[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 227/22 (2006.01)
C07C 229/36 (2006.01)
C07D 207/28 (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380110019.1

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408552C

[22] 申请日 2003.12.26
[21] 申请号 200380110019.1
[30] 优先权
[32] 2003. 1. 9 [33] JP [31] 3626/2003
[86] 国际申请 PCT/JP2003/017016 2003.12.26
[87] 国际公布 WO2004/067494 日 2004.8.12
[85] 进入国家阶段日期 2005.8.29
[73] 专利权人 味之素株式会社
地址 日本东京都
[72] 发明人 网野裕右
[56] 参考文献
US 5128164A 1992.7.7

1,3 – dipolar cycloaddition of furfuryl nitrones-withacrylates. Aconvenient approachtoprotected4 – hydroxypyroglutamicacids. Pedro Merino. J. Org. Chem. ,No. 65. 2000

审查员 宋 蕾
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 王景朝

权利要求书 14 页 说明书 26 页

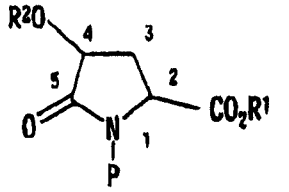
[54] 发明名称

谷氨酸衍生物和焦谷氨酸衍生物的制造方法和新型的制造用中间体

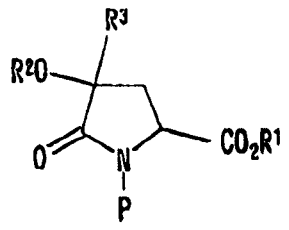
[57] 摘要

一种以 monatin 为代表的谷氨酸衍生物的制造方法，该方法包含用一种烷基化剂使 4 – (受保护羟基)焦谷氨酸衍生物烷基化而得到一种 4 – (受保护羟基) –4 – 烷基谷氨酸衍生物，并使其发生水解和保护基消除。 该 4 – (受保护羟基)焦谷氨酸衍生物可以容易地从羟基脯氨酸制造。 该 4 – (受保护羟基)焦谷氨酸衍生物是选择性地和立体选择性地在 4 位上烷基化的，而且在该烷基化之后可以容易地转化成谷氨酸衍生物。 因此，它尤其可以有利地用于高效率地制造光学纯度高的 monatin。

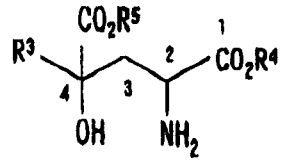
1. 以下式（3）所示谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式发生烷基化反应制造具有对应于式（1）所示立体构型的以下式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式之后进行该衍生物水解和脱保护的步骤；



(1)



(2)

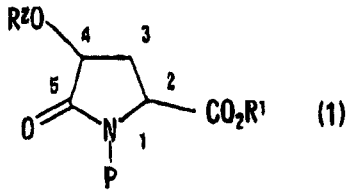


(3)

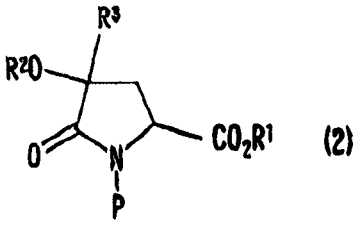
上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基的基团，P 表示亚氨基的保护基，

当式（2）中 R^3所代表的基团在其结构中有受保护亚氨基、受保护氨基、受保护吲哚基或受保护羟基时，这些亚氨基、氨基、吲哚基或羟基的保护基有时也可以经由水解和脱保护步骤脱保护，因此，式（3）中的 R^3与式（2）中的 R^3有时不表示同一基团。

2. 具有对应于式（1）所示立体构型的以下式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式发生烷基化反应；



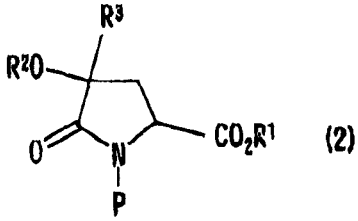
(1)



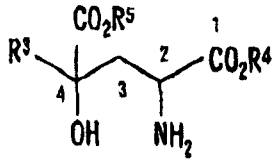
(2)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

3. 以下式（3）所示谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式进行水解和脱保护的步骤；



(2)



(3)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

4. 上述权利要求 1 或 3 记载的制造方法，其中，R^1表示选自 $C_{1\sim5}$烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自 $C_{1\sim20}$烷基、$C_{1\sim20}$芳基、$C_{1\sim20}$芳烷基和 $C_{1\sim20}$含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

5. 上述权利要求 2 记载的制造方法，其中，R^1表示选自 $C_{1\sim5}$烷基

和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自C_{1-20}烷基、C_{1-20}芳基、C_{1-20}芳烷基和C_{1-20}含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

6. 上述权利要求1～3中任何一项记载的制造方法，其中，R^3是苄基或N-保护-3-吲哚基甲基。

7. 上述权利要求1或2记载的制造方法，其中，烷基化反应是在以下式（4）所示烷基化剂的存在下进行的；

$$R^3-X \qquad (4)$$

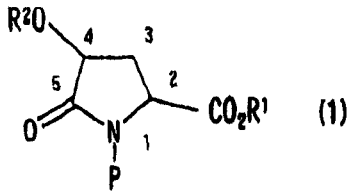
式中，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基，X表示卤素原子。

8. 上述权利要求7记载的制造方法，其中，烷基化反应是在碱的存在下进行的。

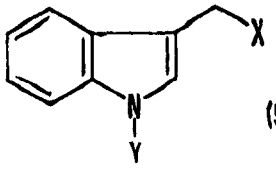
9. 上述权利要求8记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种或1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

10. 上述权利要求8记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物而言是1.0～2.0:1。

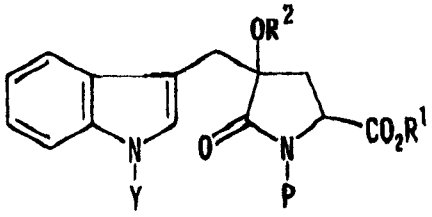
11. 下述式（7）所示monatin衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了具有对应于式（1）所示立体构型的以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；



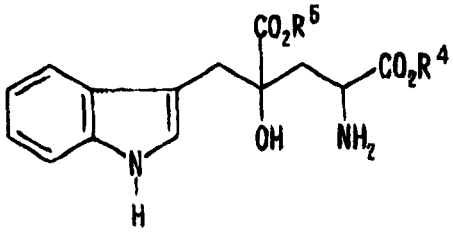
(1)



(5)



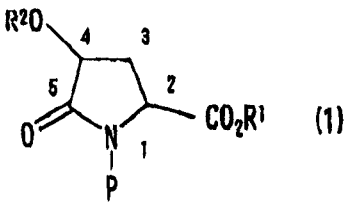
(6)



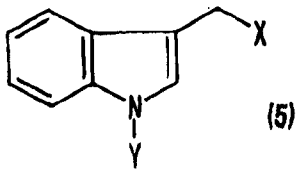
(7)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

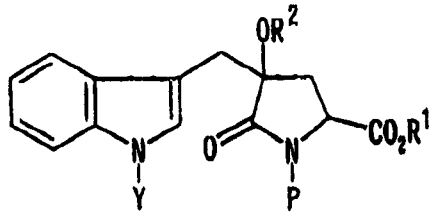
12. 具有对应于式（1）所示立体构型的以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式(1)所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式(5)所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；



(1)



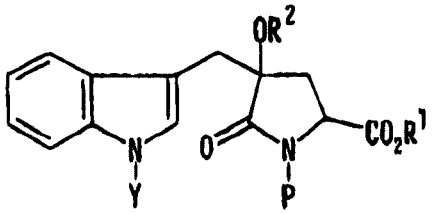
(5)



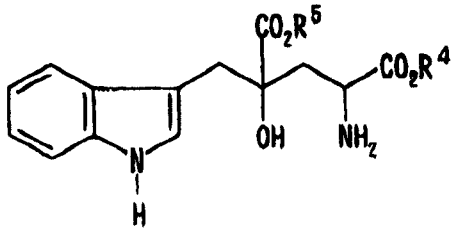
(6)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

13. 以下式（7）所示monatin酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（6）所示4-羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式进行水解和脱保护步骤；



(6)



