

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4560147号

(P4560147)

(45) 発行日 平成22年10月13日 (2010. 10. 13)

(24) 登録日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 327/32 (2006. 01)

C O 7 C 327/32

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00

C

C 1 2 P 7/62 (2006. 01)

C 1 2 P 7/62

請求項の数 25 (全 21 頁)

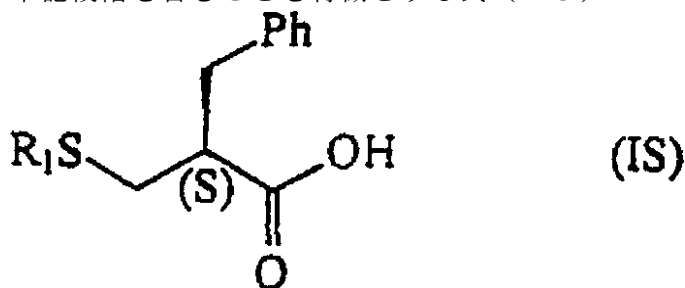
(21) 出願番号	特願平9-528218	(73) 特許権者	ソシエテ シヴィル ビオプロジェ
(86) (22) 出願日	平成9年2月4日 (1997. 2. 4)		フランス国 7 5 0 0 3 パリ リュ デ
(65) 公表番号	特表平11-503470		フラン-ブルジュワ 3 0
(43) 公表日	平成11年3月26日 (1999. 3. 26)	(74) 代理人	
(86) 国際出願番号	PCT/FR1997/000218		弁理士 越場 隆
(87) 国際公開番号	W01997/029086	(74) 代理人	
(87) 国際公開日	平成9年8月14日 (1997. 8. 14)		弁理士 岡部 恵行
審査請求日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)	(72) 発明者	ダンヴィー, ドゥニ
(31) 優先権主張番号	96/01360		フランス国 7 6 1 9 0 イベト リュ
(32) 優先日	平成8年2月5日 (1996. 2. 5)		エメール 2
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(72) 発明者	モンテーユ, ティエリ
			フランス国 7 6 1 3 0 モン-サン-テ
			ニャン アレ ドゥ バルサンオー-セン
			2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体の不斉合成方法と、そのN- (メルカプトアシル) アミノ酸誘導体合成への利用

(57) 【特許請求の範囲】

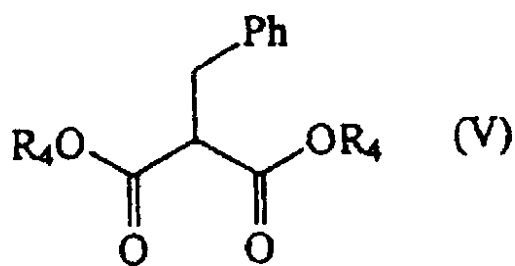
【請求項 1】

下記段階を含むことを特徴とする式 (I S) :

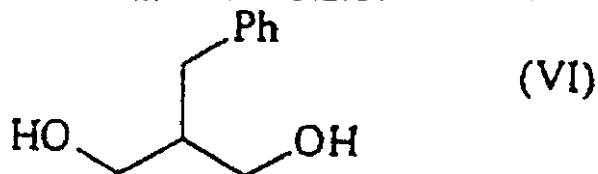


(ここで、R₁は直鎖または分岐鎖を有する脂肪族または芳香族アシル基を表す)
で表される S 形態の2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸の S-アシル誘導体の不斉合成方法:

a) 水素化物の存在下で、式 (V) :

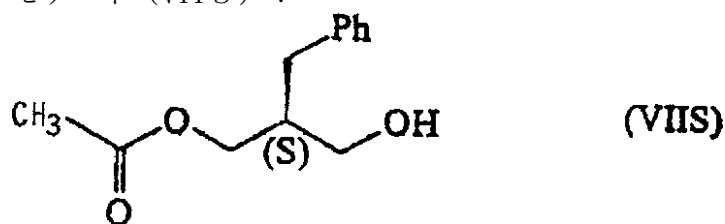


(ここで、 R_4 は1～4個の炭素原子を含むアルキル鎖を表す)
のマロン酸エステルを還元することによって式(VI)：



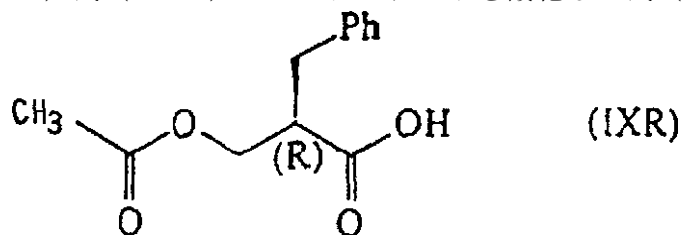
のジオールを作り、

b) 無水酢酸とを反応させるか、または、酵素を用いて(VI)のジオールをジアセテートにし、得られたジアセテートを酵素を用いて式(VII S)で表される(S)形態のモノアセテート(VII S)：



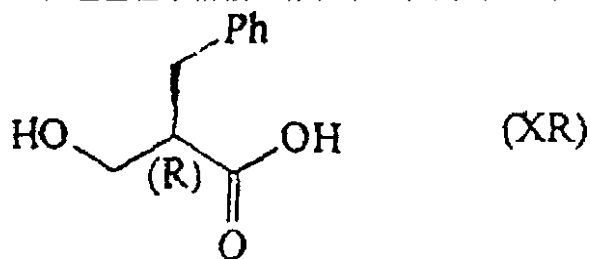
を作り、

c) 式(VII S)のモノアセテートを酸化して式(IX R)：



で表される酸を形成し、

d) 塩基性水溶液の存在下で、式(IX R)の化合物を鹼化することによって式(X R)：



のヒドロキシ酸を形成し、

e) アルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体の存在下で、ミツノブ(Mitsunobu)型反応に従って、式(X R)のヒドロキシ酸を式(X I)で表されるメルカプト酸：



(ここで、 R_1 は直鎖または分岐した脂肪族または芳香族アシル基を示す)
でチオアシル化することによって式(I S)の所望の酸を製造する。

【請求項2】

式(VI)のジオールから式(VIII)：

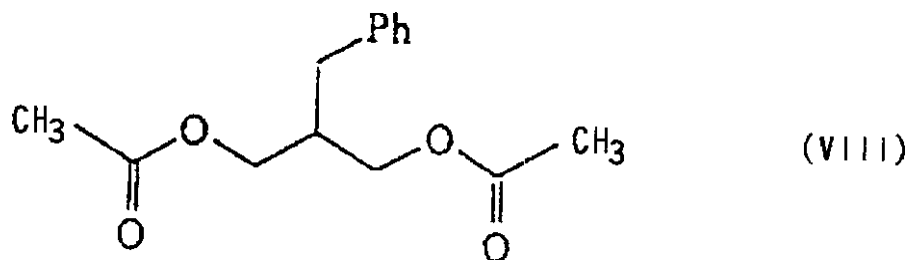
10

20

30

40

50



のジアセテートを作り、次に、酵素の存在下で式 (VIII) のジアセテートのエナンチオ選択的モノ加水分解によってモノアセテート誘導体にすることによって S 形態のモノアセテートを得る請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

段階 a) で使用する水素化物を水素化リチウムアルミニウムと水素化ホウ素ナトリウムから選択する請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ジオール (VI) のジアセチル化段階 b) で、4-ジメチルアミノピリジン／トリエチルアミン混合物および硫酸から選択される触媒を使用する請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ジオール (VI) のジアセチル化反応段階 b) で使用する酵素がノボジム 435 (Novo Nordisk) である請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

ジアセテート (VIII) のモノ加水分解で使用する酵素をプソイドモナスフルオレサンスから得られたリパーゼ (フルカ) およびリパーゼ P S (アマノ) から選択する請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

段階 c) で使用する酸化剤をジョーンズ試薬、過マンガン酸カリウムおよび硝酸の中から選択する請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

段階 d) で使用する塩基性水溶液を水酸化リチウム水溶液および水酸化ナトリウム水溶液から選択する請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

ミツノブ型反応の段階 e) で使用するアゾジカルボン酸アルキルをアゾジカルボン酸ジイソプロピルおよびアゾジカルボン酸ジエチルから選択する請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

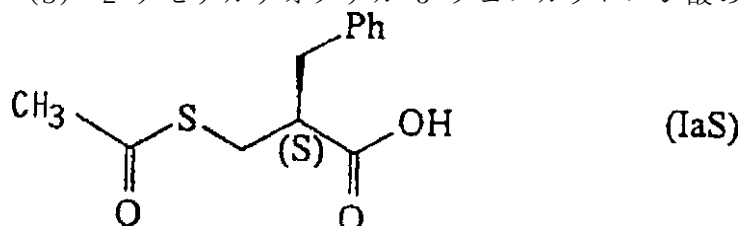
【請求項 10】

ミツノブ型反応の段階 e) で使用する式 (XI) のメルカプト酸をチオ酢酸およびチオ安息香酸から選択する請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

下記の (a)～(e) の段階を含む請求項 1～10 のいずれか一項に記載の式 (IaS) の (S)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸の製造方法：

40



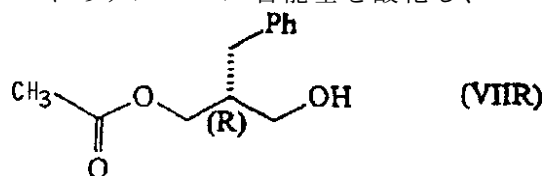
(a) 水素化物を用いてマロン酸エステル (V) を還元し、

(b) 酵素ノボジム 435 (Novo Nordisk) の存在下で、酢酸ビニル中で式 (VI) のジオールをジアセチル化した後、得られた式 (VIII) のジアセテートをプソイドモナスフルオレサンスから得られたリパーゼ (フルカ) の存在下で、pH7リン酸塩緩衝剤中でモノ加水分

