

(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2007-238526

(P2007-238526A)

(43) 公開日 平成19年9月20日(2007.9.20)

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
C07C 227/32	(2006.01)	C07C 227/32	4H006
C07C 229/30	(2006.01)	C07C 229/30	
C07C 209/60	(2006.01)	C07C 209/60	
C07C 211/28	(2006.01)	C07C 211/28	
C07B 53/00	(2006.01)	C07B 53/00	
			C
			審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 14 頁)

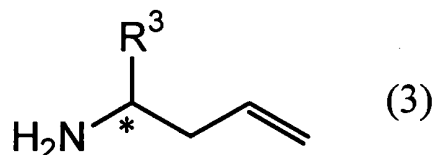
(21) 出願番号	特願2006-64927 (P2006-64927)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成18年3月9日(2006.3.9)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
		(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	杉浦 正晴 神奈川県横浜市金沢区能見台6-11-5 藤井方
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AC52 AC81 BA90 BS10 BU32 BU36 BU50

(54) 【発明の名称】 不斉2-アザ-コープ転位を用いる光学活性ホモアリル第一級アミンの製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 光学活性ホモアリル第一級アミン類の製造方法の提供。

【解決手段】 N-ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で2-アザ-コープ転位させて、光学活性N-ホモアリルイミン化合物とし、次いでこれを加水分解して、次式



(式中、 R^3 は - R^a 基、-CHO基、-C(=O)- R^a 基、-COOH基、又は -COO- R^a 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示し、*は炭素原子が光学活性であることを示す。) で表される光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を製造する方法。

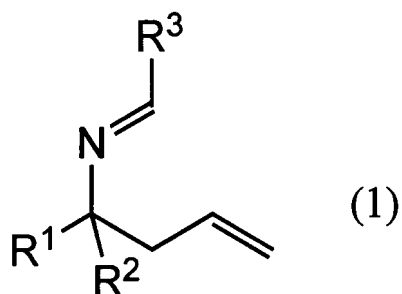
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式(1)

【化 1】



10

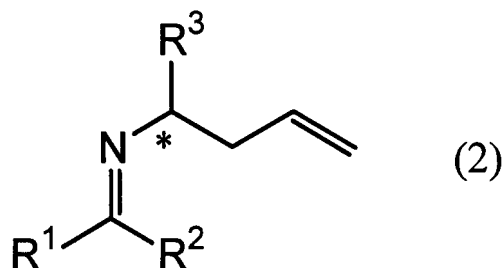
(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基、又は R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基を示し、 R^3 は、 $-R^a$ 基、 $-CHO$ 基、 $-C(=O)-R^a$ 基、 $-COOH$ 基、又は $-COO-R^a$ 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示す。ただし、 R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は光学活性を有する基である。)

で表される N - ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で 2 - アザ - コープ転位させて、次の

20

一般式(2)

【化 2】



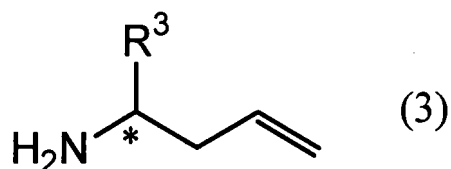
30

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される光学活性 N - ホモアリルイミン化合物とし、次いでこれを加水分解して、次の

一般式(3)

【化 3】



40

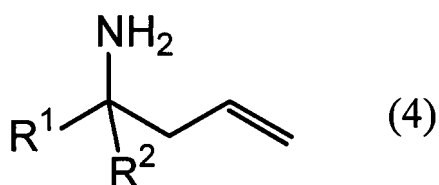
(式中、 R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を製造する方法。

【請求項 2】

一般式(1)で表される N - ホモアリルイミン化合物が、次の一般式(4)

【化 4】

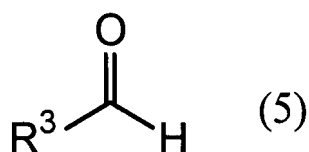


(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基、又は R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基を示す。ただし、 R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は光学活性を有する基である。)

10

で表される光学活性なホモアリル 1 級アミン化合物と、次の一般式 (5)

【化 5】



20

(式中、 R^3 は、 $-R^a$ 基、 $-CHO$ 基、 $-C(=O)-R^a$ 基、 $-COOH$ 基、又は $-COO-R^a$ 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示す。)

で表されるアルデヒド化合物から製造されたものである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

一般式 (1)、(2)、及び (4) における R^1 、 R^2 が、 R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基が、テルペン化合物又は糖から誘導される基である請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 5】

