

(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2006-8649

(P2006-8649A)

(43) 公開日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7C 239/20 (2006.01)	CO7C 239/20	4CO22
CO7D 211/74 (2006.01)	CO7D 211/74	4CO23
CO7D 309/30 (2006.01)	CO7D 309/30 C	4CO54
CO7D 317/72 (2006.01)	CO7D 317/72	4CO62
CO7D 335/02 (2006.01)	CO7D 335/02	4H006
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-235479 (P2004-235479)	(71) 出願人	803000115
(22) 出願日	平成16年8月12日 (2004. 8. 12)		学校法人東京理科大学
(31) 優先権主張番号	特願2003-300367 (P2003-300367)		東京都新宿区神楽坂一丁目3番地
(32) 優先日	平成15年8月25日 (2003. 8. 25)	(74) 代理人	100079049
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 中島 淳
(31) 優先権主張番号	特願2004-153944 (P2004-153944)	(74) 代理人	100084995
(32) 優先日	平成16年5月24日 (2004. 5. 24)		弁理士 加藤 和詳
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100085279
			弁理士 西元 勝一
		(74) 代理人	100099025
			弁理士 福田 浩志
		(72) 発明者	林 雄二郎
			東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内
最終頁に続く			

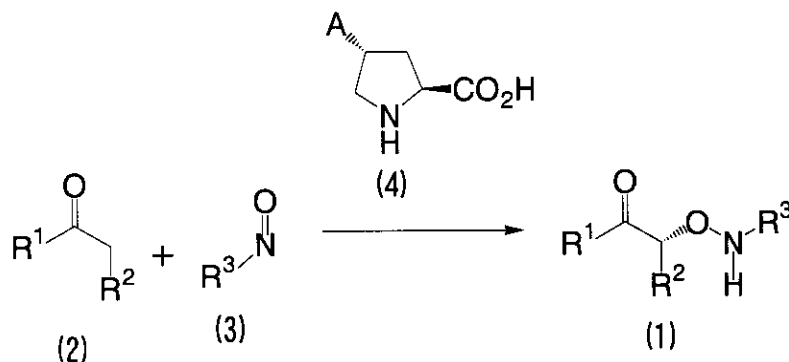
(54) 【発明の名称】 光学活性 α -アミノオキシケトン誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 高い収率で、高いエナンチオ選択性で対応する α -アミノオキシケトンを製造する方法の提供。

【解決手段】 下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1)で表される光学活性 α -アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【化1】



10

[式中、 R^1 及び R^2 は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、 R^1 と R^2 がー

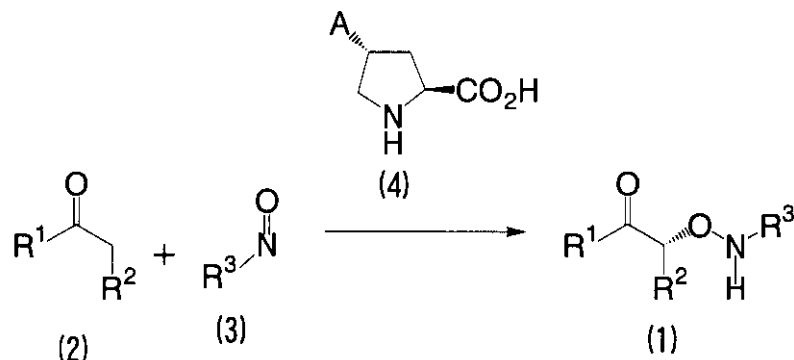
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1)で表される光学活性 -アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【化 1】



10

[式中、 R^1 及び R^2 は、置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、 R^1 と R^2 が一緒になって、環を形成してもよい。 R^3 は、置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を示す。Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリルオキシ基を示す。]

20

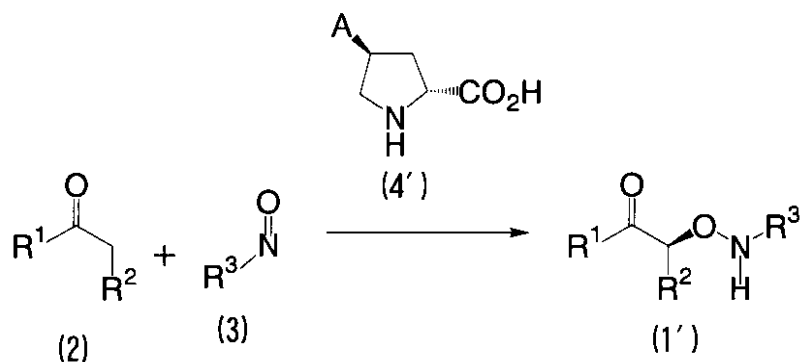
【請求項 2】

一般式(4)中、Aが置換基を有していてもよいシリルオキシ基である請求項1記載の製造方法。

【請求項 3】

下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする一般式(1')で表される光学活性 -アミノオキシケトン誘導体の製造方法。

【化 2】



30

[式中、 R^1 及び R^2 は、置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、 R^1 と R^2 が一緒になって、環を形成してもよい。 R^3 は、置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を示す。Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリルオキシ基を示す。]

40

【請求項 4】

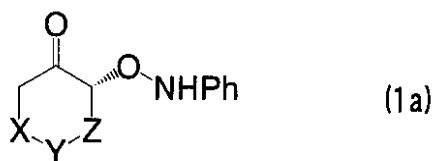
一般式(4')中、Aが置換基を有していてもよいシリルオキシ基である請求項3記載の製造方法。

【請求項 5】

50

下記一般式(1a)で表される光学活性 α -アミノオキシケトン誘導体又はその鏡像異性体。

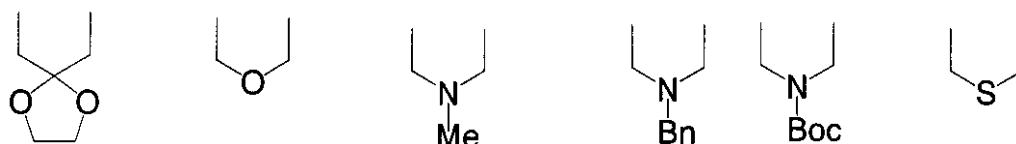
【化3】



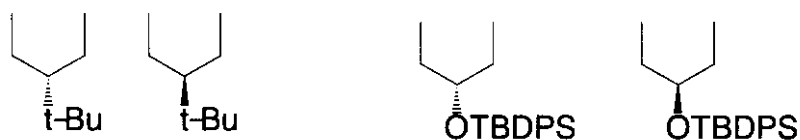
10

[一般式(1a)中、-X-Y-Z-は、次の基から選ばれる1種を示す。]

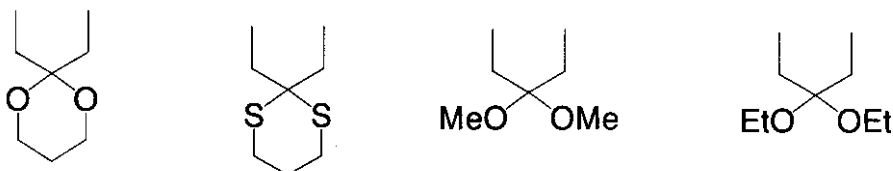
【化4】



20



30



40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

医薬、農薬等に有用な α -ヒドロキシケトンに容易に変換し得る α -アミノオキシケトン誘導体及びこれが高い収率、高いエナンチオ選択性で得られる製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、 α -ヒドロキシケトンは、ケトンを一対対応するエノラート又はその等価体に変換後、ジアステレオ選択的な反応、又はエナンチオ選択的な反応によって合成されてきた(非特許文献1参照)。

このような方法の例としては、ケトンのリチウムエノラートに導いたのち、酸化剤とし

50

て光学活性なオキサジリジンを作用させる方法（特許文献 2～8 参照）、不斉触媒反応として、ケトンを経ノールエーテルに変換後、不斉ジヒドロキシ化を行なう方法（非特許文献 9～10 参照）、更に不斉エポキシ化を行なう手法（非特許文献 10～14）が知られている。

上述の通り、これらの方法ではケトンを一対対応するエノラート又はエノラート等価体に変換する必要があり、また、触媒的不斉酸化反応では高い不斉収率が達成される基質に限られているという問題点があった。さらに、不斉触媒反応では環境に有害な金属塩を用いる必要があるといった問題もあった。

【0003】

最近ケトンを経スズエノラートに変換後、光学活性な活性化剤を触媒量用いるニトロソベンゼンを用いた不斉触媒化反応による アミノオキシケトンの合成法が報告された（非特許文献 15）。

- アミノオキシケトンは、容易に ヒドロキシケトンに変換できるため、この手法は、有用な ヒドロキシケトン合成法の一部となる。

しかし、この方法では、光学活性な触媒は、少量ですむものの、ケトンを経スズエノラートに変換しなくてはならない点、スズ化合物に毒性がある点、用いる不斉を BINAP と AgOTf から調製しなくてはならない点等の問題があった。

【0004】

かように、入手容易な不斉源を活性化剤とした不斉触媒反応によるケトンから直接光学活性 ヒドロキシケトン製造する優れた方法はなかった。また、実用に耐える高い収率、不斉収率で進行する製造法もなかった。すなわち、これまでケトンから光学活性ヒドロキシケトンへの効率的な製造方法は無かった。

【非特許文献 1】ゾウら（Zhou, P.; Chen, B. C.; Davis, F. A. "Asymmetric Oxidation Reactions", Katsuki, T., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2001; p 128）

【非特許文献 2】デイヴィスら（Davis, F. A.; Chen, B. C. Chem. Rev. 1992, 92, 919）

【非特許文献 3】デイヴィスら（Davis, F. A.; Haque, M. S. J. Org. Chem. 1986, 51, 4083）

【非特許文献 4】チェンら（Chen, B. C.; Weismiller, M. C.; Davis, F. A.; Boschelli, D.; Empfield, J. R.; Smith, A. B. Tetrahedron 1991, 47, 173）

