

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 301/14

(45) 공고일자 1990년03월 12일
(11) 공고번호 90-001509

(21) 출원번호	특1986-0700277	(65) 공개번호	특1987-0700614
(22) 출원일자	1986년05월 19일	(43) 공개일자	1987년 12월30일
(86) 국제출원번호	PCT/US 85/001753	(87) 국제공개번호	WO 86/01799
(86) 국제출원일자	1985년09월 17일	(87) 국제공개일자	1986년03월27일

(30) 우선권주장 651, 980 1984년09월 19일 미국(US)
(71) 출원인

미국 뉴저지 07033 캐널워드 갤로핑 힐 로드 2000웨링 코포레이션 원
본미기재

(72) 발명자 타타나할리 라크쉬미나라얀 나가브후산
미국 뉴저지 07054 파르시파니 선세트 레인 3
스투아르트 알터 맥 콤비
미국 뉴저지 07006 칼드웰 헨포드 플레이스 28
(74) 대리인 이병호

심사관 : 정진수 (책자공보 제1794호)

(54) (트레오) - 1 - 아릴 - 2 - 아실아미도 - 3 - 플루오로 - 1 - 프로판올 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

(트레오) - 1 - 아릴 - 2 - 아실아미도 - 3 - 플루오로 - 1 - 프로판올 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

[발명의 배경]

본 발명은 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란 및 이 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란으로부터 (트레오)-1-아릴-2-아크릴아미도-3-플루오로-1-프로판올을 제조하는 방법에 관한 것이다. 더욱 자세히, 본 발명은 클로람페니콜 및 티암페니콜의 3-플루오로-3-데옥시 유도체를 포함하여 D-(트레오)-1-아릴-2-아실아미도-3-플루오로-1-프로판올 항생제의 제조에 관한 것이다.

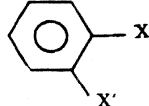
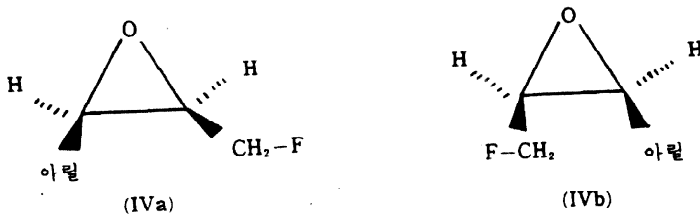
D-(트레오)-1-아릴(페닐 또는 파라 및/또는 메타치환된 페닐)-2-아실아미도-3-플루오로-1-프로판올 및 이의 라세미 혼합물은 그람 양성, 그람 음성 및 리켓치아 감염의 치료에 유용한 광범위 항생제로서 본 기술분야에 공지되어 있다[참조, 미합중국 특허 제 4,235,892호 및 제4,361,557호].

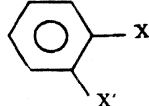
미합중국 특허 제4,311,857호에는 D-(트레오)-1-아릴-2-N-보호된-아미노-1,3-프로판디올과 디알킬아미노 황 트리플루오라이드를 반응시킨 후 N-보호기를 제거하고 그 다음, 생성되는 D-(트레오)-1-아릴-1-아미노-3-플루오로-1-프로판올과 저급알카노산 유도체를 반응시킴으로써 D-(트레오)-1-아릴-1-아실아미노-3-플루오로-1-프로판올을 제조하는 방법을 기재하고 있다. 그러나, 이방법은 광학 활성인 출발물질을 사용하나, 라세믹 출발물질을 사용하여 (트레오)-1-아릴-2-아실아미도-3-플루오로-1-프로판올의 합성 경로를 제공하고 후공정으로 라세미 혼합물의 분할을 지연시키는 것이 경제적으로 바람직하다.

[발명의 요약]

본 발명은 하기 일반식(IVa) 및 (IVb)의 화합물의 제조하는 다음과 같은 방법을 제공한다 : (a) 3-아릴-프로판-1-올을 불활성 유기용매중에서 플루오르화제와 접촉시켜 1-아릴-3-플루오로-1-프로판올을 생성시키고 : (b) (a)의 생성물의 시스-수소화 선택제와 접촉시켜 시스-1-아릴-3-플루오로-1-프로판올을 생성시키고 : (c) (b)의 생성물을 퍼옥시산과 접촉시켜 일반식(IVa) 및 (IVb)의 화합물을 형성시

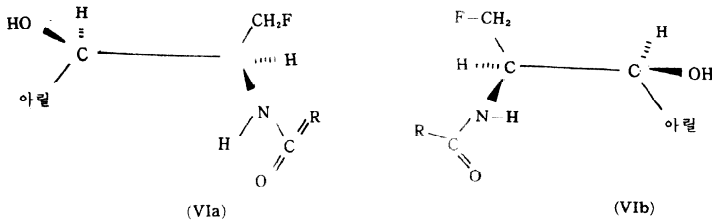
킨다.

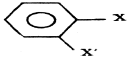


상기식에서, 아릴은 로서, x 및 x'는 서로 독립적으로 NO₂, SO₂R₁, SO₂NH₂, SO₂NHR₁, OR₁, R₁, CN, 할로겐, 수소, 페닐이거나, 1 내지 3의 할로겐, NO₂, SO₂R₁, R₁ 또는 OR₁으로 치환된 페닐이고, R₁은 저급알킬이다.

일반식(IVa) 및 (IVb)의 신규의 화합물은 D,L-(트레오)-1-아릴-2-아실아미도-3-플루오로-1-프로판올의 제조에 있어 중간체로서 유용한 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란이다.

본 발명은 또한 하기 일반식 (VIa) 및 (VIb)의 D,L-(트레오)-1-아릴-2-아실아미도-3-플루오로-1-프로판올을 제조하는 하기의 방법을 제공한다 : (1) ① 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란을 알칼리 금속아지드와 접촉시켜 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아지도-3-플루오로-1-프로판올을 생성시킨 다음 2-아지도를 2-아미노기로 환원시키거나, ② 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란을 이미도 화합물과 접촉시켜 D, L-(트레오)-1-아릴-2-이미도-3-플루오로-1-프로판올을 생성시킨 다음 2-이미도기를 2-아미노기로 전환시켜 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올을 형성시키고 : (2) (1)의 생성물을 염기의 존재하에, 저급 알킬 알카노산 무수물, 저급 알킬 알카노일 할라이드 또는 할로게노 저급 알킬 알카노산 할라이드 또는 무수물에서 선택된 저급 알카노산 유도체와, 또는 저급 알킬 알칸올 중에서 α, α-디할로게노 아세트산 또는 α, α-디할로게노 프로피온산의 저급 알킬에스테르와 접촉시켜, 일반식 (IVa) 및 (IVb)의 화합물을 생성시키고 : (3) 일반식(VIa) 및 (VIb)의 화합물을 회수한다.

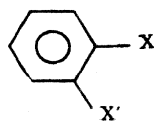


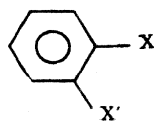
상기식에서, R은 저급알킬 또는 이의 할로겐화 유도체 : 디할로게노 디테리오메틸, 1-할로게노-1-디테리오메틸 : 1,2-디할로게노-1-디테리오메틸 : 아지도 메틸 : 또는 메틸술포닐메틸이고, 아릴은 로서, x 및 x'는 서로 독립적으로 NO₂, SO₂R₁, SO₂NH₂, SO₂NHR₁, OR₁, R₁, CN, 할로겐, 수소, 페닐이거나, 1 내지 3의 할로겐, NO₂, SO₂R₁, R₁ 또는 OR₁으로 치환된 페닐이고, R₁은 저급알킬이다.

