

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide の合成¹⁾ および光学分割²⁾

宮本茂敏, 重岡 叢, 今木勝広, 黒野昌庸
小野薬品工業株式会社中央研究所³⁾

Synthesis and Resolution of (3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide^{1,2)}

SHIGETOSHI MIYAMOTO, SATOSHI SHIGEOKA, KATSUHIRO IMAKI,
and MASAYASU KURONO

Research Institute, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.³⁾

(Received February 8, 1979)

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide (XI) was synthesized from diketene in 71.8% yield.

Resolution of the compound (XI) was carried out with (2R,3R)(+)-tartaric acid or (2S,3S)(-)-tartaric acid. Hydrolysis of optically active (3S)-4-amino-3-hydroxybutanilide (XI_S) and (3R)-4-amino-3-hydroxybutanilide (XI_R) on the strongly acidic resin afforded the corresponding (3S)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid (X_S) and (3R)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid (X_R) in 95% yield.

Keywords—synthesis of 4-amino-3-hydroxybutanilide; resolution of 4-amino-3-hydroxybutanilide; diketene; tartaric acid; (3R)-4-amino-3-hydroxybutanilide; (3S)-4-amino-3-hydroxybutanilide; hydrolysis; resin; (3R)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid; (3S)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid

脳機能代謝調整剤として有用な医薬品として市販されているガミペタール（登録商標）は光学的に不活性な(3RS)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid (以下 RS-GABOB) である。従って前報⁴⁾に記述したように、R(-)-GABOB および S(+)-GABOB を容易に、かつ大量に合成する方法を確立することは重要な課題である。現在までに知られている方法は、(i) 中間体 N-benzoyl-RS-GABOB の段階で strychnine および brucine を用いて光学分割する Tomita 等^{5,6)} および Lindstedt 等⁷⁾ の方法、(ii) 工業的合成法を指向し、中間体 RS-GABOBamide の段階で camphor-10-sulfonic acid を用いて光学分割する著者等⁴⁾ の方法が知られている。

著者等は、工業的合成という観点に立ち (ii) の方法⁴⁾ を凌駕する方法を探索した結果、中間体として安定性に優る (3RS)-4-amino-3-hydroxybutanilide (XI) を diketene から 3 段階で合成し、この中間体 (XI) をより一般的な分割剤である酒石酸を用いて分割することに成功したので報告する。

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide Hydrochloride (VI) の合成

Diketene の塩化メチレン溶液に内温 -5° 以下で当量の塩素ガスを通じ、さらに 2 当量の aniline を加えると、mp 143—145° の 4-chloro-3-oxo-butanilide (I)⁸⁾ が淡黄色の結晶として得られる (收率 83.6%)。また塩素ガスの代りに臭素を用いると、mp 125—126° の 4-bromo-3-oxo-butanilide (II)⁹⁾ が白色の結晶として得られる (收率 74.2 %)。この 2 種の化合物 (I), (II) をそれぞれアルコール溶液中 -5—0° で NaBH₄ 還元すると、化合物 (I) から mp 147—148° の (3RS)-4-chloro-3-hydroxybutanilide (III) の無色の結晶が定量的に得ら

1) 小野薬品工業株式会社、日本特許出願公開 昭 51-039634 (1976).

2) 小野薬品工業株式会社、日本特許出願公開 昭 52-133933 (1977).

3) Location: Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka.

4) 宮本茂敏、重岡 叢、黒野昌庸、薬誌、99, 628 (1979).

5) A. Musashi, K. Tomita, *Z. Physiol. Chem.*, 304, 65 (1956).

6) M. Tomita, T. Tomita, K. Tomita, *Z. Physiol. Chem.*, 316, 121 (1959).

7) S. Lindstedt, G. Lindstedt, *Arkiv för Kemi.*, 22, 93 (1964).

8) C.D. Hurd, J.L. Abernethy, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1147 (1940).

9) F. Chick, N.T.M. Wilsmore, *J. Chem. Soc.*, 97, 1978 (1910).

