

(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2010-202537

(P2010-202537A)

(43) 公開日 平成22年9月16日(2010.9.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 303/40</b> (2006.01)	C07C 303/40	4H006
<b>C07C 311/18</b> (2006.01)	C07C 311/18	4H039
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 有 請求項の数 11 O L (全 24 頁)

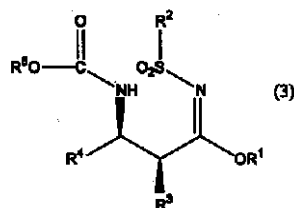
(21) 出願番号	特願2009-47408 (P2009-47408)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(22) 出願日	平成21年2月27日 (2009.2.27)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
		(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	松原 亮介 茨城県つくばみらい市小張4203-4サ ニーコートB101
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AC52 AC81 BA06 BA47 BC34 4H039 CA71 CF40

(54) 【発明の名称】 アルカリ土類金属を触媒として用いるスルホニルイミデートのシン選択的触媒的マンニッヒ型反応

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 スルホニルイミデート化合物とイミン化合物との付加反応において、主生成物としてシン体を選択的に製造する方法を提供する。

【解決手段】 一般式(1)で表されるスルホニルイミデートと、 $R^5-SO_2-N=C(O-R^1)-CH_2-R^3$ (1)(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ は置換基を有してもよいアルキル基を、 $R^2$ は電子吸引基を有するアリール基を表す)一般式(2)で表されるイミンとを、 $R^5O-CO-N=CH-R^4$ (2)(式中、 $R^4$ は置換基を有してもよい炭化水素基を表し、 $R^5$ は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)アルカリ土類金属触媒の存在下で、非極性溶媒中で反応させて対応する一般式(3)で表されるアミン化合物のシン体を選択的に製造する。



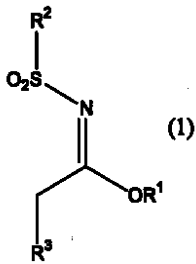
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 ( 1 )

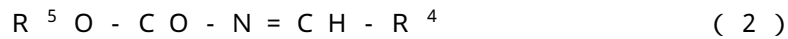
【化 1 2】



10

( 式中、R<sup>1</sup> は置換基を有してもよいアルキル基を表し、R<sup>2</sup> は電子求引基を有するアリアル基を表し、R<sup>3</sup> は置換基を有してもよいアルキル基を表す。 )

で表されるスルホニルイミデートと、次の一般式 ( 2 )

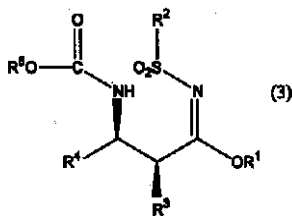


( 式中、R<sup>4</sup> は置換基を有してもよい炭化水素基又は置換基を有してもよい複素環基を表し、R<sup>5</sup> は置換基を有してもよいアルキル基を表す。 )

で表されるイミンとを、アルカリ土類金属触媒の存在下で、非極性溶媒中で反応させて次の一般式 ( 3 )、

20

【化 1 3】



( 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> は、前記一般式 ( 1 ) 及び ( 2 ) で示したものと同一である。 )

で表されるアミン化合物のシン体を選択的に製造する方法。

30

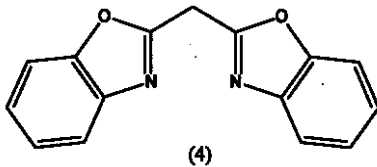
【請求項 2】

反応が、窒素原子を有するリガンドの存在下で行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

リガンドが、次の式 ( 4 )

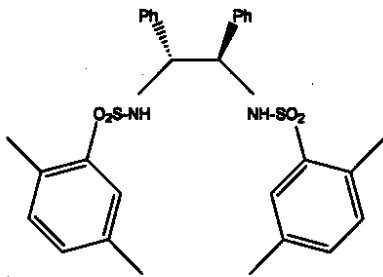
【化 1 4】



40

又は、次の式 ( 5 )

## 【化 15】



(5)

10

で表される含窒素化合物である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

非極性溶媒が、THFである請求項 1～3のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

一般式(1)における $R^2$ が、p-ニトロフェニル基である請求項 1～4のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

アルカリ土類金属触媒が、アルコキシアルカリ土類金属、又はジシラジドアルカリ土類金属である請求項 1～5のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7】

アルカリ土類金属触媒が、カルシウム、バリウム、又はストロンチウムである請求項 1～6のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 8】

アルカリ土類金属触媒の量が、一般式(1)で表されるスルホニルイミデートに対して 0.01～20モル%である請求項 1～7のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

求核反応生成物が、立体選択的生成物である請求項 1～8のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 10】

シン体がアンチ体の2倍以上である請求項 1～9のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

請求項 1～10のいずれかに記載の方法で製造された一般式(3)で表されるアミン化合物のスルホニルイミデート部分を加水分解又は還元的加水分解して、対応するエステル、アミド、又はアルデヒドを製造する方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、スルホニルイミデート化合物とイミン化合物とを、アルカリ土類金属触媒の存在下で、非極性溶媒中で反応させて、対応するアミン化合物のシン体を選択的に製造する方法に関する。

## 【背景技術】

40

## 【0002】

医薬品産業や農薬産業においては新たな活性化合物の開発のために多数の化合物が製造されてきている。また、近年では有機EL素子などの素子材料として多くの有機化合物が製造されてきている。

このような有機化合物の製造においては、新しい有機化合物の合成手法の開発が望まれてきている。求核反応は有機化合物を製造する際の代表的な化学反応のひとつとして知られており、多くの産業分野で利用されてきている。特に、求核付加反応は、新たなC-C結合やC-N結合を生成させるための化学反応として開発が進められてきている(非特許文献1～8参照)。しかし、これらの反応にはほぼ等量という多量の塩基が必要とされたり、また求核反応基質化合物の反応性を確保するために反応サイトに隣接する位置に電子

50

求引基を有していることが必要とされてきた（例えば、非特許文献 9 ~ 11 参照）。

このために、塩基の使用量が少なく、かつ一般性の高い新しい求核試薬の開発が求められている。

【0003】

一方、アルカリ土類金属は、地球上に豊富に存在し、安価で、大きな毒性も無く、商業的な利用に適している金属である。特に、アルカリ土類金属のアルコキシドは、ルイス酸とブロンステッド塩基の両方の性質を有しており、エノレートの求電子剤との付加反応に適していると考えられている。本発明者らは、カルシウムアルコキシドやストロンチウムアルコキシドを用いた不斉ミカエル反応やグリシン誘導体の 1, 4 - 付加反応を報告してきた（非特許文献 12 及び 13 参照）。また、本発明者らは、DMF のような極性溶媒中でマグネシウムアルコキシドを用いたスルホニルイミデート化合物とイミン化合物との付加反応では、主としてアンチ体が生成することを報告してきた（非特許文献 14 及び特許文献 1 参照）。しかしながら、この方法では、シン体を主生成物とすることはできなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特願 2008 - 3733 号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】Alcaide, B. et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1595.

