

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5557183号
(P5557183)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 F 9/40	(2006.01)	C O 7 F	9/40 C
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 4 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2009-197682 (P2009-197682)	(73) 特許権者	304021277
(22) 出願日	平成21年8月28日 (2009.8.28)		国立大学法人 名古屋工業大学
(65) 公開番号	特開2011-46661 (P2011-46661A)		愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番
(43) 公開日	平成23年3月10日 (2011.3.10)	(72) 発明者	中村 修一
審査請求日	平成24年6月29日 (2012.6.29)		愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内
		(72) 発明者	柴田 哲男
			愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内
		(72) 発明者	林 真志
			愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内
		審査官	岩井 好子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4置換不斉炭素を有するα-アミノリン酸化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

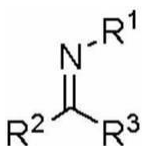
ケチミンに触媒と塩基存在下で水酸基を有する亜リン酸を反応させて4置換不斉炭素を有する α-アミノリン酸化合物を製造する方法であって、

前記触媒は、キナルカロイドであり、前記塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルキルアミン、D B Uのいずれかであることを特徴とする前記方法。

【請求項2】

前記ケチミンとして下記化学式1で示されるものを用いることを特徴とする請求項1に記載の4置換不斉炭素を有する α-アミノリン酸化合物の製造方法。

【化1】

ただし、R¹は、アレーンスルホニル基、アルキルスルホニル基、ジアリールフェニルホ

スホニル基、ジアルキルホスホニル基、アリールカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキル基のいずれかであり、 R^2 ・ R^3 は、アルキル基またはアリール基である。

【請求項 3】

前記アレーンスルホニル基は、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基のいずれかであることを特徴とする請求項 2 に記載の 4 置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物の製造方法。

【請求項 4】

前記キナアルカロイドは、ヒドロキニン、ヒドロキニジン、二量型キナアルカロイド、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンのいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の 4 置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

光学活性な α -アミノリン酸化合物は、医農薬品合成の中間体に広く用いられるため、その不斉合成技術は盛んに研究されてきた。このための最も有効な合成法としては、イミン類への亜リン酸エステルの不斉付加反応があげられ、近年、広範囲に研究が行われている（特許文献 1、非特許文献 1）。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2007 - 302568 号公報

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Tetrahedron 2009, 65, 17-49.

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、上記した手法による光学活性 α -アミノリン酸化合物の合成はアルデヒド由来のイミンを用いる手法に限られる。また、より反応性が低く立体制御の困難なケトン由来のイミン（ケチミン）類との反応は、4 置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノリン酸化合物を与えるため非常に重要な合成技術であると考えられるが、このことは上記した先行技術文献では、全く検討・報告されていない。

【0006】

そこで、本発明は、ケチミン類と亜リン酸エステルから 4 置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物を合成できるようにすることを目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明者らは、ケチミン類と亜リン酸エステルの高効率・高立体選択的な不斉触媒的合成反応の開発を目指し、市販の有機分子触媒に適切な塩基を組み合わせ、さらにケチミンの窒素上に適切な活性化基を導入し、合成手法の検討を行なった。

【0008】

本発明は、上記検討を基になされたもので、請求項 1 に記載の発明は、ケチミンに触媒と塩基存在下で水酸基を有する亜リン酸を反応させて 4 置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物を製造する方法であって、

50

前記触媒は、キナアルカロイドであり、前記塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルキルアミン、DBUのいずれかであることを特徴とする前記方法である。なお、

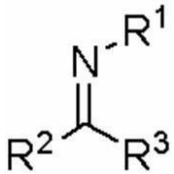
前記キナアルカロイドは、請求項4に記載のように、ヒドロキニン、ヒドロキニジン、二量型キナアルカロイド、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンのいずれかとすることができる。

【0009】

また、請求項2に記載の発明は、前記ケチミンとして下記化学式1で示されるものを用いることを特徴とする。

【0010】

【化1】



【0011】

ただし、R1は、アレーンスルホニル基、アルキルスルホニル基、ジアリールフェニルホスホニル基、ジアルキルホスホニル基、アリールカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキル基のいずれかであり、R2,R3は、アルキル基またはアリール基である。