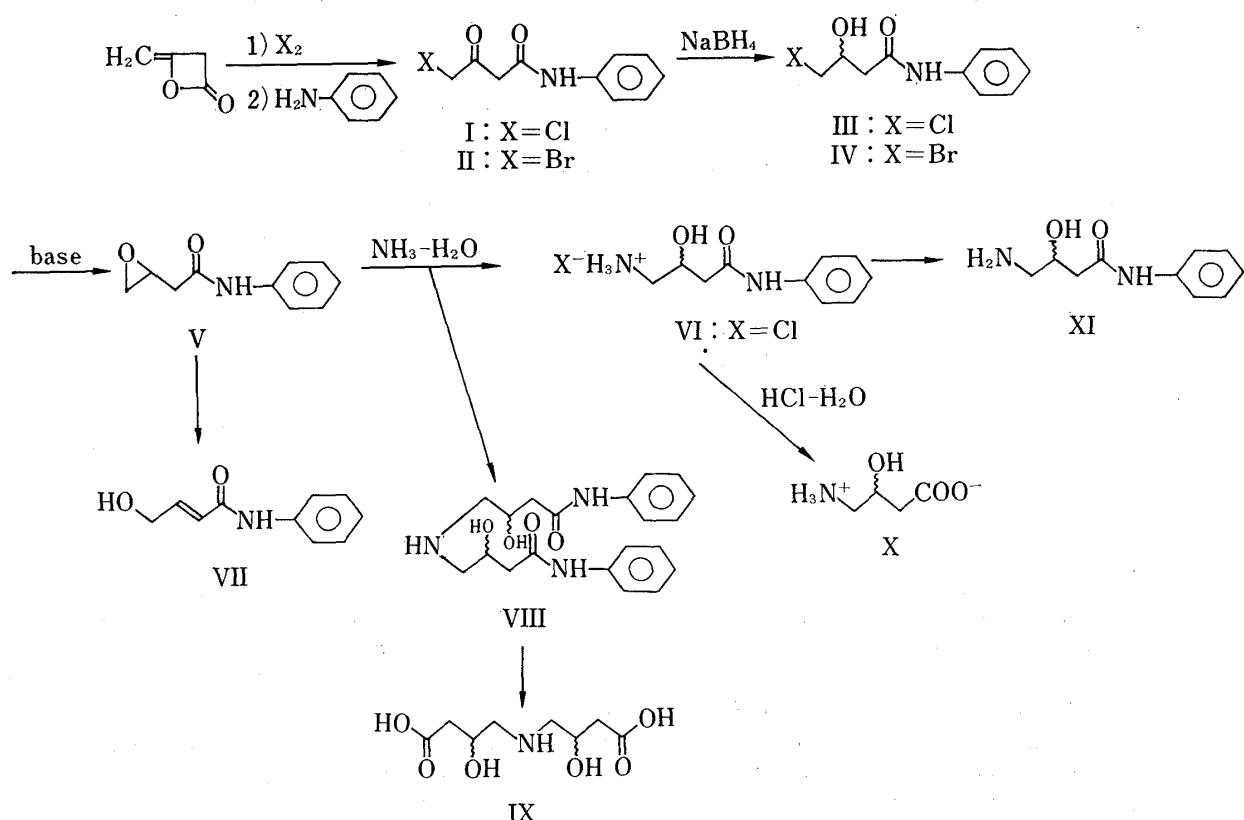


Chart 1

れ、また化合物 (II) から $\text{mp } 147.5\text{--}148.5^\circ$ の (3RS)-4-bromo-3-hydroxybutanilide (IV) の無色の結晶が 59.0% の収率で得られる。これら 2 種の化合物 (III), (IV) をアンモニア水で処理すれば、目的化合物である (3RS)-4-amino-3-hydroxybutanilide hydrochloride (VI) が 3,4-epoxybutanilide (V) を経て生成する。このアミノ化反応で副生成物の生成をおさえ、目的物 (VI) の収率を上げるために、反応温度、反応時間、アンモニア水中のアンモニアの濃度、アンモニアの絶対量等を種々検討したところ、反応温度は 20° 以下で、アンモニアの濃度は 30% 以上、30 倍当量以上のアンモニアが必須であることが判明した。最適条件下では、化合物 (III) から 85.9% の収率で (3RS)-4-amino-3-hydroxybutanilide hydrochloride (VI) が $\text{mp } 112\text{--}113^\circ$ の無色の結晶として得られる。なおアミノ化の際にアンモニアの濃度が低く、かつアンモニアの量が少ない場合にはエポキシ体 (V) と生成物 (VI) が反応した 2 量体、つまり $\text{mp } 174\text{--}175^\circ$ の 4,4'-iminodi[(3RS)-3-hydroxybutanilide] (VIII) が大量に副生してくる。さらに化合物 (VIII) を塩酸で加水分解すると 76.7% の収率で 4,4'-iminodi[(3RS)-3-hydroxybutanoic acid] (X) が $\text{mp } 182\text{--}183^\circ$ の無色の結晶として得られる。

アミノ化反応のアンモニアの使用量を減少させる目的で、アミノ化反応を 2 段階で行う試みをした。すなわち $\text{CHCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の溶媒系で NaOH を用いて $\text{pH}=12\text{--}13$ に調整しながら化合物 (III) の脱塩化水素を行うと、 $\text{mp } 70\text{--}71^\circ$ の 3,4-epoxybutanilide (V) の結晶が定量的に得られる。しかし反応溶媒としてメタノールまたは四塩化炭素を用いると反応が更に進行し異性化が起って、 $\text{mp } 156\text{--}157^\circ$ の 4-hydroxy-2-butenilide (VII) が高収率で生成する。この様にして得られたエポキシ化合物 (V) をアミノ化して化合物 (VI) に導く反応条件を種々検討した結果、この場合にも反応温度 20° 以下で、アンモニアの濃度は 30% 以上、30 倍当量以上のアンモニアが必須であることが判明した。このアニリド化合物 (VI) を塩酸で加水分解すると 95.0% の収率で (3RS)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid (X)、 $\text{mp } 218^\circ \text{ (dec.)}$ の無色の結晶として得られる。

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide (XI) の光学分割

光学分割の中間体として選んだ (3RS)-4-amino-3-hydroxybutanilide (XI) (以下 RS-GABOBanilide) は非常に安定な結晶化合物で、しかも各種の光学活性酸と容易にジアステレオマー塩の結晶を形成する。著者等は光

