

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3616332号
(P3616332)

(45) 発行日 平成17年2月2日(2005.2.2)

(24) 登録日 平成16年11月12日(2004.11.12)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 29/62

C07C 31/42

F I

C O 7 C 29/62

C O 7 C 31/42

請求項の数 13 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2000-552075 (P2000-552075)	(73) 特許権者	594114134
(86) (22) 出願日	平成11年5月28日 (1999.5.28)		ミシガン ステイト ユニバーシティー
(65) 公表番号	特表2002-516893 (P2002-516893A)		アメリカ合衆国 ミシガン州 イーストラ
(43) 公表日	平成14年6月11日 (2002.6.11)		ンシング 48824 アドミニストレイ
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/012003		ション ビルディング238
(87) 国際公開番号	W01999/062861	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成11年12月9日 (1999.12.9)		弁理士 浅村 皓
審査請求日	平成12年12月1日 (2000.12.1)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	60/087,496		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成10年6月1日 (1998.6.1)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長沼 暉夫
前置審査		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘

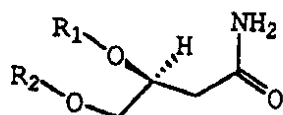
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保護3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタールおよびその誘導体の調製方法

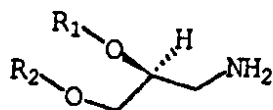
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



(式中、 R_1 および R_2 は一体化できる保護基である) を有する保護1,2-ジヒドロキシ酪酸アミドを、ホフマン転位反応混合物の溶媒中、塩基の存在下に次亜ハロゲン酸塩と反応させて、式



(式中、 R_1 および R_2 は一体化できる保護基である) を有する保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールを反応混合物中で生成させ、さらに、保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールを、酸の存在下にハライド

10

20

源および亜硝酸塩と反応させて、1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを生成させる方法。

【請求項 2】

保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドが、保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドを生成させるための反応溶媒中に酸および保護基を含む反応混合物中で、3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドから生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドが、3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンから、保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドを生成させるための反応溶媒中にアンモニアを含む反応混合物中において生成される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンおよび製造される保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールはキラルである、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

R_1 および/または R_2 が、アルキリデン、アリーリデン、アシリデンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

さらに、1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを塩基と反応させて、キラルな2,3-エポキシ-1-ヒドロキシプロパンを生成させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

製造された保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールおよび1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンはキラルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ハロは、Cl、Br、I および F からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを製造する方法において、

(a) 3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクTONをアンモニアと反応させて3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドを製造し、

(b) 3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドを酸の存在下にアセトンおよびジメトキシプロパンと反応させて、3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタールを製造し、ついで

(c) 3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタールを、塩基の存在下に次亜ハロゲン酸塩と反応させて、3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールを生成させ、

(d) 3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールを酸の存在下にハライド源および亜硝酸塩と反応させて1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを生成させることを含む、上記方法。

【請求項 10】

3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクTONおよび3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールは、キラルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

さらに、1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを塩基と反応させて、キラルな2,3-エポキシ-1-ヒドロキシプロパンを生成させる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールおよび1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンは、キラルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

ハロは、Cl、Br、I および F からなる群から選択される、請求項 9 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の引照

本出願は、1998年6月1日出願の米国特許仮出願一連番号第60/087,496号 50

に対する優先権を主張する。

政府助成の研究または開発に関する申告

本発明は一部、米国エネルギー省の助成金 D E - F G O 2 - 8 9 E R 1 4 0 2 9 によって援助された。米国政府は本発明に所定の権利を有する。

【0002】

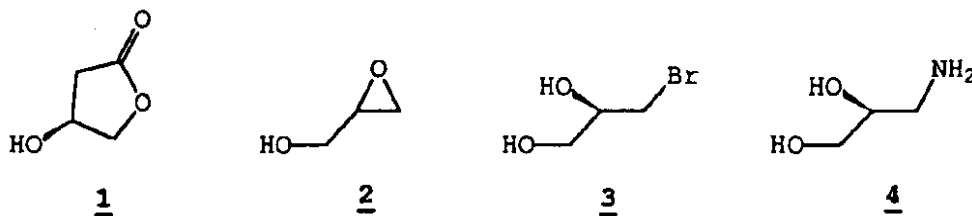
(技術分野)

本発明は、キラルである様々な3-炭素化合物の調製における中間体として用いられる保護3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタール、とくにそのキラル型の調製方法に関する。とくに本発明は、3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールの調製方法に関する。本発明はとくに、3-ヒドロキシー-γ-ブチロラク
10
トンから出発するグリシドール、1-ブロモ-2, 3-ジヒドロキシプロパン、または3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンの調製に有用である。

