

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4579174号  
(P4579174)

(45) 発行日 平成22年11月10日(2010.11.10)

(24) 登録日 平成22年9月3日(2010.9.3)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C O 7 C 249/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 249/02	
<b>C O 7 C 251/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 251/24	
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	B
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 6 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2006-65909 (P2006-65909)	(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(22) 出願日	平成18年3月10日(2006.3.10)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
(65) 公開番号	特開2007-238546 (P2007-238546A)	(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(43) 公開日	平成19年9月20日(2007.9.20)	(72) 発明者	ソルター マシュー メリック 東京都文京区西片2-16-25 エスポ ワールアオキ303
審査請求日	平成19年6月12日(2007.6.12)	審査官	品川 陽子

最終頁に続く

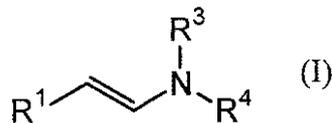
(54) 【発明の名称】 光学活性な  $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

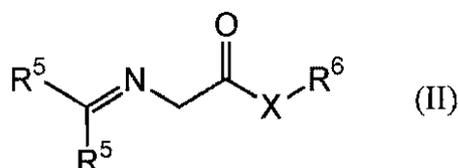
【化1】



(式中、 $\text{R}^1$  は炭素数7～15のアラルキル基を示し、 $\text{R}^3$  及び $\text{R}^4$  はそれぞれ独立して炭素数2～10の直鎖状又は分枝状のアルケニル基を示す。)

で表されるエナミン化合物と、一般式(II)

【化2】

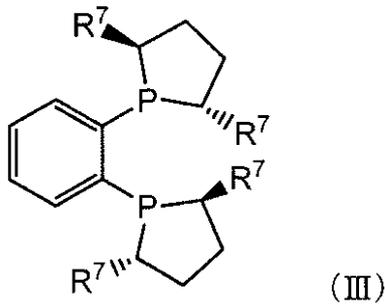


(式中、 $\text{R}^5$  はそれぞれ独立して置換基としてハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を

有してもよいフェニル基を示し、Xは酸素原子を示し、R<sup>6</sup>は炭素数1～7のアルキル基を示す。)

で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式(III)

【化3】



10

(式中、R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される不斉配位子と、一般式(IV)

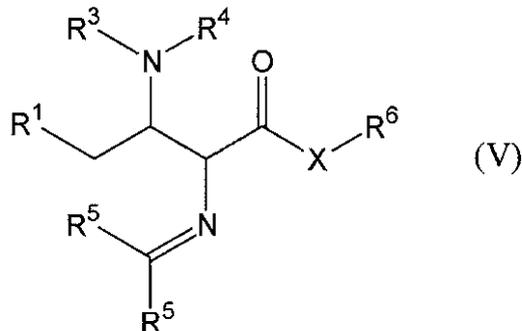


(式中、MはCuを示し、ZはMの対アニオンを示し、nは1～3の整数でMの価数と同一である。)

で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする、一般式(V)

20

【化3-1】



30

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記したものと同一である)

で表される光学活性な、-ジアミノ酸誘導体の製造方法。

【請求項2】

一般式(IV)におけるMZnが、CuOTf又はCu(OTf)<sub>2</sub>(Tfはトリフレート基を表す。)のいずれかである請求項1に記載の方法。

【請求項3】

一般式(IV)におけるMZnが、CuOTf(Tfはトリフレート基を表す。)である請求項2に記載の方法。

40

【請求項4】

不斉配位子として、一般式(III)における全てのR<sup>7</sup>がメチル基、エチル基又はイソプロピル基のいずれかである不斉配位子を用いる請求項1～3に記載の方法。

【請求項5】

エナミン化合物として、一般式(I)におけるR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がアリル基であるエナミン化合物を用いる請求項1～4に記載の方法。

【請求項6】

さらにゼオライトの存在下に反応を行う請求項1～5のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式(I)で表されるエナミン化合物と、一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式(III)で表される不斉配位子と、一般式(IV)で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法に関する。