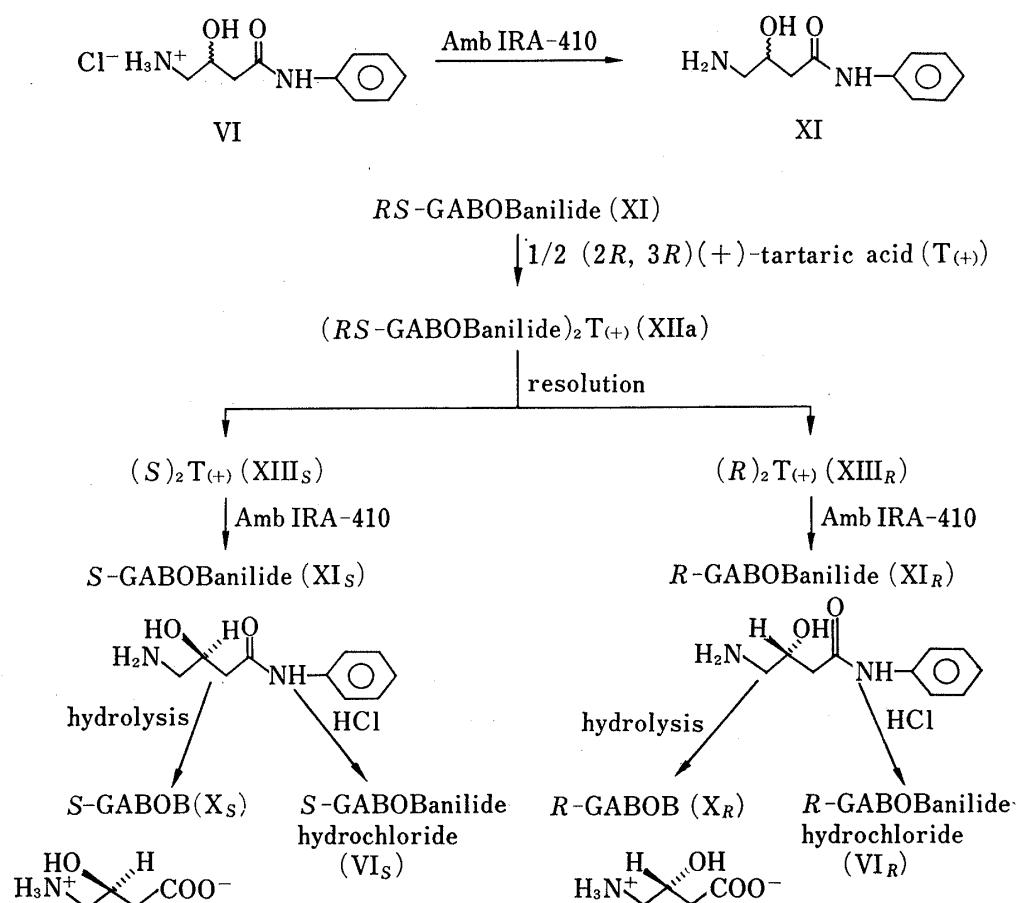


Chart 2

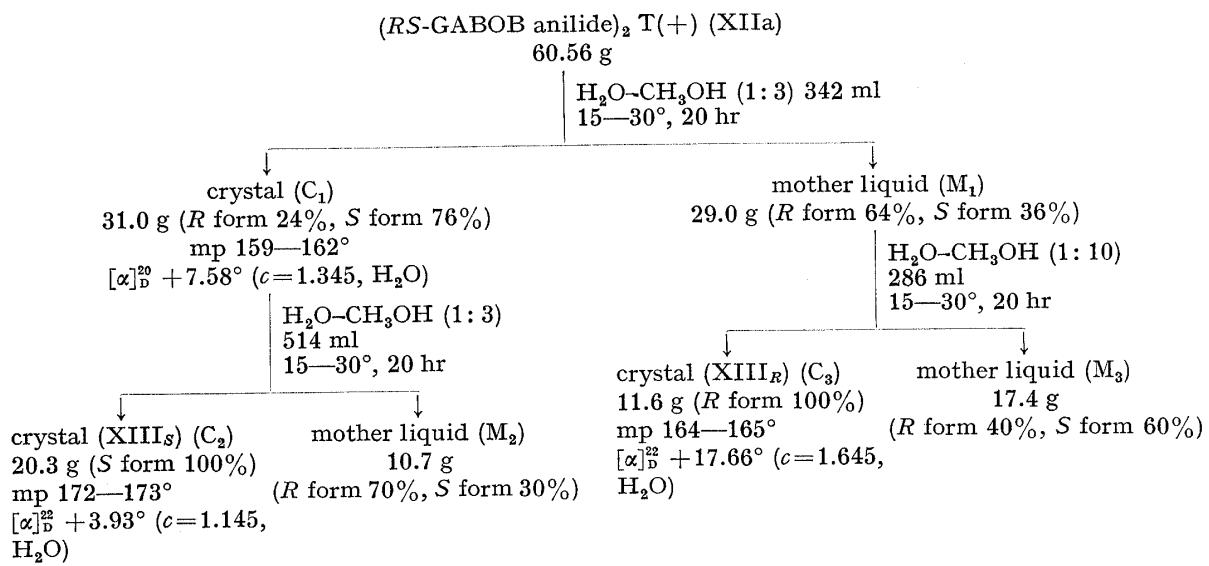


Chart 3. Method of A and A'

学活性酸として非常に一般的で、しかも入手が容易な酒石酸、つまり天然型の (2*R*, 3*R*) (+)-tartaric acid と非天然型の (2*S*, 3*S*)(-)tartaric acid (以下それぞれT(+), T(-)) を用い、さらに酒石酸が二塩基酸であることに着目して、分割剤として酒石酸を 1/2 モル当量以下用いて分割を行い、良い結果を得たので報告する。

Chart 2 に図示したように *RS*-GABOBanilide の水溶液に 1/2 モル当量の T(+) 水溶液を加えて (この時 pH = 6.50), 30–35° で減圧濃縮乾固するとジアステレオマーの混合物 (XIIa) が結晶として得られる。この混

合物は、ほとんど大部分対称性の良い $(R\text{-GABOBanilide})_2\text{T}(+)$ と $(S\text{-GABOBanilide})_2\text{T}(+)$ (以下 $(R)_2\text{T}(+)$, $(S)_2\text{T}(+)$) の結晶であり、対称性の悪い $(R)(S)\text{T}(+)$ は、ほとんど含まれていないと考えられる。実際いろいろと努力したにもかかわらず、いまだ一度も $(R)(S)\text{T}(+)$ および $(R)(S)\text{T}(-)$ の結晶を単離していないという事実も、この考え方を支持していると思われる。

Chart 3 に図示したようにジアステレオマー混合物 (XIIa) を水-メタノール (1:3) の混合溶媒で 2 回分別再結晶 (15—30°, 20 hr) を繰返すと、mp 172—173°, $[\alpha]_D^{25} +3.93^\circ$ ($c=1.145$, H₂O) の目的とする $(S)_2\text{T}(+)\cdot\text{H}_2\text{O}$ (XIII_S) の無色の結晶が 33.2% (S 体として実質 66.4%) の収率で得られた。ついで R-GABOBanilide に富んでいる第 1 回分別再結晶母液 (R-GABOBanilide を 64% 含有する) を水-メタノール (1:10) の混合溶媒で分別再結晶 (15—30°, 20 hr) すると、mp 164—165°, $[\alpha]_D^{25} +17.66^\circ$ ($c=1.645$, H₂O) の目的とする $(R)_2\text{T}(+)\cdot\text{H}_2\text{O}$ (XIII_R) の無色の結晶が 40.0% (R 体として実質 62.5%) の収率で得られた (A 法)。

Table I から明らかのように $(R)_2\text{T}(-)$ または $(S)_2\text{T}(+)$ の水に対する溶解度は $(R)_2\text{T}(+)$ または $(S)_2\text{T}(-)$ の溶解度に比べて非常に小さい。

この溶解度差に着目すれば、Chart 4 に示すように S 体および R 体の両者を同一の分割剤、つまり T(+) または T(−) で分割するより、まず T(+) を用いて $(S)_2\text{T}(+)$ を取り出し、ついで T(−) に切り換えて $(R)_2\text{T}(-)$ を取り出すのが特策であることがわかる。

Chart 5 に図示したように Chart 3 の R-GABOBanilide に富んだ全母液濃縮部 [M₁ と M₂] (R-GABOBanilide を 75.2% 含有する) より T(+) を除去後、再び T(−) を 1/2 モル当量加えてジアステレオマー塩の混合物をつくる。その後水-メタノール (1:3) の混合溶媒で分別再結晶 (15—30°, 20 hr) すると、mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{25} -3.93^\circ$ ($c=1.13$, H₂O) の目的とする $(R)_2\text{T}(-)\cdot\text{H}_2\text{O}$ (XIV_R) の無色の結晶が 68.0% (R 体として実質 90.4%) の収率で得られた (B 法)。

TABLE I. Solubility of Compounds (XI_R, XI_S, XIII_R, XIII_S, XIV_R, XIV_S) in Water (mg/ml)

Compound	Temp.		
	20°	40°	70°
$(R)_2\text{T}(-)$ (XIV _R), $(S)_2\text{T}(+)$ (XIII _S)	73	114	245
$(R)_2\text{T}(+)$ (XIII _R), $(S)_2\text{T}(-)$ (XIV _S)	193	384	1509
R-GABOB anilide (XI _R), S-GABOB anilide (XI _S)	1375	2195	4830