【非特許文献 2】List, B., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 548.

【非特許文献 3】Notz, W., et al., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 580.

【非特許文献 4】Shibasaki, M., et al., *Chem. Commun.*, 2002, 1989.

【非特許文献 5】Shibasaki, M., et al., *Chem. Rev.*, 2002, 102, 2187.

【非特許文献 6】Cordova, A., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 102.

【非特許文献 7】Marques, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 348.

【非特許文献 8】Shibasaki, M., et al., *J. Organomet. Chem.*, 2006, 691, 2089.

【非特許文献 9】Saito, S., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 8704.

【非特許文献 10】Saito, S., et al., *Chem. Commun.*, 2007, 1236.

【非特許文献 11】Morimoto, H., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 9588.

【非特許文献 12】M. Agostinho, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 2430.

【非特許文献 13】S. Kobayashi, et al., *Org. Lett.*, 2008, 10, 807.

【非特許文献 14】R. Matsubara, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 1804.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、スルホニルイミデート化合物とイミン化合物との付加反応において、主生成物としてシン体を選択的に製造する方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

立体選択的な製造方法においては、望まれる立体構造の化合物のいずれかを選択的に製造する方法を確立することが望まれている。本発明者らは、アンチ体を選択的に製造する方法を報告（特許文献 1、及び非特許文献 14 参照）してきたが、シン体を選択的に製造することはできなかった。また、アンチ体の製造の際に使用されていたアルカリ土類金属触媒は安価で安全であることから、できるだけ同じ触媒を使用してシン体を選択的に製造できる方法を開発したいと考えていたが、立体選択性の多くは触媒の構造に依存していると考えられていたことから、同種の触媒によるシン体の選択的な製造は困難であると思われていた。

本発明者らは、これらの点について鋭意検討してきた結果、驚くべきことに溶媒の極性

10

20

30

40

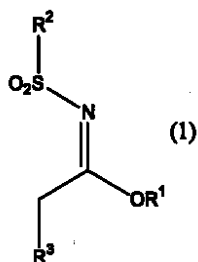
50

を変えることによりシン体を選択的に製造することができることを見出した。本発明は、新規なシン選択的触媒的マンニッヒ型反応を提供するものである。

即ち、本発明は、次の一般式(1)

【0008】

【化1】

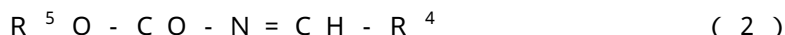


10

【0009】

(式中、 $R^1$  は置換基を有してもよいアルキル基を表し、 $R^2$  は電子求引基を有するアリール基を表し、 $R^3$  は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)

で表されるスルホニルイミデートと、次の一般式(2)



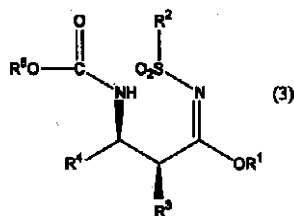
(式中、 $R^4$  は置換基を有してもよい炭化水素基又は置換基を有してもよい複素環基を表し、 $R^5$  は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)

20

で表されるイミンとを、アルカリ土類金属触媒の存在下で、非極性溶媒中で反応させて次の一般式(3)、

【0010】

【化2】



30

【0011】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、前記一般式(1)及び(2)で示したものと同一である。)

で表されるアミン化合物又はその鏡像体のシン体を選択的に製造する方法に関する。

【0012】

より詳細には、本発明は以下の事項に関する。

(1) 前記の一般式(1)で表されるスルホニルイミデートと、次の一般式(2)



(式中、 $R^4$  は置換基を有してもよい炭化水素基を表し、 $R^5$  は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)

40

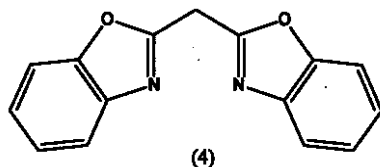
で表されるイミンとを、アルカリ土類金属触媒の存在下で、非極性溶媒中で反応させて前記の一般式(3)で表されるアミン化合物のシン体を選択的に製造する方法。

(2) 反応が、窒素原子を有するリガンドの存在下で行われる前記(1)に記載の方法。

(3) リガンドが、次の式(4)

【0013】

## 【化 3】



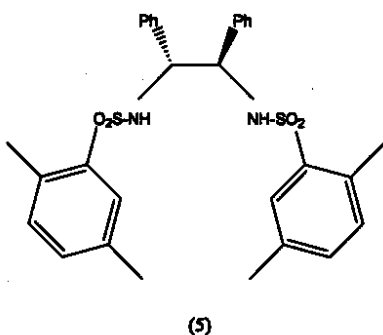
## 【 0 0 1 4 】

又は、次の式 ( 5 )

## 【 0 0 1 5 】

## 【化 4】

10



## 【 0 0 1 6 】

20

で表される含窒素化合物である前記 ( 1 ) 又は ( 2 ) に記載の方法。

( 4 ) 非極性溶媒が、THFである前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれかに記載の方法。

( 5 ) 一般式 ( 1 ) における  $R^2$  が、p-ニトロフェニル基である前記 ( 1 ) ~ ( 4 ) のいずれかに記載の方法。

( 6 ) アルカリ土類金属触媒が、アルコキシアルカリ土類金属、又はシラジドアルカリ土類金属である前記 ( 1 ) ~ ( 5 ) のいずれかに記載の方法。

( 7 ) アルカリ土類金属触媒が、カルシウム、バリウム、又はストロンチウムである前記 ( 1 ) ~ ( 6 ) のいずれかに記載の方法。

( 8 ) アルカリ土類金属触媒の量が、一般式 ( 1 ) で表されるスルホニルイミデートに対して 0.01 ~ 20 モル%である前記 ( 1 ) ~ ( 7 ) のいずれかに記載の方法。