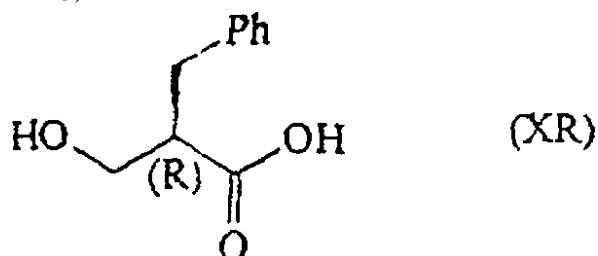
50

解し、

(c) ジョーンズ試薬 ($\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$) を用いて、アセトン中で式 (VII S) のモノアセテートのアルコール官能基を酸化し、



(d) アルカリ性水溶液を用いてアセテート官能基を鹼化した後、酸性化によって、式 (XR) :

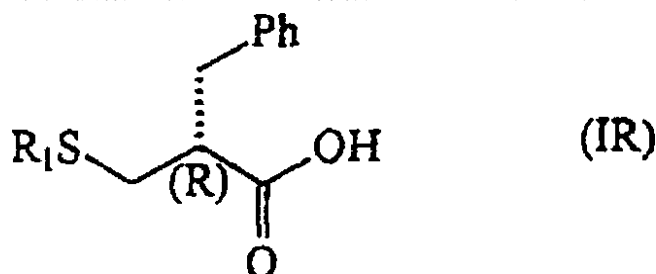


のヒドロキシ酸を遊離し、

(e) 式 (XR) のヒドロキシ酸のアルコール官能基をトリフェニルホスフィン／アゾジカルボン酸ジイソプロピル錯体とチオ酢酸の存在下でミツノブ型反応によって置換することにより、式 (Ia S) の (S) 形態の酸を得る。

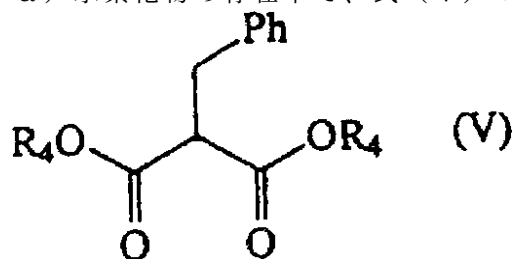
【請求項 12】

下記段階を含むことを特徴とする式 (IR) :

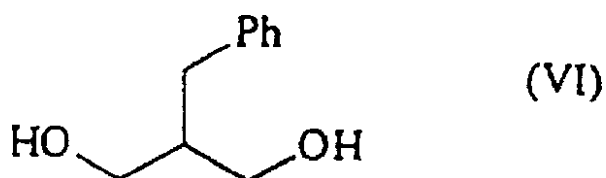


(ここで、 R_1 は直鎖または分岐鎖を有する脂肪族または芳香族アシル基を表す)
で表される R 形態の 2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸の S-アシル誘導体の不斉合成方法:

a) 水素化物の存在下で、式 (V) :



(ここで、 R_4 は 1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキル鎖を表す)
のマロン酸エステルを還元することによって式 (VI) :



のジオールを作り、

b) 式 (VI) のジオールを酵素の存在下で酢酸ビニルと反応させて式 (VIIR) で表され

10

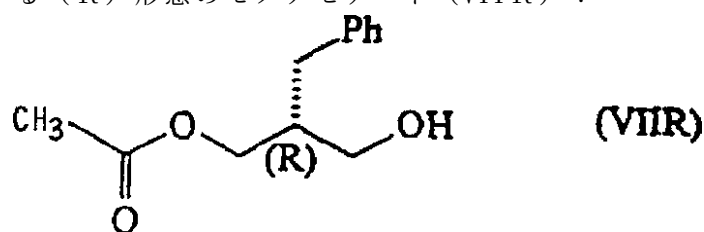
20

30

40

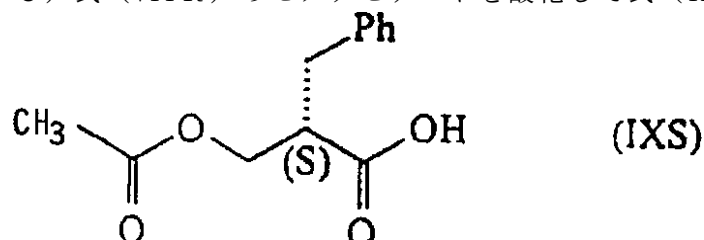
50

る (R) 形態のモノアセテート (VIIR) :



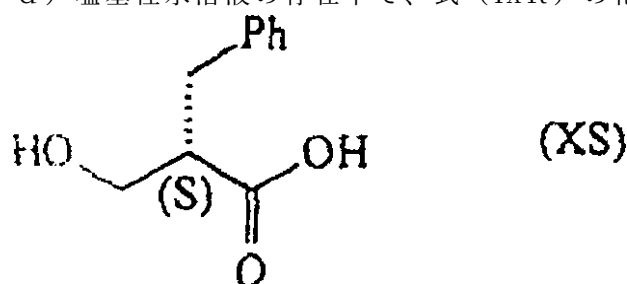
を作り、

c) 式 (VIIR) のモノアセテートを酸化して式 (IXS) :



で表される酸を形成し、

d) 塩基性水溶液の存在下で、式 (IXR) の化合物を鹼化することによって式 (XS) :



のヒドロキシ酸を形成し、

e) アルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体の存在下で、ミツノブ (Mitsunobu) 型反応に従って、式 (XR) のヒドロキシ酸を式 (XI) で表されるメルカプト酸:



(ここで、 R_1 は直鎖または分岐した脂肪族または芳香族アシル基を示す)

でチオアシル化することによって式 (IR) の所望の酸を製造する。

【請求項 13】

段階 a) で使用する水素化物を水素化リチウムアルミニウムと水素化ホウ素ナトリウムから選択する請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

モノアセテート (VIIR) を製造するために段階 b) で使用する酵素をリパーゼ PS (アマノ) およびプソイドモナスフルオレサンスから得られたリパーゼ (フルカ) から選択する請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】

段階 c) で使用する酸化剤をジョーンズ試薬、過マンガン酸カリウムおよび硝酸の中から選択する請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

段階 d) で使用する塩基性水溶液を水酸化リチウム水溶液および水酸化ナトリウム水溶液から選択する請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

ミツノブ型反応の段階 e) で使用するアゾジカルボン酸アルキルをアゾジカルボン酸ジイソプロピルおよびアゾジカルボン酸ジエチルから選択する請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

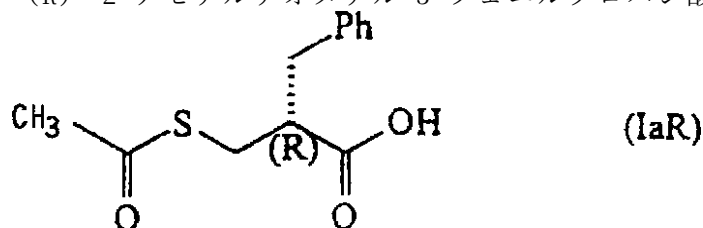
50

【請求項 18】

ミツノブ型反応の段階 e) で使用する式 (XI) のメルカプト酸をチオ酢酸およびチオ安息香酸から選択する請求項 12～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

下記の (a)～(e) 段階を含む請求項 12～18 のいずれか一項に記載の式 (IaR) の (R) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (R_1 =アセチル) の製造方法：



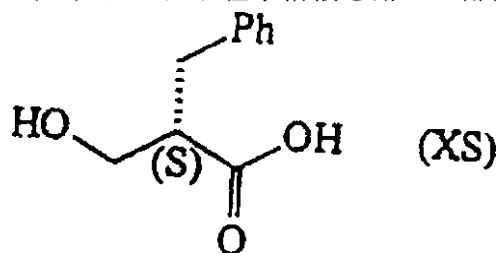
10

(a) 水素化物を用いて溶剤中でマロン酸エステルを還元して、対応するジオール (VI) を作り、

(b) リパーゼ PS (アマノ) の存在下で酢酸ビニル中で得られた (VI) のジオールのモノアセチル化を行い、

(c) このようにして得られた式 (VIIR) のモノアセテートのアルコール基をアセトン中でジョーンズ試薬 ($\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$) を用いて酸化し、

(d) アルカリ性水溶液を用いて酢酸基を鹼化し、酸性化によって、式 (XS)：



20

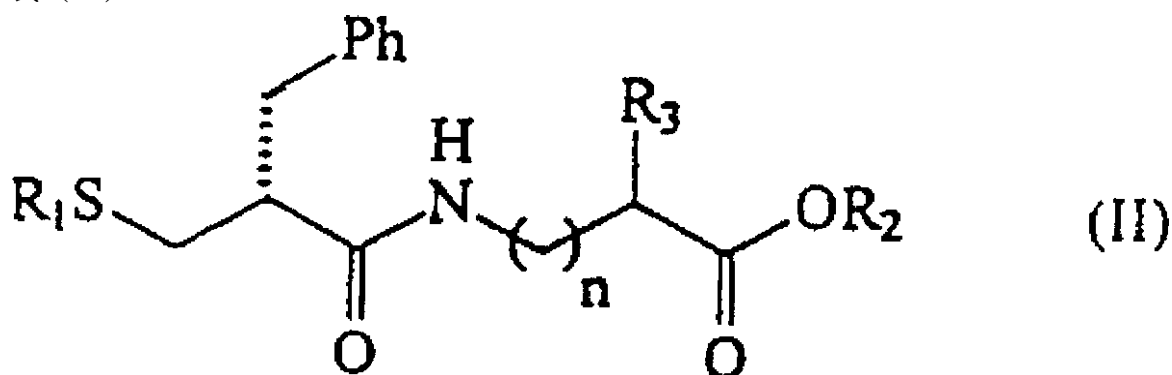
のヒドロキシ酸を遊離し、

(e) 式 (XS) のヒドロキシ酸のアルコール官能基をトリフェニルホスフィン／アゾジカルボン酸ジイソプロピル錯体とチオ酢酸の存在下でミツノブ型反応に従って置換することによって式 (IaR) の (R) 構成の酸を得る。