【0003】

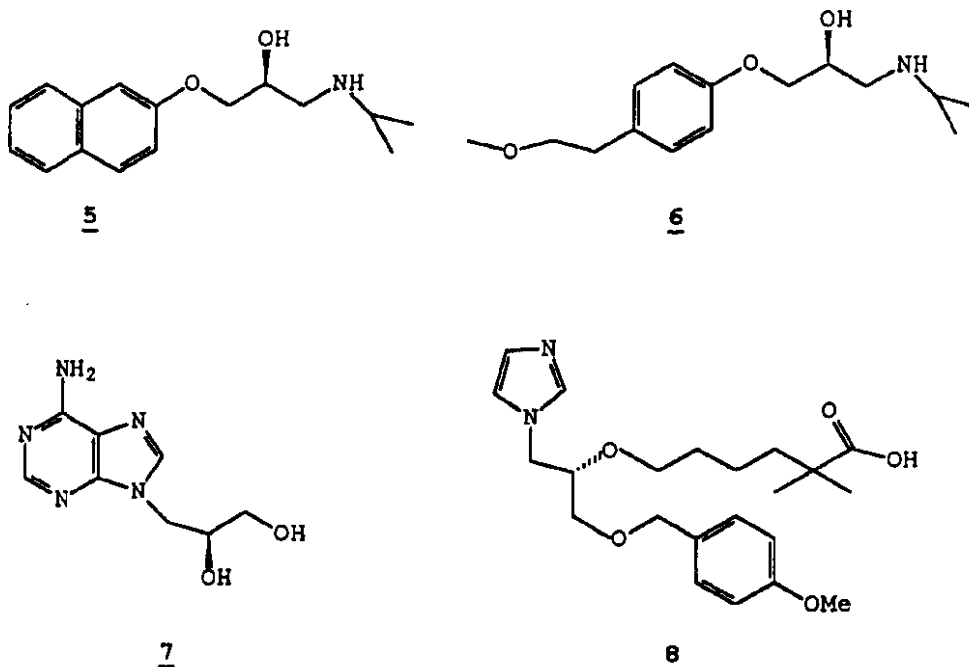
(背景技術)

キラルな3-炭素シントンは、β-ブロッカー薬物、リン脂質および糖脂質同族体、トロンボキサンシンターゼ阻害剤、スルホリピドならびに液体結晶物質からの広範囲の各種医薬および原料科学的応用に用いられることからきわめて重要である。しかしながら、キラルな3-炭素シントンはきわめて高価である。3つの鍵となる3-炭素構築ブロックは、(R)-グリシドール (2)、(R)-1-ブロモ-2, 3-ジヒドロキシプロパン (3) および (S)-3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパン (4) である。
20



【0004】

(R)-グリシドール (2) およびその (S)-異性体はキラルな化合物の合成における中間体として頻繁に用いられる。この理由から、それらに至る経路の開発には多くの努力が払われてきた。これらには、過氧化物およびキラルな遷移金属錯体による触媒酸化 (Byun, H. -S. ら, J. Org. Chem. 59: 668-671, 1994)、エナンチオマーの一方のメンバーを選択的に脱アシル化するリパーゼを用いるラセ
30
ミエステルの酵素的分割 (Bednarski, M. D. ら, J. Am. Chem. Soc. 109: 1283-1285, 1987; Fuganti, C. ら, Tetrahedron 44: 2575-2582, 1988; および Chen, J. ら, Tetrahedron Lett. 34: 7663-7666, 1993)、および3位に離脱基たとえばハライドまたはトシレートエステルを有するキラルな1, 2-
40
プロパンジオールの塩基による処理 (Baldwin, J, J, ら, J. Med. Chem. 25: 931-936, 1982) が包含される。したがって、3に至る容易な経路が得られるか否かは、事実上2に至る経路にかかっている。アミノジオール4は重要な薬物の大きなクラスのサブ構造、とくにβ-ブロッカーたとえばプロパナロール (5) およびメトプロロール (6)、抗ウイルス剤 (7) ならびにトロンボキサンシンターゼ阻害剤 (8) に現れる。



10

20

【0005】

したがって、安価で、安全で、しかも実施が容易な 3-炭素シントンの作成方法の必要性がある。とくに、再生可能な天然資源からのキラルな 3-炭素シントンの作成方法をもつことが望ましい。

【0006】

(発明の概要)

本発明は、保護 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタールをホフマン転位反応混合物中に製造する方法において、4-炭素保護 1, 2-ジヒドロキシ酪酸アミドをホフマン転位反応混合物中で、反応混合物の溶媒中塩基の存在下に、次亜ハロゲン酸塩と反応させて、3-炭素保護 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタールを生成させることを含む、上記方法に関する。この方法では、3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンが出発原料として用いられる。保護 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンは、医薬の製造に重要な 3-炭素キラル化合物の合成のための有用な中間体である。

30

【0007】

とくに、本発明は、3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンがアミドに変換され、ついで保護基として 2, 2-ジメチルプロパンを用いて保護酪酸アミドに変換する方法に関する。保護酪酸アミドはついで 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールに変換され、これは他の 3-炭素化合物、たとえばグリシドール、1-ハロー-2, 3-ジヒドロキシプロパンおよび 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンの合成の前駆体である。

