

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4617114号  
(P4617114)

(45) 発行日 平成23年1月19日(2011.1.19)

(24) 登録日 平成22年10月29日(2010.10.29)

(51) Int. Cl. F I  
 C O 7 C 239/20 (2006.01) C O 7 C 239/20  
 C O 7 D 211/74 (2006.01) C O 7 D 211/74  
 C O 7 D 309/30 (2006.01) C O 7 D 309/30 C  
 C O 7 D 317/72 (2006.01) C O 7 D 317/72  
 C O 7 D 335/02 (2006.01) C O 7 D 335/02

請求項の数 7 (全 33 頁) 最終頁に続く

|              |                              |           |                             |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2004-235479 (P2004-235479) | (73) 特許権者 | 803000115                   |
| (22) 出願日     | 平成16年8月12日 (2004. 8. 12)     |           | 学校法人東京理科大学                  |
| (65) 公開番号    | 特開2006-8649 (P2006-8649A)    |           | 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地             |
| (43) 公開日     | 平成18年1月12日 (2006. 1. 12)     | (74) 代理人  | 100079049                   |
| 審査請求日        | 平成19年8月9日 (2007. 8. 9)       |           | 弁理士 中島 淳                    |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2003-300367 (P2003-300367) | (74) 代理人  | 100084995                   |
| (32) 優先日     | 平成15年8月25日 (2003. 8. 25)     |           | 弁理士 加藤 和詳                   |
| (33) 優先権主張国  | 日本国 (JP)                     | (74) 代理人  | 100085279                   |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2004-153944 (P2004-153944) |           | 弁理士 西元 勝一                   |
| (32) 優先日     | 平成16年5月24日 (2004. 5. 24)     | (74) 代理人  | 100099025                   |
| (33) 優先権主張国  | 日本国 (JP)                     |           | 弁理士 福田 浩志                   |
|              |                              | (72) 発明者  | 林 雄二郎                       |
|              |                              |           | 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内 |

最終頁に続く

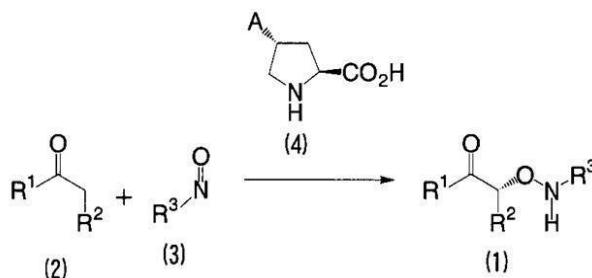
(54) 【発明の名称】 光学活性  $\alpha$ -アミノオキシケトン誘導体及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1)で表される光学活性  $\alpha$ -アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【化1】



[式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  が一緒になって、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シリルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよい、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン

、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン又はチアシクロヘキサンを全体として形成してもよい。 R<sup>3</sup>は、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基又はハロゲン原子を置換基として有していてもよい、アリール基、ヘテロ環基、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示す。 Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基又は、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基を示す。 ]

【請求項 2】

一般式(4)中、Aが、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基である請求項1記載の製造方法。

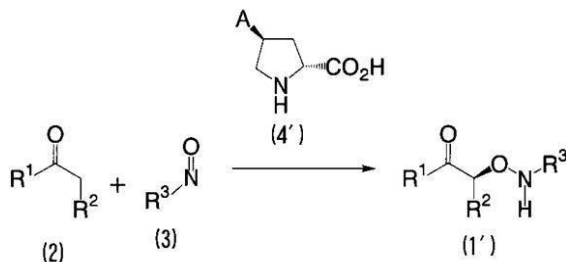
【請求項 3】

一般式中、Aが、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基又はトリイソプロピルシリルオキシ基である請求項1記載の製造方法。

【請求項 4】

下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1')で表される光学活性-アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【化 2】



[ 式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シリルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよい、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン又はチアシクロヘキサンを全体として形成してもよい。 R<sup>3</sup>は、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基又はハロゲン原子を置換基として有していてもよい、アリール基、ヘテロ環基、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示す。 Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基又は、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基を示す。 ]

【請求項 5】

一般式(4')中、Aが、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基である請求項4記載の製造方法。

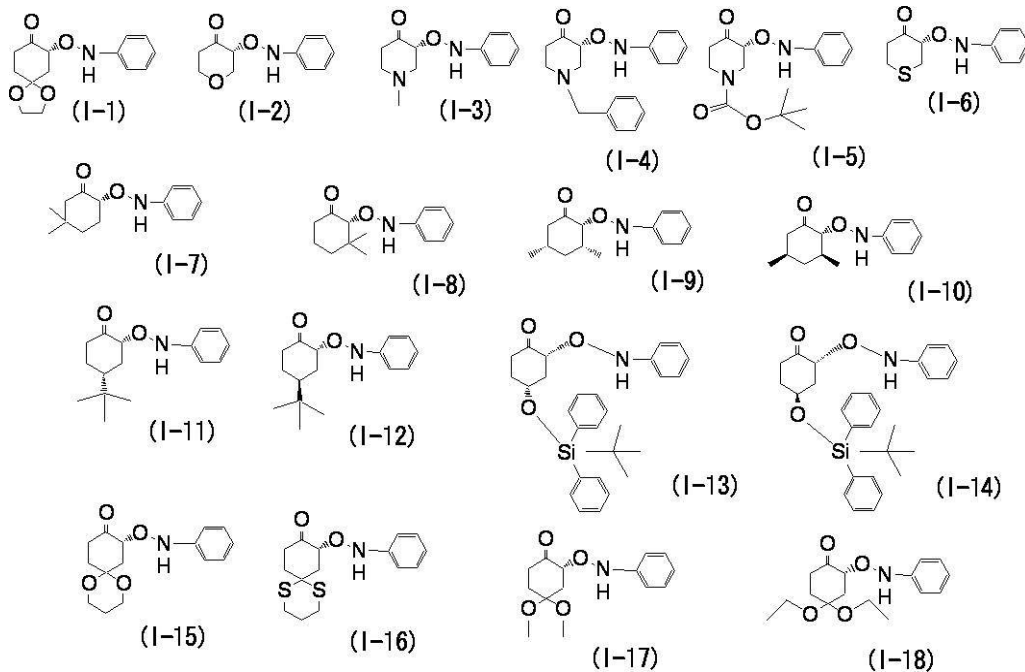
【請求項 6】

一般式中、Aが、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基又はトリイソプロピルシリルオキシ基である請求項4記載の製造方法。

【請求項 7】

下記のいずれかで表される光学活性-アミノオキシケトン誘導体又はその鏡像異性体

## 【化3】



10

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

医薬、農薬等に有用な  $\alpha$ -ヒドロキシケトンに容易に変換し得る  $\alpha$ -アミノオキシケトン誘導体及びこれが高い収率、高いエナンチオ選択性で得られる製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来、 $\alpha$ -ヒドロキシケトンは、ケトンを一旦対応するエノラート又はその等価体に変換後、ジアステレオ選択的な反応、又はエナンチオ選択的な反応によって合成されてきた（非特許文献1参照）。

このような方法の例としては、ケトンをリチウムエノラートに導いたのち、酸化剤として光学活性なオキサジリジンを作用させる方法（特許文献2～8参照）、不斉触媒反応として、ケトンを経ルエーテルに変換後、不斉ジヒドロキシル化を行なう方法（非特許文献9～10参照）、更に不斉エポキシ化を行なう手法（非特許文献10～14）が知られている。

30

上述の通り、これらの方法ではケトンを経るエノラート又はエノラート等価体に変換する必要があり、また、触媒的不斉酸化反応では高い不斉収率が達成される基質が限られているという問題点があった。さらに、不斉触媒反応では環境に有害な金属塩を用いる必要があるといった問題もあった。

## 【0003】

最近ケトンを経るエノラートに変換後、光学活性な活性化剤を触媒量用いるニトロソベンゼンを用いた不斉触媒化反応による  $\alpha$ -アミノオキシケトンの合成法が報告された（非特許文献15）。

40

$\alpha$ -アミノオキシケトンは、容易に  $\alpha$ -ヒドロキシケトンに変換できるため、この手法は、有用な  $\alpha$ -ヒドロキシケトン合成法の一部となる。

しかし、この方法では、光学活性な触媒は、少量ですむものの、ケトンを経るエノラートに変換しなくてはならない点、スズ化合物に毒性がある点、用いる不斉をBINAPとAgOTfから調製しなくてはならない点等の問題があった。

## 【0004】

かように、入手容易な不斉源を活性化剤とした不斉触媒反応によるケトンから直接光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシケトンを製造する優れた方法はなかった。また、実用に耐える高い収

50

率、不斉収率で進行する製造法もなかった。すなわち、これまでケトンから光学活性ヒドロキシケトンへの効率的な製造方法は無かった。

【非特許文献 1】 Zhou, P.; Chen, B. C.; Davis, F. A. "Asymmetric Oxidation Reactions", Katsuki, T., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2001; p 128)

【非特許文献 2】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Chen, B. C. Chem. Rev. 1992, 92, 919)

【非特許文献 3】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Haque, M. S. J. Org. Chem. 1986, 51, 4083)

【非特許文献 4】 チェンら (Chen, B. C.; Weismiller, M. C.; Davis, F. A.; Boschelli, D.; Empfield, J. R.; Smith, A. B. Tetrahedron 1991, 47, 173)

【非特許文献 5】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Kumar, A. J. Org. Chem. 1992, 57, 3337)

【非特許文献 6】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Weismiller, M. C.; Murphy, C. K.; Reddy, R. T.; Chen, B. C. J. Org. Chem. 1992, 57, 7274)