본 발명의 바람직한 태양에 있어서, 단계 (1)에서 수득한 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미도-3-플루오로-1-프로판올의 라세믹 혼합물은 D-(트레오)-1-아릴-2-아미도-3-플루오로-1-프로판올의 부분입체 이성체 염과 광학 활성산을 분별 결정화한 다음 부분 입체 이성체의 염을 수성 염기로 처리하여 분할하고, D-트레오 화합물을 저급 알카노산 유도체로 처리하여 일반식(VIa)의 화합물의 D-트레오 에난티오머를 형성시킨다.

본 명세서에서 사용된 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미하며, 불소 및 염소가 바람직하다.

본 명세서에서 사용된 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, n-헥실, 이소-헥실, 을 포함하여 직쇄 또는 측쇄(C₁ 내지 C₆)알킬을 의미한다.



"아릴"은 페닐 또는 일반식 로 나타내지는 4-치환 또는 3,4-이치환 페닐을 의미하는 데, x 및 x'는 서로 독립적으로 NO₂, SO₂R₁, SO₂NH₂, SO₂NHR₁, OR₁, R₁, CN, 할로겐, 수소, 페닐이거나, 할로겐 NO₂, SO₂CH₃, R₁ 또는 OR₁으로 치환된 페닐로 구성되는 군에서 선택되며, R₁은 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고, 할로겐은 불소, 염소 또는 브롬이다. 특히 유리한 아릴기는 4-니트로페닐(x는 NO₂), 4-메틸 술포닐 페닐(x는 SO₂CH₃) 및 4-술포아미도 페닐(x는 SO₂NH₂)이다.

메타 치환 체닐)-2-프로핀-1-올[예를들어, 3-(4-니트로페닐)-2-프로필-1-올]을 제조하기 위한 일반적인 실험 방법은 문헌에 기재되어 있다. [참조 M. A. Harris등, J. Chem. Soc, Perkin I, p1612-1613(1976)].

상기 반응식의 반응 단계 (a)에서, 3-아릴-2-프로핀-1-올(화합물 I)중의 1급 히드록시 잔기는 상응하는 1급 플루오로잔기(화합물 II)로 선택적으로 전환된다. 적절한 선택적 플루오르화제는 질소에 대해

α 위치에 두개의 불소원자를 갖는 화합물(예를들어, $\text{CHClFCF}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 또는 $\text{HCCF}_2\text{-N}$) 및 이종원자(예. S 또는 P)에 결합한 불소원자를 갖는 화합물[예를들어, SOF_2 , PF_5 , SF_4 , $\text{F}_3\text{S-N}$ 및 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PF}_2$]이다. 바람직한 플루오르화제는 N-(1,1,2-트리플루오로-2-클로로에틸)-N, N-디에틸아민 및 $\text{CHClFCF}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 이다.

플루오르화 단계는 불활성 유기 용매중 약 -10 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 0 내지 30°C 범위의 온도에서 용이하게 수행된다. 용어 "불활성 유기 용매"는 화합물(I) 및 플루오르화 시약이 용해되며, 반응 조건하에서 반드시 불활성인 유기 용매를 의미한다. 디클로로메탄이 특히 바람직하다.

전술한 반응식의 (b)단계에서, 일반식(II)의 1-아릴-3-플루오로-1-프로핀은 적어도 화합물(II)를 용해시킬 수 있는 유기 용매(예를들어, 에틸아세테이트)중에서 방향족 아민(예를들어, 퀴놀린 또는 피리딘)에 대해 선택적으로 피독시킨 린들러(Lindlar)촉매(예를들어, 탄산칼슘상에 석출시킨 팔라듐 및 산화납)와 함께 시스-수소화 선택제(예를들어, 디이미드 또는 수소)를 사용하여 일반식(III)의 시스-1-아릴-3-플루오로-1-프로핀으로 환원시킨다. 본 발명의 반응의 그밖의 시스-수소화 선택제는 합성 퀴놀린으로 피독시킨 팔라듐-황산바륨촉매[참조, D. J. Carm등, J. Am. Chem. Soc. 78, 2518(1956)], 또는 용매로서 피리딘과 함께 사용된 5%팔라듐-황산바륨[참조, "Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis", Vol 2, pages 566-509(1909)]이다. 반응물질 선택은 페닐환 상의 치환체 및 일반식(II)의 화합물의 용해도 뿐만아니라 부반응을 최소화하고 3중 결합을 효과적으로 시스-수소화 할 수 있는가에 좌우된다. 1-(4-메틸술폰닐페닐)-3-플루오로-1-프로핀의 3중 결합을 선택적으로 시스-환원시키기 위해서는 수소, 및 퀴놀린으로 선택적으로 피독시킨 린들러 촉매가 바람직하며[참조, H. Lindlar등, Org. Syn., 46, 89(1966)], 1-(4-니트로페닐)-3-플루오로-1-프로핀의 3중 결합을 선택적으로 시스-환원시키기 위해서는 디이미드가 바람직하다[참조, "Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis" Vol, 8, page 172, Wiley-Interscience N. Y. 1980]반응 조건은 특별히 한정되지 않으며, 일반적으로 약 1기압의 수소압, 실온 및 1내지 24시간위 반응시간이 사용된다.

전술한 반응식의 단계(C)에 있어서, 시스-1-아릴-3-플루오로-1-프로핀(화합물 III)은 지방족 또는 방향족 퍼옥시산을 사용하여 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란(화합물 IVa 및 IVb)로 전환시킨다. 적절한 방향족 퍼옥시산은 m-클로로퍼벤조산, 퍼벤조산 및 퍼옥시프탈산이다. 적절한 지방족 퍼옥시산은 퍼아세트산 및 트리플루오로퍼아세트산이다. 단계(C)에 바람직한 퍼옥시산은 m-클로로퍼벤조산이다. 반응조건은 한정되지 않는다. 염소화 용매(예를들어, 디클로로메탄), 환류온도 및 10내지 30 시간의 반응시간이 사용된다[참조, "Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis" Vol, 9, pages 108-110]

단계 (C)에서 형성된 화합물(IVa) 및 (IVb)는 신규의 화합물로서 표준 방법(예를들어, 추출, 여과, 크로마토그래피 및 결정화)에 의해 단리 및 정제된다. 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란 중의 용어 "아릴"은 전술한 바와 같다. 특히 바람직한 일반식 (IVa) 및 (IVb)의 화합물은 시스-1-(4-니트로페닐)-2-(플루오로메틸)옥시란, 시스-1-(4-술폰아미도페닐)-2-(플루오로메틸)옥시란이다.

화합물(IVa) 및 (IVb)를 사용하여 D, L- 또는 D-(트레오)-1-아릴-2-아크릴아미도-3-플루오로-1-프로판올을 제조하는 경우, 각 단계 (d) 및 (f) 또는 (d), (e) 및 (f)을 수행한다. 일반적으로, 단계 (c)를 수행한 후 화합물 (IVa) 및 (IVb)를 단리하고 정제함이 바람직하다.

전술한 반응식중 단계 (d)에 있어서, 시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란(화합물 IVa 및 IVb)는 건조시킨 비양성자성 용매(예를들어, 디메틸포름아미드 또는 디메틸 술폰)중 승온(90 내지 120°C)에서 10 내지 40시간 동안 친전자성 질소화합물을 사용하여, D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(화합물 Va 및 Vb)의 라세믹 혼합물로 선택적으로 전환된다. 대표적인 적절한 친전자성 질소화합물은 유리 이미드와 1 : 4 내지 0.05 : 4의 비로 혼합된 알칼리 금속(특히 Na^+ 및 K^+)이미드(예를들어, 프탈이미드, 1,8-나프탈렌 디카복시이미드, 5,6-노르보르넨 디카복시이미드 또는 숙신이미드의 칼륨 염)이다. 아로일기(예를들어, 프탈로일기)는 메탄올중에서 히드록시아민 히드로클로라이드 및 알콕사이드 염기(예를들어, 나트륨 메톡사이드)로 처리하여 용이하게 제거되어, 유리아민이 생성된다. 그밖의 적절한 친핵성 질소 화합물의 예를들어 염화 암모늄으로 완충시킨 알칼리 금속 아지드(예를들어, NaN_3 , KN_3)이다. 아지도기는 실온, 대기하에 촉매, 특히 수소 및 10%팔라듐-차콜의 존재하에 수소로 용이하게 환원시켜 유리아미노기를 함유하는 화합물(Va) 및 (Vb)를 수득한다. 유리아민으로 전환시키기 전에 정제(예를들어 분별 결정에 의해)하여야 하는 화합물의 혼합물을 생성시키기 위해서, 유리 아미드와 혼합시킨 알칼리 금속 아지드 또는 알칼리 금속 이미드 화합물을 사용한다.