40

【0008】

すなわち、本発明は、各種医薬化合物の製造に有用な 3-炭素化合物の調製方法を提供する。この方法は、再生可能な天然資源であり、デンプン、ラクトース、マルトデキストリンおよび他の容易に入手できる炭水化物原料から得られる 3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン (1) を出発原料として使用する。

【0009】

(目的)

したがって、本発明の目的は保護 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタールを、とくに所望の 3-炭素シントン 2、3 および 4 への中間体である 3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールを、1 から、好ましくはキラル型で

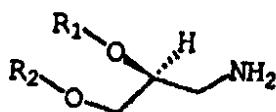
50

、製造する方法を提供することにある。また、簡単で経済的な方法を提供することも本発明の目的である。これらの目的および他の目的は以下の説明および図面を参照すれば漸次明らかになる。

【0010】

(好ましい態様の説明)

本発明は、式



10

(式中、 R_1 および R_2 は一体化できる保護基である)を有する保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールをホフマン転位反応混合物中に製造する方法において、反応混合物中で式



20

(式中、 R_1 および R_2 は上記の通りである)を有する保護1,2-ジヒドロキシ酪酸アミドを、反応混合物の溶媒中、塩基の存在下に次亜ハロゲン酸塩と反応させて保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールを生成させる方法に関する。

【0011】

この方法では、保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドは3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドから製造され、反応溶媒中酸と保護基を含む反応混合物中において保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドが生成される。さらに、この方法においては、3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドは3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンから製造され、反応溶媒中アンモニアを含む反応混合物中において保護3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドが生成される。好ましい方法においては、3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンおよび生成した保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールはキラルである。この方法では、アルキルオキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、スルホニルオキシ、スルファート、ホスファート、サッカライドおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される保護基を使用することができる。とくに、保護基は、アルキリデン、アリーリデン、アシリデンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択されるアセタールである。好ましい実施態様においては、保護基はgem-ジメトキシ-アセタールである。

30

【0012】

本発明はさらに、医薬化合物の製造に有用な3-炭素中間体の製造に関する。とくに、製造された保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールをさらに酸と反応させる1-アミノ-2,3-ジヒドロキシプロパンを生成させる3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンの製造；製造された保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールをさらに酸の存在下にハライド源および亜硝酸塩と反応させる1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンの製造；または1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンをさらに塩基と反応させてキラルな2,3-エポキシ-1-ヒドロキシプロパンを形成させる2,3-エポキシの製造である。好ましい方法においては、保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンアセタールはキラルであり、これは上述のように、キラルな3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンに変換され、また1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンはキラルである。1-ハロ-2,3-ジヒドロキシプロパンを製造する方法では、ハロはCl, Br, IおよびFからなる群から選択される。

40

50

【0013】

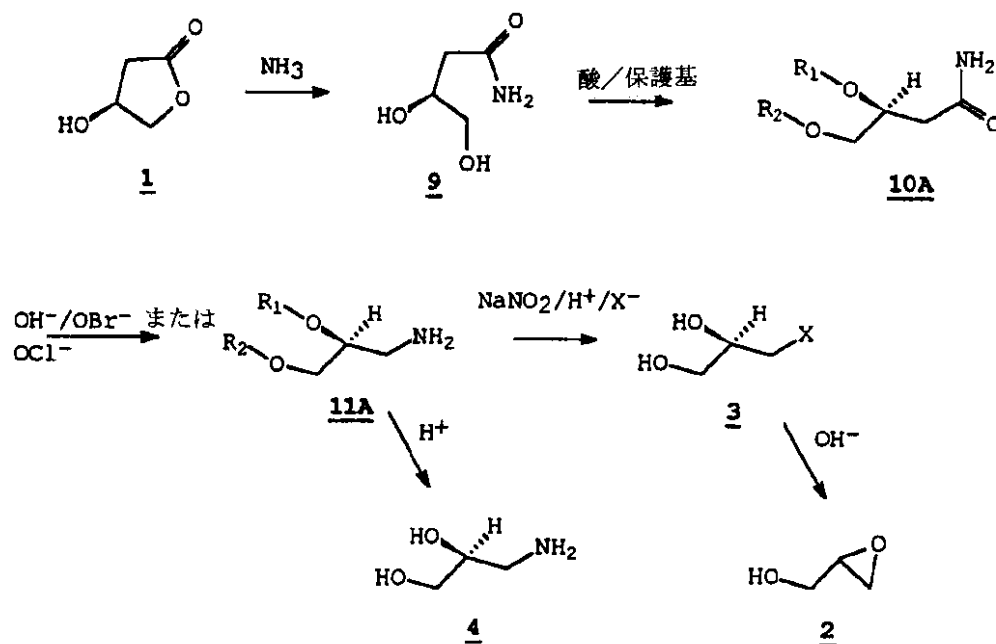
好ましい方法においては、本発明は、(a) 3-ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤をアンモニアと反応させて3, 4-ジヒドロキシ酪酸アミドを生成させ、(b) 3, 4-ジヒドロキシ酪酸アミドを酸の存在下にアセトンおよびジメトキシプロパンと反応させて3, 4-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタールを生成させ、ついで(c) 1, 2-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタールを塩基の存在下に次亜ハロゲン酸塩と反応させて3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタールを生成させること、を含む方法に関する。