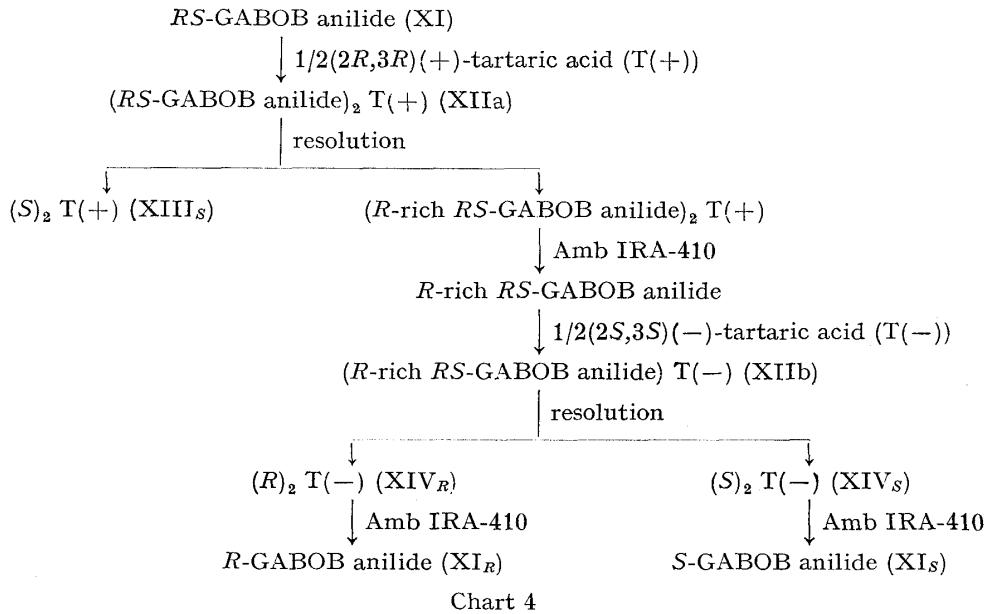


Chart 4

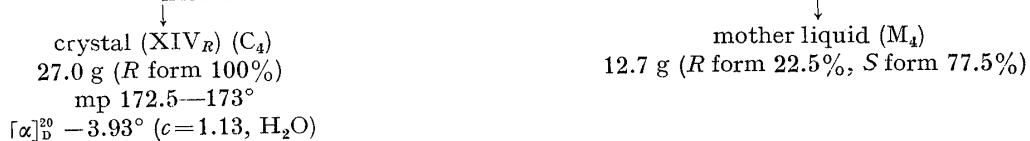
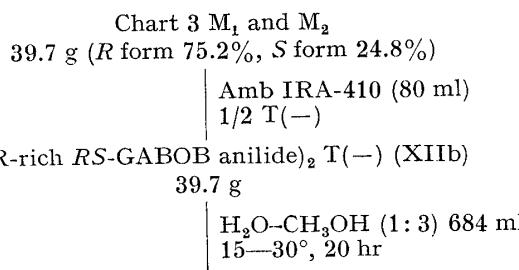


Chart 5. Method of B and B'

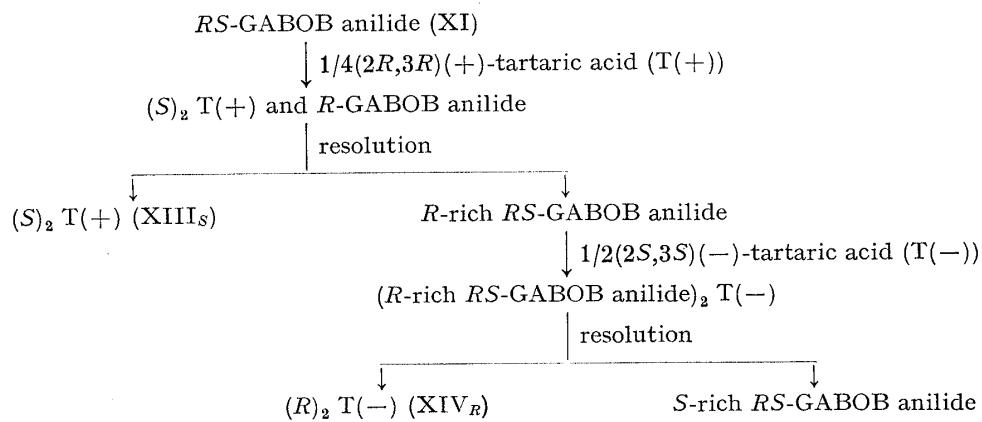


Chart 6

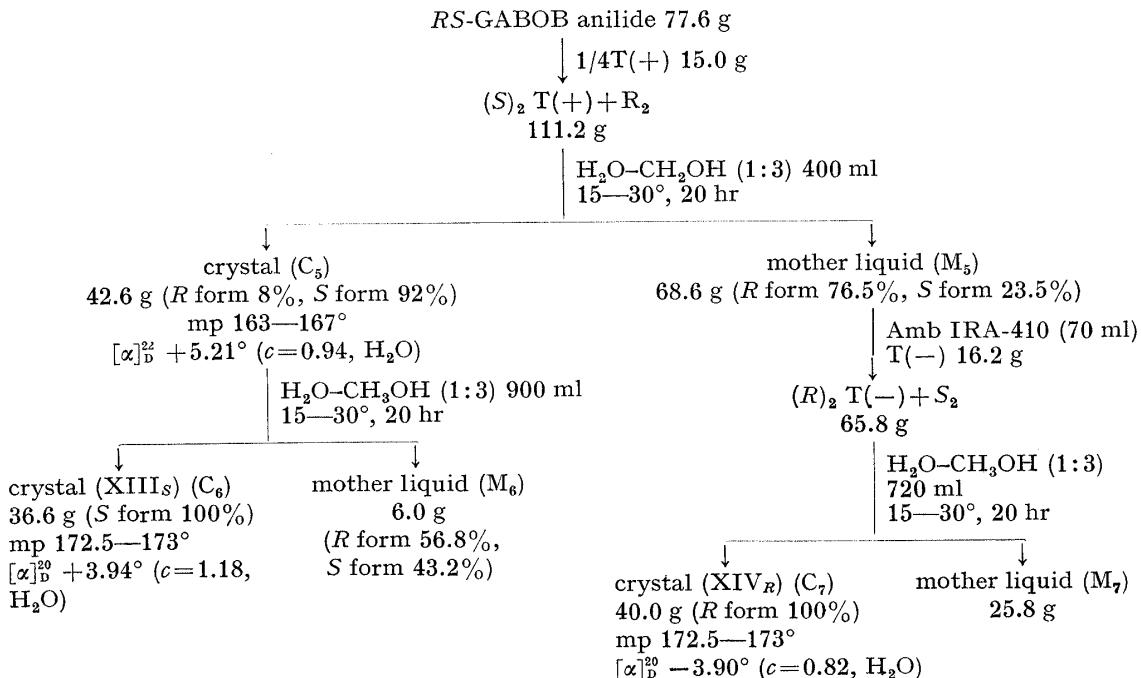


Chart 7. Method of C, C', D and D'

上記 A 法および B 法のところで分割剤としての酒石酸の使用順序を全く逆にして (A' 法および B' 法), 全く同じ操作を行うと, 同じ収率で $(R)_2T(-) \cdot H_2O$ (XIV_R) と, mp 164—165°, $[\alpha]_D^{20} - 17.6^\circ$ ($c = 2.50$, H_2O) を示す $(S)_2T(+) \cdot H_2O$ ($XIII_S$) の結晶が得られた.

さらにまた GABOBanilide の水に対する溶解度が高い (Table I 参照) ことに着目すれば, Chart 6 に図示したように分割剤を割愛して 1/4 モル当量を用い, 分割することも可能となる.

Chart 7 に図示したように RS-GABOBanilide と 1/4 モル当量の T(+) の混合物を水-メタノール (1:3) の混合溶媒を用いて 2 回分別再結晶 (15—30°, 20 hr) を繰返すと, mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20} + 3.94^\circ$ ($c = 1.18$, H_2O) の $(S)_2T(+) \cdot H_2O$ ($XIII_S$) の無色の結晶が 33.3% (S 体として実質 66.6%) の収率で得られた. ついで第 1 回分別再結晶母液 (M_5) (R -GABOBanilide を 76.5% 含有する) から T(+) を除去し, 再び含有されている R -GABOBanilide の 1.15/2 モル当量の T(−) を加えて得られる混合物を水-メタノール (1:3) の混合溶媒で分別再結晶 (15—30°, 20 hr) すると目的とする $(R)_2T(-) \cdot H_2O$ (XIV_R) の無色の結晶が 59.3% (R 体として実質 77.5%) の収率で得られた (C, D 法).

