

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4170990号
(P4170990)

(45) 発行日 平成20年10月22日(2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日(2008.8.15)

(51) Int. Cl. F I
C07C 227/16 (2006.01) C O 7 C 227/16
C07C 229/36 (2006.01) C O 7 C 229/36
C07F 15/04 (2006.01) C O 7 F 15/04
 C O 7 B 53/00 (2006.01) C O 7 B 53/00 G
 C O 7 B 61/00 (2006.01) C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 9 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2005-7362 (P2005-7362)
 (22) 出願日 平成17年1月14日(2005.1.14)
 (65) 公開番号 特開2005-247828 (P2005-247828A)
 (43) 公開日 平成17年9月15日(2005.9.15)
 審査請求日 平成17年1月14日(2005.1.14)
 (31) 優先権主張番号 2004-014957
 (32) 優先日 平成16年3月5日(2004.3.5)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 505018511
 株式会社 エステックファーマ
 大韓民国 京畿道 安山市 檀園区 木内
 洞 445-1番地 15ブロック 3号
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100085279
 弁理士 西元 勝一
 (72) 発明者 柳 昊 成
 大韓民国 大田広域市 儒城区 田民洞
 462-5番地 世宗アパート 102棟
 1505号

最終頁に続く

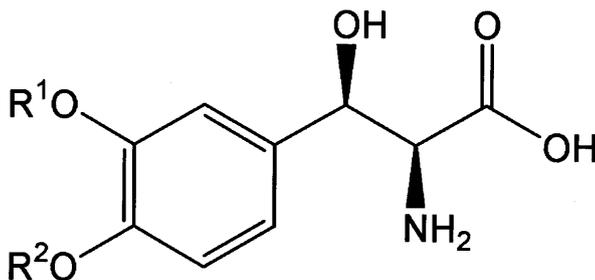
(54) 【発明の名称】 光学的に活性であるセリン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

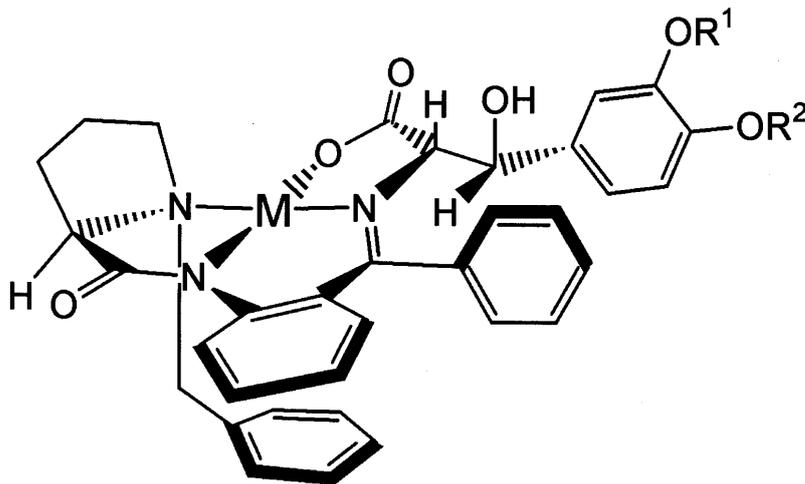
化学式2の化合物を極性有機溶媒中で酸で分解して化学式1bの化合物を得る段階と、
 前記化学式1bの化合物のヒドロキシ化反応を行う段階と、を含むL-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその塩の製造方法:

【化1】



化学式 1 b

【化 2】



化学式 2

式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立的に、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-フルオロベンジル、*p*-トリフルオロベンジル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
Mは、 Ni^{2+} である。

【請求項 2】

R^1 及び R^2 が何れもベンジルであることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記極性有機溶媒が $C_1 \sim C_7$ のアルコール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、及びこれらの混合溶媒よりなる群から選択されたものであることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記酸が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、またはトリフルオロ酢酸であることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

前記ヒドロキシル化反応が金属及び酸存在下で水素を加えることによって行われることを特徴とする請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

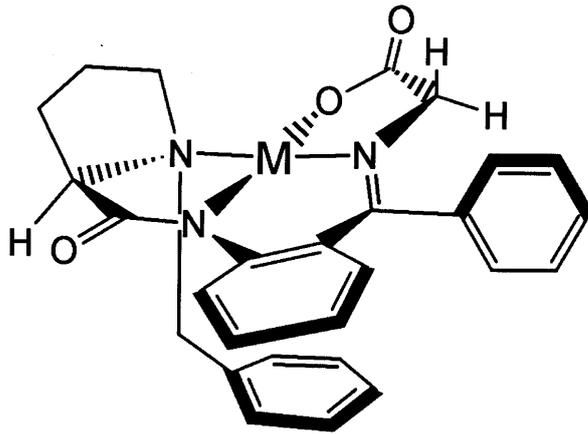
前記化学式 2 の化合物が、化学式 3 の化合物と化学式 4 の化合物とを塩基存在下で反応させて得られたものであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のうち何れか 1 項に記載の製造方法：

10

20

30

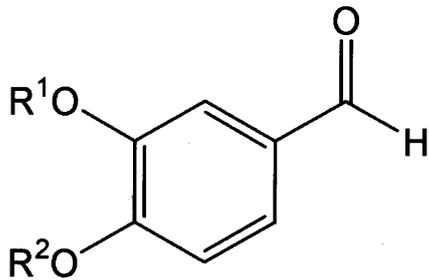
【化 3】



化学式 3

10

【化 4】



化学式 4

20

式中、 R^1 、 R^2 、及び M は、請求項 1 で定義した通りである。

30

【請求項 7】

前記塩基がアルカリ金属水酸化物、アルカリ土金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、 NHR^3R^4 (R^3 及び R^4 は同一または異なってもよい、 $C_1 \sim C_7$ のアルキルである)、 NH_2R^5 (R^5 は $C_1 \sim C_9$ のアルキルである)、4 級アミン水酸化物、 NaH 、及び $NaNH_2$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