30

【請求項 20】

式 (II)：



40

(ここで、

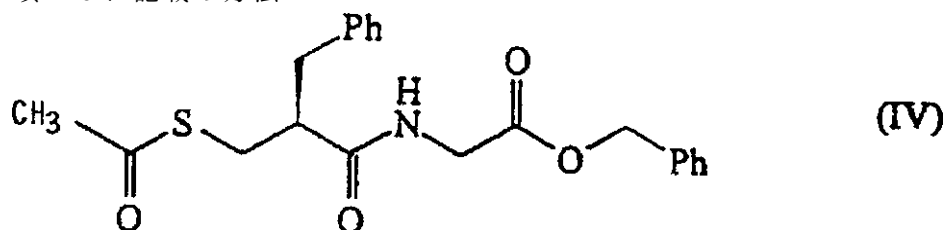
R_1 は水素原子、直鎖または分岐鎖を有する脂肪族または芳香族アシル基を示し、
 R_2 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基または低級フェニルアルキレン基を示し、
 R_3 は、水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキレン基、フェニル基、低級フェニルアルキレン基、低級ヒドロキシフェニルアルキレン基、低級アミノアルキレン基、低級グアニジノアルキレン基、低級メルカプトアルキレン基、低級アルキル低級チオアルキレン基、低級イミダゾイルアルキレン基、低級インドリルアルキレン基、低級カルバミルアルキレン基、低級カルボキシアルキレン基を示し n は 0～10 である)

50

の光学活性なN-(メルカプトアシル)アミノ酸誘導体の製造方法において、請求項1～11に記載の方法によって光学的に純粋な式(I S)のS形態の2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体を製造する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項21】

上記化合物(Ia S)を使用して下記の式(IV)の化合物を合成することを特徴とする請求項20に記載の方法：

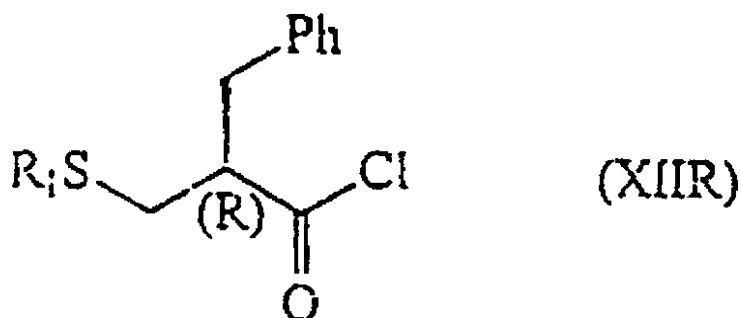


10

【請求項22】

下記の(f)と(g)の段階をさらに含む請求項20または21に記載の方法：

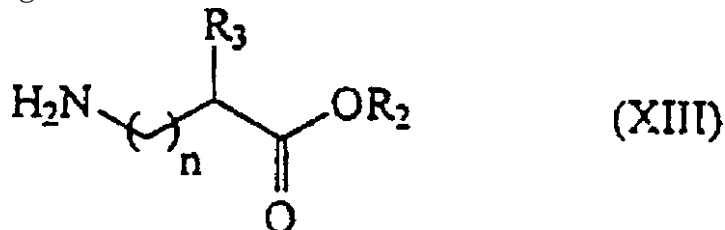
(f) 塩素化剤を用いて酸(I S)の塩化物(XIIR)：



20

を形成し、

g) 塩基の存在下で、酸塩化物(XIIR)と式(XIII)：

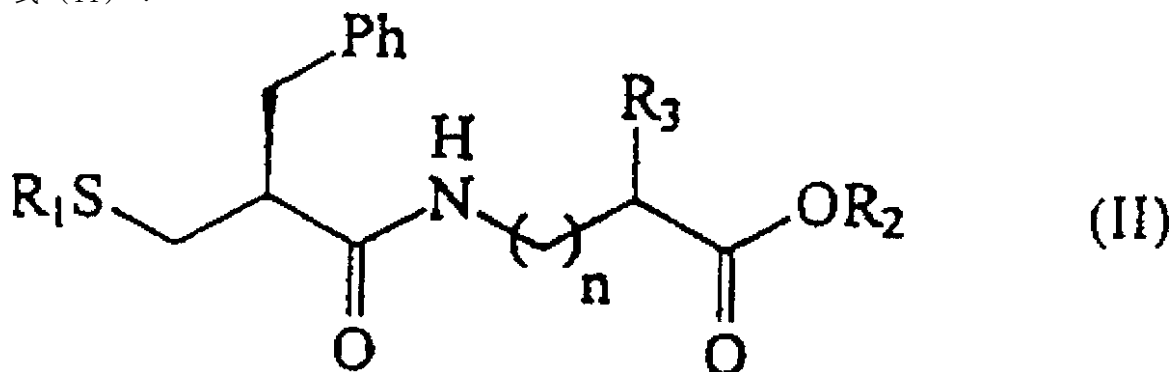


30

のアミノエステルとを反応させる。

【請求項23】

式(II)：



40

(ここで、

R₁は水素原子、直鎖または分岐鎖を有する脂肪族または芳香族アシル基を示し、
R₂は水素原子、低級アルキル基、フェニル基または低級フェニルアルキレン基を示し、
R₃は、水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキレン基、フェニル基、低級フェニルアルキレン基、低級ヒドロキシフェニルアルキレン基、低級アミノアルキレン基、

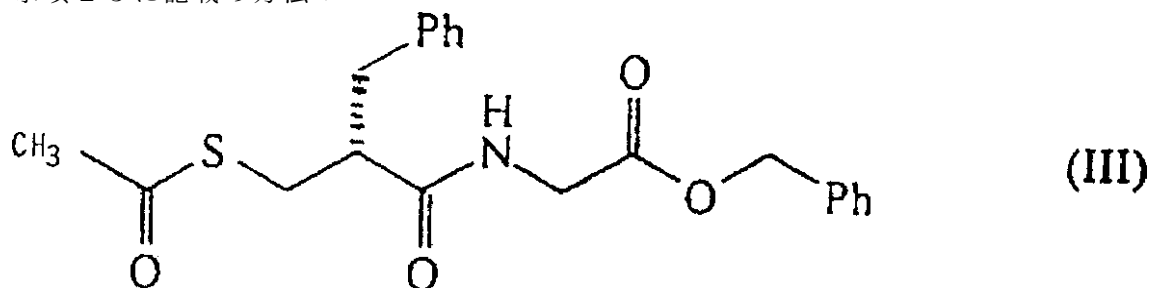
50

低級グアニジノアルキレン基、低級メルカプトアルキレン基、低級アルキル低級チオアルキレン基、低級イミダゾイルアルキレン基、低級インドリルアルキレン基、低級カルバミルアルキレン基、低級カルボキシアルキレン基を示し n は 0～10である)

の光学活性な N-（メルカプトアシル）アミノ酸誘導体の製造方法において、請求項 12～19に記載の方法によって光学的に純粋な式（I R）の R 形態の 2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸の S-アシル誘導体を製造する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 24】

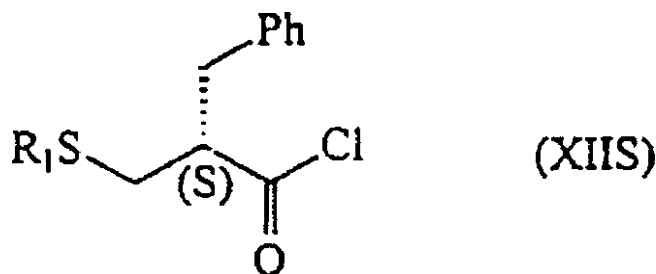
上記化合物（IaR）を使用して下記の式（III）の化合物を合成することを特徴とする請求項 23に記載の方法：



【請求項 25】

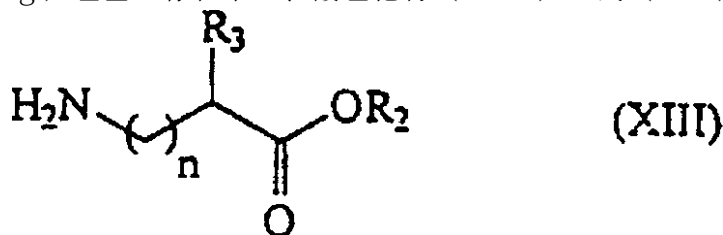
下記の（f）と（g）の段階をさらに含む請求項 23または24に記載の方法：

（f）塩素化剤を用いて酸（I R）の塩化物（XIIS）：



を形成し、

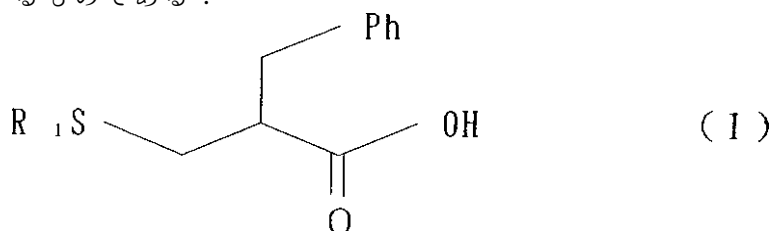
g）塩基の存在下で、酸塩化物（XIIS）と式（XIII）：



のアミノエステルとを反応させる。

【発明の詳細な説明】

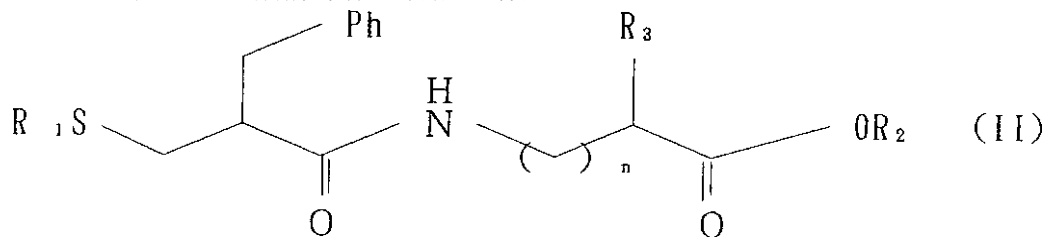
本発明は、2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸の S-アシル誘導体のエナンチオ選択的合成方法と、N-（メルカプトアシル）アミノ酸誘導体の不斉合成へのその使用に関するものであり、特に、一般式（I）で表される光学的に純粋な誘導体の新規合成方法に関するものである：