전술한 반응식의 단계(f)에 있어서, D, L-또는 D-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(화합물 Va) 및/또는 (Vb)의 혼합물은 화합물(Va) 및/또는 (Vb)를 염기 및 적절한 유기 용매의 존재하에 반응이 완결될때까지 보통 10내지 20시간 동안 환류시켜 저급 알킬 알카노산 유도체 또는 할로게노 저급 알킬 알카노산 할라이드(예를들어, 플루오라이드, 클로라이드) 또는 무수물과 반응시키

거나, α , α -디할로게노 프로피온산의 저급알킬 에스테르와 반응시켜 2-아실아미노 유도체 화합물 (VIa) 및/또는 (VIb)로 전환시킨다.

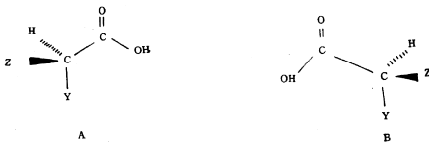
할로게노아세트 또는 프로피온산 클로라이드는 바람직한 할로게노 저급알킬 알카노산 할라이드이다. 대표적으로 염기는 지방족 아민이고 반응에 적절한 유기 용매는 저급 알킬 알칸올(특히, 메탄올 또는 에탄올), 또는 할로겐화 알칸(예를들어, 디클로로메탄)이다. 저급 알킬 알카노산 유도체중, 아세트 및 프로피온산, 클로라이드 및 산무수물이 바람직하다. 바람직한 산유도체의 저급알킬 에스테르중 디할로게노 아세트산 및 α , α -디할로게노프로피온산의 메틸 및 에틸에스테르가 바람직하다.

대표적인 저급 알킬 할로게노 알카노산 유도체는 할로게노 아세트 및 할로게노 프로피온산 클로라이드 또는 무수물이거나, 특히 모노-, 디- 및 트리플루오로-, 모노-, 디- 및 트리클로로- 및 모노-, 및 디 브로모- 및 모노-요오드 아세트산 클로라이드 또는 무수물 또는 에스테르, 및 모노- 및 디플루오로-, 모노- 및 디클로로-, 모노-및 디브로모- 및 모노-요오드 프로피온산 클로라이드 또는 무수물 또는 에스테르를 포함하는 1,2 또는 할로겐에 의해 치환된 화합물이다. 프로피온산 유도체 내의 할로겐 치환체는 바람직하게 카보닐 작용기의 α 탄소에 결합된다. 그밖의 대표적인 적절한 알카노산 유도체는 모든 할로겐원자가 바람직하게 카보닐 작용기의 α 탄소에 결합되는 혼합 디할로게노 아세트산 및 디할로게노프로피온산 유도체로서, 예를들어 플루오로클로로-, 플루오로브로모- 및 클로로브로모아세트산 클로라이드 또는 무수물 또는 에스테르 : α -플루오로, α -클로로- 및 α -브로모프로피온산 클로라이드 또는 무수물 또는 에스테르 : 트리할로게노 아세트산 유도체(예를들어, 디클로로 플루오로- 및 디플루오로클로로아세트산 클로라이드 또는 무수물 또는 에스테르)이다. 추가로, 카보닐 작용기에 대해 α 탄소에 중수소원자를 갖는 상기의 할로게노 아세트 및 할로게노 프로피온산 클로라이드 및 무수물 및 에스테르가 적절하며, 이의 예로는 디할로게노 듀테리오 아세트산 클로라이드 또는 무수물(예를들어, 디클로로듀테리오 디플루오로 듀테리오- 및 클로로플루오로듀테리오 아세트산 클로라이드 또는 무수물)또는 에스테르 : α , α -디플루오로- α -듀테리오-, α -플루오로- α -듀테리오- 및 α , α -디클로로- α -듀테리오 프로피온산 클로라이드, 무수물 또는 에스테르이다. 전술한 중에서, 디클로로아세트, 디플루오로아세트, 플루오로클로로아세트산 클로라이드, 무수물 및 메틸 및 에틸 에스테르 뿐만 아니라 이의 듀테리오 유도체가 바람직하다.

전술한 반응식의 화합물(Va) 및 (Vb)의 라세믹 혼합물은 항진균 작용을 갖는다. 그러나, 바람직한 생물학적 활성 D-(트레오)-에난티오머, 화합물(Va)는 본 기술 분야의 숙련가에서 공지된 여러가지 방법에 의해 라세믹 혼합물로부터 분리될 수 있으나, 광학 활성산을 사용하여 D-(트레오)에난티오머의 부분 입체 이성체 앙모늄 카복실산 염의 분별 결정에 의해 분리함이 바람직하다.

본 발명의 방법의 바람직한 태양중 분할 단계는 반응식에 나타낸 단계 (f)전에 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(화합물 Va 및 Vb)의 라세믹 혼합물에서 수행한다. 일반식(Va) 및 (Vb)의 화합물의 라세믹 혼합물을 광학 활성산과 접촉시켜, D-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(화합물 Va)와 결정성 부분입체 이성체 염을 형성한 한가지 에난티오머는 L-트레오 에난티오머와 비교하여 보다 높은 용점 및/또는 낮은 용해도 및/또는 높은 결정성을 갖는다. 본 분야의 숙련가에게 알려져 있듯이 사용가능한 최적의 분할제를 선택하기 위해 문헌에 기재된 광학활성산의 용점, 용해도 및 결정성 등의 염형성 성질을 밀리몰 규모로 조사하고, 라세믹 D, L-트레오 아미노플루오로프로판올을 분할하는데 시드(seed)결정으로서 사용될 수 있는 결정성 부분입체 이성체 염을 제조하는 것이 바람직하다. 일반적으로 본 분야의 공지되어 있듯이 부분입체 이성체 염의 결정화에 의해 분리하는 분할법은 양 성분의 산 및 염기성 염형성 중심이 각각의 비대칭부에서 가장 가까이 존재하는 경우 대부분 어려움 없이 성공적이다.

라세믹 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올을 성공적으로 분할시키기 위해 유용한 대표적인 적절한 광학 활성산은 하기 일반식(A) 및 (B)의 산이다.



상기식에서, Z는 벌키알킬 또는 방향족기, 예를들어 페닐, 나프틸, (C_4 내지 C_{10})촉쇄알킬 (즉, 이소

부틸, 네오펜틸, 이소헥실, 이소옥틸 등)이며, Y는 극성기, 예를들어, $-OR_2$, $-NH-C(=O)-R_2-O-C(=O)-R_2$ 또는 $O-C(=O)-Ar$ 이고, R_2 는 직쇄 또는 촉쇄(C_1 내지 C_6)알킬, 예를들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실이며 Ar은 페닐이거나, 파라- 또는 메타치환 페닐이다.

적절한 Y기는 CH_3O- , C_2H_5O- , C_4H_9O- , $C_6H_{13}O-$, $CH_3C(=O)NH-$, $C_6H_5C(=O)-$, $CH_3C(=O)-O-$ 및 $C_6H_5C(=O)-$ 이다. O-(+)-(S)-O-메틸안델산(일반식 A, 여기서 Y는 OCH_3 이고, Z는 C_6H_5 이다)이 특히 바람직하다.

