

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3817478号

(P3817478)

(45) 発行日 平成18年9月6日(2006.9.6)

(24) 登録日 平成18年6月16日(2006.6.16)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 301/03 (2006.01)	C O 7 D 301/03
C O 7 D 303/48 (2006.01)	C O 7 D 303/48
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2001-553756 (P2001-553756)	(73) 特許権者	502159343
(86) (22) 出願日	平成13年1月12日 (2001.1.12)		アボット ゲゼルシャフト ミット ベシ
(65) 公表番号	特表2003-527354 (P2003-527354A)		ュレンクテル ハフツング ウント コン
(43) 公表日	平成15年9月16日 (2003.9.16)		パニー コマンディトゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/000322		A b b o t t G m b H & C o . K
(87) 国際公開番号	W02001/053281		G
(87) 国際公開日	平成13年7月26日 (2001.7.26)		ドイツ連邦共和国 ヴィースバーデン マ
審査請求日	平成14年7月22日 (2002.7.22)		ックスーブランクーリング 2
(31) 優先権主張番号	100 02 393.2		M a x - P l a n c k - R i n g 2,
(32) 優先日	平成12年1月20日 (2000.1.20)		D - 6 5 2 0 5 W i e s b a d e n ,
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		G e r m a n y
		(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 3-ジフェニル-2, 3-エポキシプロピオン酸エステルのエナンチオ選択的製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

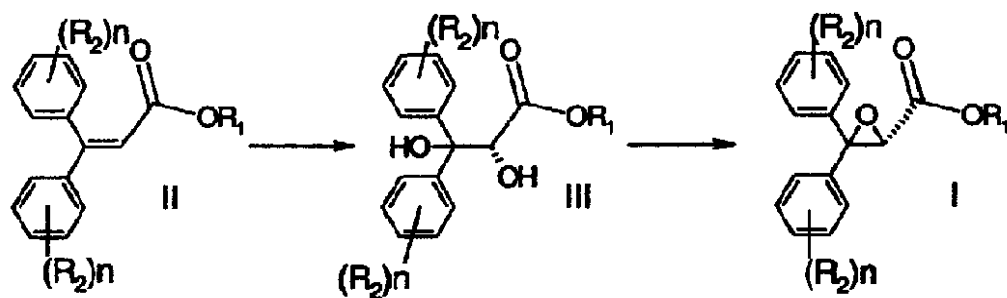
グリシドエステル (I) をエナンチオ選択的に製造する方法において、

(a) シャープレス配位子及び酸化剤の存在での酸化オスミウム (V I I I) 触媒作用により、相応する 3-フェニルシンナメート (I I) をジヒドロキシ化してジヒドロキシエステル (I I I) を形成させ、

(b) ジヒドロキシエステル (I I I) の 2 位のヒドロキシ官能基を脱離基に選択転化させ、

(c) 3 位のヒドロキシ官能基を経て脱離基を分子内置換してグリシドエステル (I) を形成させる

【化 1】



10

〔式中、

R_1 は、置換されていてよい、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアリールアルキルを表し、

R_2 は、置換されていてよい、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アシルオキシ又はアミドを表し、かつ

n は、0～5である]

ことを特徴とする、グリシドエステル (I) のエナンチオ選択的製造方法。

【請求項 2】

20

グリシドエステル (I) へのジヒドロキシエステル (III) の変換を、中間段階の単離を伴わないワンポット法で実施する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

使用される化合物 (III) が、 R_1 がアルキル又はベンジルを表し、かつ R_2 が H を表すケイ皮酸誘導体である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

R_1 が $C_1 - C_{10}$ アルキル又はベンジルを表し、かつ n が 0 である、式 (III) のエナンチオマー純粋なジヒドロキシエステル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

本発明は、3-フェニルシンナメートをエナンチオマー純粋な 3, 3-ジフェニル-2, 3-エポキシプロピオネートに変換する方法に関する。

【0002】

3, 3-ジフェニル-2, 3-エポキシプロピオネートは、例えば、特許出願 W0 96/11914、W0 97/38981、DE 1963046.3 及び DE 19944049.2 に記載されているような、生物学的活性物質の合成のための重要な中間生成物である。前記の引用文献には、ラセミ体の及びエナンチオマー純粋なグリシドエステルを経てのこれらの活性物質の製造が記載されている。ラセミ法において、グリシドエステルは、グリシドエステルのダルツェンス (Darzen's) 合成により提供される。ラセミ法は、引き続く段階において、望ましくないエナンチオマーが分離されなければならないという欠点を有し、このことは全収率の損失が増大する。

