

(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2006-22046

(P2006-22046A)

(43) 公開日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 231/12</b> (2006.01)	C07C 231/12	4H006
<b>C07B 53/00</b> (2006.01)	C07B 53/00	4H039
<b>C07C 233/47</b> (2006.01)	C07C 233/47	
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C07B 61/00	300
	C07M 7:00	

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2004-202010 (P2004-202010)	(71) 出願人	503360115
(22) 出願日	平成16年7月8日(2004.7.8)		独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
		(74) 代理人	100093230 弁理士 西澤 利夫
		(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	山下 恭弘 東京都文京区西片2-16-8 サンパレス203
		(72) 発明者	森 雄一朗 東京都世田谷区桜2-4-1-305
		(72) 発明者	中村 昌幸 茨城県つくば市二の宮2-14-3-301
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性なβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 高いsyn選択性と光学純度で β-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体を製造するための方法を提供する。

【解決手段】 次式(I)

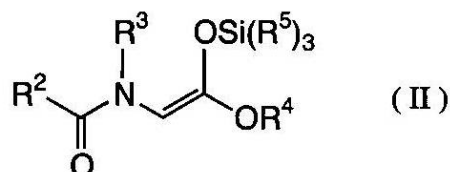
【化1】



(ただし、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるアルデヒド化合物と、次式(II)

【化2】



(ただし、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>は同一または別異に置換基を有していてもよい炭化水素基を表す)

で表されるケイ素エノラートを、キラルジルコニウム触媒の存在下で反応し、次式(IIIa) 20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

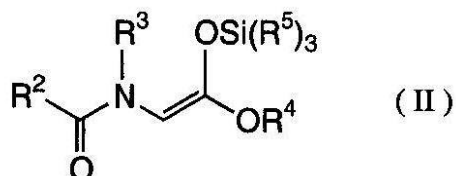
次式 (I)

## 【化 1】



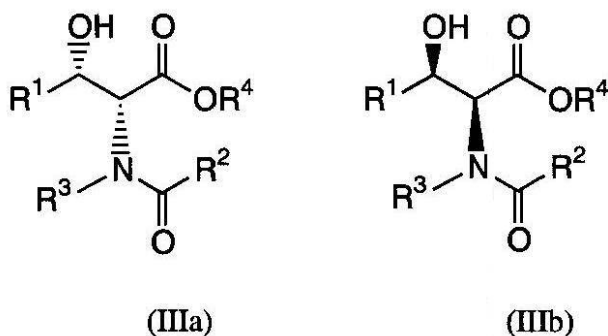
(ただし、 $\text{R}^1$  は置換基を有していてもよい炭化水素基である)  
で表されるアルデヒド化合物と、次式 (II)

## 【化 2】



(ただし、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^5$  は同一または別異に置換基を有していてもよい炭化水素基を表す)  
で表されるケイ素エノラートを、キラルジルコニウム触媒の存在下で反応し、次式 (IIIa)  
)または (IIIb)

## 【化 3】



(ただし、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$  は前記のものである)

で表されるいずれかの -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体を得ることを特徴とする光学  
活性な -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体の製造方法。 30

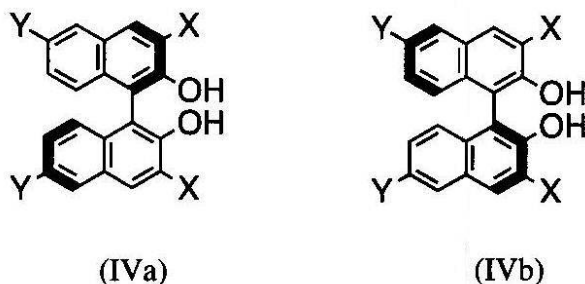
## 【請求項 2】

式 (II) において、 $\text{R}^2$  はトリフルオロメチル基であり、 $\text{R}^3 \sim \text{R}^5$  は同一または別異に  
炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である請求項 1 の光学活性な -ヒドロキシ- -アミノ酸誘  
導体の製造方法。