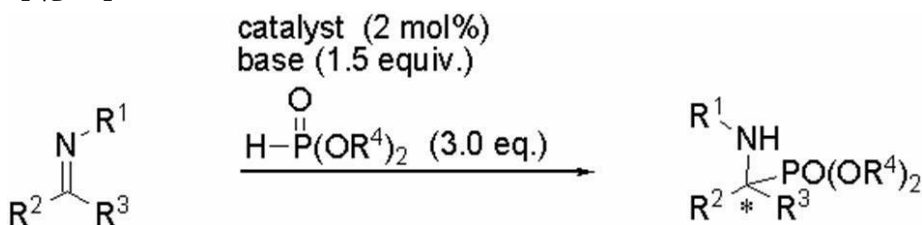
【0012】

前記アレーンスルホニル基としては、請求項3に記載の発明のように、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基のいずれかとすることができる。

【発明を実施するための形態】

【0013】

【化2】



【0014】

上記化学式2は4置換不斉炭素を有する -アミノリン酸化合物の生成における反応の概要である。化学式2のような種々のケチミンに触媒と塩基存在下で水酸基を有する亜リン酸を反応させると、高エナンチオ選択的に生成物を与える。

【0015】

ここで、R1は、アレーンスルホニル基、アルキルスルホニル基、ジアリールフェニルホスホニル基、ジアルキルホスホニル基、アリールカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキル基のいずれかである。アレーンスルホニル基としては、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基が最もよく、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基でも良い。また、R2,R3は、アルキル基またはアリール基である。

【0016】

用いる触媒は、キナアルカロイドである。キナアルカロイドとしては、ヒドロキニン、

10

20

30

40

50

ヒドロキニジンが最も良く、二量化型キナアルカロイド、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンでも良い。

【0017】

また、塩基は、炭酸ナトリウムが最適であり、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルキルアミン、DBUなどでも良い。

【0018】

以下、種々の実施例について説明する。

【0019】

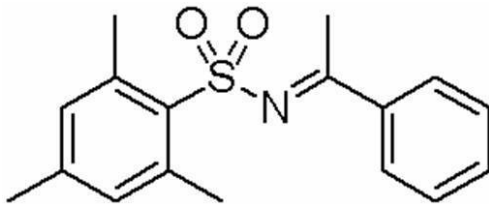
まず、以下に示す実施例1等で用いるケチミンの合成を参考例として説明する。

(参考例)

化学式3で与えられるN-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideを合成する。

【0020】

【化3】



【0021】

アセトフェノン(0.59 ml, 5.02 mmol), メシチレンスルホンアミド(1.0 g, 5.02 mmol), 塩化亜鉛(233 mg, 1.71 mmol)をトルエン25 mlに溶解し, Ti(OiPr)₄ (1.8 ml, 6.02 mmol)をゆっくり加えた。還流下12時間攪拌後, 室温に冷却し, 2N水酸化ナトリウム水溶液を加え, 析出した沈殿物を吸引ろ過し, トルエンで洗浄した。ろ液をトルエンと2N水酸化ナトリウムで抽出後, 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後, 精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 90:10)で行い, 目的生成物を276 mg (18%)で得た。

N-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideのスペクトル等

¹H NMR (CDCl₃) 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.68 (s, 6H, CH₃), 2.94 (s, 3H, CH₃), 6.97 (s, 2H, Mes), 7.37-7.56 (m, 3H, Ar), 7.87-7.92 (m, 2H, Ar)

MASS (APCI) m/z 324.2 [M+Na, 100], 625.2 [M*2+Na, 95]

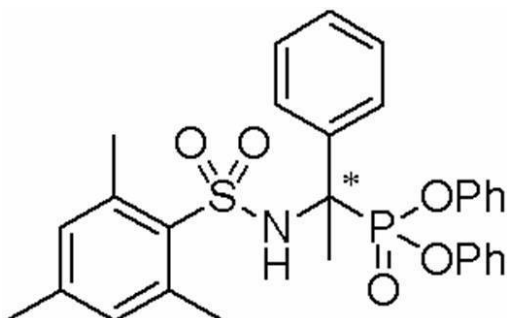
【0022】

(実施例1、2)