（ここで、

R_1 は直鎖または分岐した脂肪族基または芳香族アシル基を示す）

本発明方法で得られる式 (I) の誘導体は、式 (II) で表される光学活性なN-(メルカプトアシル) アミノ酸誘導体の合成に有用である：



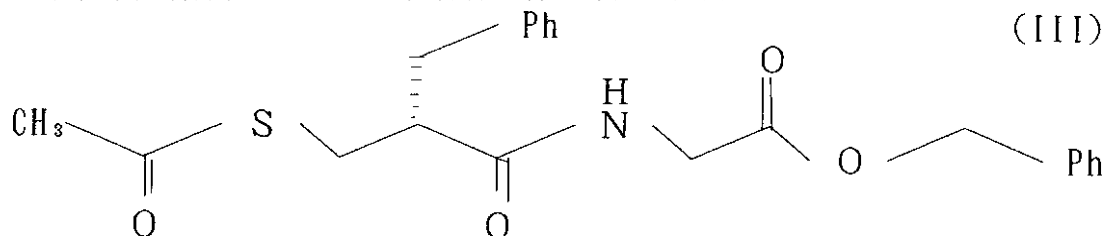
(ここで、

R1は水素原子、直鎖または分岐した脂肪族基または芳香族アシル基を示し、
 R2は水素原子、低級アルキル基、フェニル基または低級フェニルアルキレン基を示し、
 R3は水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキレン基、フェニル基、低級アルキレンフェニル基、低級ヒドロキシフェニルアルキレン基、低級アミノアルキレン基、低級グアニジノアルキレン基、低級メルカプトアルキレン基、低級アルキル低級チオアルキレン基、低級イミダゾリルアルキレン基、低級インドリルアルキレン基、低級カルバミルアルキレン基、低級カルボキシアルキレン基を示し、
 nは0～10である)

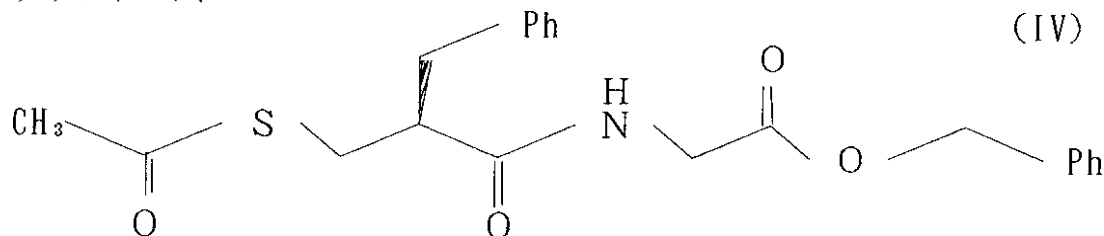
低級アルキル基とは1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐したアルキル基を意味する。

低級アルキレン基とは1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含むアルキレン基を意味する。

式 (II) で表される好ましい化合物は以下の式 (III) および (IV) に対応する化合物であり、本発明方法はこれらの化合物に特に好適に適用することができる：



すなわち、ベンジルN-(R) - [2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニル-プロピル]グリシネート、



すなわち、ベンジルN-(S) - [2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニル-プロピル]グリシネート。

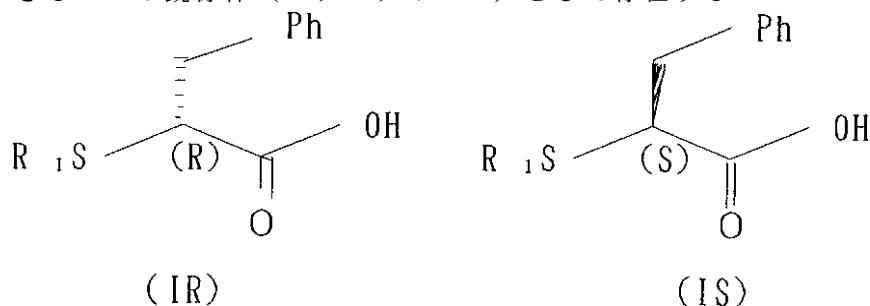
式 (II) の化合物は優れた薬理学的特性、特に、特定の酵素例えば中性エンドペプチダーゼ (EC 3.4.24.11) やアンジオテンシン転化酵素 (EC 3.4.24.11) に対して抑制作用を有している。従って、式 (II) の化合物の投与によってこれら酵素の活性を抑制あるいは無くすることができるが、これはエンケファリン、心房性ナトリウム利尿因子の不活性化およびアンジオテンシン I のアンジオテンシン II への転化によるものである。治療ではこれら化合物は抗分泌、腸または抗高血圧作用を示し、慢性心臓疾患の治療に用いられる。さらに、この化合物は骨粗鬆症の治療にも用いることができる (WO 94/21242号)。

式 (II) の化合物、特に式 (III) および (IV) の化合物の製造法と治療への応用はフランス国特許第2,623,498号に記載されている。

式 (I) の化合物は式 (II) の化合物の製造時に使用することができる。

式 (I) の化合物はいわゆる不斉炭素を含み、この炭素は二つの形態 R または S を有する

ことができ、従って、不斉炭素の形態に対応する (IR) および (IS) で示すことのできる二つの鏡像体 (エナンチオマー) として存在する：



10

式 (I) の誘導体の不斉合成方法は新規である。

一般式 (I) で表される酸の二つの鏡像体 (IR) および (IS) をキラルなアミンの酸を用いてラセミ混合物の分離によって得る方法は欧州特許第318,377号に記載されている。しかし、この分離方法では所望する鏡像体の最大50%しか得ることができない。

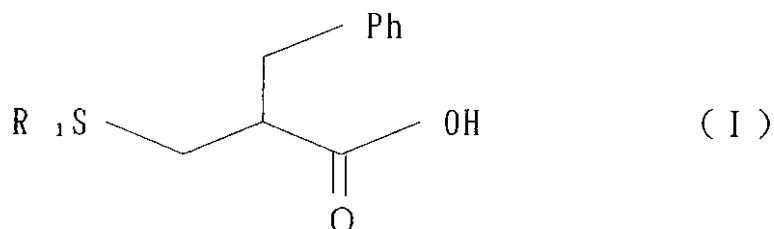
本発明の目的は、光学的に純粋な形態で2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体を製造する方法を提供することにある。

本発明の別の目的は上記のような光学的分離の問題のない方法を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体を出発材料とする光学活性なN-(メルカプトアシル) アミノ酸誘導体の製造方法を提供することにある。

20

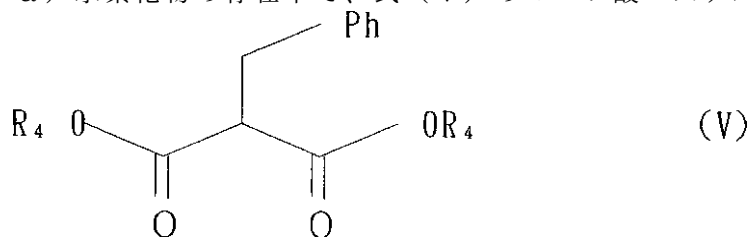
従って、本発明の対象は、下記の段階a) ~e) を含むことを特徴とする式 (I) で表される2-メルカプトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体の不斉合成方法にある：



(ここで、 R_1 は直鎖または分岐した、線状または枝分れ脂肪族アシル基、もしくは芳香族アシル基を示す)

30

a) 水素化物の存在下で、式 (V) のマロン酸エステル：

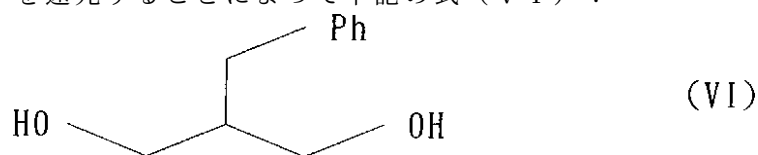


(ここで、

R_4 は1~4個の炭素原子を含むアルキル鎖を示す)

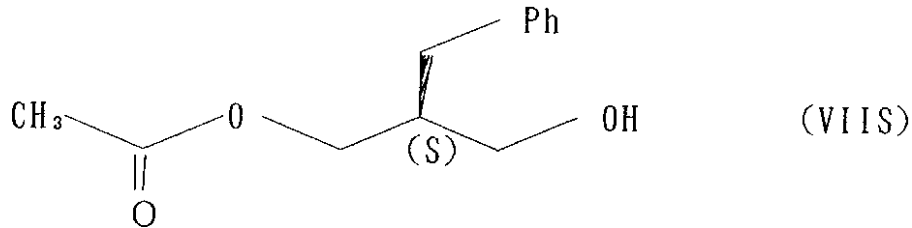
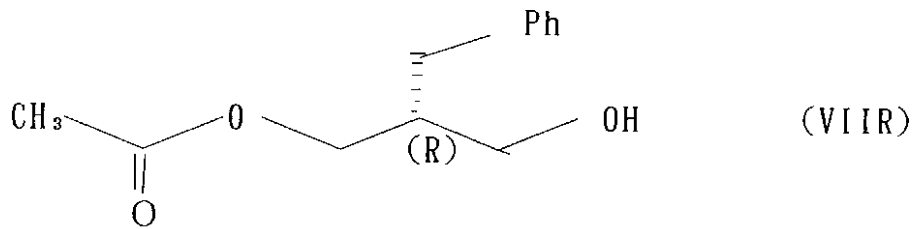
40

を還元することによって下記の式 (VI)：



のジオールを作り、

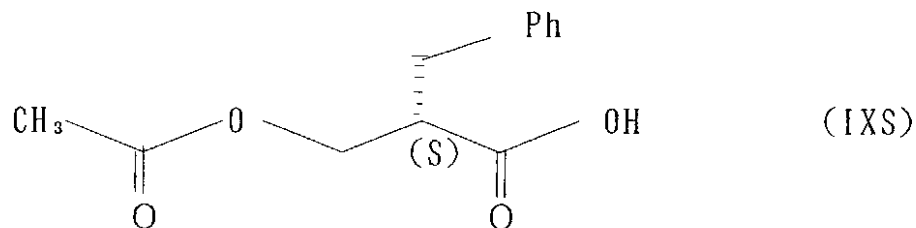
b) 式 (VII R) および (VII S) で表される (R) 形態および (S) 形態のモノアセテート (VII)：