(7)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

14. 上述权利要求11记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

15. 上述权利要求12记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、

C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

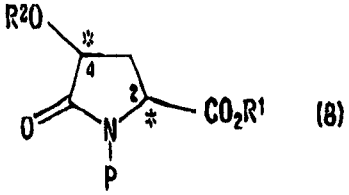
16. 上述权利要求13记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

17. 上述权利要求11或12记载的制造方法，其中，烷基化反应是在碱的存在下进行的。

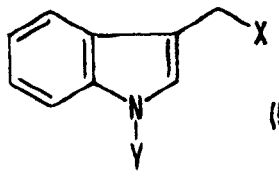
18. 上述权利要求17记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种或1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

19. 上述权利要求17记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物而言是1.0～2.0：1。

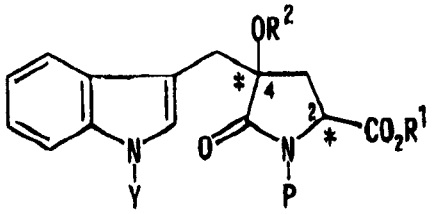
20. 以下式（10）所示光学活性monatin酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了以下式（9）所示光学活性4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；



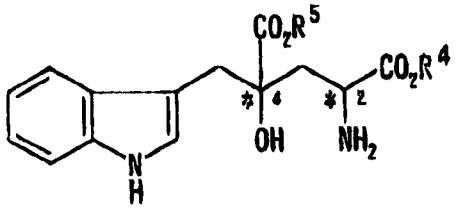
(8)



(5)



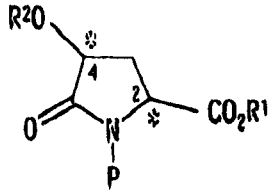
(9)



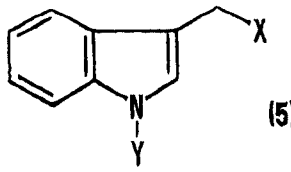
(10)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，式（8）中2位的立体构型是R或S、4位的立体构型是R、S或RS，当式（8）中2位的立体构型为R时，式（9）和式（10）的立体构型分别为（2R、4R），当式（8）中2位的立体构型为S时，式（9）和式（10）的立体构型分别为（2S，4S）。

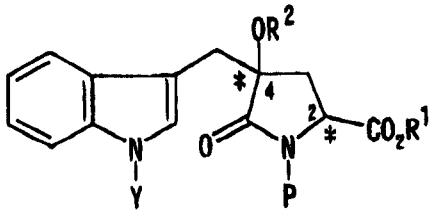
21. 以下式（9）所示光学活性4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式(5)所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；



(8)



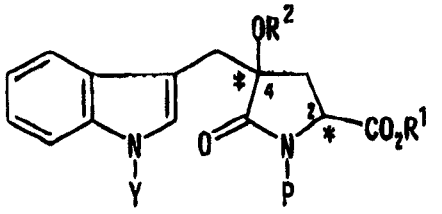
(5)



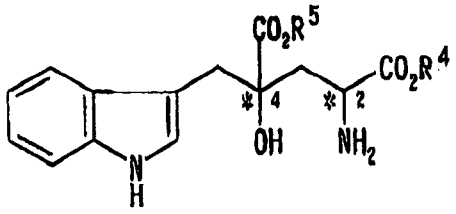
(9)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，式（8）中2位的立体构型是R或S、4位的立体构型是R、S或RS，当式（8）中2位的立体构型为R时，式（9）的立体构型分别为（2R、4R），当式（8）中2位的立体构型为S时，式（9）的立体构型分别为（2S，4S）。

22. 以下式（10）所示光学活性monatin衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（9）所示光学活性4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式进行水解和脱保护步骤；



(9)



(10)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，当式（9）的立体构型为（2R，4R）时，式（10）的立体构型是（2R，4R），当式（9）的立体构型为（2S，4S）时，式（10）的立体构型是（2S，4S）。

23. 上述权利要求20记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二

苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

24. 上述权利要求21记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

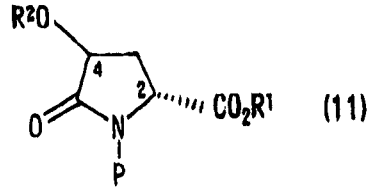
25. 上述权利要求22记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

26. 上述权利要求20或21记载的制造方法，其中，式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物与式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚的反应是在碱的存在下进行的。

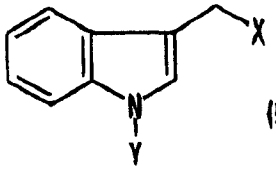
27. 上述权利要求26记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

28. 上述权利要求26记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物而言是1.0～2.0：1。

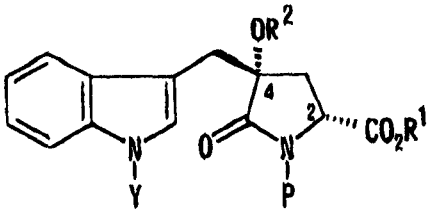
29. 以下式（13）所示（2R，4R）-monatin酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式（15）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；



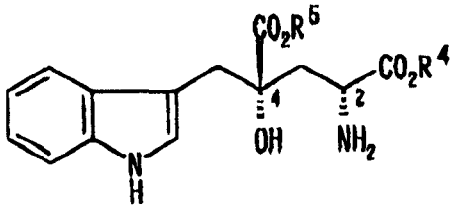
(11)



(5)



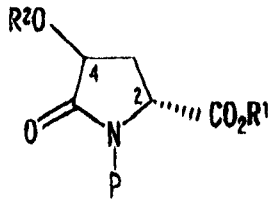
(12)



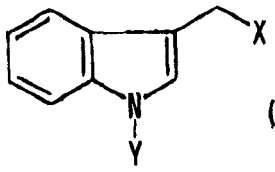
(13)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

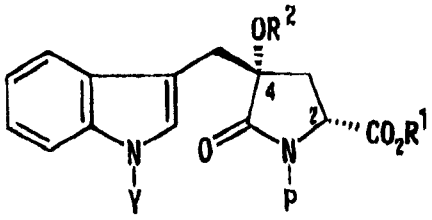
30. 以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式(11)所示(2R)-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；



(11)



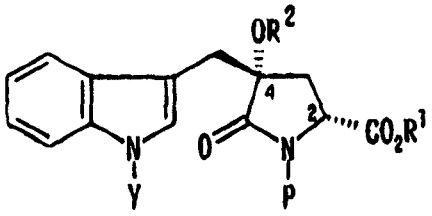
(5)



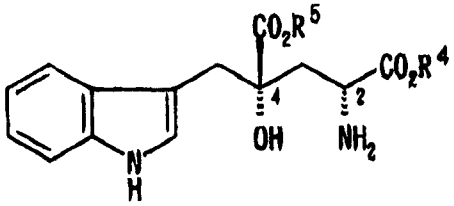
(12)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

31. 以下式（13）所示（2R，4R）-monatin衍生物或其盐形式的制造方法，其特征在于使以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式进行水解和脱保护步骤；



(12)



(13)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

32. 上述权利要求29记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

33. 上述权利要求30记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅

烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

34. 上述权利要求31记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团、P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

35. 上述权利要求29或30记载的制造方法，其中，式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物与式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚的反应是在碱的存在下进行的。

36. 上述权利要求35记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂、正丁基锂。

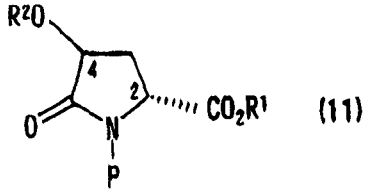
37. 上述权利要求35记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物而言是1.0～2.0:1。

38. 上述权利要求29记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，X表示溴原子，P和Y表示叔丁氧羰基。

39. 上述权利要求30记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，X表示溴原子，P和Y表示叔丁氧羰基。

40. 上述权利要求31记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，P和Y表示叔丁氧羰基。

41. 以下式（11）所示（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物或其盐形式；



(11)

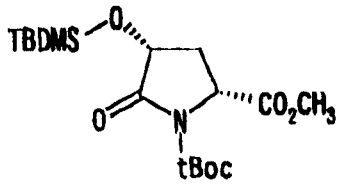
式（11）中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

42. 上述权利要求41记载的（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物，其

中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

43. 上述权利要求41记载的（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示甲基，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，P表示叔丁氧羰基。