【0014】

この方法では生成物がキラルとなるように、出発原料としてキラルな3-ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤を用いる。5の合成のための出発原料としての(S)-3-ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤(1)の使用は、1が再生可能な天然資源から高収率および大規模に合成できるので、従来技術に比べて便利である。1の安価な合成方法は、置換基としてヘキソースを含有し、ヘキソース置換基の4位に結合した他の糖を含有するヘキソース源を(S)-3, 4-ジヒドロキシ酪酸を中間体として経由して変換することによって、内部環状エステル、たとえばラクトン、の合成方法を開示するHollingworthの米国特許第5, 319, 110号；置換基としてヘキソースを含有し、ヘキソース置換基の4位に結合した他の糖を含有するヘキソース源を(S)-3, 4-ジヒドロキシ酪酸を中間体として経由して変換することにより(S)-3, 4-ジヒドロキシ酪酸塩の合成方法を開示するHollingworthの米国特許第5, 374, 773号；置換D-ヘキソースから(S)-3, 4-ジヒドロキシ酪酸の合成を開示するHollingworthの米国特許第5, 292, 939号；およびキラルなラク톤を製造する他の方法を開示するHollingworthの米国特許第5, 808, 107号に記載されている。これらの参考文献は引用により本明細書に導入される。

【0015】

保護3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンアセタールの一般的な合成経路をスキーム1に示す。



スキーム1において、R1およびR2はアセタールである保護基であり、XはCl, F

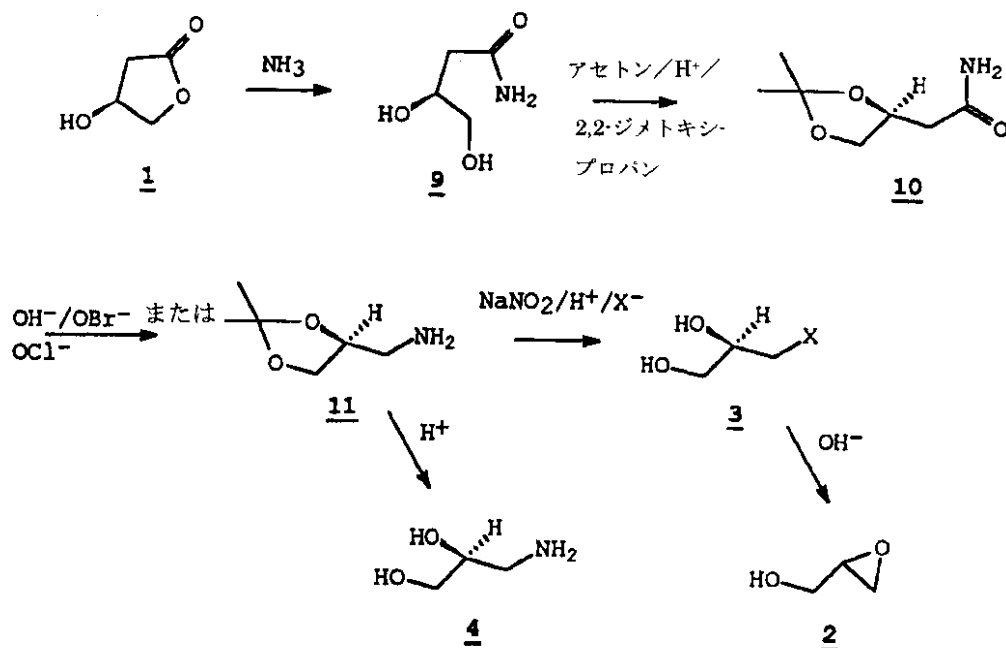
、Br、およびIからなる群から選択されるハライドである。この方法では、3-ヒドロキシ- γ -ラクトン (1) を反応混合物中においてアンモニアと反応させ、これにより1,2-ジヒドロキシ酪酸アミド (9) を生成させる。4-炭素 (S) - 3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトン (1) の3-炭素化合物への変換を行うには、それをまず保護ジヒドロキシ酪酸アミド (10A) に変換しなければならない。酪酸アミドをついで水酸化イオンの存在下に次亜ハロゲン酸イオンで処理して保護3-炭素アミン (11A) に変換する。保護されたアミンをついで酸で脱保護して4を得るか、または亜硝酸およびハライドイオンで処理してハロジオールたとえば3に変換する。3をエポキシアルコール2に変換するには幾つかの確立された方法がある。