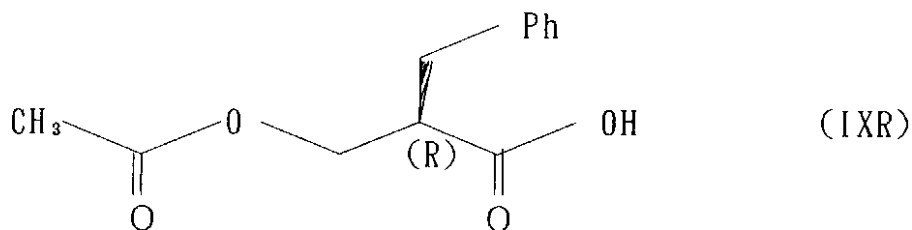
10

を作り、

c) 式 (VII R) および (VII S) のモノアセテートを酸化して式 (IX S) または (IX R) :



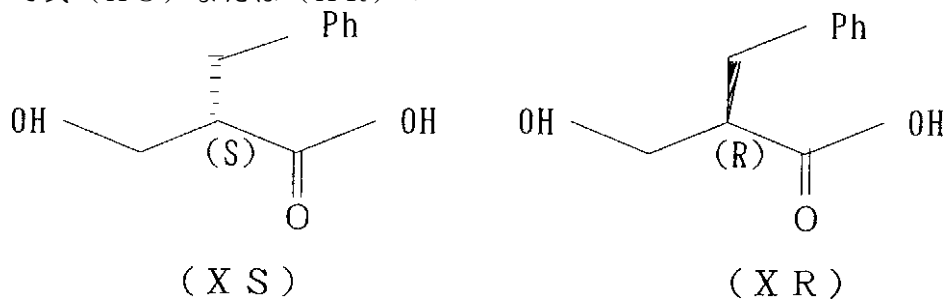
20



で表される酸を形成し、

30

d) 塩基性水溶液の存在下で、式 (IX S) または (IX R) の化合物を酸化することによって式 (XS) または (XR) :



40

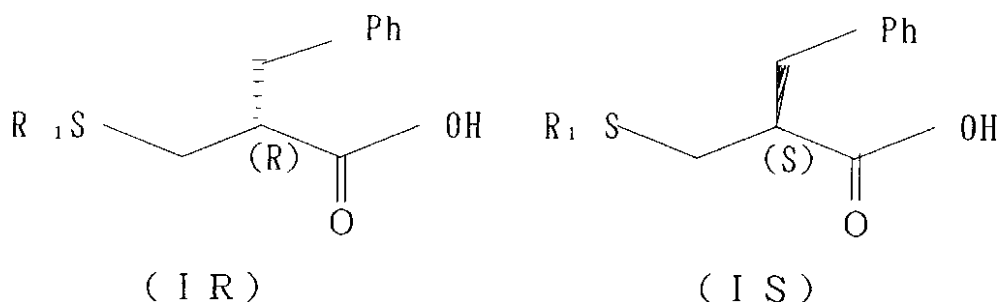
のヒドロキシ酸を形成し、

e) アルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体の存在下で、ミツノブ (Mitsunobu) 型反応に従って、式 (XS) または (XR) のヒドロキシ酸を式 (XI) で表されるメルカプト酸:

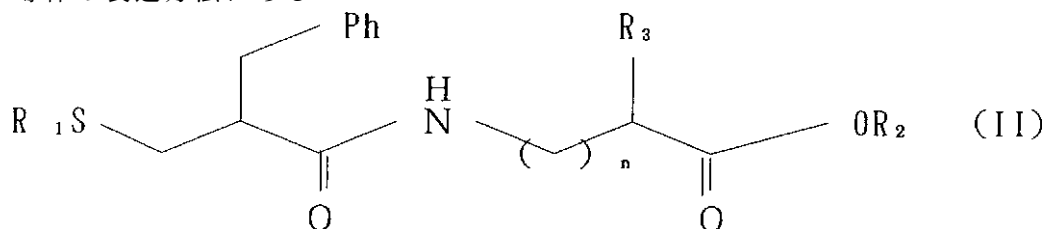


(ここで、 R_1 は直鎖または分岐した脂肪族または芳香族アシル基を示す)

でチオアシル化することによって式 (IR) または (IS) の所望の酸を製造する:



本発明の他の対象は、式 (II) で表される光学活性なN-（メルカプトアシル）アミノ酸誘導体の製造方法にある：



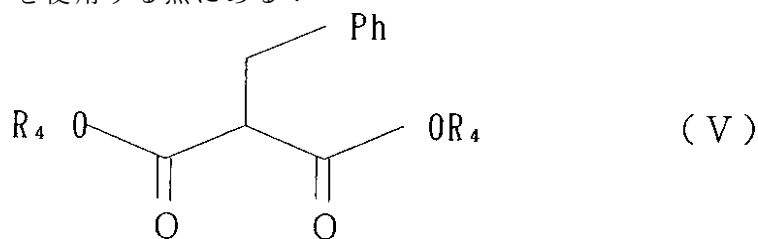
（ここで、R1は水素原子、直鎖または分岐した脂肪族または芳香族アシル基を示し、
R2は低級アルキル基、フェニル基または低級フェニルアルキレン基を示し、
R3は水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキレン基、フェニル基、低級フェ
ニルアルキレン基、低級ヒドロキシフェニルアルキレン基、低級アミノアルキレン基、低
級グアニジノアルキレン基、低級メルカプトアルキレン基、低級アルキル低級チオアルキ
レン基、低級イミダゾリルアルキレン基、低級インドリルアルキレン基、低級カルバミル
アルキレン基、低級カルボキシアルキレン基を示し、
nは0～10である）

本発明方法は上記方法によって得られた光学的に純粋な形態の式 (I) の2-メルカプトメ
チル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体を使用する点に特徴がある。

本発明のさらに他の対象は上記方法で得られる光学的に純粋な形態の式 (I) の2-メルカ
プトメチル-3-フェニルプロパン酸のS-アシル誘導体の上記の式 (II) で表される光学活
性なN-（メルカプトアシル）アミノ酸誘導体の合成での使用にある。

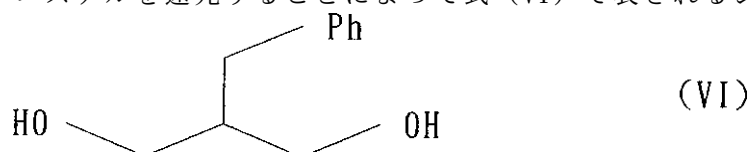
本出願人の知る限り、光学的分離の問題なしに光学的に純粋な形態の式 (I) の誘導体を
合成する方法は知られていない。

本発明方法の基本的特徴は出発原料として式 (V) で表されるベンジルマロン酸エステル
を使用する点にある：



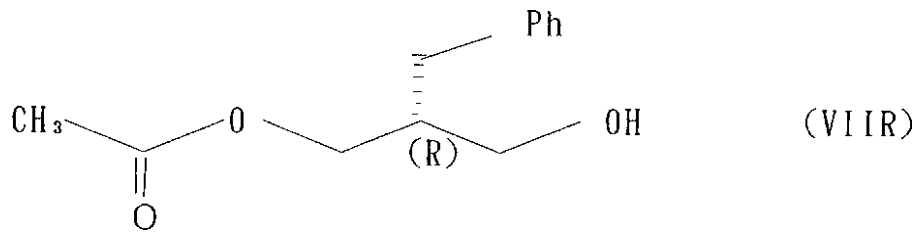
（ここで、R4は1～4個の炭素原子を含むアルキル鎖）

次に、水素化リチウムアルミニウム等の水素化物を用いて、式 (V) で表されるマロン酸
エステルを還元することによって式 (VI) で表されるジオールを製造する：



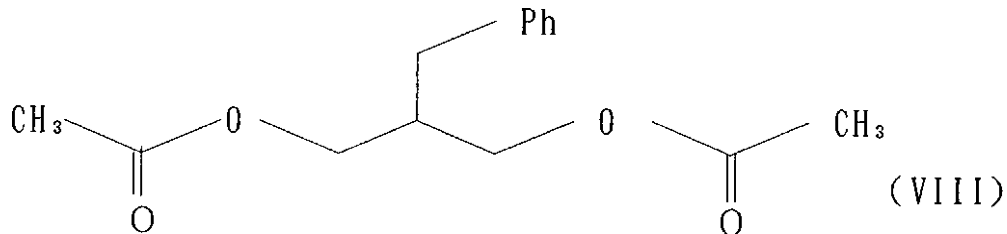
なお、水素化ホウ素ナトリウムを使用することもできる。

式 (VI) のジオールを、リパーゼPS（アマノ）またはプソイドモナスフルオレサンス（Ps
eudomonas fluorescens）（フルカ）から得られたリパーゼ等の酵素を用いて、酢酸ビニ
ル中でモノアセチル化することによって（R）形態のモノ酢酸塩（VII R）を得る：



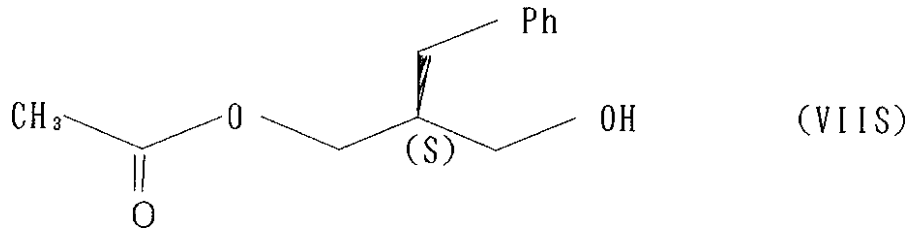
(S) 形態のモノアセテートを得る場合には、例えば4-ジメチルアミノピリジン／トリエチルアミンまたは硫酸混合物等の触媒の存在下あるいはノボジム435 (Novo Nordisk) 等の酵素を用いて酢酸ビニル中で式 (VI) のジオールをジアセチル化することによって式 (VIII) のジアセテートを得る：