【非特許文献 5】デイヴィスら（Davis, F. A.; Kumar, A. J. Org. Chem. 1992, 57, 3337）

【非特許文献 6】デイヴィスら（Davis, F. A.; Weismiller, M. C.; Murphy, C. K.; Reddy, R. T.; Chen, B. C. J. Org. Chem. 1992, 57, 7274）

【非特許文献 7】デイヴィスら（Davis, F. A.; Kumar, A.; Reddy, R. T.; Rajarathnam, E.; Chen, B. C.; Wade, P. A.; Shah, S. W. J. Org. Chem. 1993, 58, 7591）

【非特許文献 8】デイヴィスら（Davis, F. A.; Clark, C.; Kumar, A.; Chen, B. C. J. Org. Chem. 1994, 59, 1184）

【非特許文献 9】ハシヤマら（Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8463）

【非特許文献 10】ハシヤマら（Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem. 1992, 57, 5067）

【非特許文献 11】フクダら（Fukuda, T.; Katsuki, T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4389）

【非特許文献 12】アダムら（Adam, W.; Rainer, T. F.; Stegmann, V. R.; Saha-Moller, C. R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 708）

【非特許文献 13】ジュら（Zhu, Y.; Yu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7819）

【非特許文献 14】アダムら（Adam, W.; Fell, R. T.; Saha-Moller, C. R.; Zhao, C-G. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397）

【非特許文献 15】モミヤマら（Momiya, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0005】

従って、本発明の目的は、上記問題点がなく、ケトンから光学活性 α -アミノオキシケトン

【課題を解決するための手段】

【0006】

斯かる実状に鑑み、本発明者は鋭意研究を行った結果、下記一般式(2)で表されるケ

10

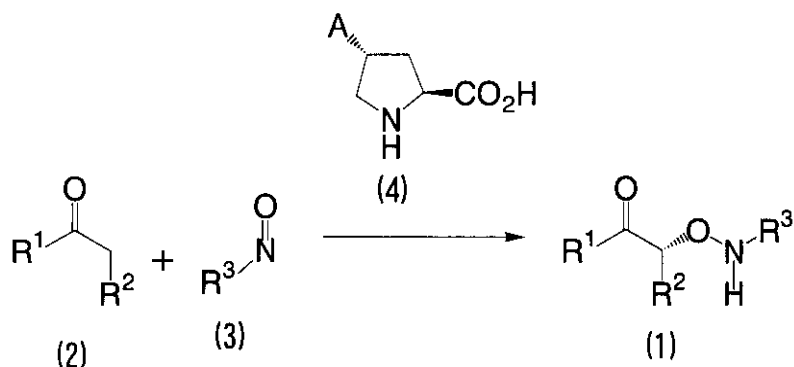
すなわち、本発明は、次の方法を提供するものである。

【0007】

<1> 下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物

【0008】

【化1】



20

【0009】

[式中、R¹及びR²は、置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル

30

【0010】

<2> 一般式(4)中、Aが置換基を有していてもよいシリルオキシ基である<1>

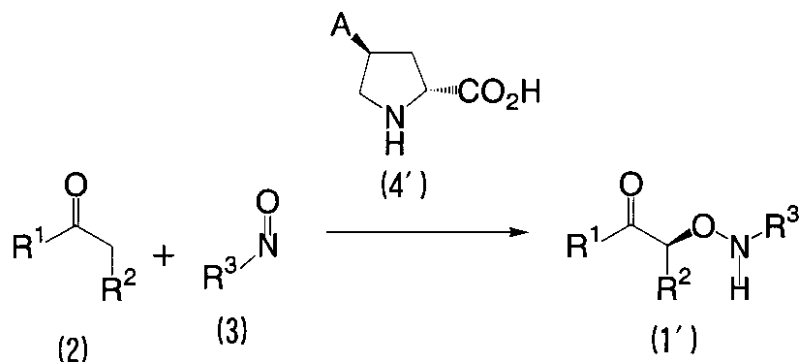
【0011】

<3> 下記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化

40

。

【化2】



10

[式中、 R^1 及び R^2 は、置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示すが、 R^1 と R^2 が一緒になって、環を形成してもよい。 R^3 は、置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を示す。A は水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリルオキシ基を示す。]

【0012】

< 4 > 一般式 (4') 中、A が置換基を有していてもよいシリルオキシ基である < 3 > 記載の製造方法。

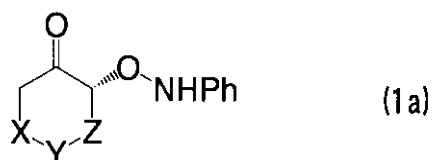
20

【0013】

< 5 > 下記一般式 (1a) で表される光学活性 α -アミノオキシケトン誘導体又はその鏡像異性体。

【0014】

【化3】



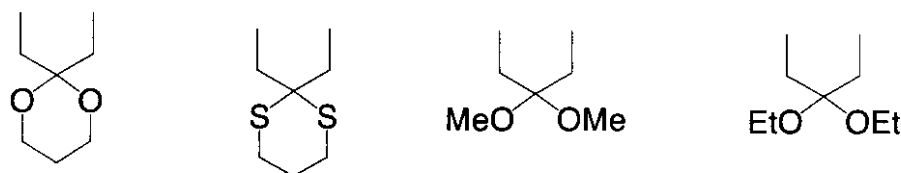
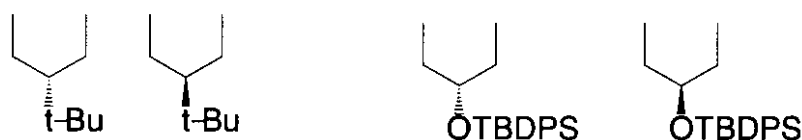
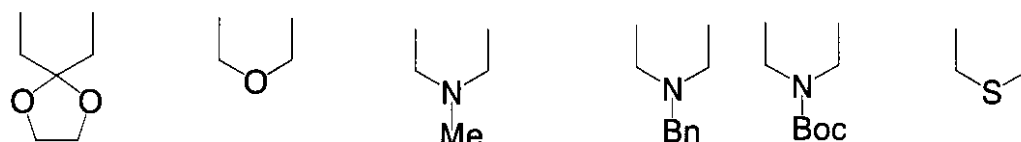
30

【0015】

[一般式 (1a) 中、- X - Y - Z - は、次の基から選ばれる 1 種を示す。]

【0016】

【化 4】



10

20

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、高収率、高エナンチオ選択的に α -アミノオキシケトンが得られる。触媒がプロリンである場合、プロリンは安価であるという特長を有する。また、用いる触媒がプロリン誘導体、特に後述するスーパープロリンである場合、プロリンに比べ、一挙に高い収率で、また、高いエナンチオ選択性で対応する α -アミノオキシケトンを短時間で製造することができる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明の α -アミノオキシケトンの製造方法は、上記一般式(2)で表されるケトンに、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体の存在下反応させることを特徴とする。

40

【0019】

まず、原料化合物について説明する。

<一般式(2)で表されるケトン>

一般式(2)中、 R^1 及び R^2 で示されるアルキル基は、炭素数が1~20のものが好ましく、特に炭素数1~5程度のものが好ましい。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、*t*-オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、2-ヘキシルデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基等が挙げられる。アルキル基は、更に置換基を有していてもよく、

50

このような置換基としては、下記のアリアル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

【0020】

ここで、アリアル基としては、置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル基等が挙げられる。

また、ヘテロ環基のヘテロ環としては、ピペリジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ジオキサラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ジオキササン、ジチアン、モルホリン、アゼピン、オキセピン、チエピン等が挙げられる。

アリアル基及びヘテロ環基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子）等が挙げられる。

10

【0021】

一般式(2)中、 R^1 及び R^2 で示されるアルケニル基は、炭素数が2~20のものが好ましく、特に炭素数2~5程度のものが好ましい。アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基等のプロペニル基、ブチリル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基、ヘプタデセニル基、オクタデセニル基、ノナデセニル基、イコセニル基等が挙げられる。アルケニル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリアル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

20

【0022】

また、アルキニル基としては炭素数2~20のものが好ましく、特に2~5のものがこのましい。

【0023】

一般式(2)で表されるケトンは、 R^1 と R^2 が一緒になって環を形成していてもよい。このような環としてはシクロヘキサン、シクロペンタン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン、チアシクロヘキサンなどが挙げられる。これらの環はさらに置換基を有していてもよく、このような置換基としては上記のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリアル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

30

【0024】

一般式(2)で表されるケトンの具体例としては、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、ジメチルシクロヘキサノン、1,4-シクロヘキサンジオン モノーエチレンケタール、テトラヒドロピラン-4-オン、ピペリジノン、3-ペンタノン、テトラヒドロチオピラン-4-オン、3,3-ジメチルシクロヘキサノン、シス-3,5-ジメチルシクロヘキサノン、3-メチルシクロヘキサノン、3-フェニルシクロヘキサノン、4-tert-ブチルシクロヘキサノン、4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、2-ブタノン、1,5-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカ-9-オン、1,5-ジチアスピロ[5.5]ウンデカ-9-オン、4,4-ジメトキシシクロヘキサノン、4,4-ジエトキシシクロヘキサノン等が挙げられる。

【0025】

<一般式(3)で表されるニトロソ化合物>

一般式(3)中、 R^3 で示されるアリアル基としては、置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル基等が挙げられるが、フェニル基が好ましい。

【0026】

一般式(3)中、 R^3 で示されるヘテロ環基のヘテロ環としては、ピペリジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ジオキサラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ジオキササン、ジチアン、モルホリン、アゼピン、オキセピン、チエピン等が挙げられる。

アリアル基及びヘテロ環基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基として

50

は、アルキル基、アルケニル基、ニトロ基、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子）等が挙げられる。