일반적으로 약 등량 이하의 광학 활성 산을 적절한 유기 용매중에서 라세믹 D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올과 함께 가열(증기조)한다.

분할은 라세메이트와 광학 활성산의 용액을 목적하는 D-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올과 최적의 광학 활성산과의 확실한 중성의 부분입체 이성체 염으로 시딩(seeding)시킨 후 단 시간 (2시간)동안 이 혼합물을 교반시킴으로써 향상된다.

단리된 염 유리 아민의 광회전성 및 광학적 순도를 측정하고 부분 입체 이성체염을 반복하여 재결정

화하여 일정한 광학적 순도를 수득한다. D-트레오-1-(4-메틸술폰닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올 (화합물 Va, 여기서 아릴은 $4\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}$) 및 (+)-S-O-메틸안텔산의 부분입체 이성체 염의 용액을 확실한 부분입체 이성체 염으로 시드시키고 교반시키는 경우, 단리된 염은 약 96%의 광학 순도를 갖게 되며, n-부탄올에서 2회 결정화 시킨 후 약 46%의 수율을 수득하게 된다.

적절한 유기 용매는 아세톤, 에탄올, 에탄올-에테르(1: 1, v/v) 및 n-부탄올이다. n-부탄올을 사용하여 최상의 결과(단리된 부분입체 이성체의 수율 및 광학적 순도가 높다)를 수득하므로 바람직하다. 1 : 1 에탄올-에테르 혼합물은 n-부탄올을 사용할때와 비슷한 광학적 순도를 갖는 부분입체 이성체를 제공한다. 그 수율은 낮다.

화합물(Va)는 부분입체 이성체를 수성염기, 예를들어, 수산화 알칼리금속 또는 탄산 알칼리 금속으로 처리하고, 화합물(Vb)를 혼화성 유기용매로 추출함으로써, 부분입체 이성체염의 수용액으로부터 유리아민으로 용이하게 단리할 수 있다.

[실시에]

[일반적인 실험]

용점은 Fisher-John 용점 측정기를 사용하여 측정하고 보정하지 않았다. 적외선(ir)스펙트럼은 perkin-Elmer 598 스펙트로포토미터로 기록하였다.

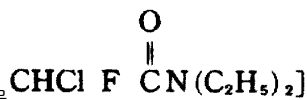
^1H NMR 스펙트럼은 Bruker cpx-200(200 MHz) 또는 Varian-T-60(60 MHz) 스펙트로미터로 내부표준 물질로서 테트라메틸실란(TMS)을 사용하여 기록하였으며, 화학적 변이는 TMS로부터 하부로의 거리를 ppm으로 표시하였다. 광회전도는 perkin-Elmer model 141자동 플라리미터로 측정하였다. 박층 크로마토그래피(tlc)는 예비피복된 박층 크로마토그래피 플레이트(kieselgel 60F254, E, Merk)를 사용하여 형광 지시제를 사용하여 수행하였다. 용매 시스템(v/v)은 (A)에틸 아세테이트-헥산(1 : 1), (B)에틸아세테이트-헥산(3 : 1)이다. 화합물을 자외선에 노출시킨다. 예비 박층크로마토 그래피를 예비 피복된 박층 크로마토그래피플레이트(Silica gel GF, Analtech)를 사용하여 수행한다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 60(70-230 mesh, E, Merk)상에서 수행한다. 온도는 섭씨온도이다.

[실시에 1]

1-(4-메틸술폰닐페닐)-3-플루오로-1-프로핀

CH_2Cl_2 (20ml)중 N-(1,1,2-트리플루오로-2-클로로에틸)-N,N-디에틸아민(6.2g, 32.5mmol)의 0내지 5°C에서 교반시킨 용액에 CH_2Cl_2 (15ml)중의 3-(4-메틸술폰닐페닐)-2-프로핀-1-올(4.78g : 22.8mmol)을 10 내지 15분에 걸쳐 가한다. 용액을 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.2ml)로 처리하고 처리된 용액을 20 내지 25°C에서 20 시간 동안 유지시킨다.

메탄올(5ml)를 가하고 이 혼합물을 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-H}_2\text{O}$ 에 분배한다. 유기층을 메탄올(10ml) 및 무수 Na_2CO_3 (10g)과 함께 1시간 동안 교반시키고(모든 에스테르가 가수분해됨), 유기층을 여과 증발시킨다. CH_2Cl_2 에 용해시킨 잔사를 -20g의 실리카겔을 통해 여과시키고, 용출시킨다. 모든 생성



물-함유 분획을 증발시키고, 이잔사 [생성물 다음 헥산(75ml)으로 서서히 희석시킨다. 용액을 냉각시키고 여과하여 생성물을 수집한다. 여과된 생성물을 헥산으로 세척하고, 세척된 생성물을 25°C 고진공하에서 건조시켜 미세백색 침상의 목적 화합물(용점 97 내지 99°C)(3.25g : 이론치의 68%)을 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.06(s,3H), 5.20(d,J=47.2H), 7.64(d,J=8.2H) 및 7.95(d,J=8.2H).

[실시에 2]

시스-1-(4-메틸술폰닐페닐)-3-플루오로-2-프로펜

(A)린들러 촉매 및 피리딘을 사용하는 시스-수소화 :

실시에 1의 목적 화합물 533mg(2.51mmoles)(디클로로메탄-헥산에서 재결정), 피리딘 211mg(2.67mmoles) 및 린들러 촉매(팔라듐-탄산칼륨)[수소의 이론적인 양(62ml)이 소모될때 까지 1 시간 동안 26°C에서 수소 대기압 하에서 25ml의 에틸 아세테이트 중 납(Aldrich제품)으로 피독시킴] 127mg의 혼합물을 교반시킨다. 여과하여 촉매를 제거하고 에틸아세테이트로 세척한다. 에틸아세테이트 용액을 빙-냉시킨 4% HCl용액, 포화 NaHCO_3 용액 및 물로 연속적으로 세척하고 무수 MgSO_4 상에서 건조시킨다. 진공하에 증발시켜 목적 생성물을 오일(534mg)로 수득한다.

(B) 린들러 촉매 및 퀴놀린의 시스-수소화 :

실시에 1의 목적 화합물(1g, 4.72mmoles), 퀴놀린(60mg, 99%순도 Aldrich) 및 실시에 2의 방법 A의 린들러 촉매(200mg)의 혼합물을 30°C 수소대기하에서 20분동안 또는 수소의 이론적인 양(118ml)이 소모될때까지 파르장치내의 에틸아세테이트(50ml)중에서 교반시킨다. 여과하여 촉매를 제거하고, 이를 에틸아세테이트로 세척한다. 35°C 진공중에 용매를 증발시켜 오일을 수득한다. 오일을 디클로로메탄(40ml)중에 용해시키고, 디클로로메탄 용액을 빙냉시킨 1M HCl용액, 포화 NaHCO_3 용액 및 물로 연속하여 세척한 다음 무수 MgSO_4 상에서 건조시킨다. 진공하에 증발시켜 목적 생성물을 오일(1g)로서 수득한다. 컬럼 크로마토그래피로 일부의 오일(220mg)을 정제한다. 컬럼을 에틸 아세테이트-헥산(1 : 1, v/v)로 용출시켜 목적 화합물을 오일(213mg)로서 수득한다. 이 오일은 순도가 95%이며, 5%의 지

나치게 환원된 화합물 3-(4-메틸술폰페닐)-1-플루오로프로판을 함유하고, 다음의 물리적 특성 및 스펙트럼 특성을 갖는다.

