

(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2007-238546
(P2007-238546A)

(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 249/02 (2006.01)	C07C 249/02	4H006
C07C 251/24 (2006.01)	C07C 251/24	4H039
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00 B	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 12 頁)

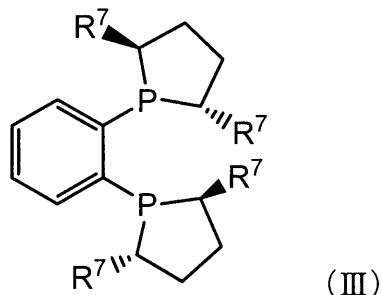
(21) 出願番号	特願2006-65909 (P2006-65909)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成18年3月10日 (2006.3.10)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
		(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	ソルター マシュー メリック 東京都文京区西片2-16-25 エスポ ワールアオキ303
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AC23 AC81 BA05 BA07 BA08 BA36 BA48 BA71 BD10 4H039 CA66 CA71 CF10

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

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 グリシン由来のイミン化合物とエナミン化合物を用いて、光学活性な α 、 β -ジアミノ酸誘導体を高収率、かつ高立体選択性で製造する方法を提供する。

【解決手段】 エナミン化合物と、グリシン由来のイミン化合物とを、一般式(III)



(R^7 は炭化水素基を示す。) で表される不斉配位子と、一般式(IV) MZ_n (IV) (M は遷移金属、 Z は M の対アニオン、 n は 1 ~ 3 の整数で M の価数と同一である。) で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させる光学活性な α 、 β -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

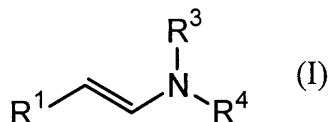
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

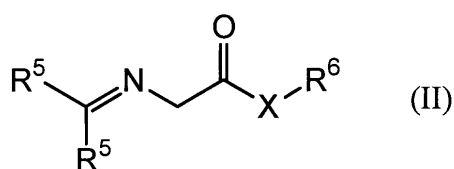
【化 1】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^3 と R^4 は一緒になって隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい。)

で表されるエナミン化合物と、一般式 (II)

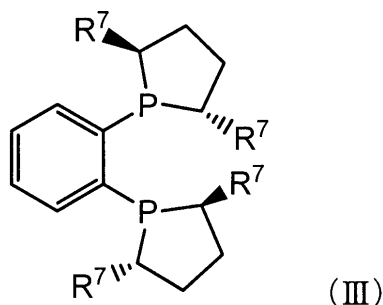
【化 2】



(式中、 R^5 はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 X は酸素原子又は NH を示し、 R^6 は炭化水素基を示す。)

で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式 (III)

【化 3】



(式中、 R^7 はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基を示す。)

で表される不斉配位子と、一般式 (IV)



(式中、 M は遷移金属を示し、 Z は M の対アニオンを示し、 n は 1 ~ 3 の整数で M の価数と同一である。)

で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 α -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

【請求項 2】

一般式 (IV) における M が、 Cu 、 Zn 、 Ag 、 Sc のいずれかである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

一般式 (IV) における M Z n が、 Cu O T f 、 Cu (O T f)_2 、 Zn (O T f)_2 、 Ag O T f 、または Sc (O T f)_3 (T f はトリフレート基を表す。) のいずれかである請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

一般式 (IV) における M Z n が、 Cu O T f (T f はトリフレート基を表す。) である

請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

不斉配位子として、一般式 (III) における全ての R^7 がメチル基、エチル基又はイソプロピル基のいずれかである不斉配位子を用いる請求項 1 ~ 4 に記載の方法。

【請求項 6】

グリシン由来のイミン化合物として、一般式 (II) における R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 R^6 が炭素数が 1 ~ 7 の炭化水素基であり、かつ X が酸素原子であるグリシン由来のイミン化合物を用いる請求項 1 ~ 5 に記載の方法。

【請求項 7】

エナミン化合物として、一般式 (I) における R^3 及び R^4 がそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であるエナミン化合物を用いる、請求項 1 ~ 6 に記載の方法。 10