【0016】

11Aを得る重要な工程は、4-炭素保護ジヒドロキシ酪酸アミド (10A) を、保護アミド (10A) に対するホフマン転位反応を経て純粋な3-炭素一級アミン (11A) に立体特異的かつ定量的に変換する1-炭素低下工程である。ホフマン転位反応においては、一級アミドは強塩基の存在下に OCl^- または OBr^- と反応してカルボニル炭素原子を失い、アミンを生成する。しかしながら、 γ -ヒドロシアミドに対するこのような反応は、通常、アルコール官能がラクトンの形成に関与するため起こらない。本発明の一つの重要な局面は、干渉するアルコール官能を遮断基または保護基とタイアップすることによりアルコール機能の関与が回避できることである。ジヒドロキシ酪酸アミド (9) の3および4ヒドロキシル基は、それらによって限定されるものではないが、アルキルオキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、ハロ、スルホニルオキシ、スルファート、ホスファートまたはサッカライドからなる群の成分を包含する保護基の任意の組み合わせによって保護することができる。とくにこの基は、プロピリデン、ベンジリデン、エチリデンおよびメチリデンのようなアセタールを包含するアルキリデン、アリーリデンまたはアシリデン基の任意の組み合わせであってもよい。好ましい実施態様においては、保護基は、たとえばジヒドロキシ酪酸アミド (9) の3および4ヒドロキシル基と環状アセタールを形成するようなgem-ジメトキシアセタールたとえば2,2-ジメトキシプロパンであり、保護ジヒドロキシ酪酸アミド (10A) を形成する。

【0017】

スキーム2は、3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) および3-炭素キラル中間体の好ましい合成を示す。



スキーム2

スキーム2においては、Xはハロゲンたとえば塩素、ヨウ素、フッ素または臭素である。この方法では、3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトン (1) が水酸化アンモニウムとの室温での反応により、3, 4-ジヒドロキシ酪酸アミド (2) に変換される。工程 (a) における3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンとアンモニアの反応は好ましくは水溶液中-70℃～100℃の温度で行われる。アンモニアは好ましくは1～4モル当量、最適には1.2モル当量存在する。水は好ましくは減圧下 (10～30 mm Hg) 30℃～50℃で除去する。水の除去後、9は、溶媒たとえばアセトン中、保護基たとえば2, 2-ジメトキシプロパンおよび酸を含有する反応混合物中で保護酪酸アミド (10) に変換される。とくに、9はアセトンおよびジメトキシプロパンと、強酸 (硫酸、塩酸、リン酸、トルエンスルホン酸) の存在下に15℃～70℃で少なくとも30分間反応させ、ついで20℃～25℃に約6～12時間保持する。酸化銀を加えて酸を除去する。任意の適合性のある中和剤が使用できる。混合物をろ過し、ついで濃縮乾固すると、2, 3-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタール (10) が産生する。この反応は定量的であり、保護酪酸アミド (10) を生成し、これは、濃縮乾固すると結晶化させることができる。 Hofmann転位反応は10を完全に3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) に変換する。とくに、10を塩基 (好ましくはアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム) の存在下に40℃～70℃の温度に加熱して次亜ハロゲン酸塩 (Cl, I, またはBr) と反応させると、他の化合物、とくに生成物がキラルである場合に鍵となる中間体である3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシイソプロピリデンアセタール11が生成する。たとえば11は酸およびハライドを含有する反応により、1-ハロ-2, 3-ジヒドロキシプロパンハライド (3) に変換することが可能であり、これはついで塩基を含む反応によりエポキシアルコール (2) に変換することができる。別法として、11を酸と反応させることにより、保護アミドは3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパン (4) に変換される。

【0018】

プロモジオール [(R)-1-ブromo-2, 3-ジヒドロキシプロパン] は、極性非プロトン性溶媒たとえばジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中、酸化銀で処理することにより、容易に (R)-グリシドールに変換することができる。ジヒドロキシアミド9は、ベンジリデン、エチリデン、メチリデンおよびプロピリデンを含む任意のアセタール官能によって保護することができる。さらに、ホスゲン、クロロギ酸エチルまたは相当するアシルイミダゾールのような試薬で処理することにより環状炭酸エステルに変換して保護することもできる。

【0019】

本発明においては、ラクトン (1) から形成される9の保護型、10のカルボニル炭素は Hofmann転位反応を経て除去される。3-炭素中間体の製造において、本発明は従来技術に比べて幾つかの利点がある。大きな利点は、1が高い光学および化学的純度で容易に得られ、1-炭素低下に用いられる試薬は安価であり、取り扱いが安全なことである。一部の従来技術における方法に含まれていたような (Byun, Y.-S. ら, J. Org. Chem. 59: 668-671, 1994)、たとえば重金属イオンのような環境的に望ましくない原料が存在しない。生成物の光学的純度は一部の従来技術の方法とは異なり高い (Byun, H.-S. ら, J. Org. Chem. 59: 668-671, 1994; Bednarski, M. D. ら, J. Am. Chem. Soc. 109: 1283-1285, 1987; Fuganti, C. ら, Tetrahedron 44: 2575-2582, 1988; およびChen, J. ら, Tetrahedron Lett. 34: 7663-7666, 1993)。さらに従来技術とは異なり、回収は簡単で、溶媒抽出が要求されるのみである。従って、本方法は、キラルな3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトン1からのキラルな3-炭素シントンの合成方法を提供し、この方法は実際に定量的であり、従来技術に使用されるような

高価な遷移金属触媒または酵素の使用が回避される。さらに、この方法は実施するのに安価で、再生可能な天然資源、たとえばデンプン、ラクトース、マルトデキストリンおよび他の容易に入手できる炭水化物原料を使用する。

以下の例は、本発明の更なる理解を促進することを意図するものである。

【0020】

例 1

この例は、(S)-3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトン 1 からの (S)-3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール 11 の調製を示す。

(S)-3-ヒドロキシ- γ -ブチロラクトン (51 g, 0.5 モル) を 30% 水酸化アンモニウム 110 ml (0.85 モル) で室温において 14 時間処理して、アミド (9) に変換した。ついでこの溶液を、減圧下約 50°C で、もはや水が除去できなくなるまでシロップへと濃縮した。アセトン (500 ml) および 2, 2-ジメトキシプロパン (104 g, 1 モル) を加えた。硫酸 (2 ml) をついで加え、混合物を塩化カルシウム乾燥管で湿気から保護して 60°C に 30 分間加熱し、室温で 12 時間攪拌した。酸化銀 (20 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。ついでメタノール (200 ml) を加え、混合物をろ過し、濃縮乾固した。アミド (10) は濃縮時に結晶化し、そのまま次工程に使用した。変換は実質的に定量的であった。少量をアセトンから再結晶すると白色の結晶が得られ、融点 98~100°C を示した。 $[\alpha]_{589} = -15.4$ (CHCl₃, c=1), ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.10 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, J=8.1 and 6.3 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=8.1 and 6.8 Hz), 2.55 (dd, 1H, J=15.3 and 7.5 Hz), 2.46 (dd, 1H, J=15.3 and 4.8 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.86, 109.50, 72.21, 69.05, 40.07, 26.90, 25.50. 図 1 および 2 はそれぞれ 10 の ¹H-NMR および ¹³C-NMR プロファイルを示す。

【0021】

アミド (10) (1.59 g, 0.01 モル) を 10~12% の次亜塩素酸ナトリウム (10 ml) で処理し、混合物をすべての固体が溶消するまで (約 5 分) 攪拌した。水酸化ナトリウム (1.59 g を水 10 ml に溶解) を混合物に加え、この溶液を 50~60°C に加温し、ついでこの温度に 24 時間保持すると、この時点までに、アミン 11 への変換が完了した。¹H-NMR スペクトルは 10 の 11 への 100% の変換を指示した。アミン 11 はエーテルによる混合物の抽出によって、明黄色の液体として単離され、放置すると無色の結晶を与え、融点 54~60°C であった。収量は 1.11 g (85%) であった。アミン 11 は、以前に沸点 62~65°C/15 torr の液体であることが報告されている (Danklmaier, J. & Hoenig, H., Liebigs Ann. Chem. 1149-1154, 1988) が、これは多分、本明細書に報告されたように純粋な状態では単離されなかったことによるものであろう。 $[\alpha]_{589} = +0.9$ (CHCl₃, c=1), ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.13 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H, J=8.1 and 6.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J=8.1 and 6.3 Hz), 2.85 (dd, 1H, J=13.2 and 4.2 Hz), 2.78 (dd, 1H, J=13.2 and 6.0 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 109.10, 66.90, 44.71, 26.81, 25.31. 図 3 および 4 はそれぞれ 11 の ¹H-NMR および ¹³C-NMR プロファイルを示す。

【0022】

例 2

本例は (S)-3-アミノ-1, 2-ジヒドロキシプロパン 11 の (R)-1-プロモ-2, 3-ジヒドロキシプロパン 3 への変換を例証する。

(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) (0.10 g) を水 4.5 ml に溶解した。この溶液に臭化水素 (臭化水素酸) 溶液 (0.5 ml, 47% 水溶液) および臭化ナトリウム 0.52 g を加え、ついで 0℃ に冷却した。亜硝酸ナトリウム (0.70 g) を混合物に加え、これを室温で 20 時間攪拌した。サンプルを NMR スペクトルで検査すると、アミノジオールのブロモジオールへの完全な変換が指示された。混合物を炭酸水素ナトリウムによって中和して、大部分の水を回転式エバポレーターで除去し、残留物をクロロホルムに抽出した。クロロホルム相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除去すると、ブロモジオール 3 が黄色の液体として得られた。収量は 0.095 g (80%) であった。 $[\alpha]_{589} = -4.00$ (CHCl₃, c = 1), ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.93 (m, 1 H), 3.77 (dd, 1H, J = 11.4 and 3.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 11.4 and 6.0 Hz), 3.85 - 3.46 (m, 2H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 71.44, 64.27, 34.62。図 5 および 6 はそれぞれ 3 の ¹H-NMR および ¹³C-NMR プロファイルを示す。

【0023】

例 3

本例は、(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール 11 の (S) - 1 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロキシプロパン 3 への変換を示す。これは、臭化ナトリウムを塩化ナトリウムで置換し、臭化水素酸の代わりに塩酸を用いるほかは相当するブロモ化合物の製造について上述したようにして行われた。

【0024】

(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) (0.10 g) を水 4.5 ml に溶解した。この溶液に塩酸溶液 (0.5 ml, 37% 水溶液) および塩化ナトリウム 0.52 g を加え、ついで 0℃ に冷却した。この混合物に亜硝酸ナトリウム (0.70 g) を加え、これを室温で 20 時間攪拌した。サンプルを NMR スペクトルで試験すると、アミノジオールのクロロジオールへの完全な変換が指示された。この混合物を炭酸水素ナトリウムで中和して、ついで大部分の水を回転式エバポレーターで除去し、残留物をクロロホルムに抽出した。クロロホルム相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除去すると、クロロジオール 3 が得られた。

【0025】

例 4

本例は、(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール 11 の (S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパン 4 への変換を示す。この変換は、アセタール (11) を水中で 1.1 当量の鉍酸で処理し、ついで回転式エバポレーターで溶媒を除去することにより容易に行われた。これは相当する塩を生成した。

【0026】

例 5

本例は、(R) - 1 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロキシプロパン (3) からの、(R) - グリシドール (2) の調製を示す。この変換はブロモジオールを水中塩基で処理することにより容易に行われ、これによりエポキシアルコール (2) を産生した。

【0027】

例 6

本例は、(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) からの (R) - 3 - クロロ - 1, 2 - プロパンジオール (12) の調製を示す。アミン 11, 2, 62 g (0.02 モル) を水 10 ml に溶解した。塩化ナトリウム 8.78 g (0.15 モル) を、水 10 ml で希釈した濃塩酸 (37%) 20 ml (0.2 モル) とともに加えた。ついで亜硝酸ナトリウム 10.4 g (0.15 モル) を 10 分かけて添加した。次に混合物を 24 時間攪拌すると、その後の NMR スペクトルによる反応の分析はクロロジオールへの完全な変換を指示した。混合物をついで濃縮乾固して、生成物を 3 または 4 回クロロホルムで抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を除去するとクロロジオール 12 が 1.81 g (82%) の明黄色の液体として得られた。 $[\alpha]_{589} = -7.2$ (H_2O , $c = 5$), $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ ppm 3.86 (m, 1H), 3.68–3.46 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm 71.7, 63.6, 45.8。すべての生成物はキラル G.C. により >99.5% の光学純度であった。

【0028】

以上の記述は本発明の例示のみを意図したものであり、本発明は本明細書に記載された特許請求の範囲によってのみ限定されるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】保護酪酸アミド種、3,4-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタール (10) の $^1\text{H-NMR}$ プロファイルである。

【図2】保護酪酸アミド種、2,3-ジヒドロキシ酪酸アミドイソプロピリデンアセタール (10) の $^{13}\text{C-NMR}$ プロファイルである。

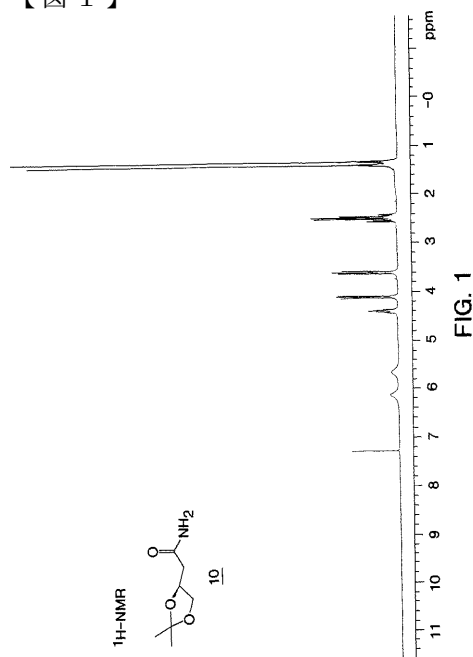
【図3】保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパン種、3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) の $^1\text{H-NMR}$ プロファイルである。

【図4】保護3-アミノ-1,2-ジヒドロキシプロパン種、1-アミノ-2,3-ジヒドロキシプロパンイソプロピリデンアセタール (11) の $^{13}\text{C-NMR}$ プロファイルである。

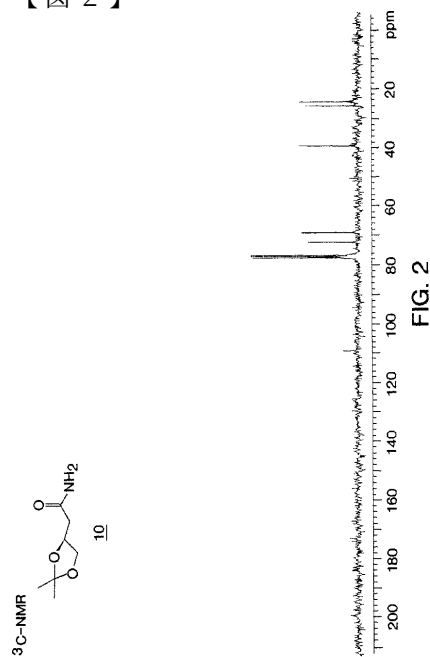
【図5】1-ブロモ-2,3-ジヒドロキシプロパン (3) の $^1\text{H-NMR}$ プロファイルである。

