

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-46661

(P2011-46661A)

(43) 公開日 平成23年3月10日(2011.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07F 9/40 (2006.01)</b>	C07F 9/40 C	4H039
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H050

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2009-197682 (P2009-197682)	(71) 出願人	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 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番
		(72) 発明者	中村 修一 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
		Fターム(参考)	4H039 CA90 CD10 CF40 4H050 AA02 AC70 BA51 WA12 WA26

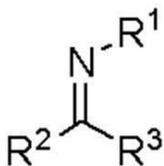
(54) 【発明の名称】 4置換不斉炭素を有する $\alpha$ -アミノリン酸化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】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 $\alpha$ -アミノリン酸化合物を合成できるようにする。

【解決手段】下記化学式1で示されるケチミン類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 $\alpha$ -アミノリン酸化合物を製造する。

【化1】



ただし、R1は、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基などのアレンスルホニル基であり、R2,R3は、アルキル基またはアリアル基である。触媒は、ヒドロキニン、ヒドロキニジンなどであり、塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどである。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

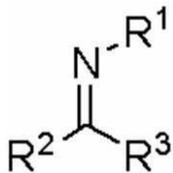
ケチミン類に触媒と塩基存在下で水酸基を有する亜リン酸を反応させて 4 置換不斉炭素を有する -アミノリン酸化合物を製造する方法。

ただし、前記触媒は、キナアルカロイド類、光学活性ピナフチルリン酸化合物、光学活性チオウレア類のいずれかであり、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。

## 【請求項 2】

前記ケチミン類として下記化学式 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 -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、R2,R3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 -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類は、ヒドロキニン、ヒドロキニジン、修飾されたキナアルカロイド類、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 -アミノリン酸化合物の製造方法。

## 【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 -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 -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）。

## 【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.

10

20

30

40

50

## 【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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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。

10

## 【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的・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、ケチミン類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  $\alpha$ -アミノリン酸化合物を製造する方法を特徴とする。ただし、前記触媒は、キナアルカロイド類、光学活性ピナフチルリン酸化合物、光学活性チオウレア類のいずれかであり、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。なお、キナアルカロイド類としては、請求項4に記載のように、ヒドロキニン、ヒドロキニジン、修飾されたキナアルカロイド類、二量化型キナアルカロイド、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンのいずれかとする事ができる。

20

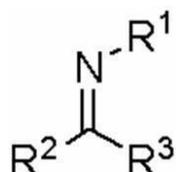
## 【0009】

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

30

## 【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ール基である。

40

## 【0012】

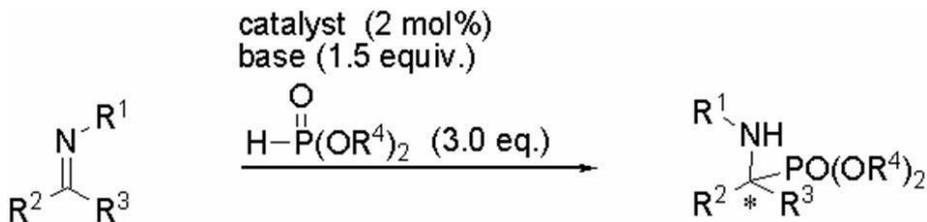
前記アレーンスルホニル基としては、請求項3に記載の発明のように、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基のいずれかとする事ができる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

50

## 【化2】



## 【0014】

上記化学式2は4置換不斉炭素を有する  $\alpha$ -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類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。

10

## 【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、キナアルカロイド類、光学活性ピナフチルリン酸化合物、光学活性チオウレア類のいずれかである。キナアルカロイド類としては、ヒドロキニン、ヒドロキニジンが最も良く、修飾されたキナアルカロイド類、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。

20

## 【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。

30

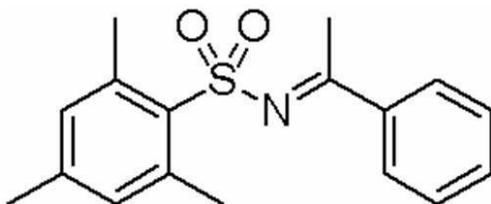
## 【0019】

まず、以下に示す実施例1等で用いるケチミン類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】



40

## 【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)<sub>4</sub> (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