もちろん, C, D, 法と全く同じ操作で分割剤の使用順序を逆にすれば, つまり T(−) について T(+) を用いれば (C', D' 法) 同じ収率で $(R)_2T(-) \cdot H_2O$ (XIV_R) および $(S)_2T(+) \cdot H_2O$ ($XIII_S$) が得られた.

上記のようにして得られた $(S)_2T(+) \cdot H_2O$ ($XIII_S$) および $(R)_2T(-) \cdot H_2O$ (XIV_R) から強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 を用いて酒石酸を除去すると, mp 105—106°, $[\alpha]_D^{20} - 24.89^\circ$ ($c = 0.930$, H_2O) を示す S-GABOBanilide (XI_S) および mp 105—106°, $[\alpha]_D^{20} + 23.91^\circ$ ($c = 0.805$, H_2O) を示す R-GABOBanilide (XI_R) が定量的に得られた.

この両アニリド (XI_S) と (XI_R) を塩酸で中和 ($pH = 4.40$) すると, mp 138—139°, $[\alpha]_D^{20} - 8.22^\circ$ ($c = 0.645$, H_2O) を示す S-GABOBanilide·HCl (VI_S) および mp 138—139°, $[\alpha]_D^{20} + 6.54^\circ$ ($c = 0.765$, H_2O) を示す R-GABOBanilide·HCl (VI_R) の結晶が定量的に得られた.

最後に分割を行って得られた化合物 (XI_S), (XI_R), および (VI_S) および (VI_R) の光学純度を確認する意義も含めて, これらのアニリドの加水分解を行った.

アニリド (XI_S) および (XI_R) を強酸性イオン交換樹脂 Amb IR-120B に吸着させた後温水 (67°) 中で 10 hr 握拌後, アンモニア水で溶出し, 濃縮後, 弱酸性イオン交換樹脂 Amb IRC-50 で処理し, 水-メタノールで再結晶すると mp 224—225° (dec.), $[\alpha]_D^{20} + 20.25^\circ$ ($c = 1.38$, H_2O) を示す S(+)-GABOB (X_S) および mp 223—224° (dec.), $[\alpha]_D^{20} - 21.25^\circ$ ($c = 1.005$, H_2O) を示す R(-)-GABOB (X_R) が 95% の収率で得られた.

実験の部¹⁰⁾

4-Chloro-3-oxobutanilide (I) Diketene 32.5 kg を 38.0 l の塩化メチレンに溶解後, 内温を −5° 以下に保って攪拌しながら塩素ガス 2.7 kg を導入吸収させる. 次いで同温度で 1 hr 攪拌を続けた後, aniline (7.22 kg) の塩化メチレン (4.5 l) 溶液を −5° 以下で滴下する. その後 1.5—2 hr 同温度で攪拌し析出した結晶を沪取, 20 l および 30 l の水で 2 回洗浄して乾燥すると, mp 143—145° の淡黄色結晶 (I) 6.85 kg (83.6%) が得られる. IR ν_{max}^{KBr} cm^{−1}: 1740 (C=O), 1660 (CONH), 1560 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.71 (1.76 H, s, CO-CH₂CO), 4.27 (0.24 H, s, COCH₂CO), 4.64 (1.84 H, s, ClCH₂CO), 5.56 (0.16 H, s, ClCH₂CO), 7.30 (5 H, m, ArH), 10.12 (1 H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₀ClNO₂: C, 56.75; H, 4.76; N, 6.62. Found: C, 56.70; H, 4.61; N, 6.59.

4-Bromo-3-oxobutanilide (II) Diketene 22 g を 60 ml の四塩化炭素に溶解後, 内温を −5° 以下に保つて攪拌しながら臭素 (32 g) の四塩化炭素 (20 ml) 溶液を滴下する. 次いで同温度で 30 分間攪拌を続けた後, aniline (24 g) の四塩化炭素 (60 ml) 溶液を −5° 以下で滴下する. その後 30 分間同温度で攪拌し析出した結晶を沪取, 水洗後 50 ml エタノールで再結晶すると, mp 125—126° の白色結晶 (II) 38 g (74.2%) が得られる. IR ν_{max}^{KBr} cm^{−1}: 1735 (C=O), 1660 (CONH), 1560 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.80 (1.26 H, s, COCH₂CO), 4.15 (0.74 H, s, COCH₂CO), 4.51 (1.34 H, s, BrCH₂CO), 5.12 (0.66 H, s, BrCH₂CO), 7.40 (5 H, m, ArH), 10.24 (1 H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₀BrNO₂: C, 46.90; H, 3.94; N, 5.47. Found: C, 46.75; H, 4.13; N, 6.35.

(3RS)-4-Chloro-3-hydroxybutanilide (III) 化合物 (I) 2.12 g を 50 ml エタノールに懸濁させ, −5—0°

10) 融点はすべて未補正. NMR スペクトルは VARIAN XL-100 を用い, D₂O の場合は sodium 2,2-dimethyl-2-silapentane-5-sulfonate(DSS), D₂O 以外の溶媒の場合は tetramethylsilane (TMS) を内部基準として測定した. IR 測定には日立-EPI-G₂ 型, $[\alpha]_D$ 測定には日本分光-DIP-4 型を用いた.

で攪拌しながら NaBH_4 379 mg を徐々に加える。1 hr 室温で攪拌して後、2 N HCl で中和する。反応液を減圧濃縮後、50 ml の水を加えて析出した結晶を沪取すると、mp 147—148° の無色の結晶 (III) 2.0 g (93.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 (CONH), 1550 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.53 (2H, d, $J=10.0$ Hz, CH_2CO), 3.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz, CH_2Cl), 4.20 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 7.35 (5H, m, ArH), 9.93 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: C, 56.22; H, 5.66; N, 6.56. Found: C, 56.19; H, 5.62; N, 6.49.

(3RS)-4-Bromo-3-hydroxybutanilide (IV) 化合物 (II) 2.56 g を 50 ml エタノールに懸濁させ、−5—0° で攪拌しながら NaBH_4 379 mg を徐々に加える。1 hr 室温で攪拌して後、2 N HCl で中和する。反応液を減圧濃縮後、50 ml の水を加えて結晶を沪取すると、mp 147.5—148.5° の無色の結晶 (IV) 1.52 g (59.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 (CONH), 1550 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.58 (2H, d, $J=10.0$ Hz, CH_2CO), 3.58 (2H, d, $J=9.0$ Hz, BrCH_2), 4.20 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 7.37 (5H, m, ArH), 10.05 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 46.53; H, 4.69; N, 5.43. Found: C, 46.51; H, 4.63; N, 5.47

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide (XI), (3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanilide Hydrochloride (VI) および 4,4'-Iminodi(3-hydroxybutanilide) (VIII) 28% アンモニア水 60 ml に 5—10° でアンモニアガスを導入してアンモニア濃度を 30—35% にする。次いで化合物 (III) 2.13 g を加えて、室温で 15 hr 攪拌する。析出した結晶を沪取した後乾燥すると、mp 174—175° の無色の結晶 (VIII) 0.092 g (5.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (CONH), 1540 (CONH). NMR ($\text{MeOH}-d_4$) δ : 2.53 (4H, d, $J=7.0$ Hz, CH_2CO), 2.64 (2H, dd, $J=8.0$, 13.0 Hz, NHCH_2), 2.80 (2H, dd, $J=3.0$, 13.0 Hz, NHCH_2), 4.21 (2H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 7.31 (10H, m, ArH). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 64.67; H, 6.78; N, 11.31. Found: C, 64.81; H, 6.61; N, 11.49.

