

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 203/16

(11) 공개번호 특2002 - 0006703
(43) 공개일자 2002년01월24일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7013241
(22) 출원일자 2001년10월17일
 번역문 제출일자 2001년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/01132
(86) 국제출원출원일자 2001년02월16일

(87) 국제공개번호 WO 2001/60795
(87) 국제공개일자 2001년08월23일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쑈, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장

JP - P - 2000 - 0003
9415
JP - P - 2000 - 0033 2000년02월17일 일본(JP)
4391 2000년11월01일 일본(JP)

(71) 출원인

카네카 코포레이션
후루타 타케시
일본국 오사카 오사카시 기타구 나카노시마 3쵸메 2 - 4

(72) 발명자 스가와라 마사노부
 일본지바현지바시하나미가와꾸하나조노1췁메14방11 - 307고
 후지이아끼오
 일본효고현다까사고시다까사고췁오끼하마마찌4방10 - 13고
 오후로가즈미
 일본효고현고베시니시꾸가꾸엔니시마찌1췁메1반찌노1 - 1303고
 사까야스히로
 일본효고현아까시시오꾸보췁오꾸보1085반찌노3 - 404고
 나가시마노부오
 일본효고현다까사고시니시하따1췁메13방1 - 302고
 이노우에겐지
 일본효고현가꼬가와시가꼬가와췁아와즈82 - 2 - 501
 다께다도시히로
 일본효고현다까사고시이호1췁메3방25 - 이고
 기노시따고이찌
 일본효고현가꼬가와시히가시간끼췁간끼475 - 28
 모로시마다다시
 일본효고현다까사고시다쓰야마1췁메4방33고
 후세요시히데
 일본효고현고베시니시꾸이부끼다이니시마찌4췁메26반찌노13
 우에다야스요시
 일본효고현히메지시아보시꾸와꾸140반찌노15

(74) 대리인 특허법인코리아나

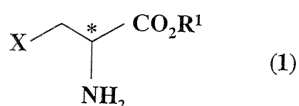
심사청구 : 없음

(54) 광학활성 아미노산 유도체의 제조법

요약

광학활성 3 - 할로알라닌 유도체(1)를 N 보호 →환화, 또는 환화 →N 보호하여, 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기로 보호된 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체(3)를 조제하며, 또한 유기금속시약으로 처리하거나 또는 광학활성인 3 - 할로알라닌 유도체를 N 보호하여, 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기로 보호된 광학활성 N - 보호 - 3 - 할로알라닌 유도체(4)를 조제하고, 또한 유기금속시약으로 처리함으로써 광학활성인 아미노산 유도체를 제조한다.

이 방법에 의하면, 저가의 원료로부터 간편한 조작으로 천연 및 비천연 광학활성 아미노산 유도체를 제조할 수 있다.



(식중, X 는 할로젠 원자를, R¹, R² 는 수소원자등을, * 는 비대칭 탄소를, P¹ 은 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠 술폰기를 나타낸다.)

명세서

기술분야

본 발명은 의약, 농약의 중간체나 생리활성물질 등으로서 유용한 광학활성 아미노산 유도체, 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산, 및 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체, 또한 이들의 염의 제법에 관한 것이다.

배경기술

광학활성인 천연 또는 비천연 아미노산 유도체에는 의약, 농약의 중간체나 생리활성물질 등으로서 유용한 화합물이 다수 알려져 있으며, 그들의 효율적인 제조법의 개발은 지금도 여전히 중요한 과제이다. 유력한 방법의 하나로서, 광학활성인 세린의 β 위치의 OH 기를 활성화하여, 구핵제(求核劑) 또는 친전자제와 반응시키는 방법이 몇가지 보고되어 있다.

예를 들면,

- (1) 광학활성 N - 토실 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체와 트리메틸실릴아세틸렌의 리튬아세틸리드를 반응시키는 방법 (Tetrahedron Lett. 36 권, 151, (1995))
- (2) 광학활성 N - 보호 - 3 - 요드 - 알라닌에스테르와 구핵제의 반응에 의하여 3 위치를 치환하는 방법 (Tetrahedron, 41 권, 1833 (1985))
- (3) 광학활성 N - 보호 - 3 - 요드 - 알라닌에스테르를 유기아연 화합물로 한 후, 구(求)전자시약과 반응시키는 방법 (J. O.C. 57 권, 3397 (1992))
- (4) 세린유도체로부터 β - 락탐 유도체 또는 설파아미데이트 유도체를 제조하여 구핵시약을 반응시키는 방법 (J. Am. Chem. Soc. 107 권, 7105 (1985))
- (5) 세린유도체로부터 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 에스테르를 합성하고, 유기구리시약을 반응시키는 방법 (일본 특허공보 평7 - 252202 호) 등을 들 수 있다.

또한, 아지리딘 - 2 - 카르복실산을 제조하는 방법으로서, 3 - 할로알라닌 또는 그 에스테르, 또는 이들의 광산염을 물 또는 함수 유기용매중, 알칼리금속 또는 알칼리 토류금속의 수산화물, 또는 암모니아수로 처리하는 방법 (일본 공개특허 공보 소60 - 39357 호) 이 알려져 있다.

그러나, 광학활성인 세린의 β 위치의 OH 기를 활성화하고, 구핵제 또는 친전자제와 반응시키는 방법에 있어서, 상기 (1) 의 방법은 대과잉의 금속아세틸리드 시약이 필요하고 또한 수율이 낮으므로, 공업적으로 유리한 방법은 아니다. 또한 다단계에서 기질을 합성할 필요가 있어 번잡하다.

또한, (2) 에서 (5) 의 방법도 모두 다단계에서 기질을 합성할 필요가 있어 번잡하다. 또한, 생성물의 광학순도를 유지하려면 구핵제로서 염기성이 낮은 유기구리시약을 저온에서 반응시킬 필요가 있으며, 또한 부분적인 라세미화를 피할 수 없다. 또한, 관능기 선택성도 불충분하여 에스테르기와도 반응한 생성물이 부생한다.

이상과 같이, 어느 방법도 광학활성 천연 또는 비천연 아미노산 유도체의 공업적 제법으로서는 해결해야 할 과제를 갖고 있어, 고가의 시약 및 번잡한 조작을 필요로 하지 않는 공업적으로 실시가능한 광학활성 천연 또는 비천연 아미노산 유도체의 제조법의 개발이 요망되고 있었다.

또한, 상기 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조법에 관해서는, 그 조작 및 분석법이 상기 공보의 실시예에 기재되어 있으나, 본 발명자들이 적절한 분석법을 확립한 후에 상세히 추가시험한 결과, 기재되어 있는 수율을 얻기는 매우 어려우며, 공업적 규모로 효율적으로 아지리딘 - 2 - 카르복실산을 제조하는데 큰 문제가 있음도 알게 되었다.

발명의 상세한 설명

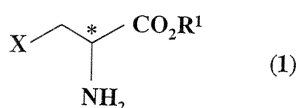
발명의 개시

본 발명자들은 상기를 감안하여, 용이하게 입수가 가능한 광학활성 3-할로알라닌 유도체, 특히 광학활성 3-클로로알라닌 유도체를 원료로 이용하여 효율적으로 광학활성 천연 또는 비천연 아미노산 유도체를 제조하는 방법에 관하여 예의 검토한 결과, 광학활성 3-할로알라닌 유도체, 특히 광학활성 3-클로로알라닌 유도체를 이용하여 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기로 아미노기가 보호된 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체, 또는 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기로 아미노기가 보호된 광학활성 3-할로알라닌 유도체를 경유함으로써, 매우 효율적으로 또한 높은 광학순도로 천연 또는 비천연 아미노산 유도체를 제조할 수 있음을 발견하였다.

또한, 광학활성 3-할로알라닌 유도체, 특히 광학활성 3-클로로알라닌 유도체를 원료로 이용하여, 효율적으로 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체를 제조하는 방법에 관하여 예의 검토한 결과, 광학활성 3-할로알라닌 유도체, 특히 광학활성 3-클로로알라닌 유도체를 이용하여, 소정의 염기성 조건하 반응을 행함으로써, 매우 높은 수율로 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체를 제조할 수 있음도 발견하였다.

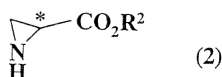
즉, 본 발명은 화학식 (1)

화학식 1



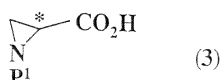
(식중, X 는 할로겐원자를 나타낸다. R¹ 은 수소원자, 또는 -CO₂R¹ 으로 표시되는 구조에 포함됨으로써, 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기를 나타낸다. * 는 비대칭 탄소의 위치를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 3-할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 염기존재하 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해를 함으로써, 화학식 (2)

화학식 2



(식중, * 는 상기와 동일. R² 는 상기 R¹ 과 동일한 의미이다.) 로 표시되는 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체 또는 그의 염을 2 위치의 입체배치를 유지한 채 제조하고, 이어서 아미노기를 보호하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 화학식 (3)

화학식 3



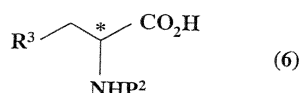
(식중, * 는 상기와 동일. P¹ 은 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 N-보호-아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하고, 또한 화학식 (5)

화학식 5



(식중, R³는 탄소수 1 ~ 30의 치환기를 갖고 있어도 되는 고리형상 또는 비고리형상 알킬기, 탄소수 7 ~ 30의 치환기를 갖고 있어도 되는 아랄킬기, 탄소수 6 ~ 30의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기, 탄소수 2 ~ 30의 치환기를 갖고 있어도 되는 알케닐기, 또는 탄소수 2 ~ 30의 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬닐기를 나타내며, M은 알칼리 금속원자, 알칼리 토류금속원자를 함유하는 원자단, 또는 아연원자를 함유하는 원자단을 나타낸다.)로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈(脫)보호를 행하여 이루어지는 화학식 (6)

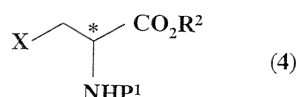
화학식 6



(식중, R^3 및 * 는 상기와 동일. P^2 는 상기 P^1 또는 수소원자를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법이다.

또한, 본 발명은 상기식 (1) 로 표시되는 광학활성 3-할로알라닌 유도체 또는 그의 염의 아미노기를 보호하며, 필요에 따라 에스테르 가수분해를 함으로써, 화학식 (4)

화학식 4

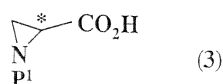


(식중, X 및 * 는 상기와 동일. R²는 상기 R¹과 동일한 의미이다. P¹은 상기식 (3)의 P¹과 동일.)로 표시되는 광학활성 N-보호-3-할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 제조하고, 이것을 염기존재하 분자내 환화시키고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 상기식 (3)으로 표시되는 광학활성 N-보호-아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하고, 다시 이것을 상기식 (5)로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호를 행하여 이루어지는 상기식 (6)으로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법이기도 하다.

또한, 본 발명은 상기식 (1) 로 표시되는 광학활성 3- 할로알라닌 유도체 또는 그의 염의 아미노기를 보호하며, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 화학식 (4) 로 표시되는 광학활성 N- 보호- 3- 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 제조하고, 이것을 상기식 (5) 로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호 및/또는 에스테르 가수분해를 함으로 인한, 상기식 (6) 으로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법이기도 하다.

또한, 본 발명은 상기식 (1) 로 표시되는 광학활성 3- 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 이용하여, 염기존재하, 상기식 (2) 로 표시되는 광학활성 아지리딘 -2- 카르복실산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 방법에 있어서, 염기로서 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리 토류금속 수산화물을 이용하여, 물 존재하, 70 °C 이상의 온도에서 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 광학활성 아지리딘 -2- 카르복실산 유도체 또는 그의 염의 제조법이기도 하며, 또한 본 발명은 상기식 (1) 로 표시되는 광학활성 -3- 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 이용하여, 염기존재하, 상기식 (2) 로 표시되는 광학활성 아지리딘 -2- 카르복실산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 방법에 있어서, 염기로서 아민을 이용하여 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 광학활성 -아지리딘 -2- 카르복실산 유도체 또는 그의 염의 제조법이기도 하다.

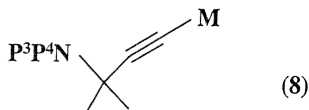
또한 상기식 (3) 으로 표시되는 N- 보호- 아지리딘- 2- 카르복실산 또는 그의 염은 본 발명자들에 의하여 광학활성 아미노산 유도체 제조에 있어서의 유용성이 확인된 신규화합물이다. 즉, 본 발명은 화학식 (3)



(식중, P¹ 은 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기를 나타낸다. * 는 비대칭 탄소의 위치를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 또는 그의 염이기도 하다.

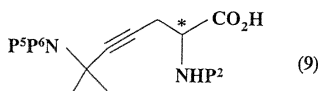
또한 상기식 (3) 으로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 또는 그의 염에, 화학식 (8)

화학식 8



(식중, M 은 알칼리금속, 할로젠화 알칼리금속을 함유하는 원자단, 또는 할로젠화 아연을 함유하는 원자단을 나타낸다. P³ 및 P⁴ 는 독립적으로 수소원자 또는 아미노기의 보호기를 나타내거나, 또는 하나가 되어 아미노기의 보호기를 나타낸다.) 로 표시되는 금속아세틸리드를 반응시켜 생기는 화학식 (9)

화학식 9



(식중, P⁵ 및 P⁶ 은 독립적으로 각각 상기 P³ 및 P⁴ 와 동일한 의미이다. P³ 및 P⁴ 는 독립적으로 수소원자 또는 아미노기의 보호기를 나타내거나, 또는 하나가 되어 아미노기의 보호기를 나타낸다. P² 는 상기 P¹ 또는 수소원자를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염은 천연 또는 비천연 아미노산 유도체를 제조하는데 특히 유용한 신규화합물이다. 즉, 본 발명은 상기식 (9) 로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염이기도 하다.

도면의 간단한 설명

도 1 은 본 발명의 광학활성 아미노산 유도체의 제조법을 개략적으로 나타내는 스킴이다.

발명을 실시하기 위한 최량의 형태

이하에 본 발명을 상세히 설명한다. 본 발명은 도 1 에 개략적으로 나타나 있다.

먼저, 공정 (a) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 식 (1) 로 표시되는 광학활성 3 - 할로알라닌 유도체 (화합물 (1)) 이라고도 칭한다) 또는 그의 염을 염기의 존재하에 분자내 환화하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 2 위치의 입체배치를 유지한 채, 식 (2) 로 표시되는 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 (화합물 (2) 라고도 칭함) 또는 그의 염을 조제한다.

상기 화합물 (1) 에 있어서, X 는 할로젠원자를 나타내며, 예를 들면 구체적으로는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요소원자를 나타내며, 바람직하게는 염소원자이다. 또한 R^1 은 수소원자, 또는 $-CO_2R^1$ 으로 표시되는 구조에 포함됨으로써, 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기를 나타낸다. 상기 1 가 유기기로는, 카르복실기를 보호하는 효과를 갖는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed., JOHN WILEY & SONS 출판 (1991 년) 등에 기재되어 있는 보호기 등에서 선택할 수 있다. 예를 들면, 알킬기, 아릴알킬기 등을 들 수 있는데, 일반적으로는 저급알킬기, 벤질기 등이 바람직하게 이용된다. 특히, 탄소수 1 ~ 4 의 저급알킬기가 바람직하며, 구체적으로는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기 등이 적합하며, 그 중에서도 메틸기, 에틸기가 적합하며, 특히 메틸기가 적합하다.