10

【非特許文献 7】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Kumar, A.; Reddy, R. T.; Rajarathnam, E.; Chen, B. C.; Wade, P. A.; Shah, S. W. J. Org. Chem. 1993, 58, 7591)

【非特許文献 8】 ディヴィスら (Davis, F. A.; Clark, C.; Kumar, A.; Chen, B. C. J. Org. Chem. 1994, 59, 1184)

【非特許文献 9】 ハシヤマら (Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8463)

【非特許文献 10】 ハシヤマら (Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)

【非特許文献 11】 フクダら (Fukuda, T.; Katsuki, T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4389)

20

【非特許文献 12】 アダムら (Adam, W.; Rainer, T. F.; Stegmann, V. R.; Saha-Moller, C. R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 708)

【非特許文献 13】 ジュら (Zhu, Y.; Yu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7819)

【非特許文献 14】 アダムら (Adam, W.; Fell, R. T.; Saha-Moller, C. R.; Zhao, C-G. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397)

【非特許文献 15】 モミヤマら (Momiya, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

従って、本発明の目的は、上記問題点がなく、ケトンから光学活性 - アミノオキシケトンを工業的に有利に製造する方法を提供し、ひいては ヒドロキシケトンを効率的に得ることにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

斯かる実状に鑑み、本発明者は鋭意研究を行った結果、下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物をプロリン又は特定のプロリン誘導体の存在下反応させることにより、高収率、高エナンチオ選択的に - アミノオキシケトンが得られることを見出し本発明を完成した。

40

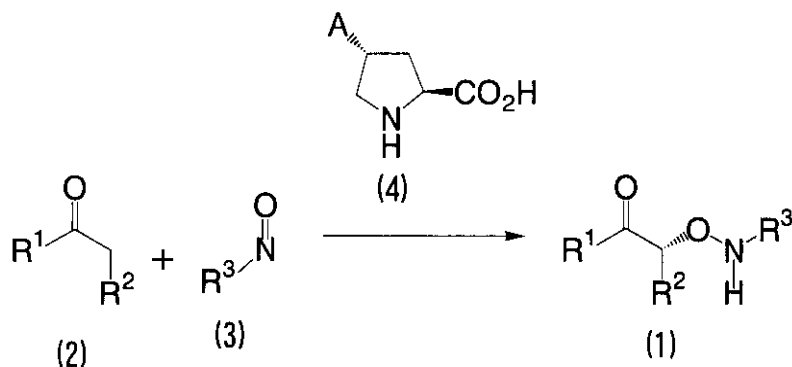
すなわち、本発明は、次の方法を提供するものである。

【0007】

< 1 > 下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1)で表される光学活性 - アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【0008】

## 【化1】



10

## 【0009】

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シリルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよい、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン又はチアシクロヘキサンを全体として形成してもよい。R<sup>3</sup>は、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基又はハロゲン原子を置換基として有していてもよい、アリール基、ヘテロ環基、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示す。Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基又は、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基を示す。]

20

## 【0010】

<2> 一般式(4)中、Aがアルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基である<1>記載の製造方法。

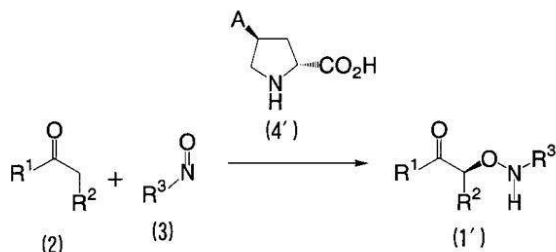
<3> 一般式中、Aが、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基又はトリイソプロピルシリルオキシ基である<1>記載の製造方法。

## 【0011】

<4> 下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロ化合物を一般式(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1')で表される光学活性-アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

30

## 【化2】



40

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シリルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリール基又はヘテロ環基を置換基として有していてもよい、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン又はチアシクロヘキサンを全体として形

50

成してもよい。R<sup>3</sup>は、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基又はハロゲン原子を置換基として有していてもよい、アリール基、ヘテロ環基、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示す。 Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基又は、アルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基を示す。]

## 【0012】

<5> 一般式(4')中、Aがアルキル基、アリール基若しくはアルケニル基を置換基として有していてもよいシリルオキシ基である<4>記載の製造方法。

<6> 一般式中、Aが、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基又はトリイソプロピルシリルオキシ基である<4>記載の製造方法。

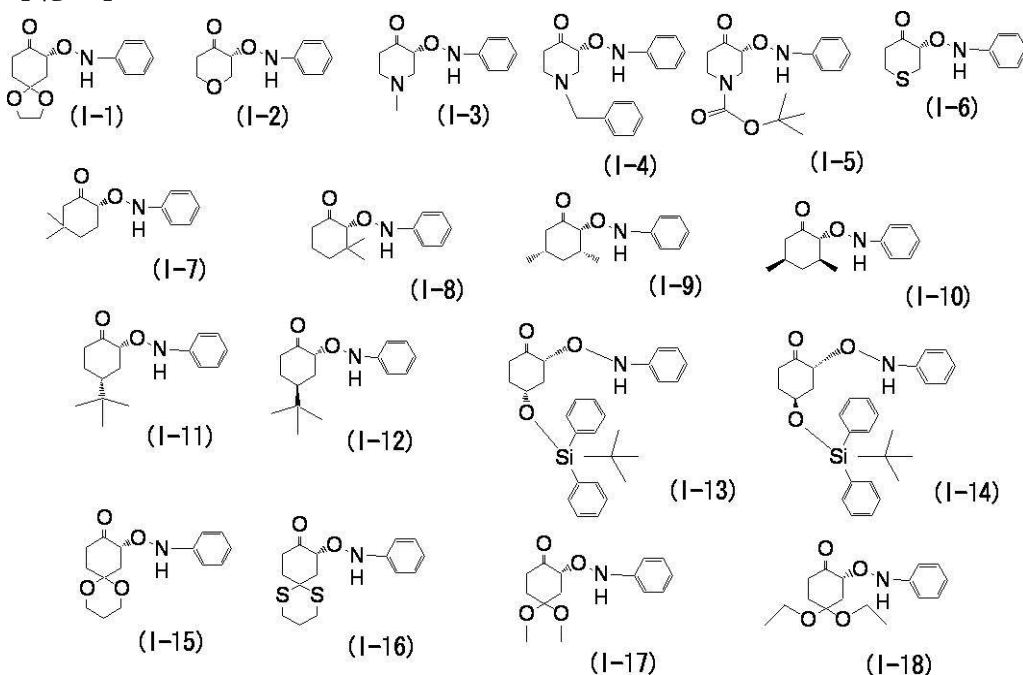
10

## 【0013】

<7> 下記のいずれかで表される光学活性 -アミノオキシケトン誘導体又はその鏡像異性体。

## 【0016】

## 【化4】



20

30

## 【発明の効果】

## 【0017】

本発明によれば、高収率、高エナンチオ選択的に -アミノオキシケトンが得られる。

触媒がプロリンである場合、プロリンは安価であるという特長を有する。また、用いる触媒がプロリン誘導体、特に後述するスーパープロリンである場合、プロリンに比べ、一挙に高い収率で、また、高いエナンチオ選択性で対応する -アミノオキシケトンを短時間で製造することができる。

40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0018】

本発明の -アミノオキシケトンの製造方法は、上記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする。

## 【0019】

まず、原料化合物について説明する。

<一般式(2)で表されるケトン>

一般式(2)中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で示されるアルキル基は、炭素数が1~20のものが好ましく、特に炭素数1~5程度のものが好ましい。具体的には、例えば、メチル基、エチル

50

基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、n-オクチル基、2-エチルヘキシル基、t-オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、2-ヘキシルデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基等が挙げられる。アルキル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、下記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

【0020】

ここで、アリール基としては、置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル基等が挙げられる。

また、ヘテロ環基のヘテロ環としては、ピペリジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ジオキサラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ジオキサン、ジチアン、モルホリン、アゼピン、オキセピン、チエピン等が挙げられる。

アリール基及びヘテロ環基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子）等が挙げられる。

【0021】

一般式(2)中、 $R^1$ 及び $R^2$ で示されるアルケニル基は、炭素数が2~20のものが好ましく、特に炭素数2~5程度のものが好ましい。アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基等のプロペニル基、ブチリル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基、ヘプタデセニル基、オクタデセニル基、ノナデセニル基、イコセニル基等が挙げられる。アルケニル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

【0022】

また、アルキニル基としては炭素数2~20のものが好ましく、特に2~5のものがこのましい。

【0023】

一般式(2)で表されるケトンは、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって環を形成していてもよい。このような環としてはシクロヘキサン、シクロペンタン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン、チアシクロヘキサンなどが挙げられる。これらの環はさらに置換基を有していてもよく、このような置換基としては上記のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

【0024】

一般式(2)で表されるケトンの具体例としては、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、ジメチルシクロヘキサノン、1,4-シクロヘキサンジオン モノ-エチレンケタール、テトラヒドロピラン-4-オン、ピペリジノン、3-ペンタノン、テトラヒドロチオピラン-4-オン、3,3-ジメチルシクロヘキサノン、シス-3,5-ジメチルシクロヘキサノン、3-メチルシクロヘキサノン、3-フェニルシクロヘキサノン、4-tert-ブチルシクロヘキサノン、4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、2-ブタノン、1,5-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカ-9-オン、1,5-ジチアスピロ[5.5]ウンデカ-9-オン、4,4-ジメトキシシクロヘキサノン、4,4-ジエトキシシクロヘキサノン等が挙げられる。

【0025】

<一般式(3)で表されるニトロソ化合物>

一般式(3)中、 $R^3$ で示されるアリール基としては、置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル基等が挙げられるが、フェニル基が好ましい。