沪液を 30—35° で減圧濃縮した後、少量の水を加えると再度得られる微量の結晶 (VIII) を沪去後、沪液を 30—35° で減圧濃縮乾固すると粗結晶 (VI) 1.98 g (85.9%) が得られる。

粗結晶 (VI) 1.98 g を 5 ml の水に溶解した後、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (15 ml) 中を通過させる。得られた通過液を 30—35° で減圧濃縮乾固後、酢酸エチルで再結晶すると、mp 102—103° の無色の結晶 (XI) 1.3 g (67.1%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1650 (CONH), 1550 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.33 (1H, dd, $J=8.0$, 14.0 Hz, CHCO), 2.48 (1H, dd, $J=6.0$, 14.0 Hz, CHCO), 2.49 (1H, dd, $J=2.0$, 2.5 Hz, NHCH_2), 2.55 (1H, dd, $J=2.5$, 3.0 Hz, NHCH_2), 3.90 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 7.50 (5H, m, ArH), 10.00 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.84; H, 7.26; N, 14.42. Found: C, 61.61; H, 7.28; N, 14.26.

化合物 (XI) 1.0 g を 5 ml の水に溶解後、2 N HCl で中和 ($\text{pH}=4.40$) し、30—35° で減圧濃縮乾固後、酢酸エチル-イソプロパノールで再結晶すると、mp 112—113° の無色の結晶 (VI) 1.1 g (92.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (CONH), 1545 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.65 (2H, d, $J=6.5$ Hz, CH_2CO), 2.78 (1H, dd, $J=8.0$, 12.5 Hz, NHCH_2), 3.01 (1H, dd, $J=3.5$, 12.5 Hz, NHCH_2), 4.25 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 7.40 (5H, m, ArH), 10.35 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 52.07; H, 6.55; N, 12.44. Found: C, 52.00; H, 6.60; N, 12.30.

3,4-Epoxybutanilide (V) 化合物 (III) 5.0 g をクロロホルム (100 ml) および水 (77 ml) の混合溶媒に溶解し、30° で攪拌しながら 1 N NaOH で $\text{pH}=12.00$ —13.00 に調整して 17 hr 同温度で攪拌する。クロロホルム層を分離し、減圧濃縮乾固すると、mp 70—71° の無色の結晶 (V) 4.09 g (98.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2930 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 (CONH), 1540 (CONH). NMR (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J=7.0$, 15.0 Hz, CHCO), 2.55 (1H, dd, $J=2.5$, 5.0 Hz, $\text{HC}=\text{O}$), 2.70 (1H, dd, $J=4.5$, 15.0 Hz, CHCO), 2.80 (1H, dd, $J=4.0$, 5.0 Hz, $\text{HC}=\text{O}$), 3.28 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$), 7.24 (5H, m, ArH), 8.50 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90. Found: C, 67.72; H, 6.31; N, 7.85.

4-Hydroxy-2-butanilide (VII) 化合物 (III) 1.00 g を 4 ml のメタノールに懸濁後、1 N NaOH-メタノール溶液を 1 当量加えて 30 分間、30° で攪拌する。その後 30—35° で減圧濃縮し、10 ml の水を加えて析出する結晶を沪取すると、mp 156—157° の無色の結晶 (VII) 0.702 g (84.6%) が得られる。

また化合物 (III) 2.00 g を 10 ml の四塩化炭素に懸濁後、1 N NaOH 水溶液 1 当量を加えて 30° で 21 hr 攪拌後、析出する結晶を沪取すると、mp 156—157° の無色の結晶 (VII) 1.50 g (90.4%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 (CONH), 1540 (CONH). NMR ($\text{MeOH}-d_4$) δ : 4.20 (1H, d, $J=3.3$ Hz, HOCH), 4.27 (1H, d, $J=3.3$ Hz, HOCH), 6.15 (1H, m, = CHCO), 6.40 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=$), 7.20 (5H, m, ArH). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90. Found: C, 67.81; H, 6.35; N, 7.92.

(3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanoic Acid (IX) 化合物 (VI) 231 mg を 2 N HCl 10 ml に溶解し、67° で 10 hr 攪拌後、30—35° で減圧濃縮する。10 ml の水に溶解し、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (14 ml) に吸着後水洗する。吸着したアミノ酸を 30% 酢酸で溶離後、溶離液を減圧濃縮する。濃縮物を 10 ml の水に溶解し、弱塩基性イオン交換樹脂 Amb IR-45 (7 ml) 中を通過させて得られた液を減圧濃縮乾固すると、mp 218° (dec.) の無色の結晶 (X) 114 mg (95.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1570 (COO^-), 1400 (COO^-). NMR (D_2O) δ : 2.45 (2H, d, $J=6.0$ Hz, CH_2CO), 2.95 (1H, dd, $J=9.0$, 13.0 Hz, CH_2N), 3.20 (1H, dd, $J=3.5$, 13.0 Hz, CH_2N), 4.22 (1H, m, CH_2OH), Anal. Calcd. $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 40.33; H, 7.62; N, 11.76. Found: C, 40.29; H, 7.76; N, 11.91.

4,4'-Iminodi[(3RS)-3-hydroxybutanoic Acid] (IX) 化合物 (VIII) 5.0 g に 4 N HCl 68 ml を加えて 65°, 15 hr 携拌する。30—35°で減圧濃縮後, 50 ml の水に溶解し, 活性炭で脱色後, 弱塩基性イオン交換樹脂 Amb IR-45 (135 ml) に吸着させ, 水洗後 20% 酢酸 500 ml で吸着したアミノ酸を溶離後, 活性炭で再度脱色して 35—40°で減圧濃縮する。得られた粗結晶を水-メタノールで再結晶すると, mp 182—183°(dec.) の無色の結晶 (IX) 2.3 g (76.7%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1670 (COOH). NMR (D₂O) δ: 2.55 (4H, d, $J=6.0$ Hz, CH₂CO), 3.11 (2H, dd, $J=9.5, 13.0$ Hz, NHCH), 3.31 (2H, dd, $J=4.5, 13.0$ Hz, NHCH), 4.32 (2H, m, CHOH). Anal. Calcd. C₈H₁₅NO₆: C, 43.43; H, 6.84; N, 6.33. Found: C, 42.49; H, 7.09; N, 6.13.