【0027】

一般式(3)中、 R^3 で示されるアルキル基は、炭素数が1~20のものが好ましく、特に炭素数1~5程度のものが好ましい。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、*t*-オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、2-ヘキシルデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基等が挙げられる。アルキル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

10

【0028】

一般式(3)中、 R^3 で示されるアルケニル基は、炭素数が2~20のものが好ましく、特に炭素数2~5程度のものが好ましい。アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基等のプロペニル基、ブチリル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基、ヘプタデセニル基、オクタデセニル基、ノナデセニル基、イコセニル基等が挙げられる。アルケニル基は、更に置換基を有していてもよく、このような置換基としては、上記のアリール基、ヘテロ環基等が挙げられる。

20

【0029】

また、 R^3 で示されるアルキニル基としては炭素数2~20のものが好ましく、特に2~5のものが好ましい。

【0030】

一般式(3)で表されるニトロソ化合物としては、ニトロソベンゼンが好ましい。

【0031】

<一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体>

本発明では、不斉触媒として、一般式(4)又は(4')で表されるプロリン又はプロリン誘導体を用いる。

一般式(4)及び(4')中、Aは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリルオキシ基を示す。ここで、アルコキシ基としては、炭素数1~5のもの、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。また、アリールオキシ基としては、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。アシルオキシ基としてはアセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。シリルオキシ基の置換基としては、アルキル基、アリール基、アルケニル基等が挙げられる。Aがメトキシ基のものは、ローダらの文献(Roda, Aldo; Cerre, Carolina; Manetta, Anna C.; Cainelli, Gianfranco; Ronchi, Achille Umani; Panunzio, Mauro. *Journal of Medicinal Chemistry* (1996), 39(11), 2270-6.)に記載があり、Aがベンゾイルオキシ基のものは、パーニらの文献(Perni, Robert B.; Britt, Shawn D.; Court, John C.; Courtney, Lawrence F.; Deininger, David D.; Farmer, Luc J.; Gates, Cynthia A.; Harbeson, Scott L.; Kim, Joseph L.; Landro, James A.; Levin, Rhonda B.; Luong, Yu-Ping; O'Malley, Ethan T.; Pitlik, Janos; Rao, B. Govinda; Schairer, Wayne C.; Thomson, John A.; Tung, Roger D.; Van Drie, John H.; Wei, Yunyi. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2003), 13(22), 4059-4063.)に記載がある。

30

40

Aとしては、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基が好ましく、特に*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基(この基を有するプロリンを「スーパープロリン」ということがある)が好ましい。これは、Aが水素原子のもの(プロリン)に比べ、遥かに短時間で反応が完結し、かつ不斉収率も非常に高い。なお、スーパープロリンは公知(H. Ohtake, Y. Imada, S-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999,

50

72, 2737.) である。

【0032】

<反応条件>

まず、下記一般式(2)で表されるケトンとプロリン又はプロリン誘導体(4) [(4')も同様に反応が進むので、ここでは、(4)は(4')含むものとする]を有機溶媒に溶解して溶液を調製する。ここでプロリン又はプロリン誘導体(4)は、ニトロソ化合物(3)に対して0.01~1当量用いることが好ましく、特に0.1~0.3当量用いることが好ましい。ここで用いる有機溶媒としては、DMF、DMSO、CH₃NO₂、NMP(N-メチル-ピロリジノン)、CH₃CN、CHCl₃、CH₂Cl₂、等の極性溶媒が好ましいが、これらに限定されない。

10

得られた、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体(4)の溶液は、-50 から25、好ましくは-10から10 に冷却することが好ましく、次の反応時この温度を保つことが好ましい。

ケトンはニトロソ化合物に対し、1~5当量とすることが好ましく、特に2~3当量とすることが好ましい。

次いで、一般式(3)で表されるニトロソ化合物を上記溶媒に溶かし、これを、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体(4)の溶媒に除除に加える。

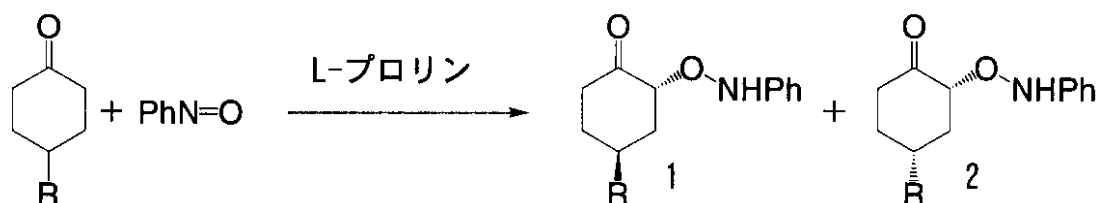
ニトロソ化合物溶液を、ケトンとプロリン又はプロリン誘導体(4)の溶液に添加する時間は、1分から24時間とすることが好ましく、特に、3~12時間が好ましい。上述のスーパープロリンの場合は、5分~5時間が好ましい。この後も上記温度に保ちつつ1

20

0分から1時間攪拌することにより、 α -アミノオキシケトンが得られる。この反応において、L-プロリンを用いると α -アミノオキシケトンは(R)体が主生成物となり、D-プロリンを用いると α -アミノオキシケトンは(S)体が主生成物となる。L-プロリンを用いた場合の一例を次に示す。

【0033】

【化5】



30

【0034】

【表1】

	収率/%		Ee/%	
	1	2	1	2
R	1	2	1	2
t-Bu	32	32	>99	94
OSi-t-BuPh ₂	47	24	>99	96

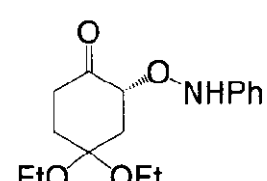
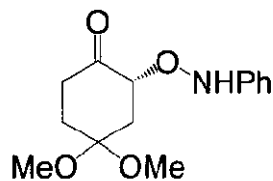
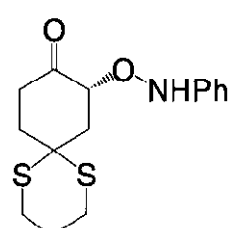
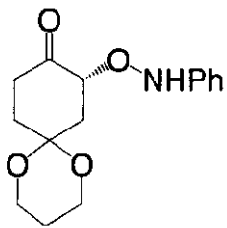
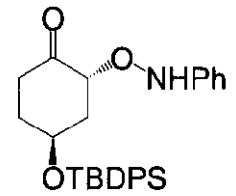
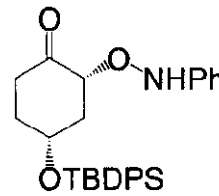
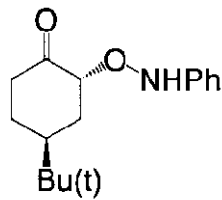
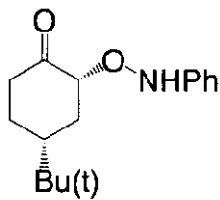
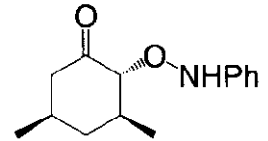
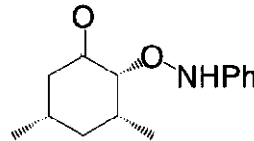
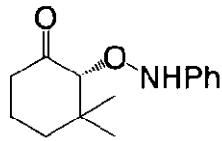
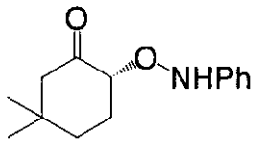
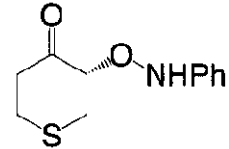
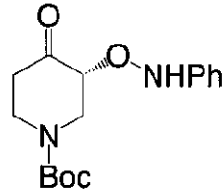
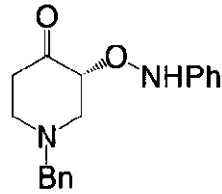
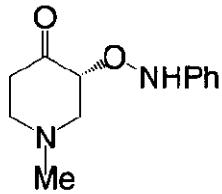
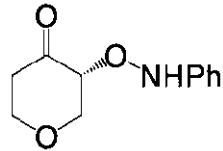
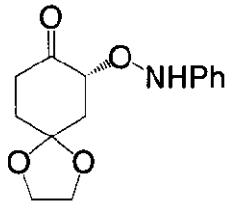
40

【0035】

本発明方法で得られた α -アミノオキシケトンの内、以下の化合物及びこれらの鏡像異性体は新規化合物であり、医薬、農薬等に有用な α -ヒドロキシケトンに容易に変換し得る合成中間体として有用である。

【0036】

【化 6】



【実施例】

【0037】

以下に実施例に基づき本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0038】

実施例 1 (表 2, No. 1)

シクロヘキサノン (1.2 mmol)、L-プロリン (0.18 mmol) を 2.7 mL の DMF 溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン (0.6 mmol) の DMF 溶液 (0.9 mL) を 5.5 時間

10

20

30

40

50

かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン α を79%、 $>99\%$ eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

(R)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd, $J=11.6$, 6.2 Hz), 6.82 (3H, t, $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.71 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148.0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027 cm^{-1} ;

HRMS(FAB): 計算値 [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

$[\alpha]_D^{23} +119$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 34.3$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 28.1$ 分。

【0039】

実施例2(表2, No. 3)

1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール (1.2 mmol)、L-プロリン (0.06 mmol) を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0°Cに冷却する。この溶液にニトロソベンゼン (0.6 mmol) のDMF溶液 (0.9 mL) を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン α を96%、 $>99\%$ eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0040】

(R)-7-アニリノオキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン

^1H NMR (CDCl_3): 1.88-2.04 (2H, m), 2.16 (1H, t, $J=12.8$ Hz), 2.36-2.46 (2H, m), 2.62 (1H, dt, $J=14.0, 6.8$ Hz), 4.38-4.21 (4H, m), 4.60 (1H, dd, $J=12.9, 6.5$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 6.90 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.20 (2H, t, $J=7.2$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3): 34.9, 36.0, 39.7, 64.8, 64.9, 82.7, 107.6, 114.5, 122.2, 128.9, 148.0, 208.6;