## 【背景技術】

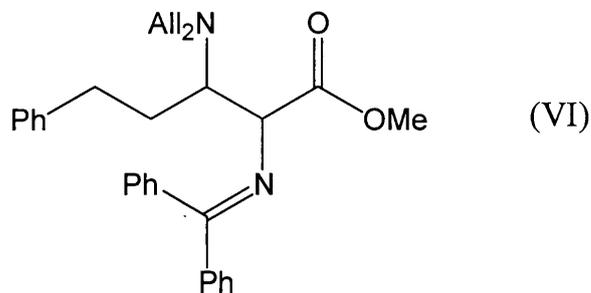
## 【0002】

カルボニル化合物と第2級アミンとを脱水縮合して得られるエナミンは高い求核性を有し、エノラートの等価体としてアルキルハライドやアシルハライドなど種々の求電子剤と反応することから、カルボニル化合物の $\alpha$ -アルキル化反応及びアシル化反応などに幅広く用いられている。これらの反応では、反応後にイミニウム塩が生成し、これを加水分解することにより $\alpha$ -アルキル化カルボニル化合物又は $\alpha$ -アシル化カルボニル化合物が得られる。一方、イミニウムイオンの炭素-窒素二重結合は求電子性を有し、求核剤と反応することが予想されるが、エナミン由来のイミニウムイオンを求電子剤として利用した例は少ない。

このような中で近年、本出願の発明者らは、グリシンエステル由来のイミンがルイス酸存在下でエナミンと反応してグリシンエノラートとイミニウム塩を生成し、さらにそれらが速やかに反応して次式(VI)

## 【0003】

## 【化4】



## 【0004】

で表される $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体が見出してきた(非特許文献1参照)。

一方、光学活性な $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体は、ペプチド性抗生物質や細菌毒にしばしば認められる構造であり、興味深い生物活性を示ことから(例えば、特許文献1~3参照)、光学活性な $\alpha$ -ジアミノ酸又はその誘導体の製造方法の開発が望まれている。エナミンを使用する光学活性な $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の合成方法としては、不斉水素化反応による例が非特許文献2に記載されているが、エナミンを用いた触媒的炭素-炭素結合形成反応による光学活性な $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法については未だ報告されていない。

## 【0005】

【特許文献1】特開平5-213839号公報

【特許文献2】特表2005-510461号公報

【特許文献3】特表2004-511577号公報

【非特許文献1】Kobayashi, J.; Yamashita, Y. et al., Chem. Lett. 34, 268-269 (2005).

【非特許文献2】Robinson, A. J.; Stanislawski, P. et al., J. Org. Chem. 66, 4148-4152 (2001).

## 【発明の開示】

10

20

30

40

50

## 【発明が解決しようとする課題】

【0006】

そこで本発明は、発明者らのこれまでの知見を踏まえ、グリシン由来のイミン化合物とエナミン化合物を用い、触媒的不斉炭素-炭素結合反応により、光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体を高収率、かつ高立体選択性で製造する方法の開発を課題としている。

【課題を解決するための手段】

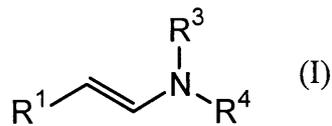
【0007】

本発明者らは、ルイス酸触媒反応によりエナミン化合物とイミン化合物とから、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体を製造する方法を提案してきた（非特許文献1参照）。この方法をさらに改良して光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体を高収率、かつ高立体選択性で製造する方法を検討してきたところ、反応系に特定の光学活性な配位子を存在させることにより、光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体を高収率、高立体選択性で製造することができることを見出した。

即ち、本発明は、一般式（I）

【0008】

【化5】



10

20

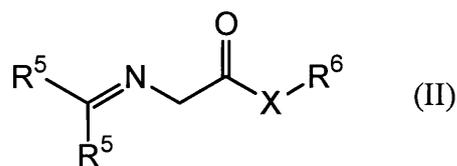
【0009】

（式中、 $\text{R}^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は一緒になって隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい。）