【0026】

一般式(3)中、 $R^3$ で示されるヘテロ環基のヘテロ環としては、ピペリジン、フラン、

10

20

30

40

50

チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ジオキサラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ジオキサン、ジチアン、モルホリン、アゼピン、オキセピン、チエピン等が挙げられる。

アリール基及びヘテロ環基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子）等が挙げられる。

【0027】

一般式(3)中、 $R^3$ で示されるアルキル基は、炭素数が1~20のものが好ましく、特に炭素数1~5程度のものが好ましい。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、*t*-オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、2-ヘキシルデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基等が挙げられる。アルキル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

10

【0028】

一般式(3)中、 $R^3$ で示されるアルケニル基は、炭素数が2~20のものが好ましく、特に炭素数2~5程度のものが好ましい。アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基等のプロペニル基、ブチリル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基、ヘプタデセニル基、オクタデセニル基、ノナデセニル基、イコセニル基等が挙げられる。アルケニル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

20

【0029】

また、 $R^3$ で示されるアルキニル基としては炭素数2~20のものが好ましく、特に2~5のものが好ましい。

【0030】

一般式(3)で表されるニトロソ化合物としては、ニトロソベンゼンが好ましい。

30

【0031】

<一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体>

本発明では、不斉触媒として、一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体を用いる。

一般式(4)及び(4')中、Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリルオキシ基を示す。ここで、アルコキシ基としては、炭素数1~5のもの、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。また、アリールオキシ基としては、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。アシルオキシ基としてはアセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。シリルオキシ基の置換基としては、アルキル基、アリール基、アルケニル基等が挙げられる。Aがメトキシ基のものは、ローダらの文献(Roda, Aldo; Cerre, Carolina; Manetta, Anna C.; Cainelli, Gianfranco; Ronchi, Achille Umani; Panunzio, Mauro. Journal of Medicinal Chemistry (1996), 39(11), 2270-6.)に記載があり、Aがベンゾイルオキシ基のものは、パーニらの文献(Perni, Robert B.; Britt, Shawn D.; Court, John C.; Courtney, Lawrence F.; Deininger, David D.; Farmer, Luc J.; Gates, Cynthia A.; Harbeson, Scott L.; Kim, Joseph L.; Landro, James A.; Levin, Rhonda B.; Luong, Yu-Ping; O'Malley, Ethan T.; Pitlik, Janos; Rao, B. Govinda; Schairer, Wayne C.; Thomson, John A.; Tung, Roger D.; Van Drie, John H.; Wei, Yunyi. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(22), 4059-4063.)に記載がある。

40

50



Aとしては、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基が好ましく、特にtert-ブチルジメチルシリルオキシ基（この基を有するプロリンを「スーパープロリン」ということがある）が好ましい。これは、Aが水素原子のもの（プロリン）に比べ、遥かに短時間で反応が完結し、かつ不斉収率も非常に高い。なお、スーパープロリンは公知（H. Ohtake, Y. Imada, S-I. Murahashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 2737.）である。

## 【0032】

<反応条件>

まず、下記一般式（2）で表されるケトンとプロリン又はプロリン誘導体（4）〔（4'）も同様に反応が進むので、ここでは、（4）は（4'）含むものとする〕を有機溶媒に溶解して溶液を調製する。ここでプロリン又はプロリン誘導体（4）は、ニトロソ化合物（3）に対して0.01～1当量用いることが好ましく、特に0.1～0.3当量用いることが好ましい。ここで用いる有機溶媒としては、DMF、DMSO、CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>、NMP（N-メチル-ピロリジノン）、CH<sub>3</sub>CN、CHCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、等の極性溶媒が好ましいが、これらに限定されない。

得られた、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体（4）の溶液は、-50 から25、好ましくは-10から10 に冷却することが好ましく、次の反応時この温度を保つことが好ましい。

ケトンはニトロソ化合物に対し、1～5当量とすることが好ましく、特に2～3当量とすることが好ましい。

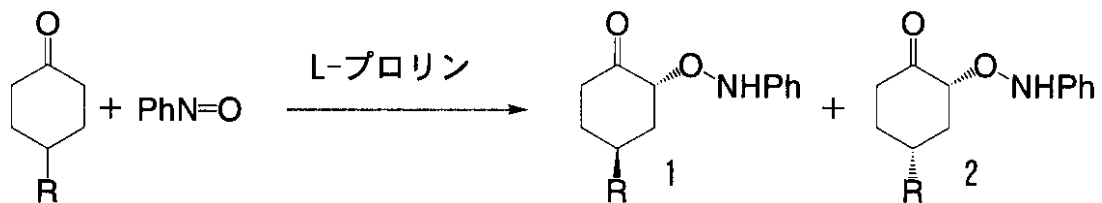
次いで、一般式（3）で表されるニトロソ化合物を上記溶媒に溶かし、これを、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体（4）の溶媒に除除に加える。

ニトロソ化合物溶液を、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体（4）の溶液に添加する時間は、1分から24時間とすることが好ましく、特に、3～12時間が好ましい。上述のスーパープロリンの場合は、5分～5時間が好ましい。この後も上記温度に保ちつつ10分から1時間攪拌することにより、 $\alpha$ -アミノオキシケトンが得られる。

この反応において、L-プロリンを用いると  $\alpha$ -アミノオキシケトンは（R）体が主生成物となり、D-プロリンを用いると  $\alpha$ -アミノオキシケトンは（S）体が主生成物となる。L-プロリンを用いた場合の一例を次に示す。

## 【0033】

【化5】



## 【0034】

【表1】

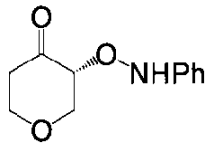
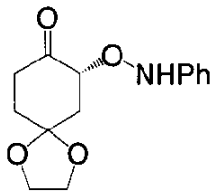
|                         | 収率/% |    | Ee/% |    |
|-------------------------|------|----|------|----|
|                         | 1    | 2  | 1    | 2  |
| R                       |      |    |      |    |
| t-Bu                    | 32   | 32 | >99  | 94 |
| OSi-t-BuPh <sub>2</sub> | 47   | 24 | >99  | 96 |

## 【0035】

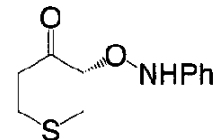
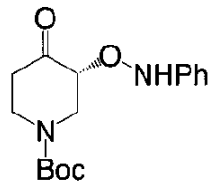
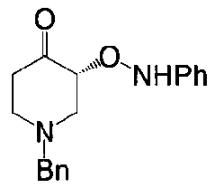
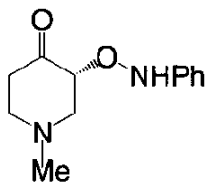
本発明方法で得られた  $\alpha$ -アミノオキシケトンの内、以下の化合物及びこれらの鏡像異性体は新規化合物であり、医薬、農薬等に有用な  $\alpha$ -ヒドロキシケトンに容易に変換し得る合成中間体として有用である。

【0036】

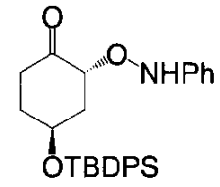
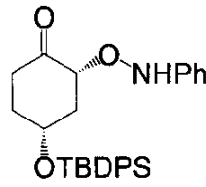
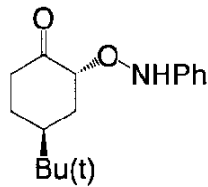
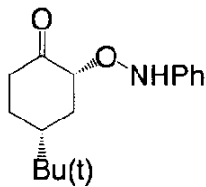
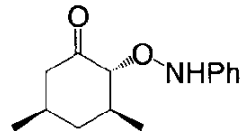
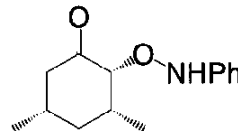
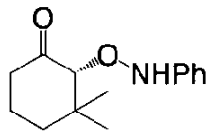
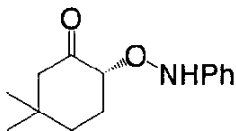
【化6】



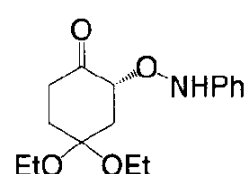
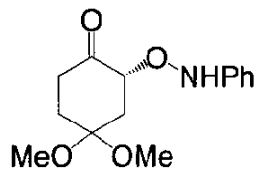
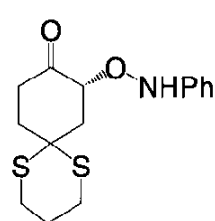
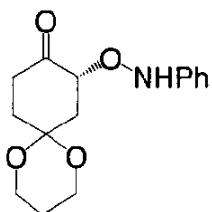
10



20



30



40

【実施例】

【0037】

以下に実施例に基づき本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0038】

実施例 1 (表 2, No. 1)

50

シクロヘキサノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.18 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を5.5時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを79%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

(R)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd, J=11.6, 6.2 Hz), 6.82 (3H, t, J= 8.1Hz), 7.12 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.71(1H, s);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148.0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027 cm<sup>-1</sup>;

HRMS(FAB): 計算値 [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+119 (c = 0.84, CHCl<sub>3</sub>).

エナンチオマー過剰率はキラルパック(Chiralpak) AD-H カラム(40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =34.3 分, マイナー エナンチオマー tr =28.1 分。

【0039】

実施例2(表2, No. 3)

1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレンケタール(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン96%、>99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0040】

(R)-7-アニリノオキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.88-2.04 (2H, m), 2.16 (1H, t, J= 12.8 Hz), 2.36-2.46 (2H, m), 2.62 (1H, dt, J=14.0,6.8 Hz), 4.38-4.21(4H, m), 4.60 (1H, dd, J=12.9, 6.5 Hz), 6.87 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.90 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.20 (2H, t, J=7.2 Hz);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 34.9, 36.0,39.7, 64.8, 64.9, 82.7, 107.6, 114.5, 122.2, 128.9, 148.0, 208.6;

IR (neat): 2960, 2888, 1728, 1602, 1494, 1305, 1122, 1052 cm<sup>-1</sup>;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>18</sup>+78.7 (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>);

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]: 263.1158, 実測値: 263.1172.

