラニンp-ニトロフェニルエステルの
R体またはS体などが挙げられる。本発明の方法では、上記光学活性なア
ラニンエステル類の不斉を維持したまま、すなわち、上記光学活性なアラ
15 ニンエステル類内の不斉炭素原子と、この不斉炭素原子に結合する周囲の原子
または原子団との空間的配置を保持したまま、式(IV)で示される化合物
を得ることができる。

本発明により得られるN- (ハロプロピル) アミノ酸誘導体の光学純度は、
好ましくは95% ee以上、より好ましくは98% ee以上、さらに好まし
20 くは99% ee以上である。

式(IV)で示されるアミノ酸誘導体は、光学活性な環状アミノ酸の合成
に用いられ得る。

実施例

25 以下、本発明を実施例によって具体的に説明する。しかし、これらによっ
て本発明は限定されるものではない。

なお、本実施例において用いたガスクロマトグラフィー（GC）による分析条件は、以下の通りである。

（GCの条件）

5 カラム：Shimadzu（CBP1 M-25）（25m×0.25mm
φ）

カラム温度：50℃（8分）から290℃、15℃/分、3分間290℃で
保持

インジェクター温度：250℃

検出器温度：270℃

10 キャリアガス：He、1.3mL/分

分割比：1：100

インジェクターモード：Split

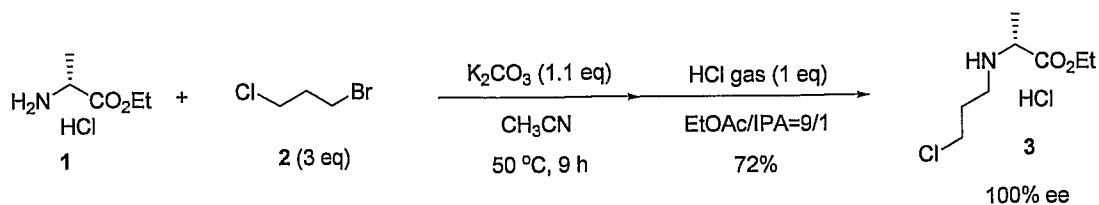
サンプル量：1.0μL

検出器：FID

15

（実施例1：（R）-N-（3-クロロプロピル）アラニンエチルエステ
ルの塩酸塩の合成）

20 以下の反応によって、D-アラニンエチルエステル塩酸塩1と1-ブromo-
3-クロロプロパン2とから、（R）-N-（3-クロロプロピル）アラ
ニンエチルエステルの塩酸塩3（以下、単に「塩酸塩3」という場合があ
る）を得た。



25

D-アラニンエチルエステル塩酸塩1（58.54g；0.381mol）

1) に、アセトニトリル (380 mL)、炭酸カリウム (59.91 g; 0.419 mol)、および1-ブロモ-3-クロロプロパン2 (180 g; 1.14 mol) を仕込んだ。50°Cで9時間攪拌して反応を行った。反応液をサンプリングし、これに酢酸エチルと水とを加え、回収した有機層をGCで分析し、D-アラニンエチルエステルのピークが消失したことを確認して反応を終了した (GCにおける各ピークは、1-ブロモ-3-クロロプロパン2 : 7.2分、D-アラニンエチルエステル : 7.4分、および (R)-N-(3-クロロプロピル) アラニンエチルエステル : 16.1分であった)。

次いで、50°Cにて60 mmHgの減圧下で溶媒 (アセトニトリル) を除去し、得られた残渣に酢酸エチルを180 mLおよび水を180 mL加え、酢酸エチル層を回収した。残りの水層に、さらに酢酸エチルを180 mL加え、酢酸エチル層を回収した。次いで、酢酸エチル層を合わせて、90 mLの飽和食塩水で2回洗浄した。

洗浄後、酢酸エチル層に、4.8 Mで塩化水素ガスを含む酢酸エチル溶液を85 mLおよび2-プロパノールを53 mL加えて、60°Cで30分間攪拌した。放冷後、5°Cで1時間攪拌し、析出した固体をろ取して150 mLの酢酸エチルで洗浄し、(R)-N-(3-クロロプロピル) アラニンエチルエステルの塩酸塩3を得た (62.80 g; 収率72%)。

得られた塩酸塩3の化学純度は、GCで分析した結果、97.1 Area % (塩酸塩を遊離化して分析) であった。光学純度は、液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した結果、100% ee であった。HPLCの条件は、以下の通りである。なお、HPLC分析は、塩酸塩3を遊離化後、後述の実施例3と同様の方法でベンゾイル化して行った。

(HPLCの条件)

カラム : CHIRALCEL OD-H (4.6 mm φ × 25 cm)
移動相 : ヘキサン / 2-プロパノール / ジエチルアミン = 97 / 3 / 0.