Bis[(3S)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2R, 3R)(+)-tartarate Monohydrate (XIII_S) および Bis[(3R)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2R, 3R)(+)-tartarate Monohydrate (XIII_R) (A 法) 化合物 (VI) 50.8 g を 100 ml の水に溶解し, 強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (326 ml) 中を通過させて得られた液を (2R, 3R)(+)-tartaric acid 水溶液で中和 (pH=6.50) し, 30—35°で減圧濃縮乾固して得られた塩 (XIIa) 60.56 g を Chart 3 に示すように 2 回水-メタノールで分別再結晶を繰返すと, mp 172—173°, $[\alpha]_D^{20}+3.93^\circ$ ($c=1.145$, H₂O) を示す表題化合物 (XIII_S) の無色の結晶 20.3 g (33.2%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (CONH), 1620 (COO⁻), 1550 (CONH). NMR (D₂O) δ: 2.76 (4H, d, $J=11.0$ Hz, CH₂CO), 3.30 (4H, m, NH₃CH₂), 4.50 (2H, m, CHOH), 4.55 (2H, s, HOCHCHOH), 7.65 (10H, bs, ArH). Anal. Calcd. C₂₄H₃₄N₄O₁₀·H₂O: C, 51.79; H, 6.52; N, 10.07. Found: C, 51.19; H, 6.69; N, 9.84.

Chart 3 に示すように光学純度の高い第 1 晶母液濃縮部 (M₁) 29.0 g を水-メタノールで分別再結晶すると, mp 164—165°, $[\alpha]_D^{20}+17.66^\circ$ ($c=1.645$, H₂O) を示す表題化合物 (XIII_R) の無色の結晶 11.6 g (40.0%) が得られる。

Bis[(3R)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2S, 3S)(-)-tartarate Monohydrate (XIV_R) (B 法) Chart 3 の全母液濃縮部 (M₁) および (M₂) (R-GABOBanilide 75.2% 含有) 39.7 g を 100 ml の水に溶解し, 強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (80 ml) 中を通過させて得られる液を (2S, 3S)(-)-tartaric acid 水溶液で中和 (pH=6.50) し, 30—35°で減圧濃縮乾固して得られた光学純度の高い塩化合物 (XIIb) 39.7 g を Chart 5 に示すように水-メタノールで分別再結晶すると mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20}-3.93^\circ$ ($c=1.13$, H₂O) を示す表題化合物 (XIV_R) の無色の結晶 27.0 g (68.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (CONH), 1620 (COO⁻), 1550 (CONH). NMR (D₂O) δ: 2.76 (4H, d, $J=11.0$ Hz, CH₂CO), 3.30 (4H, m, NH₃CH₂), 4.50 (2H, m, CHOH), 4.55 (2H, s, HOCHCHOH), 7.65 (10H, bs, ArH). Anal. Calcd. C₂₄H₃₄N₄O₁₀·H₂O: C, 51.79; H, 6.52; N, 10.07. Found: C, 51.32; H, 6.61; N, 9.97.

Bis[(3R)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2S, 3S)(-)-tartarate Monohydrate (XIV_R) および Bis[(3S)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2S, 3S)(-)-tartarate Monohydrate (XIV_S) (A' 法) A 法の場合の (2R, 3R)(+)-tartaric acid のかわりに, (2S, 3S)(-)-tartaric acid を用いて実施すると, ほぼ同様の収率で無色の結晶として表題化合物 (XIV_R) mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20}-3.91^\circ$ ($c=0.92$, H₂O), および表題化合物 (XIV_S) mp 164—165°, $[\alpha]_D^{20}-17.6^\circ$ ($c=2.50$, H₂O) が得られる。

Bis[(3S)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2R, 3R)(+)-tartarate Monohydrate (XIII_S) (B' 法) A' 法の全母液濃縮部を B 法と同様に強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 中を通過させて得られた液を (2S, 3S)(-)-tartaric acid のかわりに (2R, 3R)(+)-tartaric acid を用いて実施すると, ほぼ同様の収率で無色の結晶として表題化合物 (XIII_S) mp 172—173°, $[\alpha]_D^{20}+3.92^\circ$ ($c=1.15$, H₂O) が得られる。

Bis[(3S)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2R, 3R)(+)-tartarate Monohydrate (XIII_S) (C 法) 化合物 (VI) 92.2 g を 150 ml の水に溶解し, 強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (615 ml) 中を通過させて得られた液を 2 等分する。一方を (2R, 3R)(+)-tartaric acid 水溶液で中和 (pH=6.50) し, この水溶液に残りの一方を混合して 30—35°で減圧濃縮乾固して得られた主として表題化合物 (XIII_S) および化合物 (XI_R) の混合物を Chart 7 に示すように 2 回水-メタノールで分別再結晶を繰返すと, mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20}+3.94^\circ$ ($c=1.18$, H₂O) を示す表題化合物 (XIII_S) の無色の結晶 36.6 g (33.3%) が得られる。

Bis[(3R)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2S, 3S)(-)-tartarate Monohydrate (XIV_R) (D 法) Chart 7 に示すように光学純度の高い第 1 晶母液濃縮部 (M₅) (R-GABOBanilide 76.5% 含有) 68.6 g を水に溶解して全量 200 ml とする。その溶液を強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (70 ml) 中を通過させて得られた液に理論的に含有するとと思われる R-GABOBanilide 1.15/2 mol 当量の (2S, 3S)(-)-tartaric acid (16.2 g) を加えて, 30—35°で減圧濃縮乾固して得られた主として表題化合物 (XIV_R) を含有する混合物 65.8 g を水-メタノールで分別再結晶すると, mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20}-3.90^\circ$ ($c=0.82$, H₂O) を示す表題化合物 (XIV_R) の無色の結晶 40.0% (59.3%) が得られる。

Bis[(3R)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2S, 3S)(-)-tartarate Monohydrate (XIV_S) (C' 法) C 法の場合の (2R, 3R)(+)-tartaric acid のかわりに, (2S, 3S)(-)-tartaric acid を用いて実施すると, ほぼ同様の収率で mp 172.5—173°, $[\alpha]_D^{20}-3.90^\circ$ ($c=1.02$, H₂O) を示す表題化合物 (XIV_R) の無色の結晶が得られる。

Bis[(3S)-4-ammonio-3-hydroxybutanilide] (2R, 3R)(+)-tartarate Monohydrate (XIII_S) (D' 法) C' 法の第 1 晶母液濃縮部を D 法の場合の (2S, 3S)(-)-tartaric acid のかわりに, (2R, 3R)(+)-tartaric acid を用

いて実施すると、ほぼ同様の収率で mp 172—173°, $[\alpha]_D^{20} +3.94^\circ$ ($c=1.19$, H₂O) を示す表題化合物 (XIII_S) の無色の結晶が得られる。

(3S)-4-Amino-3-hydroxybutananilide (XI_S) 化合物 (XIII_S) 269 mg を 5 ml の水に溶解し、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (5 ml) 中を通過させて得られた液を 30—35° で減圧濃縮乾固すると mp 105—106°, $[\alpha]_D^{20} -24.89^\circ$ ($c=0.93$, H₂O) を示す表題化合物 (XI_S) の無色の結晶 187 mg (99.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650 (CONH), 1540 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.33 (1H, dd, *J*=8.0, 14.0 Hz, CHCO), 2.48 (1H, dd, *J*=6.0, 14.0 Hz, CHCO), 2.49 (1H, dd, *J*=2.0, 2.5 Hz, NHCH), 2.55 (1H, dd, *J*=2.5, 3.0 Hz, NHCH), 3.90 (1H, m, CHO), 7.50 (5H, m, ArH), 10.00 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₄N₂O₂: C, 61.84; H, 7.26; N, 14.42. Found: C, 61.92; H, 7.30; N, 14.25.