前記化学式 3 の化合物は、
D - プロリンとベンジルクロライドとを反応させて D - N - ベンジルプロリンを製造する段階と、

前記 D - N - ベンジルプロリンと 2 - アミノベンゾフェノンとを反応させて D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノン

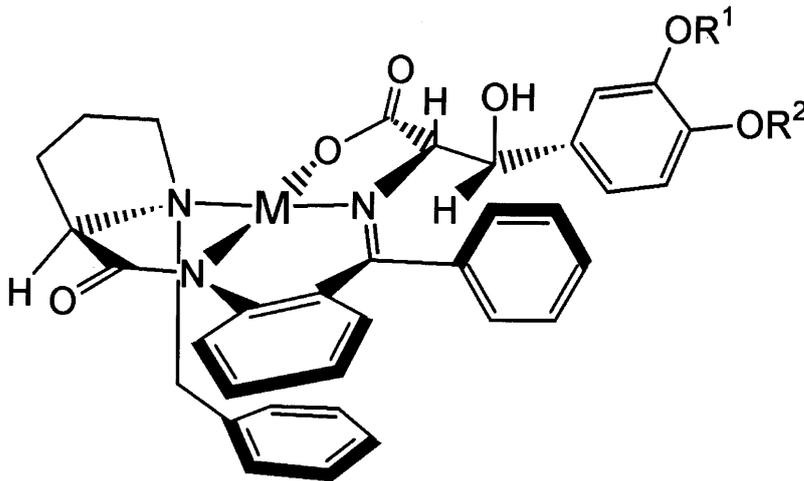
40

を製造する段階と、
前記 D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノン、 $M(Ni^{2+})$ を含む塩またはその水和物、及びグリシンを反応させる段階と、を含む方法で製造されたものであることを特徴とする請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 9】

下記化学式 2 の化合物：

【化5】



化学式 2

式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立的に、ベンジル、p - ニトロベンジル、p - フルオロベンジル、p - トリフルオロベンジル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、及びMは、Ni²⁺である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は光学的に活性であるセリン誘導体の製造方法に関するもので、さらに詳しくはドロキシドパと知られた光学的に活性であるセリン誘導体またはその塩の製造方法、及びその製造中間体に関する。

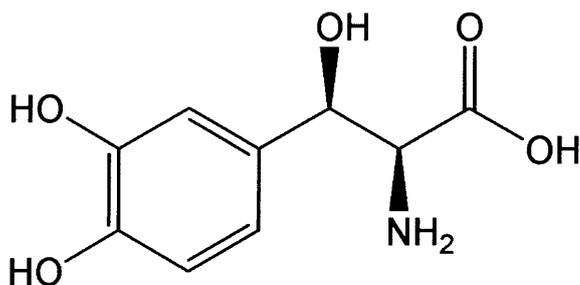
【背景技術】

【0002】

ドロキシドパまたはその塩は、循環系及び中枢神経系に活性を有し、パーキンソン病、憂鬱症、末梢起立性低血圧などの治療剤として有用な薬物である。ドロキシドパは、光学的に活性であるセリン誘導体であって、その化学名は、L - スレオ - (2S, 3R) - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル)セリンであり、下記化学式1aの構造を有する。

【0003】

【化1】



化学式 1 a

【0004】

特許文献1 (特許文献2、3、4)は、4種の異性体からドロキシドパを含むそれぞれの異性体を分離する方法を開示している。しかし、4種の異性体から分離を行うことによって、最大収率が25%を超過できないという問題点がある。

【 0 0 0 5 】

また、特許文献5は、ドパ（DOPA）から得られたN - アセチルドパ誘導体からドロキシドパを製造する方法を開示している。しかし、この方法は、高価な試薬であるドパを使用することによって、高い製造コストが所要される短所がある。

【 0 0 0 6 】

特許文献6は、キラルジオール誘導体を合成した後、アジド基を導入しかつ還元させて、ドロキシドパを製造する方法を開示しており、特許文献7及び8は、ベンズアルデヒド誘導体を出発物質として使用してスレオ - N - フタロイル - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル)セリンを製造した後、ドロキシドパを製造する方法を開示している。しかし、商業的な規模の量産及び収率の側面で新たな製造方法の開発が当業界に要求される。

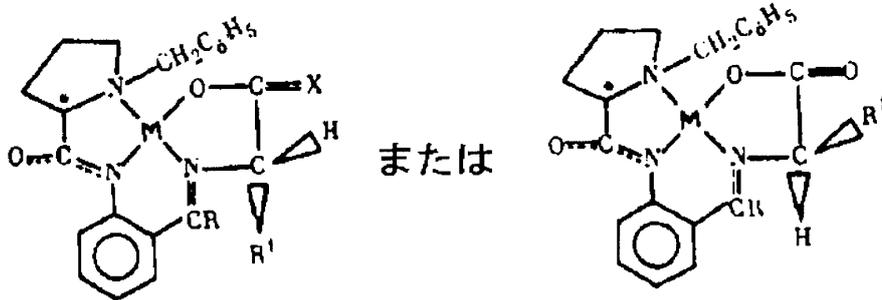
10

【 0 0 0 7 】

一方、非特許文献1は、アルデヒド及びケトンを経リシンと縮合してジアステレオ及びエナンチオ選択性 - ヒドロキシ - - アミノ酸の製造方法を開示している。すなわち、下記の構造式を有するグリシン及び金属のキラル錯物を、アルデヒド及びケトンと反応させてD - スレオ - (2R, 3S) - - フェニルセリン誘導体を製造する方法を開示している。