で表されるエナミン化合物と、一般式（II）

【0010】

【化6】



30

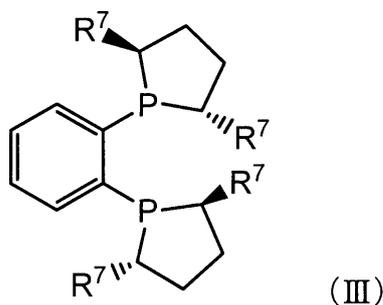
【0011】

（式中、 $\text{R}^5$ はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{X}$ は酸素原子又は $\text{NH}$ を示し、 $\text{R}^6$ は炭化水素基を示す。）

で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式（III）

【0012】

【化7】



40

50

## 【 0 0 1 3 】

(式中、 $R^7$  はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基を示す。)  
で表される不斉配位子と、一般式 (IV)



(式中、M は遷移金属を示し、Z は M の対アニオンを示し、n は 1 ~ 3 の整数で M の価数と同一である。)

で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法に関する。

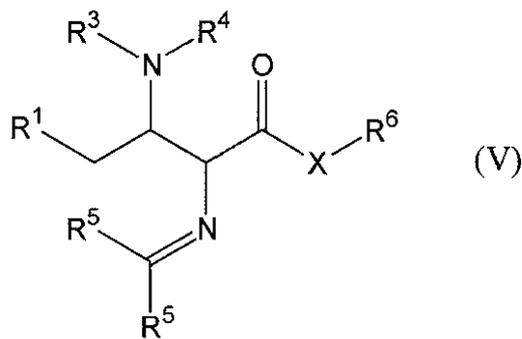
本発明をより詳細に説明すれば、次のとおりとなる。

(1) 前記した一般式 (I) で表されるエナミン化合物と、前記した一般式 (II) で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、前記した一般式 (III) で表される不斉配位子と、前記した一般式 (IV) で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

(2) 前記した一般式 (I) で表されるエナミン化合物と、前記した一般式 (II) で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、前記した一般式 (III) で表される不斉配位子と、前記した一般式 (IV) で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させて、次の一般式 (V)

## 【 0 0 1 4 】

## 【化 8】



## 【 0 0 1 5 】

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$  は前記したものと同一である。)  
で表される光学活性な、 $\alpha$ -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

(3) 一般式 (IV) における M が、Cu、Zn、Ag、Sc のいずれかである前記 (1) 又は (2) に記載の方法。

(4) 一般式 (IV) における MZn が、CuOTf、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Zn(OTf)<sub>2</sub>、AgOTf、または Sc(OTf)<sub>3</sub> (Tf はトリフレート基を表す。) のいずれかである前記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の方法。

(5) 一般式 (IV) における MZn が、CuOTf (Tf はトリフレート基を表す。) である前記 (4) に記載の方法。

(6) 不斉配位子として、一般式 (III) における全ての  $R^7$  がイソプロピル基である不斉配位子を用いる前記 (1) ~ (5) に記載の方法。

(7) グリシン由来のイミン化合物として、一般式 (II) における  $R^5$  が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 $R^6$  が炭素数が 1 ~ 7 の炭化水素基であり、かつ X が酸素原子であるグリシン由来のイミン化合物を用いる前記 (1) ~ (6) のいずれかに記載の方法。

(8) エナミン化合物として、一般式 (I) における  $R^3$  及び  $R^4$  がそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であるエナミン化合物を用いる前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の方法。