R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基が、樟脳又はその誘導体から誘導される基である請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物がグリオキシル酸誘導体であり、生成物が光学活性アリルグリシン誘導体である請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、立体選択的な 2 - アザ - コープ転位に関するものであり、より詳細には、本発明は、N - ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で立体選択的に 2 - アザ - コープ転位させて光学活性 N - ホモアリルイミン化合物を製造する方法、及び当該光学活性 N - ホモアリルイミン化合物を加水分解して対応する光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ホモアリルアミン (4 - アミノ - 1 - ブテン) 類は、炭素 - 炭素二重結合とアミノ基を有しているために各種の医薬品、農薬、香料、化粧品などの有機活性成分を製造する際の合成中間体として有用な化合物である。特に光学活性ホモアリルアミンは、光学活性の生

50

理活性物質を製造する際の合成中間体として有用である。例えば、光学活性 4 - (2 - フリル) - 4 - (N - p - トルエンスルフィニルアミノ) - 1 - ブテンは、ニコチン受容体チャンネルの拮抗物質として有用なインドリチジン 2 2 3 A B などのアルカロイド類の合成中間体として利用されている (特許文献 1 参照) 。

このためにホモアリルアミン類を製造するための各種の方法が開発されてきている。例えば、イミン化合物にアリルマグネシウム試薬を反応させて光学活性ホモアリルアミン類を製造する方法 (特許文献 1 参照) 、アルデヒドと第一級アミンの存在下に、アリル錫などのアリル化試薬を、希土類ルイス酸触媒と界面活性剤の存在下に水媒体中において反応させる方法 (特許文献 2 参照) 、キラルなジルコニウム触媒の存在下で、イミン化合物を、アリル錫化合物と反応させて光学活性ホモアリルアミン類を製造する方法 (特許文献 3 参照) 等が報告されている。

10

【 0 0 0 3 】

しかしながら、これらのホモアリルアミン類はいずれも N - 置換ホモアリルアミン類であり、アミノ基が第二級アミノ基となっているものである。第一級アミノ基を有するホモアリルアミン類の製造方法としては、例えば、光学活性なカンファーキノンのようなカルボニル化合物と、アンモニア、及びアリルポロネートやアリルシランなどのアリル化剤の 3 成分を反応させて光学活性なホモアリル第一級アミンを製造する方法 (非特許文献 1 参照) が報告されているが、イミン類から製造する方法としては、N - 置換イミンのアリル化反応により N - 置換ホモアリルアミンを得た後、窒素上の置換基を除去する 2 工程で行われる方法 (非特許文献 2 参照) が通常である。

20

一方、ホモアリル第一級アミンとカルボニル化合物とを脱水縮合させて得られる N - ホモアリルイミン類は、イミノ基の炭素 - 窒素二重結合においてコープ型のアリル転位 (2 - アザ - コープ転位) を起こし、別のホモアリル第一級アミンへと変換することが可能であることが報告されている (非特許文献 3 参照) 。本発明者らも、ヒドロキシグリシンのアリル化反応を検討している際に、同様の 2 - アザ - コープ転位を見出してきている (非特許文献 4) 。

しかしながら、これらの 2 - アザ - コープ転位により、光学活性なホモアリル第一級アミンが得られるということについては報告されていない。

【 0 0 0 4 】

【特許文献 1】特開平 1 0 - 8 7 6 4 6 号公報

30

【特許文献 2】特開平 1 1 - 1 8 0 9 0 0 号公報

【特許文献 3】特開 2 0 0 2 - 2 0 1 1 6 6 号公報

【非特許文献 1】M. Sugiura, K. Hirano, et al., J. Am. Chem. Soc., 126, 7182 (2004).

【非特許文献 2】H. Ding, G. K. Friestad, Synthesis 2815 (2005).

【非特許文献 3】R. M. Horowitz, T.A. Geissman, J. Am. Chem. Soc., 72, 1518 (1950).

【非特許文献 4】M. Sugiura, C. Mori, K. Hirano. et al., Can. J. Chem., 83, 937 (2005).

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

本発明は、光学活性ホモアリル第一級アミン類の簡便でかつ立体選択的な製造方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

本発明者らは、光学活性ホモアリル第一級アミンの新しい製造方法を検討してきたところ、光学活性な N - ホモアリルイミン類を用いることにより、2 - アザ - コープ転位が立体選択的に進行し、光学活性な N - ホモアリルイミンを生成することを見出した。そして、得られた転位生成物であるイミン類を加水分解することにより光学活性ホモアリル第一

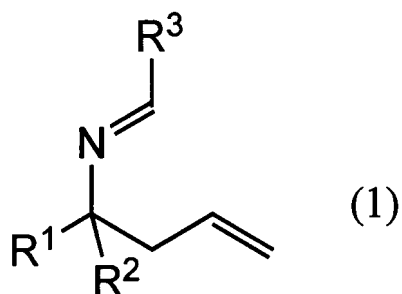
50

級アミン類を直接得ることができることを見出し本発明をするに至った。

即ち、本発明は、次の一般式(1)