【請求項 8】

エナミン化合物として、一般式 (I) における R^3 及び R^4 がアリル基又はベンジル基であるエナミン化合物を用いる請求項 1 ~ 7 に記載の方法。

【請求項 9】

エナミン化合物が、対応するアルデヒド化合物と 2 級アミン化合物を用いて、その場で生成されるものである請求項 1 ~ 8 に記載の方法。

【請求項 10】

さらにゼオライトの存在下に反応を行う請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I) で表されるエナミン化合物と、一般式 (II) で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式 (III) で表される不斉配位子と、一般式 (IV) で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 α -ジアミノ酸誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

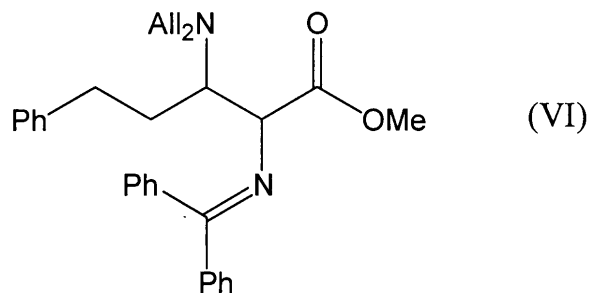
【0002】

カルボニル化合物と第 2 級アミンとを脱水縮合して得られるエナミンは高い求核性を有し、エノラートの等価体としてアルキルハライドやアシルハライドなど種々の求電子剤と反応することから、カルボニル化合物の α -アルキル化反応及びアシル化反応などに幅広く用いられている。これらの反応では、反応後にイミニウム塩が生成し、これを加水分解することにより α -アルキル化カルボニル化合物又は α -アシル化カルボニル化合物が得られる。一方、イミニウムイオンの炭素-窒素二重結合は求電子性を有し、求核剤と反応することが予想されるが、エナミン由来のイミニウムイオンを求電子剤として利用した例は少ない。 30

このような中で近年、本出願の発明者らは、グリシンエステル由来のイミンがルイス酸存在下でエナミンと反応してグリシンエノラートとイミニウム塩を生成し、さらにそれらが速やかに反応して次式 (VI)

【0003】 40

【化 4】



10

【0004】

で表される α - ジアミノ酸誘導体が得られることを見出してきた（非特許文献 1 参照）。

一方、光学活性な α - ジアミノ酸誘導体は、ペプチド性抗生物質や細菌毒にしばしば認められる構造であり、興味深い生物活性を示ことから（例えば、特許文献 1 ~ 3 参照）、光学活性な α - ジアミノ酸又はその誘導体の製造方法の開発が望まれている。エナミンを使用する光学活性な α - ジアミノ酸誘導体の合成方法としては、不斉水素化反応による例が非特許文献 2 に記載されているが、エナミンを用いた触媒的炭素 - 炭素結合形成反応による光学活性な α - ジアミノ酸誘導体の製造方法については未だ報告

20

【0005】

【特許文献 1】特開平 5 - 2 1 3 8 3 9 号公報

【特許文献 2】特表 2 0 0 5 - 5 1 0 4 6 1 号公報

【特許文献 3】特表 2 0 0 4 - 5 1 1 5 7 7 号公報

【非特許文献 1】Kobayashi, J.; Yamashita, Y. et al., Chem. Lett. 34, 268-269 (2005).

【非特許文献 2】Robinson, A. J.; Stanislawski, P. et al., J. Org. Chem. 66, 4148-4152 (2001).

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

そこで本発明は、発明者らのこれまでの知見を踏まえ、グリシン由来のイミン化合物とエナミン化合物を用い、触媒的不斉炭素 - 炭素結合反応により、光学活性な α - ジアミノ酸誘導体を高収率、かつ高立体選択性で製造する方法の開発を課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

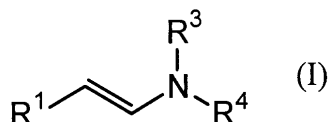
本発明者らは、ルイス酸触媒反応によりエナミン化合物とイミン化合物とから α - ジアミノ酸誘導体を製造する方法を提案してきた（非特許文献 1 参照）。この方法をさらに改良して光学活性な α - ジアミノ酸誘導体を高収率、かつ高立体選択性で製造する方法を検討してきたところ、反応系に特定の光学活性な配位子を存在させることにより、光学活性な α - ジアミノ酸誘導体を高収率、高立体選択性で製造することができることを見出した。

40

即ち、本発明は、一般式 (I)