40

【0003】

エナンチオマー純粋なグリシドエステルの前記製造方法において、3-フェニルシンナメートは、ヤコブセン (Jacobsen) エポキシ化により変換される出発物質として使用される。しかしながら、この変法は、達成されたエナンチオマー純度が約 85% e.e. に過ぎず、かつ生成物の浄化が極めて手が込んでいるという欠点を有する。従って、これらの公知の方法は、工業的規模での使用を意図した製造方法において限られた範囲でのみ有用である。

【0004】

従って、本発明の対象は、高いエナンチオマー純度を保証し、かつ工業的規模で使用されることができる、3, 3-ジフェニル-2, 3-エポキシプロピオネートの製造方法を提供することである。

50

【0005】

グリシドエステルを、

(a) シャープレス(Sharpless)配位子及び酸化剤の存在での酸化オスミウム(VIII)触媒作用により、相応する3-フェニルシナメート(II)をジヒドロキシ化してジヒドロキシエステル(III)を形成させ、

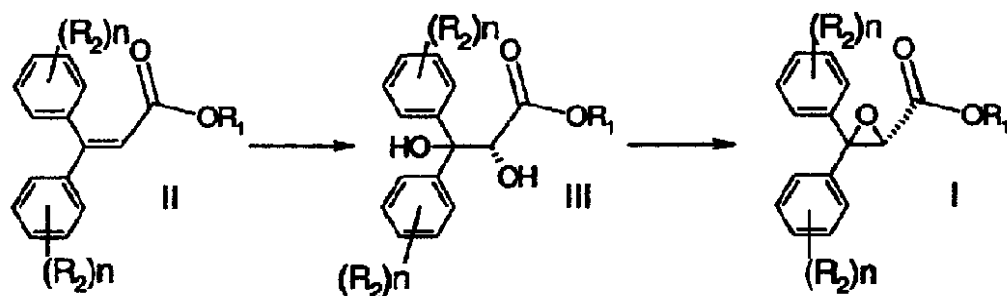
(b) ジヒドロキシエステル(III)の2位のヒドロキシ官能基を脱離基に選択転化させ、

(c) 3位のヒドロキシ官能基を経て脱離基を分子内置換してグリシドエステル(I)を生じさせる

【0006】

【化2】

10



20

【0007】

[式中、

R_1 は、置換されていてよい、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R_2 は、置換されていてよい、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミド又はアミンであり、

n は、0～5である]

30

ことにより、エナンチオ選択的に製造する方法が見出された。

【0008】

反応工程(a)は、例えば、Sharplessにより記載されているような、不斉ジヒドロキシ化である。Sharplessジヒドロキシ化及びその使用は、H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze及びK. B. Sharplessにより、Chem. Rev. 1994, 94, 2483に詳細に記載されており、その内容は、ここで参照により取り込まれる。L. Ahrgren及びL. Sutinによる、Organic Process Research & Development 1997, 1, 425-427中の記事には、反応が基本的には、より大きな規模で実施可能である(アップスケールできる)はずであることが示されている。

【0009】

40

酸化オスミウム(VIII)触媒は、+VIIIの酸化のレベルを示すオスミウムの酸素化合物を意味し; OsO_4 及び $K_2OsO_2(OH)_4$ が好ましい。

【0010】

酸化オスミウム(VIII)は、式(II)の基質に比較して化学量論的量で使用される必要はないが、しかし触媒として、極少量で使用されることができ、その際、廃触媒は酸化剤により再生される。

【0011】

酸化オスミウム(VIII)触媒は通常、式(II)の基質に対して、0.1～5 mol% 及び好ましくは0.1～2.5 mol%の量で使用される。

【0012】

50

シャープレス配位子は、キラルであり、窒素一含有の6員のヘテロ環を有し、 OsO_4 に結合し、かつ OsO_4 -依存ジヒドロキシル化を促進する化合物を意味する。

【0013】

そのようなシャープレス配位子は、好ましくは、例えば、上記の文献に開示されているような、ヒドロキニン及びヒドロキニジン誘導体である。ヒドロキニン-（1，4-フタラジン-ジイルジエーテル）（DHQ）2PHAL又はヒドロキニジン-（1，4-フタラジン-ジイルジエーテル）（DHQD）2PHAL又はヒドロキニン-（2，5-ジフェニル-4，6-ピリミジン-ジイルジエーテル）（DHQ）2PYR又はヒドロキニジン-（2，5-ジフェニル-4，6-ピリミジン-ジイルジエーテル）（DHQD）2PYRが好ましい。

10

【0014】

シャープレス配位子の選択は、所望のエナンチオマー（III）により自然に支配される。ヒドロキシル化されるべき二重結合上での（II）による攻撃が行われるはずである側に依存して、相応するシャープレス配位子は、シャープレスの公知の機械的ルールに従って選択されなければならない。