【0007】

【化6】



10

【0008】

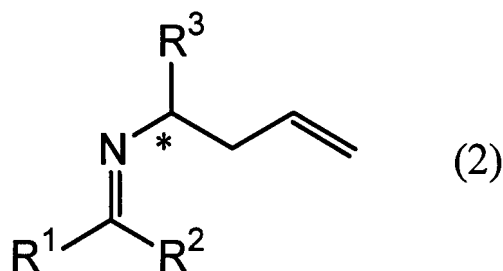
(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基、又は R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基を示し、 R^3 は、 $-R^a$ 基、 $-CHO$ 基、 $-C(=O)-R^a$ 基、 $-COOH$ 基、又は $-COO-R^a$ 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示す。ただし、 R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は光学活性を有する基である。)

20

で表されるN-ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で2-アザ-コープ転位させて、次の一般式(2)

【0009】

【化7】



30

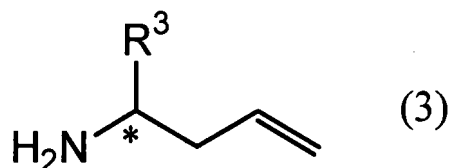
【0010】

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される光学活性N-ホモアリルイミン化合物とし、次いでこれを加水分解して、次の一般式(3)

【0011】

【化8】



40

【0012】

(式中、 R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を製造する方法に関する。

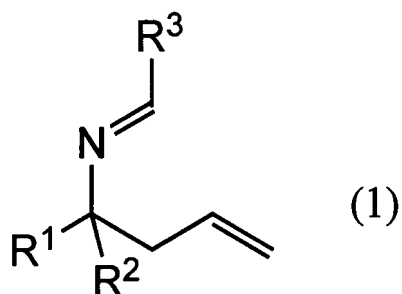
50

より詳細には本発明は以下の事項に関する。

(1) 次の一般式(1)

【0013】

【化9】



10

【0014】

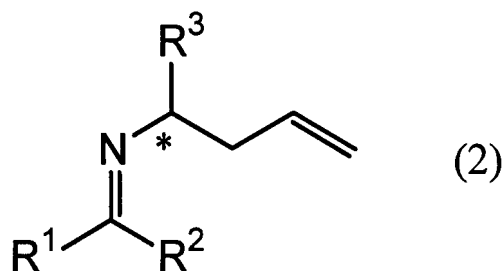
(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基、又は R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に置換基を有してもよい脂環式基を形成した基を示し、 R^3 は、 $-R^a$ 基、 $-CHO$ 基、 $-C(=O)-R^a$ 基、 $-COOH$ 基、又は $-COO-R^a$ 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示す。ただし、 R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は光学活性を有する基である。)

20

で表される N - ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で 2 - アザ - コープ転位させて、次の一般式(2)

【0015】

【化10】



30

【0016】

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される光学活性 N - ホモアリルイミン化合物を製造する方法。

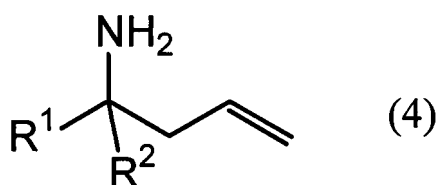
(2) 前記一般式(1)で表される N - ホモアリルイミン化合物を、溶媒中で 2 - アザ - コープ転位させて、前記一般式(2)で表される光学活性 N - ホモアリルイミン化合物とし、次いでこれを加水分解して、前記一般式(3)で表される光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を製造する方法。

40

(3) 一般式(1)で表される N - ホモアリルイミン化合物が、次の一般式(4)

【0017】

【化 1 1】



【0018】

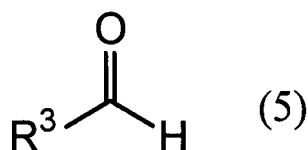
10

(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基、又は R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に脂環式基を形成した基を示す。ただし、 R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は光学活性を有する基である。)

で表される光学活性なホモアリル 1 級アミン化合物と、次の一般式 (5)

【0019】

【化 1 2】



20

【0020】

(式中、 R^3 は、 $-\text{R}^a$ 基、 $-\text{CHO}$ 基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^a$ 基、 $-\text{COOH}$ 基、又は $-\text{COO}-\text{R}^a$ 基を示し、 R^a は置換基を有してもよい炭化水素基を示す。)

で表されるアルデヒド化合物から製造されたものである前記 (1) 又は (2) に記載の方法。

(4) 一般式 (1)、(2)、及び (4) における R^1 、 R^2 が、 R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に脂環式基を形成した基である前記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の方法。 30

(5) R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に脂環式基を形成した基が、テルペン化合物又は糖から誘導される基である前記 (4) に記載の方法。

(6) R^1 と R^2 が一緒になって隣接する炭素原子と共に脂環式基を形成した基が、樟脳又はその誘導体から誘導される基である前記 (4) 又は (5) に記載の方法。