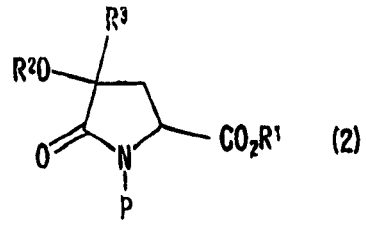
44. 以下式（14）所示N-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-D-焦谷氨酸甲酯；



(14)

式中，tBoc表示叔丁氧羰基，TBDMS表示叔丁基二甲基甲硅烷氧基。

45. 以下式（2）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式；

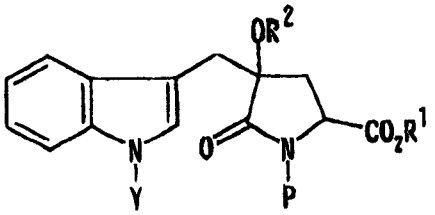


(2)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代的烃基和含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

46. 上述权利要求45记载的4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自C_{1-20}烷基、芳基、芳烷基和含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

47. 以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式；

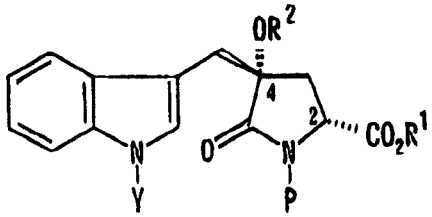


(6)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

48. 上述权利要求47记载的4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

49. 以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物或其盐形式；

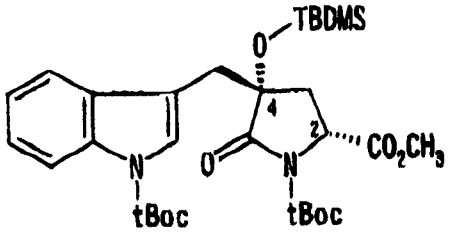


(12)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

50. 上述权利要求49记载的（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

51. 以下式（15）所示N-叔丁氧羰基-（4R）-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-4-苄基-D-焦谷氨酸甲酯；



(15)

式中，tBoc表示叔丁氧羰基，TBDMS表示叔丁基二甲基甲硅烷氧基。

谷氨酸衍生物和焦谷氨酸衍生物的制造方法和新型的制造用中间体

技术领域

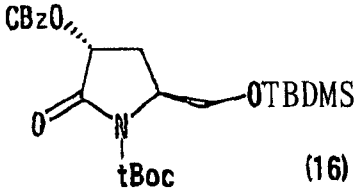
本发明涉及以 monatin 为代表的谷氨酸衍生物和焦谷氨酸衍生物的制造方法，以及可用于该制造方法的新型制造用中间体。

背景技术

以 monatin 为代表的特定谷氨酸衍生物是一种可望成为增甜剂或医药品等的制造中间体的化合物。Monatin 是一种可从南非的北部川斯瓦尔地方自生的植物 Schlerochiton ilicifolius 的根皮分离出来的天然存在氨基酸衍生物，据 R. Vleggaar 等报告（参照 R. Vleggaar et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 3095-3098（1992）），其结构是（2S,4S）-2-氨基-4-羧基-4-羟基-5-（3-吲哚基）戊酸（((2S,4S)-4-羟基-4-(3-吲哚基甲基)谷氨酸；参照稍后式(19)）。

进而，据同文献报告，这种源于天然植物的 monatin 的（2S, 4S）体的甜味度（甜味强度）是蔗糖的 800 倍～1400 倍。关于 monatin 的合成法，虽然已报告了几种方法，但还没有适合作为工业制法的（作为合成例，可以参照南非共和国专利申请第 87/4288 号说明书（P.J.vanWyk et al., ZA87/4288）、C.W. Holzapfel et al., Synthetic Communications, 24（22）, 3197-3211（1994）、美国专利第 5,994,559 号说明书，K、Nakamura et al., Organic Letters, 2,2967-2970（2000）等）。

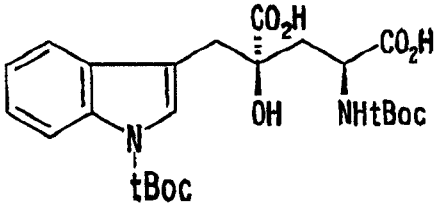
D.J.Olivelra 等（参照 D.J.Olivelra et al., Tetrahedron Letters, 42, 6793-6796（2001））报告，进行以下式（16）所示内酰胺衍生物的烷基化，然后使之发生水解和氧化反应，就可以立体选择性地合成以下式（17）所示的带保护基的 monatin 衍生物。



(16)

[式中，TBDMS 表示叔丁基二甲基甲硅烷基，CBz 表示苄氧羰基，并且

tBoc 表示叔丁氧羰基]



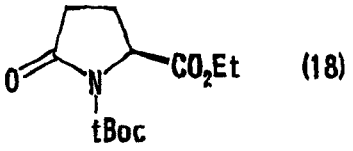
(17)

[式中，tBoc 与上述同义]

这种方法虽然由于式（16）所示化合物只有一个活泼氢而有可能进行位置选择性烷基化，但该方法包括繁杂操作，其包括先使焦谷氨酸衍生物的羧基还原为羟甲基、再将其转化成受保护羟甲基，之后向 4 位导入羟基以制备化合物（16），将化合物（16）烷基化后，将受保护羟甲基脱保护、进而使羟甲基氧化而使之变回羧基。

进而，在氧化反应中使用三氧化铬（CrO_3），这种试剂有毒性等危险性，以使用这种试剂的反应作为制造法有很多问题。进而，由于吲哚环容易氧化，因而不希望在制造步骤中包含对具有吲哚环的化合物的氧化反应。

此外，关于与上述实例不同的，不进行羧基还原的焦谷氨酸衍生物的 4 位烷基化，例如，J.Ezquerra 等（参照 J.Org.Chem.，59,4327-4331[1994]）报告了使以下式（18）所示的焦谷氨酸衍生物的 4 位二烷基化得到 4,4-二烷基焦谷氨酸衍生物的方法。



(18)

[式中，tBoc 与上述同义，Et 表示乙基]。

然而，关于像后述式（1）所示化合物那样在 4 位有受保护羟基而且不使羧基还原的，对焦谷氨酸的 4 位的选择性烷基化，尚无报告的实例。

发明内容

本发明要解决的课题是提供一种关于以 monatin 为代表的谷氨酸衍生物以及可用来作为其制造中间体的化合物的高效率、制造简便、适合于工业生产的制造方法。

本发明者等为解决上述课题而进行锐意探讨的结果，注意到 4 位有受保护羟基而且不使羧基还原的，式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨

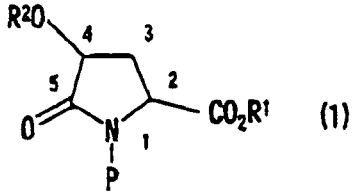
酸衍生物，而且发现在使该衍生物发生烷基化反应的情况下也可以对4-位进行位置和立体选择的烷基化。

即，作为在使式（1）所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物与烷基化剂作用来进行烷基化的情况下的反应点，可以认为有2位和4位两个部位，但本发明者等的研究的结果，发现4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的4位可以进行选择性烷基化。而且发现4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的4位烷基化是立体选择性进行的。即，在4位烷基化中，是在吡咯烷酮环上从与2位取代基（$-CO_2R^1$）所在位置相反的方向进行烷基化的。因此，由烷基化反应得到的4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物的2位和4位相对立体构型是与monatin的4种立体异构体中（2S，4S）或（2R，4R）-monatin的2位和4位相对立体构型一致的，从而有可能衍生有对应立体构型的monatin。

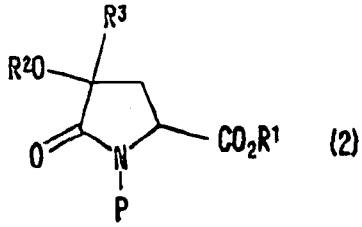
本发明者等还发现，由烷基化反应得到的4-受保护羟基-4-取代谷氨酸衍生物只进行内酰胺的水解和保护基的脱保护就可以简便地制造以monatin为代表的谷氨酸衍生物。