【0008】

【化5】



【0009】

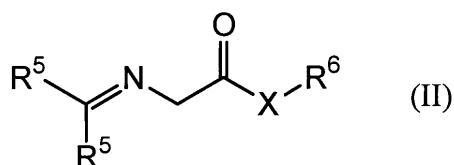
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^3 と R^4 は一緒になって隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい。)

10

で表されるエナミン化合物と、一般式(II)

【0010】

【化6】



【0011】

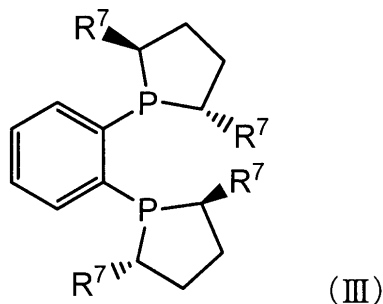
(式中、 R^5 はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 X は酸素原子又は NH を示し、 R^6 は炭化水素基を示す。)

20

で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、一般式(III)

【0012】

【化7】



30

【0013】

(式中、 R^7 はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基を示す。)

で表される不斉配位子と、一般式(IV)



(式中、 M は遷移金属を示し、 Z は M の対アニオンを示し、 n は 1 ~ 3 の整数で M の価数と同一である。)

40

で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 α -ジアミノ酸誘導体の製造方法に関する。

本発明をより詳細に説明すれば、次のとおりとなる。

(1) 前記した一般式(I)で表されるエナミン化合物と、前記した一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、前記した一般式(III)で表される不斉配位子と、前記した一般式(IV)で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性な、 α -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

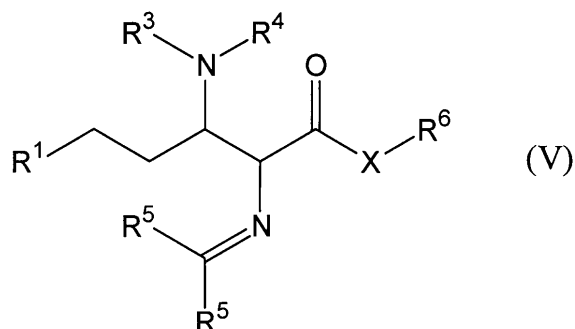
(2) 前記した一般式(I)で表されるエナミン化合物と、前記した一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物とを、前記した一般式(III)で表される不斉配位子と

50

、前記した一般式 (IV) で表されるルイス酸とを混合して得られる触媒の存在下に反応させて、次の一般式 (V)

【0014】

【化8】



10

【0015】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記したものと同一である。)

で表される光学活性な、 α -ジアミノ酸誘導体の製造方法。

(3) 一般式 (IV) におけるMが、Cu、Zn、Ag、Scのいずれかである前記(1)又は(2)に記載の方法。

(4) 一般式 (IV) におけるM Znが、CuOTf、Cu(OTf)₂、Zn(OTf)₂、AgOTf、またはSc(OTf)₃ (Tfはトリフレート基を表す。)のいずれかである前記(1)~(3)のいずれかに記載の方法。

20

(5) 一般式 (IV) におけるM Znが、CuOTf (Tfはトリフレート基を表す。)である前記(4)に記載の方法。

(6) 不斉配位子として、一般式 (III) における全ての R^7 がイソプロピル基である不斉配位子を用いる前記(1)~(5)に記載の方法。

(7) グリシン由来のイミン化合物として、一般式 (II) における R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 R^6 が炭素数が1~7の炭化水素基であり、かつXが酸素原子であるグリシン由来のイミン化合物を用いる前記(1)~(6)のいずれかに記載の方法。

30

(8) エナミン化合物として、一般式 (I) における R^3 及び R^4 がそれぞれ独立して炭素数1~7の炭化水素基であるエナミン化合物を用いる前記(1)~(7)のいずれかに記載の方法。

(9) エナミン化合物として、一般式 (I) における R^3 及び R^4 がアリル基又はベンジル基であるエナミン化合物を用いる前記(1)~(8)のいずれかに記載の方法。