따라서, 화합물 (1) 로는 예를 들면 L-3-클로로알라닌, D-3-클로로알라닌, L-3-브로모알라닌, D-3-브로모알라닌, L-3-요드알라닌, D-3-요드알라닌 등의 광학활성 3-할로알라닌, 및 이들의 메틸에스테르, 에틸에스테르, n-프로필에스테르, 이소프로필에스테르 등의 탄소수 1 ~ 4 의 저급알킬에스테르 등을 함유하는 알킬에스테르나 벤질에스테르 등을 포함하는 아릴알킬에스테르 등 여러가지 광학활성 3-할로알라닌에스테르를 들 수 있다. 그 중에서도, 바람직하게는 L-3-클로로알라닌이나 그 에스테르 (예를 들면, L-3-클로로알라닌메틸에스테르 등) 이며, 특히 바람직하게는 L-3-클로로알라닌이다.

이들 화합물은 여러가지 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 바람직한 화합물인 L-3-클로로알라닌은 L-세린을 크롤화함으로써 용이하게 제조할 수 있으며 (국제공개공보 WO99/33785 참조), 또한 L-세린을 메틸에스테르화, 이어서 크롤화한 후, 에스테르 가수분해함으로써도 제조할 수 있다. 또한, 바람직한 화합물인 L-3-클로로알라닌메틸에스테르는 L-세린을 크롤화함으로써, L-3-클로로알라닌으로 변환한 후 이것을 메틸에스테르화함으로써 제조할 수 있으며, 또한 L-세린을 메틸에스테르화한 후 크롤화함으로써도 제조할 수 있다.

상기 화합물 (1) 의 염으로는, 특별히 한정되지 않고, 화합물 (1) 이 광학활성 3-할로알라닌인 경우, 즉 식 (1) 에 있어서 R^1 이 수소원자인 경우는 화합물 (1) 과 산과의 염, 또는 화합물 (1) 과 염기와의 염을 이용할 수 있으며, 또한 화합물 (1) 이 광학활성 3-할로알라닌에스테르인 경우, 즉 식 (1) 에 있어서 R^1 이 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우는 화합물 (1) 과 산과의 염을 이용할 수 있다.

상기 화합물 (2) 의 염으로는, 특별히 한정되지 않고, 화합물 (2) 가 광학활성 아지리딘-2-카르복실산인 경우, 즉 식 (2) 에 있어서 R^1 이 수소원자인 경우는 화합물 (2) 와 산과의 염, 또는 화합물 (2) 와 염기와의 염일 수 있으며, 또한 화합물 (2) 가 광학활성 아지리딘-2-카르복실산에스테르인 경우, 즉 식 (2) 에 있어서 R^2 가 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우는 화합물 (2) 와 산과의 염일 수 있다.

상기 화합물 (1) 또는 (2) 와 산과의 염으로는, 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 염산염, 황산염 등의 무기산염 ; 포름산염, 아세트산염, 시트르산염, 말레인산염, 클로로아세트산염, 트리클로로아세트산염, 플루오로아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등의 유기산염을 들 수 있다. 일반적으로, 염산염 등의 무기산염이 적합하게 이용된다.

또한, 상기 화합물 (1) 또는 (2) 와 염기와의 염으로는, 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염 ; 마그네슘염, 칼슘염, 바륨염 등의 알칼리 토류금속염 ; 트리에틸아민염, 디이소프로필에틸아민염, 디시클로헥실아민염, 디이소프로필아민염, 이소프로필아민염, 피리딘염, 아닐린염 등의 아민염 ; 무치환 암모늄염, 테트라부틸암모늄염, 테트라에틸암모늄염, 테트라메틸암모늄염 등의 암모늄염 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 알칼리 금속염, 알칼리 토류금속염이나 아민염이 바람직하며, 특히 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 트리에틸아민염, 디이소프로필에틸아민염, 디이소프로필아민염, 이소프로필아민염 등의 아민염이 바람직하다.

또한, 후술하는 화합물에 있어서도, 그의 염이란 특별히 예고가 없는 한, 상기와 동일한 산과의 염, 또는 염기와의 염을 나타낸다.

화합물 (2) 에 있어서의 염의 종류는 화합물 (1) 에 있어서의 염의 종류와 동일해도 되며, 또한 상이해도 되는데, 본 반응은 염기존재하에 실시되는 점이나 화합물 (2) 가 산성조건에서는 안정성이 저하되는 경향이 있는 점에서, 일반적으로 화합물 (2) 는 상기의 산과의 염이라기 보다는 유리상태이거나, 또는 상기의 염기와의 염인 것이 바람직하다. 그 중에서도, 알칼리 금속염, 알칼리 토류금속염이나 아민염이 바람직하며, 특히 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 트리에틸아민염, 디이소프로필에틸아민염, 디이소프로필아민염, 이소프로필아민염 등의 아민염이 바람직하다.

물론 반응종료후 별도로 산 또는 염기를 사용하여 원하는 염을 형성시키거나, 또는 원하는 염으로 변환할 수 있으며, 또한 유리상태로 변환할 수도 있다.

또한 유리상태란, 이 화합물이 다른 염기성 화합물과 결합해 있지 않으며, 따라서, 이 화합물이 염기와의 염에 있어서 존재하는 금속이온이나 암모늄이온 등의 양이온이 수소이온으로 치환된 상태 또는 물질을 의미한다.

본 공정에 있어서, 환화반응은 염기의 존재하에 행한다. 염기로는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 알칼리금속 수산화물 ; 수산화 마그네슘, 수산화 칼슘, 수산화 바륨 등의 알칼리 토류금속 수산화물 ; 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 알칼리 금속탄산염 ; 수소화 리튬, 수소화 나트륨 등의 알칼리금속 수소화물 ; 리튬메톡시드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 리튬에톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 tert - 부톡시드 등의 금속알콕시드 ; n - 부틸리튬 등의 유기리튬 ; 리튬디이소프로필아미드 등의 유기리튬아미드 ; 마그네슘 디이소프로필아미드 등의 유기마그네슘아미드 ; n - 부틸마그네슘클로리드, tert - 부틸마그네슘클로리드 등의 그리냐르시약(grignard reagent) ; 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디시클로헥실아민, 디이소프로필아민, 디에틸아민, 이소프로필아민, n - 부틸아민, 피리딘, 아닐린 등의 아민 ; 수산화 암모늄 (또는 암모니아), 수산화 테트라부틸암모늄, 수산화 테트라에틸암모늄, 수산화 테트라메틸암모늄 등의 수산화 암모늄염류 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 알칼리금속 수산화물, 알칼리토류금속 수산화물이나 아민이 바람직하며, 특히 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리금속 수산화물, 트리에틸렌아민, 디이소프로필에틸아민, 디이소프로필아민, 이소프로필아민 등의 아민이 바람직하다. 또한 적합한 염기의 종류는 후술하는 반응용매의 종류에 따라 적절히 선택할 수 있다.

염기의 사용량은 사용하는 화합물 (1) 이 유리상태인지, 상기의 염인지에 따라 달라진다. 유리상태의 화합물 (1) 에 대해서는 식 (1) 에 있어서의 R^1 및 식 (2) 에 있어서의 R^2 가 모두 수소원자인 경우에는, 일반적으로 2 당량 이상 사용하는 것이 바람직하며, 또한 R^1 및 R^2 가 모두 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우는, 일반적으로 1 당량 이상 사용하는 것이 바람직하다. 또한 식 (1) 에 있어서의 R^1 이 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기로서, 식 (2) 에 있어서의 R^2 가 수소원자일 때는 일반적으로 2 당량 이상 사용하는 것이 바람직하다. 사용하는 염기량의 상한은 경제성, 다음 반응에 이용할 경우의 정도의 양호함 등을 고려하여, 일반적으로 10 당량 이하이며, 바람직하게는 5 당량 이하이다. 또한 물론, 분자내 환화반응에 더하여, 에스테르 가수분해를 동시에 행하는 경우는 형성한 카르복실기가 1 당량의 염기를 소비하므로, 일반적으로 1 당량 이상 많이 사용하는 것이 적합하다.

사용하는 염기량을 더 구체적으로 설명하면, 예를 들면 유리의 3 - 할로알라닌을 이용하는 경우에는 일반적으로 2 당량 이상이며, 3 - 할로알라닌염산염을 이용하는 경우에는 일반적으로 3 당량 이상이며, 3 - 할로알라닌리튬염을 이용하는 경우에는 1 당량 이상이다. 또한 예를 들면, 유리의 3 - 할로알라닌메틸에스테르를 이용하여 분자내 환화반응을 행하는 경우는 일반적으로 1 당량 이상이며, 3 - 할로알라닌메틸에스테르염산염을 이용하여 분자내 환화반응을 행하는 경우는 일반적으로 2 당량 이상이나, 본 반응에 있어서 에스테르 가수분해도 병행함으로써, 식 (2) 에 있어서 R^2 가 수소원자인 화합물 (2) 를 얻는 때는, 예를 들면 유리의 3 - 할로알라닌메틸에스테르를 이용하는 경우는 일반적으로 2 당량 이상이며, 3 - 할로알라닌메틸에스테르의 염산염을 이용하는 경우는 일반적으로 3 당량 이상이다.

반응은 통상, 용매중에서 행해지며, 수중, 유기용매중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 행할 수 있다. 유기용매로는, 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류 ; 아세토니트릴 등의 니트릴류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류 ; 테트라히드로푸란, 1,2 - 디메톡시에탄, 1,4 - 디옥산, tert - 부틸메틸에테르 등의 에테르류 ; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 염화메틸렌 등의 할로젠화 탄화수소류 ; N,N - 디메틸포름아미드, N - 메틸 - 2 - 피롤리돈 등의 극성 비프로톤용매 등을 들 수 있다. 본 반응은 그 중에서도, 물 존재하에서 실시하는 것이 바람직하다. 따라서, 수중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 행하는 것이 바람직하며, 그 중에서도 수중, 또는 물과 상용성이 있는 유기용매와 물과의 혼합용매중에서 행하는 것이 바람직하다.

반응온도는 일반적으로 0 °C 이상인데, 반응속도의 관점에서, 통상은 20 °C 이상이다. 상한은 그 반응계에 있어서의 용매의 비등점이다.

반응은 시제의 혼합종료후 통상 24 시간 이내, 바람직하게는 10 시간 이내, 더욱 바람직하게는 5 시간 이내에 완료시킬 수 있다.

본 반응에 있어서는 염기성 조건하, 생성한 상기 화합물 (2) 는 안정적이거나, 상기 화합물 (2) 가 생성하는 과정에서, 상기 화합물 (1) 에서 할로젠화 수소가 이탈한 올레핀 화합물 또는 그 유사물 · 유연물(類緣物) 등이 부생(副生)하는 경향이 있다. 이들 부생물의 형성을 최소화하여 화합물 (2) 또는 그의 염의 수율을 최대화하려면, 한정된 반응조건으로 반응을 실시할 필요가 있으며, 특히 이하의 두가지 방법이 적합하다.

방법 1 : 하나는, 염기로서 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리 토류금속 수산화물을 이용하여, 물 존재하, 70 °C 이상에서 반응을 행하는 방법이다. 이 방법에서 이용하는 염기로는, 예를 들면 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 마그네슘, 수산화 칼슘 등을 이용할 수 있는데, 그 중에서도 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 알칼리금속 수산화물이 적합하다. 이들 금속수산화물은 다른 염기 등을 물과 접촉시킴으로써 형성시키면 된다. 반응은 수용액중에서 실시하는 것이 바람직하나, 물론 악영향이 없는 범위에서 유기용매를 함유하고 있어도 된다. 반응시의 농도는 용매에 대한 화합물 (1) 의 농도로서, 통상 10 W/V % 이하인데, 바람직하게는 7.5 W/V % 이하, 특히 5 W/V % 이하가 바람직하다. 반응온도는 통상 70 °C 이상인데, 바람직하게는 80 °C 이상, 더욱 바람직하게는 90 °C 이상이다. 반응온도의 상한은 반응계에 있어서의 비등점이다.

본 방법에 있어서는, 화합물 (1) 또는 그의 염을 신속히 분자내 환화반응에 적합한 상기 염기성 조건하에 두는 것이 바람직하며, 공업적 규모에서의 생산에 있어서는 어느 정도의 조작시간을 요하므로, 상기 염기의 수용액중에 상기 화합물 (1) 또는 그의 염을 첨가하는 것이 바람직하다. 따라서, 가장 간편하고 바람직한 것은 상기 바람직한 온도로 유지한 상기 염기수용액에 상기 화합물 (1) 또는 그의 염을 첨가하는 태양이다. 이 경우, 일반적으로 염기는 처음부터 전량을 첨가해 두는 것이 바람직하다. 필요에 따라, 염기를 분할첨가, 또는 연속첨가할 수도 있으나, 이 경우 통상 화합물 (1) 과 염기와의 상기 바람직한 양비를 유지하는 것이 좋다. 사용하는 알칼리금속 수산화물의 염기량은 R¹가 수소원자인 유리상태의 상기 화합물 (1) 에 대하여 2 당량 이상 4 당량 미만, 일반적으로 2 ~ 3 당량으로 적합하게 반응을 진행시킬 수 있다.

또한, 상기와 같이 반응시의 화합물 (1) 의 농도는 낮은 편이 바람직하나, 이로 인하여, 반드시 반응의 완성시의 화합물 (2) 또는 그의 염의 농도가 제한되는 것은 아니다. 반응종료후, 그 반응액에 화합물 (1) 또는 그의 염, 및 필요에 따라 염기를 첨가하여 반응을 반복함으로써, 화합물 (2) 또는 그의 염의 반응의 완성농도를 높일 수 있다.

방법 2 : 또 다른 방법은 염기로서 상기 아민을 이용하는 방법이다. 아민으로서는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 3 급 아민으로는 트리에틸아민이나 디이소프로필에틸렌아민 등, 2 급 아민으로는 디이소프로필아민이나 디시클로헥실아민 등, 1 급 아민으로는 이소프로필아민이나 부틸아민 등의 아민을 이용하는 것이 적합하며, 일반적으로 지방족 아민이 바람직하게 이용된다. 이들 아민의 사용이 부생물의 형성을 최소화하는데 크게 기여한다. 이 경우는 상기 아민과 상

기 화합물 (1) 또는 그의 염과의 접촉방법은 특별히 제한되지 않는다. 물론 상기 아민은 분할첨가, 또는 연속첨가할 수도 있다. 반응은 상기와 같이 수중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중, 바람직하게는 물과 상용성이 있는 유기용매와 물과의 혼합용매중에서 행하는 것이 적합하다. 반응온도는 통상 20 °C 이상, 바람직하게는 30 °C 이상, 더욱 바람직하게는 40 °C 이상이며, 상한은 반응계에 있어서의 비등점이다. 일반적으로, 50 °C 전후의 온도에서 적합하게 실시할 수 있다. 또한, 반응온도는 특별히 제한되지 않으나, 용매 (바람직하게는 물) 에 대한 화합물 (1) 의 농도로서 통상 50 w/v % 이하이나, 바람직하게는 30 w/v % 이하이며, 특히 20 w/v % 이하이다. 일반적으로 1 ~ 30 w/v %, 바람직하게는 3 ~ 20 w/v % 정도로 실시할 수 있다.

상기 방법 1 은 광학활성 3-할로알라닌 또는 그의 염을 분자내 환화함으로써 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하는 방법, 또는 광학활성 3-할로알라닌에스테르 또는 그의 염을 분자내 환화하는 동시에 에스테르 가수분해도 행하여 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하는 방법으로서 적합하게 사용할 수 있는데, 특히 광학활성 3-할로알라닌 또는 그의 염을 분자내 환화함으로써 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하는 방법으로서 사용되고 있다.

또한, 상기 방법 2 는 광학활성 3-할로알라닌 또는 염을 분자내 환화함으로써 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염을 제조하는 방법으로서 적합하게 사용할 수 있다.