この実施例1、2では、化学式4で与えられるDiphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonlamino)-1-phenylethylphosphonateを合成する。

【0023】

【化4】



10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

参考例に示したN-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamide (10.0 mg, 0.0332 mmol), ヒドロキニン(0.2 mg, 0.0007 mmol), 炭酸ナトリウム(5.3 mg, 0.0498 mmol)をトルエン0.33 mlに溶解させ、-20 に冷却後、亜リン酸ジフェニル(19 ml, 0.0995 mmol)を加えた。TLCで確認後、室温に戻し、水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 80:20)で行い目的生成物を17.8 mg (99%, 97% ee)で得た(実施例1)。

【 0 0 2 5 】

また、イミン(10.0 mg, 0.0332 mmol), ヒドロキニジン(0.2 mg, 0.0007 mmol), 炭酸ナトリウム(5.3 mg, 0.0498 mmol)をトルエン0.33 mlに溶解させ、-20 に冷却後、亜リン酸ジフェニル(19 ml, 0.0995 mmol)を加えた。TLCで確認後、室温に戻し、水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 80:20)で行い目的生成物を17.8 mg (99%, 92% ee)で得た(実施例2)。触媒としてヒドロキニジンを用いると逆のエナンチオマーの目的生成物を99%, 92% eeで得ることができる。

【 0 0 2 6 】

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-phenylethylphosphonateのスペクトル等

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.20 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 5.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 6.60-6.64 (m, 2H, Ar), 6.85 (s, 2H, Mes), 6.88-6.93 (m, 2H, Ar), 7.07-7.26 (m, 11H, Ar), 7.50-7.55 (m, 2H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 17.06 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 558.2 [$\text{M}+\text{Na}$, 100], 574.2 [$\text{M}+\text{K}$, 10]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 14.0$ and 19.7 min

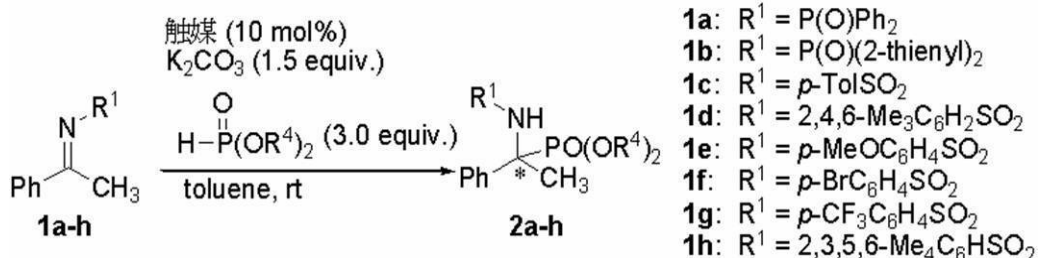
IR (KBr) 3150, 1591, 1490, 1328, 1270, 1212, 1184, 934 cm^{-1}

(実施例3-21)

ケチミンとしては、N-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideの代わりに、窒素上の置換基を種々変更したものとすることができる(化学式5参照)。この実施例3-21では、さらに触媒として、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジン、ヒドロキニン、ヒドロキニジン、二量型キナルカロイドなど種々の不斉有機触媒を用いたものとしている。