50

物を276 mg (18 %)で得た。

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

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 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 [ $\text{M}+\text{Na}$ , 100], 625.2 [ $\text{M}^*2+\text{Na}$ , 95]

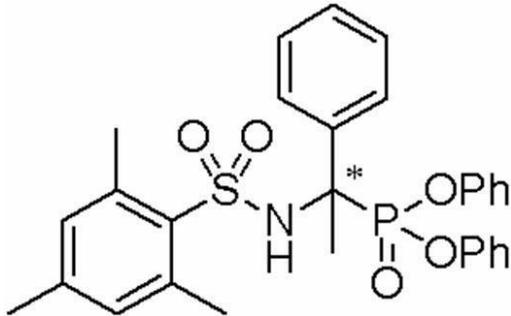
【0022】

(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-trimethylphenylsulfonfylamino)-1-phenylethylphosphonateを合成する。

【0023】

【化4】



【0024】

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、 $-20^\circ\text{C}$ 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)。

【0025】

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、 $-20^\circ\text{C}$ 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トオマーの目的生成物を99%, 92% eeで得ることができる。

【0026】

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

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.20 (d,  $J = 18.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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)

$^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $\text{cm}^{-1}$

(実施例3 - 21)

ケチミンとしては、N-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideの代

10

20

30

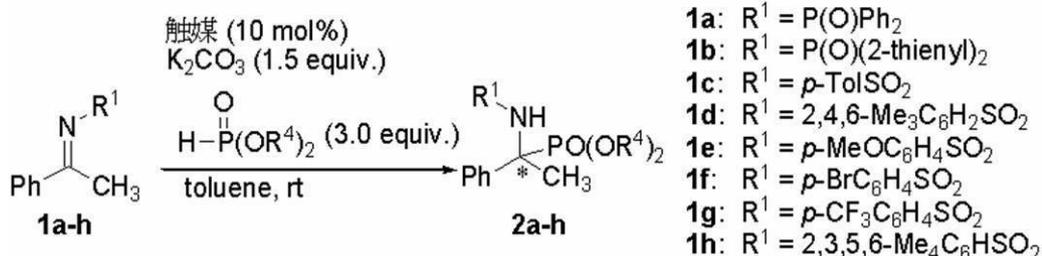
40

50

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 - 2 1 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、二量化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 】



10

【 0 0 2 8 】

表 1 に、上記した実施例 1、2 および実施例 3 - 2 1 の結果を示す。

【 0 0 2 9 】

【 表 1 】

実施例	1	触媒	R <sup>4</sup>	反応時間 (h)	生成物 2	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	キニジン	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	ヒドロキニジン	Ph	60	2d	99	-92
17 [b,c]	1d	(DHQ) <sub>2</sub> PYR	Ph	60	2d	72	14
18 [b]	1d	ヒドロキニジン	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

20

30

40

[a] Without K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. [b] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) was used instead of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. [c] The reaction was carried out at -20 °C. [d] TMSOP(OPh)<sub>2</sub> was used as a phosphite. [e] Catalyst (2 mol%) was used. [f] Catalyst (0.5 mol%) was used.

【 0 0 3 0 】

この結果から、R<sup>1</sup>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、またはヒドロキニジンが最もよく、ヒドロキニンとヒドロキニ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)