(9) エナミン化合物として、一般式 (I) における  $R^3$  及び  $R^4$  がアリル基又はベンジ

10

20

30

40

50

ル基であるエナミン化合物を用いる前記(1)~(8)のいずれかに記載の方法。

(10) エナミン化合物が、対応するアルデヒド化合物と2級アミン化合物を用いて、その場で生成されるものである前記(1)~(9)のいずれかに記載の方法。

(11) さらにゼオライトの存在下に反応を行う前記(1)~(10)のいずれかに記載の方法。

#### 【0016】

本発明者らは、種々のルイス酸と光学活性配位子を検討した結果、光学活性配位子として前記した一般式(III)で表される1,2-ビスホスホラノベンゼン誘導体と遷移金属塩、好ましくは遷移金属トリフラート塩からなるルイス酸との組み合わせが、収率及び立体選択性において極めて優れた結果を与えることを見出した。即ち、本発明は、光学活性配位子として前記した一般式(III)で表される1,2-ビスホスホラノベンゼン誘導体と遷移金属塩、好ましくは遷移金属トリフラート塩からなるルイス酸との組み合わせによる触媒の存在下に反応させることを特徴とするものである。

次に、本発明の態様をさらに詳細に説明する。

本発明における「炭化水素基」としては、炭素数1~20、好ましくは炭素数1~15、炭素数1~10の直鎖状又は分枝状のアルキル基；炭素数2~20、好ましくは炭素数2~15、炭素数2~10の直鎖状又は分枝状のアルケニル基；炭素数2~20、好ましくは炭素数2~15、炭素数2~10の直鎖状又は分枝状のアルキニル基；炭素数3~15、好ましくは炭素数3~10の飽和又は不飽和の単環式、多環式又は縮合環式の脂環式炭化水素基；炭素数6~36、好ましくは炭素数6~18、炭素数6~12の単環式、多環式、又は縮合環式の炭素環式芳香族基；炭素数6~36、好ましくは炭素数6~18、炭素数6~12の単環式、多環式、又は縮合環式の炭素環式芳香族基(アリール基)に、前記した炭素数1~20のアルキル基が結合した、炭素数7~40、好ましくは炭素数7~20、炭素数7~15のアラルキル基(炭素環式芳香脂肪族基)が挙げられる。これらの炭化水素基の例としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、ビニル基、1-メチル-ビニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、ビシクロ[1.1.0]ブチル基、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプチル基、ビシクロ[3.2.1]オクチル基、ビシクロ[2.2.2.]オクチル基、アダマンチル基、トリシクロ[3.3.1.1]デカニル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカニル基、トリシクロ[5.3.1.1]ドデカニル基、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基、フェナントリル基、アントリル基、ベンジル基、フェネチル基、-ナフチル-メチル基などが挙げられる。

#### 【0017】

また、本発明における「置換基を有してもよい炭化水素基」における置換基としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子などのハロゲン原子；前記したアルキル基から誘導されるアルコキシ基；前記したアルキル基から誘導されるアルコキシカルボニル基；前記したアルキル基から誘導されるアルキルカルボニルオキシ基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルコキシ基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルコキシカルボニル基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルキルカルボニルオキシ基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリールオキシ基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリールオキシカルボニル基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリールカルボニルオキシ基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルオキシ基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルオキシカルボニル基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルカルボニルオキシ基；水酸基；ケト基；アルデヒド基；カルボキシ基；アミノ基；シアノ基；ニトロ基などや、場合によっては、前記したアルキル基やアルケニル基やシクロアルキル基などを置換基とすることもできる。

#### 【0018】

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物におけるR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって隣

10

20

30

40

50

接する窒素原子と共に形成される置換基を有してもよい環としては、 $R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に3員環以上、好ましくは5～8員環又は5～6員環の大きさを有する、単環式、多環式、又は縮合環式の置換基を有してもよい窒素含有の環を形成するものであれば特に制限はない。但し、環内でエナミン構造などを形成するものは除かれる。当該環における置換基としては、前記の炭化水素基において説明した置換基群などが挙げられる。

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物における $R^1$ として 位に不飽和結合を有する基はエナミンの 電子系が拡大するために好ましくなく、 $R^3$ 及び $R^4$ として、 位に不飽和結合を有する基はエナミン構造が複数になり反応点が分散するため好ましくない。 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の基としては 位に 電子系を有していない炭化水素基が好ましい。