30

( 9 ) 求核反応生成物が、立体選択的生成物である前記 ( 1 ) ~ ( 8 ) のいずれかに記載の方法。

( 10 ) シン体がアンチ体の 2 倍以上である前記 ( 1 ) ~ ( 9 ) のいずれかに記載の方法。

( 11 ) 前記 ( 1 ) ~ ( 10 ) のいずれかに記載の方法で製造された一般式 ( 3 ) で表されるアミン化合物のスルホニルイミデート部分を加水分解又は還元的加水分解して、対応するエステル、アミド、又はアルデヒドを製造する方法。

## 【発明の効果】

## 【 0 0 1 7 】

40

本発明は、安価で安全性の高いアルカリ土類金属触媒を用いて、シン体を立体選択的に製造する方法を提供するものである。本発明の方法は、穏和な反応条件で高収率で、エナンチオ選択的にシン体を製造することができる。

また、本発明の方法で製造された一般式 ( 3 ) で表されるシン体のアミン化合物のスルホニルイミデート部分を加水分解又は還元的加水分解することにより、対応するアミノエステル、アミノ酸、又はアミノアルデヒドなどを穏和な反応条件で簡便にかつエナンチオ選択的に製造することができる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 8 】

本発明の一般式 ( 1 ) の  $R^1$ 、及び  $R^3$ 、並びに一般式 ( 2 ) の  $R^5$  におけるアルキル基としては、炭素数 1 ~ 20、好ましくは炭素数 1 ~ 10、炭素数 1 ~ 5 の直鎖状又は分

50

枝状のアルキル基が挙げられる。このようなアルキル基の例としては、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、などが挙げられる。好ましい一般式(1)の $R^1$ としては、炭素数1~5の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、具体的には*i*-プロピル基などが挙げられる。好ましい一般式(1)の $R^3$ としては、炭素数1~5の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基やエチル基などが挙げられる。好ましい一般式(2)の $R^5$ としては、炭素数1~5の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、具体的には*t*-ブチル基などが挙げられる。

これらのアルキル基は、求核反応に悪影響を与えない各種の官能基で置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基などの炭化水素基、塩素原子などのハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、1個~4個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子からなる異種原子を含有する3~8員の環を有する複素環基、炭素数1~20のアルコキシ基、炭素数2~21のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数7~37のアリール-カルボニルオキシ基、炭素数8~41のアラルキルカルボニルオキシ基、炭素数2~21のアルコキシカルボニル基、炭素数7~37のアリールオキシカルボニル基、炭素数8~41のアラルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換のアミノ基、アルキルシリル基、などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0019】

本発明の一般式(1)の $R^2$ のアリール基としては、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が挙げられる。このようなアリール基としては、例えば、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、などが挙げられる。好ましいアリール基としては、フェニル基などが挙げられる。

一般式(1)の $R^2$ のアリール基は電子求引基で置換されているものが好ましい。このような電子求引基としては、ニトロ基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基などが挙げられる。置換位置としてはオルト位又はパラ位が好ましい。好ましい電子求引基としては、ニトロ基が挙げられる。また、好ましい $R^2$ の電子求引基を有するアリール基としては、*p*-ニトロフェニル基などが挙げられる。

#### 【0020】

本発明の一般式(2)の $R^4$ における炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基などの飽和又は不飽和の炭化水素基が挙げられる。

アルキル基としては、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が挙げられる。このようなアルキル基の例としては、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、などが挙げられる。

アルケニル基としては、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が挙げられる。このようなアルケニル基の例としては、ビニル基、1-メチル-ビニル基、2-メチル-ビニル基、*n*-2-プロペニル基、1,2-ジメチル-ビニル基、1-メチル-プロペニル基、2-メチル-プロペニル基、*n*-1-ブテニル基、*n*-2-ブテニル基、*n*-3-ブテニル基などが挙げられる。

シクロアルキル基としては、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が挙げられる。このようなシクロアルキル基としては、例えば、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

10

20

30

40

50

]ウンデカニル基、トリシクロ[5.3.1.1]ドデカニル基、などが挙げられる。

【0021】

アリール基としては、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が挙げられる。このようなアリール基としては、例えば、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、などが挙げられる。

アラルキル基としては、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のアラ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。このような基としては、

10

例えば、ベンジル基、フェネチル基、*p*-ナフチル-メチル基などが挙げられる。アリールアルケニル基としては、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2~20のアルケニル基が結合した、炭素数8~40、好ましくは炭素数8~20、炭素数8~15のアリールアルケニル基が挙げられる。このような基としては、例えば、スチリル基、2-ナフチル-ビニル基などが挙げられる

また、本発明における炭化水素基は、求核反応に悪影響を与えない範囲で、前記してきた炭化水素基における1個又は2個以上の炭素原子が、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子などの異種原子で置換されたものであってもよい。

本発明の一般式(2)のR<sup>4</sup>における複素環基としては、1個~4個、好ましくは1~3個又は1~2個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子からなる異種原子を含有する3~8員、好ましくは5~8員の環を有する単環式、多環式、又は縮合環式の複素環基が挙げられる。このような複素環基としては、例えば、2-フリル基、2-チエニル基、2-ピロリル基、2-ピリジル基、2-インドール基、ベンゾイミダゾリル基などが挙げられる。

20

【0022】

また、前記した炭化水素基や複素環基は、求核反応に悪影響を与えない各種の官能基で置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、前記してきたアルキル基、前記してきたアルケニル基、前記してきたシクロアルキル基、前記してきたアリール基、前記してきたアラルキル基、塩素原子などのハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、1個~4個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子からなる異種原子を含有する3~8員の環を有する複素環基、炭素数1~20のアルコキシ基、炭素数2~21のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数7~37のアリール-カルボニルオキシ基、炭素数8~41のアラルキルカルボニルオキシ基、炭素数2~21のアルコキシカルボニル基、炭素数7~37のアリールオキシカルボニル基、炭素数8~41のアラルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換のアミノ基、アルキルシリル基、などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0023】

好ましい一般式(2)のR<sup>4</sup>における炭化水素基や複素環基としては、アルキル基、アリール基、ビニル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基などが挙げられ、例えば、フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-フルオロフェニル基、*m*-メチルフェニル基、*o*-メチルフェニル基、*m*-ビニルフェニル基、シクロプロピル基、2-フリル基、2-チエニル基、2-ピリジル基などが挙げられる。