(10) エナミン化合物が、対応するアルデヒド化合物と2級アミン化合物を用いて、その場で生成されるものである前記(1)~(9)のいずれかに記載の方法。

(11) さらにゼオライトの存在下に反応を行う前記(1)~(10)のいずれかに記載の方法。

【0016】

40

本発明者らは、種々のルイス酸と光学活性配位子を検討した結果、光学活性配位子として前記した一般式 (III) で表される1,2-ビスホスホラノベンゼン誘導体と遷移金属塩、好ましくは遷移金属トリフレート塩からなるルイス酸との組み合わせが、収率及び立体選択性において極めて優れた結果を与えることを見出した。即ち、本発明は、光学活性配位子として前記した一般式 (III) で表される1,2-ビスホスホラノベンゼン誘導体と遷移金属塩、好ましくは遷移金属トリフレート塩からなるルイス酸との組み合わせによる触媒の存在下に反応させることを特徴とするものである。

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

50

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（アリアル基）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、2-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、ビシクロ[1.1.0]ブチル基、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプチル基、ビシクロ[3.2.1]オクチル基、ビシクロ[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、ビシクロ[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、 α -ナフチル-メチル基などが挙げられる。

【0017】

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、フッ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アルオキシ基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリアルオキシカルボニル基；前記した炭素環式芳香族基から誘導されるアリア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；カルボキシル基；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。

【0018】

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物における R^3 と R^4 が一緒になって隣接する窒素原子と共に形成される置換基を有してもよい環としては、 R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に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窒素含有の環を形成するものであれば特に制限はない。但し、環内でエナミン構造などを形成するものは除かれる。当該環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。

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物における R^1 として位に不飽和結合を有する基はエナミンの電子系が拡大するために好ましくなく、 R^3 及び R^4 として、位に不飽和結合を有する基はエナミン構造が複数になり反応点が分散するため好ましくない。 R^1 、 R^3 及び R^4 の基としては位に電子系を有していない炭化水素基が好ましい。

本発明の一般式(I)で表されるエナミン化合物における R^3 と R^4 の好ましい例としては、炭素数が1~7の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基の好ましい例としては、アルキル基、アルケニル基、アリアル基、アラルキル基などが挙げられる。より好ましい R^3 と R^4 の例としては、アリル基、ベンジル基等が挙げられる。

本発明の一般式(II)で表されるグリシン由来のイミン化合物における R^6 の好ましい

例としては、炭素数が 1 ~ 7 の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基の好ましい例としては、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基などが挙げられる。より好ましい R³ と R⁴ の例としては、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。本発明の一般式 (II) で表されるグリシン由来のイミン化合物における X の好ましい例としては、酸素原子が挙げられる。また、本発明の一般式 (II) で表されるグリシン由来のイミン化合物における R⁵ の好ましい例としては、置換基を有してもよいフェニル基が挙げられる。当該フェニル基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子やトリフルオロメチル基などの電子吸引性基が挙げられる。より好ましい R⁵ の具体的な例としては、フェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基などが挙げられる。

10

本発明の一般式 (III) における R⁷ としては、反応性及び立体選択性を考慮すると大きすぎる置換基は好ましくなく、炭素数 1 ~ 5、炭素数 1 ~ 3 の炭化水素基が好ましい。

【0019】

本発明の方法は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、溶媒としてはトルエンなどの炭化水素類、THF などのエーテル類、塩化メチレ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、DMF などのジアルキルアミド類などが好ましい。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 -40 ~ 0 程度が挙げられる。反応時間は特に制限はないが 2 ~ 50 時間程度が好ましい。

本発明の方法は実質的に無水の状態で行うのが好ましく、反応系にゼオライト (モレキュラーシーブ 4A など) などの脱水剤を添加して行うのが好ましい。

20

また、本発明の方法における原料のエナミン化合物は、対応するアルデヒドと 2 級アミンから反応系中でエナミンを形成させることにより、より簡便な操作での反応が可能となる。

【発明の効果】

【0020】

本発明の方法は、高収率、高立体選択的に光学活性な α - ジアミノ酸誘導体を製造することができる。本発明の方法は、種々のアルデヒド由来のエナミンに適用することができ、各種の光学活性な α - ジアミノ酸誘導体を製造することができる。また、本発明の方法における反応系で、原料のエナミン化合物を対応するアルデヒドと 2 級アミンから形成させることもでき、これを単離することなく使用することができるので、より簡便な操作での反応が可能である。