$R_f=0.44$ (용매 A :

ν_{max} (필름) : 2990, 1580(C=C) Cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.06(s, 3H), 5.06(ddd, 2H, $J_{1,F}=46.6\text{Hz}$, $J_{3,S}=6.4\text{Hz}$, $J_{3,S'}=1.3\text{Hz}$), 6.06(m, 1H, $J_{2,F}=17.3\text{Hz}$, $J_{1,2}=12.3\text{Hz}$, $J_{2,3}=J_{2,3'}=1.3\text{Hz}$), 6.70(bd, 1H, $J_{1,2}=12.3\text{Hz}$), 7.31(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$).

[실시에 3]

시스-1-(4-메틸술폰페닐)-2-(플루오로메틸)옥시란

A. 건조시킨 디클로로메탄(20ml)(P_2O_5 건조)중의 실시에 2의 목적화합물 (533mg, 2.49mmoles), m-클로로벤조산(m-CPBA)(863mg, 5.00mmoles) 및 3-3급-부틸-4-히드록시-5-메틸페닐술폰파이드(억제제, 30mg, Aldrich)의 용액을 17시간 동안 환류시킨다. m-CPBA(400mg)을 추가로 가하고 이 용액을 5시간 동안 더 교반시킨다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 냉각된 용액을 포화 중탄산 나트륨용액(20ml)로 세척한 다음 여기에 아황산나트륨(Na_2S_3 , 3g)을 가한다. 생성 혼합물을 30분간 교반시킨다. 유기층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(20ml)로 추출한다. 수집한 유기 추출물을 물로 세척하고 무수 MgSO_4 상에서 건조시킨다. 용매를 진공하에 증발시켜 시료를 수득한다.

이 시료를 에틸 아세테이트-헥산(1 : 1 v/v)을 사용하여 두개의 예비 tlc 플레이트 상에서 크로마토그래피한다. 생성물과 에틸아세테이트를 함유하는 밴드를 추출하여 목적생성물, 고체(473mg 이론의 83%)를 수득한다. 디클로로메탄-에테르에서 고체를 재결정화한다 : m. p. 91 - 93°C, $R_f=0.33$ (용매 A :

ν_{max} (KBr) : 3000, 1596(C=C) Cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.07(s, 3H), 3.63(m, 1H, $J_{2,F}=7.6\text{Hz}$, $J_{1,1}=4.2\text{Hz}$, $J_{1,2}=4.7\text{Hz}$, $J_{2,3}=6.4\text{Hz}$), 4.22(ddd, 1H, $J_{2,F}=47.5\text{Hz}$, $J_{3,S'}=10.6\text{Hz}$, $J_{3,2}=6.4\text{Hz}$), 4.30(dd, 1H, $J_{1,2}=4.2\text{Hz}$, $J_{1,2}=1.2\text{Hz}$), 4.33(ddd, 1H, $J_{3,F}=46.8\text{Hz}$, $J_{3,3}=10.6\text{Hz}$, $J_{3',2}=4.7\text{Hz}$), 6.87(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.96(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$).

B. 더욱 편리하게, 3.84g의 시스-1-(4-메틸술폰페닐)-3-플루오로-프로펜의 m-CPBA과 산화반응에 의해 반응혼합물의 디클로로메탄에테르로부터 직접 결정화하여 목적 화합물(2.78g, 68%)을 단리한다.

[실시에 4]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술폰페닐)-2-프탈아미도-3-플루오로-1-프로판올

A. 실시에 3의 목적 화합물과 칼륨 프탈아미드 및 프탈아미드의 반응

건조시킨 DMF(P_2O_5 상에서 건조시키고 감압하 증류시킴)중의 실시에 3의 목적화합물(500mg, 2.17mmoles) 및 미세분말칼륨 프탈아미드(400mg, 2.16mmoles) 및 프탈아미드(1.278g, 8.69mmoles)의 혼합물을 오일조에서 교반시키며 93내지 97°C로 24시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 냉각된 용액을 빙냉시킨 0.1M HCl(100ml)에 부은 후, 디클로로메탄(30ml)으로 2회 추출한다. 수집한 추출물을 포화중탄산나트륨(30ml)과 물을 연속적으로 세척한 다음 무수 NaSO_4 상에서 건조시킨다. 용매를 진공하에 증발시켜 고체 잔사를 수득하고, 이 고체를 에틸아세테이트-헥산(10 : 1, v/v)으로 처리한다. 침전된 고체를 여과하여 제거하고, 에틸아세테이트-헥산(10 : 1, v/v)으로 세척한다(프탈아미드 600mg).

여액을 농축시키고 전술한 바와 같이 침전잔사를 제거한다. 이 잔사를 DMSO(1ml)에 용해시키고 이 용액을 실리카겔(100g)의 컬럼에 적용시킨다. 컬럼을 에틸아세테이트-헥산(3 : 2, v/v)으로 용출시킨다. 용매를 증발시켜 고체(438mg)를 수득하고, 이 고체를 이소프로필알코올로 처리한다. 고체를 여과 제거하고 이소프로필알코올로 세척한다(수득량 220mg, 26.8%) 이소프로필 알코올로부터 재결정화하여 무색 판상의 목적화합물(용점 185 내지 187°C)을 수득한다[비교, D-트레오 이성체는 이소프로필 알코올로부터 백색 침상으로 수득된다.]

용점 175-177°C, $R_f=0.027$ (용매 B)

ν_{max} (KBr) : 3340(OH), 1752(대칭 C=O), 1685(비대칭 C=O), 1587(C=C) Cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 - \text{DMSO}-d_6, 4 : 1, \text{v/v}) \delta$: 3.07(s, 3H), 4.33(ddd, 1H, $J_{3,F}=44.9\text{Hz}$, $J_{3,S'}=8.9\text{Hz}$, $J_{3,2}=4.0\text{Hz}$), 4.67(m, 1H, $J_{2,F}=16.5\text{Hz}$, $J_{2,3}=4.0\text{Hz}$, $J_{2,3}=8.9\text{Hz}$, $J_{2,1}=8.3\text{Hz}$), 4.85(dt, 1H, $J_{3,F}=45.8\text{Hz}$, $J_{3,S'}=8.9\text{Hz}$), 5.30(d, 1H, $J_{1,2}=8.3\text{Hz}$), 5.83(OH)(bs, 1H), 7.64(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76(m, 4H), 7.88(d, $J=8.5\text{Hz}$).

B. 실시에 3의 목적 화합물과 무수 불화칼륨 및 프탈아미드와의 반응

건조시킨 DMF(4ml)중의 실시에 3의 목적화합물, 프탈아미드(364mg, 2.48mmoles) 및 무수불화칼륨(Aldrich, 556mg)의 혼합물을 90°C 오일조에서 35시간 동안 교반시킨다. 반응혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석시킨다. 반응혼합물을 물에 따르고, 유기층을 분리시킨다. 수성층을 디클로로메탄(10ml)으로 추출한다. 수집한 추출물을 물로 세척하고 무수황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공하에 증발시켜 고체를 수득하고, 이 고체를 에틸 아세테이트로 처리한다. 여과하여 고체를 분리하여 에틸아세테이트로 세척한다. 여액을 진공중에 증발시켜 반고체 잔사를 수득한다. 이 잔사를 DMSO(1ml)중에 용해시키고 이 용액을 실리카겔(40g)칼럼에 적용한다.

이 컬럼을 에틸아세테이트-헥산(3 : 2 v/v)로 용출시킨다. 용출물을 증발시키고, 4가지 화합물을 분리한다. 프탈이미드, 미반응 출발물질(26.0mg), 미지의 성분 A(24.6mg) 및 성분 B(104mg), 성분 B는 목적화합물(50%)을 포함하여 2 내지 3종류의 화합물을 함유한다. 이 혼합물(화합물 B)의 일부(80mg)를 뜨거운 이소프로필알코올(3ml)에 용해시키고 이 용액을 실온까지 냉각시킨 다음 다시 0°C까지 냉각시킨다. 결정성 고체를 여과하여 제거하고, 냉 이소프로필 알코올(22mg, 15%)로 세척한다. 이 화합물은 실시예 4의 방법(A)에서 수득한 목적 화합물과 동일한 용점, ir 및 ¹H NMR 스펙트럼을 갖는다.