10



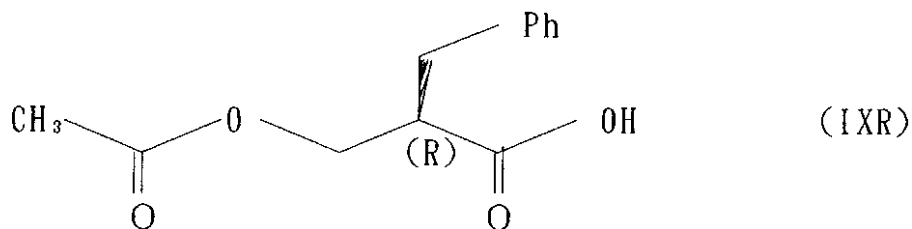
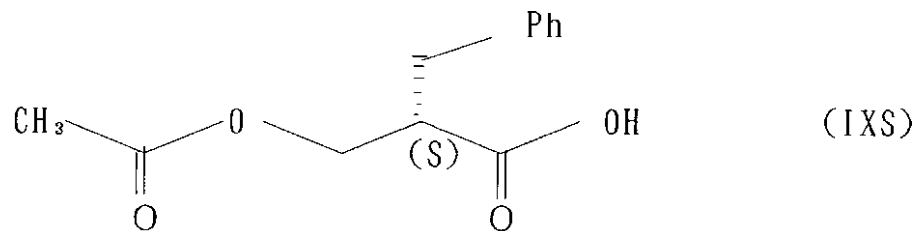
次に、式 (VIII) のジアセテートを、リパーゼPS (アマノ) またはブソイドモナスフルオレサンスから得られたリパーゼ (Fluka) 等の酵素を用いてモノ加水分解して (S) 形態のモノアセテート (VII S) を得る：

20



次に、式 (VII R) または (VII S) のモノアセテートをジョーンズ試薬 (CrO3-H2SO4) 等の酸化剤を用いて、アセトン等の溶剤中で酸化することによって (S) 形態の酸 (IX S) または (R) 形態の酸 (IXR) を得る：

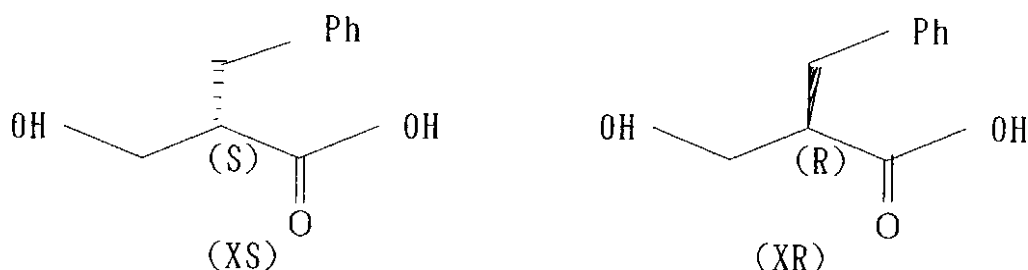
30



40

酸化剤として、過マンガン酸カリウムまたは硝酸を用いることもできる。

式 (VII S) または (VII R) の化合物を水酸化ナトリウムや水酸化リチウム水溶液等の塩基水溶液によって鹼化することによって (S) 形態のヒドロキシ酸 (XS) または (R) 形態のヒドロキシ酸 (XR) を得る：



モノアセテート (VII S) および (VII R) の製造と、リパーゼ P の酸を用いた 2-置換 3-ヒドロキシプロピオン酸のエナントチオ選択合成は K. ツジ達の「Tett. Lett.」、30 (45)、6189~6192 頁 (1989 年) および S. アツウミ達の「Tett. Lett.」31 (11)、1601~1604 頁 (1990 年) 等で公知である。これらの化合物は 2-置換 3-アルキル (またはアシル) スルホニルプロピオン酸を出発原料とするレニン抑制剤の合成における中間体である。次に、式 (XS) または (XR) のヒドロキシ酸をミツノブ型反応 (O. ミツノブ, Synthesis, 1~27 頁, 1991 年) に従ってアルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体と、式 (XI) :



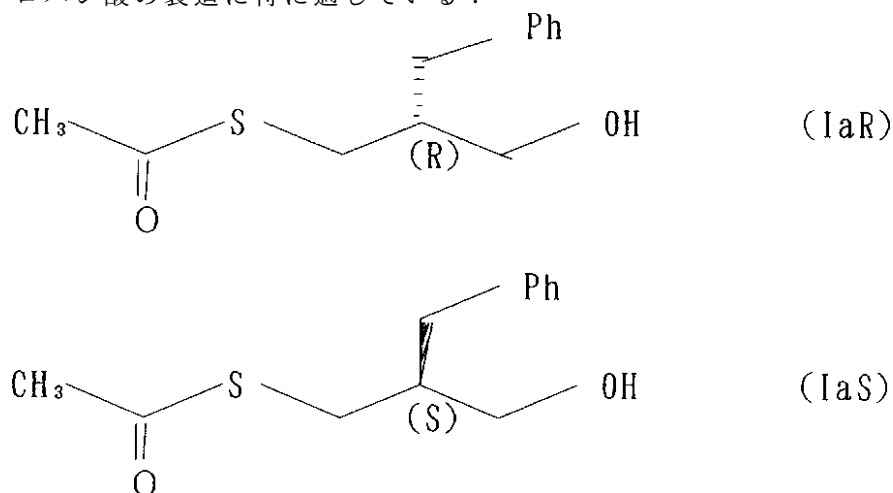
(ここで、 R_1 は、式 (I) と同じ定義)

のメルカプト酸の存在下でチオアシル化して、(R) 構成の式 (IR) の酸または (S) 形態の式 (IS) の酸を得る。

ミツノブ型反応に使用するアルキルアゾジカルボキシレートはジイソプロピルアゾジカルボキシレートまたはジエチルアゾジカルボキシレートから選択するのが好ましい。

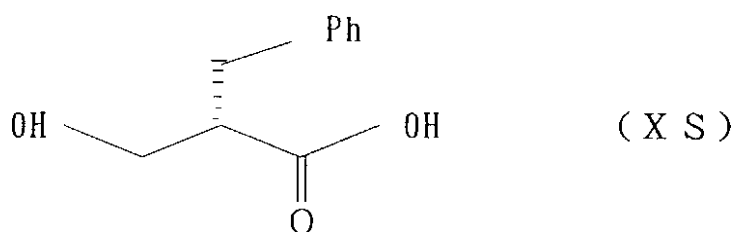
ミツノブ反応に使用するメルカプト酸 (XI) はチオ酢酸およびチオ安息香酸から選択するのが好ましい。

本発明方法は、基 $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{CO}-$ に対応する式 (IaR) と、式 (IaS) の (R) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸および (S) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸の製造に特に適している:



式 (IaR) の (R) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸の合成に適用する場合の本発明方法は下記の段階を含む:

- 水素化リチウムアルミニウム等の水素化物を用いて、テトラヒドロフラン等の溶剤中でベンジルマロン酸ジメチル ($\text{R}_4 = \text{CH}_3$) 等のマロン酸エステル (V) を還元し、
- 得られたジオール (VI) をリパーゼ PS (アマノ) またはプソイドモナスフルオレサンス (フルカ) から得られたリパーゼ等の酵素を用いて、酢酸ビニル等の溶剤中で、エナントチオ選択モノアセチル化し、
- 得られたモノアセテートをジョーンズ試薬等の酸化剤の存在下で、アセトン等の溶剤中で酸化し、
- 水酸化ナトリウム水溶液または水酸化リチウム溶液等の塩基性水溶液によって鹼化した後、例えば塩酸水溶液のような酸水溶液を用いて酸性化して式 (XS) :



のヒドロキシ酸を形成し、

g) ヒドロキシ酸 (XS) を例えばアルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体とチオ酢酸の存在下で、テトラヒドロフラン等の溶液中で、ミツノブ型求核性置換反応で酸 (IaR) を得る。

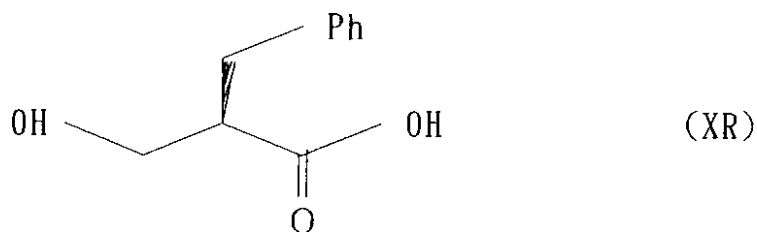
式 (IaS) の (S) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸の合成に適用する場合の本発明方法は下記の段階を含む：

b) 式 (VI) のジオールのジアセチル化を例えば、4-ジメチルアミノピリジン／トリエチルアミン混合物または硫酸等の触媒の存在下で、無水酢酸の作用あるいはノボジム435 (Novo Nordisk) 等の酵素を用い、例えば酢酸ビニルの溶剤中で行う。

得られたジアセテートのエナンチオ選択単加水分解をリパーゼ PS (アマノ) またはブソイドモナスフルオレサンス (フルカ) から得られたリパーゼ等の酵素を用いて、例えば、0.1M pH7リン酸塩緩衝剤のような緩衝剤およびアセトン等の有機溶剤中で行い、

c) 得られたモノアセテートをジョーンズ試薬等の酸化剤の存在下でアセトン等の溶剤中で酸化し、

d) 水酸化ナトリウム水溶液または水酸化リチウム水溶液等の塩基性水溶液を用いて鹼化した後、例えば塩酸水溶液のような酸水溶液を用いて酸性化して式 (XR)：



のヒドロキシ酸を形成し、

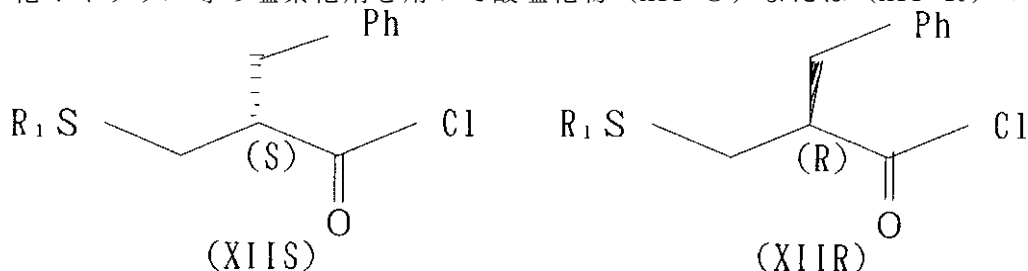
e) ヒドロキシ酸 (XR) を例えばアルキルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン錯体とチオ酢酸の存在下で、テトラヒドロフラン等の溶液中で、ミツノブ型求核性置換反応を行って酸 (IaS) を形成する。