【 0 0 0 8 】

【化2】



20

【 0 0 0 9 】

また、非特許文献2は、前記キラル錯物を利用して側鎖にフッ素原子を有する - ヒドロキシ - - アミノ酸の製造方法を開示している。

30

【 0 0 1 0 】

しかし、前記先行技術（すなわち、非特許文献1または2）を利用して光学的に活性であるセリン誘導体を製造しようとする場合、D - スレオ - (2R, 3S) - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル)セリンが主に得られ、ドロキシドパであるL - スレオ - (2S, 3R) - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル)セリンは、純粋に得るのが非常に困難である。さらに、前記先行技術によってドロキシドパを製造する場合、トリエチルアミンとメタノールとの混合溶媒での反応時間が3日以上かかり、スレオ - (2S, 3R)型及びエリトロ - (2S, 3S)型の1 : 1 ~ 2 : 1混合物が生成され、(2R, 3S)及び(2R, 3R)の混合物も5 ~ 20%生成されることによって、純粋な目的化合物であるL - スレオ - (2S, 3R) - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル)セリン、すなわち、ドロキシドパの製造のための商業的な適用は非常に難しいという問題点がある。

40

【 0 0 1 1 】

また、前記先行技術によってドロキシドパを製造する場合、フェニル環に存在する2個のヒドロキシ基によって反応（すなわち、アルドール縮合反応）自体が進められないという問題点がある。

【特許文献1】米国特許第3,920,728号公報

【特許文献2】米国特許第5,739,387号公報

【特許文献3】特開平第9 - 031038号公報

【特許文献4】特開平第9 - 301961号公報

【特許文献5】特開平第8 - 231518号公報

50

【特許文献6】特開平第9 - 249626号公報

【特許文献7】特開昭第61 - 275254号公報

【特許文献8】特開平第5 - 239025号公報

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 107, 4252 - 4259, 1985

【非特許文献2】J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3143 - 3154, 1993

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、高い光学的純度を有するドロキシドパを高い収率で製造できる新たな製造方法及びその中間体を提供する。すなわち、本発明は、L - スレオ - (2S, 3R) - - ヒドロキシ - - アミノ酸の立体化学を有するドロキシドパを高い純度と高い収率とで製造する立体選択的な製造方法及びその中間体として有用なキラル金属錯物を提供する。

10

【0013】

したがって、本発明は、ドロキシドパの製造方法を提供することを目的とする。

【0014】

また、本発明の目的は、ドロキシドパの製造中間体として有用な中間体を提供することを含む。

【課題を解決するための手段】

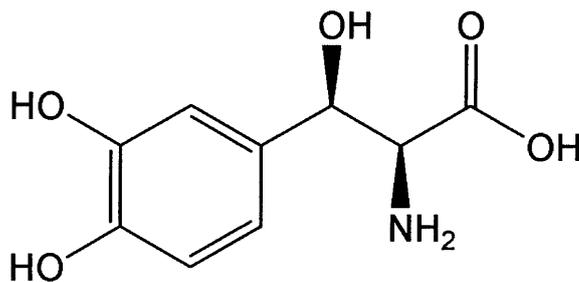
【0015】

本発明の一様相は、化学式2の化合物を極性有機溶媒中で酸で分解させて化学式1bの化合物を得る段階と、前記化学式1bの化合物のヒドロキシル化反応を行う段階と、を含むL - スレオ - (2S, 3R) - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその塩の製造方法を提供する。

20

【0016】

【化3】

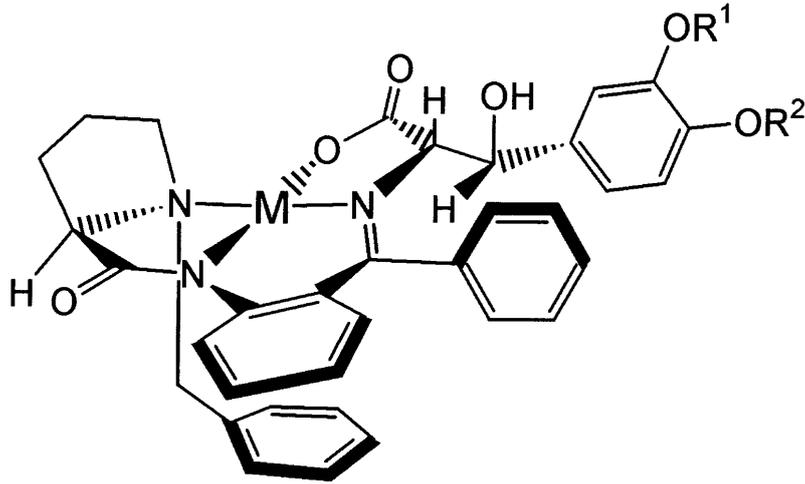


化学式1b

30

【0017】

【化4】



10

化学式 2

【0018】

式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立的に、ベンジル、p-ニトロベンジル、p-フルオロベンジル、p-トリフオロベンジル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Mは Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+} である。