[실시예 5]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올

건조시킨 메탄올(25ml)(Mg로 건조시킴)중에 히드록실아민 염산염(460mg)를 교반시키며 용해시킨다. 생성되는 용액에 고체 나트륨 메톡시드(575mg)을 가하고 이 혼합물을 0.5시간 동안 교반시킨다. 침전된 고체를 흡인여과하여 제거한다. 투명한 여액에 실시예 4의 목적화합물(500mg, 1.32mmoles)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반시킨다. 진공하에서 용매를 증발시키고, 생성되는 슬러리 잔사를 클로로포름(10ml), 30% NaOH용액(10ml) 및 메탄올(2ml)의 빙냉시킨 혼합물과 함께 교반시켜 완전히 용해시킨다. 유기층을 분리하고 수성층을 클로로포름(5×10ml)으로 추출한다. 수집한 클로로포름 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 증발시켜 시럽을 수득하는데, 이는 자발적으로 결정화된다(수율 381mg, 97%), 메탄올로부터 재결정화하여 목적 화합물을 백색 결정으로 수득한다.

용점 143-144 °, R_f=0.22(용매 C)

μ_{max} (KBr) 3330 및 3270(NH₂), 3040(OH), 1581(NH₂) Cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 2 : 1, v/v)
 δ : 1.46(NH₂, (bs, 2H), 2.97-3.12(m, 1H), 3.07(S, 3H), 4.18(ddd, 1H, J_{3,F}=34.2Hz, J_{3,2}=9.0Hz, J_{3,1}=5.9Hz), 4.41(ddd, 1H, J_{3,F}=34.2Hz, J_{3,2}=9Hz, J_{3,1}=5.9Hz), 4.71(d, 1H, J=4.2Hz) 5.53(OH) (bs, 1H), 7.80(d, 2H, J=8.1Hz), 7.80(d, 2H, J=8.1Hz).

[실시예 6]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아지도-3-플루오로-1-프로판올

건조시킨 DMSO(10ml)중 실시예 3의 목적 화합물(500mg, 2.17mmoles), 나트륨아지드(565mg), 및 염화암모늄(465mg)의 혼합물을 교반시키며 오일조에서 70°C로 12시간 동안 가열한다. 생성되는 반응 혼합물을 비수에 붓고 디클로로 메탄으로 2회(30ml×2)추출한다. 수집한 추출물을 물로 2회 세척하고 세척된 추출물을 무수황산 나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 증발시켜 시럽을 수득하고 이를 소량의 디클로로메탄에 용해시킨다. 생성용액에 에테르를 가한다. 결정성 고체를 여과수집하고 이를 에테르로 세척하여 목적 생성물을 수득한다(수득량 164mg, 27.6%).

용점 121-123 °, R_f=0.33(용매 B)

μ_{max} (KBr) : 3430(OH), 2990, 2080(N₃), 1585(C=C) ¹H NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 4 : 1, v/v), δ : 3.07(s, 3H), 3.75(m, 1H, J_{2,1}=5.2Hz, J_{2,3}=6.8Hz, J_{2,3'}=3.6Hz, J_{2,F}=18.2Hz), 4.31(ddd, 1H, J_{3,F}=47.5Hz, J_{3,2}=6.8Hz, J_{3,3'}=10.0Hz), 4.61(ddd, 1H, J_{3,F}=45.3Hz, J_{3,2}=3.6Hz, J_{3,3}=10.0Hz), 4.90(t, 1H, J_{1,2}=J_{1,3}=5.2Hz), 5.94(OH) (d, 1H, J_{OH,1}=5.2Hz), 7.59(d, 2H, J=8.1Hz) 7.85(d, 2H, J=8.1Hz).

[실시예 7]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올

메탄올(25ml)중 실시예 6의 목적 화합물(100mg)을 용해시키고 이 용액에 메탄올(2 내지 3ml)중의 10%팔라듐-차콜(16mg)을 가한다. 생성되는 혼합물을 수소대기압하 실온에서 1.5시간동안 파르장치내에서 진탕시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고 메탄올을 세척한다. 진공하에 용매를 증발시켜 목적 화합물을 시럽으로 수득한다(약 90mg). 이 화합물은 tlc상에서 균질하며 정제 하지 않고 실시예 8 B에서 사용한다.

[실시예 8]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-1-디클로로아세테아미도-3-플루오로-1-프로판올

A. 메틸 디클로로아세테이트(4ml), 트리에틸아민(0.1ml) 및 건조시킨 메탄올(1.6ml)에서 실시예 5의 목적화합물(208mg, 0.84mmoles)을 용해시킨다. 생성되는 용액을 질소하에서 11시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공(0.5mmHg)중에 증발시켜 시럽을 수득한다. 시럽을 디클로로메탄중에 용해시키고 생성되는 용액을 실리카겔(45g)컬럼에 적용시킨다. 이 컬럼을 에틸 아세테이트-헥산(4 : 1 v/v)으로 용출시켜 고체 22mg(82%)을 수득한다. 소량의 이소프로필 알코올 및 에테르에서 재결정화하여 목적생성물을 백색 미세결정으로 수득한다.

융점 150-151.5 ° (cf, D-(트레오)-이성체 : 융점 151.5-152 °), $R_f=0.48$ (용매 D)

ν_{max} (KBr) : 3430(OH), 2990, 2080(N₃), 1585(C=C) ¹H NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 4 : 1, v/v), δ : 3.

07(s, 3H), 3.75(m, 1H, $J_{2,1}=5.2\text{Hz}$, $J_{2,3}=6.8\text{Hz}$, $J_{2,5'}=3.6\text{Hz}$, $J_{2,F}=18.2\text{Hz}$), 4.31(ddd, 1H, $J_{3,F}=47.5\text{Hz}$, $J_{3,2}=6.8\text{Hz}$, $J_{3,3'}=10.0\text{Hz}$), 4.61(ddd, 1H, $J_{3',F}=45.3\text{Hz}$, $J_{3',2}=3.6\text{Hz}$, $J_{3,3}=10.0\text{Hz}$), 4.90(t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,3}=5.2\text{Hz}$), 5.94(OH)(d, 1H, $J_{OH,1}=5.2\text{Hz}$), 7.59(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$) 7.85(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$).

B. 건조시킨 메탄올(Mg 건조시킴, 1.6ml), 트리에틸아민(0.1ml) 및 메틸 디클로로아세테이트(4ml)중에 실시예 7의 목적 화합물(90mg, 0.36mmoles)을 용해시킨다. 이 용액을 질소하에서 14시간동안 환류시킨다. 용매를 진공중에 증발시키고 시럽을 수득한다. 실리카겔 컬럼상에서 시럽을 크로마토그래피하고 에틸아세테이트-헥산(3 : 1 v/v)으로 용출시킨 다음 용매를 증발시켜 고체를 수득한다(수득량 102mg, 86.8%) 이소프로필알코올 및 에테르로부터 고체를 재결정하여 목적 생성물을 백색 미세결정으로 수득한다. 융점은 148 내지 149°C이며, ir 및 ¹H NMR 스펙트럼은 실시예 8의 방법 A에 따라 프탈아미드로부터 제조한 디클로로아세테이트 아미도 유도체와 동일하다.