상기 방법 1 및 방법 2 에 의하면, 고수율로 상기 화합물 (2) 또는 그의 염을 제조할 수 있는데, 공업적 규모에서의 제조에 있어서 조작의 유동성, 운전관리의 용이성 및 오작동의 방지 등에 우수하며, 게다가 매우 고수율로 상기 화합물 (2) 또는 그의 염을 제조할 수 있는 등의 관점에서, 특히 방법 2 가 적합하다.

또한, 상기 방법에 의하여 얻어진 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 에스테르 또는 그의 염은, 물론 별도로 상법에 따라, 예를 들면 염기성 조건하, 에스테르 가수분해함으로써 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염으로 유도할 수 있다.

상기 방법으로 얻어진 화합물 (2) 또는 그의 염은 반응액인 채로 다음 공정에 이용해도 되며, 또한 결정으로서 단리하여 다음 공정에 이용해도 된다.

특히, 상기 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 (식 (2) 에 있어서, R²가 수소원자인 화합물 (2)) 은 그 리튬염으로서 물과 상용성이 있는 유기용매와 물의 혼합용매중 (즉, 물을 부용매로 하고, 물과 상용성이 있는 유기용매를 빈용매로 하는 혼합용매중) 에서 결정석출(晶析)함으로써, 상기 리튬염의 결정으로서 적합하게 단리·정제할 수 있다. 이 경우, 예를 들면 상기 방법 1 에 있어서, 염기로서 수산화리튬 등의 염기성 리튬화합물을 이용하여, 반응후 물을 부용매로 하고 물과 상용성이 있는 유기용매를 빈용매로 하여 결정석출하는 것이 바람직하며, 또한 상기 방법 2 에 있어서, 반응후 수산화리튬 등의 염기성 리튬화합물을 첨가함으로써 리튬염을 형성시키고, 필요에 따라 유리 아민을 물과 상용성이 없는 유기용매로 세척한 후, 물을 부용매로 하고 물과 상용성이 있는 유기용매를 빈용매로 하여 결정석출하는 것이 바람직하다.

상기 염기성 리튬화합물로는, 예를 들면 수산화리튬, 탄산리튬, 리튬메톡사이드, 리튬에톡사이드, 수소화리튬 등을 들 수 있는데, 취급의 용이성, 저가인 점 등의 관점에서 바람직하게는 수산화리튬이다.

상기 물과 상용성이 있는 유기용매로는, 구체적으로는 예를 들면 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 트리에틸렌글리콜디메틸에테르, 폴리에틸렌글리콜디메틸에테르, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, t-부탄올, 아세톤 등을 들 수 있는데, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들 중에서는 아세톤, 메탄올, 에탄올이 바람직하며, 그 중에서도 메탄올, 에탄올이 바람직하며, 특히 에탄올이 바람직하다.

상기 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 (식 (2) 에 있어서, R^2 가 수소원자인 화합물 (2)) 의 리튬염은 물에 대한 용해도가 높으므로, 석출량을 증대시키려면 공존하는 수량(水量)을 적게 하고, 상기 물과 상용성이 있는 유기용매와 물과의 용량비를 1 이상으로 하고, 최종냉각온도를 저온, 바람직하게는 10 °C 이하, 더욱 바람직하게는 0 °C 이하로 유지하는 것이 바람직하다.

결정석출에 있어서는, 사전에 불순물제거나 탈색을 목적으로 활성탄 등의 흡착제 처리나 불용물 여과를 행할 수 있다.

석출한 상기 리튬염은 여과, 원심분리 등의 일반적인 고액분리조작을 이용하여 분리하고, 필요에 따라 상압 또는 감압 (진공) 하에 건조할 수 있다.

또한, 아지리딘 - 2 - 카르복실산 (식 (2) 에 있어서, R^2 가 수소원자인 화합물 (2)) 은 산성조건하에서는 반드시 안정적이지는 않으므로, 단리 또는 다음 공정에서의 사용에 있어서 중성에서 염기성, 바람직하게는 염기성에서 취급하는 것이 바람직하다.

다음으로, 공정 (b) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 상기 화합물 (2) 또는 그의 염을 아미노기 보호제와 반응시키고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 식 (3) 으로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 (화합물 (3) 이라고도 칭함) 또는 그의 염을 조제한다.

화합물 (3) 에 있어서, P^1 은 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기를 나타낸다. 구체적으로는, 예를 들면 2 - 니트로벤젠술폰닐기, 4 - 니트로벤젠술폰닐기, 2,4 - 디니트로벤젠술폰닐기를 들 수 있으며, 바람직하게는 2 - 니트로벤젠술폰닐기, 4 - 니트로벤젠술폰닐기이다.

화합물 (3) 의 염은 화합물 (1) 및 (2) 에서 설명한 산과의 염, 또는 염기와의 염으로, 본 공정에 있어서는 화합물 (2) 에 있어서의 염의 종류와 동일해도 되며, 또는 상이해도 된다. 본 공정에서 이용하는 화합물 (2) 의 염으로는, 예를 들면 상기 염기와의 염을 들 수 있으며, 바람직하게는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리금속염이나 트리에틸아민염, 디이소프로필에틸아민염, 디이소프로필아민염, 이소프로필아민염 등의 아민염 등을 들 수 있다.

본 공정에서 사용하는 아미노기 보호제로는 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기를 아미노기로 도입할 수 있는 시약제이면 특별히 한정되지 않으나, 바람직하게는 2 - 니트로벤젠술폰닐클로라이드, 4 - 니트로벤젠술폰닐클로라이드, 2,4 - 디니트로벤젠술폰닐클로라이드를 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는 2 - 니트로벤젠술폰닐클로라이드, 4 - 니트로벤젠술폰닐클로라이드이다.

상기 보호제의 사용량은 화합물 (2) 에 대하여 1 당량 이상이면 되는데, 경제성 등을 고려하여 약 1 당량 사용하는 것이 적합하다.

상기 보호제의 사용에 있어서는, 일반적으로 염기를 병용하는 것이 바람직하다. 염기로는, 특별히 한정되지 않고, 공정 (a) 에서 사용하는 염기와 동일한 염기를 사용할 수 있다. 바람직하게는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리금속 수산화물, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등의 3 급 아민 등의 아민을 이용할 수 있다. 이 경우, 본 반응은 일반적으로 약염기성 조건하에 행하는 것이 바람직하다. pH 를 지표로 하는 경우에는 일반적으로 대략 pH 9 ~ 11 에서 행하는 것이 적합하다.

반응에 필요한 염기의 양은 이용하는 화합물 (2) 가 유리상태인지, 상기와 같은 염인지에 따라 달라지는데, 유리상태의 화합물 (2) 에 대해서는 식 (2) 에 있어서의 R^2 가 수소원자인 경우에는, 일반적으로 2 당량 이상 사용하는 것이 바람직하며, 또한 식 (2) 에 있어서의 R^2 가 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우에 있어서는, 일반적으로 1 당량 이상 사용하는 것이 바람직하다. 사용하는 염기량의 상한은 특별히 제한되지 않으나, 경제성, 다음 공정에 이용할 경우의 정도의 양호함 등을 고려하여, 일반적으로 10 당량 이하이며 통상 5 당량 이하이다. 또한, 물론 에스테르 가수분해를 동시에 행하는 경우에는 형성한 카르복실산이 1 당량의 염기를 소비하므로, 일반적으로 약 1 당량 이상 많이 사용하는 것이 적절하다.

반응은 통상 용매중에서 행해지며, 수중, 유기용매중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 행할 수 있다. 유기용매로는 특별히 제한되지 않으나, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류, 테트라히드로푸란, 1,2 - 디메톡시에탄, 1,4 - 디옥산, tert - 부틸메틸에테르 등의 에테르류, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 염화메틸렌 등의 할로젠화 탄화수소류, N,N - 디메틸포름아미드, N - 메틸 - 2 - 피롤리돈 등의 극성 비프로톤용매 등을 들 수 있다.

본 반응은 수중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 적합하게 실시할 수 있으며, 공정 (a) 에서 얻어진 화합물 (2) 의 반응액을 이용하는 것이 간편하고 적절하다. 그 중에서도, 상기 물과 상용성이 있는 유기용매와 물과의 혼합용매중, 예를 들면 아세톤과 물의 혼합용매중에서 적합하게 실시할 수 있다.

반응온도는 일반적으로 반응계의 응고점 ~ 약 80 °C 에서 실시할 수 있는데, 하한은 통상 - 20 °C, 상한은 통상 50 °C 이하, 수율향상의 관점에서 바람직하게는 20 °C 이하, 더욱 바람직하게는 10 °C 이하, 특히 0 °C 이하가 바람직하다.

반응은 시제의 혼합종료후 통상 10 시간 이내, 바람직하게는 5 시간 이내, 더욱 바람직하게는 3 시간 이내에 완료시킬 수 있다.

또한, 화합물 (2) 에 있어서, R^2 가 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우에 있어서는, 상기 반응과 동시에 에스테르 가수분해를 행해도 되며, 또한 상기 반응후 별도로 통상적인 방법에 따라, 예를 들면 염기성 조건하 에스테르 가수분해함으로써 화합물 (3) 으로 유도해도 된다.

이렇게 하여 생성하는 화합물 (3) 은 상기와 같은 염으로서 취득해도 되며, 또는 아세트산에틸, 톨루엔, 테트라히드로푸란 등의 유기용매를 이용하여, 추출, 농축, 용매치환 등의 단리 (분리) 조작을 행하여, 유리 화합물 (3) 을 함유하는 유기용매의 용액으로서 취득해도 된다. 또한 화합물 (3) 의 상기 단리 (분리) 에 있어서는, 화합물 (3) 의 안정성의 면에서 그 단리 (분리) 조작을 50 °C 이하, 특히 40 °C 이하에서 행하는 것이 바람직하다.

또한 상기 화합물 (3) 은 본 발명자들에 의하여 광학활성 아미노산 유도체의 제조에 있어서의 유용성이 확인된 신규화합물이다.

다음으로, 공정 (c) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 상기 화합물 (1) 또는 그의 염을 아미노기 보호제와 반응시키고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써 식 (4) 로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 3 - 할로알라닌 유도체 (화합물 (4) 라고도 칭함) 또는 그의 염을 조제한다.

화합물 (4) 에 있어서, X 는 화합물 (1) 과 동일하며 R^2 는 화합물 (2) 와 동일하며, 또한 P^1 은 화합물 (3) 과 동일하다.

본 공정에서 사용하는 아미노기 보호제는 공정 (b) 에서 사용하는 것과 동일하다. 보호제의 사용에 있어서는, 일반적으로 염기를 병용하는 것이 바람직하며, 염기로는 공정 (b) 에서 사용하는 것과 동일한 것을 사용할 수 있다. 상기 보호제 및 염기의 사용량도 공정 (b) 와 동일하다.

반응은 통상 용매중에서 행해지며, 수중, 유기용매중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 행할 수 있다. 유기용매로는, 특별히 제한되지 않으나, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류, 테트라히드로푸란, 1,2 - 디메톡시에탄, 1,4 - 디옥산, tert - 부틸메틸에테르 등의 에테르류, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 염화메틸렌 등의 할로젠화 탄화수소류, N,N - 디메틸포름아미드, N - 메틸 - 2 - 피롤리돈 등의 극성 비프로톤 용매 등을 들 수 있다.

반응온도는 일반적으로 반응계의 응고점 ~ 약 80 °C 에서 실시할 수 있는데, 하한은 통상 -20 °C, 상한은 통상 50 °C 이하이나, 수율향상의 관점에서 바람직하게는 20 °C 이하, 더욱 바람직하게는 10 °C 이하, 특히 0 °C 이하가 바람직하다.

반응은 시제의 혼합종료후 통상 10 시간 이내, 바람직하게는 5 시간 이내, 더욱 바람직하게는 3 시간 이내에 완료시킬 수 있다.

또한, 화합물 (1) 에 있어서, 식 (1) 에 있어서의 R^1 이 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우에 있어서는, 상기 반응과 동시에 에스테르 가수분해를 행해도 되며, 또한 상기 반응후 별도로 상법에 따라, 예를 들면 염기성 조건하 에스테르 가수분해함으로써, 식 (4) 에 있어서의 R^2 가 수소원자인 화합물 (4) 로 유도해도 된다.

이렇게 생성되는 화합물 (4) 는 상기과 같은 염으로서 취득해도 되며, 또는 아세트산에틸, 톨루엔, 테트라히드로푸란 등의 유기용매를 이용하여, 추출, 농축, 용매치환 등의 조작을 행하여, 유리 화합물 (4) 를 함유하는 유기용매의 용액으로서 취득해도 된다.

다음으로, 공정 (d) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 상기 화합물 (4) 또는 그의 염을 염기의 존재하에 분자내 환화하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써 상기 화합물 (3) 또는 그의 염을 조제한다.

본 반응은 기본적으로 공정 (a) 와 동일하게 실시할 수 있으며, 반응에 사용하는 염기, 반응용매, 반응온도, 반응시간 등의 제반조건은 기본적으로 공정 (a) 와 동일하다.

또한 화합물 (4) 에 있어서, 식 (4) 에 있어서의 R^2 가 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우에 있어서는, 분자내 환화반응과 동시에 에스테르 가수분해를 행해도 되며, 또한 분자내 환화반응후 별도로 상법에 따라, 예를 들면 염기성 조건하 에스테르 가수분해함으로써, 화합물 (3) 으로 유도해도 된다.

이렇게 생성하는 화합물 (3) 은 상기과 같은 염으로서 취득해도 되며, 또는 아세트산에틸, 톨루엔, 테트라히드로푸란 등의 유기용매를 이용하여, 추출, 농축, 용매치환 등의 조작을 행하여, 유리 화합물 (3) 을 함유하는 유기용매의 용액으로서 취득해도 된다.

다음으로, 공정 (e) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 먼저, 상기 화합물 (3) 또는 그의 염에 R^3M 으로 표시되는 유기금속시약 (5) (화합물 (5) 라고도 칭함) 을 반응시킴으로써, 식 (6) 으로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 (화합물 (6) 이라고도 칭함) 또는 그의 염을 제조한다.

화합물 (5) 에 있어서, R^3 는 탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 고리형상 또는 비고리형상 알킬기, 탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아랄킬기, 탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기, 탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알케닐기, 또는 탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알키닐기를 나타낸다.

탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬기로는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n - 프로필기, 이소프로필기, 2 - (1,3 - 디옥소란 - 2 - 일)에틸기, tert - 부톡시카르보닐메틸기, 에톡시카르보닐메틸기, 메톡시카르보닐메틸기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴킬기로는, 예를 들면 벤질기, p - 메톡시벤질기, 3 - 페닐프로필기, 2 - 페닐프로필기 등을 들 수 있다.

탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기로는, 예를 들면 페닐기, p - 클로로페닐기, p - 플루오로페닐기, p - 메톡시페닐기, 2 - 나프틸기 등을 들 수 있다.

탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알케닐기로는, 예를 들면 비닐기, 알릴기, 크로틸기, 메타릴기, 벤질리덴기 등을 들 수 있다.

탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬닐기로는, 예를 들면 에틸닐기, 프로피닐기, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질)아미노프로피닐기, 3,3 - 디메틸 - 3 - 아미노프로피닐기, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N,N - 디벤질)아미노프로피닐기, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질옥시카르보닐)아미노프로피닐기, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - tert - 부톡시카르보닐메틸)아미노프로피닐기 등을 들 수 있다.