エナンチオマー過剰率はキラルパック(Chiralpak) OD-H カラム(10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。0.5 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =26.5 分, マイナー エナンチオマー tr =29.1 分。

【0041】

実施例3(表2, No. 4)

4,4-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン87%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0042】

10

20

30

40

50

## (R)-2-アニリノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1H, ddd,  $J=12.7, 6.4, 3.2$  Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt,  $J=14.1, 6.5$  Hz), 4.38 (1H, dd,  $J=12.9, 6.4$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.81 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.13 (2H, t,  $J=8.1$  Hz);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148.1, 210.3;

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{19} +85.7$  ( $c=0.33, \text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 9.1$ 分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 12.2$ 分。

【0043】

実施例4(表2, No. 5)

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを経験的に55%、96% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0044】

## (R)-3-アニリノオキシテトラヒドロ-ピラン-4-オン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.53 (1H, dt,  $J=14.3, 2.9$  Hz), 2.59-2.68 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 6.86 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.91 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.20 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.68 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 42.3, 68.1, 70.1, 83.5, 114.8, 122.6, 128.9, 147.7, 205.1;

IR (KBr): 2969, 2923, 2861, 2364, 1724, 1600, 1494, 1205, 1107, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{20} +47.5$  ( $c=0.13, \text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ]: 207.0895, 実測値: 207.0925.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 18.6$ 分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 23.7$ 分。

【0045】

実施例5(表2, No. 6)

1-メチル-4-ピペリジノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのニトロメタン溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のニトロメタン溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを経験的に45%、99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0046】

## (R)-3-アニリノオキシ-1-メチルピペリジン-4-オン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.36-2.41 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54-2.64 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.31 (1H, dddd,  $J=6.4, 2.4, 2.4, 2.4$  Hz), 4.49 (1H, dd,  $J=10.5, 6.4$  Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.69 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 40.5, 45.6, 55.8, 59.4, 83.6, 115.0, 122.8, 129.3, 148.3, 207.6

10

20

30

40

50

IR (neat): 2948, 2852, 2798, 1727, 1600, 1494, 1143, 1060, 904, 779, 754, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2]$ : 220.1211, 実測値: 220.1248.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r$  =14.2分, マイナー エナンチオマー  $t_r$  =17.4分.

【0047】

実施例6(表1, No. 1)

4-tert-ブチルシクロヘキサノン(2.2 mmol)、L-プロリン(0.18 mmol)を8.1 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(1.80 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)を20時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィにより精製し、(2R,4R)- $\alpha$ -アミノオキシケトンと(2R,4S)- $\alpha$ -アミノオキシケトンを混合物として得る。64%、NMRによる分析から、(2R,4R)- (2R,4S)-体それぞれの収率は32%、32%である。一部を取り、薄層クロマトグラフィを数回繰り返し替えし、(2R,4R)- (2R,4S)-体を分離した。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0048】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (9H, s), 1.31 (1H, dddd,  $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$  Hz), 1.45-1.62 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24 (1H, dd,  $J=13.7, 5.9$  Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 4.30 (1H, dd,  $J=12.5, 6.0$  Hz), 6.78-6.85 (3H, m), 7.13 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 7.76 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 27.6, 32.5, 33.6, 39.7, 45.9, 85.8, 114.5, 122.0, 128.9, 148.1, 210.2;

IR (neat): 2960, 2869, 1728, 1602, 1494, 1367, 1097, 742, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{19}$ -11.8 ( $c = 0.87, \text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2]$ : 261.1729, 実測値: 261.1729.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r$  =10.2分, マイナー エナンチオマー  $t_r$  =11.0分.

【0049】

(2R, 4S)-2-アニリノオキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (9H, s), 1.40 (1H, dddd,  $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$  Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.75 (1H, tt,  $J=12.2, 3.5$  Hz), 1.93-2.01 (1H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 2.63 (1H, dt,  $J=13.9, 6.0$  Hz), 4.11 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.85 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 27.3, 32.2, 32.3, 38.0, 41.3, 84.7, 114.9, 122.6, 128.8, 147.8, 211.6;

IR (neat): 2960, 2869, 1724, 1673, 1602, 1494, 1367, 1083, 748  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{23}$ -53.0 ( $c = 0.62, \text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2]$ : 261.1729, 実測値: 261.1720.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (100:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r$  =11.1分, マイナー エナンチオマー  $t_r$  =12.5分.

【0050】

実施例7(表1, No. 2)

4-tert-ブチルジブフェニルシリルオキシシクロヘキサノン(2.2 mmol)、L-プロリン(0.18 mmol)を8.1 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(1.80

mmol)のDMF溶液(2.7 mL)を20時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分撹拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-*trans*-2-アミノオキシケトンと(2R,4S)-*trans*-2-アミノオキシケトンを混合物として得る。71%、NMRによる分析から、(2R,4R)-*trans*-(2R,4S)-*trans*-体それぞれの収率は47%、24%である。一部を取り、薄層クロマトグラフィーを数回繰り替えし、(2R,4R)-*trans*-(2R,4S)-*trans*-体を分離した。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0051】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン 10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (9H, s), 1.58 (1H, t, J=12.7 Hz), 1.70 (1H, J=12.9 Hz), 1.87-1.96 (1H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.84 (1H, dt, Jd=6.0, Jt=13.8 Hz), 4.23 (1H, brs), 4.81 (1H, dd, J=12.6, 6.2 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.83 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.13 (2H, t, J=6.9 Hz), 7.32 (6H, m), 7.57 (4H, dd, J=15.4, 7.8 Hz), 7.69 (1H, s);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 19.2, 27.0, 34.1, 35.7, 39.2, 67.5, 82.4, 114.5, 122.1, 127.8, 128.9, 130.0, 133.5, 135.6, 148.1, 209.9;

IR (neat): 2956, 2931, 1725, 1602, 1494, 1427, 1112, 1076, 821, 701 cm<sup>-1</sup>;

[α]<sub>D</sub><sup>18</sup> +18.2 (c=0.231, CHCl<sub>3</sub>);

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si]: 459.2230, 実測値: 459.2273. 20

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =6.6分, マイナー エナンチオマー tr =7.3分.

【0052】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (9H, s), 1.87-1.95 (1H, m), 2.00 (1H, dt, J=12.5, 10.7 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.81 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.93 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.22 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.39-7.46 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m), 7.53 (1H, brs);

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> +57.8 (c=1.18, CHCl<sub>3</sub>); 30

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si]: 459.2230, 実測値: 459.2263.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =10.3分, マイナー エナンチオマー tr =11.3分.

【0053】

実施例8 (表 3, エントリー 1, 触媒10mol% 温度-20 )

プロリン(0.06 mmol)のCH<sub>3</sub>CN溶液(3.0mL)にプロパノール(1.8 mmol)とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を-20 で加え、同温度で24時間撹拌する。i-PrOH(1.0 mL)、NaBH<sub>4</sub>(3 mmol)を加え、10分撹拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、*trans*-2-アミノアルコールを定量的に、99% eeで得る。 40

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0054】

(R)-2-アニリノキシプロパノール

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.34 (1H, brs), 3.72 (1H, dd, J=12.0, 6.6 Hz), 3.80 (1H, dd, J=12.0, 2.9 Hz), 4.09-4.13 (1H, m), 6.94-6.99 (3H, m), 7.23-7.28 (2H, m);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 15.3, 65.9, 80.0, 114.4, 122.0, 128.9, 148.5;

IR (KBr): 3270, 2929, 1600, 1492, 1062, 761, 669 cm<sup>-1</sup>; 50

$[\alpha]_D^{21} +1.8$  ( $c=0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee;

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2]$ : 167.0946, 実測値: 167.0908;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 10.3$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 9.3$  分。

【 0 0 5 5 】

実施例9 (表 3, エントリー 2, 触媒10mol% 温度-20 )

プロリン(0.06 mmol)の  $\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液 (3.0mL) にブタナール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を-20 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 $\text{NaBH}_4$ (3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチル

10

で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノアルコールを88%の収率で、98% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 5 6 】

(R)-2-アニリノキシブタノール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.51-1.58 (1H, m), 1.65-1.70 (1 H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 6.92-6.96 (3H, m), 7.23 (2H, t,  $J=7.6$  Hz);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.1, 22.9, 64.8, 85.2, 114.8, 122.4, 128.9, 148.4;

20

IR (KBr): 3409, 3274, 2879, 1602, 1457, 1122, 1052, 896, 767  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{16} +24.6$  ( $c=0.74$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2]$ : 181.1103, 実測値: 181.1128;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 11.0$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 9.9$  分。

【 0 0 5 7 】

実施例10 (表 3, エントリー 3, 触媒30mol% 温度-20 )

プロリン(0.18 mmol)の  $\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液 (3.0mL) にペンタナール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を-20 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 $\text{NaBH}_4$ (3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノアルコールを81%の収率で、98% eeで得る。

30

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 5 8 】

(R)-2-アニリノキシペンタノール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (3H, m), 1.3-1.49 (3H, m), 1.58-1.67 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.0, 6.3$  Hz), 3.80 (1H, dd,  $J=12.0, 2.6$  Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 6.90-6.96 (3H, m), 7.19-7.23 (2H, m);

40

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.1, 18.9, 32.0, 65.0, 83.7, 114.7, 122.3, 128.9, 148.4;

4;