[실시예 9]

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올의 분할에 의한 D-(트레오)-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올

A. (+)-(S)-0-메틸만델산의 분할

40.0g(0.241moles)의 라세믹(±)- α -메틸- α -페닐아세트산[D.G. Neilso

n등, J. Chem. Soc.(1962), 1519]를 40.0g(0.242moles)의 d-에페드린(Aldrich 제품)과 함께 180ml의 95% 에탄올중에서 증기조에서 환류시킨다. 생성되는 용액을 실온까지 서서히 냉각시키고, 밤새(16시간) 가만히 놓아둔다.

생성되는 결정성 고체를 여과하고, 95% 에탄올(20ml) 및 에틸에테르로 세척하여 35.6g을 수득한다. 이 고체를 95% 에탄올에서 2회 재결정하여 d-에페드린 및 (+)- α -메톡시- α -페닐아세트산[(+)-(S)-0-메틸만델산][융점 185 내지 188°C, $[\alpha]_D^{21}+72.8^\circ$ (4.64, MeOH)]26.5g을 수득한다. 이 고체 26.3g을 90ml의 빙-냉시킨 황산으로 교반시키며 산성화시켜 용액을 수득한다. 염화나트륨(31g)을 가하고 생성혼합물을 교반시킨다.

이 혼합물에 100ml의 디클로로메탄을 가하여 다량의 침전을 수득한다(에페드린, 황산염), 이 혼합물에 추가로 100ml의 디클로로메탄을 가하고 이 혼합물을 유리필터를 통하여 여과시킨다.

고체를 100ml의 디클로로메탄으로 세척한다. 여액을 진탕시키고, 유기층과 수성층을 분리시킨다. 수성층을 100ml의 디클로로메탄으로 추출한다. 수집한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 오일을 수득한 다음 냉각시킴으로서 고화시켜 목적화합물 13.2g을 수득한다. 융점 60.5 내지 62.0°C $[\alpha]_D^{22}+149^\circ$ (C, 5.61, MeOH).

B. (+)-(S)-0-메틸만델산 및 D-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올의 염의 시드결정 형성

n-부탄올(1.5ml)중의 실시예 9, 방법 A의 (+)-(S)-0-메틸만델산(44.9mg, 0.270mmoles) 및 순수한-D-트레오-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(33% NaOH 용액을 사용하여 USP 4,311,857의 방법에 따라 제조한 상응하는 2-디클로로아세트아미도유도체를 가수분해한 다음 30% NaOH 용액으로 처리하고 유리염기로 추출한다)(66.9mg, 0.270mmoles)를 스팀조에서 가온하여 용해시킨다. 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시키고, 냉각된 용액을 15시간 동안 가만히 놓아둔다. 결정성 고체를 여과하고 에테르/n-부탄올 혼합물(1 : 1 v/v 2ml) 및 에테르로 세척한다(수득량 84mg), 재결정하여 미세침상의 목적 염을 수득한다. 융점 : 160 내지 161.5°C $[\alpha]_D^{23}+22.7^\circ$ (C, 11.8, MeOH) :

ν_{max} (KBr) : 3400, 3190, 2870, 2700, 2540, 1560, 1400, 1302cm⁻¹

C. 조건 1 : 부분입체 이성체염을 교반시키며 결정화

n-부탄올(25ml)중에 실시예 8의 D,L-(트레오)-1-(4-메틸술포닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올(1.193g, 4.822mmoles) 및 실시예 9A의 (+)-(S)-0-메틸만델산(0.8012g, 4.822mmoles)을 스팀조에서 가온하여 용해시킨다. 생성되는 용액을 실온까지 냉각시키며 따뜻한 용액에 실시예 9방법(B)에 기재된 염의 순수한 시료(2mg)으로 시딩한다. 이 혼합물을 2시간 동안 실온에서 격렬히 교반시킨다. 여과하여 침전된 고체를 제거하고 이 고체를 빙-냉 시킨(1 : 1 v/v)n-부탄올/무수 에테르혼합물(10ml) 및 무수 에테르로 세척한 다음 진공하에 밤새 건조시켜 0.8540g을 수득한다. $[\alpha]_D^{21.2}+29.9^\circ$ (C, 8.36, MeOH) 부분적으로 용해된 고체(0.8540g)을 n-부탄올(7ml)에서 재결정화하여 고체(0.4566g)을 수득한다. 융점 155 내지 158.5°C (150°C에서 연화됨) $[\alpha]_D^{23.5}+23.4^\circ$ (C 7.72, MeOH).

따뜻한 물(10ml)에 염(0.4566g, 1.104mmoles)을 용해시키고, 빙-수조에서 이 용액을 냉각시킨다. 냉각시킨 용액에 교반시키며 30% 수산화나트륨 용액을 조금씩 가하여 염기성화 한다. 염화나트륨(3g) 및 클로로포름(20ml)을 가하고, 이 혼합물을 교반시킨다. 여과하여 침전(산의 나트륨염)을 제거하고 클로로포름으로 세척한다. 여액을 진탕시키고 유기층을 분리한다. 수성층을 클로로포름(3×20ml)으로 추출한다. 수집한 추출물을 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다.

이 용액을 농축시켜 시럽을 수득하고 이를 무수에탄올(5ml)에 용해시킨다. 이 용액을 먼 필터를 통해

여과시킨다. 용매를 증발시켜 시럽을 수득한다. 진공하에 이 시럽으로부터 미량의 용매까지 제거하여 D-(트레오)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올을 결정성 고체(0.2643)로서 수득한다. $[\alpha]_D^{23} -33.6^\circ$ (C, 7.06, MeOH), 융점 108.5 내지 110.0° 광학적 순도% : $-32.6^\circ / -33.6^\circ \times 100=97.0\%$

단리된 유리아민은 D-(트레오)에난티오머, 목적 화합물(98.5%) 및 L-(트레오)에난티오머(1.4%)을 함유한다.

D,L-(트레오)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올에서 수득한 총수율은 0.264/0.569=44.1%이다.

D. 조건 2 : 교반시키지 않는 방법으로 부분입체 이성체염의 결정화

스텝조에서 뜨거운 n-부틸 알코올(20ml)중에 실시예 8의 목적 화합물(1.4308g, 5.784mmoles) 및 실시예 9의 (+)-(S)-0-메틸만델산(0.9611g, 0.0611mmoles)를 용해시킨다. 이 용액을 실온에서 냉각시키고, 혼탁한 용액을 실시예 9방법 B에 기재된 순수한 염을 사용하여 시딩한 후, 이 용액을 65시간 동안 실온에 가만히 놓아둔다. 결정성 고체를 여과하여 수집하고 이 고체를 n-부탄올 및 에테르 혼합물(1 : 1 v/v)(10ml) 및 에테르(45ml)로 세척한 후 진공에서 건조시킨다. 수득량 1.4289 :

$[\alpha]_D^{21.9} +35.9^\circ$ (C, 9.13, MeOH)부분적으로 분포된 고체(1.375g)을 전술한 방법대로 실온에서 24시간 동안 재결정화한다. 수득량 0.005g : $[\alpha]_D^{22.4} +31.7^\circ$ (C, 8.80, MeOH)

이 고체(0.9118g)을 전술한 바와같이 n-부탄올(10ml)에서 재결정화하여 고체(수득량 6951g)을 수득한다. $[\alpha]_D^{22.2} +28.3^\circ$ (C9.00, MeOH)이물질 (0.6349g)을 n-부탄올(sm1)에서 재결정하여 고체(수득량 0.5046g)을 수득한다. $[\alpha]_D^{23.8} +26.4^\circ$ (C, 10.3, MeOH).