화합물 (5) 에 있어서, M 은 화합물 (5) 로서 구핵반응성을 갖는 금속이면 특별히 한정되지 않으나, 리튬, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속원자 ; 마그네슘 등의 알칼리 토류금속원자를 함유하는 원자단 ; 아연원자를 함유하는 원자단 등을 들 수 있다. 그 중에서도 알칼리 토류금속원자를 함유하는 원자단, 또는 알칼리 금속원자가 바람직하다. 알칼리 토류금속원자를 함유하는 원자단의 경우에는, 예를 들면 마그네슘원자를 함유하는 원자단으로는, MgCl, MgBr 등도 바람직한 구체예에 함유되며, 또한 아연원자를 함유하는 원자단의 경우에는 ZnCl, ZnBr 등도 바람직한 구체예에 포함된다.

화합물 (5) 의 조제방법으로는 화합물 (5) 의 종류에 따라, 예를 들면 일본화학회편 신실험화학강좌 12 권 유기금속화학에 기재되어 있는 바와 같은 통상 알려져 있는 여러가지 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들면 산성 프로톤을 강염기로 뽑아내어 조제하는 방법, 유기할로겐화물과 금속원자와의 반응에 의하여 조제하는 방법 등을 이용할 수 있다.

산성프로톤을 강염기로 뽑아내는 방법에 의하여 조제가 가능한 화합물 (5) 의 구체예로는, 예를 들면 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질)아미노프로피닐리튬, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N,N - 디벤질)아미노프로피닐리튬, 3,3 - 디메틸 - 3 - 아미노프로피닐리튬, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질옥시카르보닐)아미노프로피닐리튬, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - tert - 부톡시카르보닐메틸)아미노프로피닐리튬, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질)아미노프로피닐마그네슘클로라이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N,N - 디벤질)아미노프로피닐마그네슘클로라이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - 아미노프로피닐마그네슘클로라이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질옥시카르보닐)아미노프로피닐마그네슘클로라이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - tert - 부톡시카르보닐메틸)아미노프로피닐마그네슘클로라이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질)아미노프로피닐마그네슘브로마이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N,N - 디벤질)아미노프로피닐마그네슘브로마이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - 아미노프로피닐마그네슘브로마이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질옥시카르보닐)아미노프로피닐마그네슘브로마이드, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - tert - 부톡시카르보닐메틸)아미노프로피닐마그네슘브로마이드 등을 들 수 있다.

상기 화합물은 화합물 (3) 또는 그의 염을 반응시키는 데 있어서, 미리 산성프로톤을 갖는 화합물과 강염기를 반응시켜 조제해도 되며, 또한 반응계중에서 동일하게 조제하여 이용해도 된다.

산성 프로톤을 갖는 화합물로는, 예를 들면 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질)아미노프로톤, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N,N - 디벤질)아미노프로핀, 3,3 - 디메틸 - 3 - 아미노프로핀, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - 벤질옥시카르보닐)아미노프로핀, 3,3 - 디메틸 - 3 - (N - tert - 부톡시카르보닐메틸)아미노프로핀 등을 들 수 있다.

이 경우, 강염기로는 예를 들면 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드, 알칼리금속 수소화물, 유기아연 등을 들 수 있다. 유기리튬으로는, 예를 들면 n - 부틸리튬, sec - 부틸리튬, tert - 부틸리튬 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 n - 부틸리튬이다. 유기리튬아미드로는 예를 들면, 디이소프로필리튬아미드, 리튬헥사메틸디시라지드 등을 들 수 있다. 그리냐르시약으로는 예를 들면, n - 부틸마그네슘클로라이드, n - 부틸마그네슘브로마이드, tert - 부틸마그네슘클로라이드, tert - 부틸마그네슘브로마이드 등을 들 수 있다. 유기마그네슘아미드로는 예를 들면, 클로로마그네슘디이소프로필아미드, 클로로마그네슘헥사메틸디시라지드, 브로모마그네슘디이소프로필아미드, 브로모마그네슘헥사메틸디시라지드 등을 들 수 있다. 알칼리금속 수소화물로는, 예를 들면 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등을 들 수 있다. 상기 강염기중, 특히 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드가 바람직하게 이용된다.

또한, 유기할로젠화물과 금속원자와의 반응에 의하여 조제할 수 있는 화합물 (5) 의 구체예로는, 예를 들면 2 - (1,3 - 디옥소란 - 2 - 일)에틸마그네슘클로라이드, 2 - (1,3 - 디옥소란 - 2 - 일)에틸마그네슘브로마이드, n - 부틸마그네슘클로라이드, 벤질마그네슘클로라이드, n - 부틸마그네슘브로마이드, 벤질마그네슘브로마이드 등의 그리냐르시약 및 브롬화아연아세트산 tert - 부틸 등의 리포머 장착 - 시약 등을 들 수 있다.

이들은 대응하는 유기할로젠화물과 금속과의 반응에 의하여 미리 조제하여 사용해도 되며, 반응계중에서 조제하여 사용해도 된다.

유기할로젠화물로는, 예를 들면 2 - (1,3 - 디옥소란 - 2 - 일)에틸클로라이드, 2 - (1,3 - 디옥소란 - 2 - 일)에틸브로마이드, n - 부틸클로라이드, 브롬화아세트산 tert - 부틸 등을 들 수 있다. 금속으로는 예를 들면, 마그네슘, 아연, 리튬 등을 들 수 있다.

본 공정에 있어서, 화합물 (3) 은 상기한 염 (예를 들면, 염기와 염) 으로서 이용할 수도 있으며, 유리상태 (즉, 화합물 (3) 그 자체) 에서 이용할 수도 있다.

화합물 (3) 의 염으로는, 예를 들면 화합물 (3) 의 금속염이 바람직하며, 예를 들면 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염 ; 마그네슘 등의 알칼리 토류금속염 등의 금속염을 들 수 있다. 알칼리 토류금속의 경우, MgCl, MgBr 등도 바람직한 구체예에 포함된다.

화합물 (3) 이 유리상태인 경우에는 미리 염기를 이용하여 화합물 (3) 과 염기와 염을 조제하고, 그것을 화합물 (5) 로 표시되는 유기금속 화합물과 반응시키거나, 또는 반응계중에 있어서 염기를 이용하여 화합물 (3) 과 염기와 염을 조제하면서 화합물 (5) 와 반응시키거나, 또는 별도로 염기를 이용하는 일 없이 화합물 (5) 를 넉넉하게 이용함으로써 반응계중에서 화합물 (3) 과 염기와 염을 제조하면서 화합물 (5) 와 반응시키는 것이 바람직하다.

염기를 이용할 경우, 염기로는, 특별히 제한되지 않으나, 예를 들면 수산화리튬, 수소화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속 수소화물 ; 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 알칼리금속 탄산염 ; 수산화 마그네슘 등의 알칼리 토류금속 수소화물 ; n - 부틸리튬, sec - 부틸리튬, tert - 부틸리튬 등의 유기리튬 ; 디이소프로필리튬아미드, 리튬헥사메틸디시라지드 등의 유기리튬아미드 ; n - 부틸마그네슘클로라이드, n - 부틸마그네슘브로마이드, tert - 부틸마그네슘클로라이드, tert - 부틸마그네슘브로마이드 등의 그리냐르시약 ; 클로로마그네슘디이소프로필아미드, 클로로마그네슘헥사메틸디시라지드, 브로모마그네슘디이소프로필아미드, 브로모마그네슘헥사메틸디시라지드 등의 유기마그네슘아미드 ; 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 알칼리금속 수소화물 등을 들 수 있다.

상기 염기를 이용할 경우, 염기의 사용량은 화합물 (3) 에 대하여 통상 1 당량 이상이며, 바람직하게는 1 ~ 5 당량, 더욱 바람직하게는 1 ~ 3 당량이다.

화합물 (5) 의 사용량은 화합물 (3) 에 대하여 통상 1 당량 이상이며, 바람직하게는 1 ~ 10 당량, 더욱 바람직하게는 1 ~ 5 당량이다. 염기를 이용하지 않고 화합물 (5) 를 넉넉하게 이용하는 경우에는, 화합물 (5) 의 사용량은 화합물 (3) 에 대하여 바람직하게는 2 ~ 10 당량, 더욱 바람직하게는 2 ~ 5 당량이다.

본 공정에 있어서, 화합물 (3) 을 상기 금속염으로서 이용하는 경우에는 화합물 (5) 의 사용량은 화합물 (3) 에 대하여 통상 1 당량 이상이며, 바람직하게는 1 ~ 10 당량, 더욱 바람직하게는 1 ~ 5 당량이다.

화합물 (3) 또는 그의 염과 화합물 (5) 와의 반응은 통상 유기용매중, 바람직하게는 비프로톤 용매중에서 행해진다. 용매로는 화합물 (5) 의 종류에 따라서도 달라지는데, 예를 들면 테트라히드로푸란, 1,4 - 디옥산, 1,2 - 디메톡시에탄, tert - 부틸메틸에테르, 디이소프로필에테르 등의 에테르류 ; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류 ; 부탄, 펜탄, 헥산, 헵탄 등의 지방족 탄화수소류 ; 염화메틸렌 등의 할로겐화 탄화수소 ; N,N - 디메틸포름아미드, N - 메틸 - 2 - 피롤리돈, 디메틸술폰 등의 극성 비프로톤 용매 등을 들 수 있다.

반응은 통상의 유기금속의 반응에 이용되는 여러가지 방법으로 행할 수 있는데, 예를 들면 상기 용매중 -78 °C ~ 150 °C, 바람직하게는 -50 °C ~ 100 °C 에서, 상기 화합물 (3) 또는 그의 염에 대하여 상기 기재의 당량수의 화합물 (5) 를 혼합하여, 바람직하게는 0.01 ~ 50 시간, 더욱 바람직하게는 0.1 ~ 20 시간 교반하는 등에 의하여 행할 수 있다. 일반적으로, 화합물 (5) 를 함유하는 용매중에 화합물 (3) 또는 그의 염을 첨가하여 반응을 행하는 방법이 적합하다.

화합물 (3) 또는 그의 염과 화합물 (5) 를 반응시킨 후, 필요에 따라 아미노기의 탈보호를 행함으로써, 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 또는 그염을 얻을 수 있다. 따라서, 화합물 (6) 에 있어서 P^2 는 P^1 과 동일하거나, 또는 수소원자이다. 화합물 (6) 의 R^3 는 화합물 (5) 에 있어서의 R^3 와 동일하다. 또한 화합물 (6) 으로는, R^3 가 알케닐기인 경우 (5) 에 있어서 M 이 결합하고 있던 탄소 이외의 부위에서 결합한 것도 포함하는 것이다.

반응후, 필요에 따라 반응액을 그대로 이용하여 화합물 (6) 의 탈보호를 행하고, 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 으로 변환할 수 있는데, 이하와 같은 후처리를 행하여 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기인 화합물 (6) 또는 그의 염으로서 분리할 수도 있다.

예를 들면, 물, 광산 등을 이용하여 반응액을 퀘렌치(quench)한 후, 통상의 추출, 농축, 결정석출 등의 조작에 의하여, 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기인 화합물 (6) 또는 그의 염을 채취할 수 있다. 적합한 방법으로서, 예를 들면 물 및 광산을 이용하여 반응액을 퀘렌치한 후, pH 를 상기 화합물 (6) 의 등전점(等電點)으로 조정하고, 상기 화합물 (6) 을 유리상태로 하여, 아세트산에틸 등의 유기용매로 추출할 수 있다. 또한, 이 추출액으로부터 농축결정석출법, 냉각결정석출법, 또는 헥산, 헵탄, 메틸시클로헥산 등의 지방족 탄화수소 등의 빈용매와 혼합함으로써 결정석출하는 방법 등을 (필요에 따라 적절히 조합하여) 이용하여, 상기 화합물 (6) 을 유리상태의 결정으로서 채취해도 된다. 또한, 예를 들면 물로 반응액을 퀘렌치한 후, 염기성 조건하 수상으로 상기 화합물 (6) 을 그의 염 (바람직하게는 리튬염) 으로서 추출할 수 있다. 또한 이 추출액에 물과 상용가능한 유기용매를 혼합하여 결정석출함으로써 상기 염으로서 채취해도 된다.

또한, 더 적합한 방법으로는, 예를 들면 물로 반응액을 퀘렌치한 후, 염기성 조건하 수상으로 상기 화합물 (6) 을 그의 염으로서 추출하고, 이 추출액, 즉 상기 화합물 (6) 의 염을 함유하는 수용액을 산으로 중화결정석출함으로써, 상기 화합물 (6) 을 유리상태의 결정으로서 채취하는 방법을 들 수 있다. 이 경우, 중화결정석출에 제공하는 화합물 (6) 의 염은 알칼리 금속염인 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 리튬염이다. 산으로는 무기산이 적합하며, 바람직하게는 할로겐화 수소산, 더욱 바람직하게는 염화수소 (염산을 포함) 이다. 화합물 (6) 의 리튬염은 상기 산을 이용하여 중화함으로써, 유기용매 및 물에 가용성인 염 (예를 들면, 염화리튬 등의 할로겐화 리튬) 과 유리상태의 화합물 (6) 으로 변환되므로, 수증 또는 물과 상용성이 있는 유기용매와 물의 혼합용매중, 중화에 의하여 생긴 상기 가용성 염을 용해시키는 동시에 유리 화합물 (6) 을 결정으로서 정제·단리할 수 있다. 수량(收量)의 향상 및/또는 공존하는 유기불순물을 제거하는 관점에서는, 물과 상용성이 있는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 결정석출을 행하는 것이 바람직하다.

상기 물과 상용성이 있는 유기용매로는, 구체적으로는 예를 들면 1,2 - 디메톡시에탄, 1,4 - 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 트리에틸렌글리콜디메틸에테르, 폴리에틸렌글리콜디메틸에테르, 아세토니트릴, 메탄올,

에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, t-부탄올, 아세톤 등을 들 수 있는데, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들중에서는 아세톤 또는 메탄올, 에탄올 등의 탄소수 1 ~ 4 의 저급 알콜이 바람직하게 이용된다. 그 중에서도 불순물제거의 관점에서 탄소수 1 ~ 4 의 저급 알콜이 바람직하며, 그 중에서도 메탄올, 에탄올이 바람직하며, 특히 메탄올이 바람직하다.

상기 화합물 (6) 또는 그의 염은 석출량을 증대시키려면, 공존하는 수량을 적게 하고, 최종냉각온도를 저온, 바람직하게는 20 °C 이하, 더욱 바람직하게는 10°C 이하로 유지하는 것이 바람직하다.

결정석출시에는, 미리 불순물제거나 탈색을 목적으로 활성탄 등의 흡착제 처리나 불용물 여과를 행할 수 있다.

석출한 결정은 여과, 원심분리 등의 일반적인 고액분리조작을 이용하여 분리하고, 필요에 따라 상압 또는 감압 (진공) 하에서 건조시킬 수 있다.

또한, 잉여 화합물 (5) 는 식 (5) 에 있어서의 M 이 수소원자인 화합물로 변환후, 필요에 따라 추출·세척·농축·탈수 등의 조작을 거쳐 화합물 (5) 의 조제를 위하여 재이용할 수 있다.

이렇게 얻어진 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기인 화합물 (6) 또는 그의 염은 보호기 (즉, 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기) 를 가진 채로 다음 공정에 이용해도 되고, 탈보호해도 된다. 탈보호의 방법은 통상, 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기의 탈보호에 이용되는 방법이면 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 식 (7) 로 표시되는 티올화합물 (티올화합물 (7) 이라고도 칭함) 을 이용하여 행할 수 있다.