本发明者等基于这些发现完成了本发明。即，本发明包含以下内容。

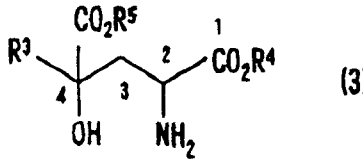
[1]以下式（3）所示谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）发生烷基化反应制造以下式（2）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）之后进行该衍生物水解和脱保护的步骤；



(1)



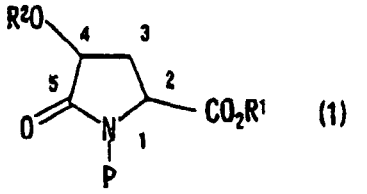
(2)



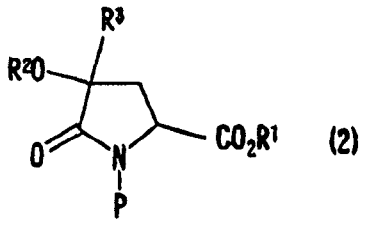
(3)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

[2]以下式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）发生烷基化反应；



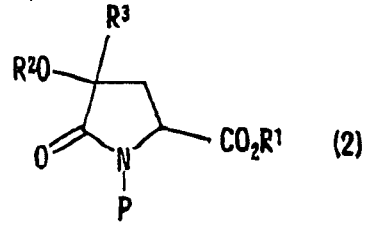
(1)



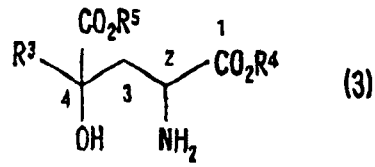
(2)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

[3]以下式（3）所示谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）进行水解和脱保护的步骤；



(2)



(3)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

[4]上述[1]或[3]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和

苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自C_{1-20}烷基、C_{1-20}芳基、C_{1-20}芳烷基、和C_{1-20}含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[5]上述[2]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自C_{1-20}烷基、C_{1-20}芳基、C_{1-20}芳烷基和C_{1-20}含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[6]上述[1]～[3]中任何一项记载的制造方法，其中，R^3是苄基或N-保护-3-吲哚基甲基。

[7]上述[1]或[2]记载的制造方法，其中，烷基化反应是在以下式（4）所示烷基化剂的存在下进行的；

$$R^3\text{-}X \qquad (4)$$

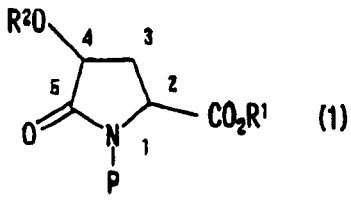
式中，R^3表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基，X表示卤素原子。

[8]上述[7]记载的制造方法，其中，烷基化反应是在碱的存在下进行的。

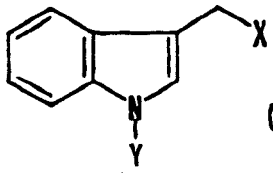
[9]上述[7]记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种或1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

[10]上述[7]记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物1而言是1.0～2.0。

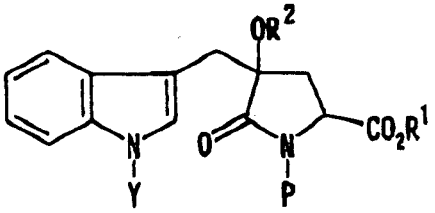
[11]下述式（7）所示monatin衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；



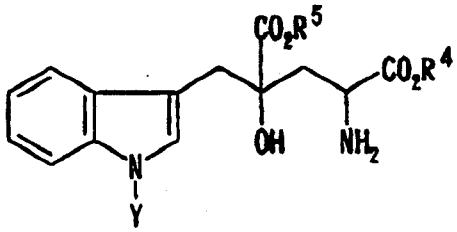
(1)



(5)



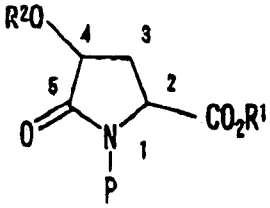
(6)



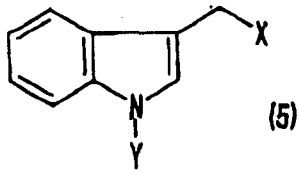
(7)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

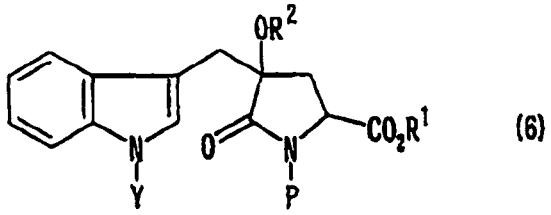
[12]以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（1）所示4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；



(1)



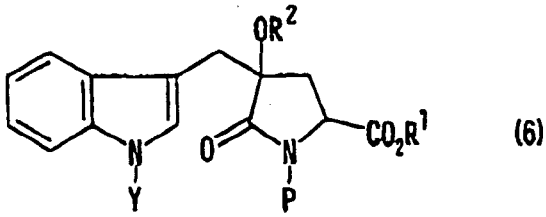
(5)



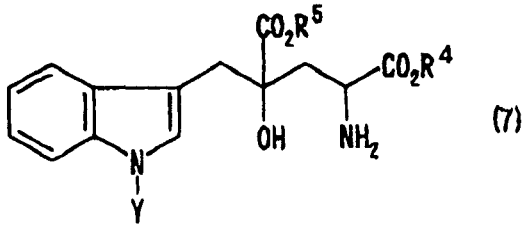
(6)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

[13]以下式（7）所示monatin酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（6）所示4-羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）进行水解和脱保护步骤；



(6)



(7)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

[14]上述[11]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[15]上述[12]记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰

基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

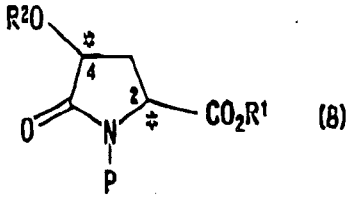
[16]上述[13]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[17]上述[11]或[12]记载的制造方法，其中，烷基化反应是在碱的存在下进行的。

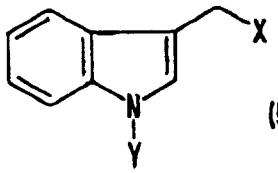
[18]上述[17]记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种或1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

[19]上述[17]记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物1而言是1.0～2.0。

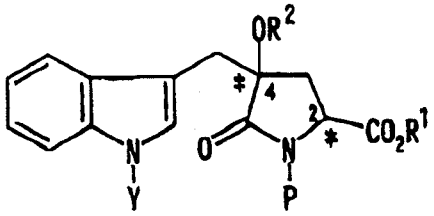
[20]以下式（10）所示光学活性monatin酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了以下式（9）所示光学活性4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；



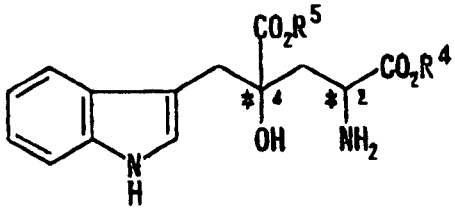
(8)



(5)



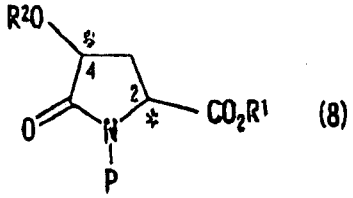
(9)



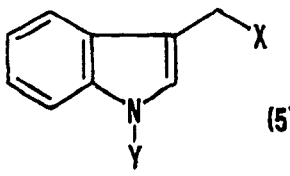
(10)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，式（8）中2位的立体构型是R或S、4位的立体构型是R、S或RS，当式（8）中2位的立体构型为R时，式（9）和式（10）的立体构型分别为（2R、4R），当式（8）中2位的立体构型为S时，式（9）和式（10）的立体构型分别为（2S，4S）。

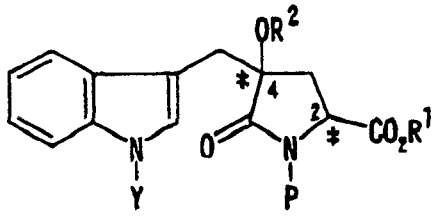
[21]以下式（9）所示光学活性4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；



(8)