30

【0021】

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】

【0022】

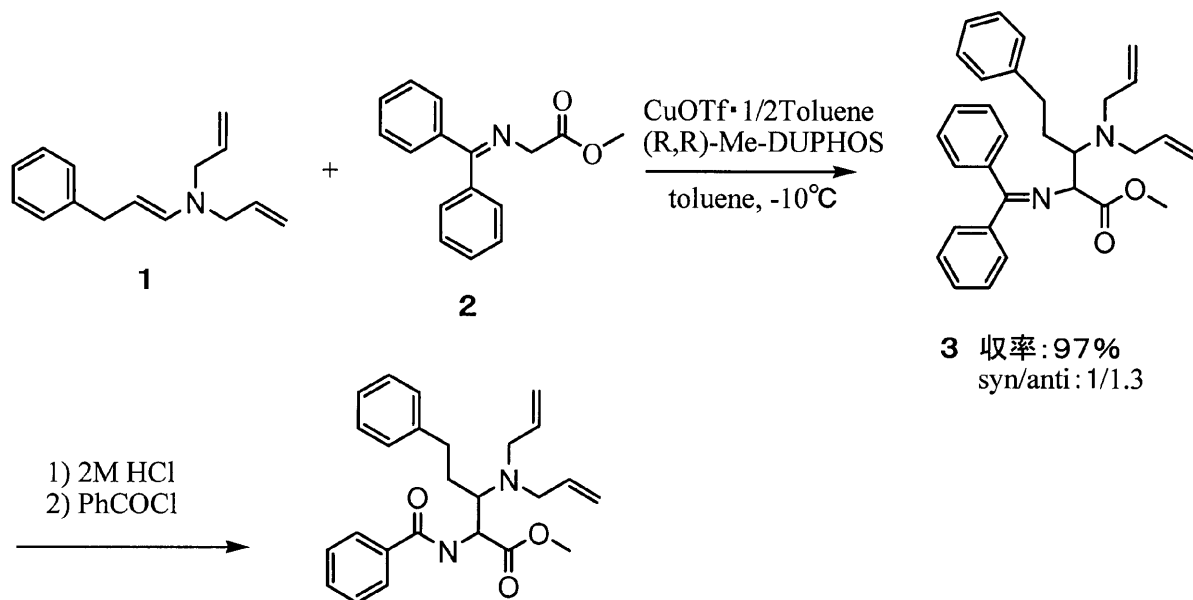
3 - ジアリルアミノ - 2 - (ジフェニルメチレン) アミノ - 5 - フェニルプロピオン酸メチルエステルの合成 (下記の反応式における化合物 3)

次の反応式

【0023】

40

【化9】



10

【0024】

にしたがって、化合物3及びそのN-ベンゾイル化物を製造した。

20

アルゴン雰囲気下、 $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhMe}$ (アルドリッチ、9.2 mg, 0.018 mmol) および1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジメチルホスホラノ)ベンゼン(1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimethylphospholano)benzene) ((R,R)-Me-DUPHOSと略す。)

(アルドリッチ、12.0 mg, 0.039 mmol)を反応容器にとり、室温にてトルエン(0.89 mL)を加えた。そのままに室温にて1時間攪拌した後、 -10°C に冷却してから、メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)アセテート(methyl 2-(diphenylmethyleneamino)acetate)(前記反応式の化合物2)(138.5 mg, 0.36 mmol)のトルエン溶液(1.08 mL)および(E)-N,N-ジアリル-3-フェニルプロペ-1-エン-1-アミン((E)-N,N-diallyl-3-phenylprop-1-en-1-amine)(前記反応式の化合物1)(113.8 mg, 0.53 mmol)のトルエン溶液(0.70 mL)を順次加えた。そのままの温度で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、室温に昇温した。水相から塩化メチレンで3度抽出した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、乾燥させた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した不溶物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮することによって得られた粗生成物(前記反応式の化合物3)の収率およびジアステレオマー比をデュレン(durene(1,2,4,5-tetramethylbenzene))を内部標準物質とする¹H-NMR解析によって決定した(収率97%,シン/アンチ=1/1.3)。