티올화합물 (7) 에 있어서, R^4 는 탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬기, 탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아랄킬기, 또는 탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기로 표시된다. 탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬기로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 헥실기 등을 들 수 있다. 탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아랄킬기로는, 벤질기, p-메톡시벤질기, 3-페닐프로필기, 2-페닐프로필기 등을 들 수 있다. 탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기로는 페닐기, 4-트리플기, 3-트리플기, 2-트리플기, 4-클로로페닐기, 2-클로로페닐기, 4-플루오로페닐기, 4-메톡시페닐기, 2-나프틸기 등을 들 수 있다. 상기 티올화합물로는, 구체적으로는 에탄티올, 1-부탄티올, 헥산티올, 티오펜올, 4-톨루엔티올, 3-톨루엔티올, 2-톨루엔티올, 4-클로로벤젠티올, 2-클로로벤젠티올, 메르캅토아세트산 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 티오펜올이다.

티올화합물 (7) 을 이용하는 탈보호반응에는 통상 염기가 필요하며, 염기로는, 특별히 한정되지 않으나, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 알칼리금속 탄산염; 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 알칼리금속 수산화물; 수산화 마그네슘, 수산화 칼슘, 수산화 바륨 등의 알칼리 토류금속 수산화물; 수산화 테트라에틸암모늄, 수산화 테트라부틸암모늄, 수산화 암모늄 등의 수산화 암모늄염류; 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 아민류, 리튬메톡시드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 리튬에톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등의 금속 알콕시드 등을 들 수 있다. 바람직하게는 탄산 리튬, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨 등의 알칼리금속 탄산염; 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 알칼리금속 수산화물; 리튬메톡시드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 리튬에톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등의 금속알콕시드 등을 들 수 있다.

반응은 일반적으로, 수중, 유기용매중, 또는 유기용매와 물의 혼합용매중에서 행할 수 있다. 유기용매로는 특별히 제한되지 않으나, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, tert-부틸메틸에테르 등의 에테르류, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 염화메틸렌 등의 할로겐화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 극성 비프로톤 용매 등을 들 수 있다.

반응은 통상 염기를 화합물 (6) 에 대하여, 예를 들면 1 ~ 20 당량, 바람직하게는 1 ~ 5 당량 사용하며, 티올화합물 (7) 을 화합물 (6) 에 대하여, 예를 들면 1 ~ 20 당량, 바람직하게는 1 ~ 5 당량, 더욱 바람직하게는 1 ~ 3 당량 사용하고, 상기 용매중, 예를 들면 0 °C 에서 반응계의 비등점까지의 범위, 바람직하게는 20 °C 이상, 더욱 바람직하게는 40 °C 이상에서 행할 수 있다.

또한, 본 발명자들은 적합한 탈보호방법에 관하여 다시 예의검토한 결과, 놀랍게도 나트륨메톡시드 등의 금속 알콕시드 (특히 바람직하게는, 알칼리 금속의 알콕시드) 를 이용하면 상기 티올화합물 (7) 을 이용하지 않아도 탈보호할 수 있음을 발견하였다. 이 금속 알콕시드에 의한 신규한 탈보호반응은 악취 등의 면에서 큰 문제가 있는 티올화합물의 사용을 회피할 수 있으므로, 작업환경의 개선, 폐기물처리의 부하의 경감, 고품질화 등, 공업적 규모에서의 생산에 있어서 매우 큰 이점을 제공한다.

금속 알콕시드에 의한 탈보호반응은 일반적으로 유기용매중에서 적합하게 실시할 수 있다. 유기용매로는 티올화합물에 의한 탈보호의 경우와 동일한 유기용매를 들 수 있는데, 특히 테트라히드로푸란, 1,2- 디메톡시에탄 등의 에테르류 및 /또는 메탄올, 에탄올 등의 알콜류의 공존하에 실시하는 것이 바람직하다.

또한 상기 금속 알콕시드에 의한 탈보호반응은 통상 상기 금속 알콕시드를 화합물 (6) 에 대하여, 예를 들면 1 ~ 20 당량, 바람직하게는 1 ~ 5 당량, 더욱 바람직하게는 1 ~ 3 당량 사용하고, 상기 바람직한 용매중 예를 들면, 0 °C 에서 반응계의 비등점까지의 범위, 바람직하게는 20 °C 이상, 더욱 바람직하게는 40 °C 이상에서 행할 수 있다.

이렇게 생성하는 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 또는 그의 염은 일반적으로 수용성이 높고, 또한 유기용매로 추출하기 어려우므로, 결정으로서 채취하기가 특히 어려운 화합물이다. 이 화합물은 이온교환수지를 이용한 칼럼에 의하여 취득해도 되나, 이하의 방법에 의하여 결정으로 채취하는 것이 적합하다.

탈보호반응후, 상기 염기 또는 금속 알콕시드는 예를 들면, 염화수소나 염산 등의 할로젠화 수소산을 이용하여 중화함으로써 유기용매 및 물에 가용성인 염 (예를 들면, 염화리튬 등의 할로젠화 리튬) 으로 변환되므로, 일반적으로 물과 상용성이 있는 유기용매와 물의 혼합용매중에서, 즉 물을 부(富)용매로 하고 물과 상용성이 있는 유기용매를 빈(貧)용매로 하여, 중화에 의하여 생긴 상기 가용성 염을 용해시키는 동시에, 상기 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 을 유리상태, 또는 산과의 염으로서 석출시킬 수 있다. 이 경우, 상기 화합물 (6) 의 등전점 부근에 있어서 석출시키는 것이 바람직하다.

그러나, 본 발명자들이 더 적합한 결정석출법을 예의검토한 결과, 상기 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 을 예를 들면, 리튬염 등의 알칼리 금속염으로서 수용액중으로부터 석출시키는 것이 불순물의 제거율을 향상시키기 위하여 바람직하며, 또한 할로젠화 알칼리 금속염류 (예를 들면, 염화리튬 등의 할로젠화 리튬 등) 를 이용하여 염석하는 것이 고품질로 양호한 수량으로 취득하기 위하여 특히 바람직함을 발견하였다. 이 경우, 또한 필요에 따라 물과 상용 가능한 유기용매를 공존시켜 수량이나 품질을 높일 수도 있다.

상기 물과 상용성이 있는 유기용매로는, 구체적으로는 예를 들면 1,2- 디메톡시에탄, 1,4- 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 트리에틸렌글리콜디메틸에테르, 폴리에틸렌글리콜디메틸에테르, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, n- 프로판올, 이소프로판올, t- 부탄올, 아세톤 등을 들 수 있는데, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들중에서는, 아세톤 또는 탄소수 1 ~ 4 의 저급 알콜이 바람직하며, 그 중에서도 아세톤이 바람직하다.

상기 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 또는 그의 염 (바람직하게는 산과의 염 또는 염기와 염) 은 물에 대한 용해도가 높으므로, 석출량을 증대시키려면 공존하는 수량을 적게 하고 (화합물 (6) 에 대한 수량을 통상 10 배 중량 이하, 바람직하게는 7 배 중량 이하, 더욱 바람직하게는 5 배 중량 이하로 하는 것이 바람직하다), 상기 물과 상용성이 있는 유기용매의 물에 대한 용량비를 높이며 (통상 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 더욱 바람직하게는 5 이상으로 하는 것이 바람직하다), 최종냉각온도를 저온, 바람직하게는 20 °C 이하, 더욱 바람직하게는 10 °C 이하로 유지하거나, 또는 별도로 염화리튬 등의 염석효과가 있는 염류를 추가하는 것이 바람직하다.

결정석출에 있어서는, 미리 바람직하지 않은 불순물의 제거나 탈색을 목적으로, 활성탄 등의 흡착제 처리나 불용물 여과를 행할 수 있으며, 또한 상기 식 (6) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (6) 또는 그의 염을 함유하는 수용액을 산성 또는 염기성 조건하, 톨루엔, 아세트산에틸 등의 유기용매로 세척할 수 있다.

석출한 결정은 여과, 원심분리 등의 일반적인 고액분리조작을 이용하여 분리하고, 필요에 따라 상압 또는 감압 (진공) 하에 건조할 수 있다.

또한, 본 공정에 있어서 화합물 (5) 로서 식 (8) 로 표시되는 금속아세틸리드 (금속아세틸리드 (8) 라고도 칭함) 를 이용한 경우, 생성하는 식 (9) 로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체는 의약품중간체로서 매우 유용한 신규물질이므로, 이하에 상세히 설명한다.

금속아세틸리드 (8) 에 있어서, P^3 , P^4 는 독립적으로 수소원자 또는 아미노기의 보호기를 나타내거나, 또는 하나가 되어 아미노기의 보호기를 나타낸다. 아미노기의 보호기로는, 통상 아미노기의 보호기로 이용되는 보호기이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed., JOHN WILEY & SONS 출판 (1991 년) 등에 기재되어 있는 보호기 등에서 선택할 수 있다.

P^3 , P^4 의 구체예로는, 예를 들면 P^3 , P^4 가 모두 벤질기인 경우, P^3 , P^4 가 모두 수소원자인 경우, P^3 가 수소원자이고 P^4 가 벤질기, 벤질옥시카르보닐기, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 알릴옥시카르보닐기, 아세틸기, 벤조일기, 클로로아세틸기, p-톨루엔술폰닐기, 벤젠술폰닐기, 2-니트로벤젠술폰닐기, 4-니트로벤젠술폰닐기, tert-부톡시카르보닐메틸기, 에톡시카르보닐메틸기, 메톡시카르보닐메틸기 중 어느 하나인 경우, 또는 P^3 , P^4 가 하나가 되어 프탈로일기 등인 경우 등을 들 수 있다. 바람직하게는 P^3 가 수소원자이고 P^4 가 벤질기 또는 벤질옥시카르보닐기인 경우, P^3 , P^4 가 모두 벤질기인 경우, 또는 P^3 , P^4 가 모두 수소원자인 경우 등을 들 수 있다.

또한, 금속아세틸리드 (8) 에 있어서, M 은 화합물 (5) 에 있어서의 M 과 동일하며, 바람직하게는 리튬, 마그네슘이다.

금속아세틸리드 (8) 는 식 (10) 으로 표시되는 3,3-디메틸프로필갈아민 또는 그 보호체 (화합물 (10) 이라고도 칭함) 를 강염기, 예를 들면 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드중 적어도 하나로 처리함으로써 조제할 수 있다. 화합물 (10) 에 있어서, P^3 , P^4 는 화합물 (8) 과 동일하다.

유기리튬으로는, 예를 들면 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 n-부틸리튬이다. 유기리튬아미드로는, 예를 들면 디이소프로필리튬아미드, 리튬헥사메틸디시라지드 등을 들 수 있다. 그리냐르시약으로는, 예를 들면 n-부틸마그네슘클로라이드, n-부틸마그네슘브로마이드, tert-부틸마그네슘클로라이드, tert-부틸마그네슘브로마이드 등을 들 수 있다. 유기마그네슘아미드로는, 예를 들면 클로로마그네슘디이소프로필아미드, 클로로마그네슘헥사메틸디시라지드, 브로모마그네슘디이소프로필아미드, 브로모마그네슘헥사메틸디시라지드 등을 들 수 있다.

화합물 (9) 에 있어서, P^2 는 상기 P^1 또는 수소원자를 나타낸다.

화합물 (3) 또는 그의 염과 화합물 (8) 의 반응에 이용하는 용매, 시제량, 반응방법, 후처리법 등의 제반 조건은 화합물 (3) 또는 그의 염과 화합물 (5) 의 반응에 관한 기재와 동일하다. 상기 방법으로 화합물 (3) 또는 염과 화합물 (8) 을 반응시킨 후 필요에 따라 탈보호함으로써, 식 (9) 에 있어서의 P^2 가 수소원자인 화합물 (9) 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 탈보호의 방법은 상기 화합물 (6) 또는 그의 염의 경우와 동일하다.

다음으로, 공정 (f) 에 관하여 설명한다.

본 공정에서는 상기 화합물 (4) 또는 그의 염을 화합물 (5) 와 반응시킨 후, 필요에 따라 아미노기의 탈보호 및/또는 에스테르 가수분해를 행함으로써 화합물 (6) 또는 그의 염을 제조한다.

반응방법은 공정 (e) 와 동일한 방법을 이용할 수 있다.

즉, 본 공정에 있어서 화합물 (4) 는 상기 염 (예를 들면, 염기와의 염) 으로서 이용할 수도 있고, 유리상태 (즉, 화합물 (4) 그 자체) 에서 이용할 수도 있다.

화합물 (4) 의 염으로는, 예를 들면 화합물 (4) 의 금속염이 바람직하다. 예를 들면, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염 ; 마그네슘 등의 알칼리 토류금속염 등의 금속염을 들 수 있다. 알칼리 토류금속의 경우, 상기와 같이 Mg Cl, MgBr 등도 바람직한 구체예에 포함된다.

화합물 (4) 가 유리상태인 경우에는, 미리 염기를 이용하여 화합물 (4) 와 염기와의 염을 조제하고, 그것을 화합물 (5) 와 반응시키거나, 또는 반응계중에 있어서 염기를 이용하여 화합물 (3) 과 염기와의 염을 조제하면서 화합물 (5) 와 반응시키거나, 또는 별도로 염기를 이용하는 일 없이 화합물 (5) 를 넉넉하게 이용함으로써 반응계중에서 화합물 (4) 와 염기와의 염을 조제하면서 화합물 (5) 와 반응시키는 것이 바람직하다.

단, 공정 (e) 와는 달리, 화합물 (4) 의 아미노기 (질소원자) 상의 수소원자가 화합물 (5) 및/또는 염기를 소비하므로, 화합물 (5) 및/또는 염기의 화합물 (4) 에 대한 사용량은 공정 (e) 에 있어서의 화합물 (3) 에 대한 염기 및/또는 화합물 (5) 이 사용량보다 1 당량 이상 많게 이용하는 것이 바람직하다.

또한, 본 공정에 있어서, 화합물 (5) 로서 금속아세틸리드 (8) 을 이용함으로써 화합물 (9) 를 얻을 수 있다. 그 상세는 화합물 (3) 대신 화합물 (4) 를 이용하는 점 및 화합물 (4) 에 대하여 화합물 (5) 나 염기의 당량수를 1 당량 이상 많게 이용하는 점 이외는, 상기 화합물 (3) 과 화합물 (8) 과의 반응과 본질적으로 동일하나, 식 (4) 에 있어서의 R^2 가 $-CO_2R^2$ 로 표시되는 구조에 포함되므로, 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1 가 유기기인 경우에 있어서는, 별도 상법에 따라서, 예를 들면 염기성 또는 산성 조건하 에스테르 가수분해함으로써 화합물 (9) 를 얻을 수 있다.

이상에 기재한 본 발명의 방법을 이용하면, 예를 들면 L - 세린으로부터 용이하게 얻어지는 L - 클로로알라닌 또는 L - 클로로알라닌메틸에스테르를 출발원료로 이용하여, 의약, 농약의 중간체나 생리활성물질 등으로서 유용한 천연 또는 비천연 광학활성 아미노산 유도체를 효율적으로 제조할 수 있다. 또한, 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산이나 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체도 효율적으로 제조할 수 있다.

실시예

이하에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하는데, 본 발명은 이들 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

실시예 1 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

30 wt % 수산화나트륨 수용액 32.4 g (243 mmol) 및 순수(純水) 268 ml 의 혼합액을 90 °C 로 가온하였다. 이 용액에 (S) - 3 - 클로로알라닌 15.0 g (121 mmol) 을 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 90 °C 에서 10 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 9.21 g (106 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 87 %).

실시예 2 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

90 °C 로 가온한 0.8095 N 의 수산화나트륨 수용액 20 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고 90 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 599 mg (6.881 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 85 %).

실시예 3 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

90 °C 로 가온한 0.8095 N 의 수산화나트륨 수용액 14.3 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고 90 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 578 mg (6.638 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 82 %).