IR (neat): 2960, 2888, 1728, 1602, 1494, 1305, 1122, 1052 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{18} +78.7$ ($c = 1.2$, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$]: 263.1158, 実測値: 263.1172.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。0.5 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 26.5$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 29.1$ 分。

【0041】

実施例3(表2, No. 4)

4,4-ジメチルシクロヘキサノン (1.2 mmol)、L-プロリン (0.06 mmol) を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0°Cに冷却する。この溶液にニトロソベンゼン (0.6 mmol) のDMF溶液 (0.9 mL) を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン α を87%、 $>99\%$ eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0042】

(R)-2-アニリノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1H, ddd, 50

J=12.7, 6.4, 3.2 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt, J=14.1, 6.5 Hz), 4.38 (1H, dd, J=12.9, 6.4 Hz), 6.79 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.81 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.13 (2H, t, J=8.1 Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3): 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148.1, 210.3;

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{19} +85.7$ (c=0.33, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 9.1$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 12.2$ 分。 10

【0043】

実施例4(表2, No. 5)

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトンを経験的に55%、96% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。 20

【0044】

(R)-3-アニリノオキシテトラヒドロ-ピラン-4-オン

^1H NMR (CDCl_3): 2.53 (1H, dt, J=14.3, 2.9 Hz), 2.59-2.68 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.20 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.68 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3): 42.3, 68.1, 70.1, 83.5, 114.8, 122.6, 128.9, 147.7, 205.1;

IR (KBr): 2969, 2923, 2861, 2364, 1724, 1600, 1494, 1205, 1107, 694 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{20} +47.5$ (c=0.13, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$]: 207.0895, 実測値: 207.0925.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 18.6$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 23.7$ 分。 30

【0045】

実施例5(表2, No. 6)

1-メチル-4-ピペリジノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのニトロメタン溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のニトロメタン溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトンを経験的に45%、99% eeで得る。 40

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0046】

(R)-3-アニリノオキシ-1-メチルピペリジン-4-オン

^1H NMR (CDCl_3): 2.36-2.41 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54-2.64 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.31 (1H, dddd, J=6.4, 2.4, 2.4, 2.4 Hz), 4.49 (1H, dd, J=10.5, 6.4 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.69 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3): 40.5, 45.6, 55.8, 59.4, 83.6, 115.0, 122.8, 129.3, 148.3, 207.6

IR (neat): 2948, 2852, 2798, 1727, 1600, 1494, 1143, 1060, 904, 779, 754, 694 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 $[C_{12}H_{16}N_2O_2]$: 220.1211, 実測値: 220.1248.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $tr = 14.2$ 分, マイナー エナンチオマー $tr = 17.4$ 分.

【0047】

実施例6(表1, No. 1)

4-tert-ブチルシクロヘキサノン(2.2 mmol)、L-プロリン(0.18 mmol)を8.1 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(1.80 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)を20時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)- -アミノオキシケトンと(2R,4S)- -アミノオキシケトンを混合物として得る。64%、NMRによる分析から、(2R,4R)- (2R,4S)-体それぞれの収率は32%、32%である。一部を取り、薄層クロマトグラフィーを数回繰り替えし、(2R,4R)- (2R,4S)-体を分離した。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0048】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

1H NMR ($CDCl_3$): 0.83 (9H, s), 1.31 (1H, dddd, $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$ Hz), 1.45-1.62 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24 (1H, dd, $J=13.7, 5.9$ Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 4.30 (1H, dd, $J=12.5, 6.0$ Hz), 6.78-6.85 (3H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 7.76 (1H, s);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 27.6, 32.5, 33.6, 39.7, 45.9, 85.8, 114.5, 122.0, 128.9, 148.1, 210.2;

IR (neat): 2960, 2869, 1728, 1602, 1494, 1367, 1097, 742, 692 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{19} -11.8$ ($c = 0.87, CHCl_3$);

HRMS (FAB): 計算値 $[C_{16}H_{23}NO_2]$: 261.1729, 実測値: 261.1729.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $tr = 10.2$ 分, マイナー エナンチオマー $tr = 11.0$ 分.

【0049】

(2R, 4S)-2-アニリノオキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

1H NMR ($CDCl_3$): 0.80 (9H, s), 1.40 (1H, dddd, $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$ Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.75 (1H, tt, $J=12.2, 3.5$ Hz), 1.93-2.01 (1H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 2.63 (1H, dt, $J=13.9, 6.0$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.85 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 27.3, 32.2, 32.3, 38.0, 41.3, 84.7, 114.9, 122.6, 128.8, 147.8, 211.6;

IR (neat): 2960, 2869, 1724, 1673, 1602, 1494, 1367, 1083, 748 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{23} -53.0$ ($c = 0.62, CHCl_3$);

HRMS (FAB): 計算値 $[C_{16}H_{23}NO_2]$: 261.1729, 実測値: 261.1720.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (100:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $tr = 11.1$ 分, マイナー エナンチオマー $tr = 12.5$ 分.

【0050】

実施例7(表1, No. 2)

4-tert-ブチルジフェニルシリルオキシシクロヘキサノン(2.2 mmol)、L-プロリン(0.18 mmol)を8.1 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(1.80 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)を20時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食

10

20

30

40

50

塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)- α -アミノオキシケトンと(2R,4S)- α -アミノオキシケトンを混合物として得る。71%、NMRによる分析から、(2R,4R)- (2R,4S)-体それぞれの収率は47%、24%である。一部を取り、薄層クロマトグラフィーを数回繰り返し替えし、(2R,4R)- (2R,4S)-体を分離した。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0051】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 0.98 (9H, s), 1.58 (1H, t, $J=12.7$ Hz), 1.70 (1H, $J=12.9$ Hz), 1.87-1.96 (1H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.84 (1H, dt, $J_d=6.0$, $J_t=13.8$ Hz), 4.23(1 H, brs), 4.81 (1H, dd, $J=12.6$, 6.2 Hz), 6.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.83 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.13 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.32 (6H, m), 7.57 (4H, dd, $J=15.4$, 7.8 Hz), 7.69 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3): 19.2, 27.0, 34.1, 35.7, 39.2, 67.5, 82.4, 114.5, 122.1, 127.8, 128.9, 130.0, 133.5, 135.6, 148.1, 209.9;

IR (neat): 2956, 2931, 1725, 1602, 1494, 1427, 1112, 1076, 821, 701 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{18} +18.2$ ($c=0.231$, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}]$: 459.2230, 実測値: 459.2273.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $tr = 6.6$ 分, マイナー エナンチオマー $tr = 7.3$ 分。

【0052】

(2R, 4R)-2-アニリノオキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 1.08 (9H, s), 1.87-1.95 (1H, m), 2.00 (1H, dt, $J=12.5$, 10.7 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.93 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.22 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.39-7.46 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m), 7.53 (1H, brs);

$[\alpha]_D^{19} +57.8$ ($c=1.18$, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}]$: 459.2230, 実測値: 459.2263.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $tr = 10.3$ 分, マイナー エナンチオマー $tr = 11.3$ 分。

【0053】

実施例8 (表 3, エントリー 1, 触媒10mol% 温度-20)

プロリン(0.06 mmol)の CH_3CN 溶液 (3.0mL) にプロパノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン (0.6 mmol) を-20 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 NaBH_4 (3 mmol) を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコールを定量的に、99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0054】

(R)-2-アニリノキシプロパノール

^1H NMR (CDCl_3): 1.24 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.34 (1H, brs), 3.72 (1H, dd, $J=12.0$, 6.6 Hz), 3.80 (1H, dd, $J=12.0$, 2.9 Hz), 4.09-4.13 (1H, m), 6.94-6.99 (3H, m), 7.23-7.28 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3): 15.3, 65.9, 80.0, 114.4, 122.0, 128.9, 148.5;

IR (KBr): 3270, 2929, 1600, 1492, 1062, 761, 669 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{21} +1.8$ ($c=0.57$, CHCl_3), 98% ee;

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2]$: 167.0946, 実測値: 167.0908;

10

20

30

40

50

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 10.3$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 9.3$ 分。

【0055】

実施例9 (表 3, エントリー 2, 触媒10mol% 温度-20)

プロリン(0.06 mmol)の CH_3CN 溶液 (3.0mL) にブタノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を -20 で加え、同温度で 24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 NaBH_4 (3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコール

10

を88%の収率で、98% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0056】

(R)-2-アニリノキシブタノール

^1H NMR (CDCl_3): 0.98 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.51-1.58 (1H, m), 1.65-1.70 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 6.92-6.96 (3H, m), 7.23 (2H, t, $J=7.6$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3): 10.1, 22.9, 64.8, 85.2, 114.8, 122.4, 128.9, 148.4;

IR (KBr): 3409, 3274, 2879, 1602, 1457, 1122, 1052, 896, 767 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{16} +24.6$ ($c=0.74$, CHCl_3), 99% ee;

20

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$]: 181.1103, 実測値: 181.1128;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 11.0$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 9.9$ 分。

【0057】

実施例10 (表 3, エントリー 3, 触媒30mol% 温度-20)

プロリン(0.18 mmol)の CH_3CN 溶液 (3.0mL) にペンタノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を -20 で加え、同温度で 24時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 NaBH_4 (3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコール

30

を81%の収率で、98% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0058】

(R)-2-アニリノキシペンタノール

^1H NMR (CDCl_3): 0.91 (3H, m), 1.3-1.49 (3H, m), 1.58-1.67 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.0$, 6.3 Hz), 3.80 (1H, dd, $J=12.0$, 2.6 Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 6.90-6.96 (3H, m), 7.19-7.23 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3): 14.1, 18.9, 32.0, 65.0, 83.7, 114.7, 122.3, 128.9, 148.