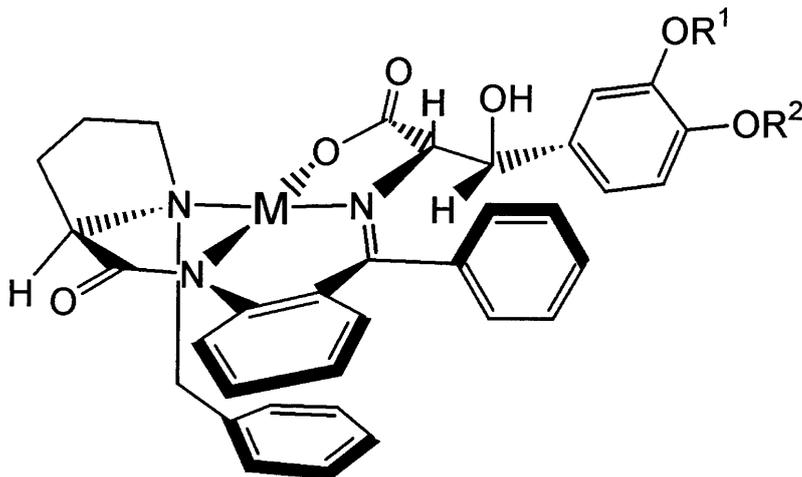
20

【0019】

本発明の他の様相は、下記化学式2の化合物を提供する。

【0020】

【化5】



30

化学式 2

【0021】

式中、 R^1 、 R^2 、及びMは、前記の通りである。

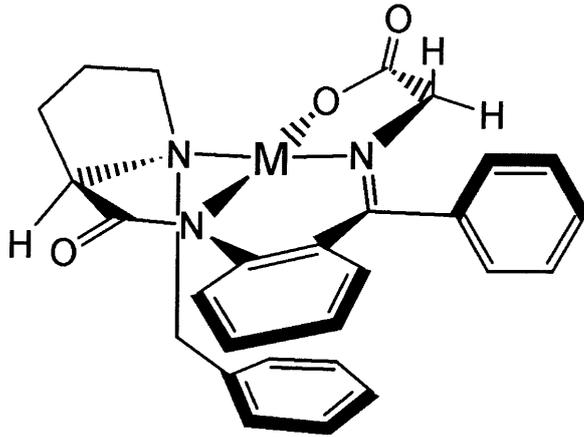
40

【0022】

本発明は、本発明のさらに他の様相は、下記の化学式3の化合物を提供する。

【0023】

【化6】



化学式 3

10

【0024】

式中、Mは、前記の通りである。

【発明の効果】

【0025】

本発明の製造方法は、低価の反応試薬を使用して高純度及び高収率でL-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその塩を製造でき、化学式2及び/または化学式3の化合物は、ドロキシドパの製造中間体として有用に使用される。

20

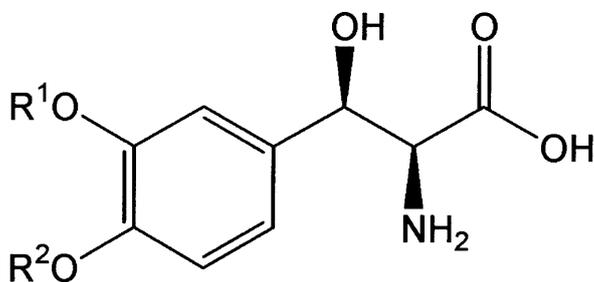
【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

本発明の一態様によって、化学式2の化合物を極性有機溶媒中で酸で分解して化学式1bの化合物を得る段階と、前記化学式1bの化合物のヒドロキシル化反応を行う段階と、を含む、ドロキシドパ(すなわち、L-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン)またはその塩の製造方法が提供される。

【0027】

【化7】



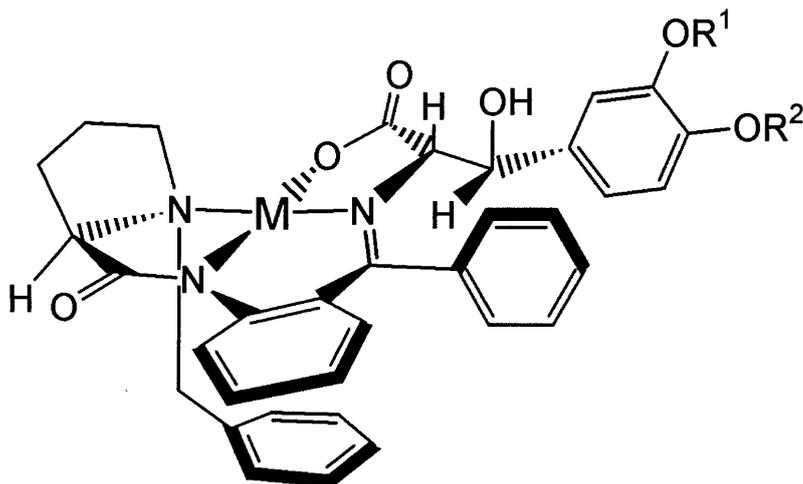
化学式 1 b

30

40

【0028】

【化 8】



化学式 2

10

【0029】

式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立的に、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-フルオロベンジル、*p*-トリフルオロベンジル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Mは、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+} である。

20

【0030】

本発明の製造方法において、 R^1 及び R^2 が何れもベンジルである場合、ヒドロキシル化反応を容易に進めうるので望ましい。

【0031】

本発明の製造方法において、前記極性有機溶媒としては、 $C_1 \sim C_7$ のアルコール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、及びこれらの混合溶媒よりなる群から選択され、望ましくはメタノールを使用しうる。また、化学式 1 b の化合物の製造に使われる前記酸としては、無機酸及び有機酸をいずれも使用でき、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、またはトリフルオロ酢酸を使用でき、望ましくは塩酸を使用できる。

30

【0032】

前記酸の使用量は、使用する酸の種類によって異なるが、化学式 2 の化合物 1 当量に対して、約 20 当量以上、望ましくは約 30 当量を使用できる。前記化学式 2 の化合物の分解反応は - 10 ~ 100、望ましくは約 50 で行え、約 10 分 ~ 5 時間、望ましくは約 1 時間行える。

【0033】

分解反応後に残る中間体、すなわち、D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル)アミノ]ベンゾフェノンは 90% 以上回収が可能であり、ラセミ化が発生せず、次の反応に継続的に使用が可能であるので、経済的に非常に有利である。