【 0 0 2 7 】

【 化 5 】



【 0 0 2 8 】

表1に、上記した実施例1、2および実施例3-21の結果を示す。

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

【表 1】

実施例	1	触媒	R ⁴	反応時間 (h)	生成物	収率 (%)	鏡像体過剰率 (%)
3	1a	キニン	Ph	36	2a	9	15
4	1b	キニン	Ph	24	2b	52	21
5	1c	キニン	Ph	12	2c	89	31
6	1d	キニン	Ph	36	2d	78	59
7	1e	キニン	Ph	60	2e	9	40
8	1f	キニン	Ph	20	2f	81	43
9	1g	キニン	Ph	20	2g	94	33
10	1h	キニン	Ph	36	2h	73	59
11 ^[a]	1d	キニン	Ph	14	2d	-	-
12 ^[b]	1d	キニン	Ph	27	2d	89	86
13 ^[b, c]	1d	キニン	Ph	60	2d	86	90
14 ^[b, c]	1d	キノジン	Ph	60	2d	88	-91
15 ^[b, c]	1d	シンコニン	Ph	60	2d	63	-58
16 ^[b, c]	1d	シンコニジン	Ph	60	2d	68	61
1 ^[b, c]	1d	ヒドロキニン	Ph	60	2d	99	97
2 ^[b, c]	1d	ヒドロキノジン	Ph	60	2d	99	-92
17 ^[b, c]	1d	(DHQ) ₂ PYR	Ph	60	2d	72	14
18 ^[b]	1d	ヒドロキノジン	Bn	19	2j	95	61
19 ^[b, c, d]	1d	ヒドロキニン	Ph	19	-	-	-
20 ^[b, c, e]	1d	ヒドロキニン	Ph	27	2e	91	96
21 ^[b, c, f]	1d	ヒドロキニン	Ph	23	2e	99	95

[a] Without K₂CO₃. [b] Na₂CO₃ (1.5 equiv.) was used instead of K₂CO₃. [c] The reaction was carried out at -20 °C. [d] TMSOP(OPh)₂ was used as a phosphite. [e] Catalyst (2 mol%) was used. [f] Catalyst (0.5 mol%) was used.

【0030】

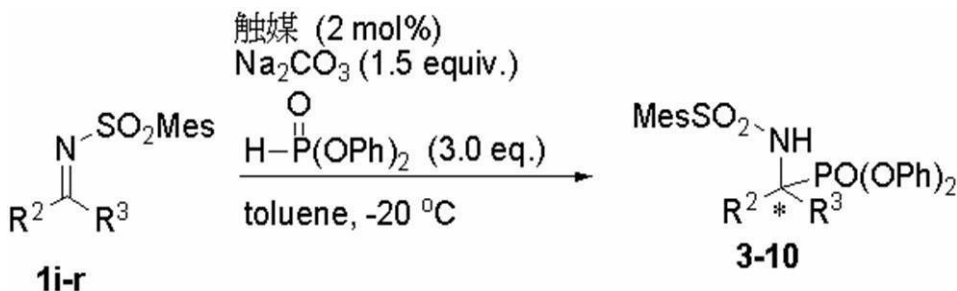
この結果から、R¹としては、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基が最もよく、触媒はヒドロキニン、またはヒドロキノジンが最もよく、ヒドロキニンとヒドロキノジンを用いた場合で立体化学の逆転が起こる。さらに、実施例 1 1 に示すように、塩基を添加しないものは目的とする生成物が得られなかったので、塩基の添加は必須である。また、実施例 1 9 に示すように、亜リン酸として水酸基を有さない亜リン酸トリエステルを用いた場合には目的とする生成物が得られなかったので、亜リン酸としては、亜リン酸ジエステルなどのように一つの水酸基を有することが必須である。したがって、上記した実施例 1 - 2 1 のうち実施例 1 1、1 9 は比較例であり、それを除く実施例 1 - 1 0、1 2 - 1 8、2 0、2 1 が本発明の実施例である。

(実施例 2 2 - 4 1)

N-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideの代わりに、他のケトンから合成したケチミンとの亜リン酸ジフェニルの付加反応を化学式 6 に示す。ここで用いるケチミンは、上記した参考例の合成法に従い、他のケトンとメシチレンスルホンアミドを反応させ合成した。

【0031】

【化 6】



【0032】

10

20

30

40

【表 2】

実施例	1	R ²	R ³	触媒	生成物	収率 (%)	鏡像体過剰率 (%)
22	1i	<i>p</i> -Tolyl	Me	ヒドロキニン	3	97	96
23	1i	<i>p</i> -Tolyl	Me	ヒドロキニジン	3	90	-92
24	1j	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	4	99	97
25	1j	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	4	69	-94
26	1k	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	5	99	94
27 ^[a]	1k	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	5	99	-95
28	1l	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	6	98	93
29	1l	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	6	99	-88
30	1m	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	7	99	97
31	1m	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	7	94	-64
32	1n	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	8	99	94
33	1n	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	8	99	-87
34	1o	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニン	9	99	94
35	1o	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Me	ヒドロキニジン	9	98	-89
36	1p	2-Naphthyl	Me	ヒドロキニン	10	99	96
37	1p	2-Naphthyl	Me	ヒドロキニジン	10	91	-93
38	1q	Cyclohexyl	Me	ヒドロキニン	11	97	80
39	1q	Cyclohexyl	Me	ヒドロキニジン	11	86	-75
40	1r	Ph	Et	ヒドロキニン	12	96	97
41	1r	Ph	Et	ヒドロキニジン	12	92	-92

[a] Catalyst (10 mol%) was used.