상기 고체(0.4433g)을 n-부탄올(4ml)에서 재결정하여 고체(수율 0.2325g)을 수득한다. 융점 159 내지 161.5° $[\alpha]_D^{23.0} +124.2^\circ$ (C, 9.95, MeOH). 이 염(0.1800g)을 본 실시예 방법(B)에서 기재한 대로 수산화나트륨용액을 사용하여 분해하고 목적화합물을 단리한다. (수득량 0.1013g, 94.1%) :

$[\alpha]_D^{23.0} -32^\circ$ (C, 1.95, MeOH).[비교, 본 실시예의 목적 화합물의 순수한 시료 $[\alpha]_D^{22} -35^\circ$ (C, 2.03, MeOH)]광학적 순도 % : $-32^\circ / -35^\circ \times 100=91\%$

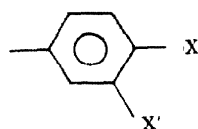
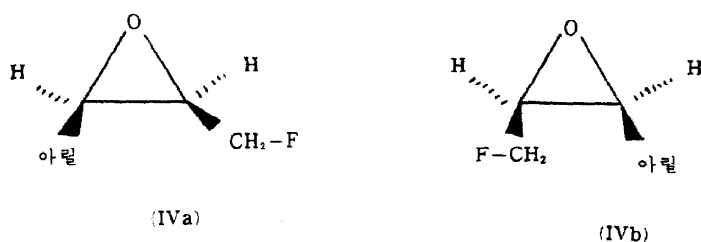
하기의 D,L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올의 라세믹 혼합물을 적절한 반응물질을 사용하여 제조한 다음, 전술한 방법 및 선행기술[S. H. Wilen, in Topics in Stereo Chemistry ed. by N. L. Allinger and E. L. Eliel, Vol, 6, p.107 et seq, Wiley-Interscience, New York, 1971 and R. B. Woodward et al, Tetrahedron, Vol, 19(1983)page 247 et seq. f 157]에 따라 적절한 광학활성산과의 부분입체 이성체 염의 분별 결정화에 의해 분할된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

시스-1-아릴-3-플루오로-1-프로펜을 퍼옥시산과 접촉시킴을 특징으로 하는, 일반식(IVa) 및 (IVb)의 화합물의 제조방법.

[화학식 1]



상기식에서, 아릴은 이며, X 및 X'는 서로 독립적으로 NO₂, SO₂R₁, SO₂NH₂, SO₂NHR₁, OR₁, R₁, CN, 할로겐, 수소, 페닐이거나, 1 내지 3의 할로겐, NO₂, SO₂R₁, R₁ 또는 OR₁으로 치환된 페닐이고, R₁은 저급알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 아릴이 4-메틸술폰닐페닐, 4-니트로페닐 및 4-술폰아미도페닐중에서 선택되는 방법.

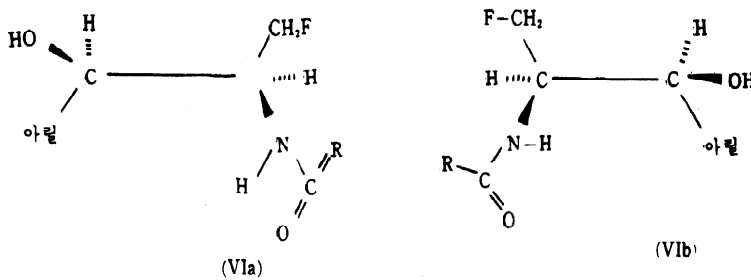
청구항 3

제1 또는 제2항에 있어서, 시스-1-아릴-3-플루오로-1-프로펜이, 3-아릴-2-프로핀-1-올을 불활성 유기매중에서 플루오로화제와 접촉시켜 1-아릴-3-플루오로-1-프로핀을 생성시키고 : 이 생성물을 시스-수소화 반응에 대해 선택적인 시약과 접촉시킴으로써 제조되는 방법(여기서, 아릴은 제1항에서 정의한 바와 같다).

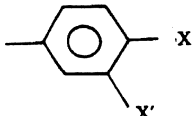
청구항 4

(1) ①시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란을 알칼리급속 아지드와 접촉시켜 D,L-(트레오)-1-아릴-2-아지도-3-플루오로-1-프로판올을 생성시킨 다음, 2-아지도기를 2-아미노기로 환원시키거나, ②시스-1-아릴-2-(플루오로메틸)옥시란을 이미도 화합물과 접촉시켜 D,L-(트레오)-1-아릴-2-이미도-3-플루오로-1-프로판올을 생성시킨 다음 2-이미도기를 2-아미노기로 전환시켜, D, L-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올을 형성시키고 : (2) 단계(1)의 생성물을 염기의 존재하에서 저급알킬 알카노산 무수물, 저급 알킬 알카노일 할라이드, 저급 알킬할로게노 알카노산 할라이드 또는 무수물 중에서 선택된 저급 알카노산 유도체와 접촉시키거나 저급 알킬 알칸올 중에서 α, α -디할로게노 아세트산 또는 α, α -디할로게노 프로피온산의 저급 알킬 에스테르와 접촉시켜, 일반식(VIa) 및 (VIb)의 화합물을 생성시키고 : (3)일반식(VIa) 및 (VIb)의 화합물을 회수함을 특징으로 하는, 일반식(VIa) 및 (VIb)의 D,L-(트레오)-1-아릴-2-아실아미노-3-플루오로-1-프로판올의 제조방법.

[화학적식 2]



상기식에서, R은 저급 알킬 또는 이의 할로겐화 유도체, 디할로게노디테리오메틸, 1-할로게노-1-디테리오메틸, 1,2-디할로게노-1-디테리오메틸, 아지도메틸, 또는 메틸술폰메틸이고, 아릴은



수소 또는 페닐이거나, 1 내지 3의 할로겐, NO_2 , SO_2R_1 , R_1 또는 OR_1 으로 치환된 페닐이고, R_1 은 저급 알킬이다.

청구항 5

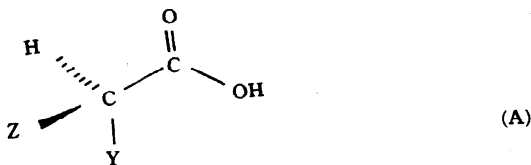
제4항에 있어서, 추가로 일반식(Va) 및 (Vb)의 화합물과 광학활성산의 부분입체이성체의 염을 분별 결정하여 일반식(Va)의 D-(트레오)-1-아릴-2-아미노-3-플루오로-1-프로판올을 회수한 다음, 단계(2)를 수행하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 아릴이 4-메틸술폰페닐, 4-니트로페닐 및 4-술폰아미도페닐 중에서 선택되는 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 광학활성산이 일반식(A)의 구조를 갖는 방법.



상기식에서, Z는 거대한 기이며, Y는 극성기이다.

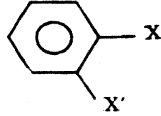
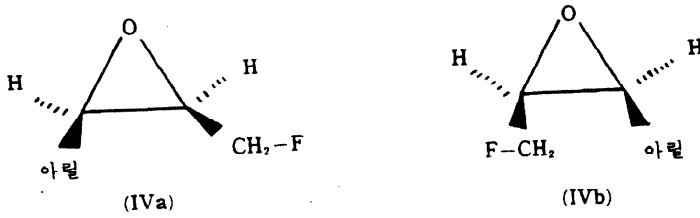
청구항 8

제5항에 있어서, 아릴이 4-메틸술폰페닐이며, 광학활성산에서 Z는 페닐이거나 나프틸이고 Y가(C₁ 내지 C₆)알킬옥시인 방법.

청구항 9

하기 일반식(IVa) 및 (IVb)의 화합물.

[화학식 3]



상기 식에서, 아릴은 X 이며, X 및 X' 는 각각 독립적으로 $NO_2, SO_2R_1, SO_2NH_2, SO_2NHR_1, OR_1, R_1, CN$, 할로겐, 수소 또는 페닐이거나, 1 내지 3개의 할로겐, NO_2, SO_2R_1, R_1 , 또는 OR_1 으로 치환된 페닐이고, R_1 은 저급 알킬이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 아릴이 4-니트로페닐, 4-술폰아미도페닐 및 4-메틸술폰닐 페닐로부터 선택되는 화합물.