실시예 4 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

90 °C 로 가온한 0.8095 N 의 수산화나트륨 수용액 10 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고, 90 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 549 mg (6.314 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 78 %).

실시예 5 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

70 °C 로 가온한 0.8095 N 의 수산화나트륨 수용액 20 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고 70 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 571 mg (6.557 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 81 %).

실시예 6 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

수산화마그네슘 472 mg (8.095 mmol) 과 순수 20 ml 의 혼합물을 90 °C 로 가온한 후, (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 일괄첨가하였다. 90 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 296 mg (3.400 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 42 %).

실시예 7 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

수산화마그네슘 0.600 g (8.095 mmol) 과 순수 20 ml 의 혼합물을 90 °C 로 가온한 후, (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 일괄첨가하였다. 90 °C 에서 30 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 336 mg (3.858 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 47 %).

실시예 8 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

90 °C 로 가온한 1.2143 N 의 수산화나트륨 수용액 20 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌메틸에스테르염산염 1.408 g (8.095 mmol) 을 일괄첨가하였다. 90 °C 에서 10 분간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 268 mg (3.076 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 38 %).

실시예 9 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

(S) - 3 - 클로로알라닌 15.0 g (121 mmol) 과 순수 295 ml 를 혼합하고, 내온 10 °C 로 냉각하였다. 트리에틸아민 38.0 g (376 mmol) 을 내온 10 °C 에서 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가종료후 약 10 °C/hr 의 승온속도로 내온 50 °C 로 가온하였다. 내온 50 °C 하, (S) - 3 - 클로로알라닌의 잔존율이 1 % 이하가 될 때까지 (약 3 시간) 반응을 행한 후, 내온 5 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 10.01 g (115 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 95 %).

실시예 10 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

순수 30 ml 및 트리에틸아민 4.90 g (48.4 mmol) 의 혼합물을 50 °C 로 가온하였다. 이 용액에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.50 g (12.1 mmol) 을 30 분에 걸쳐 첨가하고 50 °C 에서 3 시간 교반한 후, 내온 10 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 1.00 g (11.5 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 95 %).

실시예 11 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

순수 7.5 ml 및 트리에틸아민 4.90 g (48.4 mmol) 의 혼합물을 50 °C 로 가온하였다. 이 용액에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.50 g (12.1 mmol) 을 일괄첨가하고 50 °C 에서 3 시간 교반한 후, 내온 10 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 0.97 g (11.1 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 92 %).

실시예 12 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

순수 30 ml 및 디이소프로필아민 2.45 g (24.2 mmol) 의 혼합물을 50 °C 로 가온하였다. 이 용액에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.50 g (12.1 mmol) 을 일괄첨가하고 50 °C 에서 3 시간 교반한 후, 내온 10 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 0.906 g (10.41 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 86 %).

실시예 13 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

순수 30 ml 및 이소프로필아민 2.45 g (24.2 mmol) 의 혼합물을 50 °C 로 가온하였다. 이 용액에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.50 g (12.1 mmol) 을 일괄첨가하고 50 °C 에서 3 시간 교반한 후, 내온 10 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 1.001 g (11.50 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 95 %).

실시예 14 : (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

(S) - 3 - 클로로알라닌 200 mg (1.62 mmol) 을 물 4.0 ml 에 용해하고, 수산화나트륨 1 수화물 136 mg (3.24 mmol) 을 첨가한 후, 서서히 50 °C 로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응용기를 냉각하고, 내온 5 °C 에서 아세톤 6.4 ml, 2 - 니트로벤젠술포닐클로리드 431 mg (1.94 mmol) 및 수산화리튬 1 수화물 68 mg (1.62 mmol) 을 순차적으로 첨가하였다. 1 시간 후, 아세트산에틸 30 ml 을 첨가하고, 추가로 6 N 염산을 pH 2.0 이 되도록 첨가하여 분액하여 유기층을 취득하였다. 수층을 아세트산에틸 50 ml 로 2 회 추출하여 유기층을 취득하였다. 얻어진 유기층을 혼합하고, 물 50 ml, 포화식염수 50 ml 로 순서대로 세척, 무수황산나트륨으로 건조, 여과 후, 용매를 감압하 증류제거하여 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산을 265 mg 얻었다 (수율 60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=4.4$, 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.23-8.27 (m, 1H)

실시예 15 : (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

실시예 1 에서 얻어진 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 10.01 g (115 mmol) 을 함유하는 반응액을 2 °C 로 냉각하고, 내온 2 ~ 5 °C 하 아세톤 255 ml 를 첨가하였다. 이 용액을 내온 -5 °C ~ 0 °C 로 유지하면서, 2 - 니트로벤젠술포닐 클로리드 26.9 g (121 mmol) 및 아세톤 67 ml 의 혼합용액을 신속히 첨가하고, 그 상태에서 다시 2 시간 반응을 계속하였다. 이 반응액은 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 29.7 g (109 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 95 %).

이 반응액에 내온 3 °C 에서 농염산 1.1 g 을 첨가하여 pH 7.0 으로 조정한 후, 내온 5 °C 하 톨루엔 270 ml 로 4 회 세척하였다. 다시 내온 5 °C 하, 아세트산에틸 330 ml 를 첨가하고 농염산 3.5 g 을 첨가하여 pH 3.5 로 조정하였다. 내온 5 °C 하 분액하여 유기층을 취득하고, 다시 수층을 내온 5 °C 하 아세트산에틸 270 ml 로 추출하였다. 유기층을

혼합하고, 내온 5 °C 하 10 % 식염수 100 ml 로 2 회 세척하였다. 얻어진 유기층을 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 농도가 50 wt% 가 될 때까지 감압농축 (내온 30 °C 이하) 하고, 다시 THF 119 ml 및 톨루엔 174 ml 를 첨가하여 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 농도가 50 wt% 가 될 때까지 감압농축 (내온 30 °C 이하) 하였다. 얻어진 농축액은 아세트산에틸 함량 0.1 wt% 미만, 수분 0.1 wt% 미만으로, (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 28.3 g (104 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 90 %).

실시예 16 : (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

실시예 1 에서 얻어진 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 9.21 g (106 mmol) 을 함유하는 반응액을 2 °C 로 냉각하고, 내온 2 ~ 5 °C 하 아세톤 150 ml 를 첨가하였다. 이 용액을 내온 - 6 °C ~ - 2 °C 로 유지하면서, 2 - 니트로벤젠술포닐 클로리드 26.9 g (121 mmol) 및 아세톤 50 ml 의 혼합용액을 1 시간에 걸쳐 첨가하고, 그 상태에서 다시 2 시간 반응을 계속하였다. 반응중에는 30 wt% 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 반응계중의 pH 를 10.0 ~ 10.5 로 유지하였다. 얻어진 반응액은 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 26.9 g (99 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 93 %).

실시예 17 : (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술포나미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

N,N - 디벤질 - 1,1 - 디메틸프로필길아민 3.50 g (12.6 mmol) 을 테트라히드로푸란 (이하, THF 라 기재함) 50 ml 에 용해시키고, - 78 °C 에서 n - 부틸리튬/헥산용액 9.2 ml (1.54 M, 14.0 mmol) 을 5 분에 걸쳐 적하하였다. 0 °C 에서 1 시간 교반한 후, 실시예 14 에 따라 합성한 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 1.15 g (4.2 mmol) 의 THF 10 ml 용액을 0 °C 에서 첨가하였다. 그 온도에서 2 시간 교반후, 포화염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 농염산으로 pH 1.5 로 조정후, 아세트산에틸로 추출을 3 회 반복하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조, 여과후, 용매를 감압 증류제거하여 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술포나미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산을 4.3 g 얻었다. HPLC 분석 (YMC ProC18, KH₂PO₄, H₃PO₄ buffer (pH 2.5)/아세토니트릴 = 4/6, 1.0 ml/min, 유지시간 5.8 min) 에 의하여 순도 24 %, 수율 47 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 6H), 2.86 (dd, J=16.6, 4.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=16.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 10H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H)

이것을 트리메틸실릴디아조메탄으로 처리하고 메틸에스테르로서 HPLC 분석한 결과, 광학순도는 98 % ee (다이셀사 제조 chiralpak AS, 헥산/이소프로판올 9/1, 유속 1.5 ml/min, (R) 체의 유지시간 9.6 min, (S) 체의 유지시간 11.2 min) 이었다.

실시예 18 : (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술포나미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

N,N-디벤질-1,1-디메틸프로필길아민 10.1 g (38.2 mmol, 2.2 등량) 을 THF 40 ml 에 용해시키고, -10 °C 에서 n-부틸리튬 (헥산용액) 25.5 ml (1.5 M, 38.3 mmol, 2.2 등량) 을 10 분에 걸쳐 적하하고, 다시 -10 °C 에서 1 시간 교반하여 아세틸리드 용액을 조제하였다. 별도의 반응용기에 (S)-N-2-니트로벤젠술포닐-아지리딘-2-카르복실산 4.81 g (17.4 mmol) 의 THF 용액 50 ml 를 넣고 -10 °C 로 냉각한 후, 조제한 아세틸리드 용액을 10 분에 걸쳐 적하하고 3 시간 교반한 후, 1 N 염산 40 ml 를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 감압하 THF 를 증류제거한 후, 아세트산에틸 100 ml 를 첨가하고 3 N 염산을 첨가하여 pH 2 로 조정한 후, 유기층과 수층을 분액하여 유기층을 취득하였다. 수층을 아세트산에틸 100 ml 로 2 회 추출하여 유기층을 취득하였다. 얻어진 유기층을 혼합하고 포화식염수로 세척, 무수황산나트륨으로 건조, 여과후, 용매를 감압하 증류제거하여 (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-디벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산의 조생성물을 16.76 g 얻었다. HPLC 분석 (YMC ProC18, KH₂PO₄, H₃PO₄ buffer (pH 2.5) /아세트니트릴 = 4/6, 1.0 ml/min, 유지시간 5.8 min) 에 의하여 순도 49 %, 수율 88 %.

실시에 19 : (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산의 제조

N-벤질-1,1-디메틸프로필길아민 89.7 g (517.7 mmol, 2.9 등량) 을 THF 266 ml 에 용해시키고, -10 °C 에서 n-부틸리튬 (헥산용액) 344 ml (1.5 M, 516 mmol, 2.9 등량) 을 30 분에 걸쳐 적하한 후, -10 °C 에서 1 시간 교반하여 아세틸리드 용액을 조제하였다. 별도의 반응용기에 실시예 14 에 따라 합성한 (S)-N-2-니트로벤젠술포닐-아지리딘-2-카르복실산 48.5 g (178.2 mmol) 의 THF 1000 ml 용액을 넣고 -10 °C 로 냉각한 후, 조제한 아세틸리드 용액을 30 분에 걸쳐 적하하고 3 시간 교반한 후, 3 N 염산 180 ml 를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 유기층과 수층을 분액하여 유기층을 취득하였다. 수층을 아세트산에틸 250 ml 로 추출하여 유기층을 취득하였다. 유기층을 혼합하고 감압농축하여 (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산의 조생성물 63.8 g (¹H-NMR 에 의하여 순도 60 %) 을 얻었다. 수율 48.2 %.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆N) δ 1.50 (s, 6H), 3.27, 3.33 (dd, J=5.8, 16.6 Hz, 2H), 4.22 (dd, J=12.2, 12.2 Hz, 2H), 4.69-4.72 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.37 Hz, 1H)

실시에 20 : (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산의 제조

N-벤질-1,1-디메틸프로필길아민 11.03 g (63.7 mmol, 3.0 등량) 을 함유하는 톨루엔용액 36.7 g 을 -5 °C 로 냉각하고, THF 110 ml 를 첨가하였다. 이 용액에 내온 -5 °C 하, 15 % n-부틸리튬/헥산용액 27.2 g (63.7 mmol, 3.0 등량) 을 2.5 시간에 걸쳐 적하한 후, 다시 3 시간 교반하여 아세틸리드 용액을 조제하였다. 이 용액에 실시예 15 에서 얻어진 (S)-N-2-니트로벤젠술포닐-아지리딘-2-카르복실산을 함유하는 농축액 ((S)-N-2-니트로벤젠술포닐-아지리딘-2-카르복실산 5.78 g (21.2 mmol) 상당) 을 내온 -5 °C 에서 강교반하 3.5 시간에 걸쳐 적하한 후, 다시 5 시간 계속해서 강교반하여 반응시켰다. 이 반응액은 (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산으로서 7.56 g (17.0 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 80 %).

이 반응액을 순수 53 ml 중에 내온 2 ~ 5 °C 하, 1 시간에 걸쳐 적하하였다. 분액하여 수층을 취득하고, 수층을 톨루엔 53 ml 로 4 회 세척하였다. 세척후의 수층에 메탄올 33 ml 를 첨가하고, 내온 20 °C 로 가온하였다. 농염산을 내온 20 ~ 30 °C 하, 1 시간에 걸쳐 적하하여 pH 7 로 조정한 후, 내온 3 °C 로 냉각하였다. 석출된 결정을 여과하고, 순수 13 ml 와 메탄올 6 ml 의 혼합액 (5°C) 으로 세척하였다. 습결정을 진공건조 (완전(full)진공, 40 °C 이하) 하여, (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질아미노-6-메틸-4-헵틴산 7.17 g (16.1 mmol) 을 얻었다 (수율 76 %).

실시에 21 : (S)-2-(2-니트로벤젠술포나미드)-6-벤질옥시카르보닐아미노-6-메틸-4-헵틴산의 제조

무수 THF (5 ml) 에 아르곤 기류하, 0 °C 에서 디이소프로필아민 (1.83 ml, 10.50 mmol) 및 n - 부틸리튬 (1.49 M 헥산용액, 6.9 ml, 10.29 mmol) 을 이 순서로 적하하고, 0 °C 에서 30 분 교반하였다. 이 용액을 -78 °C 로 냉각한 후, N - 벤질옥시카르보닐 - 1,1 - 디메틸프로필길아민 (1.14 g, 5.25 mmol) 의 무수 THF (5 ml) 용액을 5 분에 걸쳐 적하하였다. 반응용액을 -78 °C 에서 10 분간, 다시 -10 °C 에서 10 분간 교반한 후, (S) - N - 2 - 니트로벤젠술폰닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 (580 mg, 2.10 mmol) 의 무수 THF (5 ml) 용액을 적하하였다. -10 °C 에서 2 시간 30 분 교반한 후, 반응용액에 물 5 ml 를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 아세트산에틸 50 ml 를 첨가하고 격렬하게 교반하면서, 6 N 염산을 pH 2.0 이 될 때까지 첨가하여 산성성분을 유기층으로 이동시켰다. 얻어진 유기층을 물, 포화식염수로 순차적으로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압하 농축하고, 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (와코겔 C-200, 60 g, 헥산 - 아세트산에틸 1:1) 로 정제한 결과, (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질옥시카르보닐아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 683 mg (66 % 수율) 이 미갈색 유상물(油狀物)로서 얻어졌다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (6H, s), 2.70 (2H, m), 4.28 (1H, brs), 5.08 (2H, s), 7.32 (5H, m), 7.79 (3H, m), 8.13 (1H, m)

실시예 22 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산염산염의 제조

실시예 17 에서 얻은 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 4.3 g (순도 24 %, 2.0 mmol) 을 아세토니트릴 80 ml 에 용해시키고, 이어서 탄산칼륨 1.4 g (10.1 mmol), 티오페놀 0.86 ml (8.4 mmol) 을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 40 °C 에서 하룻밤 반응시킨 후, 재차 탄산칼륨 0.7 g (5.1 mmol), 티오페놀 0.4 ml (4.0 mmol) 을 실온에서 순차적으로 첨가하고, 다시 실온에서 하룻밤 반응시켰다. 용매를 증류제거하고 나서 물을 첨가하고 농염산으로 pH 1.5 로 조정한 후, 아세트산에틸로 수층을 3 회 세척하였다. 수층을 농축하고, 메탄올을 첨가하여 불용물을 여과분리하고, 얻어진 여과액을 농축함으로써 (S) - 2 - 아미노 - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산염산염을 1.54 g 얻었다.