1 (v/v/v)

流速 : 0.5 mL/分

温度 : 40°C

検出器 : UV 225 nm

5 33分 (R)、43分 (S)

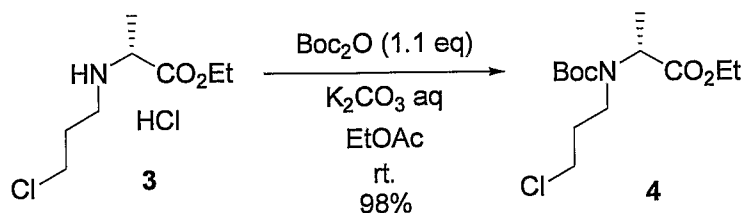
得られた塩酸塩 3 の分析結果は、以下の通りである。

融点 : 162°C

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz)、4.32–4.18 (1H, m)、3.85–3.75 (2H, m)、3.45–3.30 (2H, m)、2.35–2.20 (2H, m)、1.75–1.65 (3H, m)、1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

(実施例 2 : 塩酸塩 3 の tert-ブトキシカルボニル化 (Boc化))

以下の反応によって、上記実施例 1 で得られた塩酸塩 3 を Boc 化し、窒素原子に保護基を導入した。



20

塩酸塩 3 (62.5 g ; 0.272 mol) に、酢酸エチル (200 mL)、および炭酸カリウム (22.5 g ; 0.163 mol) の水溶液 (20 mL) を加えた。

25 次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (Boc₂O) (59.4 g ; 0.272 mol) の酢酸エチル溶液 (70 mL) を 5 分間かけて滴下し、室温で 7 時間攪拌した。反応液中の酢酸エチル層をサンプリングして GC で分析

し、(R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルのピークが消失したことを確認して反応を終了した (GCにおける各ピークは、(R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステル: 16.1分および (R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニンエチルエステル 4: 20.0分であった)。

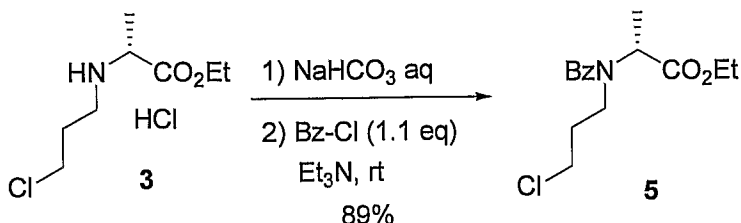
反応終了後、酢酸エチル層を、100 mLの10% (w/v) クエン酸水溶液で洗浄し、さらに200 mLの飽和食塩水で洗浄した。次いで、50°Cにて60 mmHgの減圧下で酢酸エチルを留去して、粗製の(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニンエチルエステル 4 (78.7 g; 収率98%) を無色油状物として得た。得られた(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニンエチルエステル 4の分析結果は、以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.36–3.90 (1H, m)、4.17–4.09 (2H, m)、3.70–3.35 (3H, m)、3.30–3.10 (1H, m)、2.15–1.90 (2H, m)、1.53–1.26 (12H, m)、1.30–1.20 (3H, m)

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 40.0$ (c 1.01, CH_3OH)。

(実施例 3)

以下の反応によって、上記実施例 1 で得られた塩酸塩 3 をベンゾイル化し、窒素原子に保護基を導入した。



塩酸塩 3 (4 g; 17.4 mmol)、酢酸エチル (20 mL)、および

炭酸水素ナトリウム (3.65 g ; 43.5 mmol) の水溶液 (20 mL) を混合し、酢酸エチル層を回収した。次いで、残りの水層に酢酸エチルを 20 mL 加えて、さらに酢酸エチル層を回収した。次いで、得られた酢酸エチル層を合わせて 50°C にて 60 mmHg の減圧下で酢酸エチルを留去し、
5 3.39 g の遊離の (R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルを得た。