本発明方法によって得られる (S) 形態の式 (IS) あるいは (R) 形態の式 (IR) の光学的に純粋な酸は、式 (II) の光学的に純粋な N-(メルカプトアシル) アミノ酸の合成において特に有利に用いられ、特に式 (III) および (IV) で表されるアミノ酸誘導体の合成に適している。

式 (I) の酸からの N-(メルカプトアシル) アミノ酸の製造法は公知で、例えば欧州特許第501,870号に記載されている。

この N-(メルカプトアシル) アミノ酸は下記の連続した段階で得ることができる：

f) 光学的に純粋な (IR) または (IS) 形態の式 (I) の酸を塩化チオニルまたは塩化オキサリル等の塩素化剤を用いて酸塩化物 (XII S) または (XII R)：



(ここで、R1は、式 (I) と同じ定義) に転化し、

10

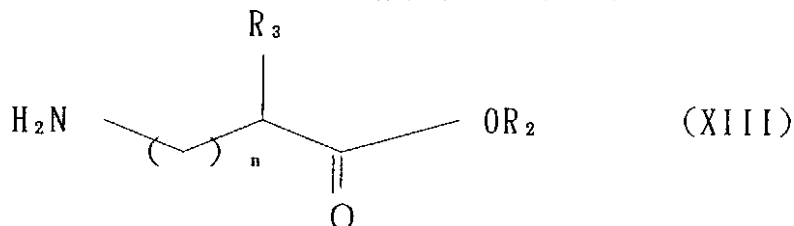
20

30

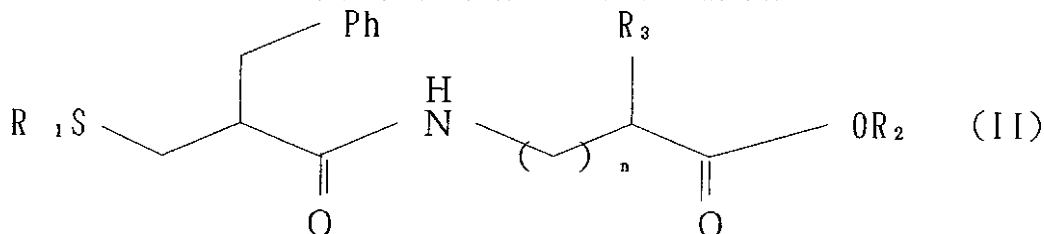
40

50

g) 光学的に純粋な (XII S) または (XII R) の形態の式 (XII) の酸塩化物をトリエチルアミンのような塩基の存在下で式 (XIII) のアミノエステル:



(ここで、 R_2 、 R_3 および n は式 (I I) で定義のもの)
とカップリングさせて、光学的に純粋な式 (II) の誘導体にする:



以下、本発明の実施例を記載するが、本発明が下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1

段階 a:

2-ベンジル-1,3-プロパンジオール (VI)

1 リットルの三つ口円錐フラスコに入れた200mlの無水テトラヒドロフランに15g (395.2 ミリモル) のリチウム水素アルミニウムを添加する。22.5 g (101.3mモル) のベンジルマロン酸ジメチルと30mlの無水テトラヒドロフランから製造した溶液を攪拌しながら添加し、穏やかに還流する。反応物を3時間還流状態に維持する。混合物を氷浴で冷却し、140mlのテトラヒドロフランで希釈し、15mlの水、15mlの15%水酸化ナトリウム水溶液および45mlの水を順次添加して加水分解する。

室温で0.5時間攪拌すると反応物は乳白色になった。沈殿物を濾過で除去し、300mlのエチルエーテルで洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。16 g の固体が得られ、氷で冷却した200mlの石油エーテル中でこの生成物を粉碎する。濾過し、 P_2O_5 で真空乾燥すると、15 g (90.24mモル) の2-ベンジル-1,3-プロパンジオールを得る。

質量=15 g

収率=89%

融点=68°C (コフラー)

I R (cm^{-1}): 3255

1H NMR (CDCl₃): 7.4~7.0 (m, 5 H); 3.9~3.5 (m, 4 H); 3.1 (広幅 s, 2 H); 2.55 (d, 2 H, J = 7 Hz); 2.1~1.9 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl₃): 139.7; 128.9; 128.3; 126.0; 65.0; 43.7; 34.1

段階 b:

(R) -3-アセトキシ-2-ベンジルプロパノール (VII R)

4 g (24mモル) の2-ベンジル-1,3-プロパンジオール (段階 a) の40mlの酢酸ビニル中の懸濁液に10mgのリパーズPS (アマノ) を添加し、混合物をこの温度で48時間攪拌する。反応物を濾過し、濃縮すると、(R) -3-アセトキシ-2-酢酸ベンジルプロパノールが油として得られる。

質量=4.29 g

収率=86%

$[\alpha]^{20}_D = +28.5^\circ$ (CHCl₃, c = 1.15)

IR (cm^{-1}): 1735

1H NMR (CDCl₃): 7.35~7.10 (m, 5 H); 4.25~4.0 (m, 2 H); 3.65~3.40 (m, 2 H); 2.75~2.50 (m, 2 H); 2.20~2.0 (m, 2 H); 2.05 (s, 3 H)

^{13}C NMR (CDCl₃): 190.7; 138.1; 128.9; 128.4; 126.2; 63.6; 61.9; 42.5; 34.2; 2

0.8

段階 c :

(S) -2-ベンジル-3-アセトキシプロパン酸 (IX S)

4.0 g (19.2mモル) の上記 (R) -3-アセトキシ-2-ベンジルプロパノール (VII R) を 80 ml のアセトンに溶解し、0 °C で、22.8ml のジョーンズ (Jones) 試薬を滴下添加する。次に、混合物を 0 °C で 10 分間攪拌した後、この温度で 10ml のイソプロパノールを添加する。攪拌を 0 °C で 1 時間続ける。

反応物を濾過し、濾液を 40ml の水で希釈し、真空濃縮してアセトンを除去する。炭酸ナトリウム水素を用いて低温条件下で残留物を pH = 9 まで塩基化する。その後、塩基性水性相を酢酸エチルで洗浄する (15ml で 3 回)。

次に、氷-水浴を用いて水性相を冷却し、濃縮した塩酸水溶液によって pH = 1 まで酸性化する。この水性相を酢酸エチルで抽出する (15ml を 3 回)。抽出相を合せ、水で洗浄し (10ml で 1 回)、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮する。

(S) -2-ベンジル-3-アセトキシプロパン酸 (IX S) が油として得られた。

質量 = 2.8 g

収率 = 65%

 $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$ (CHCl₃, c = 0.98)IR (cm⁻¹) : 2960, 1740, 1705

¹H NMR (CDCl₃) : 10.4 (広幅 s, 1 H) ; 7.35~7.1 (m, 5 H) ; 4.3~4.15 (m, 2 H) ; 3.15~2.95 (m, 2 H) ; 2.95~2.75 (m, 1 H) ; 2.05 (s, 3 H)

¹³C NMR (CDCl₃) : 178.5 ; 170.6 ; 137.4 ; 128.7 ; 128.5 ; 126.7 ; 63.4 ; 46.1 ; 34.3 ; 20.8

段階 d :

(S) -2-ベンジル-3-アセトキシプロパン酸 (X S)

3.52 g (15.84mモル) の (S) -2-ベンジル-3-アセトキシプロパン酸 (IX S) と、テトラヒドロフランと水との混合物 (75/25) 35ml との溶液に、0 °C で、2.64 g (62.9mモル) の一水和水酸化リチウムを添加する。この混合物を 0 °C でさらに 1 時間攪拌した後、22ml の 3 M 塩酸水溶液を用いて酸性化し、エチルエーテルで抽出する (50ml で 1 回、15ml で 2 回)。

エーテル相を合せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮する。得られた固体残留物を石油エーテルを用いて約 5 °C で混練する。この混合物を濾過・水切り・真空乾燥する。

質量 = 2.45 g

収率 = 86%

融点 = -14.3 ° (クロロフォルム中で c = 1.15)

IR (cm⁻¹) : 1705

¹H NMR (CDCl₃) : 7.4~7.1 (m, 5 H) ; 5.85 (広幅 s, 2 H) ; 3.85~3.6 (m, 2 H) ; 3.15~2.95 (m, 1 H) ; 2.95~2.75 (m, 2 H)

¹³C NMR (CDCl₃) : 178.3 ; 138.2 ; 128.8 ; 128.5 ; 126.5 ; 61.9 ; 48.8 ; 33.9

光学的純度 ≥ 95%

段階 e :

(R) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaR)

3.16 g (12.05mモル) のトリフェニルホスフィンと 30ml のテトラヒドロフランに溶かした溶液に、0 °C で 2.44 g (12.05mモル) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを滴下添加する。添加完了後、この温度で、混合物を 30 分間攪拌する。反応物を -10 °C まで冷却し、1.45 g (8.05mモル) の (S) -2-ベンジル-3-ヒドロキシープロピオン酸 (X S) と 0.92 g (12.05mモル) のチオ酢酸とを 10ml のテトラヒドロフランに溶かした溶液を滴下添加する。添加完了後、混合物を -10 °C で 1 時間攪拌し、さらに室温で 2 時間攪拌する。

反応物を真空蒸発させ、25ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した後、15ml の酢酸エチルを添加する。5 分間激しち攪拌した後、混合物を放置して沈降分離し、水相を回収

10

20

30

40

50

する。次に、20mlの飽和炭酸ナトリウム水素水溶液で有機相を再抽出する。塩基性水相を合せ、10mlの酢酸エチルで洗浄し、3mlの濃縮塩酸を用いてpH 1まで酸性化する。