실시예 23 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

실시예 19 에서 얻어진 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 조생성물 63.8 g (순도 60 %, 78.7 mmol) 을 메탄올 1000 ml 및 THF 100 ml 에 용해시키고, 이어서 탄산칼륨 49.2 g (356.0 mmol), 티오페놀 60.0 ml (534 mmol) 을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 40 °C 에서 24 시간 반응시킨 후, 메탄올을 감압하 증류제거하고 아세트산에틸 200 ml 및 물 200 ml 를 첨가하여 혼합한 후 분액하였다. 수층을 다시 아세트산에틸 200 ml 로 3 회 세척하였다. 수층을 농염산으로 pH 6 으로 조정한 후, 아세트산에틸 200 ml 로 3 회 세척하였다. 수층을 3 분의 1 로 농축하고, 석출되는 무기염을 여과, 메탄올로 세척하였다. 여과액과 수층을 합쳐 재차 감압농축한 후, 아세톤을 첨가하여 생긴 결정을 여과하여 모아 17.5 g 의 (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산을 얻었다 (수율 78.3 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 1.57 (s, 6H), 2.82, 2.93 (dd, $J=5.3, 17.6$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 7.05-7.47 (m, 5H)

실시예 24 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

실시예 20 에서 얻어진 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 7.17 g (16.1 mmol) 을 순수 254 ml 및 수산화리튬 1 수화물 2.70 g (64.6 mmol) 에 첨가하고, 이어서 티오펜올 2.68 g (24.2 mmol) 을 첨가하여 70 °C 로 가온하고, 2 시간 반응시켰다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 톨루엔 44 ml 로 3 회 세척하였다. 얻어진 수층에 내온 3 °C 하, 아세트산에틸 44 ml, 이어서 메탄올 22 ml 를 첨가하고, 내온 5 ~ 10 °C 하 농염산으로 pH 2 로 조정하였다. 유기층을 분액하여 제거하고, 남은 수층을 아세트산에틸 44 ml 로 3 회 세척하였다. 얻어진 수층에 4 N 수산화리튬 수용액을 천천히 첨가하여 pH 10.5 로 조정한 후, (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 농도가 21 wt% 가 될 때까지 감압농축 (내온 40 °C 이하) 하였다. 이어서 내온 30 °C 이하, 아세톤 114 ml 를 서서히 첨가한 후, 내온 0 °C 로 냉각하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 20 ml 로 세척한 후, 얻어진 습결정을 진공건조 (완전진공, 40 °C 이하) 하여, (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산리튬염 3.95 g (15.2 mmol) 을 얻었다 (수율 94 %).

실시예 25 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

실시예 20 에서 얻어진 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 7.19 g (16.1 mmol) 을 순수 25.4 ml 및 수산화리튬 1 수화물 2.70 g (64.6 mmol) 에 첨가하고, 이어서 티오펜올 3.57 g (32.2 mmol) 을 첨가하여 50 °C 로 가온하여 3 시간 반응시켰다. 반응액을 10 °C 이하로 냉각하고 메탄올 19 ml 를 첨가하여, 내온 5 ~ 10 °C 하 농염산으로 pH 7 로 조정하였다. 아세트산에틸 46 ml 를 첨가하고 농염산으로 pH 3.2 로 조정하였다. 유기층을 분액하여 제거하고, 남은 수층을 아세트산에틸 46 ml 로 3 회 세척하였다. 얻어진 수층에 염화리튬 8.1 g 을 내온 50 °C 이하로 유지하면서 천천히 첨가하여 생긴 불용물을 여과에 의하여 제거하였다. 여과액을 강교반하면서 내온을 약 50 °C 로 유지하면서 4 N 수산화리튬 수용액을 천천히 첨가하여 pH 9.0 으로 조정한 후, 내온 20 °C 로 냉각하여 1 시간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 17 ml 로 세척한 후, 얻어진 습결정을 진공건조 (완전진공, 40 °C 이하) 하여 (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산리튬염 3.99 g (15.0 mmol) 을 얻었다 (수율 93 %).

실시예 26 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

N - 벤질 - 1,1 - 디메틸프로필글아민 1.83 g (10.6 mmol, 3.0 당량) 을 함유하는 톨루엔 용액 6.1 g 을 - 5 °C 로 냉각하고, THF 18 ml 를 첨가하였다. 이 용액에 내온 - 5 °C 하, 15 % 의 n - 부틸리튬/헥산용액 4.5 g (10.6 mmol, 3.0 당량) 을 2.5 시간에 걸쳐 적하한 후, 다시 3 시간 교반하여 아세틸리드 용액을 조제하였다. 이 용액에 실시예 15 에서 얻어진 (S) - N - 2 - 니트로벤젠술폰닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산을 함유하는 농축액 ((S) - N - 2 - 니트로벤젠술폰닐 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 0.96 g (3.53 mmol) 상당) 을 내온 - 5 °C 에서 강교반하 3.5 시간에 걸쳐 적하한 후, 다시 5 시간 계속해서 강교반하여 반응시켰다. 이 반응액은 (S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산으로서, 1.26 g (2.8 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 80 %).

이 반응액에 나트륨메톡시드의 메탄올 용액 (28 wt% 나트륨메톡시드) 을 1.62 g (8.4 mmol, 3 당량) 첨가하고, 60 °C 에서 23 시간 교반하여 반응시켰다. 이 용액은 (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산으로서 0.61 g (2.3 mmol) 함유하고 있었다 (수율 83 %).

실시예 27 : (S) - 2 - 아미노 - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

(S) - 2 - (2 - 니트로벤젠술폰아미드) - 6 - 벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산 (471.1 mg) 의 건조 디메톡시에탄 (7 ml) 용액에 아르곤 분위기하, 실온에서 28 % 나트륨메톡시드/메탄올 용액 (0.75 ml ; 3.50 몰 당량) 을 첨가하고, 실온에서 43 시간 교반하여 원료의 소실을 확인하였다. 반응혼합물에 실온하, 황산 (0.18 g) 을 첨가하고 10 분간 교반한 후,

농축건조고체화시켜 거품형상물 (0.78 g) 을 얻었다. 아세트산에틸 (20 ml), 에탄올 (4 ml) 을 첨가하여 드라이어로 가열후, 불용물을 여과분리, 아세트산에틸 (3 ml) 로 세척하였다. 여과분리된 고체는 메탄올 (9 ml) 로 세척하여 가용분을 모았다. 또한 아세트산에틸/에탄올 여과액은 농축하고, 아세트산에틸 (10 ml), 물 (3 ml) 을 첨가하여 분액하였다. 유기층을 물 (2 ml) 로 재추출하고, 얻어진 수층과 상기 메탄올 가용분을 합하여 농축건조고체화하여 거품형상물 (0.54 g) 을 얻었다. 이것은 이하에 나타내는 바와 같이, (S) - 2 - [N - (tert - 부톡시카르보닐)아미노] - 6 - (N - 벤질아미노) - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산메틸로 변환하여 광학순도를 분석하였다. 상기 거품형상물 (0.54 g) 의 메탄올 (13 ml) 용액에 빙냉하 염화티오닐 (0.6 ml) 을 천천히 적하하고, 혼합물을 빙냉 ~ 실온에서 하룻밤 교반하였다. 염화티오닐 (0.6 ml), 메탄올 (3 ml) 을 빙냉하에 추가하고, 혼합물을 빙냉 ~ 실온에서 1.5 시간, 50 °C 의 가온하에 5 시간 추가로 교반하였다. 반응혼합물을 감압농축하고 농축물에 아세트산에틸 (10 ml), 냉포화중조수 (5 ml) 를 첨가하여 분액하고, 수층을 아세트산에틸 (12 ml) 로 재추출하였다. 얻어진 추출층을 약 5 ml 로 농축하고, 이탄산 디 - tert - 부틸 (0.3 g) 을 함유하는 아세트산에틸 (3 ml) 용액을 첨가하고, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응액에 시트르산 (0.75 g), 냉수 (15 ml) 를 첨가하여 분액하고, 유기층을 냉수 (8 ml) 로 재추출하였다. 유기층에 목적물이 여전히 잔류하였으므로, 시트르산 (0.42 g) 을 함유하는 냉수 (10 ml) 로 다시 재추출하였다. 얻어진 수층에 탄산나트륨 (1.45 g) 을 첨가하여 아세트산에틸 (25 ml, 22 ml) 로 2 회 추출하고, 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축, 진공건조하여 (S) - 2 - [N - (tert - 부톡시카르보닐)아미노] - 6 - (N - 벤질아미노) - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산메틸 (270 mg ; 통산수율 68 %) 을 얻었다. 광학활성 칼럼 (키랄셀 OD - H ; 다이셀샤 제조) 을 이용하여 고속 액체 크로마토그래피에 의한 분석의 결과, 96 % ee 였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.68~2.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 5.32 (br d, 1H), 7.21~7.40 (m, 5H)

참고예 1 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

(S) - 3 - 클로로알라닌 1.02 g (8.256 mmol) 과 순수 2.94 ml 를 혼합하고, 25 °C 에서 7.15 N 의 수산화나트륨 수용액 2.451 g 을 30 분에 걸쳐 적하하고, 25 °C 에서 24 시간 교반하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 206 mg (2.36 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 29 %).

참고예 2 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

(S) - 3 - 클로로알라닌 1.00 g (8.094 mmol) 과 순수 4.20 ml 를 혼합하고, 25 °C 에서 6.306 N 의 수산화칼륨 수용액 2.60 g 을 15 분에 걸쳐 적하하였다. 60 °C 로 승온하여 4 시간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 91.6 mg (1.05 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 13 %).

참고예 3 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

50 °C 로 가온한 0.8095 N 의 수산화 나트륨 수용액 20 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고, 50 °C 에서 1 시간 교반한 후, 내온을 약 25 °C 로 냉각하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 373 mg (4.290 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 53 %).

참고예 4 : (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산의 제조

25 °C 로 조정된 0.8095 N 의 수산화 나트륨 수용액 20 ml 에 (S) - 3 - 클로로알라닌 1.0 g (8.095 mmol) 을 첨가하고, 25 °C 에서 24 시간 교반하였다. 이 반응액은 (S) - 아지리딘 - 2 - 카르복실산으로서 331 mg (3.800 mmol) 을 함유하고 있었다 (수율 47 %).

참고예 5 : (S) - 2 - (p - 톨루엔술폰아미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 제조

N,N - 디벤질 - 1,1 - 디메틸프로필길아민 1.32 g (5.20 mmol, 10 등량) 을 THF 20 ml 에 용해시키고, - 78 °C 에서 n - 부틸리튬/헥산용액 4.0 ml (1.5 M, 6.0 mmol, 12 등량) 을 5 분에 걸쳐 적하하였다. 0 °C 에서 1 시간 교반한 후, (S) - N - p - 톨루엔술포닐 - 아지리딘 - 2 - 카복실산 121.0 g (0.50 mmol) 의 THF 2 ml 용액을 0 °C 에서 첨가하였다. 그 온도에서 2 시간 교반후, 포화염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 농염산으로 pH 2 로 조정한 후, 유기층과 수층을 분액하여 유기층을 취득하였다. 수층을 아세트산에틸 100 ml 로 2 회 추출하여 유기층을 취득하였다. 얻어진 유기층을 혼합하고 포화식염수로 세척, 무수황산나트륨으로 건조, 여과후, 용매를 감압하 증류제거하여 (S) - 2 - (p - 톨루엔술포나미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 ¹H - NMR 에 의하여 분석하고, 적분값 ((S) - 2 - (p - 톨루엔술포나미드) - 6 - 디벤질아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 헵틴산의 프로필길 위치의 프로톤 (2.8 - 2.9 ppm)) 으로부터 순도를 구하고, 이에 기초하여 수율을 계산한 결과 수율 14 % 였다.

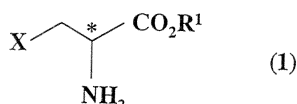
산업상 이용 가능성

광학활성 3-할로알라닌 유도체, 특히 광학활성 3-클로로알라닌을 원료로 이용하여, 의약, 농약의 중간체나 생리활성 물질 등으로서 유용한 천연 또는 비천연 광학활성 아미노산 유도체를 효율적으로 제조할 수 있다. 또한, 광학활성 N-보호-아지리딘-2-카르복실산이나 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체도 효율적으로 제조할 수 있다.

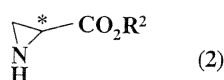
(57) 청구의 범위

청구항 1.

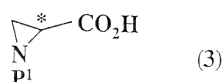
화학식 (1)



(식중, X는 할로젠원자를 나타낸다. R¹은 수소원자, 또는 -CO₂R¹으로 표시되는 구조에 포함됨으로써, 카르복실기의 에스테르형 보호기로서 작용할 수 있는 1가 유기기를 나타낸다. *는 비대칭 탄소의 위치를 나타낸다.) 로 표시되는 광학활성 3-할로알라닌 유도체 또는 그의 염을, 염기존재하, 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써 화학식 (2)



(식중, * 는 상기와 동일. R²는 상기 R¹과 동일한 의미이다.) 로 표시되는 광학활성 아지리딘-2-카르복실산 유도체 또는 그의 염을 2 위치의 입체배치를 유지한 채 제조하고, 다시 아미노기의 보호를 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는, 화학식 (3)



(식중, * 는 상기와 동일. p¹ 은 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐기를 나타낸다.)

으로 표시되는 광학활성 N-보호-아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염의 제조법.

청구항 2.

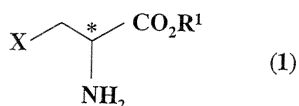
제 1 항에 있어서, 식 (3) 에 있어서, P¹이 2 - 니트로벤젠술폰닐기 또는 4 - 니트로벤젠술폰닐기인 제조법.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 식 (1) 에 있어서, X 가 염소원자인 제조법.

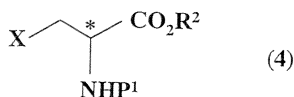
청구항 4.

화학식 (1)



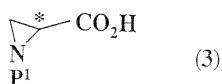
(식중, X, R¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염의 아미노기를 보호하며, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써, 화학식 (4)



(식중, X 및 * 는 상기와 동일. R²는 상기 R¹과 동일한 의미이다. P¹은 상기식 (3) 의 P¹과 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 제조하고, 다시 이것을 염기존재하 분자내 환화시키고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 화학식 (3)



(식중, P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 또는 그의 염의 제조법.

청구항 5.

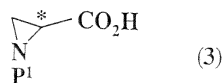
제 4 항에 있어서, 식 (1) 에 있어서, X 가 염소원자인 제조법.

청구항 6.

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 식 (4) 에 있어서, P¹이 2 - 니트로벤젠술폰닐기 또는 4 - 니트로벤젠술폰닐기인 제조법.

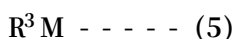
청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 방법으로 제조한 화학식 (3)



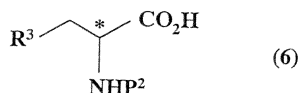
(식중, P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 또는 그의 염을 화학식 (5)



(식중, R³는 탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 고리형상 또는 비고리형상 알킬기, 탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 아랄킬기, 탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 아릴기, 탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 알케닐기, 또는 탄소수 2 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 알키닐기를 나타낸다. M 은 알칼리 금속원자, 알칼리 토류금속 원자를 함유하는 원자단, 또는 아연원자를 함유하는 원자단을 나타낸다.)