4;

IR (KBr): 3400, 3282, 2958, 2933, 2873, 1602, 1494, 1465, 1124, 1027, 896, 775 cm^{-1} ;

40

$[\alpha]_D^{16} +24.2$ ($c=0.34$, CHCl_3), 98% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$]: 195.1259, 実測値: 195.1247;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 10.3$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 9.3$ 分。

【0059】

実施例11 (表 3, エントリー 4, 触媒30mol% 温度0)

プロリン(0.18 mmol)の CH_3CN 溶液 (3.0mL) に3-メチルブタノール (1.8 mmol) とニト

50

ロソベンゼン(0.6 mmol)を0 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH(1.0 mL)、NaBH₄(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコールを77%の収率で、97% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0060】

(R)-3-メチル-2-アニリノキシブタノール

¹H NMR (CDCl₃): 0.99 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.99-2.04 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.81-3.86 (2H, m), 6.95 -7.01(3H, m), 7.23-7.28 (2H, m);

¹³C NMR (CDCl₃): 19.0, 19.2, 29.2, 64.2, 89.0, 115.5, 123.0, 129.4, 148.

7;

IR (KBr): 3397, 3272, 2962, 2933, 2875, 1602, 1494, 1469, 1051, 1025, 898, 742, 692 cm⁻¹;

[α]_D¹⁶ +35.8 (c=0.42, CHCl₃), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₁H₁₇NO₂]: 195.1259, 実測値: 195.1280;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =9.4 分, マイナー エナンチオマー tr =8.4 分.

20

【0061】

実施例12 (表 3, エントリー 5、触媒30mol% 温度0)

プロリン(0.18 mmol)の CH₃CN溶液 (3.0mL) に3-フェニルプロパノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を0 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH(1.0 mL)、NaBH₄(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコールを72%の収率で、99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0062】

(R)-3-フェニル-2-アニリノキシプロパノール

¹H NMR (CDCl₃): 2.25 (1H, brs), 2.77 (1H, dd, J=13.7, 6.9 Hz), 2.95 (1H, dd, J=13.7, 6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J=11.8, 5.8Hz), 3.77 (1H, d, J=11.8 Hz), 4.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.86 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.10-7.23 (7H, m);

¹³C NMR (CDCl₃): 36.5, 64.2, 85.0, 114.8, 122.5, 126.5, 128.5, 128.9, 12

9.4, 137.8, 148.3;

IR (KBr): 3390, 3280, 1600, 1494, 1454, 1240, 1083, 1070, 1029, 898, 767, 744, 694 cm⁻¹;

[α]_D¹⁶ +63.3 (c=0.71, CHCl₃), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₅H₁₇NO₂]: 243.1259, 実測値: 243.1228;

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =16.4 分, マイナー エナンチオマー tr =13.6 分.

40

【0063】

実施例13 (表 3, エントリー 6、触媒30mol% 温度-20)

プロリン(0.18 mmol)の CH₃CN溶液 (3.0mL) にフェニルアセトアルデヒド (1.8 mmol) とニトロソベンゼン(0.6 mmol)を-20 で加え、同温度で24時間攪拌する。i-PrOH(1.0 mL)、NaBH₄(3 mmol)を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂S

50

O₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノアルコールを62%の収率で、99% eeで得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0064】

(R)-2-フェニル-2-アニリノキシエタノール

¹H NMR (CDCl₃): 2.52 (1H, brs), 3.77 (1H, dd, J=12.2, 3.3 Hz), 3.93 (1H, dd, J=12.2, 8.1 Hz), 4.97 (1H, dd, J=8.1, 3.3 Hz), 6.92-6.95 (4H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.31-7.38 (5H, m);

¹³C NMR (CDCl₃): 63.3, 86.5, 115.0, 122.5, 127.1, 128.4, 128.7, 129.0, 137.8, 147.9;

IR (KBr): 3272, 3031, 2921, 1600, 1494, 1454, 1309, 1072, 1027, 896, 759 cm⁻¹;

[α]_D¹⁷ -126.5 (c=0.52, CHCl₃), 99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₄H₁₅NO₂]: 229.1103, 実測値: 229.1111;

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 10.5 分, マイナー エナンチオマー tr = 11.6分。

10

【0065】

表4の実施例

【0066】

実施例14 (表4, エントリー1)

3,3-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)とプロリン(0.06 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を0℃で38時間かけて加え、同温度で0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン

20

【0067】

(R)-2-アニリノキシ-5,5-ジメチルシクロヘキサノン

¹H NMR (CDCl₃): 0.92 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 1.63-, 1.96 (2H, m), 1.96 (1H, dq, J=12.7, 4.8 Hz), 2.21 (1H, dt, J=13.1, 2.5Hz), 2.25-2.31 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J= 12.1, 7.1 Hz), 6.89-6.94 (3H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.77 (1H, brs);

¹³C NMR (CDCl₃) 25.4, 27.8, 31.2, 36.6, 36.8, 53.5, 85.6, 114.5, 122.1, 128.9, 148.1, 209.5;

IR (KBr): 2960, 2923, 1718, 1602, 1496, 1103, 1079, 794, 757, 692 cm⁻¹;

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₄H₁₉NO₂]: 233.1473, 実測値: 233.1395;

[α]_D²⁴ +132.1 (c = 0.43, CHCl₃);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 17.7 分, マイナー エナンチオマー tr = 14.6 分。

30

40

【0068】

実施例15 (表4, エントリー2)

シス-3,5-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)とプロリン(0.06 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を0℃で26時間かけて加え、同温度で0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトンを60%の収率で、99% eeで得る。ジアステレオマ - 比は70:30である。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

50

【 0 0 6 9 】

(2R,3R,5S)-2-アニリノキシ-3,5-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.04 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.53-1.59 (2H, m), 1.77-1.96 (2H, m), 2.22 (1H, dd, $J=12.5, 3.9$ Hz), 2.52 (1H, t, $J=12.5$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.90-6.98 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 17.6, 19.1, 22.3, 34.3, 37.6, 38.5, 45.5, 89.8, 114.9, 122.6, 128.9, 147.9, 211.4 ;

IR (KBr): 3268, 2960, 2927, 1716, 1494, 1455, 1284, 769, 738, 692 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]: 233.1416, 実測値: 233.1431;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +48.1$ ($c = 0.57$, CHCl_3);

10

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 10.7$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 9.8$ 分。

絶対立体配置は13aに NaBH_4 を作用させることにより得られるジオールから(1S,2R,3R,5S)-1,2-ビス(p-プロモベンゾイルオキシ)-3,5-ジメチルシクロヘキサノンに導き、そのCD-キラリティー法(CD-chirality method)により決定した。

【 0 0 7 0 】

(2R,3S,5R)-2-アニリノキシ-3,5-ジメチルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.02 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.86-2.02 (4H, m), 2.09 (1H, t, $J=13.0$ Hz), 2.38-2.42 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 6.90-6.94 (3H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.95 (1H, brs);

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 19.5, 22.0, 33.5, 37.8, 41.8, 48.6, 91.2, 114.6, 122.0, 128.9, 148.2, 209.4;

IR (KBr): 3307, 2954, 1720, 1602, 1496, 1097, 887, 761, 738, 694, 582, 501 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]: 233.2416, 実測値: 233.1400;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +183.6$ ($c = 0.36$, CHCl_3);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 31.1$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 15.3$ 分。

絶対立体配置は13bに NaBH_4 を作用させることにより得られるジオールから(1S,2R,3S,5R)-1,2-ビス(p-プロモベンゾイルオキシ)-3,5-ジメチルシクロヘキサノンに導き、そのCD-キラリティー法(CD-chirality method)により決定した。

30

【 0 0 7 1 】

実施例 16 (表 4, エントリー 4)

3-フェニルシクロヘキサノン (1.2 mmol) とプロリン (0.06 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) にニトロソベンゼン (0.6 mmol) の DMF 溶液 (0.9 mL) を 0 で 29 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン を 72% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 32:32:32:4 である。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

40

【 0 0 7 2 】

(2R,5R)-2-アニリノキシ-5-フェニルシクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.85-2.03 (2H, m), 2.14-2.18 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 4.52 (1H, dd, $J=11.9, 6.2$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 31.2, 31.7, 45.3, 48.0, 85.9, 114.5, 122.2, 126.4, 127.0, 128.8, 128.9, 143.3, 148.1, 208.4;

IR (KBr): 3278, 2952, 1718, 1604, 1494, 1415, 1029, 794, 748, 694 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]: 281.1416, 実測値: 281.1396;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +91.6$ ($c = 0.41$, CHCl_3);

50

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-I カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 22.4$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 18.4$ 分..

【0073】

実施例17 (表5, エントリー5)

3-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン(1.2 mmol)とプロリン(0.06 mmol)のDMF溶液(2.7 mL)にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を0で13時間かけて加え、同温度で0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、アミノオキシケトン(61%の収率で、主生成物を99% eeで得る。ジアステレオマ - 比は46:21:33である。

10

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0074】

(2R,5S)-2-アニリノキシ-5-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.28 (9H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.72-1.86 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.35 (1H, dddd, $J=11.5, 11.5, 4.3, 4.3$ Hz), 4.26 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 24.6, 31.2, 32.1, 34.6, 40.3, 51.0, 88.6, 114.9, 122.2, 126.1, 126.3, 128.9, 134.2, 135.1, 148.1, 151.5, 207.4;

20

IR (KBr): 2960, 1727, 1600, 1494, 1120, 1014, 904, 829, 740, 694 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$]: 369.1763, 実測値: 369.1769;

$[\alpha]_D^{23} +56.5$ ($c = 0.27$, CHCl_3);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 15.0$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 13.9$ 分.