40

【0024】

本発明の方法は、触媒としてアルカリ土類金属化合物を用い、溶媒として非極性溶媒をもちいることを特徴とするものである。

触媒として使用されるアルカリ土類金属化合物のアルカリ土類金属としては、カルシウム、マグネシウム、バリウム、ストロンチウムなどが挙げられる。好ましいアルカリ土類金属としては、カルシウム、バリウム、ストロンチウムが挙げられる。

アルカリ土類金属化合物としては、アルコキシドやジシラザンなどのアミド化物が挙げ

50



られるがこれに限定されるものではない。アルコキシドとしては、炭素数1~20、好ましくは炭素数1~15、炭素数1~10、さらに好ましくは炭素数1~5の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられる。このようなアルコキシ基の例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、ペントキシ基などが挙げられる。好ましいアルコキシ基としては*i*-プロポキシ基が挙げられる。アミド化物としては、Si-N結合を有するシラザンのアミド化物が挙げられる。好ましいジシラザンとしては、ヘキサメチルジシラザンが挙げられる。

好ましいアルカリ土類金属化合物としては、 $\text{Ca}(\text{O}-i\text{-Pr})_2$ 、 $\text{Ba}(\text{O}-i\text{-Pr})_2$ 、 $\text{Sr}(\text{O}-i\text{-Pr})_2$ 、 $\text{Sr}(\text{HMDS})_2$ などが挙げられる。HMDSは、ヘキサメチルジシラジド基を示す。

10

アルカリ土類金属化合物の使用量は特に制限はないが、従来の方法のように等量使用する必要が無いことが本発明の方法の特徴のひとつである。好ましいアルカリ土類金属化合物の添加量は、一般式(1)で表されるスルホニルイミデートに対して0.01~20モル%、より好ましくは1~15モル%程度である。

#### 【0025】

本発明の方法における溶媒としては、DMFのような極性溶媒は好ましくなく、THF(テトラヒドロフラン)のような非極性溶媒が好ましい。より好ましい溶媒としては、THF、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテルなどのようなエーテル結合を有するエーテル系溶媒が挙げられる。また、DCM(ジクロロメタン)やトルエンのハロゲン化炭化水素や炭化水素も本発明の方法における溶媒としては好ましいものではない。

20

#### 【0026】

本発明のさらに好ましい態様としては、含窒素化合物からなるリガンドの存在で行う方法が挙げられる。含窒素化合物としては、ベンズオキサゾールのような含窒素複素環化合物、エチレンジアミン誘導体のようなジアミン類やそのスルホンアミド誘導体などが挙げられる。好ましいリガンドとしては、前記した式(4)で表される化合物や式(5)で表される化合物が挙げられる。このようなりガンドは不斉を有していてもよいが、有していなくてもよいが、好ましいリガンドとしては不斉リガンドが挙げられる。

このようなりガンドは、触媒として使用するアルカリ土類金属化合物の等量~5倍量、好ましくは等量~2倍量程度が挙げられる。

30

さらに、本発明の方法は、トリエチルアミンなどの3級アミンを添加して行うこともできる。

#### 【0027】

本発明の方法は、モレキュラーシーブ(好ましく4オングストロームのもの)の存在下に行うこともできる。好ましくは4オングストロームのモレキュラーシーブ(MS4A)の存在下で行うことができる。

また、本発明の方法は、一般式(2)で表されるイミン化合物は、一般式(1)で表されるスルホニルイミデートに対して等量で行うことができるが、好ましくは0.8~2当量、0.9~1.5当量で行うことができる。

反応温度は、特に制限はなく-45~溶媒の沸点までの範囲で選択することができる。好ましい反応温度は0~室温が上げられる。多くの場合、本発明の方法は室温で行うことができる。反応時間は適宜選定することができるが、反応温度が低い場合には10~80時間程度が挙げられる。室温での反応の場合には、10~50時間程度とすることができる。

40

本発明の方法で製造された生成物は、クロマトグラフィーなどの精製手段により適宜精製することができる。

#### 【0028】

一般式(1)で表されるスルホニルイミデートと一般式(2)で表されるイミン化合物からの反応による生成物は、スルホニルイミデート部分の位が不斉炭素となり、アンチ体とシン体が存在する。本発明の方法は、立体選択的に進行し、シン体を立体選択的に製

50

造することができる。

本発明の方法による主生成物がシン体であることはX線回折により確認された。

【0029】

本発明の方法で製造された生成物は、スルホニルイミデート部分(-C(OR<sup>1</sup>)=NSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>)を有しており、この部分を公知の手法で分解することにより、N-スルホニルアミド、エステル、アルデヒドなどに誘導することができる。



N-スルホニルアミドとする場合には、本発明の方法による生成物を、含水アルコール(例えば、i-Prアルコール)中で硫酸などの酸の存在下で、加水分解することにより製造することができる。

エステルとする場合には、本発明の方法による生成物を、酸又は塩基の存在下で加水分解することにより製造することができる。

アルデヒドとする場合には、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤の存在下に反応させることにより製造することができる。

このようにして製造されたN-スルホニルアミド、エステル、アルデヒドは、位に本発明の方法により導入された窒素原子又は炭素原子を有しており、-アミノ酸誘導体などとなることができ、本発明の方法により産業上有用な化合物を簡便に製造することができる。さらに、前記したように本発明の方法は立体選択的に行うことができるので、シン体の異性体を選択的に製造することができる。

【0030】

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。

<sup>1</sup>H-NMRと<sup>13</sup>C-NMRはJEOL JNM-ECX-400, JNM-ECX-500または、JNM-ECX-600を使用しCDCl<sub>3</sub>を溶媒とし(他の溶媒を使用した場合は個別に記載)、テトラメチルシラン(δ=0, <sup>1</sup>H-NMR)またはCDCl<sub>3</sub>(δ=77.0, <sup>13</sup>C-NMR)を内部標準物質として測定した。

IRスペクトルの測定はJASCO FT/IR-610を、旋光度の測定はJASCO P-1010を使用した。カラムクロマトグラフィーにはSilica gel 60(Merck)を調整用薄層クロマトグラフィーにはWakogel B-5Fを使用した。全ての反応はアルゴン雰囲気下で実施し、溶媒は定法に従い蒸留したものをを使用した。

また、スルホニルイミデートは次の文献1~3に記載の方法に従い合成した。

1. Kupfer, R.; Nagel, M.; Wurthwein, E.-U.; Allmann, R. Chem. Ber. 1985, 118, 3089.

2. Matsubara, R.; Berthiol, F.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1804.

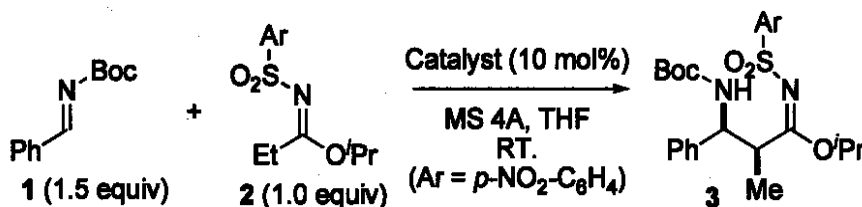
3. Matsubara, R.; Kobayashi, S. Synthesis 2008, 3009.