IR (KBr): 3400, 3282, 2958, 2933, 2873, 1602, 1494, 1465, 1124, 1027, 896, 775  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{16} +24.2$  ( $c=0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee;

HRMS (FAB): 計算値  $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2]$ : 195.1259, 実測値: 195.1247;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 10.3$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 9.3$  分。

【 0 0 5 9 】

50

実施例11 (表 3, エントリー 4, 触媒30mol% 温度0 )

プロリン(0.18 mmol)の CH<sub>3</sub>CN溶液 (3.0mL) に3-メチルブタナール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を0 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、NaBH<sub>4</sub>(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノアルコールを77%の収率で、97% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 6 0 】

(R)-3-メチル-2-アニリノキシブタノール

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.99-2.04 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.81-3.86 (2H, m), 6.95 -7.01(3H, m), 7.23-7.28 (2H, m);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 19.0, 19.2, 29.2, 64.2, 89.0, 115.5, 123.0, 129.4, 148.7;

IR (KBr): 3397, 3272, 2962, 2933, 2875, 1602, 1494, 1469, 1051, 1025, 898, 742, 692 cm<sup>-1</sup>;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>16</sup> +35.8 (c=0.42, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]: 195.1259, 実測値: 195.1280;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキササン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =9.4 分, マイナー エナンチオマー tr =8.4 分。

20

【 0 0 6 1 】

実施例12 (表 3, エントリー 5, 触媒30mol% 温度0 )

プロリン(0.18 mmol)の CH<sub>3</sub>CN溶液 (3.0mL) に3-フェニルプロパノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を0 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、NaBH<sub>4</sub>(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノアルコールを72%の収率で、99% eeで得る。

30

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 6 2 】

(R)-3-フェニル-2-アニリノキシプロパノール

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (1H, brs), 2.77 (1H, dd, J=13.7, 6.9 Hz), 2.95 (1H, dd, J=13.7, 6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J=11.8, 5.8Hz), 3.77 (1H, d, J=11.8 Hz), 4.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.86 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.10 -7.23 (7H, m);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 36.5, 64.2, 85.0, 114.8, 122.5, 126.5, 128.5, 128.9, 129.4, 137.8, 148.3;

IR (KBr): 3390, 3280, 1600, 1494, 1454, 1240, 1083, 1070, 1029, 898, 767, 744, 694 cm<sup>-1</sup>;

40

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>16</sup> +63.3 (c=0.71, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]: 243.1259, 実測値: 243.1228;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキササン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =16.4 分, マイナー エナンチオマー tr =13.6 分。

【 0 0 6 3 】

実施例13 (表 3, エントリー 6, 触媒30mol% 温度-20 )

プロリン(0.18 mmol)の CH<sub>3</sub>CN溶液 (3.0mL) にフェニルアセトアルデヒド (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を-20 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0

50



mL)、NaBH<sub>4</sub>(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノアルコールを62%の収率で、99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0064】

(R)-2-フェニル-2-アニリノキシエタノール

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.52 (1H, brs), 3.77 (1H, dd, J=12.2, 3.3 Hz), 3.93 (1H, dd, J=12.2, 8.1 Hz), 4.97 (1H, dd, J=8.1, 3.3 Hz), 6.92-6.95 (4H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.31-7.38 (5H, m);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 63.3, 86.5, 115.0, 122.5, 127.1, 128.4, 128.7, 129.0, 137.8, 147.9;

IR (KBr): 3272, 3031, 2921, 1600, 1494, 1454, 1309, 1072, 1027, 896, 759 cm<sup>-1</sup>;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup> -126.5 (c=0.52, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]: 229.1103, 実測値: 229.1111;

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 10.5 分, マイナー エナンチオマー tr = 11.6分。

【0065】

表4の実施例

【0066】

実施例14 (表 4, エントリー 1)

3,3-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)とプロリン(0.06 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を0℃で38時間かけて加え、同温度で0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを43%の収率で、99% eeで得る。ジアステレオマ - 比は88 : 12である。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0067】

(R)-2-アニリノキシ-5,5-ジメチルシクロヘキサノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 1.63-, 1.96 (2H, m), 1.96 (1H, dq, J=12.7, 4.8 Hz), 2.21 (1H, dt, J=13.1, 2.5Hz), 2.25-2.31 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J= 12.1, 7.1 Hz), 6.89-6.94 (3H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.77 (1H, brs);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 25.4, 27.8, 31.2, 36.6, 36.8, 53.5, 85.6, 114.5, 122.1, 128.9, 148.1, 209.5;

IR (KBr): 2960, 2923, 1718, 1602, 1496, 1103, 1079, 794, 757, 692 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>]: 233.1473, 実測値: 233.1395;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +132.1 (c = 0.43, CHCl<sub>3</sub>);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 17.7 分, マイナー エナンチオマー tr = 14.6 分。

【0068】

実施例15 (表 4, エントリー 2)

シス-3,5-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)とプロリン(0.06 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を0℃で26時間かけて加え、同温度で0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシ

10

20

30

40

50

ケトンを60%の収率で、99% eeで得る。ジアステレオマ - 比は70 : 30である。  
光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

## 【 0 0 6 9 】

(2R,3R,5S)-2-アニリノキシ-3,5-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.04 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.21 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.53-1.59 (2H, m), 1.77-1.96 (2H, m), 2.22 (1H, dd,  $J=12.5, 3.9$  Hz), 2.52 (1H, t,  $J=12.5$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.90-6.98 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.6, 19.1, 22.3, 34.3, 37.6, 38.5, 45.5, 89.8, 114.9, 122.6, 128.9, 147.9, 211.4 ;

IR (KBr): 3268, 2960, 2927, 1716, 1494, 1455, 1284, 769, 738, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ]: 233.1416, 実測値: 233.1431;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +48.1$  ( $c = 0.57, \text{CHCl}_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。 , 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_{\text{r}} = 10.7$  分, マイナー エナンチオマー  $t_{\text{r}} = 9.8$  分。

絶対立体配置は13aに $\text{NaBH}_4$ を作用させることにより得られるジオールから(1S,2R,3R,5S)-1,2-ビス(p-プロモベンゾイルオキシ)-3,5-ジメチルシクロヘキサノンに導き、そのCD-キラリティー法(CD-chirality method)により決定した。

## 【 0 0 7 0 】

(2R,3S,5R)-2-アニリノキシ-3,5-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.02 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.86-2.02 (4H, m), 2.09 (1H, t,  $J=13.0$  Hz), 2.38-2.42 (1H, m), 4.05 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 6.90-6.94 (3H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.95 (1H, brs);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 19.5, 22.0, 33.5, 37.8, 41.8, 48.6, 91.2, 114.6, 122.0, 128.9, 148.2, 209.4;

IR (KBr): 3307, 2954, 1720, 1602, 1496, 1097, 887, 761, 738, 694, 582, 501  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ]: 233.2416, 実測値: 233.1400;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +183.6$  ( $c = 0.36, \text{CHCl}_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_{\text{r}} = 31.1$  分, マイナー エナンチオマー  $t_{\text{r}} = 15.3$  分。

絶対立体配置は13bに $\text{NaBH}_4$ を作用させることにより得られるジオールから(1S,2R,3S,5R)-1,2-ビス(p-プロモベンゾイルオキシ)-3,5-ジメチルシクロヘキサノンに導き、そのCD-キラリティー法(CD-chirality method)により決定した。

## 【 0 0 7 1 】

実施例16 (表 4, エントリー 4)

3-フェニルシクロヘキサノン (1.2 mmol) とプロリン (0.06 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) にニトロソベンゼン (0.6 mmol) の DMF 溶液 (0.9 mL) を 0 で 29 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。ろ過により  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン を 7% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 32:32:32:4 である。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

## 【 0 0 7 2 】

(2R,5R)-2-アニリノキシ-5-フェニルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.85-2.03 (2H, m), 2.14-2.18 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 4.52 (1H, dd,  $J=11.9, 6.2$  Hz);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 31.2, 31.7, 45.3, 48.0, 85.9, 114.5, 122.2, 126.4, 127.0, 128.8, 128.9, 143.3, 148.1, 208.4;

IR (KBr): 3278, 2952, 1718, 1604, 1494, 1415, 1029, 794, 748, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{18}H_{19}NO_2]$ : 281.1416, 実測値: 281.1396;

$[ ]_D^{23} +91.6$  ( $c = 0.41$ ,  $CHCl_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-I カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 22.4$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 18.4$  分.

【0073】

実施例17 (表 5, エントリー 5)

3-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン (1.2 mmol) とプロリン (0.06 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) にニトロソベンゼン (0.6 mmol) の DMF 溶液 (0.9 mL) を 0 ° で 13 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥する。ろ過により  $Na_2SO_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン を 61% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 46:21:33 である。

光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

【0074】

(2R,5S)-2-アニリノキシ-5-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 1.28 (9H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.72-1.86 (1H, m), 1.9

4-2.05 (1H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.35 (1H, dddd,  $J=11.5$ , 11.5, 4.3, 4.3 Hz), 4.26 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.4$  Hz);

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): 24.6, 31.2, 32.1, 34.6, 40.3, 51.0, 88.6, 114.9, 122.2, 126.1, 126.3, 128.9, 134.2, 135.1, 148.1, 151.5, 207.4;

IR (KBr): 2960, 1727, 1600, 1494, 1120, 1014, 904, 829, 740, 694  $cm^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{22}H_{27}NO_2S]$ : 369.1763, 実測値: 369.1769;

$[ ]_D^{23} +56.5$  ( $c = 0.27$ ,  $CHCl_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 15.0$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 13.9$  分.