(7) 一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物がグリオキシル酸誘導体であり、生成物が光学活性アリルグリシン誘導体である請求項 (3) ~ (6) のいずれかに記載の方法。

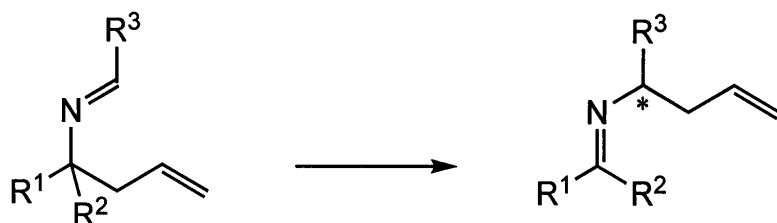
【0021】

本発明の一般式 (2) で表される光学活性 N - ホモアリルイミン化合物を製造するための 2 - アザ - コープ転位は、次の化学反応式、

40

【0022】

【化 1 3】



50

【0023】

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は前記と同じものを示し、アスタリスク(*)は当該炭素原子が光学活性であることを示す。)

で表される。即ち、 R^1 及び R^2 が結合している炭素原子に結合しているアリル基が、イミノ基の炭素原子に転位し、炭素-窒素二重結合が転位するものである。このとき、一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物における R^1 及び R^2 の部分がキラルであれば、2-アザ-コープ転位が立体選択的に進行し、生成物における一般式(2)で表される光学活性N-ホモアリルイミン化合物における R^3 が結合している炭素原子において光学活性体が得られる。本発明は、係る知見を見出したことを特徴とするものである。即ち、本発明の特徴は、キラルな部分を有している一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物の2-アザ-コープ転位により、光学活性な一般式(2)で表される光学活性N-ホモアリルイミン化合物を製造することができることである。

10

次に、本発明の態様をさらに詳細に説明する。

本発明における「炭化水素基」としては、炭素数1~20、好ましくは炭素数1~15、炭素数1~10の直鎖状又は分枝状のアルキル基；炭素数2~20、好ましくは炭素数2~15、炭素数2~10の直鎖状又は分枝状のアルケニル基；炭素数2~20、好ましくは炭素数2~15、炭素数2~10の直鎖状又は分枝状のアルキニル基；炭素数3~15、好ましくは炭素数3~10の飽和又は不飽和の単環式、多環式又は縮合環式の脂環式炭化水素基；炭素数6~36、好ましくは炭素数6~18、炭素数6~12の単環式、多環式、又は縮合環式の炭素環式芳香族基；炭素数6~36、好ましくは炭素数6~18、炭素数6~12の単環式、多環式、又は縮合環式の炭素環式芳香族基(アリール基)に、前記した炭素数1~20のアルキル基が結合した、炭素数7~40、好ましくは炭素数7~20、炭素数7~15のアラルキル基(炭素環式芳香脂肪族基)が挙げられる。これらの炭化水素基の例としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、ビニル基、1-メチル-ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、ピシクロ[1.1.0]ブチル基、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプチル基、ピシクロ[3.2.1]オクチル基、ピシクロ[2.2.2.]オクチル基、アダマンチル基、トリシクロ[3.3.1.1]デカニル基、ピシクロ[4.3.2]ウンデカニル基、トリシクロ[5.3.1.1]ドデカニル基、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基、フェナントリル基、アントリル基、ベンジル基、フェネチル基、n-ナフチル-メチル基などが挙げられる。

20

30

【0024】

また、本発明における「置換基を有してもよい炭化水素基」における置換基としては、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；前記したアルキル基から誘導されるアルコキシ基；前記したアルキル基から誘導されるアルコキシカルボニル基；前記したアルキル基から誘導されるアルキルカルボニルオキシ基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルコキシ基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルコキシカルボニル基；前記したシクロアルキル基から誘導されるシクロアルキルカルボニルオキシ基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリーロキシ基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリーロキシカルボニル基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリールカルボニルオキシ基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルオキシ基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルオキシカルボニル基；前記したアラルキル基から誘導されるアラルキルカルボニルオキシ基；水酸基；ケト基；アルデヒド基；カルボキシ基；アミノ基；シアノ基；ニトロ基などや、場合によっては、前記したアルキル基やアルケニル基やシクロアルキル基などを置換基とすることもできる。

40

【0025】

本発明の一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物における R^1 と R^2 が一

50

緒になって形成される置換基を有してもよい脂環式基としては、 R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に 3 員環以上、好ましくは 5 ~ 8 員環又は 5 ~ 6 員環の大きさを有する、単環式、多環式、又は縮合環式の置換基を有してもよい脂環式基を形成するものであれば特に制限はない。当該脂環式基における置換基としては、前記の炭化水素基において説明した置換基群などが挙げられる。好ましい置換基を有してもよい脂環式基の例としては、環状テルペン類、糖類などから誘導される基が挙げられる。より好ましい置換基を有してもよい脂環式基の例としては、樟脳（カンファー）から誘導される基が挙げられる。