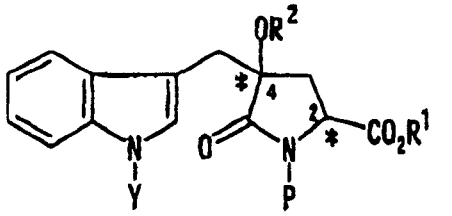
(5)



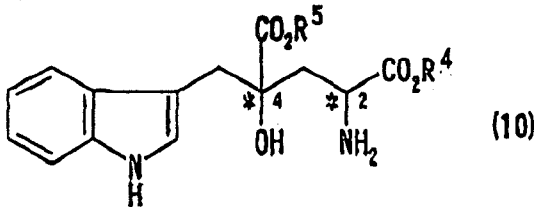
(9)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X 表示卤素，P 表示亚氨基的保护基，Y 表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，式（8）中 2 位的立体构型是 R 或 S、4 位的立体构型是 R、S 或 RS，当式（8）中 2 位的立体构型为 R 时，式（9）的立体构型分别为（2R、4R），当式（8）中 2 位的立体构型为 S 时，式（9）的立体构型分别为（2S，4S）。

[22]以下式（10）所示光学活性 monatin 衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（9）所示光学活性 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）进行水解和脱保护步骤；



(9)



(10)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P 表示亚氨基的保护基，Y 表示吲哚基的保护基，*表示不对称碳原子，当式（9）的立体构型为（2R，4R）时，式（10）的立体构型是（2R，4R），当式（9）的立体构型为（2S，4S）时，式（10）的立体构型是（2S，4S）。

[23]上述[20]记载的制造方法，其中，R^1表示选自 C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和 R^5表示氢原子，表示选自 C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲

硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[24]上述[21]记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

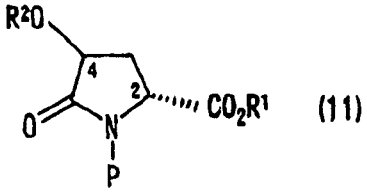
[25]上述[22]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

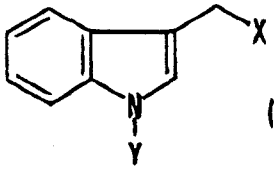
[26]上述[20]或[21]记载的制造方法，其中，式（8）所示光学活性4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物与式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚的反应是在碱的存在下进行的。

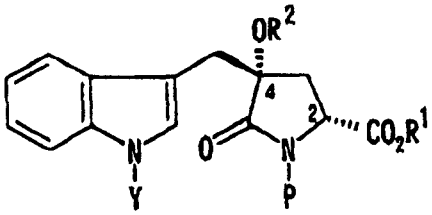
[27]上述[26]记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂和正丁基锂。

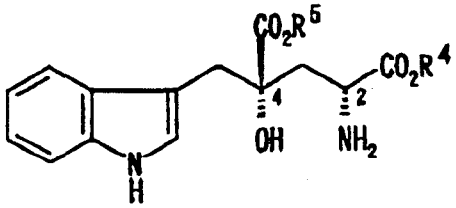
[28]上述[26]记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物1而言是1.0～2.0。

[29]以下式（13）所示（2R，4R）-monatin酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（15）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应制造了以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）之后，使该衍生物进行水解和脱保护步骤；


(11)

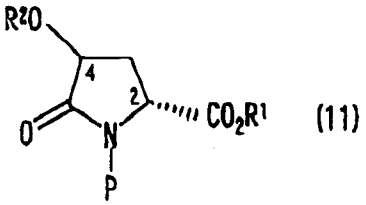

(5)

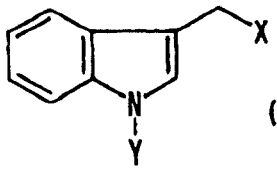

(12)


(13)

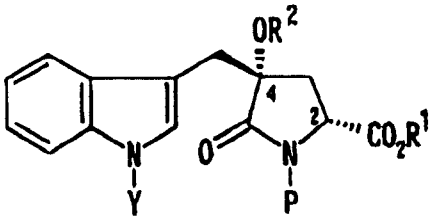
上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

[30]以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）与以下式（5）所示N-保护-3-卤甲基吲哚反应；


(11)



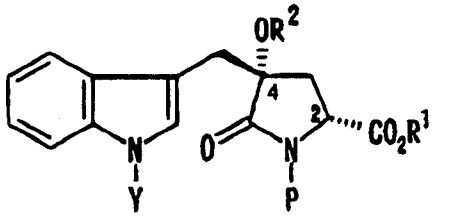
(5)



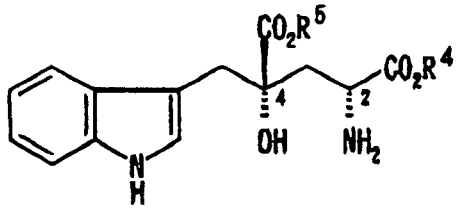
(12)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，X表示卤素原子，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

[31]以下式（13）所示（2R，4R）-monatin衍生物（包括其盐形态）的制造方法，其特征在于使以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）进行水解和脱保护步骤；



(12)



(13)

上述式中，R^1、R^4和R^5各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

[32]上述[29]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[33]上述[30]记载的制造方法，其中，R^1表示选自氢原子、C_{1-5}

烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，X表示选自氯原子、溴原子、碘原子的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[34]上述[31]记载的制造方法，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团、P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[35]上述[29]或[30]记载的制造方法，其中，式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物与式（5）所示 N-保护-3-卤甲基吲哚的反应是在碱的存在下进行的。

[36]上述[26]记载的制造方法，其中，碱是选自下列的1种以上的碱：六甲基二硅氮烷·锂盐、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮烷·钾盐、六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮烷·钠盐、六甲基二硅氮化钠、二异丙胺化锂、正丁基锂。

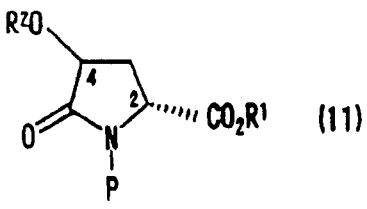
[37]上述[26]记载的制造方法，其中，碱的使用量以摩尔比计相对于4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物1而言是1.0～2.0。

[38]上述[29]记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，X表示溴原子，P和Y表示叔丁氧羰基。

[39]上述[30]记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，X表示溴原子，P和Y表示叔丁氧羰基。

[40]上述[31]记载的制造方法，其中，R^1表示甲基，R^4和R^5表示氢原子，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，P和Y表示叔丁氧羰基。

[41]以下式（11）所示（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）；



(11)

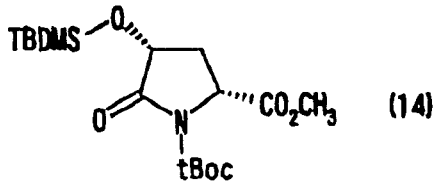
式（11）中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，

P表示亚氨基的保护基，式（11）中4位的立体构型是R、S或RS。

[42]上述[41]记载的（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[43]上述[41]记载的（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示甲基，R^2表示叔丁基二甲基甲硅烷基，P表示叔丁氧羰基。

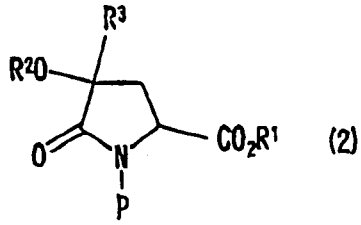
[44]以下式（14）所示N-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-D-焦谷氨酸甲酯；



(14)

式中，tBoc表示叔丁氧羰基，TBDMS表示叔丁基二甲基甲硅烷氧基。

[45]以下式（2）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）；



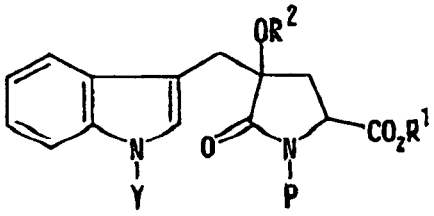
(2)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，R^3表示选自也可以有取代的烃基和含杂环烃基的基团，P表示亚氨基的保护基。

[46]上述[45]记载的4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，R^3表示选自C_{1-20}烷基、C_{1-20}芳基、C_{1-20}芳烷基和C_{1-20}含杂环烃基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[47]以下式（6）所示4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包