【0031】

実施例1~10は、種々の触媒を用いて次の反応式に従って行った。

【0032】

【化5】



【0033】

10

20

30

40

50

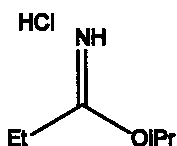
なお、原料のスルホニルイミデートは次の方法により製造した。

スルホニルイミデートの製造

次式、

【0034】

【化6】



10

【0035】

で表されるイミデート塩酸塩 A の塩化メチレン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (8.3 mL、59.55 mmol) を室温下滴下した。得られた懸濁液にパラニトロベンゼンスルホニルクロリド (4.4 g、19.85 mmol) とジメチルアミノピリジン (242.5 mg、1.985 mmol) を加えた。40 時間攪拌した後、水に反応液を流し込み、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し反応粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した後、スルホニルイミデート 6 g を得た (5.23 g, 収率 88%)。

【実施例 1】

【0036】

20

4 オングストロームのモレキュラーシーブ (以下、MS4A という。) (50 mg) とカルシウムイソプロポキシド (10 mol%) の入っている容器に、イミン (0.45 mmol) の THF (0.6 mL) 溶液とスルホニルイミデート (0.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した後、酢酸エチル (5 mL) を加えて反応液を希釈した。MS4A をろ別した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、有機層を分離した後、有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥した後、減圧濃縮し、反応粗生成物を得た。ジアステレオ選択性は反応粗生成物の  $^1\text{H-NMR}$  にて決定した。シリカゲルクロマトグラフィーにて粗生成物を精製し、生成物を得た。

【実施例 2】

【0037】

30

実施例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、ストロンチウムイソプロポキシドを用いて実施例 1 と同様に行った。

【実施例 3】

【0038】

実施例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、バリウムイソプロポキシドを用いて実施例 1 と同様に行った。

【実施例 4】

【0039】

実施例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、 $\text{Sr}(\text{HMDS})_2$  を (HMDS = ヘキサメチルジシラジド) を用いて実施例 1 と同様に行った。反応時間は 18 時間とした。

40

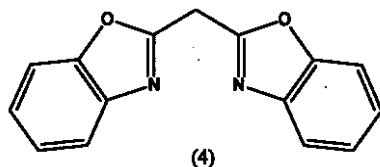
【実施例 5】

【0040】

実施例 1 に記載の方法において、次式 (4)

【0041】

【化 7】



【 0 0 4 2】

で表される化合物をリガンドとして 8.3 mg (0.033 mmol) 添加して、実施例 1 と同様に行った。

【実施例 6】

10

【 0 0 4 3】

実施例 2 おいて、実施例 5 と同様に式 (4) で表される化合物をリガンドとして添加して、実施例 2 と同様に行った。

【実施例 7】

【 0 0 4 4】

実施例 3 おいて、実施例 5 と同様に式 (4) で表される化合物をリガンドとして添加して、実施例 3 と同様に行った。

【実施例 8】

【 0 0 4 5】

実施例 4 おいて、実施例 5 と同様に式 (4) で表される化合物をリガンドとして添加して、実施例 4 と同様に行った。反応時間は 24 時間とした。

20

【実施例 9】

【 0 0 4 6】

反応温度を 0 とし、反応時間を 48 時間として、実施例 8 と同様に行った。

【実施例 10】

【 0 0 4 7】

反応温度を -20 とし、反応時間を 72 時間として、実施例 8 と同様に行った。

【 0 0 4 8】

実施例 1 ~ 10 の結果をまとめて次の表 1 に示す。表 1 中の各欄は左側から、実施例の番号、使用した触媒の種類、反応時間 (時間)、収率 (% )、アンチ体とシン体の比率をそれぞれ示す。

30

【 0 0 4 9】

【表 1】

実施例	Catalyst	Time (h)	Yield (%)	<i>anti/syn</i> <sup>[a]</sup>
1	Ca(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	56	11/89
2	Sr(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	34	32/68
3	Ba(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	55	15/85
4	1/2[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	18	>99	14/86
5 <sup>[b]</sup>	Ca(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	68	11/89
6 <sup>[b]</sup>	Sr(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	45	7/93
7 <sup>[b]</sup>	Ba(O <sup>t</sup> Pr) <sub>2</sub>	48	65	9/91
8 <sup>[b]</sup>	1/2[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	24	92	7/93
9 <sup>[b,c]</sup>	1/2[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	48	76	6/94
10 <sup>[b,d]</sup>	1/2[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	72	65	6/94

40

【 0 0 5 0】

これらの結果から、本発明の方法によりシン体が選択的に製造されることがわかる。ま

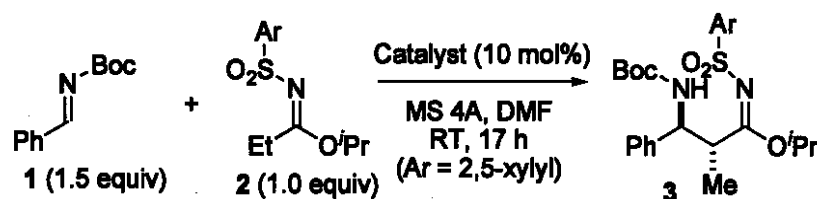
50

た、リガンドを添加することにより、シン体の選択性が向上することもわかる（実施例 5～8 参照）。反応温度を変化させても、大きな変化がみられないこともわかる（実施例 9 及び 10 参照）。