本発明の本発明の一般式 (1) で表される N - ホモアリルイミン化合物における R^1 と R^2 は、それぞれ独立して置換基を有してもよい炭化水素基であってもよいが、当該 R^1 と R^2 が一緒になって置換基を有してもよい脂環式基を形成する場合には、N - ホモアリルイミン化合物がキラルであるだけでなく、イミノ基に隣接する炭素原子が脂環式基による環構造により固定化されることから、本発明の方法におけるより好ましい化合物とすることができる。

10

本発明の一般式 (1) で表される N - ホモアリルイミン化合物における R^1 若しくは R^2 又は R^1 と R^2 が一緒になって形成される脂環式基は、光学活性を有する基でなければならぬ。当該光学活性は、炭素原子における不斉であってもよく、軸不斉などの構造不斉であってもよいが、キラリティーを有し、いずれか 1 種の特定の立体構造を有するものでなければならぬ。

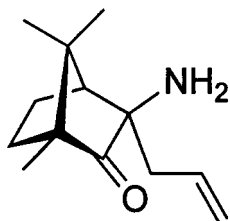
本発明の一般式 (1) における好ましい「光学活性を有する基」としては、 R^1 と R^2 が一緒になって形成される置換基を有してもよい脂環式基が光学活性な環状テルペン類、糖類などから誘導される基が挙げられる。より好ましい置換基を有してもよい脂環式基の例としては、光学活性な樟脳（カンファー）から誘導される基が挙げられる。

20

本発明の好ましい一般式 (1) で表される N - ホモアリルイミン化合物としては、次の式

【0026】

【化14】



30

【0027】

で表されるホモアリルアミン化合物から誘導される N - ホモアリルイミン化合物が挙げられる。

本発明の一般式 (1) で表される N - ホモアリルイミン化合物における基 R^3 は、一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物に由来するものであり、一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物の中でもさらに好ましい化合物としては、一般式 (5) における基 R^3 が $-C(=O)-R^a$ 基又は $-COO-R^a$ 基である場合が挙げられる。当該一般式 (5) における置換基を有してもよい炭化水素基としては前記で説明したものと同一ものが挙げられる。基 R^3 における好ましい「置換基を有してもよい炭化水素基」としては、炭素数 1 ~ 20、好ましくは炭素数 1 ~ 15、炭素数 1 ~ 10 の直鎖状又は分枝状のアルキル基；前記した炭素数 1 ~ 20 のアルキル基に酸素原子が結合したアルコキシ基；炭素数 6 ~ 36、好ましくは炭素数 6 ~ 18、炭素数 6 ~ 12 の単環式、多環式、又は縮合環式のアリール基、前記したアリール基に酸素原子が結合したアリールオキシ基；炭素数 6 ~ 36、好ましくは炭素数 6 ~ 18、炭素数 6 ~ 12 の単環式、多環式、又は縮合環式の炭素環式芳香族基（アリール基）に、前記した炭素数 1 ~ 20 のアルキル基が結合した、炭素数 7 ~ 40、好ましくは炭素数 7 ~ 20、炭素数 7 ~ 15 のアラルキル基；前記したアラル

40

50

キル基に酸素原子が結合したアラルキルオキシ基などが挙げられる。これらの基の置換基としては、前記してきた置換基群が挙げられる。

本発明の方法における好ましい一般式(5)で表される「アルデヒド化合物」の具体例としては、例えば、グリオキシル酸などのアルデヒドカルボン酸類、グリオキシル酸エチルエステルなどのグリオキシル酸エステル類、フェニルグリオキサールなどのグリオキサール類などが挙げられる。

【0028】

本発明の方法における2-アザ-コープ転位は、公知の方法に準じて溶媒中で一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物を攪拌することにより行うことができる。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、塩化メチレンや1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類などを使用することができるが、水と混和することができる有機溶媒が好ましく、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール類が挙げられる。反応温度としては、低温が好ましく、例えば、-70 ~ 室温、好ましくは-70 ~ 0 程度が挙げられる。反応時間は特に制限はないが長時間の反応が好ましい。

10

本発明の方法における2-アザ-コープ転位は、一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物を製造した反応系で、当該N-ホモアリルイミン化合物を単離することなく、そのまま反応させることができことから、一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物を製造した反応系でそのまま反応させる方法が好ましい。