【0075】

(2R,5R)-2-アニリノキシ-5-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 1.30 (9H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.3

5-2.50 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 4.37 (1H, dd,  $J=11.3$ , 6.2 Hz), 6.85-6.96 (3H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, brs);

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): 30.1, 30.7, 31.2, 34.6, 46.3, 47.3, 85.6, 114.5, 122.3, 126.2, 128.7, 128.9, 133.8, 147.9, 151.6, 206.7;

IR (KBr): 2960, 1724, 1601, 1495, 1400, 1269, 1120, 930, 829, 692  $cm^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{22}H_{27}NO_2S]$ : 369.1763, 実測値: 369.1760;

$[ ]_D^{23} +118.1$  ( $c = 0.28$ ,  $CHCl_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた HPLC で測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 22.5$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 19.1$  分.

【0076】

(2S,3S)-2-アニリノキシ-3-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 1.25 (9H, s), 2.02-2.20 (3H, m), 2.28-2.45 (1H, m), 2.6

3 (2H, d,  $J=4.9$  Hz), 3.61-3.75 (1H, m), 4.27 (1H, dd,  $J=4.6$ , 10.3 Hz), 6.80-6.97 (3H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56-7.72 (1H, brs);

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): 27.8, 28.9, 31.2, 34.6, 44.9, 46.7, 85.4, 114.7, 122.3, 126.2, 128.9, 129.6, 133.3, 147.9, 151.3, 207.0;

IR (KBr): 2960, 1722, 1600, 1494, 1396, 1269, 1110, 829, 757, 692  $cm^{-1}$ ;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{22}H_{27}NO_2S]$  369.1763; 実測値: 369.1761;

$[\alpha]_D^{23} +16.5$  ( $c = 0.24$ ,  $CHCl_3$ );

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた HPLC で測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 17.1$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 13.8$  分。

【0077】

実施例18 (表 5, エントリー 6)

4-tert-ブチルシクロヘキサノン (2.2 mmol) とプロリン (0.18 mmol) の DMF 溶液 (8.1 mL) にニトロソベンゼン (1.8 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) を 0 ° で 32 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥する。ろ過により  $Na_2SO_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン

を 62% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 50 : 50 である。

光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

【0078】

(2R,4R)-2-アニリノキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.83 (9H, s), 1.31 (1H, dddd,  $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$  Hz), 1.45-1.62 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24 (1H, dd,  $J=13.7, 5.9$  Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 4.30 (1H, dd,  $J=12.5, 6.0$  Hz), 6.78-6.85 (3H, m), 7.13 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 7.76 (1H, s);

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): 27.6, 32.5, 33.6, 39.7, 45.9, 85.8, 114.5, 122.0, 128.9, 148.1, 210.2;

IR (neat): 2960, 2869, 1728, 1602, 1494, 1367, 1097, 742, 692  $cm^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{20} +79.4$  ( $c = 0.33$ ,  $CHCl_3$ ), >99% ee;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{16}H_{23}NO_2]$ : 261.1729, 実測値: 261.1729.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLC で測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 10.2$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 11.0$  分。

【0079】

(2R,4S)-2-アニリノキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.80 (9H, s), 1.40 (1H, dddd,  $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$  Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.75 (1H, tt,  $J=12.2, 3.5$  Hz), 1.93-2.01 (1H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 2.63 (1H, dt,  $J=13.9, 6.0$  Hz), 4.11 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.85 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m);

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): 27.3, 32.2, 32.3, 38.0, 41.3, 84.7, 114.9, 122.6, 128.8, 147.8, 211.6;

IR (neat): 2960, 2869, 1724, 1673, 1602, 1494, 1367, 1083, 748  $cm^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{19} -11.8$  ( $c = 0.87$ ,  $CHCl_3$ ), 94 %ee;

HRMS (FAB): 計算値  $[C_{16}H_{23}NO_2]$ : 261.1729, 実測値: 261.1720.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (100:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLC で測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $tr = 11.1$  分, マイナー エナンチオマー  $tr = 12.5$  分。

【0080】

実施例19 (表 5, エントリー 7)

4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン (2.2 mmol) とプロリン (0.18 mmol) の DMF 溶液 (8.1 mL) にニトロソベンゼン (1.8 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) を 0 ° で 32 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥する。ろ過により  $Na_2SO_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン

を 69% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ -

10

20

30

40

50

比は67 : 33である。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 8 1 】

(2R,4R)-2-アニリノキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (9H, s), 1.58 (1H, t,  $J=12.7$  Hz), 1.70 (1H,  $J=12.9$  Hz), 1.87-1.96 (1H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.84 (1H, dt,  $J_d=6.0$ ,  $J_t=13.8$  Hz), 4.23 (1H, brs), 4.81 (1H, dd,  $J=12.6$ , 6.2 Hz), 6.76 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.83 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 7.13 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 7.32 (6H, m), 7.57 (4H, dd,  $J=15.4$ , 7.8 Hz), 7.69 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 19.2, 27.0, 34.1, 35.7, 39.2, 67.5, 82.4, 114.5, 122.1, 127.8, 128.9, 130.0, 133.5, 135.6, 148.1, 209.9;

10

IR (neat): 2956, 2931, 1725, 1602, 1494, 1427, 1112, 1076, 821, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{18} +18.2$  ( $c=0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ ]: 459.2230, 実測値: 459.2273.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 6.6$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 7.3$  分.

【 0 0 8 2 】

(2R,4S)-2-アニリノキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (9H, s), 1.87-1.95 (1H, m), 2.00 (1H, dt,  $J=12.5$ , 10.7 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.93 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.22 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.39-7.46 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m), 7.53 (1H, brs);

20

$[\alpha]_D^{19} +57.8$  ( $c=1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ ]: 459.2230, 実測値: 459.2263.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 10.3$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 11.3$  分.

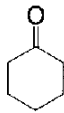
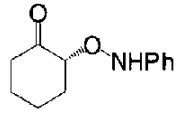
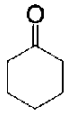
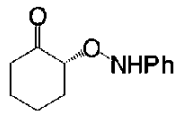
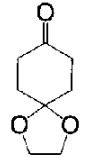
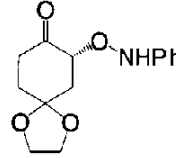
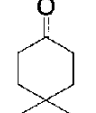
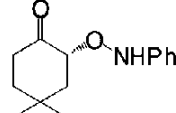
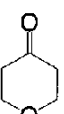
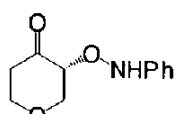
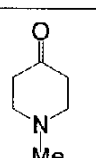
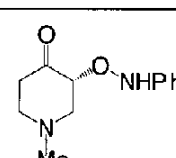
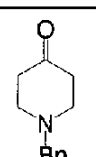
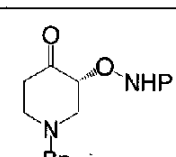
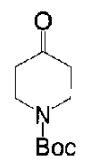
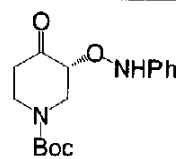
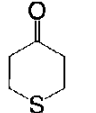
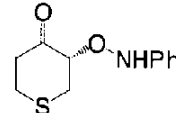
【 0 0 8 3 】

以上の結果を上記表 1 ~ 下記表 5 に示す。

30

【 0 0 8 4 】

【表 2】

| No. | ケトン   | 生成物   | 収率[%] | ee[%]             |
|-----|---|---|-------|-------------------|
| 1   |    |    | 79    | >99 <sup>a)</sup> |
| 2   |    |    | 77    | >99               |
| 3   |    |    | 96    | >99               |
| 4   |    |    | 87    | >99               |
| 5   |    |    | 55    | 96                |
| 6   |   |   | 45    | 99                |
| 7   |  |  | 45    | >99               |
| 8   |  |  | 41    | >99               |
| 9   |  |  | 69    | >99               |

a)触媒30mol%,  
以下は全て触  
媒10mol%

10

20

30

40

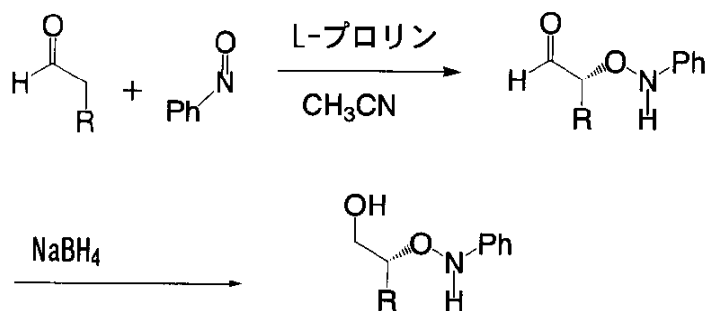
## 【0085】

c : 触媒量 10 モル%、

上記表に示す如く、ケトンとして、シクロヘキサノン、ジメチルシクロヘキサノンを用いた場合は、高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する - アミノオキシケトン誘導体が得られた。また、4位にアセタール部位を有するケトンでも高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する - アミノオキシケトン誘導体が得られた。