10

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物における $R^3$ と $R^4$ の好ましい例としては、炭素数が1～7の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基の好ましい例としては、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基などが挙げられる。より好ましい $R^3$ と $R^4$ の例としては、アリル基、ベンジル基等が挙げられる。

本発明の一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物における $R^6$ の好ましい例としては、炭素数が1～7の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基の好ましい例としては、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基などが挙げられる。より好ましい $R^3$ と $R^4$ の例としては、炭素数1～7のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。本発明の一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物におけるXの好ましい例としては、酸素原子が挙げられる。また、本発明の一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物における $R^5$ の好ましい例としては、置換基を有してもよいフェニル基が挙げられる。当該フェニル基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子やトリフルオロメチル基などの電子吸引性基が挙げられる。より好ましい $R^5$ の具体的な例としては、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基などが挙げられる。

20

本発明の一般式(III)における $R^7$ としては、反応性及び立体選択性を考慮すると大きすぎる置換基は好ましくなく、炭素数1～5、炭素数1～3の炭化水素基が好ましい。

#### 【0019】

本発明の方法は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、溶媒としてはトルエンなどの炭化水素類、THFなどのエーテル類、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、DMFなどのジアルキルアミド類などが好ましい。反応温度としては、低温が好ましく、例えば、 $-70 \sim$ 室温、好ましくは $-40 \sim 0$ 程度が挙げられる。反応時間は特に制限はないが2～50時間程度が好ましい。

30

本発明の方法は実質的に無水の状態で行うのが好ましく、反応系にゼオライト(モレキュラーシーブ4Aなど)などの脱水剤を添加して行うのが好ましい。

また、本発明の方法における原料のエナミン化合物は、対応するアルデヒドと2級アミンから反応系中でエナミンを形成させることにより、より簡便な操作での反応が可能となる。

#### 【発明の効果】

40

#### 【0020】

本発明の方法は、高収率、高立体選択的に光学活性な  $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノ酸誘導体を製造することができる。本発明の方法は、種々のアルデヒド由来のエナミンに適用することができる。各種の光学活性な  $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノ酸誘導体を製造することができる。また、本発明の方法における反応系で、原料のエナミン化合物を対応するアルデヒドと2級アミンから形成させることもでき、これを単離することなく使用することができるので、より簡便な操作での反応が可能である。