【0015】

工程（a）の適した酸化剤は、二重結合のジヒドロキシル化の間に+VIIの酸化のその活性レベルに低下した酸化オスmiumを再変換することができる材料、即ちジヒドロキシル化触媒の再活性化を可能にする材料である。そのような酸化剤は、それらの電気化学的電位を考慮することにより容易に見出されることができる。十分適した酸化剤は、例えば、酸素、過酸化水素、N-メチルモルホリン-N-オキシド（NMO）、ヘキサシアノ鉄酸カリウム、シャープレス（J. Org. Chem., 1992, 57, 2768）により記載されたAD-ミックス、又は選択的に電気化学的プロセスである。

20

【0016】

別の酸化剤は、例えば、M. Schroeder, Chem. Rev. 1980, 80, 187-213により記載されている。

【0017】

使用される酸化剤は、好ましくは酸素、過酸化水素、N-メチルモルホリン-N-オキシド、ヘキサシアノ鉄酸カリウム及び電気化学的プロセスである。

【0018】

（a）による工業的反応における使用に殊に適した混合物は、常に3-フェニルシナメート（II）の量に対して、 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 0.1~1.5mol%、ヒドロキニン-（1，4-フタラジン-ジイルジエーテル）（DHQ）2PHAL又はヒドロキニジン-（1，4-フタラジン-ジイルジエーテル）（DHQD）2PHAL又はヒドロキニン-（2，5-ジフェニル-4，6-ピリミジン-ジイルジエーテル）（DHQ）2PYR又はヒドロキニジン-（2，5-ジフェニル-4，6-ピリミジン-ジイルジエーテル）（DHQD）2PYR 0.1~3mol%及びNMO 100~300mol%の混合物であることが見出された。

30

【0019】

使用される適した溶剤は、水と有機溶剤との混合物である。

40

【0020】

殊に適した混合物は、0.1~5:1w/wの比での水とアルコール、アセトニトリル及びアセトンとの混合物であることが見出された。

【0021】

反応温度は、-20℃~100℃の範囲にあり、その際、75℃未満の温度が好ましい。

【0022】

ジオールをエポキシドに変換するために、ジオールに、塩基1~10当量及び塩化スルホン、アゾ二酸（azodioic）誘導体又はカルボジイミド1~3当量が添加される。特に、好ましい塩基は、第三アミンであり、かつ塩化スルホン、脱離基の発生に好ましい。

【0023】

50

反応工程（b）において脱離基を導入するために、好ましくは、塩化スルホニル、例えば塩化メタンスルホニル及び塩化トルエンスルホニルが使用される。

【0024】

反応は、中間段階の単離を伴わないワンポット法としてか又はエポキシドの前駆物質の単離を伴う二段階法として実施されることができる。好ましい一実施態様は、ワンポット法である。

【0025】

（b）又は（c）の溶剤は、好ましくは、中程度の極性の非プロトン性溶剤、例えばトルエン又はジクロロメタンである。

【0026】

反応は、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲に亘る温度で行われる。 $-10^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ の反応温度が好ましい。

【0027】

相応する3-フェニルシンナメート（II）の製造は、有機の文献の標準作業から当業者に公知である。

【0028】

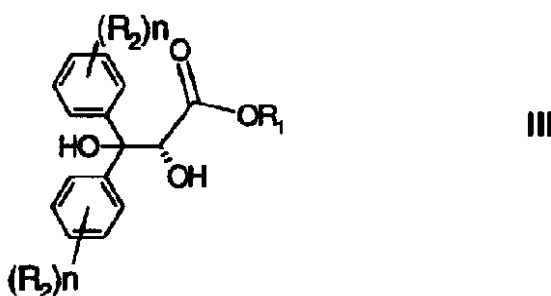
エポキシドへの1, 2-ジオールの転化は、十分公知であり、かつ、例えば、教科書：J. March著，Advanced Organic Chemistry, 1985, Wiley, 270及び345頁に記載されている。

【0029】

本発明はまた、前記の方法において得られ、かつ薬剤学的活性物質のための有用性が高い中間生成物を形成するエナンチオマー純粋なジヒドロキシエステル（III）に関する：

【0030】

【化3】



【0031】

〔式中、

R_1 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアリールアルキル、殊にアルキル又はベンジルを表し、