로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호를 행하는 것을 특징으로 하는 화학식 (6)



(식중, R³ 및 * 는 상기와 동일. P²는 상기 P¹ 또는 수소원자를 나타낸다.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

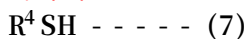
청구항 8.

제 7 항에 있어서, 식 (5) 에 있어서, M 이 리튬, 나트륨, MgCl, MgBr, ZnCl 또는 ZnBr 인 제조법.

청구항 9.

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 화학식 (7)

화학식 7



(식중, R⁴는 탄소수 1 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 알킬기, 탄소수 7 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 아랄킬기, 또는 탄소수 6 ~ 30 의 치환기를 가질 수 있는 아릴기를 나타낸다.)

로 표시되는 티올화합물을 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P²가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 식 (7) 로 표시되는 티올화합물이 티오펜올인 제조법.

청구항 11.

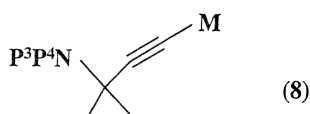
제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 금속알콕시드를 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P²가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, 금속알콕시드가 알칼리금속의 알콕시드인 제조법.

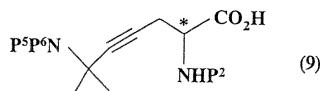
청구항 13.

제 7 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (5) 로 표시되는 유기금속시약이 화학식 (8)



(식중, M 은 상기와 동일. P³ 및 P⁴는 독립적으로 수소원자 또는 아미노기의 보호기를 나타내거나, 또는 하나가 되어 아미노기의 보호기를 나타낸다.)

로 표시되는 금속아세틸리드이며, 식 (6) 으로 표시되는 화합물로서, 화학식 (9)



(식중, P⁵ 및 P⁶는 독립적으로 각각 상기 P³ 및 P⁴와 동일한 의미이다. P²는 상기식 (6) 의 P²와 동일. * 는 비대칭 탄소의 위치를 나타낸다.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 제조법.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 식 (8) 로 표시되는 금속아세틸리드를 화학식 (10)

화학식 10



(식중, P³ 및 P⁴는 상기와 동일.)

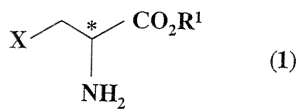
으로 표시되는 3,3 - 디메틸프로필길아민 또는 그 보호체를 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드 중 하나 이상으로 처리함으로써 조제하는 제조법.

청구항 15.

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 식 (8) 및 식 (10) 의 P³가 수소원자, P⁴가 벤질기인 제조법.

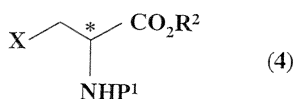
청구항 16.

화학식 (1)



(식중, X, R¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염의 아미노기를 보호하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해함으로써 화학식 (4)



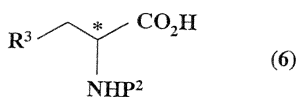
(식중, X, R² 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 제조하고, 다시 화학식 (5)

R³ M - - - - (5)

(식중, R³ 는 상기와 동일.)

로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호 및/또는 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 화학식 (6)



(식중, R³ 및 P² 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, 식 (1) 에 있어서, X 가 염소원자인 제조법.

청구항 18.

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 식 (5) 에 있어서, M 이 리튬, 나트륨, MgCl, MgBr, ZnCl 또는 ZnBr 중 하나인 제조법.

청구항 19.

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (7)

$R^4 SH$ - - - - (7)

(식중, R^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 티올화합물을 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 식 (7) 로 표시되는 티올화합물이 티오펜올인 제조법.

청구항 21.

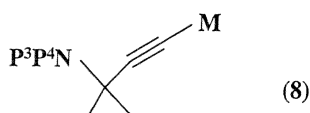
제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 금속알콕시드를 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 금속알콕시드가 알칼리금속의 알콕시드인 제조법.

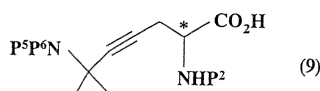
청구항 23.

제 16 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (5) 로 표시되는 유기금속시약이 화학식 (8)



(식중, M, P^3 및 P^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 금속아세틸리드이며, 식 (6) 으로 표시되는 화합물로서 화학식 (9)



(식중, P^2 , P^5 , P^6 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 식 (8) 로 표시되는 금속아세틸리드를 화학식 (10)



(식중, P³ 및 P⁴는 상기와 동일.)

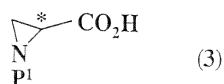
로 표시되는 3,3 - 디메틸프로펠길아민 또는 그 보호체를 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드 중 하나 이상으로 처리함으로써 조제하는 제조법.

청구항 25.

제 23 항 또는 제 24 항에 있어서, 식 (8) 의 P³가 수소원자, P⁴가 벤질기인 제조법.

청구항 26.

화학식 (3)



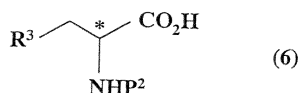
(식중, P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 또는 그의 염을 화학식 (5)

R³ M - - - - (5)

(식중, R³ 및 M 은 상기와 동일.)

로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호를 행하는 것을 특징으로 하는 화학식 (6)



(식중, R³, P² 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

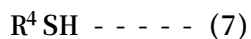
청구항 27.

제 26 항에 있어서, 식 (5) 에 있어서, M 이 리튬, 나트륨, MgCl, MgBr, ZnCl 또는 ZnBr 인 제조법.

청구항 28.

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서,

화학식 (7)



(식중, R^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 티올화합물을 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 29.

제 28 항에 있어서, 식 (7) 로 표시되는 티올화합물이 티오펜올인 제조법.

청구항 30.

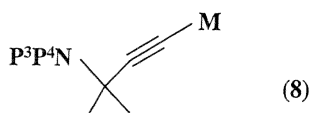
제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 금속알콕시드를 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 31.

제 30 항에 있어서, 금속알콕시드가 알칼리금속의 알콕시드인 제조법.

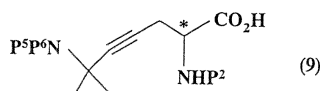
청구항 32.

제 26 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (5) 로 표시되는 유기금속시약이 화학식 (8)



(식중, M, P^3 및 P^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 금속아세틸리드이며, 식 (6) 으로 표시되는 화합물로서, 화학식 (9)



(식중, P^2 , P^5 , P^6 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 제조법.

청구항 33.

제 32 항에 있어서, 식 (8) 로 표시되는 금속아세틸리드를

화학식 (10)



(식중, P³ 및 P⁴는 상기와 동일.)

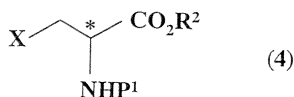
로 표시되는 3,3 - 디메틸프로필길아민 또는 그 보호체를 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드 중 하나 이상으로 처리함으로써 조제하는 제조법.

청구항 34.

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서, 식 (8) 의 P³가 수소원자, P⁴가 벤질기인 제조법.

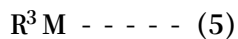
청구항 35.

화학식 (4)



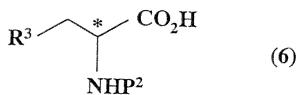
(식중, X, R², P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 N - 보호 - 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 화학식 (5)



(식중, R³ 및 M 은 상기와 동일.)

로 표시되는 유기금속시약으로 처리하고, 필요에 따라 탈보호 및/또는 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 화학식 (6)



(식중, R³ 및 P²는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 36.

제 35 항에 있어서, 식 (4) 에 있어서, X 가 염소원자인 제조법.

청구항 37.

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, 식 (5) 에 있어서, M 이 리튬, 나트륨, MgCl, MgBr, ZnCl 또는 ZnBr 중 하나인 제조법.

청구항 38.

제 35 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (7)

$R^4 SH$ - - - - (7)

(식중, R^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 티올화합물을 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 39.

제 38 항에 있어서, 식 (7) 로 표시되는 티올화합물이 티오펜올인 제조법.

청구항 40.

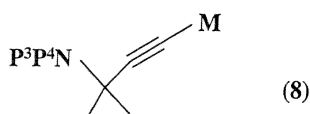
제 35 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 금속알콕시드를 이용하여 탈보호를 행하고, 식 (6) 으로 표시되는 화합물에 있어서, P^2 가 수소원자인 화합물의 제조법.

청구항 41.

제 40 항에 있어서, 금속알콕시드가 알칼리금속의 알콕시드인 제조법.

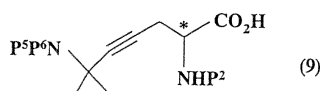
청구항 42.

제 35 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (5) 로 표시되는 유기금속시약이 화학식 (8)



(식중, M, P^3 및 P^4 는 상기와 동일.)

로 표시되는 금속아세틸리드이며, 식 (6) 으로 표시되는 화합물로서 화학식 (9)



(식중, P^2 , P^5 , P^6 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 43.

제 42 항에 있어서, 식 (8) 로 표시되는 금속아세틸리드를

화학식 (10)



(식중, P³ 및 P⁴는 상기와 동일.)

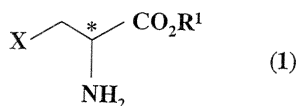
로 표시되는 3,3 - 디메틸프로필길아민 또는 그 보호체를 유기리튬, 유기리튬아미드, 그리냐르시약, 유기마그네슘아미드 중 하나 이상으로 처리함으로써 조제하는 제조법.

청구항 44.

제 42 항 또는 제 43 항에 있어서, 식 (8) 의 P³가 수소원자, P⁴가 벤질기인 제조법.

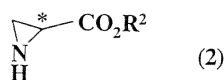
청구항 45.

화학식 (1)



(식중, X, R¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 이용하여, 염기존재하, 화학식 (2)



(식중, R² 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 방법에 있어서, 염기로서 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리 토류금속 수산화물을 이용하여, 물 존재하, 70 °C 이상의 온도에서 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 46.

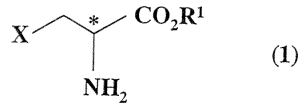
제 45 항에 있어서, 염기가 알칼리금속 수산화물인 제조법.

청구항 47.

제 45 항 또는 제 46 항에 있어서, 물 및 염기를 함유하는 혼합물중에 광학활성 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 첨가하는 제조법.

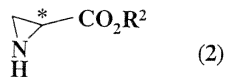
청구항 48.

화학식 (1)



(식중, X, R¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 - 3 - 할로알라닌 유도체 또는 그의 염을 이용하여, 염기존재하, 화학식 (2)



(식중, R² 및 * 는 상기와 동일.)

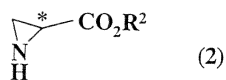
로 표시되는 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 또는 그의 염을 제조하는 방법에 있어서, 염기로서 아민을 이용하여 분자내 환화반응을 행하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는, 광학활성 - 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 또는 그의 염의 제조법.

청구항 49.

제 48 항에 있어서, 아민이 지방족 아민인 제조법.

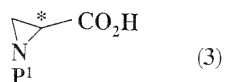
청구항 50.

제 45 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 기재된 방법으로 제조한 화학식 (2)



(식중, R² 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아지리딘 - 2 - 카르복실산 유도체 또는 그의 염을 염기존재하, 2 위치 및/또는 4 위치가 니트로기로 치환된 벤젠술폰닐클로리드로 처리하고, 필요에 따라 에스테르 가수분해하는 것을 특징으로 하는 화학식 (3)

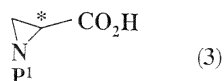


(식중, P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 -N- 보호-아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염의 제조법.

청구항 51.

화학식 (3)



(식중, P¹ 및 * 는 상기와 동일.)

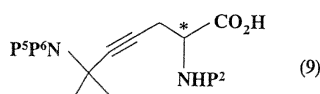
로 표시되는 광학활성 N- 보호-아지리딘-2-카르복실산 또는 그의 염.

청구항 52.

제 51 항에 있어서, P¹ 이 2-니트로벤젠술포닐기 또는 4-니트로벤젠술포닐기인 화합물.

청구항 53.

화학식 (9)



(식중, P², P⁵, P⁶ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체 또는 그의 염.

청구항 54.

제 53 항에 있어서, P²가 2-니트로벤젠술포닐기 또는 4-니트로벤젠술포닐기인 화합물.

청구항 55.

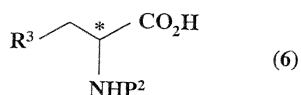
제 53 항에 있어서, P²가 수소원자인 화합물.

청구항 56.

제 53 항 내지 제 55 항에 있어서, P⁵가 수소원자, P⁶가 벤질기인 화합물.

청구항 57.

P²가 2-니트로벤젠술포닐기 또는 4-니트로벤젠술포닐기인 화학식 (6)



(식중, R³는 상기와 동일.)

로 표시되는 N - 보호 광학활성 아미노산 유도체의 염을 함유하는 수용액을 산으로 중화결정석출함으로써 유리상태의 화합물 (6) 을 얻는 것을 특징으로 하는 식 (6) 으로 표시되는 화합물의 결정석출방법.

청구항 58.

제 57 항에 있어서, N - 보호 광학활성 아미노산 유도체의 염이 알칼리 금속염인 결정석출방법.

청구항 59.

제 58 항에 있어서, 알칼리 금속염이 리튬염인 결정석출방법.

청구항 60.

제 57 항 내지 제 59 항에 있어서, 산이 할로젠화 수소산인 결정석출방법.

청구항 61.

제 60 항에 있어서, 할로젠화 수소산이 염화수소인 결정석출방법.

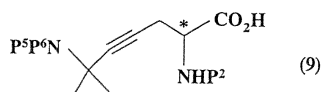
청구항 62.

제 57 항 내지 제 61 항에 있어서, 물과 상용성이 있는 유기용매를 공존시켜 행하는 결정석출방법.

청구항 63.

제 57 항 내지 제 62 항에 있어서, 식 (6) 으로 표시되는 화합물이

화학식 (9)

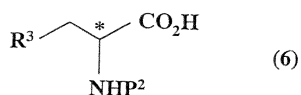


(식중, P²는 2 - 니트로벤젠술폰닐기 또는 4 - 니트로벤젠술폰닐기, P⁵, P⁶ 및 * 는 상기와 동일.)

로 표시되는 N - 보호 광학활성 아미노산 유도체의 염인 결정석출방법.

청구항 64.

P²가 수소원자인 화학식 (6)



(식중, R^3 는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체의 알칼리 금속염을 함유하는 용액을 할로젠화 알칼리 금속염류를 이용하여 염
석시킴으로써 화합물 (6) 의 알칼리 금속염을 얻는 것을 특징으로 하는 식 (6) 으로 표시되는 화합물의 결정석출방법.

청구항 65.

제 64 항에 있어서, 광학활성 아미노산 유도체의 알칼리 금속염이 리튬염인 결정석출방법.

청구항 66.

제 64 항 또는 제 65 항에 있어서, 할로젠화 알칼리 금속염이 염화리튬인 결정석출방법.

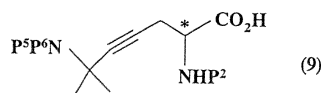
청구항 67.

제 64 항 내지 제 66 항에 있어서, 물과 상용성이 있는 유기용매를 공존시켜 행하는 결정석출방법.

청구항 68.

제 64 항 내지 제 67 항에 있어서, 식 (6) 으로 표시되는 화합물이

화학식 (9)



(식중, P^2 는 수소원자, P^5 , P^6 및 *는 상기와 동일.)

로 표시되는 광학활성 아미노산 유도체의 염인 결정석출방법.

도면

도면 1