40

【0034】

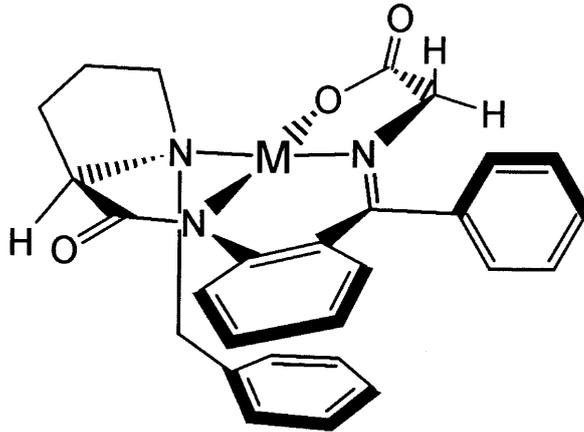
前記ヒドロキシル化反応は、通常のヒドロキシル化反応を使用でき、望ましくは Pd / C、Pt などの金属及び酸（例えば、HCl、HBr など）存在下で水素を加えることによって行われうる。また、溶媒は、前記のような極性有機溶媒（例えば、エタノール）を使用して - 10 ~ 100、望ましくは約 20 で反応を行える。

【0035】

本発明の製造方法で、前記化学式 2 の化合物は、化学式 3 の化合物と化学式 4 の化合物とを、塩基存在下で反応させて製造しうる。

【0036】

【化9】

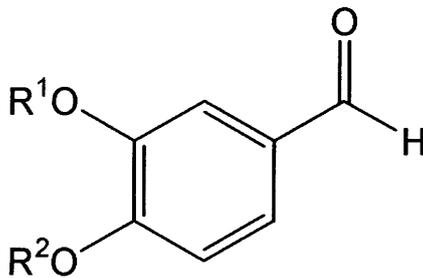


化学式 3

10

【0037】

【化10】



化学式 4

20

【0038】

式中、 R^1 、 R^2 、及びMは、前記の通りである。

【0039】

前記塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カリウム及び水酸化バリウムのようなアルカリ土金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド； NHR^3R^4 (R^3 及び R^4 は、同一または相異なり、それぞれ $C_1 \sim C_7$ のアルキルである)； NH_2R^5 (R^5 は $C_1 \sim C_9$ のアルキルである)；テトラブチルアンモニウムヒドロキシド及びベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドのような4級アミン水酸化物； NaH ；及び $NaNH_2$ よりなる群から選択される。このうち、立体選択性を最大限増大させるために、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド）、 NaH 、または $NaNH_2$ を望ましく使用できる。前記塩基の使用量は、使用する塩基の種類によって異なるが、化学式3の化合物1当量に対して、約3当量以上、望ましくは約7当量を使用できる。

30

40

【0040】

化学式3の化合物と化学式4の化合物との反応は、非対称アルドール縮合反応であり、極性有機溶媒（例えば、前記極性有機溶媒、望ましくはメタノール）中で約1時間反応させて行える。化学式3の化合物1当量に対する化学式4の化合物の使用量は約1当量が望ましい。しかし、化学式4の化合物が相対的に低価であるので、化学式3の化合物に対して過量で使用する事が望ましい。