#### 【0021】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

50

## 【実施例 1】

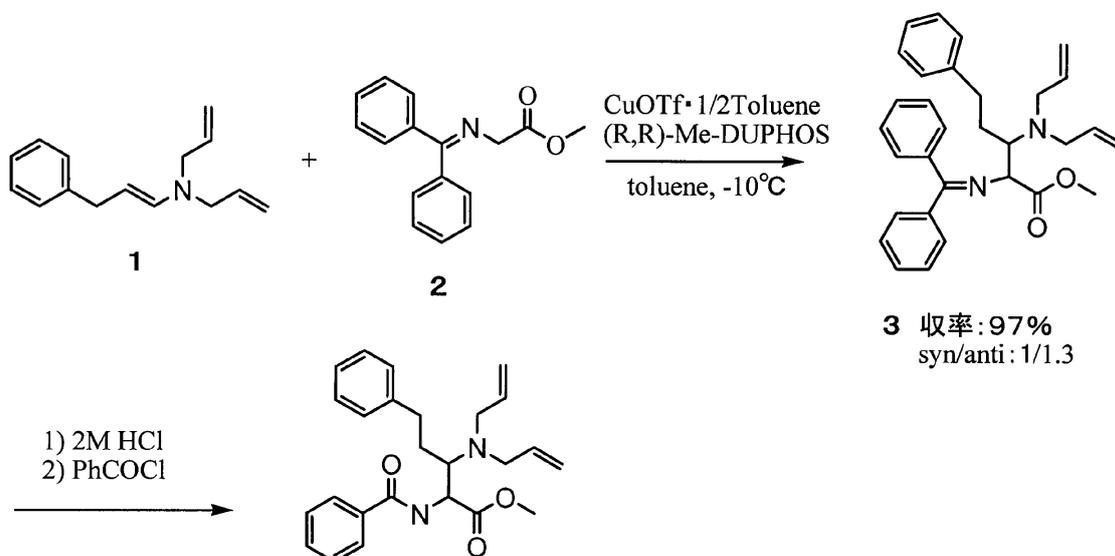
## 【0022】

3 - ジアリルアミノ - 2 - (ジフェニルメチレン) アミノ - 5 - フェニルプロピオン酸メチルエステルの合成 (下記の反応式における化合物 3)

次の反応式

## 【0023】

## 【化 9】



## 【0024】

にしたがって、化合物 3 及びその N - ベンゾイル化物を製造した。

アルゴン雰囲気下、(CuOTf)<sub>2</sub>・PhMe (アルドリッチ、9.2 mg, 0.018 mmol) および 1, 2 - ビス((2R, 5R) - 2, 5 - ジメチルホスホラノ)ベンゼン (1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimethylphospholano)benzene) ((R, R) - Me - DUPHOS と略す。)

(アルドリッチ、12.0 mg, 0.039 mmol) を反応容器にとり、室温にてトルエン (0.89 mL) を加えた。そのままに室温にて 1 時間攪拌した後、-10 に冷却してから、メチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (methyl 2-(diphenylmethyleneamino)acetate) (前記反応式の化合物 2) (138.5 mg, 0.36 mmol) のトルエン溶液 (1.08 mL) および (E) - N, N - ジアリル - 3 - フェニルプロペ - 1 - エン - 1 - アミン ((E)-N,N-diallyl-3-phenylprop-1-en-1-amine) (前記反応式の化合物 1) (113.8 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液 (0.70 mL) を順次加えた。そのままの温度で 12 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、室温に昇温した。水相から塩化メチレンで 3 度抽出した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、乾燥させた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した不溶物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮することによって得られた粗生成物 (前記反応式の化合物 3) の収率およびジアステレオマー比をデュレン (durene (1,2,4,5-tetramethylbenzene)) を内部標準物質とする <sup>1</sup>H - NMR 解析によって決定した (収率 97% , シン/アンチ = 1 / 1.3)

生成物の両ジアステレオマーの光学純度の決定は以下の操作により行った。粗生成物の約 1 / 4 量 (約 0.087 mmol) をとってジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解させ、攪拌下、2 M HCl (3.0 mL) を加えた。室温に昇温して 4 時間攪拌した後、2 M HCl (5.0 mL) を加えて分液し、水相から一度ジエチルエーテルで抽出した。得られた水相に pH が約 9 になるまで炭酸ナトリウムを加えた後、塩化メチレンで 3 度抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテル (1.0 mL) を加え、攪拌下、ベンゾイルクロリド (12ml, 0.10 mmol) 及び飽和炭酸水素ナトリ

10

20

30

40

50

ウム水溶液 (1.0 mL) を加えた。そのまま 0 にて 2 時間攪拌した後、酢酸エチルを加えて希釈し、室温に昇温した。分液して有機相を H<sub>2</sub>O 及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、ベンゾイル体 (前記反応式の化合物 4) (収量 26.9 mg, 2 工程での収率約 76%, シン/アンチ = 1/1.3, シン体 = 85% ee, アンチ体 = 92% ee) を得た。両ジアステレオマーの光学純度は光学異性体分離カラムを用いる HPLC によって決定した。

## 【 0 0 2 5 】

3 - ジアリルアミノ - 2 - (ジフェニルメチレン) アミノ - 5 - フェニルプロピオン酸メチルエステル (化合物 3)

I R (ニート)  $\text{cm}^{-1}$  : 3026, 2950, 2809, 1741, 1624, 1446, 919, 698

<sup>1</sup> H N M R (C D C l<sub>3</sub>) シン - 体 :

1.79-1.87 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H),  
3.31-3.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.71 (m, 2H),  
4.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 4H),  
5.77 (dddd, J = 4.8, 7.6, 10.3, 17.2 Hz, 2H), 7.06-7.45 (m, 13H),  
7.64-7.66 (m, 2H).