【 0 0 3 3 】

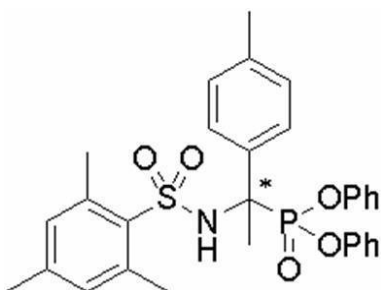
以下、上記した化合物 3 ~ 12 について説明する。

【 0 0 3 4 】

化合物 3 (化学式 7 参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(*p*-methylphenyl)ethylphosphonate のスペクトル等

【 0 0 3 5 】

【化 7】



【 0 0 3 6 】

ヒドロキニンを使用した場合 (実施例 22) : 収率 97%, 96% ee

ヒドロキニジンを使用した場合 (実施例 23) : 収率 90%, 92% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

¹H NMR (CDCl₃) 2.16 (d, J = 18.0 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.30 (d, J = 2.0 Hz, 3H, CH₃), 2.51 (s, 6H, CH₃), 5.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 6.62-6.67 (m, 2H, Ar), 6.85 (s, 2H, Mes), 6.85-7.30 (m, 12H, Ar), 7.39-7.44 (m, 2H, Ar)

³¹P NMR (CDCl₃) 17.23 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 572.2 [M+Na, 100], 588.2 [M+K, 30]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) t_R = 18.2 and 33.4 min

IR (KBr) 3181, 1592, 1490, 1330, 1268, 1211, 1185, 945 cm⁻¹

化合物 4 (化学式 8 参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(*p*-methoxyphenyl)ethylphosphonate のスペクトル等

【 0 0 3 7 】

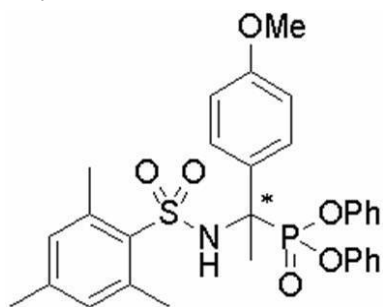
10

20

30

40

【化8】



【0038】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%，97% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率69%，94% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.18 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 3.76 (s, 3H, CH_3), 5.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH), 6.63-6.73 (m, 4H, Ar), 6.84 (s, 2H, Mes), 6.92-6.96 (m, 2H, Ar), 7.05-7.30 (m, 6H, Ar), 7.39-7.45 (m, 2H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 17.16 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 588.2 [M+Na, 100], 604.2 [M+K, 10]

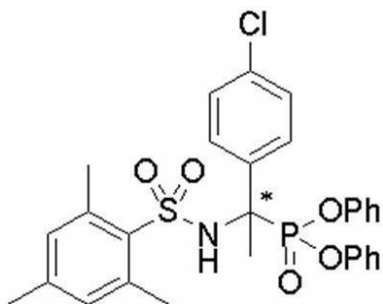
HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 24.2$ and 36.6 min

IR (KBr) 3233, 3060, 1592, 1490, 1329, 1267, 1211, 1188, 1158, 943 cm^{-1}

化合物5 (化学式9参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(p-chlorophenyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【0039】

【化9】



【0040】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%，94% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率99%，95% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.17 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 5.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 6.65-6.70 (m, 2H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes), 6.92-6.97 (m, 2H, Ar), 7.02-7.33 (m, 8H, Ar), 7.43-7.49 (m, 2H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.52 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 592.2 [M+Na, 100], 608.1 [M+K, 20]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 15.6$ and 27.1 min

IR (KBr) 3180, 1592, 1490, 1329, 1268, 1211, 1184, 1159, 949 cm^{-1}

化合物6 (化学式10参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(p-bromophenyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【0041】