## 【0086】

【表 3】



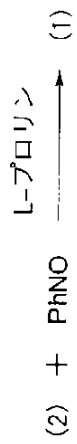
10

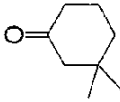
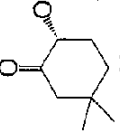
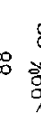
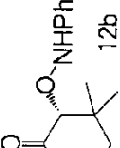
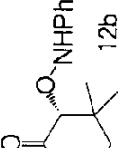
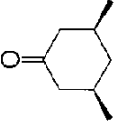
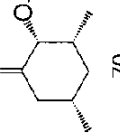
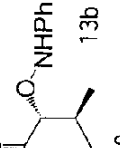
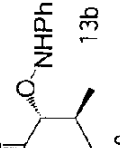
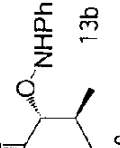
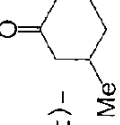
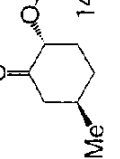
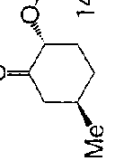
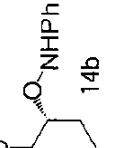
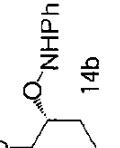
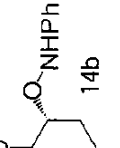
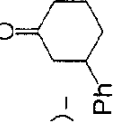
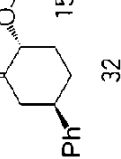
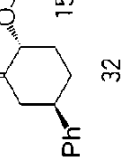
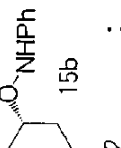
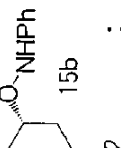
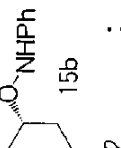
| エン<br>トリ<br>ー | R                  | 10                 | 0 °C | 30                | 0 °C | 10                | -20 °C | 30                | -20 °C |
|---------------|--------------------|--------------------|------|-------------------|------|-------------------|--------|-------------------|--------|
|               |                    | mol%,<br>収 率<br>/% | ee/% | mol%<br>収 率<br>/% | ee/% | mol%<br>収 率<br>/% | ee/%   | mol%<br>収 率<br>/% | ee/%   |
| 1             | Me                 | 81                 | 98   | 80                | 98   | quant             | 98     | quant             | 98     |
| 2             | Et                 | 64                 | 98   | 64                | 98   | 88                | 98     | 87                | 99     |
| 3             | <i>n</i> -Pr       | 55                 | 98   | 71                | 97   | 53                | 97     | 81                | 98     |
| 4             | <i>i</i> -Pr       | 72                 | 98   | 77                | 97   | 77                | 99     | 77                | 99     |
| 5             | CH <sub>2</sub> Ph | 67                 | 98   | 72                | 99   | <5                |        | 70                | 99     |
| 6             | Ph                 | 20                 |      | 44                | 99   | <5                |        | 62                | 99     |

20

【 0 0 8 7 】

【表 4】



| エントリー | 基質  | 時間 (h) | 収率 (%) | 生成物  |
|-------|---|--------|--------|--|
| 1     |            | 38     | 43     |  88 :  12<br> 12a +  12b<br>>99% ee  |
| 2     |            | 26     | 60     |  70 :  30<br> 13a +  13b<br>>99% ee  |
| 3     | (±)-  Me   | 24     | 70     |  34 :  14a +  14b<br> 14c +  14d<br>>99% ee           |
| 4     | (±)-  Ph | 29     | 72     |  32 :  15a +  15b<br> 15c +  15d<br>>99% ee |

【 0 0 8 8 】

10

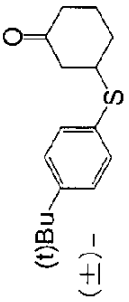
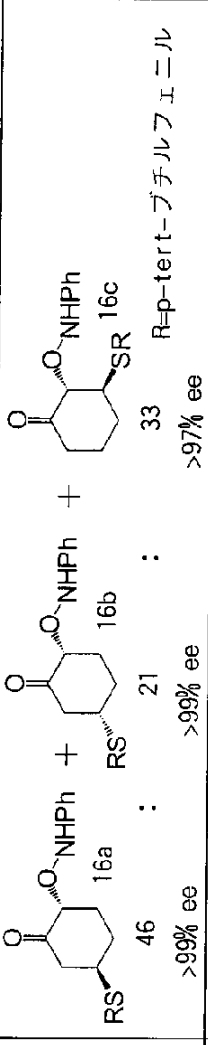
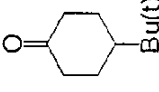
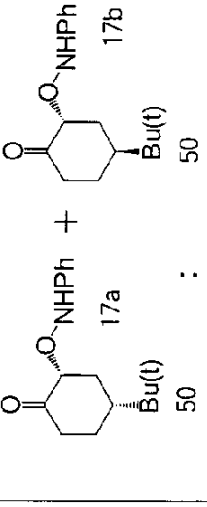

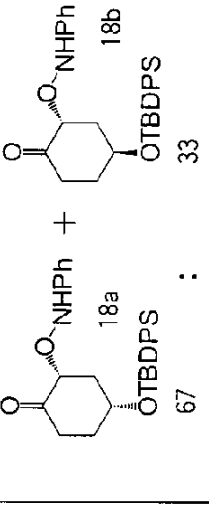
20

30

40



【表 5】

| エントリー | 基質   | 時間 (h) | 収率 (%) | 生成物   |
|-------|--|--------|--------|---|
| 5     | <br>(t)Bu<br>(±)- | 13     | 61     | <br>46 : 21 : 33<br>>99% ee : >99% ee : >97% ee<br>R=p-tert-ブチルフェニル |
| 6     | <br>Bu(t)         | 32     | 62     | <br>50 : 50<br>>99% ee : 94% ee                                     |
| 7     | <br>OTBDPS       | 32     | 69     | <br>67 : 33<br>>99% ee : 94% ee                                    |

【 0 0 8 9 】

表 6 の実験

実施例 20 (表 6、エントリー 1)

シクロヘキサノン(1.2 mmol)、4-tert-ブチルジメチルシロキシ-L-プロリン(スーパー・プロリン)(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を15分かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌す

10

20

30

40

50

る。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン $\alpha$ を76%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0090】

(R)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd,  $J=1$  1.6, 6.2 Hz), 6.82 (3H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.71 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148 .0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS(FAB): 計算値 [ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

$[\alpha]_D^{23} +119$  ( $c=0.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC : Chiralpak AD-H カラム (40:1 ヘキサノン:2-プロパノール), 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r=34.3$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r=28.1$  分.

【0091】

実施例 21 (表 6、エントリー 2)

4,4-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン $\alpha$ を74%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0092】

(R)-2-アニリノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1 H, ddd,  $J=12.7$ , 6.4, 3.2 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt,  $J=14.1$ , 6.5 Hz), 4.38 (1H, dd,  $J=12.9$ , 6.4 Hz), 6.79 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.81 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7 .13(2H, t,  $J=8.1$  Hz);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148. 1, 210.3;

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{19} +85.7$  ( $c=0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

HPLC : キラルセル OD-H カラム(40:1 ヘキサノン:2-プロパノール), 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r=9.1$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r=12.2$  分.

【0093】

実施例22 (表 6、エントリー 3)

テトラヒドロチオピラン-4-オン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトン $\alpha$ を68%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0094】

(R)-3-アニリノオキシテトラヒドロチオピラン-4-オン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.76-2.95 (4H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=11.5$ , 13.0 Hz), 3.1

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9 (1H, dd, J= 5.4, 13.0 Hz), 4.63 (1H, dd, J= 5.4, 11.5 Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.68 (1H, brs);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 30.2, 33.8, 44.9, 86.4, 114.6, 122.4, 128.9, 147.8, 206.3;

IR (KBr): 3262, 2925, 1724, 1602, 1494, 1469, 1415, 1309, 1101, 1076, 993, 783, 692 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S]: 223.0667, 実測値: 223.0667;

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +85.7 (c = 0.69, CHCl<sub>3</sub>);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AS-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =19.9 分, マイナー エナンチオマー tr =22.6 分.

10

【 0 0 9 5 】

実施例23(表 6, エントリー 4)

シクロヘプタノン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン (0.06 mmol) を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液 (1.0 mL) を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、*-*アミノオキシケトンを45%、>99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

20

【 0 0 9 6 】

(R)-2-アニリノキシシクロヘプタノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32-1.44 (1H, m), 1.59-1.78 (3H, m), 1.79-1.91 (3H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J=9.4, 3.9 Hz), 6.87-6.97 (3H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.53(1H, bs);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 23.1, 26.5, 28.6, 30.0, 41.1, 88.2, 114.4, 122.1, 128.9, 148.0, 211.6;

IR (KBr): 3021, 2979, 2402, 1752, 1603, 1520, 1472, 1215, 1026, 930 cm<sup>-1</sup>;

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>+59.9 (c=0.61, CHCl<sub>3</sub>);

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]: 219.1259, 実測値: 219.1235.

30

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 20.2 分, マイナー エナンチオマー tr =16.2 分.

【 0 0 9 7 】

実施例24 (表 6, エントリー 5)

3-ペンタノン(6 mmol)、スーパー・プロリン (0.06 mmol) を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液 (1.0 mL) を1時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、*-*アミノオキシケトン

40

を50%、>99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【 0 0 9 8 】

(R)-2-アニリノキシ-3-ペンタノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.09 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, d, J= 7.0 Hz), 2.53 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.45 (1H, q, J=7.0 Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.30 (1H, bs);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.3, 15.9, 31.5, 84.1, 114.5, 122.4, 129.0, 148.0, 211.6;

IR (neat): 3278, 2979, 2937, 1718, 1603, 1495, 1101, 901, 692 cm<sup>-1</sup>;

50

[ $n_D^{23} + 75.5$  ( $c = 0.29$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ]: 193.1103, 実測値: 193.1097.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 16.5$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 20.6$  分.