【図6】3-ブロモ-2,3-ジヒドロキシプロパン (3) の $^{13}\text{C-NMR}$ プロファイルである。

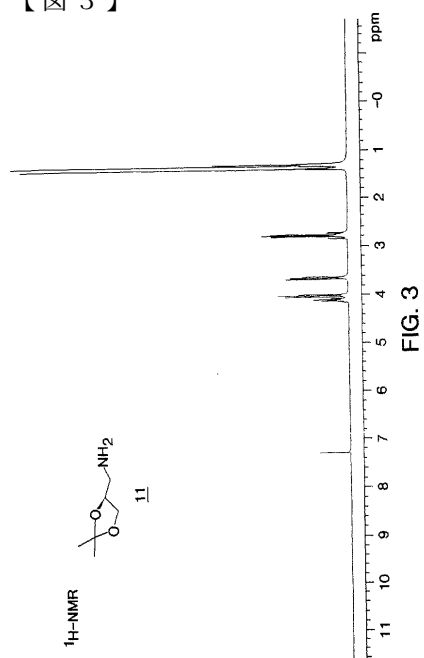
【図1】



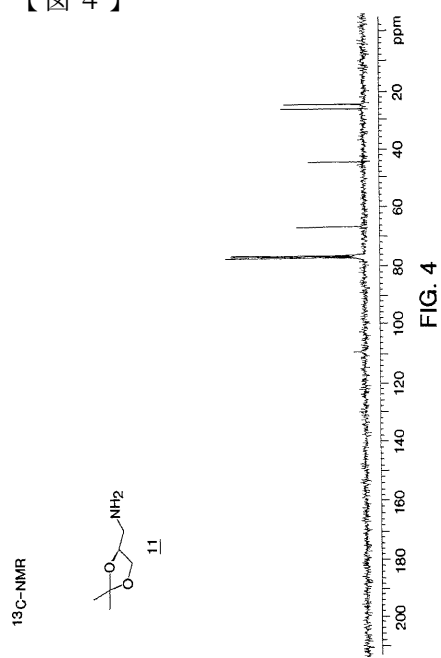
【図2】



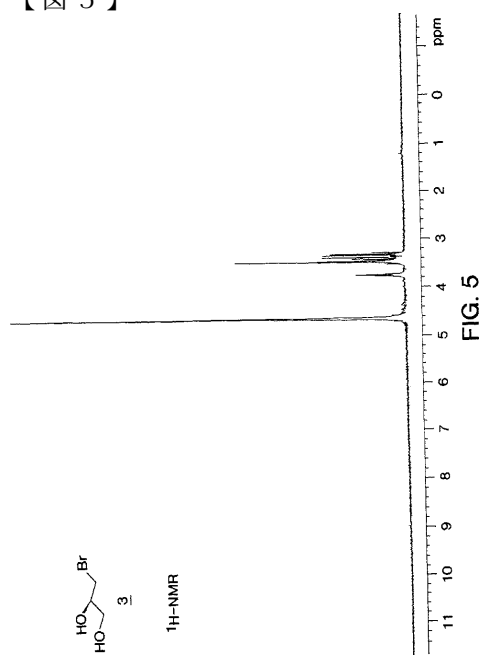
【図 3】



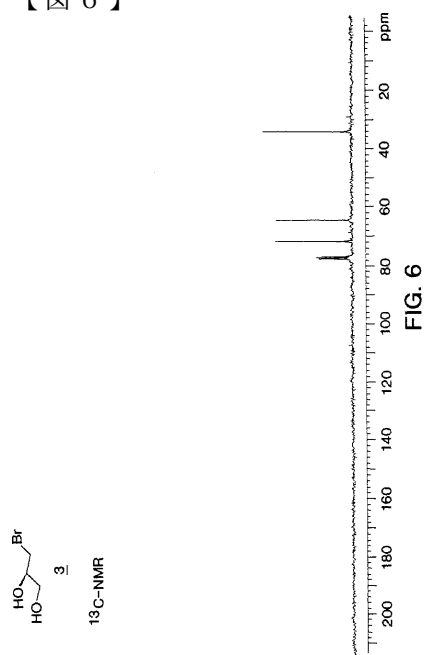
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 ホリングスワース、ロウル、アイ

アメリカ合衆国 ミシガン、ハズレット、ウッドウインド トレイル 1222

(72)発明者 ワン、グイジュン

アメリカ合衆国 ミシガン、イースト ランシング、ハズレット ロード 1420、アパートメント 321

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 国際公開第99/052855 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

CA(STN)

REGISTRY(STN)