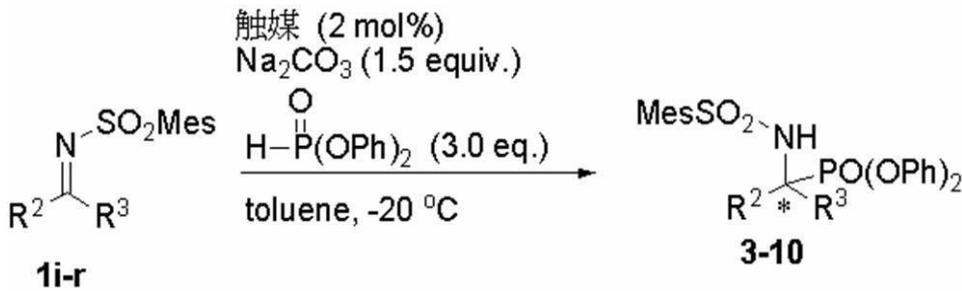
N-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylphenylsulfonamideの代わりに、他のケトンから合成したケチミン類との亜リン酸ジフェニルの付加反応を化学式 6 に示す。ここで用いるケチミン類は、上記した参考例の合成法に従い、他のケトンとメシチレンスルホンア

50

ミドを反応させ合成した。

【 0 0 3 1 】

【 化 6 】



10

【 0 0 3 2 】

【 表 2 】

実施例	1	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	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 <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	4	99	97
25	1j	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニジン	4	69	-94
26	1k	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	5	99	94
27 <sup>[a]</sup>	1k	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニジン	5	99	-95
28	1l	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	6	98	93
29	1l	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニジン	6	99	-88
30	1m	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	7	99	97
31	1m	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニジン	7	94	-64
32	1n	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	8	99	94
33	1n	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニジン	8	99	-87
34	1o	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	ヒドロキニン	9	99	94
35	1o	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	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

20

30

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

【 0 0 3 3 】

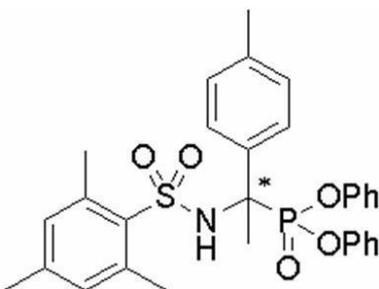
以下、上記した化合物 3 ~ 12 について説明する。

【 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 】



40

【 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)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.16 (d, J = 18.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (d, J

50

= 2.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 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)

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 18.2 and 33.4 min

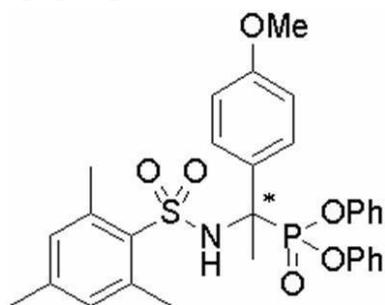
IR (KBr) 3181, 1592, 1490, 1330, 1268, 1211, 1185, 945 cm<sup>-1</sup>

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

【0037】

10

【化 8】



【0038】

20

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)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.18 (d, J = 18.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 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)

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 24.2 and 36.6 min

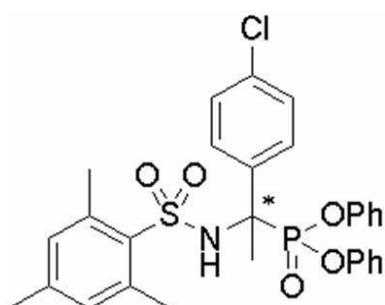
30

IR (KBr) 3233, 3060, 1592, 1490, 1329, 1267, 1211, 1188, 1158, 943 cm<sup>-1</sup>

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

【0039】

【化 9】



【0040】

40

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)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.17 (d, J = 17.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.65-6.70 (m, 2H, Ar), 6.86 (s, 2H, Mes),

50

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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 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

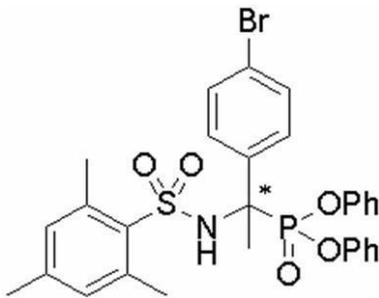
IR (KBr) 3180, 1592, 1490, 1329, 1268, 1211, 1184, 1159, 949  $\text{cm}^{-1}$

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】

【化10】

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  $\text{CDCl}_3$ ) 2.17 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.40 (s, 1P)