次に、酸性水相を酢酸エチルで抽出する（2×15ml）。

有機相を合せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、(R)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaR) が油として得られる。

質量=1.57 g

収率=82%

$[\alpha]^{25}_D = +33.7^\circ$ (CH₃OH、c = 0.98)

IR (cm⁻¹) : 1700

¹H NMR (CDCl₃) : 9.5 (広幅 s, 1 H) ; 7.40~7.10 (m, 5 H) ; 3.20~2.80 (m, 5 H) ; 2.30 (s, 3 H)

¹³C NMR (CDCl₃) : 195.1 ; 179.3 ; 137.3 ; 128.8 ; 128.4 ; 126.4 ; 46.8 ; 46.8 ; 37.3 ; 30.3 ; 29.4

e e ≥ 95%

*

(R)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaR) を得るための光学的精製

1.54 g (6.5mmol) の上記 (R)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaR) と、15.4mlのエチルエーテルを50mlの丸底フラスコ中に入れ、混合物を溶解が完了するまで攪拌し、1.07 g (6.5mmol) の D (+) -エファードリンを室温で添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。これを濾過し、生成物の水を切り、5mlの氷冷却したエチルエーテルで洗浄した後、真空乾燥すると白い塩が得られる。

質量=2.41 g

収率=92%

$[\alpha]^{25}_D = +48.4^\circ$ (CH₃OH、c = 0.95)

この (+) -エファードリン塩を10mlのエチルエーテル中に懸濁させる。9mlの1 N塩酸水溶液を添加し、塩が溶解するまで混合物を攪拌する。

混合物を放置し、沈降分離させ、エーテル相を回収する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、光学的に純粋な (R)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaR) が油として得られる。

質量=1.37 g

収率=89%

$[\alpha]^{25}_D = +35.7^\circ$ (CH₃OH、c = 1.3)

実施例 2

(S)-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (IaS)

段階 a :

2-ベンジル-1,3-プロパンジオールジアセテート (VIII)

1.89 g (11.37mmol) の2-ベンジル-1,3-プロパンジオール (VI) を10mlの酢酸ビニルに懸濁させた懸濁液に、29℃で、100mgのノボジム (Novozym 435) 酵素を添加し、混合物をこの温度で24時間攪拌する。反応物を濾過し、濃縮すると、2-ベンジル-1,3-プロパンジオールジアセテート (VIII) が油として得られる。

質量=2.79 g

収率=98%

¹H NMR (CDCl₃) : 7.35~7.10 (m, 5 H) ; 4.15~3.90 (m, 4 H) ; 2.75~2.60 (m, 2 H) ; 2.40~2.25 (m, 1 H) ; 2.05 (s, 6 H)

段階 b :

(S)-3-アセトキシ-2-ベンジルプロパノール (VII S)

0.25 g (1mmol) の上記2-ベンジル-1,3-プロパンジオールジアセテート (VIII) を9.9mlのアセトンと23.1mlのリン酸塩緩衝剤pH=7との混合物中に溶解させた溶液中にブソイドモナスフルオレサンスから得られた130mgのリパーゼ (フルカ) を添加する。混合物を48時間30℃で加熱した後、溶液をエチルエーテルで抽出する (20mlを2回)。エーテル相

を合せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をシリカ上でクロマトグラフィで精製する（エチルエーテル／石油エーテル溶離剤：7／3）と、80mgの油が得られる。

収率＝38%

$[\alpha]^{20}_D = -27.1^\circ$ （クロロフォルム中で $c = 1.04$ ）

スペクトル特性は、化合物（VII R）（実施例 1、段階 b）と同じであった。

段階 c：

（R）-2-ベンジル-3-アセトキシプロパン酸（IXR）

実施例 1 の段階 c に記載の手順と同じ手順で上記酢酸塩（VII S）を酸化して酸を得た。

収率＝68%

$[\alpha]^{20}_D = -11.3^\circ$ （クロロフォルム中で $c = 1.0$ ）

段階 d：

（R）-2-ベンジル-3-ヒドロキシプロパン酸（XR）

実施例 1 の段階 d に記載の手順と同様に、上記段階 c の生成物を水酸化リチウム水溶液で処理した。

収率＝91%

$[\alpha]^{20}_D = +14.1^\circ$ （クロロフォルム中で $c = 1.12$ ）

光学的純度 $\geq 95\%$

段階 e：

（S）-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸（IaS）

実施例 1 の段階 e に記載の手順と同じ手順で、ミツノブ型反応で上記ヒドロキシ酸をチオ酢酸で置換して（S）-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸（IaS）を得た。

$e \geq 95\%$

（-）-エファードリンによる処理後の収率＝70%

$[\alpha]^{25}_D = -34.8^\circ$ （メタノール中で $c = 1.1$ ）

実施例 3

ベンジルN-（R）-〔2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニルプロピル〕グリシネート（III）

段階 f：

2-アセチルチオメチル-3-塩化フェニルプロパノイル（XIIS）

2.0 g（8.40mmol）の（R）-2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸（IaR）（実施例 1、段階 e）を丸底フラスコ中に入れ、氷－水浴でフラスコを冷却し、1.2 g（10.08 mmol）の塩化チオニルを滴下添加する。室温で混合物を一晩攪拌する。

過剰の塩化チオニルを回転式蒸発器で蒸発させると 2.15 g の黄色っぽい油が得られる。

定量収率

$[\alpha]^{25}_D = +29.9^\circ$ （クロロフォルム中で $c = 1.20$ ）

IR（cm⁻¹）：1790～1780、1695～1685

¹H NMR（CDCl₃）：7.4～7.1（m，5 H）；3.5～2.8（m，5 H）；2.25（s，3 H）

段階 g：

ベンジルN-（R）-〔2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニルプロピル〕グリシネート（III）

6 ml のジクロロメタン中のパラートルエンスルホン酸塩の形の 2.83 g（8.40mmol）のグリシン酸ベンジルを、塩化カルシウム保護管付き三口フラスコに入れ、氷－水浴でフラスコを 5℃まで冷却する。

5 ml のジクロロメタン中の 1.70 g（16.83mmol）の溶液を 5～15℃の温度で滴下添加する。混合物を 10 分間攪拌した後、5 ml のジクロロメタン中に 2.15 g（8.40mmol）の上記酸塩化物を溶かした溶液を 15℃以下の温度で混合物に添加する。

混合物を室温に戻した後、さらに三時間攪拌する。

反応物を水（5 ml で 1 回）、標準塩酸水溶液（5 ml で 1 回）、炭酸ナトリウム水素水溶液（5 ml で 1 回）および飽和塩化ナトリウム水溶液（5 ml で 1 回）で洗浄する。

10

20

30

40

50

有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、3.2 g の固体残留物が得られる。これを高温のイソプロパノール (12ml) 中に溶解する。溶液が熱いうちに濾過し、氷-水浴で濾液を冷却する。固体を濾過で除去し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、水切りした後、五酸化リンで真空乾燥させる。得られた質量=2.1 g

収率=69%

$[\alpha]^{20}_D = +24.5^\circ$ (メタノール中で $c = 1.0$)

IR (nujol) (cm⁻¹) : 3280、1755、1695、1640

¹H NMR (CDCl₃) : 7.40~7.10 (m, 10H) ; 6.15 (広幅 t, 1 H) ; 5.25 (s, 2 H)

; 4.10~3.5 (開環AB, 2 H) ; 3.10~2.55 (m, 5 H) ; 2.30 (s, 3 H) ¹³C NMR (CDCl₃) : 195.8 ; 172.9 ; 169.2 ; 138.4 ; 135.0 ; 128.7 ; 128.4 ; 128.2 ; 126.5 ; 66.9 ; 49.1 ; 41.2 ; 38.2 ; 31.0 ; 30.4

元素分析 C₂₁H₂₃O₄NS

	C	N	H
計算値%	65.45	3.63	5.97
観測値%	65.34	3.95	6.10

実施例 4 :

ベンジルN- (S) - [2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニルプロピル] グリシネート (IV)

段階 f :

2-アセチルチオメチル-3-塩化フェニルプロパノイル (XIIR)

実施例 3 の段階 f に記載の手順と同じ手順に従って (S) -2-アセチルチオメチル-3-フェニルプロパン酸 (I a S) (実施例 2 の段階 e) を塩化チオニルで処理する。

定量収率

$[\alpha]^{25}_D = -30.1^\circ$ (クロロホルム中で $c = 1.37$)

段階 g :

ベンジルN- (S) - [2-アセチルチオメチル-1-オキソ-3-フェニルプロピル] グリシネート (IV)

案施例 3 の段階 g に記載の手順と同じ手順に従って酸塩化物をグリシン酸ベンジルとカップリングする。

収率=66%

$[\alpha]^{20}_D = -24.9^\circ$ (メタノール中で $c = 1.0$)

元素分析 C₂₁H₂₃O₄NS

	C	N	H
計算値%	65.45	3.63	5.97
観測値%	65.02	3.88	5.87

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 デュアメル, ピエール
フランス国 7 6 1 3 0 モン－サン－テニャン リュ ジー. ーブトロュー 3 2
- (72)発明者 デュアメル, ルセット
フランス国 7 6 1 3 0 モン－サン－テニャン リュ ジー. ーブトロュー 3 2
- (72)発明者 ルコント, ジャンヌ－マリー
フランス国 7 5 0 0 3 パリ リュ デ フラン－ブルジュワ 3 0
- (72)発明者 シュワルツ, ジャン－シャルル
フランス国 7 5 0 1 4 パリ ヴィラ スゥラ 9
- (72)発明者 ノエルールフェーヴル, ナディーヌ
フランス国 7 8 7 6 0 ジュアル ポンシャルトラン リュ ドュ ポン－シュヌヴィエール
6
- (72)発明者 グロ, クロード
フランス国 7 5 0 1 5 パリ リュ ロベール ドゥ フレール 3 1
- (72)発明者 プラケヴァン, ジャン－クリストフ
フランス国 7 6 2 5 0 ドゥヴィーヌール－ルーアン コート ドュ モン オー マラド 8

審査官 太田 千香子

- (56)参考文献 特開平02-000161 (JP, A)
特開平05-105627 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA(STN)
REGISTRY(STN)