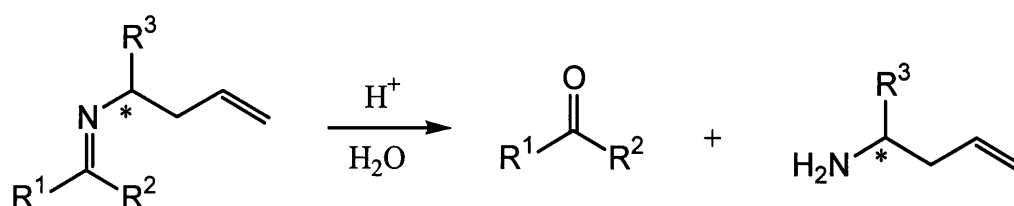
20

例えば、一般式(4)で表される光学活性ホモアリルアミン化合物と、一般式(5)で表されるアルデヒド化合物とを、前記した反応条件で反応させ、反応系中で一般式(1)で表されるN-ホモアリルイミン化合物を生成させて、そのまま2-アザ-コープ転位を連続して行うことができる。

本発明の方法における2-アザ-コープ転位反応で得られた一般式(2)で表される光学活性N-ホモアリルイミン化合物は、次の反応式

【0029】

【化15】



30

【0030】

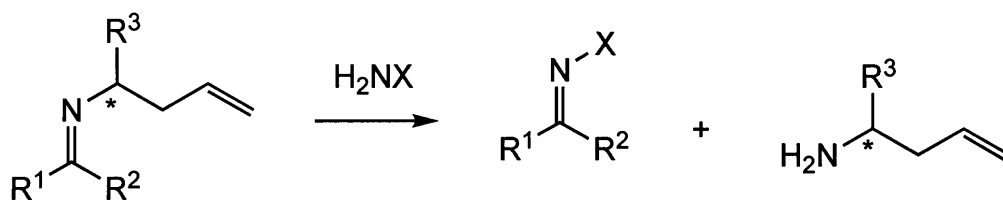
にしたがって加水分解されて、目的物である一般式(3)で表される光学活性ホモアリル第一級アミン化合物に変換することができる。この加水分解は公知の方法に準じて行うことができる。例えば、温和な酸処理(塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸水溶液など)により加水分解することができる。

40

この加水分解により、原料である光学活性なカルボニル化合物を定量的に回収することができ、これを繰り返して再利用することが可能である。

また、次の反応式にしたがってオキシムやヒドラゾン等へと変換することにより、光学活性ホモアリル第一級アミン化合物を遊離させることもできる。

【化 1 6】

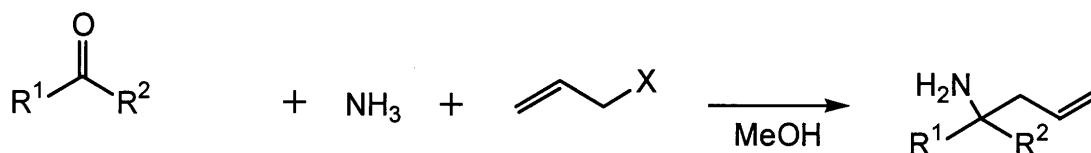


X = OH, NH₂, NHCOR, NHR etc

本発明の原料化合物の 1 種である一般式 (4) で表される光学活性ホモアリル第一級アミンは、非特許文献 1 などに記載の公知の方法に準じて、次の反応式

【 0 0 3 1】

【化 1 7】



【 0 0 3 2】

(式中、R¹ 及び R² は前記のものと同じであり、X はアリル化剤の残基を示す。)
により製造することができる。即ち、光学活性なカルボニル化合物と、アンモニア及びアリルボラン、アリルシランなどのアリル化剤の 3 成分をメタノールなどの溶媒中で反応させることにより製造することができる。

この反応における原料となる光学活性なカルボニル化合物は、前記した 2 - アザ - コープ転位反応の後の加水分解反応で副生する光学活性なカルボニル化合物であり、この化合物は繰り返し使用することができることから、本発明の方法は全体としては、一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物、アンモニア、及びアリル化剤の 3 成分から光学活性ホモアリル第一級アミンを製造する方法ということになる。

【発明の効果】

【 0 0 3 3】

本発明の方法は、各種のファインケミカルの合成中間体として有用な光学活性ホモアリル 1 級アミン化合物を、実質的に一般式 (5) で表されるアルデヒド化合物、アンモニア、及びアリル化剤の 3 成分から簡便にかつ高収率で、しかも高いエナンチオ選択性で製造する方法を提供するものである。

そして、本発明の方法において不斉源として繰り返し使用される光学活性なカルボニル化合物は、天然に豊富に存在し、安価であるテルペン類や糖類などを使用することができる、しかも窒素源としてはアンモニアを使用することができるので、光学活性ホモアリル 1 級アミン化合物を安価に製造することができる。