## 【請求項 3】

キラルジルコニウム触媒は、ジルコニウム化合物と次式 (IVa) または (IVb)

## 【化 4】



(ただし、X および Y は、同一又は別異に水素原子またはハロゲン原子である)

で表されるいずれかの光学活性ビナフトール化合物を含んでなるものである請求項 1 また  
は 2 のいずれかの光学活性な -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

この出願の発明は、光学活性な  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体を合成するための方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、天然物や生物活性物質の合成中間体として有用な  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体を、高いsyn選択性および光学純度で製造するための方法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

$\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸は、生物活性物質や天然物質等に含まれる重要成分である。例えば、バンコマイシン系抗生物質にはエリスロ-およびスレオ- $\beta$ -アリアル-セリン構造が存在し、抗菌剤として注目される sphingofungin には、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸部位が存在することが知られている。また、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボニル化合物は、2-アミノ-1,3-ジオール、 $\beta$ -ラクタム、アジリジン等の合成中間体として使用されている。

10

## 【0003】

$\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸の不斉合成方法としては、アルデヒドとグリシン誘導体のアルドール反応が知られている。具体的には、ルイス酸触媒を用いた不斉合成により、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸の前駆体である 2-オキサゾリン-4-カルボキシレートを得る方法（非特許文献1~3）や、グリシンシッフ塩基を用いて  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボニル化合物を得る方法が報告されている（非特許文献4~6）。

20

## 【0004】

しかし、これらの方法は、いずれも、基質一般性に欠ける等の問題点を有し、実用的な合成法としてのレベルに達していないのが実情である。

## 【0005】

このような事情を鑑みて、この出願の発明者らは、これまでに、アルデヒドとグリシン由来のケイ素エノラートをキラルジルコニウム存在下でアルドール反応させることにより、anti選択的に  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸エステル類が得られることを見出し、報告している（例えば、特許文献1）。しかし、高syn選択的に光学純度の高い  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体を得る方法については明らかにされていなかった。

30

【非特許文献1】Tetrahedron 1988, 44, 5253.

【非特許文献2】J. Org. Chem. 1999, 64, 7040.

【非特許文献3】Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 1884.

【非特許文献4】Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3843.

【非特許文献5】Tetrahedron 2002, 58, 8289.

【非特許文献6】Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 4542.

【非特許文献7】Synthesis 1988, 127.

【非特許文献8】J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3292.

【特許文献1】特願2004-059897

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

40

## 【0006】

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、高いsyn選択性と光学純度で  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体を製造するための方法を提供することを課題としている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式(I)

## 【0008】

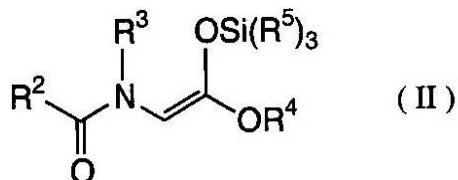
【化5】



(ただし、 $\text{R}^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基である)  
で表されるアルデヒド化合物と、次式(II)

【0009】

【化6】

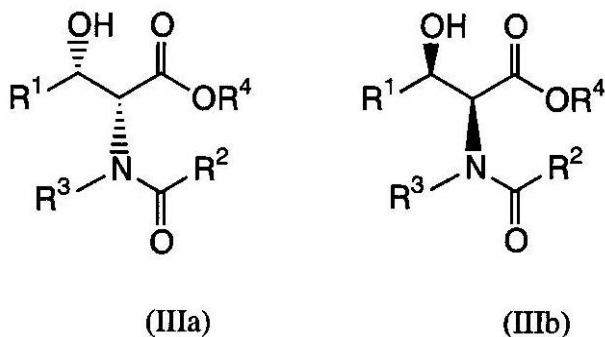


10

(ただし、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^5$ は同一または別異に置換基を有していてもよい炭化水素基を表す)  
で表されるケイ素エノラートを、キラルジルコニウム触媒の存在下で反応し、次式(IIIa)  
)または(IIIb)

【0010】

【化7】



20

(ただし、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は前記のものである)

30

で表されるいずれかの -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体を得ることを特徴とする光学  
活性な -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体の製造方法を提供する。

【0011】

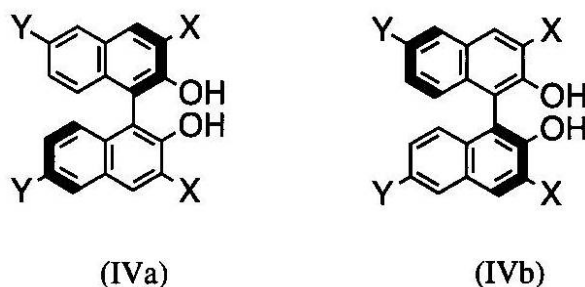
また、この出願の発明は、第2には、式(II)において、 $\text{R}^2$ がトリフルオロメチル基  
であり、 $\text{R}^3 \sim \text{R}^5$ が同一または別異に炭素数1~4のアルキル基である前記の光学活性な  
-ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体の製造方法を提供する。

【0012】

そして、この出願の発明は、第3には、キラルジルコニウム触媒が、ジルコニウム化合  
物と次式(IVa)または(IVb)

【0013】

【化8】



40

(ただし、XおよびYは、同一又は別異に水素原子またはハロゲン原子である)

50

で表されるいずれかの光学活性ピナフトール化合物を含んでなるものである請求項1または2のいずれかの製造方法をも提供する。

【発明の効果】

【0014】

上記第1および2の発明の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体の製造方法では、反応基質として、式(I)で表されるアルデヒド化合物と、式(II)で表されるN-アシル-N-アルキルグリシンエステル由来のケイ素エノラートを用い、キラルジルコニウム触媒下で反応することにより、不斉アルドール反応が進行し、高いsyn選択性と光学純度で  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸が得られる。

【0015】

上記第3の発明の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体の製造方法では、キラルジルコニウム触媒として、ジルコニウム化合物と式(IVa)または(IVb)で表される光学活性ピナフトール化合物を含んでなるものを使用することにより、不斉アルドール反応が進行し、対応する光学活性な  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体が高いsyn選択性と光学純度で得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

この出願の発明は、上記のとおりの特徴を持つものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0017】

この出願の発明の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸の製造方法では、反応基質として、次式(I)

【0018】

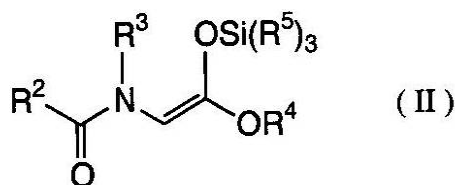
【化9】



で表されるアルデヒド化合物と、次式(II)

【0019】

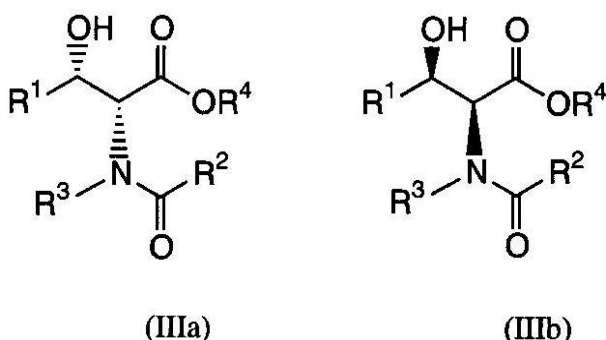
【化10】



で表されるケイ素エノラートを、キラルジルコニウム触媒の存在下で反応することにより、次式(IIIa)または(IIIb)

【0020】

【化11】



10

20

30

40

50

で表される光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体を得るものである。

【0021】

このとき、式(I)および(II)における $R^1 \sim R^5$ は、同一または別異に、置換基を有していてもよい炭化水素基であり、とくに限定されない。所望の光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体に応じて、鎖状、環状、飽和、不飽和の炭化水素基から適宜選択できる。鎖状の炭化水素基は、直鎖状、分岐鎖状から選択され、環状の炭化水素基は、脂環式基、芳香族基、複素環基から選択される。

【0022】

具体的には、 $R^1$ としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキル基、ビニル、アリル等のアルケニル基、エチニル、2-プロピニル等のアルキニル基、フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基、フリル、ピリジル、イミダゾリル等のヘテロ環基、メトキシ、エトキシ等のアルコキシ基などが例示される。また、これらはさらにアルキル基、アリール基、アルコキシ基、ハロゲン基、酸素、窒素、硫黄、珪素等を有する置換基等で置換されていてもよい。

10

【0023】

$R^2 \sim R^5$ としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキル基、フェニル等のアリール基、メトキシ、エトキシ等のアルコキシ基などが例示される。また、これらはさらにハロゲン、酸素、窒素、硫黄、珪素等を有する置換基で置換されていてもよい。中でも、 $R^2$ としてはトリフルオロメチル、ベンジルオキシ、tert-ブトキシ、トリクロロエトキシ基などが好ましく、 $R^3 \sim R^5$ としては、同一または別異に炭素数1~4のアルキル基が好ましく例示される。

20

【0024】

この出願の発明の光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体の製造方法において使用されるキラルジルコニウム触媒は、とくに限定されないが、好ましくは、この出願の発明者らがすでに不斉向山アルドール反応、不斉マンニッヒ反応、不斉ヘテロディールスアルダー反応等の触媒として提案している各種のものが例示される。

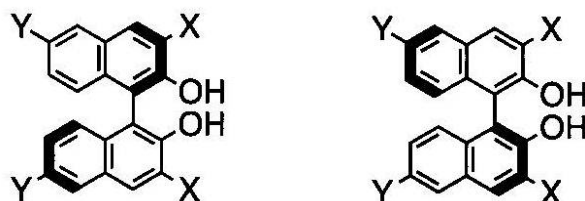
【0025】

具体的には、ジルコニウム化合物、例えば、ジルコニウムの無機酸塩、有機酸塩、錯体、あるいは有機金属化合物と光学活性配位子化合物を含むものが好ましいものとして挙げられる。中でも、 $Zr(OR)_4$  (Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を表す) で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式(IVa)または(IVb)

30

【0026】

【化12】



(IVa)

(IVb)

40

で表される光学活性ピナフトール化合物を含んでなるキラルジルコニウム触媒が好ましい。式(IVa)の光学活性ピナフトールを使用した場合には、前記の式(IIIa)の光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体を得られ、式(IVb)の光学活性ピナフトールを使用した場合には、前記の式(IIIb)の光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体を得られる。なお、式(IVa)および(IVb)において、XおよびYは、同一または別異に水素原子またはハロゲンを表す。

【0027】

この出願の発明の光学活性 - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体の製造方法において、使用される反応基質の濃度や割合、キラルジルコニウム触媒の濃度、反応溶媒、反応温度

50

、反応時間、反応雰囲気等はとくに限定されない。例えば、アルデヒド化合物とケイ素エノラートを0.1:1~1:0.1(モル比)とし、キラルジルコニウム触媒におけるジルコニウム化合物を反応基質に対して1~40モル%、光学活性ビナフトール化合物を反応基質に対して1~50モル%とすることが考慮される。また、溶媒としては、トルエン等の炭化水素、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類等を単独で、あるいは混合溶媒として使用できる。さらに、反応系に水やアルコール類などのプロトン性溶媒を計算量添加することで収率や立体選択性を向上させることも可能である。反応は、アルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行っても、大気や空気中で行ってもよく、反応温度は、-80~50 程度の範囲が考慮される。

10

## 【0028】

以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

## 【実施例】

## 【0029】

<実施例1>

〔準備〕

ベンズアルデヒド(i)は東京化成工業(株)より購入し、蒸留精製したものを使用した。また、ケイ素エノラート(ii)は、公知の方法により合成したものを使用した(非特許文献7)。さらに、(R)-3,3',6,6'-テトラヨード-1,1'-ビナフトレン-2,2'-ジオール(以下、(R)-3,3',6,6'-I<sub>4</sub>BINOLと記載する)は、従来法により合成して使用した(非特許文献8)。ジルコニウムテトラ-tert-ブトキシド(以下、Zr(O<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>と記載する)は、(株)トリケミカル研究所より購入した。トルエンは蒸留し、MS 4A上で乾燥して使用した。tert-ブチルメチルエーテル(以下、<sup>t</sup>BuOMeと記載する)は、蒸留後、ナトリウム上で乾燥して使用した。1-プロパノールは、マグネシウムプロポキシド下で蒸留し、MS 4A上で乾燥して使用した。

20

## 【0030】

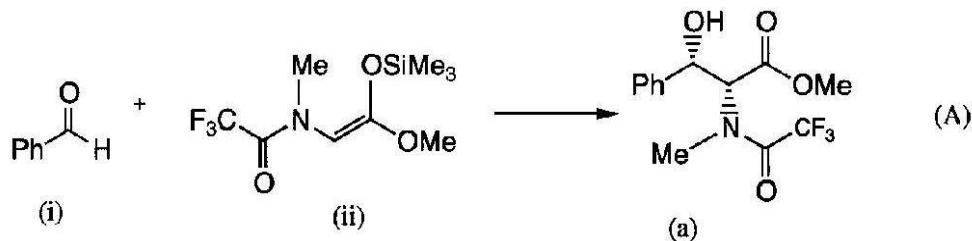
〔方法〕

次の反応式(A)に従って、メチル 3-ヒドロキシ-2-メチルトリフルオロアセチルアミノ-3-フェニルプロピオネート(化合物a)を合成した。

30

## 【0031】

【化13】



40

(R)-3,3',6,6'-I<sub>4</sub>BINOL(0.024 mmol)のトルエン(0.20 mL)分散液に、室温下、Zr(O<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>(0.020 mmol)のトルエン(0.50 mL)溶液を加え、3時間攪拌した。次いで、1-プロパノール(0.60 mmol)とH<sub>2</sub>O(0.020 mol)のトルエン(0.30 mL)溶液を加え、さらに室温で1時間攪拌した。

## 【0032】

反応溶液を-20 まで冷却した後、ベンズアルデヒド(0.20 mmol)の<sup>t</sup>BuOMe(0.30 mL)溶液を加え、ケイ素エノラート(ii)(0.30 mmol)の<sup>t</sup>BuOMe(0.70 mL)溶液を8時間かけてゆっくりと加えた。

## 【0033】

得られた反応溶液を4時間攪拌し、0.5 M KHSO<sub>4</sub>(10 mL)水溶液を加えて反応を停止し

50

た。酢酸エチル (10 mL) を添加し、有機層を分離して水層を酢酸エチル (10 mL × 2回) で抽出した。

【0034】

有機層を回収し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液と食塩水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過および減圧下での濃縮の後、粗生成物を得た。

【0035】

粗生成物のTLC (Wakogel B-5F; 和光純薬 (株)) においてシリルエーテル構造が確認された場合には、粗生成物をTHF-1N HCl (20:1) により0 で1時間処理した。溶液をさらに飽和NaHCO<sub>3</sub>により塩基性とした後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、食塩水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。ろ過および減圧下での濃縮の後、粗生成物を Slica gel 60 (Merck) を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し、化合物 (a) を得た。

10

【0036】

化合物 (a) の同定結果を表1に示した。

【0037】

なお、IRスペクトルは、JASCO FT/IR-610赤外スペクトロメーターを用いて、<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRは、JEOL JNM-LA300, JNM-LA400, JNM-LA500スペクトロメーターにより、溶媒をCDCl<sub>3</sub>として測定した。<sup>1</sup>H NMRの内部標準 ( = 0) はテトラメチルシラン (TMS) とし、<sup>13</sup>C NMRの内部標準 ( = 77.0) はCDCl<sub>3</sub>とした。ジアステレオマー比は<sup>1</sup>H NMRにより求めた。

20

【0038】

また、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、SHIMADZU LC-10AT (液体クロマトグラフ)、SHIMADZU SPD-10A (UV-VIS検出器)、およびSHIMADZU C-R6AまたはC-R8Aクロマトパックを用いて実施した。

【0039】

さらに、質量分析は、SHIMADZU GCMS-QP5050Aを用いて、高分解能質量分析は、JEOL JM S-SX 102を用いて実施した。

【0040】



【表 1】

<p><b>Methyl 3-hydroxy-2-methyltrifluoroacethylamino-3-phenylpropionate (a)</b></p> <p>IR(neat) 3484, 1749, 1686, 1249, 1198, 1150 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>)</p> <p><i>syn</i>-isomer: <math>\delta</math> 2.68 (q, <math>J = 1.4</math> Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (d, <math>J = 8.6</math> Hz, 1H), 5.38 (d, <math>J = 8.6</math> Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H).</p> <p><i>anti</i>-isomer (detectable peaks): <math>\delta</math> 3.17 (q, <math>J = 1.6</math> Hz, 3H), 5.31 (d, <math>J = 5.1</math> Hz, 1H), 5.55 (d, <math>J = 5.1</math> Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>)</p> <p><i>syn</i>-isomer: <math>\delta</math> 36.4, 52.2, 68.3, 71.2, 116.1 (q, <math>J = 287.7</math> Hz), 126.8, 128.8, 129.0, 138.6, 157.4 (q, <math>J = 37.3</math> Hz), 170.5.</p> <p><i>anti</i>-isomer (detectable peaks): <math>\delta</math> 52.8, 68.0, 70.9, 125.7, 128.4, 128.6, 128.9, 138.3, 167.3.</p> <p>HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/<i>i</i>PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min)</p> <p><i>syn</i>-isomer: <math>^t\text{R} = 11.9</math> min (minor), <math>^t\text{R} = 15.6</math> min (major).</p> <p><i>anti</i>-isomer: <math>^t\text{R} = 16.9</math> min (minor), <math>^t\text{R} = 20.9</math> min (major).</p> <p>Anal. calcd for <math>\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4</math>: C 51.15, H 4.62, N 4.59; found: C 51.02, H 4.73, N 4.65.</p> <p>ESI-MS (<math>m/z</math>) 328 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>).</p>	10
	20

## 【 0 0 4 1 】

このような反応により、光学活性な  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸が、高い *syn* 選択性および光学純度で得られることが確認された。

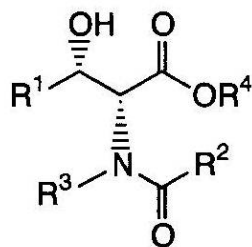
フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC41 AC46 AC81 BA10 BA45 BJ50 BM10 BM71 BN10  
BT12 BV22  
4H039 CA60 CA66 CF30 CG90

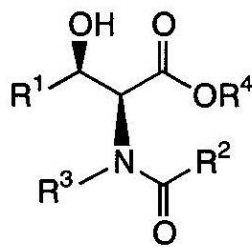
【要約の続き】

)または(IIIb)

【化3】



(IIIa)



(IIIb)

(ただし、 $R^1 \sim R^4$ は前記のものである)

で表されるいずれかの - ヒドロキシ - - アミノ酸誘導体を得ることを特徴とする光学活性な - ヒドロキシ -  
- アミノ酸誘導体の製造方法とする。

【選択図】なし