30

生成物の両ジアステレオマーの光学純度の決定は以下の操作により行った。粗生成物の約1/4量(約0.087 mmol)をとってジエチルエーテル(2.0 mL)に溶解させ、攪拌下、2M HCl(3.0 mL)を加えた。室温に昇温して4時間攪拌した後、2M HCl(5.0 mL)を加えて分液し、水相から一度ジエチルエーテルで抽出した。得られた水相にpHが約9になるまで炭酸ナトリウムを加えた後、塩化メチレンで3度抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテル(1.0 mL)を加え、攪拌下、ベンゾイルクロリド(12ml, 0.10 mmol)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.0 mL)を加えた。そのまま0°Cにて2時間攪拌した後、酢酸エチルを加えて希釈し、室温に昇温した。分液して有機相を H_2O 及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、ベンゾイル体(前記反応式の化合物4)(収量26.9 mg, 2工程での収率約76%,シン/アン

40

50

チ = 1 / 1 . 3 , シン体 = 8 5 % e e , アンチ体 = 9 2 % e e) を得た。両ジアステレオマーの光学純度は光学異性体分離カラムを用いる H P L C によって決定した。

【 0 0 2 5 】

3 - ジアリルアミノ - 2 - (ジフェニルメチレン) アミノ - 5 - フェニルプロピオン酸メチルエステル (化合物 3)

I R (ニート) cm^{-1} : 3026, 2950, 2809, 1741, 1624, 1446, 919, 698

^1H N M R (C D C l_3) シン - 体 :

1.79-1.87 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H),
3.31-3.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.71 (m, 2H),
4.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 4H),
5.77 (dddd, J = 4.8, 7.6, 10.3, 17.2 Hz, 2H), 7.06-7.45 (m, 13H),
7.64-7.66 (m, 2H).

10

アンチ - 体 :

1.75-1.81 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H),
2.68 (ddd, J = 6.0, 10.5, 13.7 Hz, 1H),
2.80 (ddd, J = 4.8, 10.2, 13.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 2H),
3.17 (dd, J = 6.0, 14.7 Hz, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.64 (s, 3H),
4.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 4H),
5.68 (dddd, J = 6.0, 6.2, 10.3, 17.2 Hz, 2H), 7.06-7.45 (m, 13H),
7.64-7.66 (m, 2H).

20

^{13}C N M R (C D C l_3) シン - 体 :

27.8, 33.0, 51.6, 54.2, 61.4, 68.8, 115.8, 125.8, 127.7, 128.1, 128.2,
128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 130.4, 136.1, 138.0, 139.4, 142.1, 170.7,
172.3.

アンチ - 体 :

30.3, 33.8, 51.8, 53.6, 62.2, 68.2, 116.2, 125.6, 127.7, 128.1, 128.3,
128.4, 128.5, 128.7, 128.9, 130.4, 136.4, 137.3, 139.4, 142.7, 170.6,
172.2.

E S I - H R M S m/z

C₃₁H₃₅N₂O₂ として、計算値 : 467.2699 [M+H]⁺ ;

実測値 : 467.2742.

30

【 0 0 2 6 】

メチル 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート (化合物 4)

I R (ニート) cm^{-1} : 3327, 3064, 3027, 2949, 1741, 1662, 1514, 1483, 922

700.

^1H N M R (C D C l_3) シン - 体 :

1.82-1.99 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H),
2.97 (dd, J = 7.3, 14.7 Hz, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 1H),
3.79 (s, 3H), 4.76 (dd, J = 6.0, 6.4 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 4H),
5.66-5.77 (m, 2H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H),
7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H).

40

アンチ - 体 :

1.82-1.99 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 7.3, 14.2 Hz, 2H),
3.16-3.21 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.98 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H),
5.06-5.10 (m, 4H), 5.66-5.77 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H),
7.19-7.22 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H),
7.78-7.81 (m, 2H).

^{13}C N M R (C D C l_3) シン - 体 :

50

29.4, 33.6, 52.3, 52.8, 55.8, 59.9, 117.2, 126.0, 127.1, 128.4, 128.5,
128.6, 131.7, 133.7, 136.2, 141.5, 167.1, 172.3.

アンチ - 体 :

28.4, 33.2, 52.2, 53.2, 53.9, 60.2, 117.5, 126.0, 127.0, 128.4, 128.4,
128.6, 131.7, 134.0, 136.4, 141.7, 166.7, 172.2.