【0075】

(2R,5R)-2-アニリノキシ-5-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.30 (9H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 4.37 (1H, dd, $J=11.3, 6.2$ Hz), 6.85-6.96 (3H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, brs);

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 30.1, 30.7, 31.2, 34.6, 46.3, 47.3, 85.6, 114.5, 122.3, 126.2, 128.7, 128.9, 133.8, 147.9, 151.6, 206.7;

IR (KBr): 2960, 1724, 1601, 1495, 1400, 1269, 1120, 930, 829, 692 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$]: 369.1763, 実測値: 369.1760;

$[\alpha]_D^{23} +118.1$ ($c = 0.28$, CHCl_3);

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 22.5$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 19.1$ 分.

40

【0076】

(2S,3S)-2-アニリノキシ-3-(4-tert-ブチルフェニルチオ)シクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.25 (9H, s), 2.02-2.20 (3H, m), 2.28-2.45 (1H, m), 2.63 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 3.61-3.75 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J=4.6, 10.3$ Hz), 6.80-6.97 (3H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56-7.72 (1H, brs);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 27.8, 28.9, 31.2, 34.6, 44.9, 46.7, 85.4, 114.7, 122.3, 126.2, 128.9, 129.6, 133.3, 147.9, 151.3, 207.0;

IR (KBr): 2960, 1722, 1600, 1494, 1396, 1269, 1110, 829, 757, 692 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$]: 369.1763, 実測値: 369.1761;

$[\alpha]_D^{23} +16.5$ ($c = 0.24$, CHCl_3);

50

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 17.1$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 13.8$ 分。

【0077】

実施例18 (表 5, エントリー 6)

4-tert-ブチルシクロヘキサノン (2.2 mmol) とプロリン (0.18mmol) の DMF 溶液 (8.1 mL) にニトロソベンゼン (1.8 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) を 0 で 32 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン 10
を 62% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 50 : 50 である。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

【0078】

(2R,4R)-2-アニリノキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 0.83 (9H, s), 1.31 (1H, dddd, $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$ Hz), 1.45-1.62 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24 (1H, dd, $J=13.7, 5.9$ Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 4.30 (1H, dd, $J=12.5, 6.0$ Hz), 6.78-6.85 (3H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 7.76 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3): 27.6, 32.5, 33.6, 39.7, 45.9, 85.8, 114.5, 122.0, 128.9, 148.1, 210.2;

IR (neat): 2960, 2869, 1728, 1602, 1494, 1367, 1097, 742, 692 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{20} +79.4$ ($c = 0.33, \text{CHCl}_3$), >99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$]: 261.1729, 実測値: 261.1729.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 10.2$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 11.0$ 分。

【0079】

(2R,4S)-2-アニリノキシ-4-tert-ブチルシクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 0.80 (9H, s), 1.40 (1H, dddd, $J=13.4, 4.2, 4.2, 4.2$ Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.75 (1H, tt, $J=12.2, 3.5$ Hz), 1.93-2.01 (1H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 2.63 (1H, dt, $J=13.9, 6.0$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.85 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3): 27.3, 32.2, 32.3, 38.0, 41.3, 84.7, 114.9, 122.6, 128.8, 147.8, 211.6;

IR (neat): 2960, 2869, 1724, 1673, 1602, 1494, 1367, 1083, 748 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{19} -11.8$ ($c = 0.87, \text{CHCl}_3$), 94 %ee;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$]: 261.1729, 実測値: 261.1720.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (100:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 11.1$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 12.5$ 分。

【0080】

実施例19 (表 5, エントリー 7)

4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン (2.2 mmol) とプロリン (0.18 mmol) の DMF 溶液 (8.1 mL) にニトロソベンゼン (1.8 mmol) の DMF 溶液 (2.7 mL) を 0 で 32 時間かけて加え、同温度で 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン 30
を 69% の収率で、主生成物を 99% ee で得る。ジアステレオマ - 比は 67 : 33 である。

光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

【 0 0 8 1 】

(2R,4R)-2-アニリノキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.98 (9H, s), 1.58 (1H, t, $J=12.7$ Hz), 1.70 (1H, $J=12.9$ Hz), 1.87-1.96 (1H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.84 (1H, dt, $J_d=6.0$, $J_t=13.8$ Hz), 4.23 (1H, brs), 4.81 (1H, dd, $J=12.6$, 6.2 Hz), 6.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.83 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.13 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.32 (6H, m), 7.57 (4H, dd, $J=15.4$, 7.8 Hz), 7.69 (1H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 19.2, 27.0, 34.1, 35.7, 39.2, 67.5, 82.4, 114.5, 122.1, 127.8, 128.9, 130.0, 133.5, 135.6, 148.1, 209.9;

IR (neat): 2956, 2931, 1725, 1602, 1494, 1427, 1112, 1076, 821, 701 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{18} +18.2$ ($c=0.23$, CHCl_3), >99% ee;

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}]$: 459.2230, 実測値: 459.2273.

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 6.6$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 7.3$ 分.

10

【 0 0 8 2 】

(2R,4S)-2-アニリノキシ-4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)シクロヘキサノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.08 (9H, s), 1.87-1.95 (1H, m), 2.00 (1H, dt, $J=12.5$, 10.7 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.93 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.22 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.39-7.46 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m), 7.53 (1H, brs);

$[\alpha]_D^{19} +57.8$ ($c=1.18$, CHCl_3), 96% ee;

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}]$: 459.2230, 実測値: 459.2263.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 10.3$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 11.3$ 分.

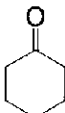
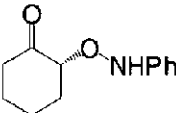
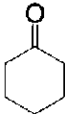
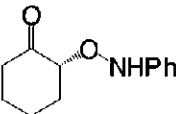
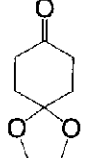
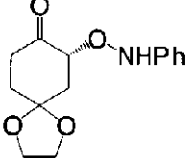
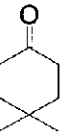
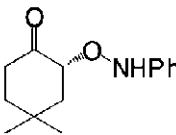
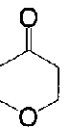
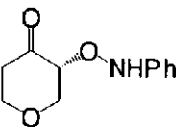
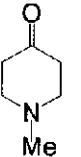
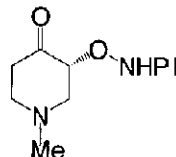
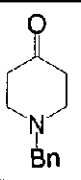
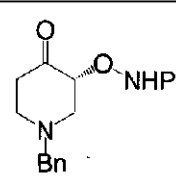
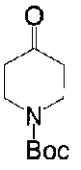
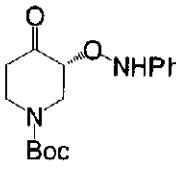
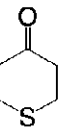
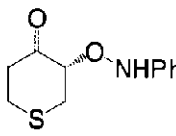
20

【 0 0 8 3 】

以上の結果を上記表 1 ~ 下記表 5 に示す。

【 0 0 8 4 】

【表 2】

No.	ケトン	生成物	収率[%]	ee[%]
1			79	>99 ^a
2			77	>99
3			96	>99
4			87	>99
5			55	96
6			45	99
7			45	>99
8			41	>99
9			69	>99

a)触媒30mol%,
以下は全て触
媒10mol%

10

20

30

40

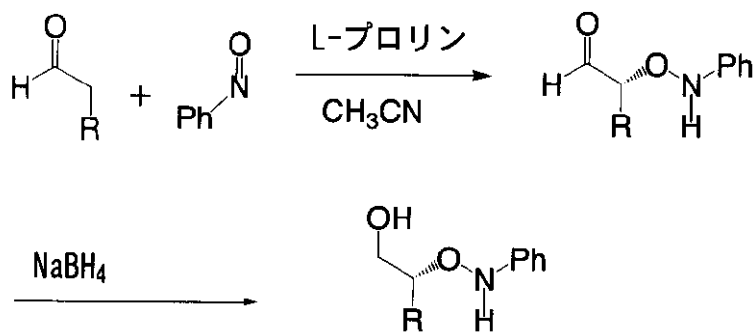
【0085】

c : 触媒量 10 モル %、

上記表に示す如く、ケトンとして、シクロヘキサノン、ジメチルシクロヘキサノンを用いた場合は、高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する - アミノオキシケトン誘導体が得られた。また、4位にアセタール部位を有するケトンでも高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する - アミノオキシケトン誘導体得られた。

【0086】

【表 3】



10

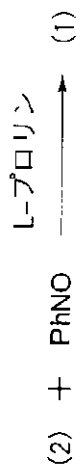
エン トリ ー	R	10	0 °C	30	0 °C	10	-20 °C	30	-20 °C
		mol%, 収 率 /%	ee/%	mol% 収 率 /%	ee/%	mol% 収 率 /%	ee/%	mol% 収 率 /%	ee/%
1	Me	81	98	80	98	quant	98	quant	98
2	Et	64	98	64	98	88	98	87	99
3	<i>n</i> -Pr	55	98	71	97	53	97	81	98
4	<i>i</i> -Pr	72	98	77	97	77	99	77	99
5	CH ₂ Ph	67	98	72	99	<5		70	99
6	Ph	20		44	99	<5		62	99

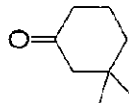
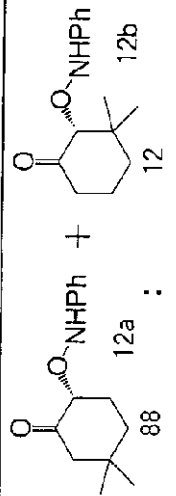
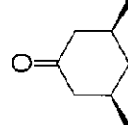
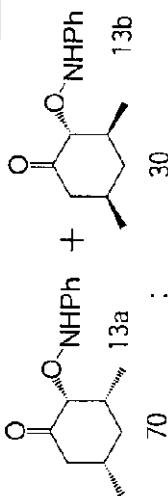
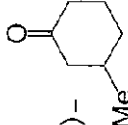
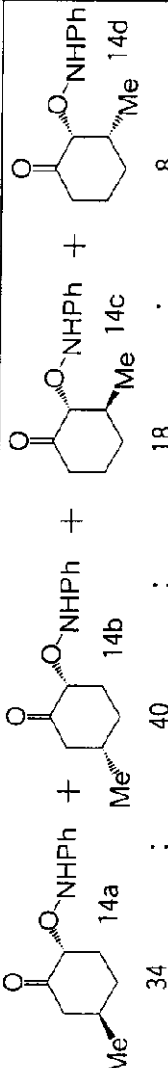
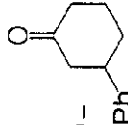
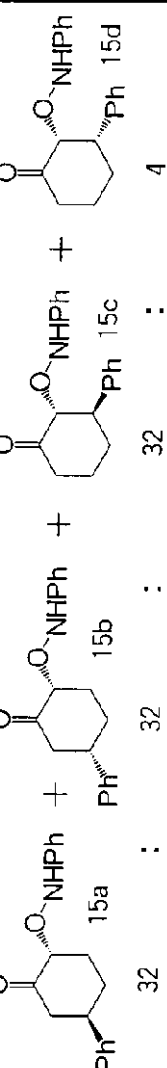
20