(3S)-4-Amino-3-hydroxybutananilide Hydrochloride (VI_S) 化合物 (XIII_S) 269 mg を 5 ml の水に溶解し、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (5 ml) 中を通過させて得られた液を 0.5 N HCl で中和 (pH=4.40) し、30—35° で減圧濃縮乾固すると mp 138—139°, $[\alpha]_D^{20} -8.22^\circ$ ($c=0.645$, H₂O) を示す表題化合物 (VI_S) の無色の結晶 222 mg (99.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (CONH), 1550 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.65 (2H, d, *J*=6.5 Hz, CH₂CO), 2.78 (1H, dd, *J*=8.0, 12.5 Hz, NHCH), 3.01 (1H, dd, *J*=3.5, 12.5 Hz, NHCH), 4.25 (1H, m, CHO), 7.40 (5H, m, ArH), 10.35 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₅ClN₂O₂: C, 52.07; H, 6.55; N, 12.44. Found: C, 51.96; H, 6.62; N, 12.40.

(3R)-4-Amino-3-hydroxybutananilide (XI_R) 化合物 (XIV_R) 2.43 g を 30 ml の水に溶解し、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (25 ml) 中を通過させて得られた液を 30—35° で減圧濃縮乾固すると mp 105—106°, $[\alpha]_D^{20} +23.91^\circ$ ($c=0.805$, H₂O) を示す表題化合物 (XI_R) の無色の結晶 1.69 g (99.6%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650 (CONH), 1540 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.33 (1H, dd, *J*=8.0, 14.0 Hz, CHCO), 2.48 (1H, dd, *J*=6.0, 14.0 Hz, CHCO), 2.49 (1H, dd, *J*=2.0, 2.5 Hz, NHCH), 2.55 (1H, dd, *J*=2.5, 3.0 Hz, NHCH), 3.90 (1H, m, CHO), 7.50 (5H, m, ArH), 10.00 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₄N₂O₂: C, 61.84; H, 7.26; N, 14.42. Found: C, 61.95; H, 7.28; N, 14.30.

(3R)-4-Amino-3-hydroxybutananilide Hydrochloride (VI_R) 化合物 (XIV_R) 269 mg を 5 ml の水に溶解し、強塩基性イオン交換樹脂 Amb IRA-410 (5 ml) 中を通過させて得られた液を 0.5 N HCl で中和 (pH=4.40) し、30—35° で減圧濃縮乾固すると mp 138—139°, $[\alpha]_D^{20} +6.54^\circ$ ($c=0.765$, H₂O) を示す表題化合物 (VI_R) の無色の結晶 221 mg (99.1%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (CONH), 1550 (CONH). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.65 (2H, d, *J*=6.5 Hz, CH₂CO), 2.78 (1H, dd, *J*=8.0, 12.5 Hz, NHCH), 3.01 (1H, dd, *J*=8.0, 12.5 Hz, NHCH), 3.01 (1H, dd, *J*=3.5, 12.5 Hz, NHCH), 4.25 (1H, m, CHO), 7.40 (5H, m, ArH), 10.35 (1H, bs, CONH). Anal. Calcd. C₁₀H₁₅ClN₂O₂: C, 52.07; H, 6.55; N, 12.44. Found: C, 52.06; H, 6.58; N, 12.32.

(3S)-4-Amino-3-hydroxybutanoic Acid (X_S) 化合物 (XI_S) 124.2 g を 1.5 l の水に溶解し、強酸性イオン交換樹脂 Amb IR-120B (加水分解剤) 3.4 l に吸着後水洗する。このイオン交換樹脂をカラムより取り出し, 3.4 l の水と共に 67° で 10 hr 搅拌する。再びイオン交換樹脂をカラムに移し, 3.4 l の水で洗浄する。次いで 3 N NH₃—H₂O 15 l で溶離後減圧濃縮する。濃縮物を 300 ml の水に溶解し、弱酸性イオン交換樹脂 Amb IRC-50 (55 ml) 中を通過させて得られた液を濃縮後水—メタノールで再結晶すると mp 224—225° (dec.) $[\alpha]_D^{20} +20.25^\circ$ ($c=1.38$, H₂O) を示す表題化合物 (X_S) の無色の結晶 72.4 g (95.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1590 (COO⁻), 1420—1400 (COO⁻). NMR (D₂O) δ : 2.45 (2H, d, *J*=6.0 Hz, CH₂CO), 2.95 (1H, dd, *J*=9.0, 13.0 Hz, CHN), 3.20 (1H, dd, *J*=3.5, 13.0 Hz, CHN), 4.22 (1H, m, CHO). Anal. Calcd. C₄H₉NO₃: C, 40.33; H, 7.62; N, 11.76. Found: C, 40.47; H, 7.89; N, 11.94.

(3R)-4-Amino-3-hydroxybutanoic Acid (X_R) 化合物 (XI_R) 180.3 g を 2.0 l の水に溶解し、強酸性イオン交換樹脂 Amb IR-120B (加水分解剤) 5.0 l に吸着後水洗する。このイオン交換樹脂をカラムより取り出し, 5.0 l の水と共に 67° で 10 hr 搅拌する。再びイオン交換樹脂をカラムに移し, 5.0 l の水で洗浄する。次いで 3 N NH₃—H₂O 20 l で溶離後減圧濃縮する。濃縮物を 500 l の水に溶解し、弱酸性イオン交換樹脂 Amb IRC-50 (80 ml) 中を通過させて得られた液を濃縮後水—メタノールで再結晶すると mp 223—224° (dec.) $[\alpha]_D^{20} -21.09^\circ$ ($c=1.005$, H₂O) を示す表題化合物 (X_R) の無色の結晶 105.0 g (95.0%) が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1590 (COO⁻), 1420—1400 (COO⁻). NMR (D₂O) δ : 2.45 (2H, d, *J*=6.0 Hz, CH₂CO), 2.95 (1H, dd, *J*=9.0, 13.0 Hz, CHN), 3.20 (1H, dd, *J*=3.5, 13.0 Hz, CHN), 4.22 (1H, m, CHO). Anal. Calcd. C₄H₉NO₃: C, 40.33; H, 7.62; N, 11.76. Found: C, 40.23; H, 7.80; N, 12.00.

謝辞 終わりに、この発表の機会を与えて下さいました小野薬品工業株式会社社長 小野順造氏ならびに中央研究所所長 山本勝美氏に深く感謝致します。また NMR 測定, Mass 測定を実施頂いた当中央研究所 石原敦信氏および高岡 茂氏に感謝致します。