括其盐形态）；

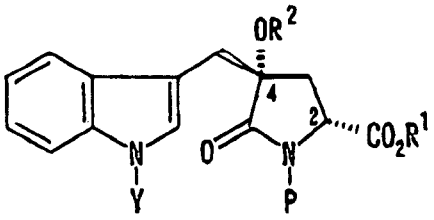


(6)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

[48]上述[47]记载的 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[49]以下式（12）所示（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）；

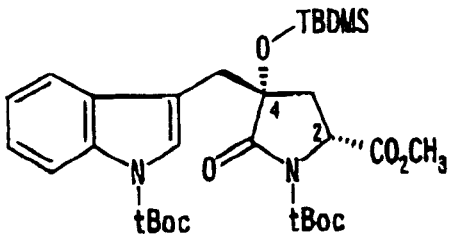


(12)

上述式中，R^1表示选自氢原子和烃基的基团，R^2表示羟基的保护基，P表示亚氨基的保护基，Y表示吲哚基的保护基。

[50]上述[49]记载的（2R，4R）-4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物，其中，R^1表示选自C_{1-5}烷基和苄基的基团，R^2表示选自叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基的基团，P和Y各自独立地表示选自叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基的基团。

[51]以下式（15）所示N-叔丁氧羰基-（4R）-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-4-苄基-D-焦谷氨酸甲酯；



(15)

式中，tBoc 表示叔丁氧羰基，TBDMS 表示叔丁基二甲基甲硅烷氧基。

此外，虽然已知天然型 monatin 在其立体构造立面显示出（2S，4S）体，但在本说明书中“monatin”这一总称覆盖立体构型不同但有同一结构式的所有化合物。进而，对于各个立体异构体，可以通过明示其立体异构性例如“（2S，4S）-monatin”、“（2R，4R）-monatin”等来称呼。

本发明中，是通过使式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物进行烷基化反应、制成式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物之后使该衍生物进行水解和脱保护步骤来制造式（3）所示谷氨酸衍生物的。

式（1）、式（2）和式（3）所示化合物也可以呈盐的形态。本说明书中，除非另有说明，否则这些化合物都包含盐的形态。例如，在 R^1、R^4 和 R^5 中至少一个是氢原子的情况下，即在该化合物有羧基的情况下，式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物，式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物和式（3）所示 4-受保护羟基-4-取代谷氨酸衍生物（谷氨酸衍生物）也可以呈盐的形态。作为盐，可以列举例如与氢氧化钠、氢氧化钾、氨等的反应而生成的盐、或者与盐酸等无机酸或乙酸等有机酸生成的酸加成盐。

在式（1）～（3）中，R^1、R^4 和 R^5 各自独立地表示选自氢原子和烃基的基团。作为 R^1，可以列举较好选自 C_{1-5} 烷基和苄基的基团。作为 R^4 和 R^5，较好可以列举氢原子。

在式（1）和（2）中，R^2 表示羟基的保护基。作为羟基的保护基，可以采用业内人士通常使用的那些，可以列举诸如叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基、叔丁基、苄氧羰基和叔丁氧羰基等。

在式（1）和（2）中，P 表示亚氨基的保护基。作为亚氨基的保护基，可以采用业内人士通常用来作为氨基、亚氨基的保护基的那些，例如，可以列举叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基等。

在式（2）和（3）中，R^3 表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基的基团。

作为烃基，可以列举诸如 C_{1-20} 烃基，较好可以列举 C_{1-20} 烷基、C_{1-20} 芳基、C_{1-20} 芳烷基和 C_{1-20} 含杂环烃基。作为含杂环烃基，可以列举

诸如 C_{1-20} 含杂环烃基。烃基（或含杂环烃基）也可以含有链式结构、环式结构、或二者兼而有之等任何一种结构。进而，在有链式结构的情况下，既可以是直链的也可以是支化链的。

作为也可以有取代基的情况下的取代基，可以列举诸如卤素原子（碘原子、溴原子、氯原子、氟原子等）、羟基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、氨基等。在 R^3 所代表的基团有氨基、亚氨基、羟基等取代基的情况下，各该取代基也可以用如上所述的氨基、亚氨基、羟基等的保护基保护。进而，在 R^3 所代表的基团有像吲哚基甲基这样在其结构内的吲哚基的情况下，该吲哚基也可以用如上所述亚氨基的保护基保护。

作为 R^3 所代表的较好的基团，可以列举诸如苄基、或 N-保护-3-吲哚基甲基等。

在使用 N-保护-3-吲哚基甲基作为 R^3 的情况下，较好使用本发明作为 monatin 的制造方法。N-保护-3-吲哚基甲基中吲哚基的保护基可以列举与上述亚氨基的保护基相同的那些。

本发明中使用的式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物，采用与 X.Zhang 等（参照 Tetrahedron Letters 42,5335-5338(2001)）所记载的方法同样的方法、或以其为基准的方法、或必要时肽化学上惯用的合成法，以 4-羟基脯氨酸作为起始原料，就可以容易地制造。例如，4-羟基脯氨酸较好在酯化（例如甲酯化）之后分别导入其亚氨基上的保护基（例如叔丁氧羰基）、羟基上的保护基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基），用氧化钌和过碘酸钠进行氧化反应，就可以得到目标 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物。

作为 4-羟基脯氨酸，因目标化合物而异，可以采用顺式-4-羟基-L-脯氨酸、反式-4-羟基-L-脯氨酸、顺式-4-羟基-D-脯氨酸、反式-4-羟基-D-脯氨酸等各光学异构体。例如，在制造（2S，4S）-monatin 的情况下，可以用顺式或反式-4-羟基-L-脯氨酸制造（2S）-4-羟基焦谷氨酸衍生物并以此作为本发明制造方法的起始物质；在制造（2R，4R）-monatin 的情况下，可以用顺式或反式-4-羟基-D-脯氨酸制造（2R）-4-羟基焦谷氨酸衍生物并以此作为本发明制造方法的起始物质。

作为式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物，可以列举诸如其中 R^1 是甲基、R^2 是叔丁基二甲基甲硅烷基、P 是叔丁氧羰基的化合物作

为较好实例。进而，作为式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代保护焦谷氨酸衍生物，可以列举诸如其中 R^1 是甲基、R^2 是叔丁基二甲基甲硅烷基、R^3 是 N-叔丁氧羰基-3-吲哚基甲基、且 P 是叔丁氧羰基的化合物作为较好实例。

此外，2 位的立体化学为（R）的式（11）所示（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物（包括其盐形态）是新型物质。

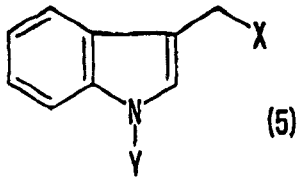
式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的烷基化反应可以在烷基化剂的存在下进行。又，在本发明中，“烷基化”不仅意味着甲基、乙基、丁基等狭义烷基的导入，而且也包括诸如也可以有取代基的烃残基的导入，具体地说，意味着将 R^3 所代表的基团导入式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物中。而“烷基化剂”系指该烷基化中使用的试剂。作为烷基化剂，可以列举卤代烷基（氯代烷基、溴代烷基、碘代烷基等），具体地，可以列举以下式（4）所示化合物。

$$R^3\text{-}X \qquad (4)$$

[式中，R^3 表示选自也可以有取代基的烃基和也可以有取代基的含杂环烃基，X 表示卤素原子]

关于 R^3，更详细的是如上述所说明的。作为 X 所代表的卤素原子的较好者，可以列举氯原子、溴原子、碘原子。

在按照本发明进行 monatin 制造的情况下，可以使用以下式（5）所示 N-保护-3-卤甲基吲哚作为烷基化剂。



(5)

[式中，Y 表示吲哚基的保护基，X 表示卤素原子]

作为 Y 所代表的吲哚基的保护基，可以采用业内人士通常用来作为氨基、亚氨基的保护基的那些，可以列举诸如叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基等。关于 X 所代表的卤素原子，同以上所述。作为式（5）所代表的 N-保护-3-卤甲基吲哚，特别好的是 Y 为叔丁氧羰基、X 为溴原子的 N-叔丁氧羰基-3-溴甲基吲哚。

本发明的烷基化反应中较好使用碱。作为使用的情况下碱的实例，可以列举六甲基二硅氮烷·锂盐（六甲基二硅氮化锂）、六甲基

二硅氮烷·钾盐（六甲基二硅氮化钾）、六甲基二硅氮烷·钠盐（六甲基二硅氮化钠）、二异丙胺化锂和正丁基锂等.