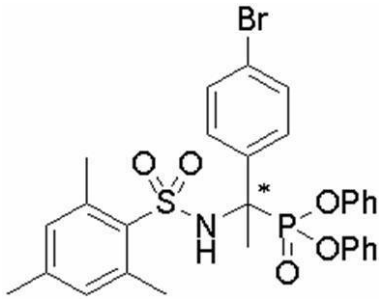
10

20

30

40

【化10】



【0042】

ヒドロキニンを使用した場合：収率98%，93% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率99%，88% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz CDCl_3) 2.17 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 5.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 6.65-6.70 (m, 2H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes), 6.92-6.97 (m, 2H, Ar), 7.07-7.43 (m, 10H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.40 (s, 1P)

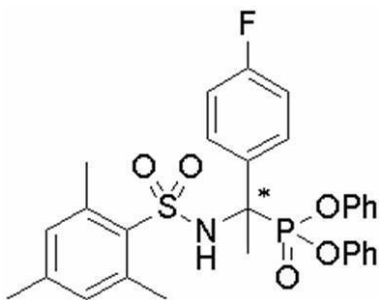
MASS (APCI) m/z 614.2 [M+H, 100], 636.2 [M+Na, 20]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 17.4$ and 31.7 min

IR (KBr) 3229, 1591, 1490, 1331, 1267, 1209, 1184, 1159, 948 cm^{-1}

化合物7 (化学式11参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(p-fluorophenyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【化11】



【0043】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%，97% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率94%，64% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.19 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.49 (s, 6H, CH_3), 5.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 6.64-6.69 (m, 2H, Ar), 6.83-6.96 (m, 4H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes), 7.02-7.30 (m, 6H, Ar), 7.45-7.52 (m, 2H, Ar)

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) -114.04 (s, 1F)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.73 (d, 1P)

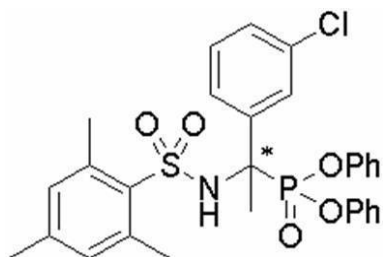
MASS (APCI) m/z 554.3 [M+H, 100], 576.2 [M+Na, 50]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 13.7$ and 20.0 min

IR (KBr) 3164, 1601, 1489, 1441, 1328, 1269, 1214, 1183, 1160, 951, 933 cm^{-1}

化合物8 (化学式12参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(m-chlorophenyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【化 1 2】



【 0 0 4 4 】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%， 94% ee

10

ヒドロキニジンを使用した場合：収率99%， 87% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.21 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 6H, CH_3), 5.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 6.70-6.75 (m, 2H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes), 6.93-6.97 (m, 2H, Ar), 7.01-7.29 (m, 8H, Ar), 7.42-7.47 (m, 2H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.27 (s, 1P)

MASS (ESI) m/z 592.2 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]

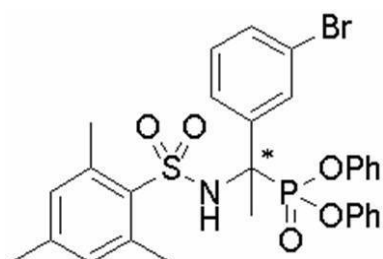
HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 11.1$ and 13.5 min

IR (KBr) 3145, 1592, 1490, 1329, 1269, 1209, 1185, 1158, 948 cm^{-1}

20

化合物 9 (化学式 1 3 参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(*m*-bromophenyl)ethylphosphonate のスペクトル等

【化 1 3】



【 0 0 4 5 】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%， 94% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率99%， 89% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.21 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 6H, CH_3), 5.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 6.67-6.76 (m, 2H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes), 6.92-6.98 (m, 2H, Ar), 7.04-7.38 (m, 8H, Ar), 7.47-7.57 (m, 2H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.26 (s, 1P)

MASS (ESI) m/z 638.2 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 11.4$ and 13.7 min