【 0 0 8 7 】

30

【表 4】



エントリー	基質	時間 (h)	収率 (%)	生成物
1		38	43	
2		26	60	
3	(±)- 	24	70	
4	(±)- 	29	72	

【 0 0 8 8 】

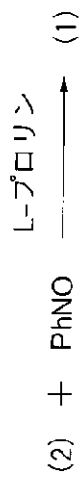
10

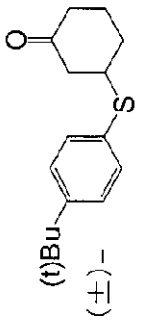
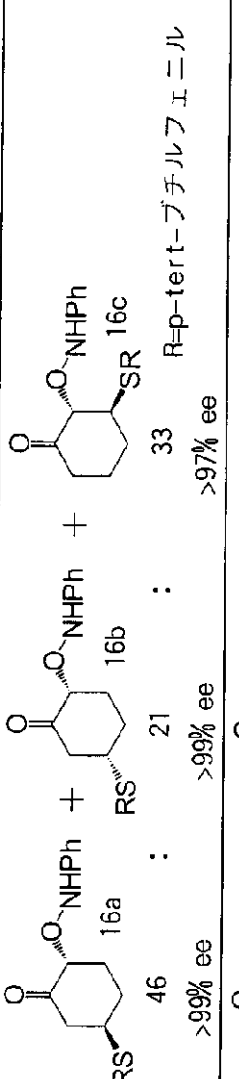
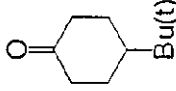
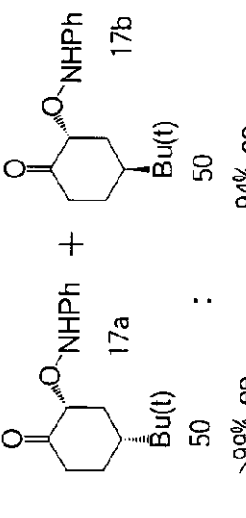
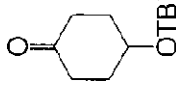
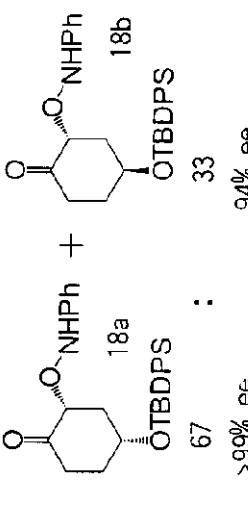
20

30

40

【表 5】



エントリー	基質	時間 (h)	収率 (%)	生成物
5	 (1)Bu-(±)-S-phenyl-L-proline derivative	13	61	 46 : 21 : 33 >99% ee : >99% ee : >97% ee R=tert-ブチルフェニル
6	 Bu(t)-L-proline derivative	32	62	 50 : 50 >99% ee : 94% ee
7	 OTBDPS-L-proline derivative	32	69	 67 : 33 >99% ee : 94% ee

10

20

30

40

50

【0089】

表 6 の実験

実施例 20 (表 6、エントリー 1)

シクロヘキサノン(1.2 mmol)、4-tert-ブチルジメチルシロキシ-L-プロリン(スーパー・プロリン)(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を15分かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン(76%, >99% ee)を得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0090】

(R)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

10

¹H NMR (CDCl₃): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd, J=1.6, 6.2 Hz), 6.82 (3H, t, J= 8.1Hz), 7.12 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.71(1H, s);

¹³C NMR (CDCl₃): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148.0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027 cm⁻¹;

HRMS(FAB): 計算値 [C₁₂H₁₅NO₂]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

[α]_D²³+119 (c = 0.84, CHCl₃).

HPLC : Chiralpak AD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール), 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr =34.3 分, マイナー エナンチオマー tr =28.1 分.

【0091】

20

実施例 21 (表 6、エントリー 2)

4,4-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン(74%, >99% ee)を得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0092】

(R)-2-アニリノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

30

¹H NMR (CDCl₃): 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1H, ddd, J=12.7, 6.4, 3.2 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt, J=14.1, 6.5 Hz), 4.38 (1H, dd, J=12.9, 6.4 Hz), 6.79 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.81 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.13(2H, t, J=8.1 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃): 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148.1, 210.3;

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692 cm⁻¹;

[α]_D¹⁹+85.7 (c=0.33, CHCl₃);

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₄H₁₉NO₂]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

HPLC : キラルセル OD-H カラム(40:1 ヘキサン:2-プロパノール), 1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 9.1 分, マイナー エナンチオマー tr =12.2 分.

40

【0093】

実施例 22 (表 6、エントリー 3)

テトラヒドロチオピラン-4-オン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.5 mL)を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン(68%, >99% ee)を得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

50

【0094】

(R)-3-アニリノオキシテトラヒドロチオピラン-4-オン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.76-2.95 (4H, m), 3.04 (1H, dd, $J=11.5, 13.0$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=5.4, 13.0$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J=5.4, 11.5$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.68 (1H, brs);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 30.2, 33.8, 44.9, 86.4, 114.6, 122.4, 128.9, 147.8, 206.3;

IR (KBr): 3262, 2925, 1724, 1602, 1494, 1469, 1415, 1309, 1101, 1076, 993, 783, 692 cm^{-1} ;

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$]: 223.0667, 実測値: 223.0667;

10

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +85.7$ ($c=0.69, \text{CHCl}_3$);

エナンチオマー過剰率はキラルパック (Chiralpak) AS-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール) を用いた, HPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r=19.9$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r=22.6$ 分。

【0095】

実施例23(表6, エントリー4)

シクロヘプタノン(1.2 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(1.0 mL)を2時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン

20

を45%、>99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0096】

(R)-2-アニリノキシシクロヘプタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.32-1.44 (1H, m), 1.59-1.78 (3H, m), 1.79-1.91 (3H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 4.60 (1H, dd, $J=9.4, 3.9$ Hz), 6.87-6.97 (3H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.53(1H, bs);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 23.1, 26.5, 28.6, 30.0, 41.1, 88.2, 114.4, 122.1, 128.9, 148.0, 211.6;

30

IR (KBr): 3021, 2979, 2402, 1752, 1603, 1520, 1472, 1215, 1026, 930 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +59.9$ ($c=0.61, \text{CHCl}_3$);

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$]: 219.1259, 実測値: 219.1235.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) AD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r=20.2$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r=16.2$ 分。

【0097】

実施例24(表6, エントリー5)

3-ペンタノン(6 mmol)、スーパー・プロリン(0.06 mmol)を1.0 mLのDMF溶液に溶かし、この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(1.0 mL)を1時間かけて滴下する。滴下終了後、室温で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン

40

を50%、>99% eeで得る。光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0098】

(R)-2-アニリノキシ-3-ペンタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.09 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.53 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.45 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.30 (1H, bs);

50

^{13}C NMR (CDCl_3): 7.3, 15.9, 31.5, 84.1, 114.5, 122.4, 129.0, 148.0, 211.6;

IR (neat): 3278, 2979, 2937, 1718, 1603, 1495, 1101, 901, 692 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +75.5$ ($c = 0.29$, CHCl_3);

HRMS (FAB): 計算値 $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2]$: 193.1103, 実測値: 193.1097.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 16.5$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 20.6$ 分.

【0099】

実施例25 (表6, エントリー6)

フェニルアセトアルデヒド (1.8 mmol) とニトロソベンゼン (0.6 mmol) の CH_3CN 溶液 (3.0 mL) にスーパー・プロリン (0.06 mmol) を0 で加え、同温度で2時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 NaBH_4 (3 mmol) を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシアルデヒドを50%、99% eeで得る。

光学純度の決定法、物性値は実施例13と同一であった。

【0100】

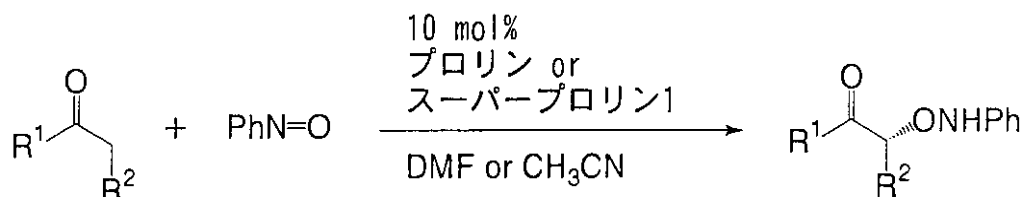
実施例26 (表6, エントリー7)

3-フェニルプロパノール (1.8 mmol) とニトロソベンゼン (0.6 mmol) の CH_3CN 溶液 (3.0 mL) にスーパー・プロリン (0.06 mmol) を0 で加え、同温度で2時間攪拌する。i-PrOH (1.0 mL)、 NaBH_4 (3 mmol) を加え、10分攪拌後、リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシアルデヒドを76%、98% eeで得る。