所使用的碱的使用量，以摩尔比计，相对于起始物质 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物 1 而言，可以选择较好 1.0～2.0 左右、更好 1.0～1.3 左右。在起始物质呈其盐形态或含有其盐形态的情况下，考虑到作为 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的游离体的摩尔量，可以按摩尔比适当选择使用上述范围。

按照本发明的烷基化反应较好在溶剂的存在下进行。所使用的溶剂，只要是对该反应惰性的溶剂，就没有特别限制。作为较好的溶剂，可以列举四氢呋喃、乙醚、二甲氧基乙烷、甲苯和这些的任意混合溶剂。

在按照本发明的烷基化反应中，也可以添加 HMPA（六甲基磷酰胺）和 DMPU（1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2（1H）-嘧啶酮）来进行反应。

在按照本发明的烷基化反应中，从促进反应的观点来看，较好使用尽可能脱除了水分的溶剂或添加剂。此外，较好在氮、氩等惰性气体的气氛下进行。

按照本发明的烷基化反应的反应时间没有特别限定，可以选择较好 0.5～24 小时左右、更好 1～5 小时左右。反应温度也没有特别限定，可以选择较好-80～50℃左右、更好-78℃～30℃左右。

反应结束后，可以适当采用萃取、色谱法、结晶等业内技术人员众所周知的方法以目的物进行分离、精制。此外，式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物是新型物质。

这样得到的式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物经过水解和脱保护步骤，就可以导致式（3）所示谷氨酸衍生物。

本发明中的“水解和脱保护步骤”，具体地说，系指通过进行水解反应和保护基的脱保护反应，使式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物转化成式（3）所示谷氨酸衍生物的步骤。

水解和脱保护步骤中的水解，主要定义为使形成内酰胺环的键分解的反应。而水解和脱保护步骤中的脱保护，主要定义为使 R^2 所代表的羟基的保护基和 P 所代表的亚氨基的保护基脱保护的反应。

水解反应和脱保护反应的顺序没有特别限定。虽然有水解兼备脱保护反应的情况（或脱保护反应兼备水解反应的情况），但本发明中

所说的“水解和脱保护步骤”也可以包括这样无法明确区别水解反应和脱保护反应的情况。

此外，通常水解引起的内酰胺环的开环反应生成式（3）中R^5为氢原子的4位羧基，但诸如当水解在醇溶剂存在下进行时，4位羧基会成为与醇的酯。当这种酯在水解和脱保护步骤中不转化成羧基时，式（3）中的R^5就成为源于醇的烃基。

进而，式（2）中R^1表示烃基时，即-$COOR^1$为烷氧羰基时，该烷氧羰基经过水解和脱保护步骤之后有时会转化成羧基。在这种情况下，即使式（2）中R^1是烃基，式（3）中R^4也会成为氢原子。而且，在水解和脱保护步骤之前也可以包括使烷氧羰基转化成羧基的步骤。例如，当-$COOR^1$是苄氧羰基（R^1为苄基）时，可以在水解和脱保护步骤之前通过接触加氢反应使其衍生成羧基（R^1为氢原子）。

式（3）中R^2和/或R^3为烃基的化合物，即式（3）中有烷氧羰基的化合物，可以用酸或碱引起的水解等业内技术人员众所周知的方法使该烷氧羰基转化成羧基、从而衍生成R^2和/或R^3为氢原子的化合物。

此外，当式（2）中R^3所代表的基团在其结构中有受保护亚氨基、受保护氨基、受保护吲哚基、受保护羟基等时，这些亚氨基、氨基、吲哚基、羟基等的保护基有时也可以经由水解和脱保护步骤脱保护。因此，式（3）中的R^3与式（2）中的R^2有时不表示同一基团。

水解反应可以通过与碱的反应、与酸的反应、接触加氢反应、与氟化物的反应等来进行。要说明的是，脱保护反应也可以通过这些反应来进行。

内酰胺环的水解反应较好采用碱引起的水解反应。作为碱，较好可以使用氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

在使用碱的情况下，关于碱的使用量，以摩尔比计，相对于该化合物（游离形式）1而言，可以选择较好1～50左右、更好5～20左右的碱。在4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物呈盐的形态或含有盐的形态的情况下，考虑到4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物作为游离形式的摩尔量，以摩尔比计，可以适当选择，使用上述范围。

作为水解反应中使用的溶剂，可以采用甲醇、乙醇、异丙醇等醇、四氢呋喃、乙腈等可与水混溶的有机溶剂与水的混合溶剂作为反应溶剂。

要说明的是，通常，通过这样的水解反应，在内酰胺环水解的同时酯键也发生水解，因而化合物中存在的烷氧羰基会转化成羧基。

作为水解的反应时间，可以选择较好 1～48 小时左右，更好 3～15 小时左右。作为水解的反应温度，可以选择较好 0～100℃左右、更好 20～50℃左右。

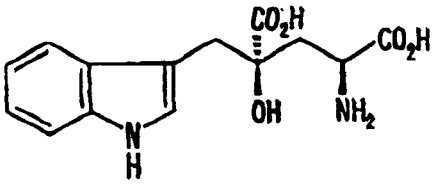
上述式（2）所示 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物的保护基的脱保护，例如为了除去亚氨基、氨基、吲哚基、羟基等的保护基，可以遵循肽化学中通常采用的脱保护方法。例如，可以用与上述说明的水解反应同样的方法进行。例如，叔丁氧羰基或叔丁基二甲基甲硅烷基用酸、苄氧羰基用接触加氢反应就可以除去。进而，例如，在只使叔丁基二甲基甲硅烷基脱保护的情况下，可以采用氟化物。

用本发明的制造方法得到的式（3）所示谷氨酸衍生物可以在反应结束后适当采用萃取、色谱法、结晶等业内技术人员众所周知的方法进行分离、精制。较好，以与盐酸等酸的盐、与氨等碱的盐、与钠等金属生成的盐、或游离形态从水、醇、或这些的混合溶剂中析出结晶，从而可以作为结晶得到。

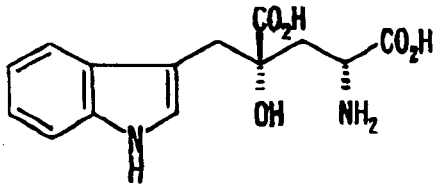
此外，可以适当采用业内已知的游离体形成反应、与其它盐的盐形成反应、盐交换反应等，在谷氨酸衍生物以盐的形态得到的情况下实施盐向游离体的转化、或与其它盐的交换，或在以游离体得到的情况下实施向盐形态的转化。

本发明的制造方法中的烷基化反应，可以使目标基团与式（1）所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的 4 位选择性地反应，而且这个反应可以立体选择性地进行。而且，在进行随后的水解和脱保护步骤之后也能保持立体构型。因此，本发明的制造方法，作为有光学活性的 4-受保护羟基-4-取代焦谷氨酸衍生物、有光学活性的谷氨酸衍生物、尤其光学活性 monatin 的制造方法，是极有用的。

例如，作为式(1)所示 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物，当使用(2S)-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物时可以选择性地制造以下式（19）所示（2S，4S）-monatin，而当使用（2R）-4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物时可以选择性地制造以下式（20）所示（2R，4R）-monatin。



(19)



(20)

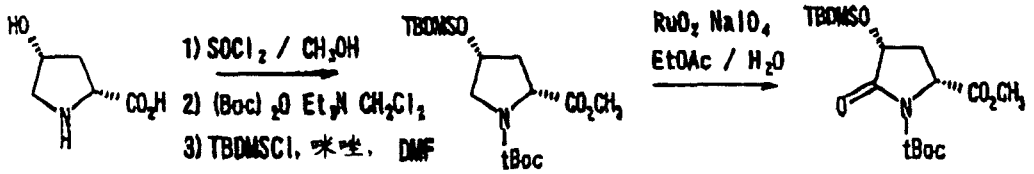
具体实施方式

以下用实施例详细说明本发明，但本发明无论如何不限定于各该实施例。

^{1}H-NMR 谱是用 Bruker AVANCE 400（400MHz）测定的，MS 谱是用 Thermo Quest TSQ700 测定的。

（实施例 1）

N-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-D-焦谷氨酸甲酯的合成



以顺式-4-羟基-D-脯氨酸为起始原料，按照 X.Zhang 等（参照 Tetrahedron Letters, 42, 5335-5338(2001)）的方法，得到 N-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-D-焦谷氨酸甲酯，总收率 66%，呈无色油状物。