H P L C (Daicel Chiralpak AD-H, ヘキサン / イソプロピルアルコール = 30 / 1、
流速 = 0.75 mL / 分)

アンチ - 体 : 保持時間 : $t_R = 21.6$ 分 (minor = 2R, 3R),
 $t_R = 33.5$ 分 (major = 2S, 3S)

シン - 体 : 保持時間 : $t_R = 25.7$ 分 (minor = 2R, 3S),
 $t_R = 37.9$ 分 (major = 2S, 3R)

F A B - H R M S m / z

$C_{25}H_{31}N_2O_3$ として、計算値 : 407.2335 [M+H]⁺ ;

実測値 : 407.2320.

【実施例 2】

【0027】

実施例 1 で用いたメチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (methyl 2-(diphenylmethyleamino)acetate) に代えて、メチル 2 - [ビス (p - クロロフェニル) メチレンアミノ] アセテート (methyl 2-(bis(4-chlorophenyl)methyleneamino)acetate) を用いて同様の反応を行い、2 - [ビス (p - クロロフェニル) メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタン酸メチルエステル (Methyl 2-[bis(p-chlorophenyl)methylene]amino-3-diallylamino-5-phenylpentanoate) を得た。このものはベンゾイル体に誘導することなく単離し、両ジアステレオマーの光学純度を光学異性体分離カラムを用いる H P L C によって決定した。収率 92%。シン / アンチ = 1 / 1.5, シン体 = 83% ee, アンチ体 = 87% ee であった。

【0028】

メチル - [ビス (p - クロロフェニル) メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート

¹H NMR (CDCl₃) シン - 体 :

1.77-1.84 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H),
3.32-3.37 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.68 (s, 3H),
4.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.99-5.06 (m, 4H),
5.75 (dddd, J = 5.3, 7.6, 10.1, 17.4 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 3H),
7.15-7.17 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H),
7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

アンチ - 体 :

1.67-1.75 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H),
2.65 (ddd, J = 6.0, 10.1, 13.7 Hz, 1H),
2.79 (ddd, J = 5.0, 10.5, 13.7 Hz, 1H),
2.95 (dd, J = 6.4, 14.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.0, 14.2 Hz, 2H),
3.56-3.63 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H),
4.99-5.06 (m, 4H), 5.68 (dddd, J = 6.0, 6.4, 10.1, 17.4 Hz, 2H),
7.02-7.07 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H),
7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) シン異性体 :

28.0, 33.1, 51.7, 54.1, 61.4, 68.9, 116.0, 125.9, 128.2, 128.3, 128.4,
129.0, 129.1, 130.0, 133.9, 135.2, 136.8, 137.2, 137.5, 141.9, 168.5,
171.9.

10

20

30

40

50

アンチ異性体： ：

30.3, 33.7, 51.9, 53.7, 62.2, 68.6, 116.4, 125.8, 128.3, 128.3, 128.4,
129.0, 129.1, 130.1, 134.2, 135.1, 136.9, 137.2, 137.8, 142.5, 168.3,
171.8.

【実施例 3】

【0029】

実施例 1 で用いたメチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (methyl 2-(diphenylmethyleneamino)acetate) に代えてメチル 2 - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレンアミノ] アセテート (methyl 2-(bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyleneamino)acetate) を用いて同様の反応を行い、メチル - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート (Methyl 2-[bis(trifluoromethyl)methylene]amino-3-diallylamino-5-phenylpentanoate) を得た。このものはベンゾイル体に誘導することなく単離し、両ジアステレオマーの光学純度を光学異性体分離カラムを用いる HPLC によって決定した。収率 92%。シン/アンチ = 1 / 1.6, シン体 = 92% ee, アンチ体 = 97% ee であった。

10

メチル - [ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチレン] アミノ - 3 - ジアリルアミノ - 5 - フェニルペンタノエート

¹H NMR (CDCl₃) シン - 体： ：

1.80-1.91 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H),
3.38-3.41 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H),
4.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99-5.07 (m, 4H), 5.73-5.80 (m, 2H),
7.15-7.30 (m, 7H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H).

20

アンチ - 体： ：

1.71-1.79 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H),
2.79-2.84 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H),
3.20 (dd, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H),
3.67 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.99-5.07 (m, 4H),
5.66-5.72 (m, 2H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H),
7.60-7.62 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H)

【産業上の利用可能性】

30

【0030】

本発明は、医薬品、農薬、香料、化粧品などを製造する際の合成中間体として有用な光学活性な、 - ジアミノ酸誘導体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。