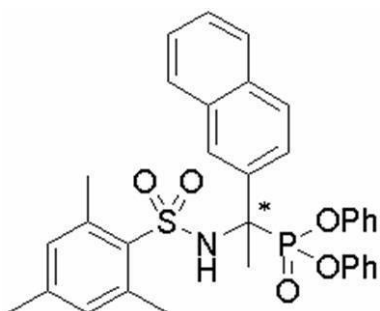
40

IR (KBr) 3145, 1591, 1490, 1329, 1269, 1209, 1184, 1158, 949 cm^{-1}

化合物 1 0 (化学式 1 4 参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(2-naphthyl)ethylphosphonate のスペクトル等

【 0 0 4 6 】

【化14】



【0047】

ヒドロキニンを使用した場合：収率99%，96% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率91%，93% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.25 (d, $J = 18.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.42 (s, 6H, CH_3), 5.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 6.64-6.68 (m, 2H, Ar), 6.73 (s, 2H, Mes), 6.91-7.24 (m, 8H, Ar), 7.40-7.46 (m, 2H, Ar), 7.58-7.64 (m, 2H, Ar), 7.72-7.77 (m, 2H, Ar), 7.90-7.92 (m, 1H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 16.93 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 608.2 [M+Na, 100], 624.2 [M+K, 15]

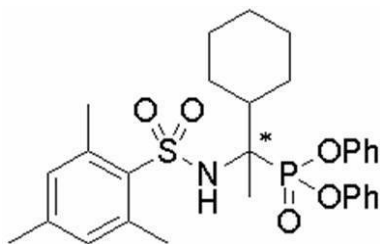
HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 26.0$ and 57.0 min

IR (KBr) 3233, 2924, 1592, 1490, 1329, 1267, 1210, 1188, 1158, 944 cm^{-1}

化合物11 (化学式15参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-(cyclohexyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【0048】

【化15】



【0049】

ヒドロキニンを使用した場合：収率97%，80% ee

ヒドロキニジンを使用した場合：収率86%，75% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.15-1.50 (m, 5H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.69 (s, 6H, CH_3), 5.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 6.68-6.73 (m, 2H, Ar), 6.87 (s, 2H, Mes), 7.03-7.31 (m, 8H, Ar)

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) 20.23 (s, 1P)

MASS (APCI) m/z 542.4 [M+H, 100], 564.4 [M+Na, 50]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 7.2$ and 19.9 min

IR (KBr) 3164, 2929, 2854, 1593, 1491, 1329, 1266, 1214, 1189, 1161, 937 cm^{-1}

化合物12 (化学式16参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-1-phenylpropylphosphonateのスペクトル等

【0050】

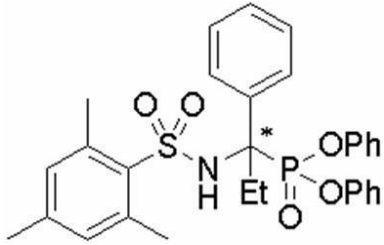
10

20

30

40

【化 1 6】



【 0 0 5 1 】

ヒドロキニンを使用した場合：収率96%， 97% ee

10

ヒドロキニジンを使用した場合：収率92%， 92% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

^1H NMR (CDCl_3) 1.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 6H, CH_3), 2.59-3.01 (m, 2H, CH_2), 5.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 6.66-6.71 (m, 2H, Ar), 6.78-6.82 (m, 2H, Ar), 6.83 (s, 2H, Mes), 7.01-7.24 (m, 9H, Ar), 7.38-7.43 (m, 2H, Ar)

^{31}P NMR (CDCl_3) 16.49 (s, 1P)

MASS (ESI) m/z 550.3 [$\text{M}+\text{H}$, 100]

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_R = 9.8$ and 11.5 min

20

IR (KBr) 3328, 2976, 1590, 1490, 1273, 1324, 1254, 1202, 1180, 1156, 936 cm^{-1}

フロントページの続き

- (56)参考文献 特公昭39 - 016261 (JP, B1)
特表2003 - 512994 (JP, A)
特表平10 - 500665 (JP, A)
特開2005 - 028363 (JP, A)
特開2009 - 215188 (JP, A)
Tetrahedron, 2009年 1月 3日, Vol.65, No.1, p.17-49

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/40
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY(STN)