次いで、得られた遊離の (R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステル (3.39 g) に、酢酸エチル (20 mL)、およびトリエチルアミン (2.64 g ; 26.1 mmol) を加えた。次いで、塩化ベンゾ
10 イル (BzCl) (2.69 g ; 19.1 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 mL) を 15 分間かけて滴下した。BzCl を滴下すると、固体が析出したので、さらに酢酸エチルを 20 mL 加えて固体を分散させ、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液中の酢酸エチル層をサンプリングして GC で分析し、
15 (R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルのピークが消失したことを確認して反応を終了した (GC における各ピークは、(R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステル : 16.1 分および
(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-ベンゾイルアラニンエチルエステル 5 : 23.2 分であった)。

反応終了後、さらに酢酸エチルを 20 mL 加えた。次いで、酢酸エチル層
20 を、25 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに 25 mL の飽和食塩水で洗浄した。次いで、50°C にて 60 mmHg の減圧下で酢酸エチルを留去して、無色油状の粗生成物を得た (4.92 g)。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (シリカゲル 40 g、
展開溶媒 : 酢酸エチル/ヘキサン = 5/1 (v/v))、無色油状の (R)-
25 -N-(3-クロロプロピル)-N-ベンゾイルアラニンエチルエステル 5 を得た (4.55 g、収率 89%)。得られた (R)-N-(3-クロロプロ

ロピル) -N-ベンゾイルアラニンエチルエステル5の分析結果は、以下の通りである。なお、この(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-ベンゾイルアラニンエチルエステル5の光学純度は、100% eeであった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.50-7.30 (5H, m)、4.55-4.40 (1H, m)、4.20-4.00 (2H, m)、3.80-3.60 (2H, m)、3.55-3.30 (2H, m)、2.33-2.00 (2H, m)、1.60-1.40 (3H, m)、1.30-1.20 (3H, m)

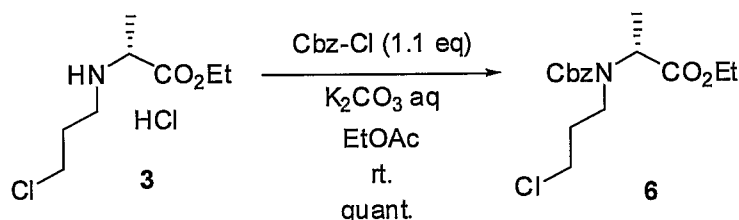
比旋光度 [α]_D²⁰ = 70.6 (c 1.02, CH₃OH)。

10

(実施例4)

以下の反応によって、上記実施例1で得られた塩酸塩3をベンジルオキシカルボニル化(Cbz化)し、窒素原子に保護基を導入した。

15



20

塩酸塩3 (1 g ; 4.35 mmol) を水 (10 mL) 溶解した。次いで、炭酸カリウム (0.66 g ; 4.78 mmol) および酢酸エチル (5 mL) を加えた。

25

次いで、10℃以下に冷却し、ベンジルオキシカルボニルクロリド (CbzCl) (0.74 g ; 4.35 mmol) の酢酸エチル溶液 (3 mL) を10分間かけて滴下し、5℃で1時間攪拌した。反応液中の酢酸エチル層をサンプリングしてGCで分析し、(R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステルのピークが消失したことを確認して反応を終了した (G

Cにおける各ピークは、(R)-N-(3-クロロプロピル)アラニンエチルエステル：16.1分および(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)アラニンエチルエステル6：23.6分であった。

- 5 反応終了後、酢酸エチル層を、10mLの10% (w/v) 炭酸カリウム水溶液、10mLの1N塩酸、10mLの水、および10mLの飽和食塩水を用いて、この順序で洗浄した。次いで、50℃にて60mmHgの減圧下で酢酸エチルを留去して、無色油状の(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)アラニンエチルエステル6 (1.43g; 収率ほぼ定量的) を得た。得られた(R)-N-(3-クロロプロピル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)アラニンエチルエステル6の分析結果は、以下の通りである。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 7.45-7.30 (5H, m)、5.22-5.10 (2H, m)、4.60-4.30 (1H, m)、4.20-3.90 (2H, m)、3.80-3.52 (3H, m)、3.32-3.20 (1H, m)、2.20-1.90 (2H, m)、1.60-1.45 (3H, m)、1.30-1.10 (3H, m)

15

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 19.8$ (c 1.01, CH₃OH)。

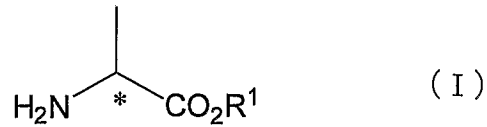
20 産業上の利用可能性

本発明によれば、光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体を工業的に安価かつ効率よく製造することができる。このようにして得られた光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体は、光学活性な環状アミノ酸の合成などに用いられる。