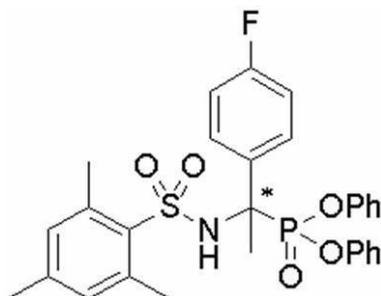
MASS (APCI)  $m/z$  614.2 [M+H, 100], 636.2 [M+Na, 20]

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  $\text{cm}^{-1}$

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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.19 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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 ( $\text{CDCl}_3$ ) -114.04 (s, 1F)

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.73 (d, 1P)

40

50

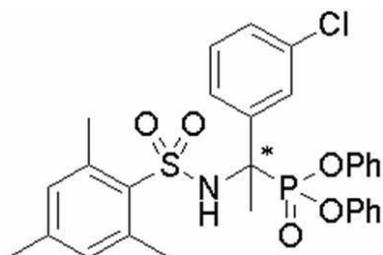
MASS (APCI)  $m/z$  554.3 [M+H, 100], 576.2 [M+Na, 50]

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  $\text{cm}^{-1}$

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

【化 1 2】



10

【0044】

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%, 87% ee

カラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 80:20)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.21 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.48 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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)

20

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.27 (s, 1P)

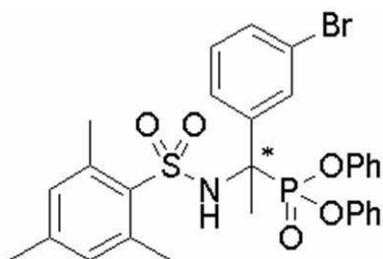
MASS (ESI)  $m/z$  592.2 [M+Na, 100]

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  $\text{cm}^{-1}$

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】



30

【0045】

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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.21 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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)

40

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.26 (s, 1P)

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

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

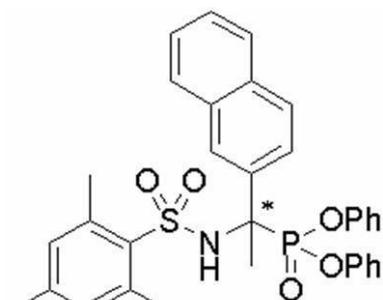
IR (KBr) 3145, 1591, 1490, 1329, 1269, 1209, 1184, 1158, 949  $\text{cm}^{-1}$

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

50

【 0 0 4 6 】

【 化 1 4 】



【 0 0 4 7 】

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)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (d,  $J = 18.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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)

$^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.93 (s, 1P)

MASS (APCI)  $m/z$  608.2 [ $\text{M}+\text{Na}$ , 100], 624.2 [ $\text{M}+\text{K}$ , 15]

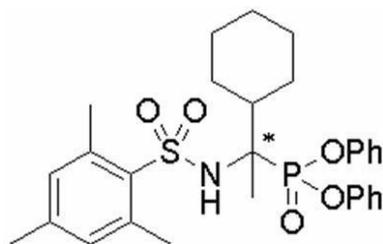
HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 ml/min)  $t_R = 26.0$  and 57.0 min

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

化合物 1 1 (化学式 1 5 参照) : Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamino)-1-(cyclohexyl)ethylphosphonateのスペクトル等

【 0 0 4 8 】

【 化 1 5 】



【 0 0 4 9 】

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)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 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,  $\text{CH}_3$ ), 2.69 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 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)

$^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 20.23 (s, 1P)

MASS (APCI)  $m/z$  542.4 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100], 564.4 [ $\text{M}+\text{Na}$ , 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  $\text{cm}^{-1}$

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

【 0 0 5 0 】

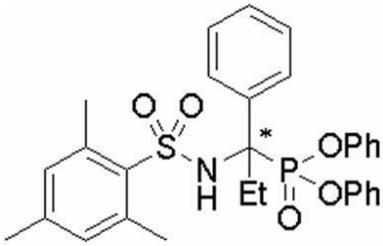
10

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

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)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59-3.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 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)

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.49 (s, 1P)

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

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

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

10

20