【 0 0 3 4】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【実施例 1】

【 0 0 3 5】

光学活性ホモアリルアミンの製造

次の反応式

【 0 0 3 6】

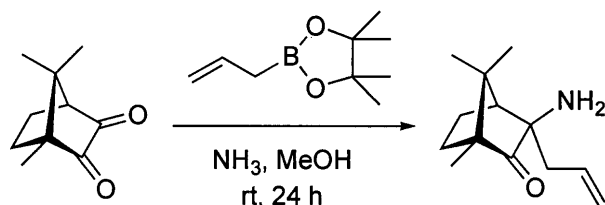
10

20

30

40

【化 18】



【0037】

10

にしたがって光学活性ホモアリルアミンを製造した。

(1R) - (-) - カンファークノン (1, 1.33 g, 8.0 mmol) に室温でアンモニア / メタノール溶液 (約 7 M, 12 mL) を加え攪拌した。その黄色溶液に、アリルボロン酸ピナコールエステル (2.02 g, 12.0 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した後、3 N 塩酸水溶液を加えて、pH を約 1 に調節した。30 分後、混合物を分液ロートに移し、水層を塩化メチレンで洗浄した。さらに、水層を 6 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 10 に調節し、塩化メチレンで 3 回抽出した。後者の塩化メチレン層を無水炭酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮、減圧乾燥した後、中性シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製することにより、目的の 3 - アリル - 3 - アミノ - 1, 7, 7 - トリメチルビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンを収量 1 . 33 g で得た (収率 80 %)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) :

5.85 (dddd, $J = 16.9, 10.3, 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H),
 2.25 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 14.6, 7.8$ Hz, 1H),
 1.94-1.83 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H),
 1.52-1.44 (m, 1H), 1.41 (brs, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H),
 0.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) :

222.8, 133.3, 119.3, 61.9, 58.6, 52.5, 46.3, 42.5, 30.2, 23.3, 23.0,
 20.9, 9.8.

30

HR - ESI MS ;

$\text{C}_8\text{H}_{21}\text{NO}_3$ P として、計算値 : $(\text{M} + \text{H})^+ 208.1696$;

実測値 : 208.1689 .

【実施例 2】

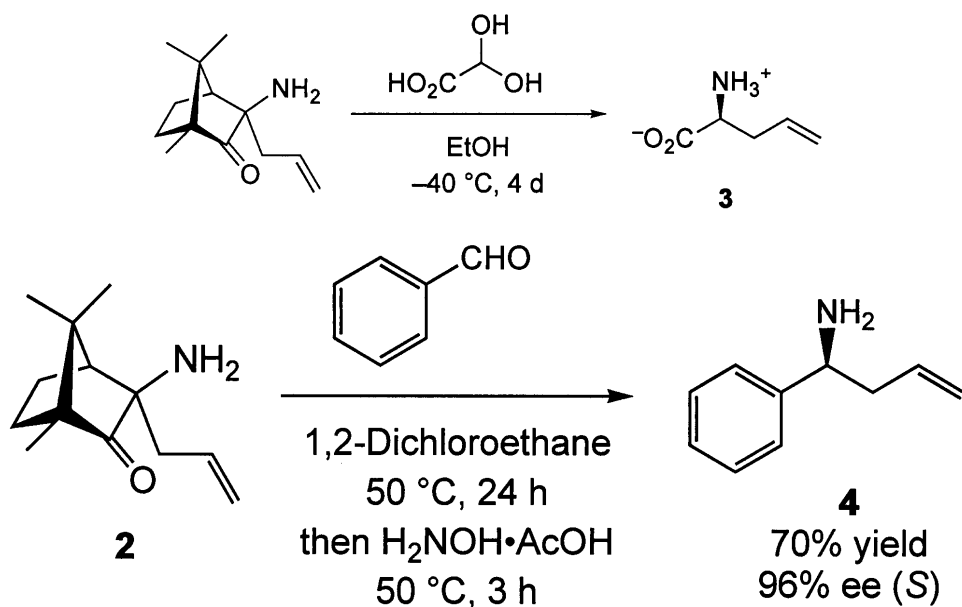
【0038】

グリオキシル酸を原料とする不斉 2 - アザ - コープ転位による光学活性アリルグリシンの製造

次の反応式

【0039】

【化19】



10

【0040】

にしたがって光学活性アリルグリシンを製造した。

20

実施例1で製造した光学活性ホモアリルアミン(103.6 mg, 0.5 mmol)のエタノール(0.6 mL)溶液に、 -40°C でグリオキシル酸一水和物(46.0 mg, 0.5 mmol)のエタノール(0.6 mL)溶液を滴下した。 -40°C で4日間攪拌した後、1 N塩酸水溶液(5 mL)を加えて、室温で1時間攪拌した。精製水を用いて反応混合物を分液ロートに移し、塩化メチレン(2回)とジエチルエーテル(1回)で洗浄した。水層を約2 mLまで減圧濃縮後、イオン交換樹脂(DOWEX 50W-X2、 H^+ 型)のカラムに乗せた。精製水(100 mL)で洗浄した後、1 Nアンモニア水溶液(100 mL)で溶出し、溶出液を約2 mL程度まで減圧濃縮した。次に、イオン交換樹脂(Amberlite IRA 400、 OH^- 型)のカラムに乗せ、精製水(100 mL)で洗浄した後、1 N塩酸(100 mL)で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、真空下で乾燥して目的の光学活性アリルグリシン誘導体を塩酸塩として47.8 mg得た(収率63%)。このNMRスペクトルデータは文献値に一致した。また、絶対立体配置(標品との比較)およびエナンチオマー過剰率を、光学活性カラムを用いるHPLC分析により決定した結果、93% ee (S)と判明した。