【0041】

前記化学式3の化合物は、D-プロリンとベンジルクロライドとを反応させてD-N-ベンジルプロリンを製造する段階と、前記D-N-ベンジルプロリンと2-アミノベンゾ

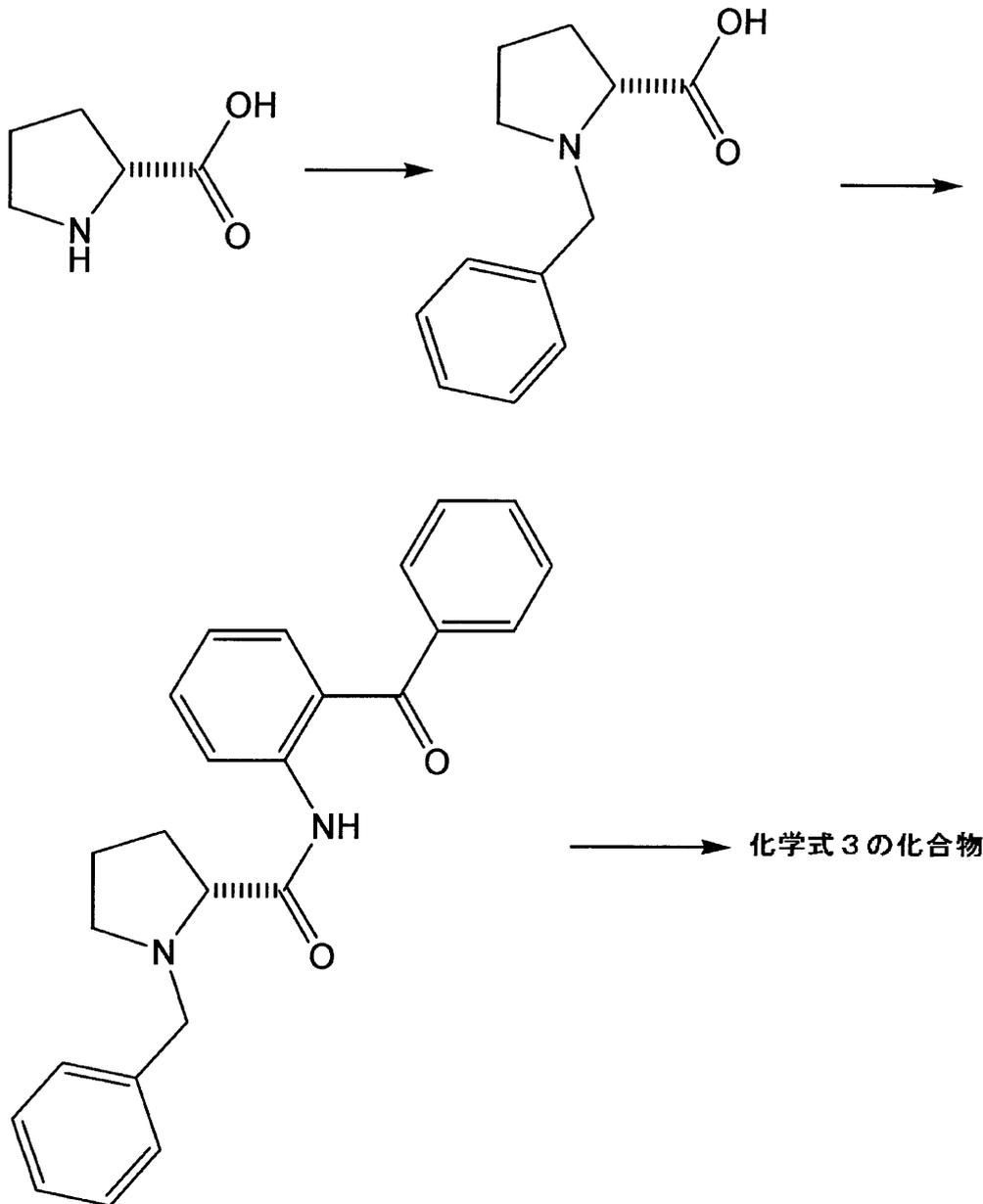
50

フェノンとを反応させてD - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾ
フェノンを製造する段階と、前記D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベ
ンゾフェノン、M (すなわち、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+}) を含む塩またはその水和
物、及びグリシンを反応させる段階と、を含む方法で製造されうる。前記化学式 3 の化合
物の製造方法を反応式で要約すれば、反応式 1 の通りである。

【 0 0 4 2 】

【 化 1 1 】

反応式 1



【 0 0 4 3 】

D - プロリンとベンジルクロライドとを反応させてD - N - ベンジルプロリンを製造す
る段階は、水酸化カリウムなどの塩基存在下で、イソプロピルアルコールなどのアルコー
ル中に行える。前記反応は、約 40 分で約 6 時間で完了する。

【 0 0 4 4 】

前記D - N - ベンジルプロリンと2 - アミノベンゾフェノンとを反応させてD - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノンを製造する段階は、塩化チ

10

20

30

40

50

オニル (SOCl_2) 存在下でジクロロメタンなどの通常の有機溶媒を使用して行える。すなわち、D - N - ベンジルプロリンのジジクロロメタン溶液を約 - 20 ~ - 30 に維持しつつ塩化チオニル (SOCl_2) をゆっくり滴加した後、2 - アミノベンゾフェノン を徐々に加えることによって反応を行える。

【0045】

また、前記D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノン、M (すなわち、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+}) を含む塩またはその水和物、及びグリシンを反応させる段階は、水酸化カリウムなどの塩基存在下でメタノールなどのアルコールを溶媒として使用して約40 ~ 50で行える。前記 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+} を含む塩としては、硝酸塩形態 (例えば、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ など)、ハロゲン塩形態 (例えば、 NiCl_2 、 NiBr_2 など)、アセテート形態 (例えば、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ など)、または硫酸塩形態 (例えば、 NiSO_4 など) でありうる。また、前記 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、または Zn^{2+} を含む塩の水和物としては多様な形態の水和物を使用でき、望ましくは $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を使用できる。