【0099】

実施例25 (表 6, エントリー 6)

フェニルアセトアルデヒド (1.8 mmol) とニトロソベンゼン (0.6 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 (3.0 mL) にスーパー・プロリン (0.06 mmol) を0 で加え、同温度で2時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 $\text{NaBH}_4$  (3 mmol) を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。ろ過により  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシアルデヒドを50%、99% eeで得る。

10

光学純度の決定法、物性値は実施例13と同一であった。

【0100】

実施例26 (表 6, エントリー 7)

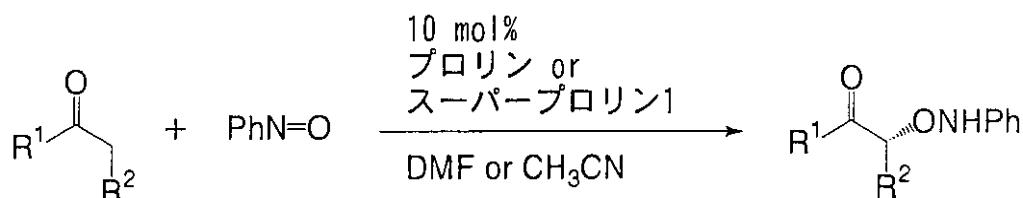
3-フェニルプロパナル (1.8 mmol) とニトロソベンゼン (0.6 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 (3.0 mL) にスーパー・プロリン (0.06 mmol) を0 で加え、同温度で2時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 $\text{NaBH}_4$  (3 mmol) を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。ろ過により  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシアルデヒドを76%、98% eeで得る。

20

光学純度の決定法、物性値は実施例12と同一であった。

【0101】

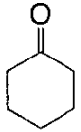
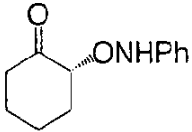
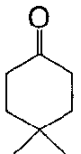
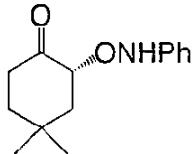
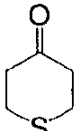
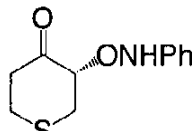
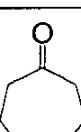
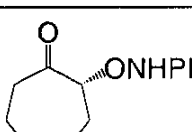
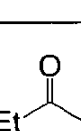
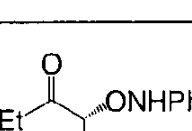

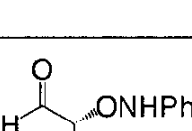
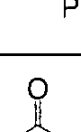
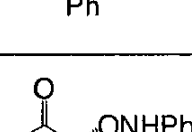
【化7】



30

【0102】

【表 6】

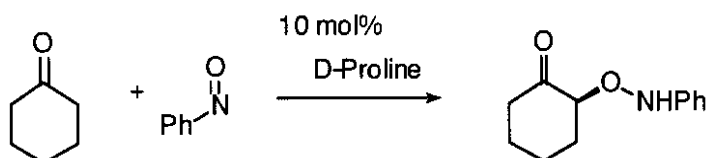
| エントリー | 基質  | 生成物   | 時間 [h] | プロリン 収率 [%] | ee [%] | 時間 [h] | スーパープロリン収率 [%] | ee [%] |
|-------|---|---|--------|-------------|--------|--------|----------------|--------|
| 1     |    |    | 5.5    | 77          | >99    | 0.25   | 76             | >99    |
| 2     |    |    | 24     | 84          | >99    | 2      | 74             | >99    |
| 3     |    |    | 24     | 69          | >99    | 2      | 68             | >99    |
| 4     |    |    | 24     | <5          | nd     | 2      | 45             | >99    |
| 5     |  |  | 24     | <5          | nd     | 1      | 50             | >99    |
| 6     |  |  | 24     | <5          | nd     | 2      | 50             | 99     |
| 7     |  |  | 24     | 67          | 98     | 2      | 76             | 98     |

【 0 1 0 3 】

実施例 27

【 0 1 0 4 】

【 化 8 】



【 0 1 0 5 】

シクロヘキサノン(1.2 mmol)、D-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を5.5時間

10

20

30

40

50

かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを79%, >99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0106】

(S)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd,  $J=11.6$ , 6.2 Hz), 6.82 (3H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.71 (1H, s);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148.0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS(FAB): 計算値 [ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

$[\alpha]_D^{23}$  -119 ( $c = 0.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

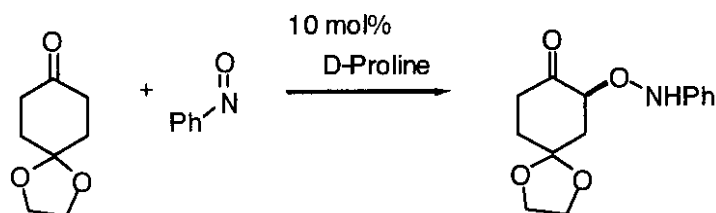
エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 28.1$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 34.3$  分。

【0107】

実施例 28

【0108】

【化9】



【0109】

1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレンケタール (1.2 mmol)、D-プロリン (0.06 mmol) を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 °Cに冷却する。この溶液にニトロソベンゼン (0.6 mmol) のDMF溶液 (0.9 mL) を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。ろ過により $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\alpha$ -アミノオキシケトンを96%, >99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0110】

(S)-7-アニリノオキシ-1,4-ジオキサスピロ [4.5]デカン-8-オン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.88-2.04 (2H, m), 2.16 (1H, t,  $J=12.8$  Hz), 2.36-2.46 (2H, m), 2.62 (1H, dt,  $J=14.0, 6.8$  Hz), 4.38-4.21 (4H, m), 4.60 (1H, dd,  $J=12.9, 6.5$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.90 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.20 (2H, t,  $J=7.2$  Hz);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 34.9, 36.0, 39.7, 64.8, 64.9, 82.7, 107.6, 114.5, 122.2, 128.9, 148.0, 208.6;

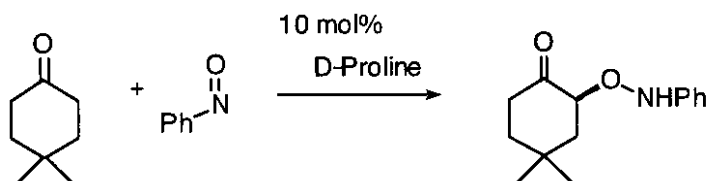
IR (neat): 2960, 2888, 1728, 1602, 1494, 1305, 1122, 1052  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{18}$  -78.7 ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS (FAB): 計算値 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ]: 263.1158, 実測値: 263.1172.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。0.5mL/分; メジャー エナンチオマー  $t_r = 29.1$  分, マイナー エナンチオマー  $t_r = 26.5$  分。

【0111】  
 実施例 29  
 【0112】  
 【化10】



10

【0113】

4,4-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。ろ過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、*S*-アミノオキシケトン<sub>2</sub>を87%、>99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0114】

20

(*S*)-2-アミノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1H, dd, J=12.7, 6.4, 3.2 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt, J=14.1, 6.5 Hz), 4.38 (1H, dd, J=12.9, 6.4 Hz), 6.79 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.81 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.13 (2H, t, J=8.1 Hz);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148.1, 210.3;

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692 cm<sup>-1</sup>;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -85.7 (c=0.33, CHCl<sub>3</sub>);

HRMS (FAB): 計算値 [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

30

エナンチオマー過剰率はキラルセル(Chiralcel) OD-H カラム(40:1 ヘキサノール:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 12.2分, マイナー エナンチオマー tr = 9.1分。

【0115】

シクロヘキサノン、ジメチルシクロヘキサノン、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オンはプロリンを用いるよりも遥かに短い時間で生成物が得られる。例えば、シクロヘキサノンでは5.5時間かかった反応が15分で完結した。また、シクロヘプタノン、ジエチルケトンはプロリンでは反応は遅いが、スーパープロリンを用いることにより、中程度の収率ではあるが *S*-アミノオキシケトン<sub>2</sub>を合成することができた。なお、得られた化合物はいずれも非常に高い不斉収率を有している。得られた化合物は2価の銅塩により *S*-ヒドロキシケトン<sub>2</sub>に誘導できることは既に知られている(N. Momiyama, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038.)ので、本反応はケトンからの不斉触媒反応による高い光学純度を有する *S*-ヒドロキシケトン<sub>2</sub>の合成法に応用し得る。

40

【産業上の利用可能性】

【0116】

本発明の方法によれば、触媒量のプロリンを用い、ケトンとニトロソ化合物から、高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する光学活性 *S*-アミノオキシケトン<sub>2</sub>が得られ、ひいては *S*-ヒドロキシケトン<sub>2</sub>を効率的に得ることができる。

すなわち、本発明の方法は、ケトンを一時的にエノラート又はその等価体に変換する必要がなく、ケトンから直接 *S*-アミノオキシケトン<sub>2</sub>誘導体を得ることができ、安価で光学活性

50

体の入手が容易であるプロリンを触媒として用いることができ、高い収率、高い光学純度を有する - アミノオキシケトン誘導体が得られる有利な方法である。触媒がプロリンである場合、プロリンは安価であるという特長を有する。また、用いる触媒がプロリン誘導体、特に後述するスーパープロリンである場合、プロリンに比べ、一挙に高い収率で、また、高いエナンチオ選択性で対応する - アミノオキシケトンを短時間で製造することができる。

また、得られた - アミノオキシケトン誘導体は、2価の銅塩により容易に ヒドロキシケトンに誘導でき (モミヤマら (Momiya, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038) )、これは医薬、農薬として有用である。



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
C 0 7 D 339/08 (2006.01) C 0 7 D 339/08  
C 0 7 F 7/18 (2006.01) C 0 7 F 7/18 M  
C 0 7 B 53/00 (2006.01) C 0 7 B 53/00 B  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72) 発明者 庄司 満  
東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内

審査官 野口 勝彦

(56) 参考文献 Journal of the American Chemical Society, 2003年 4月25日, Vol. 125, p. 6038 - 6039  
Journal of the American Chemical Society, 2003年 8月19日, Vol. 125, p. 10808 - 10809  
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1999年, Vol. 72, p. 2737 - 2754

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 C 2 3 9 / 2 0  
C A ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )