

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年8月4日 (04.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/070876 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 231/12, B01J 31/22, C07B 53/00, C07C 233/47, 269/06, 271/22, C07D 207/273, C07B 61/00 // C07M 7:00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001282
- (22) 国際出願日: 2005年1月24日 (24.01.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-016407 2004年1月23日 (23.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市本町4丁目1番8号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒101-0048 東京都千代田区 神田司町2-19 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 西澤 利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒107-0062 東京都港区南青山6丁目1番1号 スリーエフ南青山ビルディング7F Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF ENANTHIO-SELECTIVE NUCLEOPHILIC ADDITION REACTION FOR CONVERSION OF ENAMIDE TO IMINE AND METHOD OF SYNTHESIZING α -AMINO- γ -KETO ACID ESTER

(54) 発明の名称: エナンチオ選択的なエナミドのイミンへの求核付加反応方法と α -アミノ- γ -ケト酸エステル合成方法

(57) Abstract: An asymmetric synthesis of amino acid compound that is useful as a starting material or synthetic intermediate for production of medicinal products, agrichemicals, perfumes, functional polymers, etc. There is provided a method of enantioselective nucleophilic addition reaction to imine compound being a method of nucleophilic addition reaction of enamide compound accompanied by amino formation to imino group (-CH=N-) of imine compound, characterized in that the reaction is performed in the presence of a chiral copper catalyst. Further, there is provided a novel method of synthesizing an amino acid compound, etc., to which the above is applied.

(57) 要約: 医薬品、農業、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、アミノ酸化合物の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なイミン化合物への求核付加反応方法として、イミン化合物のイミノ基(-CH=N-)へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とする方法を提供する。さらには、これを応用したアミノ酸化合物等の新しい合成方法をも提供する。

WO 2005/070876 A1

明 細 書

エナンチオ選択的なエナミドのイミンへの求核付加反応方法と
 α -アミノ- γ -ケト酸エステルの合成方法

5

技術分野

この出願の発明は、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な化合物の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なエナミドのイミンへの求核付加反応方法と、これを応用した α -アミノ- γ -ケト酸エステル等の合成方法に関するものである。

10

背景技術

従来よりイミン化合物のイミノ基への求核付加反応方法が検討されているが、近年では医薬、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や中間体としてのアミノ酸誘導体を効率的に、さらには不斉合成するための手段としてこの求核付加反応が注目されている。

15

この出願の発明者らは、このような状況において、ポリマー担持触媒を用いてのN-アシルイミノエステル化合物への求核付加反応によるN-アシル化アミノ酸誘導体の合成方法 (Journal of Combinatorial Chemistry, 2001, Vol. 3, No. 5, 401-403) を開発し、さらには、キラル銅触媒を用いてのこれらのエナンチオ選択的合成方法 (Org. Lett. Vol. 4, No. 1, 2002, 143-145; J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, No. 9, 2003, 2507-2515) をすでに報告している。

20
25

しかしながら、これまでの発明者らによる検討による求核付加反応においては、求核反応剤としては、エステルあるいはチオエステル化合物より誘導されたシリルエノールエーテル、そしてアルキルビニルエーテルに限られており、求核付加反応の適用対象とその応用がどうしても制約されていた。

そこで、この出願の発明は、以上のような事情から、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、アミノ酸化合物等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なイミン化合物への新しい求核付加反応方法を提供し、さらには、これを応用したアミノ酸化合物等の新しい合成方法を提供することを課題としている。

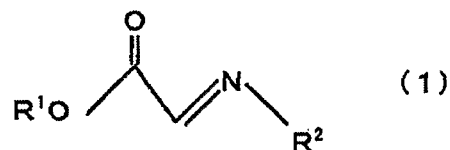
発明の開示

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、イミン化合物のイミノ基 ($-CH=N-$) へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

そして、この出願の発明は、上記方法について、第2には、キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を、第3には、キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

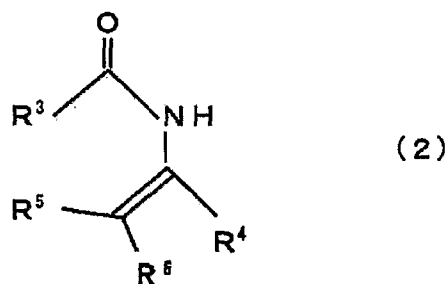
また、この出願の発明は、第4には、以上の方法において、イ

ミン化合物は、次式（１）



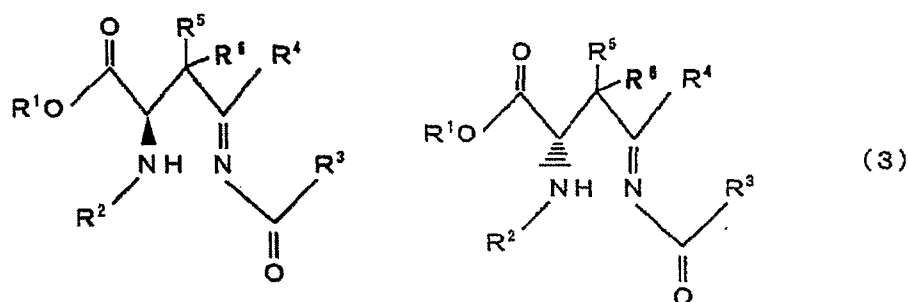
（式中の R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、
 R^2 は、 $\text{R}^0-\text{CO}-$ または $\text{R}^0-\text{O}-\text{CO}-$ 基を示し、 R^0 は置換
 5 基を有していてもよい炭化水素基を示す）

で表わされ、エナミド化合物は、次式（２）



（式中の R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または
 酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基
 10 を示し、 R^4 、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^5
 および R^6 は、各々同一または別異に、水素原子または置換基を
 有していてもよい炭化水素基を示し、少なくとも一方は水素原子
 であることを示す）

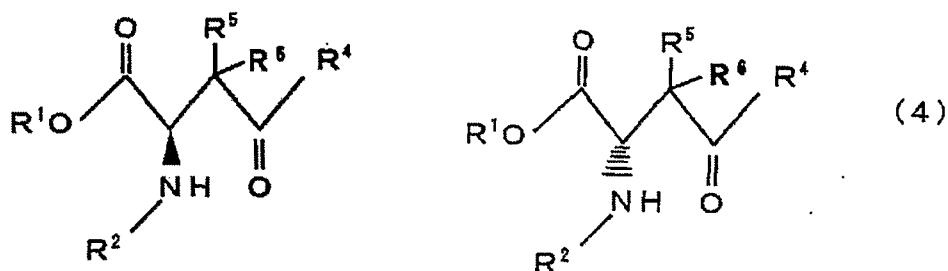
で表わされ、次式（３）



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)

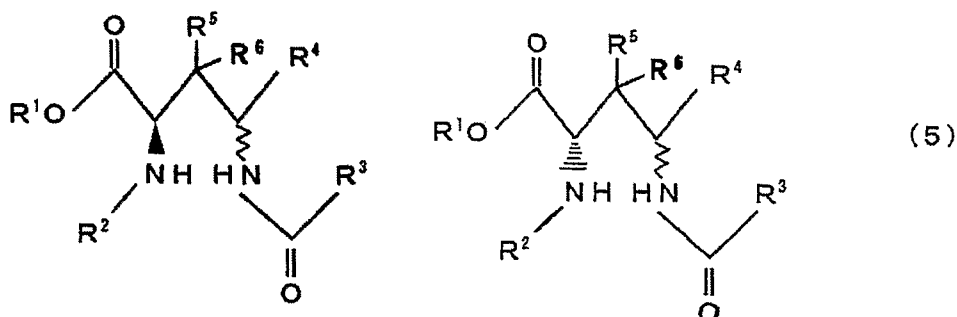
の少なくともいずれかで表わされる α -アミノ- γ -イミノ酸化
 5 化合物を化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -イミノ酸エステルの合成方法を提供する。

第5には、この出願の発明は、上記の求核付加反応後に酸処理することにより次式(4)

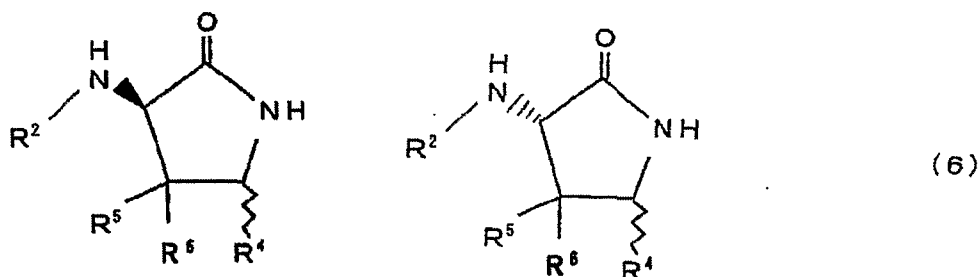


10 (式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)

の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -ケト酸エステルの合成方法を提供し、第6には、上記の求核付加反応後に還元処理することにより次式(5)



- (式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)
 の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特
 徴とする光学活性な α 、 γ -ジアミノ酸エステル化合物の合成方
 5 法を提供し、さらに第7には、合成された α 、 γ -ジアミノ酸エ
 ステルを、 γ -アミノ基のアシル基を除去して、次式(6)



- (式中の R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)
 で表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な γ
 10 -ラクタム類の合成方法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

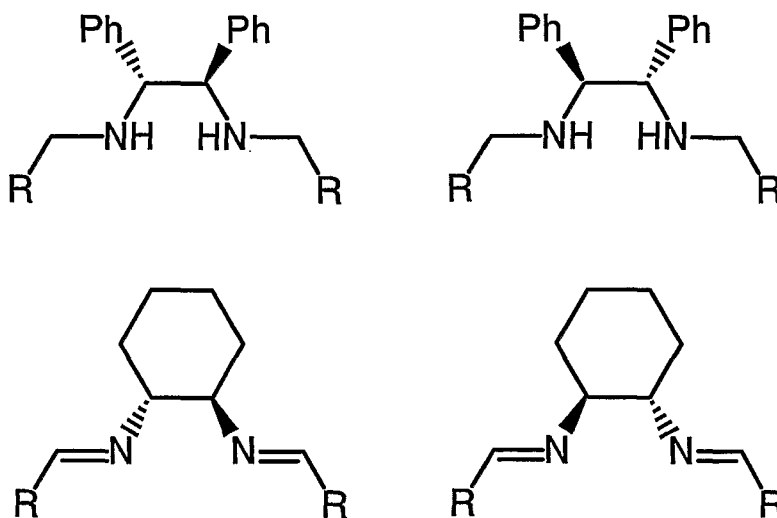
この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以
 下にその実施の形態について説明する。

- 15 この出願の発明のイミン化合物へのエナンチオ選択的なエナミ
 ドの求核付加反応方法では、触媒としてキラル銅触媒が用いられ
 る。この場合のキラル銅触媒としては、銅原子をその構成に欠か

せないものとして、かつキラルな有機分子の構造を付加している各種のものが考慮される。一般的には、銅化合物とキラル有機化合物とにより構成されるものとするが、より実際的に、反応収率やエナンチオ選択性の観点からは、銅化合物とキラルジアミン配位子化合物とにより構成されたものとするのが好適に考慮される。

銅化合物としては、1価または2価の銅の化合物として塩、錯塩、有機金属化合物等の各種のものから選択されてよいが、なかでも、有機酸または無機酸との塩、もしくはこの塩との錯体や有機複合体が好適なものとして挙げられる。なかでも、強酸との塩、たとえば、(パー)フルオロアルキルスルホン酸や過塩素酸、硫酸等の塩、それらの錯体や有機複合体が好ましいものとして例示される。たとえば $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuClO_4 、 $\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ 等である。

一方のキラルジアミン配位子化合物としては、分子構造中にエチレンジアミン構造をその一部として有するものが好適に用いられる。この場合のアミノ基はイミン結合を有していてもよい。たとえば代表的なものとして次式の各種のものが例示される。



ここで、式中のRは、置換を有していてもよい炭化水素基を示し、この炭化水素基は、鎖状、環状のうちの各種のものでよく、置換基としても、ハロゲン原子をはじめ、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基等を有していてもよい。また、上記式中のPh（フェニル基）においても置換基を有していてもよい。

この出願の発明における以上のようなキラル銅触媒については、あらかじめ銅化合物とキラル有機分子とから錯体を調製して触媒として用いてもよいし、あるいは反応系において銅化合物とキラル有機分子とを混合して使用するようにしてもよい。触媒としての使用割合については、銅化合物もしくは銅化合物とキラル有機分子との錯体として、イミン化合物に対し、通常、0.5～30モル%程度の割合とすることが考慮される。

反応に用いるイミン化合物は、この出願の発明の求核付加反応を阻害しない限り各種の構造のものでよい。たとえばこのようなイミン化合物は前記式(1)として示される。このものはエステル結合部を有しており、式中の符号R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基である。たとえば、鎖状または脂環状の炭化水素基、芳香族の炭化水素基、そしてこれらの組み合わせとしての各種の炭化水素基であってよい。置換基としても、求核付加反応を阻害しない限り、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものを適宜に有していてもよい。

また、符号R³については、前記のとおり、R⁰-CO-またはR⁰-O-CO-基であってよく、この場合のR⁰は、上記と同様の置換基を有していてもよい炭化水素基のうちから適宜に選択されてよい。

- 一方のエナミド化合物は、たとえば代表的には前記の式(2)として示すことができる。その特徴としては、アミド結合もしくはカーバメート結合を有していることである。式中の符号については、 R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^4 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^5 および R^6 は、各々同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少なくとも一方は水素原子であることを示している。
- 炭化水素基としては、上記と同様に、脂肪族、脂環式、あるいは芳香族のうちの各種のものであってよく、置換基としても、アルキル基等の炭化水素基、ハロゲン原子、アルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものが適宜に考慮される。
- また、符号 R^3 については、 $-OEt$ 、 $-OBu$ 、 $-OBn$ 等の酸素原子を介して結合する炭化水素基が好適なものとして例示される。 R^4 については、フェニル基、ナフチル基、それらのハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等の置換基を有するものが好適なものとして例示される。
- イミン化合物のイミノ($-CH=N-$)へのエナミド化合物の求核付加反応には、適宜な有機溶媒、たとえばハロゲン化炭化水素、ニトリル類、エーテル類等を用いてもよく、反応温度は、 $-20^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ 程度の範囲が適宜に採用される。雰囲気は大気中もしくは不活性雰囲気とすることができるイミン化合物とエナミド化合物との使用割合については、モル比として0.1~10程度の範囲で適宜とすることができる。

エナミド化合物の求核付加反応においては、たとえば前記の式
(1) のイミン化合物と式 (2) のエナミド化合物との反応を例
に説明すると、前記の式 (3) で表わされる光学活性な α -アミ
ノ- γ -イミノ酸エステルがエナンチオ選択的に生成されること
5 になる。

この化合物を単離することなしに、または単離して、酸処理、
たとえば HCl、HBr 等の水溶液による酸処理を施すことによ
り、前記式 (4) で表わされる α -アミノ- γ -ケト酸エステル
を高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することが
10 できる。

また、他方で、酸処理ではなく、還元処理を施すことにより、
前記式 (5) で表わされる α , γ -ジアミノ酸エステルを同様に
高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することがで
きる。この場合の還元処理は、たとえば、ホウ素還元剤化合物や
15 金属水素化物または金属水素錯化合物を用いることができる。そ
して、生成された α , γ -ジアミノ酸エステルは、アミノ基上の
アシル基を適当な方法 (たとえばアシル基がベンジルオキシカル
ボニル (Z) 基である場合には接触水素還元など) により除去す
ることで、前記の式 (6) で表わされる γ -ラクタム類に良好に
20 転換することができる。

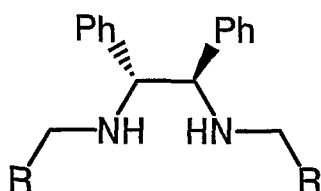
そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。もちろん
以下の例によって発明が限定されることはない。

実施例

25 <実施例 1>

Cu(O Tf)₂ (7.2 mg, 0.020 mmol) を真空減圧下において

100℃の温度で2時間乾燥し、次いで、次式



においてRが1-ナフチル基であるキラルジアミン配位子
 (10.8 mg, 0.022 mmol) を、アルゴン雰囲気に加え、次いで、
 5 CH₂Cl₂ (1.5 ml) を添加した。得られた淡青色溶液を2時間
 以上攪拌した。さらにまた、CH₂Cl₂ (1.7 ml) を添加し、
 0℃に冷却した。

次いで、この混合溶液に表1に示した式(2)のエナミド
 (enamide) (0.30 mmol) のCH₂Cl₂ (0.8 ml) 溶液を加え、
 10 次いで、式(1)のイミン化合物 (0.20 mmol) のCH₂Cl₂
 (2.0 ml) の溶液を30分間かけてゆっくりと加えて、0℃の
 温度で15分間攪拌した。

反応混合液にNaHCO₃飽和水溶液を加えて反応を停止させ
 た。その後、反応混合液を室温とし、CH₂Cl₂で抽出した。有
 15 機相を飽和食塩水洗浄後、乾燥無水硫酸マグネシウムにより乾燥
 した。

溶媒を蒸発させた後に、残渣分をEtOH (3.0 ml) に溶解
 し、48% HBr水溶液 (0.3 ml) を加え、室温において1.
 5分間攪拌した。

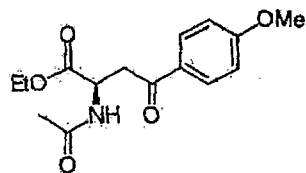
20 反応液に氷冷下で炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、CH
₂Cl₂で抽出し、有機相を飽和食塩水で飽和洗浄し、その後無水
 硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで溶媒を蒸発させて粗生成物
 を得た。このものはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し
 た。

表1にはエナミドの種類に応じた反応収率とe e (%)を示した。なお、e e (%)は、HPLC分析により決定した。

表1

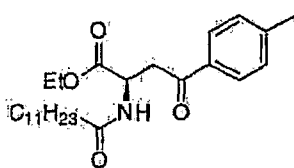
No.	イミン化合物		エナミド化合物				収率 (%)	e e (%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵			
1	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	Ph	H, H	94	93	
2	Et	COCH ₃	BnO	Ph	H, H	72	94	
3	Bn	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	Ph	H, H	89	91	
4	Et	COC ₁₁ H ₂₃	Me	Ph	H, H	83	85	
5	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-MeO-Ph	H, H	97	90	
6	Et	COCH ₃	BnO	4-MeO-Ph	H, H	76	92	
7	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-Cl-Ph	H, H	89	90	
8	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-Me-Ph	H, H	93	91	
9	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	2-ナフチル	H, H	83	88	
10	Et	COCH ₃	BnO	2-ナフチル	H, H	76	91	
11	Bn	COC ₁₁ H ₂₃	EtO	Me	H, H	84	83	

表 1 の生成物のうち No. 6、No. 8、No. 9、および No. 10 についての同定値を次に示した。

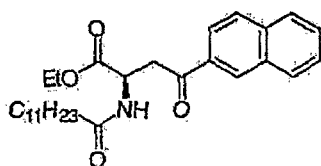


(2R)-Ethyl 2-Acetylamino-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butyrate : $[\alpha]_{D}^{19} -108.02$ (92% ee, c 1.61, CHCl₃); Mp. 117-118 °C; ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 1.23$ (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.01 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H, *J* = 3.9, 18.0 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J* = 3.9, 18.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.93 (dt, 1H, *J* = 3.9, 7.7 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 14.1, 23.2, 40.1, 48.4, 55.6, 61.7, 113.9, 129.1, 130.4, 164.0, 169.9, 171.3, 196.4$; IR (neat) 1602, 1674, 1741 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* = 293 (M⁺); HRMS (EI); Exact mass calcd for C₁₅H₁₉NO₅ [M]⁺, 293.1263.

Found 293.1273; HPLC, Daicel Chiralcel AD+AD+AD, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.75 mL/min : *t_R* = 66.5 min (S), *t_R* = 70.4 min (R).

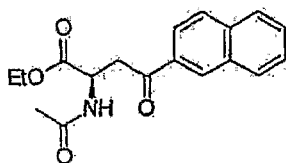


(2R)- 2-Dodecanoylamino-4-oxo-4-*p*-tolyl-butyrlic acid ethyl ester : $[\alpha]_{D}^{27} -55.3$ (91% ee, c 1.70, CHCl₃); Mp. 60-60.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 0.88$ (t, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.15-1.35 (m, 19H), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H, *J* = 4.2, 18.1 Hz), 3.71 (dd, 2H, *J* = 4.1, 18.1 Hz), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.96 (dt, 1H, *J* = 4.2, 8.0 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (apparent d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (apparent d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 13.9, 14.0, 21.5, 22.5, 25.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 36.4, 40.3, 48.1, 61.5, 128.1, 129.3, 133.5, 144.5, 171.2, 172.8, 197.4$; IR (neat) 3310, 2925, 2854, 1742, 1682, 1653, 1607, 1523, 1466, 1407, 1367, 1289, 1207, 1182, 1040, 811 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₅H₄₀NO₄ [M+H]⁺, 418.2957. Found 418.2958. Anal. Calcd for C₂₅H₃₉NO₄: C, 71.91; H, 9.41; N, 3.35. Found: C, 71.68; H, 9.49; N, 3.72.; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min : *t_R* = 19.8 min (2S), *t_R* = 22.7 min (2R).



(2R)-2-Dodecanoylamino-4-naphthalen-2-yl-4-oxo-butyrates ethyl ester : $[\alpha]_D^{19} -45.7$ (88% ee, c 0.615, CHCl_3); Mp. 75.0-76.0 °C; $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) $\delta = 0.87$ (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.10-1.35 (m, 19H), 1.54-1.66 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, $J = 4.1, 18.0$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 4.1, 18.0$ Hz), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 5.02 (dt, 1H, $J = 4.1, 7.8$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.85-8.00 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.0, 14.0, 22.6, 23.5, 29.1, 29.2, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 36.5, 40.5, 48.3, 61.7, 66.8, 123.4, 126.9, 127.7, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 129.6, 130.2, 132.4, 133.3, 135.8, 171.2, 173.0, 197.9$; IR (neat) 3333, 3060, 2922, 2852, 1733, 1684, 1644, 1545, 1468, 1401, 1366, 1230, 1173, 1126, 1047, 815, 749, 668, 566 cm^{-1} ; HRMS (EI); Exact mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$, 453.2879. Found 453.2885; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min : $t_R = 29.6$ min (S), $t_R = 36.3$ min (R).



(2R)-2-Acetylamino-4-naphthalen-2-yl-4-oxo-butyrates ethyl ester : $[\alpha]_D^{27} -81.9$ (91% ee, c 0.835, CHCl_3); Mp. 94-95 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.23$ (t,

3H, $J = 7.2$ Hz), 2.03 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H, $J = 3.9, 18.1$ Hz), 3.87 (dd, 2H, $J = 4.2, 18.1$ Hz), 4.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (dt, 1H, $J = 3.9, 8.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.46 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.0, 23.0, 40.5, 48.4, 61.6, 123.3, 126.9, 127.7, 128.5, 128.7, 129.5, 130.2, 132.3, 133.2, 135.7, 169.9, 171.1, 197.9$; IR (neat) 3289, 3059, 2983, 2935, 1736, 1677, 1541, 1469, 1372, 1281, 1214, 1191, 1124, 1022, 944, 859, 822 cm^{-1} ; LRMS (FAB) $m/z = 314$ ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47. Found: C, 68.89; H, 6.22; N, 4.32.; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min : $t_R = 13.0$ min (2S), $t_R = 15.6$ min (2R).

<実施例 2 >

実施例 1 の No. 1 の生成物の合成において、キラルジアミン配位子を、前記式において R が 3, 5-ジ- t Bu C_6H_3 のものを用いた。

No. 1 の生成物の収率は 92% であり、ee (%) は 93 で

あった。

<実施例 3>

実施例 1 の N o . 1 の生成物の合成において、イミン化合物として $R^1 = Et$ 、 $R^2 = OC(CH_3)_3$ の化合物を用い、キラルジアミン配位子を、前記式において R が 2-MeO-C₆H₄ 基のものを
5 用いて反応を行った。

生成物の収率は 78% であり、*ee* (%) は 87 であった。

<実施例 4>

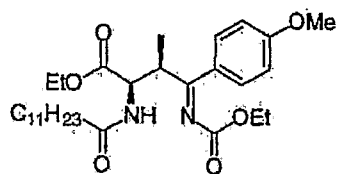
実施例 1 の N o . 11 の生成物の合成において、キラルジアミン配位子を、前記式において R が 3,5-ジ-^tBuC₆H₃ 基であるものを用いた。
10

前記 N o . 11 の場合の生成物の収率は 81% であり、*ee* (%) は 84 であった。

<実施例 5>

式 (1) において $R^1 = Et$ 、 $R^2 = COC_{11}H_{23}$ のイミン化合物と、式 (2) において $R^3 = Et$ 、 $R^4 = 4MeO-Ph$ 、 $R^5 = H$ 、 $R^6 = Me$ (*E/Z* = >99/<1) のエナミド化合物を実施例 1 と同様に求核付加反応させた。HBr 水溶液による酸処理を行うことなしに、生成物を単離した。
15

次の生成物を、収率 77%、*syn/anti* = 86/14、94% *ee* (*syn*) の成績で得た。
20



(2R,3R)-2-Dodecanoylamino-4-ethoxycarbonylimino-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-butyrac acid ethyl ester (*syn/anti* = 86/14): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.88 (t, 3H, J = 6.5

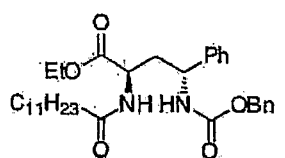
Hz), 1.10-1.40 (m, 25H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.10-2.36 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 4H), 4.75 (dd, 1Hx5/6, J = 4.6, 7.9 Hz), 4.94 (dd, 1Hx1/6, J = 4.4, 9.2 Hz), 6.26 (d, 1Hx5/6, J = 7.9 Hz), 6.76 (d, 1Hx1/6, J = 9.2 Hz), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.44 (apparent d, 2H, J = 8.6 Hz); HRMS (EI); Exact mass calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$, 518.3356. Found 518.3350; HPLC, Daicel Chiralcel AD+AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 0.7 mL/min : t_{R} = 33.4 min (2*S*, 3*R*), t_{R} = 36.0 min (2*S*, 3*S*), t_{R} = 41.4 min (2*R*, 3*S*), t_{R} = 54.4 min (2*R*, 3*R*).

<実施例 6 >

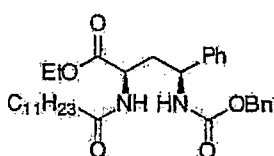
実施例 1 において、HBr 水溶液による酸処理に代えて以下の処理を行った。

- 5 すなわち、残渣分に、 Et_2O (7.2 ml) を添加し、 -45°C に冷却した。LiI (133.8 mg, 1.0 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。次いで、LiAlH(O^tBu)₃ (254.3 mg, 1.0 mmol) を添加した。混合液を -45°C の温度において 37 時間攪拌した。
- 10 水を加えて反応を停止後、さらに 1 N 塩酸を加えた。エーテルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、その後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

次の化合物を、93.6 mg、収率 87% で得た。syn/anti = 14/86 であった。

**(2R, 4R)-4-Benzyloxycarbonylamino-2-****dodecanoylamino-4-phenyl-butyrlic acid ethyl ester**

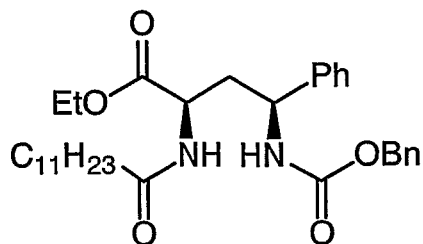
$[\alpha]_D^{19} -2.0$ (92% ee, c 0.465, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.88$ (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.14-1.38 (m, 19H), 1.48-1.68 (m, 2H), 2.15-2.42 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.54 (brs, 1H), 4.82 (brd, 1H, $J = 4.9$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 5.28 (brs, 1H), 6.19 (brs, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.0, 14.1, 22.6, 25.4, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.8, 36.3, 50.1, 61.6, 66.8, 126.5, 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 136.3, 155.7, 171.9, 173.1$; IR (neat) 3230, 2925, 2854, 2079, 1715, 1654, 1538, 1455, 1254, 1043, 699, 668, 548 cm^{-1} ; HRMS (EI); Exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$, 538.3407. Found 538.3398; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 71.34; H, 8.61; N, 5.20. Found: C, 71.11; H, 8.73; N, 5.06; HPLC, Daicel Chiralcel ODH+ODH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.2 mL/min: $t_R = 49.0$ min (2R); $t_R = 53.9$ min (2S).

**(2R, 4S)-4-Benzyloxycarbonylamino-2-****dodecanoylamino-4-phenyl-butyrlic acid ethyl ester**

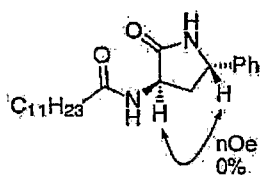
$[\alpha]_D^{18} -53.6$ (92% ee, c 0.225, CHCl_3); Mp. 98-99 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.88$ (t, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.18-1.36 (m, 19H), 1.54-1.70 (m, 2H), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.62-4.76 (m, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.53 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.20-7.40 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.1, 14.2, 22.7, 25.5, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 36.5, 38.6, 49.6, 51.2, 61.8, 67.0, 126.1, 127.7, 128.1, 128.5, 128.8, 136.2, 141.3, 156.0, 172.1, 173.2$; IR (neat) 3319, 2923, 2852, 1733, 1691, 1650, 1550, 1454, 1248, 1053 cm^{-1} ; HRMS (EI); Exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$, 538.3407. Found 538.3411; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 71.34; H, 8.61; N, 5.20. Found: C, 71.12; H, 8.67; N, 5.09; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 0.8 mL/min: $t_R = 10.2$ min (2R); $t_R = 16.0$ min (2S).

<実施例 7 >

実施例 6 の次式の生成物より、 γ -ラクタム類を合成した。

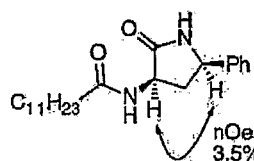


すなわち生成物 (26.5 mg, 0.0492 mmol) の AcOEt (2.0 ml) 溶液に、5% Pd/C (10.5 mg, 10 mol%) を室温で添加した。雰囲気アルゴンガスを H₂ ガスにより置換し、15~24 時間攪拌した。Pd/C を濾別し、濾液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、その結果として、次の化合物を得た。



(3R, 5S)-Dodecanoic acid (2-oxo-5-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-amide $[\alpha]_D^{30} +13.9$ (90% ee, c 0.405, CHCl₃); Mp. 118-119 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 1.20-1.35 (m, 16H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.21 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.43 (dt, 1H, J = 9.3, 13.0 Hz), 2.60-2.75 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.82 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.23 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 7.20-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.1, 22.7, 25.6, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 36.3, 38.5, 49.5, 55.0, 125.4, 127.9, 129.0, 141.7, 173.9, 175.9; IR (neat) 3295, 3221, 2920, 2850, 1701, 1646, 1556, 1542, 1507, 1458, 1282, 760, 698 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₂H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, 359.2698. Found 359.2713.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.4 mL/min : t_R = 15.2 min (3S), t_R = 22.7 min (3R).

また、同様にして実施例 6 の別の生成物より次の化合物を得た。



(3R, 5R)-Dodecanoic acid (2-oxo-5-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-amide $[\alpha]_D^{30} -40.8$ (91% ee, c 0.345, CHCl₃); Mp. 126-127 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 1.15-1.36 (m, 16H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 4.49 (ddd, 1H, J = 5.3, 7.9, 11.4 Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 5.9, 9.7 Hz), 5.91 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 7.25-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.1, 22.7, 25.5, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9, 36.4, 41.0, 51.9, 55.3, 126.0, 128.5, 129.1, 140.5, 173.8, 174.8; IR (neat) 3297, 3249, 2922, 2852, 1699, 1643, 1541, 1457, 1420, 1295, 1242, 1082, 759, 699 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₂H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, 359.2698. Found 359.2702.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.4 mL/min : t_R = 13.5 min (3S), t_R = 18.2 min (3R).

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によれば、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、 α -アミノ- γ -ケト酸エステル、 α , γ -ジアミノ酸エステル等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的イミン化合物への新しい求核付加反応方法が提供される。さらには、これを応用した光学活性な γ -ラクタム類の新しい合成方法が提供される。

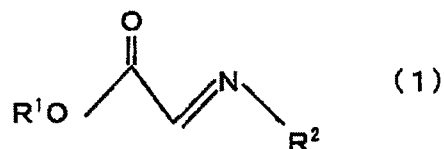
請求の範囲

1. イミン化合物のイミノ基（ $-\text{CH}=\text{N}-$ ）へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

2. キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とする請求項1のエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

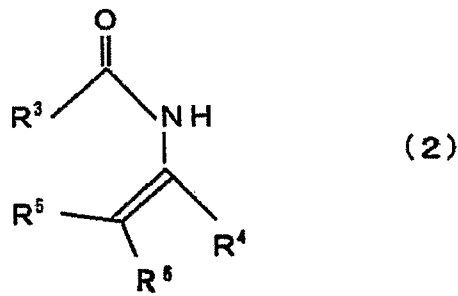
3. キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とする請求項2のエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

4. 請求項1から3のいずれかのエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法であって、イミン化合物は、次式（1）

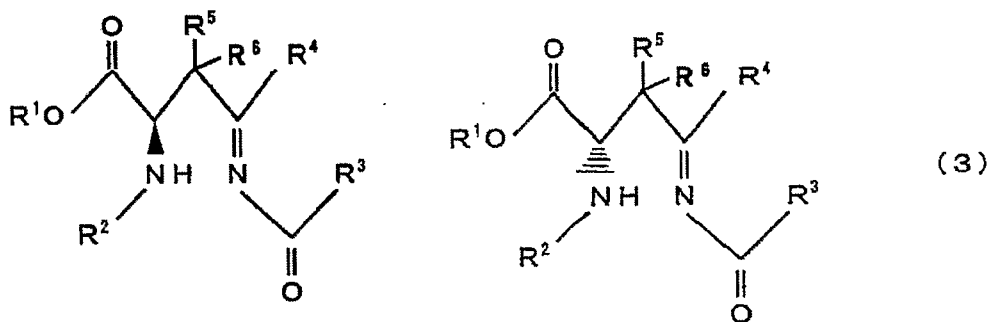


（式中の R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 は、 $\text{R}^0-\text{CO}-$ または $\text{R}^0-\text{O}-\text{CO}-$ 基を示し、 R^0 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）