10

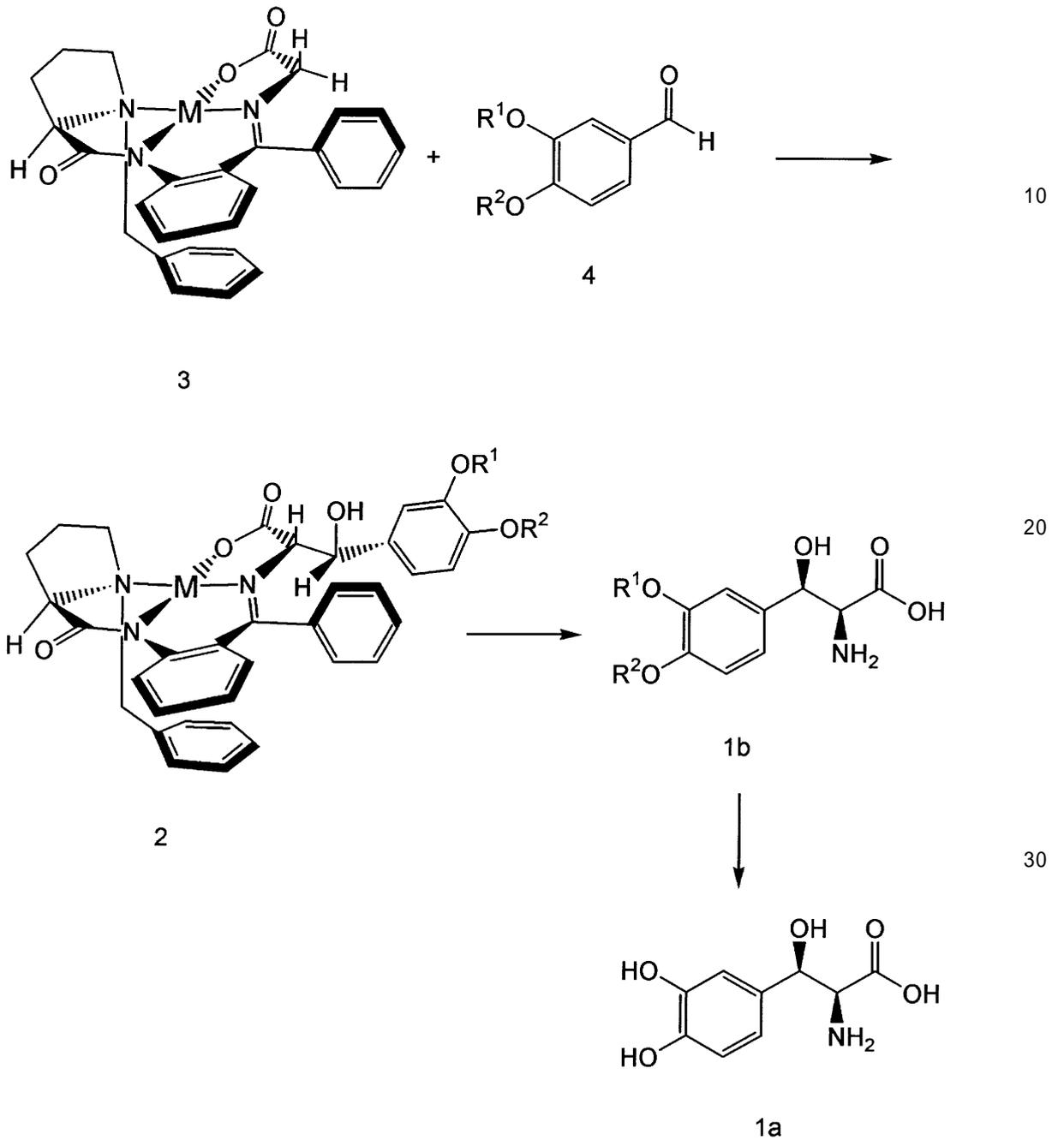
【0046】

本発明の製造方法を、化学式3の化合物を出発物質として全体的な反応式で表すと、下記の反応式2に要約しうる。

【0047】

【化 1 2】

反応式 2



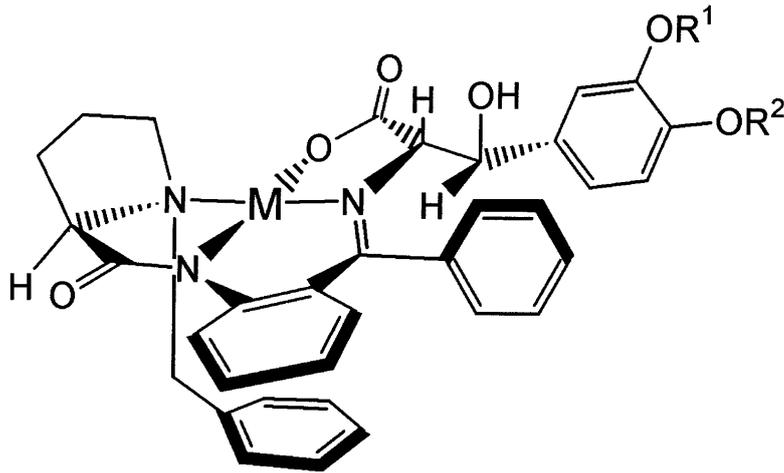
【 0 0 4 8 】

本発明の他の態様によって、ドロキシドパの製造用中間体として有用な化学式 2 の化合物及び / または化学式 3 の化合物を提供する。

【 0 0 4 9 】

40

【化13】

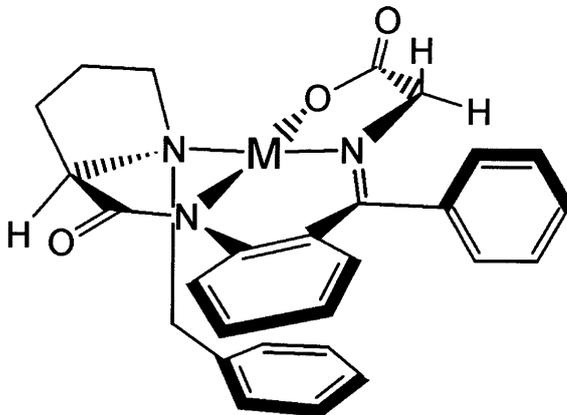


化学式 2

10

【0050】

【化14】



化学式 3

20

30

【0051】

式中、 R^1 、 R^2 、及びMは、前記の通りである。

【実施例】

【0052】

以下、本発明を実施例を通じてさらに詳細に説明する。しかし、これら実施例は、本発明を例示するためのものであって、本発明が実施例によって限定されるものではない。

【0053】

〔実施例1．D-N-ベンジルプロリンの製造〕

D-プロリン(115g, 1mol)、水酸化カリウム(168.3g, 3mol)、及びイソプロピルアルコール(1L)の懸濁液を40℃で攪拌した。懸濁液が透明になった後、ベンジルクロライド(137.3g, 1.1mol)を徐々に添加して40℃で6時間攪拌した。反応液を0~5℃に冷却した後、濃塩酸(145mL)でpHを5~6に調節した。この反応液をクロロホルム(3L)で希釈して18時間攪拌した後、生成された塩化カリウムを濾過して除去した。濾液を濃縮してアセトンで再結晶して表記化合物161.8g(収率79%)を製造した。

40

【0054】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.2~7.4 (m, 5H)、4.0~4.4 (dd, 2H)、3.8 (dd, 1H)、3.6~3.7 (m, 1H)、2.8 (dd, 1H)、1.8~

50

2.4 (m, 4H)

$[\]_D^{25} = +28.4$ (c = 1, EtOH)

融点 = 174 ~ 175

〔実施例 2 . D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノンの製造〕

ジクロロメタン (500 mL) 中の D - N - ベンジルプロリン (100 g , 487 mmol) 溶液を - 20 ~ - 30 に維持しつつ塩化チオニル (SOCl₂) (35.5 mL , 487 mmol) を徐々に滴加した。この反応液が透明になるまで - 10 を維持しつつ攪拌した後、2 - アミノベンゾフェノン (86.5 g , 438 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液を - 30 に維持しつつ徐々に滴加した。塩化アシルが反応上で消費されたことが確認された後、0 に冷却して炭酸ナトリウム水溶液を加えた。この反応液をジクロロメタンで抽出して蒸留水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をエタノールで再結晶及び濾過して表記化合物 126 g (収率 74%) を製造した。

10

【 0055 】

¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 7.0 ~ 8.62 (m, 14H)、3.6 ~ 4.0 (d, 2H)、3.4 (dd, 1H)、3.1 ~ 1.8 (m, 6H)

$[\]_D^{25} = +133.1$ (c = 0.5, MeOH)