アンチ - 体 :

1.75-1.81 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H),  
2.68 (ddd, J = 6.0, 10.5, 13.7 Hz, 1H),  
2.80 (ddd, J = 4.8, 10.2, 13.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 2H),  
3.17 (dd, J = 6.0, 14.7 Hz, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.64 (s, 3H),  
4.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 4H),  
5.68 (dddd, J = 6.0, 6.2, 10.3, 17.2 Hz, 2H), 7.06-7.45 (m, 13H),  
7.64-7.66 (m, 2H).

<sup>13</sup> C N M R (C D C l<sub>3</sub>) シン - 体 :

27.8, 33.0, 51.6, 54.2, 61.4, 68.8, 115.8, 125.8, 127.7, 128.1, 128.2,  
128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 130.4, 136.1, 138.0, 139.4, 142.1, 170.7,  
172.3.

アンチ - 体 :

30.3, 33.8, 51.8, 53.6, 62.2, 68.2, 116.2, 125.6, 127.7, 128.1, 128.3,  
128.4, 128.5, 128.7, 128.9, 130.4, 136.4, 137.3, 139.4, 142.7, 170.6,  
172.2.

E S I - H R M S  $m/z$

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として、計算値 : 467.2699 [M+H]<sup>+</sup> ;

実測値 : 467.2742.

## 【 0 0 2 6 】

メチル 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート (化合物 4)

I R (ニート)  $\text{cm}^{-1}$  : 3327, 3064, 3027, 2949, 1741, 1662, 1514, 1483, 922

700.

<sup>1</sup> H N M R (C D C l<sub>3</sub>) シン - 体 :

1.82-1.99 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H),  
2.97 (dd, J = 7.3, 14.7 Hz, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 1H),  
3.79 (s, 3H), 4.76 (dd, J = 6.0, 6.4 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 4H),  
5.66-5.77 (m, 2H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H),  
7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H).

アンチ - 体 :

1.82-1.99 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 7.3, 14.2 Hz, 2H),

10

20

30

40

50

3.16-3.21 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.98 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H),  
 5.06-5.10 (m, 4H), 5.66-5.77 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H),  
 7.19-7.22 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H),  
 7.78-7.81 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) シン - 体 :

29.4, 33.6, 52.3, 52.8, 55.8, 59.9, 117.2, 126.0, 127.1, 128.4, 128.5,  
 128.6, 131.7, 133.7, 136.2, 141.5, 167.1, 172.3.

アンチ - 体 :

28.4, 33.2, 52.2, 53.2, 53.9, 60.2, 117.5, 126.0, 127.0, 128.4, 128.4,  
 128.6, 131.7, 134.0, 136.4, 141.7, 166.7, 172.2.

10

HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, ヘキサソノイソプロピルアルコール = 30 / 1、  
 流速 = 0.75 mL / 分)

アンチ - 体 : 保持時間 : t<sub>R</sub> = 21.6分 (minor = 2R, 3R),  
 t<sub>R</sub> = 33.5分 (major = 2S, 3S)

シン - 体 : 保持時間 : t<sub>R</sub> = 25.7分 (minor = 2R, 3S),  
 t<sub>R</sub> = 37.9分 (major = 2S, 3R)

FAB - HRMS m/z

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として、計算値 : 407.2335 [M+H]<sup>+</sup>;

20

実測値 : 407.2320.