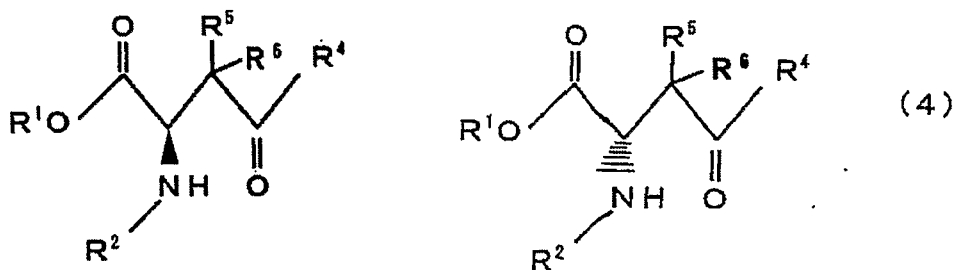
で表わされ、エナミド化合物は、次式（2）



- (式中の R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^4 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、
- 5 R^5 および R^6 は、各々同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少なくとも一方は水素原子であることを示す)
- で表わされ、次式 (3)

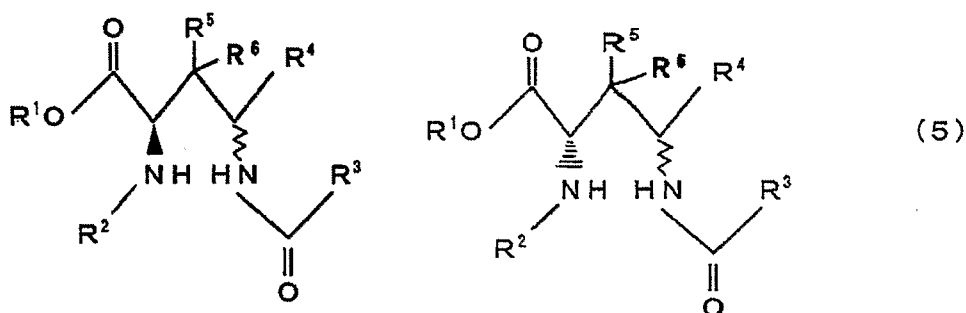


- 10 (式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)
- の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -イミノ酸エステルの合成方法。
- 15 5. 請求項 4 の求核付加反応後に酸処理することにより次式 (4)



(式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)
 の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -ケト酸エステルの合成方法。

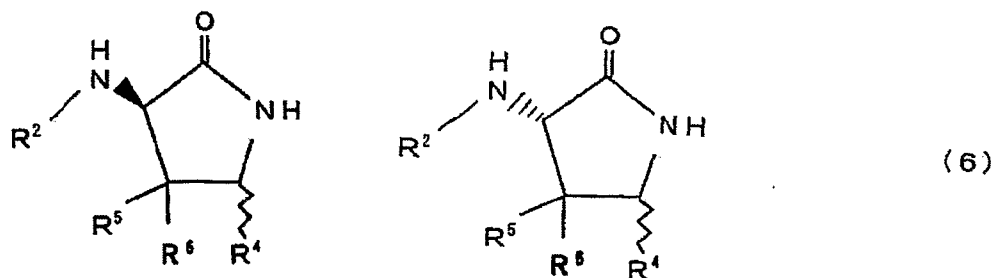
- 5 6. 請求項 4 の求核付加反応後に還元処理することにより次式 (5)



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)

- 10 の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α 、 γ -ジアミノ酸エステルの合成方法。

7. 請求項 6 の方法により合成された α 、 γ -ジアミノ酸エステルの γ -アミノ基のアシル基を除去して、次式 (6)



(式中の R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)

の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な γ -ラクタム類の合成方法。

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C231/12, B01J31/22, C07B53/00, C07C233/47, C07C269/06,
C07C271/22, C07C207/273//C07B61/00, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C231/12, B01J31/22, C07B53/00, C07C233/47, C07C269/06,
C07C271/22, C07C207/273//C07B61/00, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-260363 A (Japan Science and Technology Corp.), 16 September, 2003 (16.09.03), Claims; examples (Family: none)	1-7
A	JP 2003-260366 A (Japan Science and Technology Corp.), 16 September, 2003 (16.09.03), Claims; examples (Family: none)	1-7
A	JP 2003-261528 A (Japan Science and Technology Corp.), 19 September, 2003 (19.09.03), Claims; examples & EP 1491525 A1	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April, 2005 (14.04.05)

Date of mailing of the international search report

10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C231/12, B01J31/22, C07B53/00, C07C233/47, C07C269/06, C07C271/22, C07D207/273 // C07B61/00, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C231/12, B01J31/22, C07B53/00, C07C233/47, C07C269/06, C07C271/22, C07D207/273 // C07B61/00, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-260363 A (科学技術振興事業団) 2003.09.16, 【特許請求の範囲】、【実施例】等 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2003-260366 A (科学技術振興事業団) 2003.09.16, 【特許請求の範囲】、【実施例】等 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2003-261528 A (科学技術振興事業団) 2003.09.19, 【特許請求の範囲】、【実施例】等 & EP 1491525 A1	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
14.04.2005

国際調査報告の発送日 **10.5.2005**

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4 V	3 1 3 3
菅原 洋平		
電話番号 03-3581-1101 内線		3 4 8 3