融点 = 100 ~ 100.5

20

〔実施例 3 . グリシン - Ni - D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノンの製造〕

D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノン (60 g , 156 mmol)、Ni (NO₃)₂ · 6 H₂O (91 g , 312 mmol)、グリシン (58.5 g , 780 mmol) をメタノール (600 mL) に溶かした。温度を 40 ~ 50 に加熱して反応混合物が緑色に変わった後、水酸化カリウム (61.3 g , 1.1 mol) をメタノール (250 mL) に溶かした溶液を滴加した。温度を 45 ~ 55 に維持しつつ1時間攪拌した後、温度を 10 に下げ、酢酸 (55 mL) をゆっくり滴加した。水を加えて反応混合物を 2.5 L にし、6時間攪拌した。生成された固体を濾過して水で洗浄して表記化合物 58 g (収率 75%) を製造した。

30

【 0056 】

¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.2 ~ 6.6 (m, 14H)、4.4 (d, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.5 (d, 1H)、3.9 ~ 1.8 (m, 7H)

$[\]_D^{25} = -2005$ (c = 0.5, MeOH)

〔実施例 4 . 1 - ヒドロキシ - 1 - (3,4 - ジベンジルオキシフェニル) グリシン - Ni - D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノンの製造〕

〔方法 1〕乾燥されたフラスコに窒素気流下で、3,4 - ジベンジルオキシベンズアルデヒド (18.4 g , 58 mmol)、ナトリウムメトキシド (20 mL 28% in MeOH, 90 mmol)、グリシン - Ni - D - 2 - [N - (N' - ベンジルプロリル) アミノ] ベンゾフェノン (20 g , 40 mmol)、及びメタノール (50 mL) を入れて攪拌した。1時間攪拌して反応が完結したことを確認した後、濾過して溶けていない 3,4 - ジベンジルオキシベンズアルデヒドを除去した。濾液を 20% の酢酸 (40 mL) にゆっくり滴加した後、生成される固体を濾過した。得られた固体を水で洗浄した後、乾燥して赤色の表記化合物 26.8 g (収率 82%) を製造した。

40

【 0057 】

¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.6 ~ 6.0 (m, 27H)、5.2 ~ 3.5 (d, 8H)、4.6 ~ 1.4 (m, 7H)

$[\]_D^{25} = +563.2$ (c = 0.5, CHCl₃)

50

【方法2】リチウム(0.18g, 25mmol)をメタノール(10mL)に溶解させ、窒素気流下の室温でグリシン-Ni-D-2-[N-(N'-ベンジルプロリル)アミノ]ベンゾフェノン(5g, 10mmole)を加えた。10分間攪拌した後、3,4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド(6.4g, 20mmol)を加え、50℃で30分間攪拌した。反応混合物を濾過して溶けていない3,4-ジベンジルオキシベンズアルデヒドを除去した。濾液を20%の酢酸(10mL)にゆっくり滴加した後、生成される固体を濾過した。得られた固体を水で洗浄した後、乾燥して赤色の表記化合物6.53g(80%)を得た。

【0058】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.6 ~ 6.0 (m, 27H)、5.2 ~ 3.5 (d, 8H)、4.6 ~ 1.4 (m, 7H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +563.2$ (c = 0.5, CHCl_3)

10

〔実施例5.L-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)セリンの製造〕

1-ヒドロキシ-1-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)グリシン-Ni-D-2-[N-(N'-ベンジルプロリル)アミノ]ベンゾフェノン(5g, 6mmol)をメタノール(75mL)と5N-塩酸(37.5mL)の混合溶媒に懸濁させ、50℃に加熱した。1時間攪拌した後、反応が完結したことを確認した。反応混合物中のメタノールを濃縮し、アンモニア水でpHを6.6とした。生成された固体を濾過して水で洗浄した。固体を完全に乾燥した後、アセトンに懸濁させ、濾過した。得られた固体を乾燥して表記化合物2.2g(収率93%)を製造した。

20

【0059】

融点 = 119.5 ~ 120.4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm): 7.25 - 6.8 (m, 13H)、5.1 (s, 4H)、5.0 (d, 1H)、3.25 (d, 1H)

〔実施例6.L-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンの製造〕

30

L-スレオ-3-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)セリン(7g, 18mmol)をエタノール(400mL)に懸濁させ、濃塩酸(100mL)と10%のPd/C(600mg)を加えた後、1~2気圧、室温で水素添加分解を行った。反応混合物を濾過してPd/Cを除去し、濾液を濃縮した。得られた反応混合物をエタノールに溶かし、ジエチルアミンとエタノールとの混合溶液でpHを5に調節した。反応混合物を0℃で24時間放置し、生成された固体を濾過した後、エタノールとエーテルとで洗浄して表記化合物3.16g(収率85%)を製造した。

【0060】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$, ppm): 6.5 (dd, 2H)、6.4 (d, 1H)、4.7 (d, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -39$ (c = 1, 1N HCl)

融点 = 232 ~ 243

【産業上の利用可能性】

【0061】

本発明の製造方法は、L-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその塩の製造に使用され、化学式2及び/または3の化合物は、L-スレオ-(2S,3R)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその塩の製造での中間体として有用に活用される。

40

フロントページの続き

(72)発明者 洪 維 和

大韓民国 京畿道 軍浦市 堂洞 885番地 住公アパート 402棟 402号

(72)発明者 張 道 榮

大韓民国 ソウル特別市 冠岳区 新林2洞 1694番地 新林現代アパート 110棟 409号

(72)発明者 權 純 偵

大韓民国 京畿道 安山市 本五2洞 823-5番地 201号

審査官 野口 勝彦

(56)参考文献 Journal of Fluorine Chemistry, 1995年, Vol.75, p.93-101

Journal of the American Chemical Society, 1985年, Vol.107, p.4252-4259

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 227/16

C07C 229/36

CA(STN)

REGISTRY(STN)