（MS 谱）

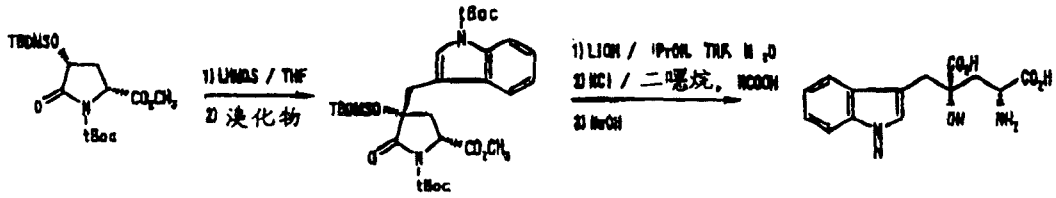
ESI-MS：374.6 $(M+H)^+$、396.59 $(M+Na)^+$。

（NMR 谱）

^{1}H-NMR（$CDCl_3$，400MHz）δppm：0.11（s，3H），0.16（s，3H），0.89（s，9H），1.50（s，9H），1.99（m，1H），2.57（m，1H），3.76（s，3H），4.28（t、1H），4.46（t，1H）。

（实施例 2）

（2R，4R）-monatin 的合成



上述 N-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-D-焦谷氨酸甲酯 1.45g（3.9mmol）在氩气氛围下溶解于无水 THF（四氢呋喃）15mL 中。将所得到的溶液冷却到-78℃，添加 LHMDS（六甲基二硅氮化锂）2.8mL（4.8mmol，1.7mmol/mL），搅拌 1 小时。向反应液中滴加 N-叔丁氧羰基-3-溴甲基吲哚 1.30g（4.2mmol）溶解于 THF4mL 中的溶液，在-78℃搅拌 25 分钟，在室温搅拌 2 小时。向反应液中加入氯化铵水溶液、用乙酸乙酯 50mL 进行 2 次萃取操作。有机层用水 50mL 和饱和食盐水 50mL 洗涤、用无水硫酸镁干燥。将硫酸镁过滤除去、滤液减压浓缩。残渣用 PTLC（制备型薄层色谱法）精制，得到 N-叔丁氧羰基-（4R）-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-4-（N-叔丁氧羰基-3-吲哚基甲基）-D-焦谷氨酸甲酯 1.21g（2.01mmol）。用 ^{1}H-NMR 谱观测到除该化合物的异构体外极少（少数%）源于杂质的峰。

（MS 谱）

ESI-MS：626.0 $(M+Na)^+$。

（NMR 谱）

^{1}H-NMR（$CDCl_3$、400MHz）δppm：0.14（s，3H），0.30（s，3H），0.87（s，9H），1.45（s，9H），1.66（s，9H），2.09（dd，1H），2.42（dd，1H），3.02（d，1H），3.19（d，1H），3.71（s，3H），4.16（m，1H），7.22-7.32（m，2H），7.49（m，2H），8.17（brd，1H）。

上述化合物 544mg（0.90mmol）溶解于异丙醇 6mL、THF3mL 和水 8mL 的混合溶剂中，保存于 0℃。向反应液中加入氢氧化锂一水合物 605mg（14.43mmol）、在室温搅拌 5 小时。反应液减压浓缩、向残渣中加水 15mL、用 2N 盐酸将溶液的 pH 调整至 3。用乙酸乙酯 50mL 进行 2 次萃取操作，有机层用饱和食盐水洗涤、用无水硫酸镁干燥。将硫酸镁过滤除去、将滤液减压浓缩。

残渣溶于甲酸 4mL 中，将反应液保持于 0℃。向其中添加 4N-HCl/二噁烷溶液 4mL，在室温搅拌 30 分钟。将反应液减压浓缩、残渣溶于

水 10mL 中，用乙醚 20mL 和乙酸乙酯 20mL 洗涤。水溶液用 2N NaOH 中和，浓缩至五分之一后添加乙醇 20mL。所得到的结晶过滤、收集、减压干燥，得到钠盐形式的（2R，4R）-monatin 155mg（0.49mmol）。用光学活性柱以 HPLC（高速液体色谱法）进行光学异构体分析时，只检出（2R，4R）一体和（2S，4S）一体等异构体，其峰积分值之比为 98：2。

（MS 谱）

ESI-MS：291 $(M-H)^-$。

（NMR 谱）

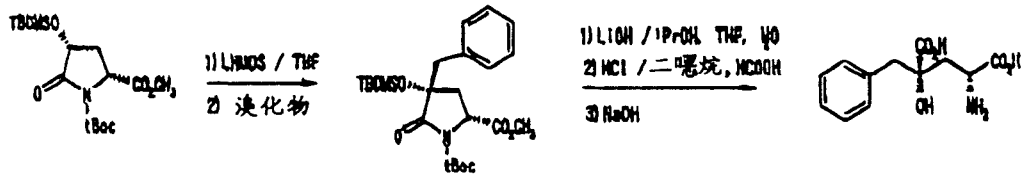
^{1}H-NMR（400MHz，D_2O）δppm：

<（2R，4R）-monatin 钠盐>

1.99（dd，1H，J=11.8Hz，J=15.2Hz），2.60（dd，1H，J=1.9Hz，J=15.2Hz），3.02（d，1H，J=14.6Hz），3.22（d，1H，J=14.6Hz），3.57（d，1H，J=10.2Hz），7.08（t，1H，J=7.2Hz），7.15（t，1H，J=7.2Hz），7.16（s，1H），7.42（d，1H，J=8.0Hz），7.66（d，1H，J=8.0Hz）。

（实施例 3）

（2R，4R）-4-羟基-4-苄基谷氨酸的合成



除用苄基溴代替 N-叔丁氧羰基-3-溴甲基吲哚外，与实施例 2 同样进行，得到 N-叔丁氧羰基-（4R）-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-4-苄基-D-焦谷氨酸甲酯，收率 46.0%，呈固体状。用 ^{1}H-NMR 谱观测到单一的立体异构体。

（MS 谱）

ESI-MS：464.8 $(M+H)^+$，486.8 $(M+Na)^+$。

（NMR 谱）

^{1}H-NMR（$CDCl_3$、400MHz）δppm：0.13（s，3H），0.29（s，3H），0.86（s，9H），1.46（s，9H），1.96（dd，1H），2.45（dd，1H），2.88（d，1H），3.16（d，1H），3.71（s，3H），3.80（m，1H），7.20-7.31（m，5H）。

用上述化合物，与实施例 2 同样进行，得到（2R，4R）-4-羟基-4-苄基谷氨酸的钠盐，收率 57.4%。用光学活性柱以 HPLC 进行光学异构体分析时，只检出（2R，4R）一体和（2R，4S）一体，其峰积分值之比为 99：1 以上。

（MS 谱）

ESI-MS：252 $(M-H)^-$。

（NMR 谱）

^{1}H-NMR（400MHz，D_2O）δppm：

<（2R，4R）-4-羟基-4-苄基谷氨酸钠盐>

1.95（dd，1H，J=11.8Hz，J=15.3Hz），2.56（d，1H，J=15.2Hz），2.81（d，1H，J=13.6Hz），3.07（d，1H，J=13.6Hz），3.55（d，1H，J=11.8Hz），7.19-7.31（m，5H）。

产业上利用的可能性

按照本发明，可以高效率、简便地制造作为增甜剂已知的、以 monatin 为代表的谷氨酸衍生物、和成为其制造中间体的 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物。本发明中的 4-受保护羟基焦谷氨酸衍生物的烷基化反应，由于可以 4 位选择地、而且立体选择地进行，因而可以较好地用来作为有光学活性的谷氨酸衍生物、尤其光学活性 monatin 的制造方法。