## 【実施例 2】

### 【0027】

実施例 1 で用いたメチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (methyl 2-(diphenylmethyleamino)acetate) に代えて、メチル 2 - [ビス (p - クロロフェニル) メチレンアミノ] アセテート (methyl 2-(bis(4-chlorophenyl)methyleamino)acetate) を用いて同様の反応を行い、2 - [ビス (p - クロロフェニル) メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタン酸メチルエステル (Methyl 2-[bis(p-chlorophenyl)methylene]amino-3-diallylamino-5-phenylpentanoate) を得た。このものはベンゾイル体に誘導することなく単離し、両ジアステレオマーの光学純度を光学異性体分離カラムを用いる HPLC によって決定した。収率 92%。シン / アンチ = 1 / 1.5, シン体 = 83% ee, アンチ体 = 87% ee であった。

30

### 【0028】

メチル - [ビス (p - クロロフェニル) メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) シン - 体 :

1.77-1.84 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H),  
 3.32-3.37 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.68 (s, 3H),  
 4.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.99-5.06 (m, 4H),  
 5.75 (dddd, J = 5.3, 7.6, 10.1, 17.4 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 3H),  
 7.15-7.17 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H),  
 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

40

アンチ - 体 :

1.67-1.75 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H),  
 2.65 (ddd, J = 6.0, 10.1, 13.7 Hz, 1H),  
 2.79 (ddd, J = 5.0, 10.5, 13.7 Hz, 1H),  
 2.95 (dd, J = 6.4, 14.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.0, 14.2 Hz, 2H),  
 3.56-3.63 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H),  
 4.99-5.06 (m, 4H), 5.68 (dddd, J = 6.0, 6.4, 10.1, 17.4 Hz, 2H),  
 7.02-7.07 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H),

50

7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) シン異性体 :

28.0, 33.1, 51.7, 54.1, 61.4, 68.9, 116.0, 125.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 130.0, 133.9, 135.2, 136.8, 137.2, 137.5, 141.9, 168.5, 171.9.

アンチ異性体 :

30.3, 33.7, 51.9, 53.7, 62.2, 68.6, 116.4, 125.8, 128.3, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 130.1, 134.2, 135.1, 136.9, 137.2, 137.8, 142.5, 168.3, 171.8.

【実施例 3】

10

【0029】

実施例 1 で用いたメチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (methyl 2-(diphenylmethyleamino)acetate) に代えてメチル 2 - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレンアミノ] アセテート (methyl 2-(bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyleneamino)acetate) を用いて同様の反応を行い、メチル - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート (Methyl 2-[bis(trifluoromethyl)methylene]amino-3-diallylamino-5-phenylpentanoate) を得た。このものはベンゾイル体に誘導することなく単離し、両ジアステレオマーの光学純度を光学異性体分離カラムを用いる HPLC によって決定した。収率 92%。シン/アンチ = 1 / 1.6, シン体 = 92% ee, アンチ体 = 97% ee であった。

20

メチル - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) シン - 体 :

1.80-1.91 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99-5.07 (m, 4H), 5.73-5.80 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 7H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H).

アンチ - 体 :

1.71-1.79 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.99-5.07 (m, 4H), 5.66-5.72 (m, 2H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H)

30

【産業上の利用可能性】

【0030】

本発明は、医薬品、農薬、香料、化粧品などを製造する際の合成中間体として有用な光学活性な、 - ジアミノ酸誘導体の簡便かつ高収率で、しかも高いエナンチオ選択性で製造する方法を提供するものであり、各種の化学、特に有機ファインケミカル分野において有用なものである。したがって、本発明の方法は、これらの産業分野において利用可能性を有している。

40

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2002-275127(JP,A)  
特開2005-041865(JP,A)  
特開2001-011006(JP,A)  
特開2000-026371(JP,A)  
Chemistry Letters, 2005年 2月 5日, Vol.34, No.2  
LONGMIRE, J.M. et al., Highly Enantioselective Ag(I)-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of  
Azomethine Ylides, Journal of the American Chemical Society, 2002年, Vol.124, No.  
45, p.13400-13401
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CA/REGISTRY(STN)