請求の範囲

1. 光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体の製造方法であって、
以下の式 (I) :

5



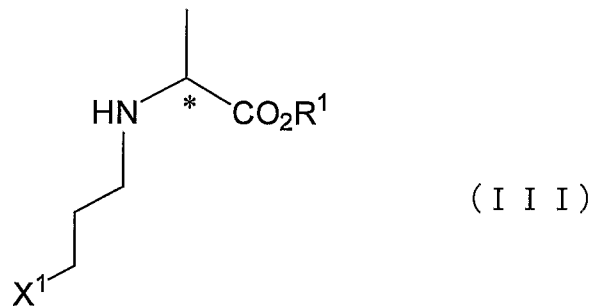
で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩と、以下の式 (I I) :

10



で示されるハロゲン化プロパンとを反応させて、以下の式 (I I I) :

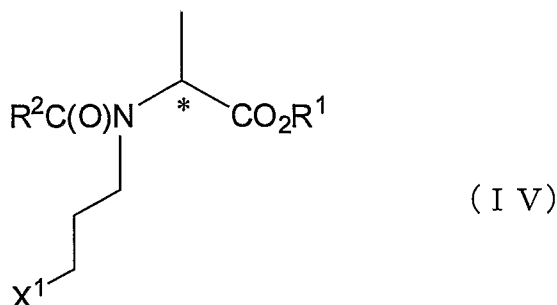
15



20 で示される化合物を得る工程 ; および

該式 (I I I) で示される化合物の窒素原子に保護基を導入して、以下の式 (I V) :

25



5

で示される光学活性なN-(ハロプロピル)アミノ酸誘導体を得る工程；
を包含し、

10 該式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、および式 (I V) で示される化合物において、 X^1 および X^2 は、互いに異なり、かつ塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群から選択される原子であって、 X^2 は X^1 よりも原子番号が大きい原子であり、

R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖の炭素数1から4のアルキル基、あるいはp-ニトロフェニル基であり、

15 R^2 は、フェニル基、メチル基、tert-ブチル基、tert-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、または9-フルオレニルメトキシ基であり、そして

*は不斉炭素を示す、方法。

20 2. 前記式 (I I)、式 (I I I)、および式 (I V) で示される化合物において、 X^1 が塩素原子であり、そして X^2 が臭素原子である、請求項1に記載の方法。

25 3. 前記式 (I I) で示されるハロゲン化プロパンが、前記式 (I) で示される光学活性なアラニンエステル類またはその塩の使用量に対して1.5当量から4.5当量の割合で使用される、請求項1または2に記載の方法。

4. 前記式 (I) で示される光学活性なアラニンエステル類において、 R^1 が、未置換の直鎖の炭素数 1 から 4 のアルキル基である、請求項 1 から 3 のいずれかの項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/02(2006.01)i, C07C227/14(2006.01)i, C07C227/30(2006.01)i,
 C07C229/12(2006.01)i, C07C233/83(2006.01)i, C07C269/04(2006.01)i,
 C07C271/22(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C231/02, C07C227/14, C07C227/30, C07C229/12, C07C233/83, C07C269/04,
 C07C271/22, C07B53/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

Caplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-82572 A (Tosoh Corp.), 31 March, 2005 (31.03.05), Claims; examples (Family: none)	1-4
A	Journal of Organic Chemistry, 1990, Vol.55, No.10, p.3068-3074	1-4
A	Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol.51, No.20, p.3882-3890	1-4
A	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1991, Vol.1, No.9, p.441-444	1-4
A	Journal of the American Chemical Society, 2003, Vol.125, No.43, p.13012-13013	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 June, 2008 (16.06.08)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2008 (01.07.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C231/02(2006.01)i, C07C227/14(2006.01)i, C07C227/30(2006.01)i, C07C229/12(2006.01)i, C07C233/83(2006.01)i, C07C269/04(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C231/02, C07C227/14, C07C227/30, C07C229/12, C07C233/83, C07C269/04, C07C271/22, C07B53/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2005-82572 A (東ソー株式会社) 2005.03.31, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-4
A	Journal of Organic Chemistry, 1990, Vol.55, No.10, p.3068-3074	1-4
A	Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol.51, No.20, p.3882-3890	1-4
A	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1991, Vol.1, No.9, p.441-444	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.06.2008	国際調査報告の発送日 01.07.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福島 芳隆 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 3778

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Journal of the American Chemical Society, 2003, Vol.125, No.43, p. 13012-13013	1-4