光学純度の決定法、物性値は実施例12と同一であった。

【0101】

【化7】



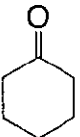
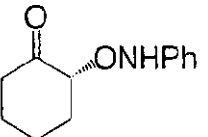
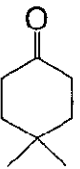
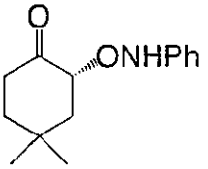
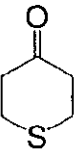
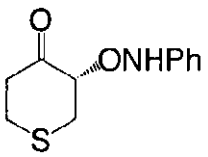
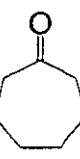
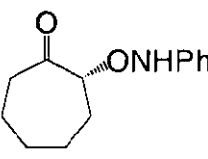
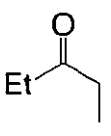
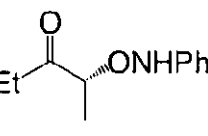
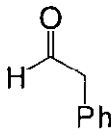
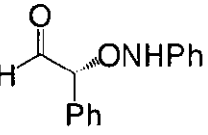
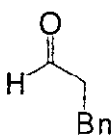
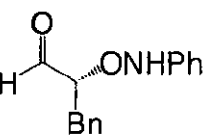
【0102】

10

20

30

【表 6】

エントリー	基質	生成物	時間 [h]	プロリン収率 [%]	ee [%]	時間 [h]	スーパープロリン収率 [%]	ee [%]
1			5.5	77	>99	0.25	76	>99
2			24	84	>99	2	74	>99
3			24	69	>99	2	68	>99
4'			24	<5	nd	2	45	>99
5			24	<5	nd	1	50	>99
6			24	<5	nd	2	50	99
7			24	67	98	2	76	98

10

20

30

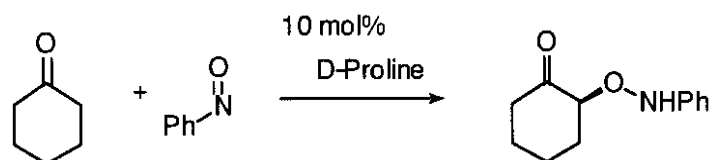
40

【0103】

実施例 27

【0104】

【化 8】



50

【0105】

シクロヘキサノン(1.2 mmol)、D-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を5.5時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン(79%, >99% ee)を得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0106】

(S)-2-アニリノオキシシクロヘキサノン

¹H NMR (CDCl₃): 1.37-1.75 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 4.27 (2H, dd, J=11.6, 6.2 Hz), 6.82 (3H, t, J= 8.1Hz), 7.12 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.71(1H, s);

¹³C NMR (CDCl₃): 23.6, 27.1, 32.3, 40.7, 86.1, 114.3, 114.8, 128.9, 148.0, 209.7;

IR (KBr): 3041, 2942, 2865, 1716, 1600, 1494, 1132, 1099, 1072, 1027 cm⁻¹;

HRMS(FAB): 計算値 [C₁₂H₁₅NO₂]: 205.1103, 実測値: 205.1080;

[α]_D²³ -119 (c = 0.84, CHCl₃).

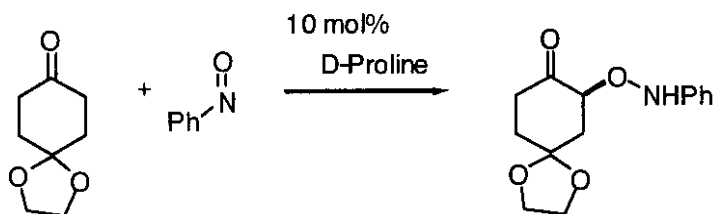
エナンチオマー過剰率はキラルパック(Chiralpak) AD-H カラム(40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー tr = 28.1 分, マイナー エナンチオマー tr = 34.3 分。

【0107】

実施例28

【0108】

【化9】



【0109】

1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレンケタール(1.2 mmol)、D-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0 に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。ろ過によりNa₂SO₄を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトン(96%, >99% ee)を得る。

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0110】

(S)-7-アニリノオキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン

¹H NMR (CDCl₃): 1.88-2.04 (2H, m), 2.16 (1H, t, J= 12.8 Hz), 2.36-2.46 (2H, m), 2.62 (1H, dt, J=14.0, 6.8 Hz), 4.38-4.21(4H, m), 4.60 (1H, dd, J=12.9, 6.5 Hz), 6.87 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.90 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.20 (2H, t, J=7.2 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃): 34.9, 36.0, 39.7, 64.8, 64.9, 82.7, 107.6, 114.5, 122.2, 128.9, 148.0, 208.6;

IR (neat): 2960, 2888, 1728, 1602, 1494, 1305, 1122, 1052 cm⁻¹;

[α]_D¹⁸ -78.7 (c = 1.2, CHCl₃);

HRMS (FAB): 計算値 [C₁₄H₁₇NO₄]: 263.1158, 実測値: 263.1172.

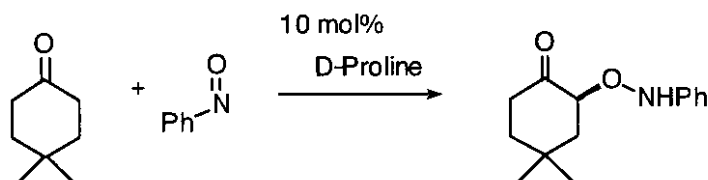
エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (10:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。0.5mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 29.1$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 26.5$ 分.

【0111】

実施例 29

【0112】

【化10】



10

【0113】

4,4-ジメチルシクロヘキサノン(1.2 mmol)、L-プロリン(0.06 mmol)を2.7 mLのDMF溶液に溶かし、0℃に冷却する。この溶液にニトロソベンゼン(0.6 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)を12時間かけて滴下する。滴下終了後、同温度で30分攪拌する。リン酸緩衝液を加えて反応を停止させ、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。ろ過により Na_2SO_4 を除いた後、減圧下溶媒を留去する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、 α -アミノオキシケトンを経験率を87%、>99% eeで得る。

20

光学純度はキラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

【0114】

(S)-2-アニリノオキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサノン

^1H NMR (CDCl_3): 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48-1.59 (3H, m), 4.38 (1H, dd, $J=12.7, 6.4, 3.2$ Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.40 (1H, dt, $J=14.1, 6.5$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J=12.9, 6.4$ Hz), 6.79 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.81 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.13 (2H, t, $J=8.1$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3): 24.9, 31.3, 31.9, 44.4, 83.2, 114.2, 121.9, 128.8, 148.1, 210.3;

30

IR (KBr): 3041, 2956, 2927, 1725, 1602, 1495, 1470, 1076, 740, 692 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{19} -85.7$ ($c=0.33, \text{CHCl}_3$);

HRMS (FAB): 計算値 [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]: 233.1416, 実測値: 233.1423.

エナンチオマー過剰率はキラルセル (Chiralcel) OD-H カラム (40:1 ヘキサン:2-プロパノール)を用いたHPLCで測定した。1.0 mL/分; メジャー エナンチオマー $t_r = 12.2$ 分, マイナー エナンチオマー $t_r = 9.1$ 分.

【0115】

シクロヘキサノン、ジメチルシクロヘキサノン、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オンはプロリンを用いるよりも遥かに短い時間で生成物が得られる。例えば、シクロヘキサノンでは5.5時間かかった反応が15分で完結した。また、シクロヘプタノン、ジエチルケトンはプロリンでは反応は遅いが、スーパープロリンを用いることにより、中程度の収率ではあるが α -アミノオキシケトンを経験率を合成することができた。なお、得られた化合物はいずれも非常に高い不斉収率を有している。得られた化合物は2価の銅塩により α -ヒドロキシケトンに誘導できることは既に知られている(N. Momiyama, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038.)ので、本反応はケトンからの不斉触媒反応による高い光学純度を有する α -ヒドロキシケトンの合成法に応用し得る。

40

【産業上の利用可能性】

【0116】

本発明の方法によれば、触媒量のプロリンを用い、ケトンとニトロソ化合物から、高い収率、高いエナンチオ選択性で対応する光学活性 α -アミノオキシケトンが得られ、ひい

50

ては ヒドロキシケトンを効率的に得ることができる。

すなわち、本発明の方法は、ケトンを一旦エノラート又はその等価体に変換する必要がなく、ケトンから直接 α -アミノオキシケトン誘導体を得ることができ、安価で光学活性体の入手が容易であるプロリンを触媒として用いることができ、高い収率、高い光学純度を有する α -アミノオキシケトン誘導体を得られる有利な方法である。触媒がプロリンである場合、プロリンは安価であるという特長を有する。また、用いる触媒がプロリン誘導体、特に後述するスーパープロリンである場合、プロリンに比べ、一挙に高い収率で、また、高いエナンチオ選択性に対応する α -アミノオキシケトンを短時間で製造することができる。

また、得られた α -アミノオキシケトン誘導体は、2価の銅塩により容易に ヒドロキシケトンに誘導でき（モミヤマら（Momiya, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038））、これは医薬、農薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 339/08	(2006.01)	C 0 7 D 339/08		4 H 0 3 9
C 0 7 F 7/18	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	M	4 H 0 4 9
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	B	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0	
		C 0 7 M 7:00		

(72)発明者 庄司 満

東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内

Fターム(参考) 4C022 FA02

4C023 JA02 PA05

4C054 AA20 BB01 CC02 CC03 DD01 EE25 FF23

4C062 BB50

4H006 AA01 AA02 AB84 AC59 AC81 BA50 BA51 BA82

4H039 CD10 CF90

4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ20 VQ24 VR23 VR41 VU36

【要約の続き】

緒になって、環を形成してもよい。R³は、アリール、ヘテロ環、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を示す。

Aは水素原子、アルコキシ基、アリーロキシ基、アシルオキシ基又は置換基を有していてもよいシリロキシ基を示す。]

【選択図】 なし