溶媒の作用及びアリールスルホニルアミデートにおけるアリール基中の電子求引基の作用を示すために、次の反応式による比較例 1～8 の比較実験を行った。

【0051】

【化8】



【0052】

比較例 1

4 オングストロームのモレキュラーシーブ（以下、MS 4 A という。）（50 mg）とカルシウムイソプロポキシド（10 mol%）の入っている容器に、イミン（0.45 mmol）の DMF（0.6 mL）溶液とスルホニルイミデート（0.3 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌した後、Et<sub>2</sub>O（5 mL）を加えて反応液を希釈した。MS 4 A をろ別した後、母液を水で 3 回洗浄した。得られた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥した後、減圧濃縮し、反応粗生成物を得た。ジアステレオ選択性は反応粗生成物の <sup>1</sup>H-NMR にて決定した。シリカゲルクロマトグラフィーにて粗生成物を精製し、生成物を得た。

20

【0053】

比較例 2

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、ストロンチウムイソプロポキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

【0054】

比較例 3

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、バリウムイソプロポキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

30

【0055】

比較例 4

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、マグネシウムイソプロポキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

【0056】

比較例 5

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、カルシウム t - ブトキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

【0057】

比較例 6

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、ストロンチウム t - ブトキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

40

【0058】

比較例 7

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、バリウム t - ブトキシドを用いて比較例 1 と同様に行った。

【0059】

比較例 8

比較例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、マグネシウム t - ブトキシド

50

を用い、スルホニルイミデートとして 2, 5 - キシリルスルホニルイミデートに代えて、*p*-ニトロベンゼンスルホニルイミデートを用いて比較例 1 と同様に行った。

これらの結果を次の表 2 に示す。

【 0 0 6 0 】

【表 2】

比較例	Catalyst	Yield (%)	<i>anti/syn</i> <sup>[a]</sup>
1	Ca(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>2</sub>	72	93/7
2	Sr(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>2</sub>	75	93/7
3	Ba(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>2</sub>	68	90/10
4	Mg(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>2</sub>	94	96/4
5	Ca(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>2</sub>	78	87/13
6	Sr(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>2</sub>	61	80/20
7	Ba(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>2</sub>	80	90/10
8 <sup>[b]</sup>	Mg(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>2</sub>	>99	94/6

[a] Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude product.

[b] Ar = *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

10

20

【 0 0 6 1 】

このように溶媒として極性溶媒である DMF を使用した場合や、ベンゼンスルホニル基の置換基が電子求引基でない場合には、シン体ではなく、アンチ体が主生成物となる。

【 0 0 6 2 】

比較例 9

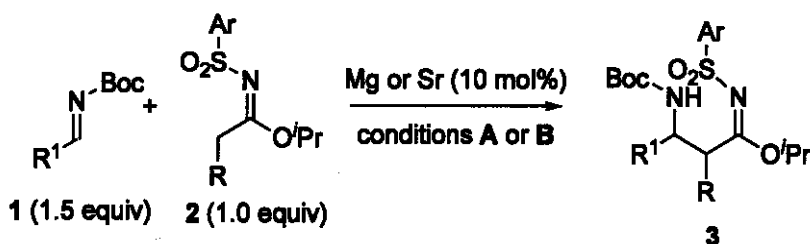
実施例 1 におけるカルシウムイソプロポキシドに代えて、DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) を用いて実施例 1 と同様に行った。反応時間は 24 時間であった。

その結果、収率は 77% であったが、アンチ体 / シン体の比は 74 / 26 であり、アンチ体が主生成物であった。

次に、次の反応式にしたがって種々のイミン化合物を用いた実験を、反応条件 A (Condition A) (比較例) 及び反応条件 B (Condition B) (実施例) (但し、表 3 中のエントリー 10 の場合を除く。) により行った。

【 0 0 6 3 】

【化 9】



40

【 0 0 6 4 】

(この式中の R<sup>1</sup> は次の表 3 の R<sup>1</sup> の欄に示される基を示し、R は表 3 中のエントリー 12 ではエチル基を示し、その他の場合はメチル基を示し、Ar は反応条件 A (Condition

50

A) (比較例)では2, 5-キシリル基を示し、反応条件B (Condition B) (実施例)ではp-ニトロフェニル基を示す。)

結果を次の表3のエントリー1の反応条件B (Condition B)の欄に示す。

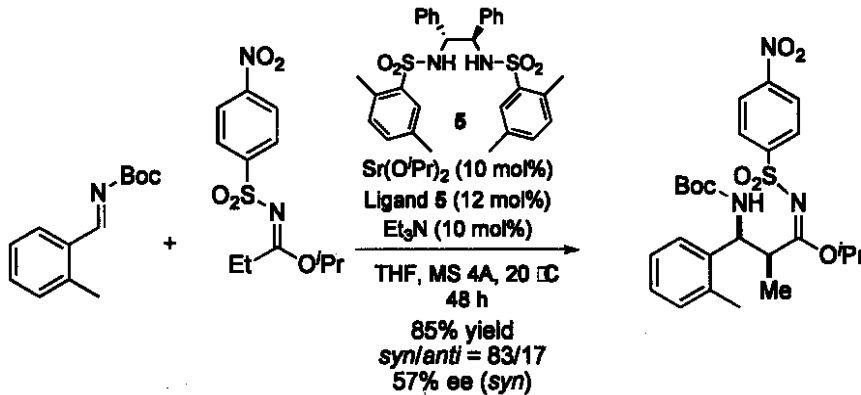
【実施例11】

【0065】

次の反応式にしたがって、目的のシン体3を製造した。

【0066】

【化10】



10

【0067】

MS 4A (50 mg) と Sr [HMDS]<sub>2</sub> (HMDS = ヘキサメチルジシラジド) (12.3 mg, 10 mol%)、リガンド4 (8.3 mg, 11 mol%) の入っている容器に、THF (0.3 mL) を加えて1時間攪拌した。その後スルホニルイミデート2 (90.1 mg, 0.3 mmol) と Boc イミン1 (92.3 mg, 0.45 mmol) の THF (0.3 mL) 溶液を加えて24時間攪拌を続けた。酢酸エチル (5 mL) を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加えた。分液操作により有機層を得た後、それを無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥、減圧濃縮し、反応粗生成物を得た。ジアステレオ選択性は反応粗生成物の<sup>1</sup>H NMR にて決定した (シン: アンチ = 97:3)。シリカゲルクロマトグラフィーにて粗生成物を精製し、生成物3を得た (148.6 mg, 98% 収率)。

20

30

【0068】

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-phenylpropanimidate (syn):

Mp . 156 - 157 ; <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) =

7.65-7.63 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.55-7.53 (d, 2H, J = 9.2 Hz),  
7.42-7.41 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.15-7.11 (m, 2H),  
7.00-6.98 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 5.27-5.22 (t, 1H, J = 10.3 Hz),  
4.46-4.42 (m, 1H), 4.22-4.17 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 4.16-4.11 (m, 1H),  
1.51-1.50 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.39 (s, 9H),  
0.73-0.72 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.49-0.47 (d, 3H, J = 6.3 Hz);

40

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) =

176.5, 155.3, 149.8, 147.7, 141.4, 128.9, 128.5, 128.3, 127.6, 123.9,  
79.3, 72.6, 56.9, 45.1, 28.4, 20.6, 20.0, 16.2; IR (neat) 3367, 2982,  
2942, 1715, 1698, 1582, 1531, 1455, 1349, 1305, 1160, 1081, 1010, 907,  
855, 746, 701, 657, 607 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (DART);

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S として、計算値: [M + H]<sup>+</sup> 506.1960.  
実測値: 506.1959.

(98% 収率、シン: アンチ = 93:7)

【実施例12】

50

## 【 0 0 6 9 】

実施例 1 1 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = p - メトキシフェニル基 ) を用いて実施例 1 1 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 2 の反応条件 B ( Condition B ) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)propanimidate ( シン体 ) :

M p . 1 6 4 - 1 6 5 ; <sup>1</sup> H N M R ( C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) =  
 7.68-7.66 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.57-7.56 (d, 2H, J = 9.2 Hz),  
 7.37-7.35 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.76-6.74 (d, 2H, J = 8.9 Hz),  
 5.23-5.18 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 4.50-4.45 (m, 1H),  
 4.30-4.28 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.23 (s, 3H),  
 1.55-1.53 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.41 (s, 9H),  
 0.76-0.75 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.56-0.55 (d, 3H, J = 6.3 Hz);  
<sup>13</sup> C N M R ( C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) = 176.8, 159.9, 155.6, 150.0, 148.0, 133.6, 129.3,  
 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 124.1, 114.4, 79.3, 72.6, 56.5, 54.9, 45.4,  
 28.6, 20.8, 20.4, 16.3; IR (neat) 3370, 3104, 2980, 2936, 2837, 1712,  
 1698, 1583, 1531, 1513, 1456, 1349, 1304, 1246, 1160, 1092, 1036, 1010,  
 983, 907, 879, 855, 833, 746 c m <sup>-1</sup> ;

H R M S ( D A R T ) ;

C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S として、計算値 : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 3 6 . 2 0 6 6 . 20

実測値 : 5 3 6 . 2 0 4 2 .

( 9 9 % 収率、シン : アンチ = 9 5 : 5 )

## 【 実施例 1 3 】

## 【 0 0 7 0 】

実施例 1 1 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = p - フルオロフェニル基 ) を用いて実施例 1 1 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 3 の反応条件 B ( Condition B ) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-fluorophenyl)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)propanimidate ( シン体 ) :

M p . 1 8 9 - 1 9 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) =  
 7.65-7.63 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.56-7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz),  
 7.27-7.24 (m, 2H), 6.81-6.78 (t, 2H, J = 8.6 Hz),  
 5.17-5.13 (t, 1H, J = 9.8 Hz), 4.43-4.39 (m, 1H),  
 4.15-4.13 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.05-3.99 (m, 1H),  
 1.47-1.46 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.40 (s, 9H),  
 0.72-0.71 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.47-0.45 (d, 3H, J = 6.3 Hz);  
<sup>13</sup> C N M R ( C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) =  
 176.7, 164.3, 162.3, 155.9, 150.5, 148.2, 137.6, 130.3, 129.1, 128.7,  
 128.5, 128.2, 124.5, 116.3, 116.1, 80.0, 73.2, 56.7, 45.7, 29.0, 21.1,  
 20.7, 16.4; IR (neat) 3366, 2981, 2834, 1698, 1599, 1583, 1532, 1510,  
 1456, 1349, 1302, 1225, 1159, 1091, 1011, 907, 85, 838,  
 746 c m <sup>-1</sup> ;

H R M S ( D A R T ) ;

C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S F として、計算値 : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 2 4 . 1 8 6 7 .

実測値 : 5 2 4 . 1 8 6 7 .

( 8 7 % 収率、シン : アンチ = 9 2 : 8 )

## 【 実施例 1 4 】

## 【 0 0 7 1 】

実施例 1 1 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = m - メチルフェニル基 ) を用いて実施例 1 1 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 4 の反応

10

20

30

40

50



条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-m-tolylpropanimidate (シン体):

M p . 1 4 3 - 1 4 4 ;  $^1\text{H NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 7.66-7.63 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.57-7.55 (d, 1H, J = 8.9 Hz),  
 7.27-7.23 (m, 2H), 7.09-7.06 (t, 1H, J = 7.6 Hz),  
 6.86-6.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.24-5.20 (t, 1H, J = 10.3 Hz),  
 4.47-4.42 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H),  
 1.54-1.53 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.40 (s, 9H),  
 0.74-0.73 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.52-0.51 (d, 3H, J = 6.3 Hz); 10

$^{13}\text{C NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 176.8, 155.7, 150.1, 148.2, 141.4, 138.7, 129.1, 128.7, 120.0, 125.5,  
 124.2, 79.5, 72.8, 52.2, 45.6, 28.8, 21.7, 20.9, 20.4, 16.4;  
 IR(neat)3367, 2980, 2935, 1698, 1594, 1583, 1531, 1455, 1349, 1305,  
 1242, 1159, 1090, 1010, 938, 907, 855, 745, 705, 685  $\text{cm}^{-1}$  ;

H R M S ( D A R T ) ;

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  として、計算値 :  $[\text{M} + \text{H}]^+ 520.2117$  .  
 実測値 :  $520.2093$  .  
 ( 99% 収率、シン : アンチ = 94 : 6 )

【実施例 15】

【0072】

実施例 11 におけるイミン ( $\text{R}^1 = \text{フェニル基}$ ) に代えて、イミン ( $\text{R}^1 = \text{o-メチルフェニル基}$ ) を用いて実施例 11 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 5 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-o-tolylpropanimidate (シン体):

M p . 1 2 0 - 1 2 1 ;  $^1\text{H NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 7.69-7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61-7.60 (d, 1H, J = 7.8 Hz),  
 7.56-7.55 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.23-7.20 (m, 1H),  
 6.98-6.95 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.91-6.90 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 30  
 5.45-5.41 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H),  
 4.04-4.01 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 2.47 (s, 3H),  
 1.67-1.66 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.40 (s, 9H),  
 0.69-0.68 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.33-0.31 (d, 3H, J = 6.3 Hz);

$^{13}\text{C NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 176.8, 155.7, 150.0, 148.0, 140.0, 137.1, 131.0, 127.8, 127.1, 126.5,  
 124.1, 79.3, 72.5, 52.4, 45.3, 28.5, 20.8, 20.1, 19.8, 16.9;  
 IR(neat)3369, 2979, 2933, 1714, 1699, 1594, 1583, 1531, 1456, 1349,  
 1304, 1159, 1089, 1011, 907, 855, 745, 657  $\text{cm}^{-1}$  ;

H R M S ( D A R T ) ;

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  として、計算値 :  $[\text{M} + \text{H}]^+ 520.2117$  .  
 実測値 :  $520.2099$  .