R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アシルオキシ又はアミドを表し、かつ

n は、0～5、殊に0である〕。

【0032】

本発明は、次の例に関して以下に説明される。

【0033】

一般的作業の指示：

1.) 2, 3-ジヒドロキシ-3, 3-ジフェニルプロピオネートの合成

a) AD-ミックス変法：

フラスコ中に、ADミックスα 27. 2 gを入れ、かつ水100 mLを添加し、2-メチルプロパン-2-オール80 mLを添加し、かつこの混合物に、t-ブタノール20 mL中に溶解したt-ブチル3-フェニルシンナメート5. 6 gを添加した。反応を、室温で3日後に完了した。二相系に、水中に溶解した亜硫酸ナトリウム30 gを添加し、かつ混合物を1/2時間に亘り攪拌した。有機相を分離し、かつ水相をジクロロメタンで抽出し

10

20

30

40

50

、かつ組み合わせた有機相を、水で再洗浄した。混合物を、ついで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ溶剤を、蒸留により除去した。綿状の固体 4.8 g が単離された (HPLC 純度 95%、不適当なエナンチオマーを考慮しなかった)。

【0034】

b) N-メチルモルホリン-N-オキシド変法 (基質のゆっくりとした添加) :

フラスコ中に、 $K_2OsO_2(OH)_4$ 250 mg、ヒドロキニジン-1,4-フタラジーン-ジエチルエーテル 750 mg 及び、*t*-BuOH 120 mL 及び水 90 mL 中の 50% 濃度の N-メチルモルホリン-N-オキシド溶液 30 mL を入れ、かつ混合物を、全てが溶解するまで攪拌した。エチル 3-フェニルシンナメート 24 g に、*t*-ブタノールを 48 mL の体積までつぎ足し、かつ 1 mL/h の速度で溶液中に直接導通させた。約 1 時間後、溶液は、紫色から黄色に変色し、かつ 3 時間後、固形物が沈殿し始めた。28 時間の期間の後に固体ペーストが形成され、かつ 50 時間の期間の後に亜硫酸ナトリウム溶液をそれに添加し、かつ混合物を 30 分間の期間に亘り攪拌した。ジクロロメタン及び 1N HCl をついで添加し、かつ有機相を分離し、かつ溶剤を蒸留により除去した。粗生成物をヘプタンから再結晶させ、かつ生成物 17 g が白色凝集塊として単離された (純度 98%、収率 61%)。

10

【0035】

c) N-メチルモルホリン-N-オキシド変法 (基質の直接添加) :

フラスコ中に、 $K_2OsO_2(OH)_4$ 30 mg、(DHQ) 2 PHAL 95 mg 及び、イソプロパノール 90 mL 及び水 30 mL 中の 50% 濃度の N-メチルモルホリン-N-オキシド溶液 4.2 mL を入れ、かつ混合物を、2 時間の期間に亘り攪拌した。溶液に、エチル 3-フェニルシンナメート 10 g を添加し、かつ混合物を、0°C で 48 時間に亘り攪拌した。後処理を、亜硫酸ナトリウム溶液を添加し、かつ 30 分間の期間に亘り攪拌することにより達成した。ジクロロメタン 50 mL 及び 1N HCl 50 mL をついで添加し、かつ有機相を分離し、かつ溶剤を蒸留により除去した。粗生成物を MTB/ヘプタンから再結晶させ、かつ生成物 7 g が白色凝集塊として単離された。

20

【0036】

R-エチル 2,3-ジヒドロキシ-3,3-ジフェニルプロピオネート $[\alpha]_{20} = -149$ (メタノール、 $c = 1.589$ nm)。

【0037】

2.) グリシドエステルの形成

エチル 2,3-ジヒドロキシ-3,3-ジフェニルプロピオネート (12.4 g、43 mmol) を、初期バッチとして、 CH_2Cl_2 260 mL 中で使用し、かつ、0°C で、最初にトリエチルアミン (17.5 g、101 mmol) 及びついで塩化メタンスルホン (10 g、86 mmol) を添加した。溶液を、室温で 48 時間の期間に亘り攪拌した。後処理を、塩化メチレン相を 1N HCl 100 mL 及び NaHCO₃ 溶液で洗浄することにより達成した。ジクロロメタンを有する水の残留物の共沸蒸留の後で、グリシドエステルを、溶液中で更に反応させることができる。収率を測定するために、溶剤を、蒸留により除去し、かつ油 13 g が単離され、これは HPLC により測定された 94% の純度を有していた。

30

40

フロントページの続き

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ロルフ ヤンセン

ドイツ連邦共和国 マンハイム ツェー 2. 2 0

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表平10-507190 (JP, A)

J. Org. Chem., 1990, Vol.55, No.6, pp.1957-1959

Indian Journal of Chemistry, 1992, Vol.31B, No.10, pp.641-644

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D301/03

C07D303/48

C07B 61/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)