30

HPLC分析：

カラム : CROWNPAK CR(+), 直径0.4 cm x 長さ15 cm
 溶離液 : 0.1 M HClO_4 水溶液;
 流速 : 0.5 mL/min,
 検出器 : UV(波長 200 nm);
 保持時間 : $t_R = 3.9$ 分 (R), $t_R = 5.5$ 分 (S)

40

【実施例3】

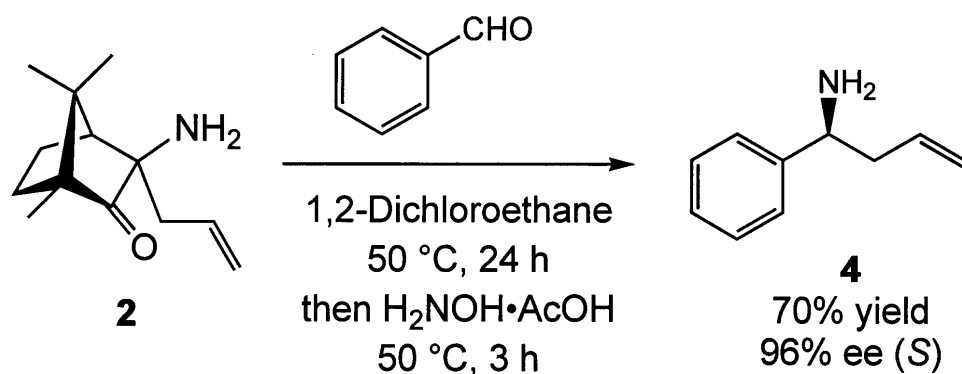
【0041】

ベンズアルデヒドを原料とする不斉2-アザ-コープ転位による光学活性1-フェニルブタ-3-エン-1-アミンの製造

次の反応式

【0042】

【化 2 0】



10

【0043】

にしたがって光学活性 1 - フェニルブタ - 3 - エン - 1 - アミンを製造した。

実施例 1 で製造した光学活性ホモアリルアミン (103.3 mg, 0.5 mmol) とベンズアルデヒド (53.0 mg, 0.5 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (1.0 mL) 溶液に、カンファースルホン酸 (11.6 mg, 10 mol%) を加え、50 で 24 時間攪拌した。この反応混合物に、ヒドロキシルアミン酢酸塩のメタノール溶液 (0.12 M, 8 mL) を加え、50 でさらに 3 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧濃縮し、塩化メチレンと水を用いて分液ロートに移し、3 N 塩酸で pH を約 1 に調整した。塩化メチレン (3 回) で洗浄後、水層を 6 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 10 に調整し、塩化メチレン (3 回) で抽出した。塩化メチレン層を無水炭酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した後、調製用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製した。溶出はヘキサン / イソプロピルアミン = 10 / 1 で行い、溶出液を減圧濃縮、真空下乾燥することにより、目的の光学活性 1 - フェニルブタ - 3 - エン - 1 - アミンを 51.6 mg 得た (収率 70%)。この NMR スペクトルデータは文献値に一致した。また、絶対立体配置 (標品との比較) およびエナンチオマー過剰率を、光学活性カラムを用いる HPLC 分析により決定した結果、96% ee (S) と判明した。

20

30

HPLC 分析 :

カラム : CHIRALCEL OD - H, 直径 0.4 cm x 長さ 25 cm

溶離液 : ヘキサン / イソプロピルアルコール / ジエチルアミン (95 / 5 / 0.05) ;

流速 : 1.0 mL / min ,

検出器 : UV (波長 254 nm) ;

保持時間 : $t_R = 6.9$ 分 (R) , $t_R = 8.9$ 分 (S)

【産業上の利用可能性】

【0044】

本発明は、医薬品、農薬、香料、化粧品などの有機活性成分を製造する際の合成中間体として有用な光学活性ホモアリル第一級アミンの簡便かつ高収率で、しかも高いエナンチオ選択性で製造する方法を提供するものであり、各種の化学、特に有機ファインケミカル分野において有用なものである。したがって、本発明の方法は、これらの産業分野において利用可能性を有している。

40