Chiral HPLC; Daicel Chiralcel OD-H; hexane/iPrOH = 9 / 1 ,

flow rate = 0.3 mL / min :

t R = 24.6 min (Minor enantiomer obtained from (R,R)-ligand),

t R = 33.9 min (Major enantiomer obtained from (R,R)-ligand)

(ラセミの反応、99% 収率、シン : アンチ = 89 : 11) (不斉反応、85% 収率、シン : アンチ = 83 : 17、シン体のエナンチオ選択性 57% ee)

【実施例 16】

【0073】

実施例 11 におけるイミン (R<sup>1</sup> = フェニル基) に代えて、イミン (R<sup>1</sup> = m - ビニルフェニル基) を用いて実施例 11 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 6 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-(3-vinylphenyl)propanimidate (シン体):

M p . 1 1 7 - 1 1 8 ; <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) =  
 7.66-7.60 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H),  
 7.10-7.05 (m, 2H, 6.65 (dd, 1H, J = 10.8, 17.6 Hz),  
 5.84 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 5.23 (t, 1H, J = 10.2 Hz),  
 5.16 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 4.40 (quintet, 1H, J = 6.2 Hz), 10  
 4.25-4.10 (m, 2H), 1.55 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.39 (s, 9H),  
 0.71 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 0.50-0.42 (m, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) =  
 176.6, 155.6, 150.0, 147.9, 141.8, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 128.5,  
 127.8, 126.4, 125.8, 124.1, 114.7, 79.4, 72.7, 57.1, 28.6, 20.8, 20.2,  
 16.4;

IR(neat)3734, 3367, 2980, 2938, 1717, 1698, 1594, 1582, 1531, 1455,  
 1349, 1304, 1159, 1090, 1010, 907, 855, 745, 684 cm<sup>-1</sup> ;

H R M S ( D A R T ) ;

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S として、計算値 : [M + H]<sup>+</sup> 532.2117 . 20

実測値 : 532.2093 .

(90%収率、シン : アンチ = 93 : 7)

【実施例 17】

【0074】

実施例 11 におけるイミン (R<sup>1</sup> = フェニル基) に代えて、イミン (R<sup>1</sup> = 2 - フリル基) を用いて実施例 11 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 7 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(furan-2-yl)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)propanimidate (シン体):

M p . 1 1 0 - 1 1 1 ; <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) = 30  
 7.75-7.72 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.62-7.60 (d, 1H, J = 9.2 Hz),  
 6.99-6.98 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.53-6.52 (d, 1H, J = 2.9 Hz),  
 6.02-6.01 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 5.48-5.44 (t, 1H, J = 10.3 Hz),  
 4.61-4.56 (m, 1H), 4.23-4.21 (d, 2H, J = 10.3 Hz), 4.11-4.05 (m, 1H),  
 1.49-1.47 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.40 (s, 9H),  
 0.76-0.74 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.65-0.64 (d, 3H, J = 6.3 Hz);

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) =  
 176.6, 155.6, 154.3, 150.1, 148.0, 142.3, 128.5, 127.9, 124.2, 110.7,  
 107.3, 100.5, 79.6, 72.9, 50.5, 44.4, 28.6, 20.7, 20.5, 15.7;

IR(neat)3368, 3107, 2981, 1716, 1597, 1583, 1532, 1455, 1350, 1306,  
 1238, 1160, 1093, 1011, 945, 908, 884, 856, 746, 685 cm<sup>-1</sup> ; 40

H R M S ( D A R T ) ;

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S として、計算値 : [M + H]<sup>+</sup> 496.1754 .

実測値 : 496.1776 .

(95%収率、シン : アンチ = 94 : 6)

【実施例 18】

【0075】

実施例 11 におけるイミン (R<sup>1</sup> = フェニル基) に代えて、イミン (R<sup>1</sup> = 2 - チエニル基) を用いて実施例 11 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 8 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-(thiophen-2-yl)propanimidate (シン体):

M p . 1 2 6 - 1 2 8 ;  $^1\text{H NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 7.71-7.69 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.58-7.55 (d, 2H, J = 8.6 Hz),  
 7.32-7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.73-6.70 (m, 2H),  
 5.53-5.49 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H),  
 1.50-1.49 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.39 (s, 9H),  
 0.74-0.73 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.58-0.57 (d, 3H, J = 6.3 Hz);

$^{13}\text{C NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 176.5, 155.4, 150.1, 147.9, 144.7, 127.9, 127.3, 125.1, 124.1, 79.6,  
 72.9, 51.6, 45.9, 28.6, 20.7, 20.2, 16.3; IR (neat) 3373, 2981, 1714,  
 1697, 1594, 1582, 1531, 1349, 1306, 1159, 1092, 1010, 908, 855, 745,  
 657  $\text{cm}^{-1}$ ;

H R M S ( D A R T );

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$  として、計算値:  $[\text{M} + \text{H}]^+ 512.1525.$   
 実測値:  $512.1509.$

(99%収率、シン:アンチ = 93:7)

【実施例19】

【0076】

実施例11におけるイミン ( $\text{R}^1 = \text{フェニル基}$ ) に代えて、イミン ( $\text{R}^1 = 2\text{-ピリジル基}$ ) を用いて実施例11と同様に行った。結果を次の表3のエントリー9の反応条件B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-(pyridin-3-yl)propanimidate (シン体):

M p . 1 7 5 - 1 7 7 ;  $^1\text{H NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 8.91 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.64-7.54 (m, 5H),  
 6.80 (brs, 1H), 5.19-5.15 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 4.41-4.36 (m, 2H),  
 4.12-4.08 (m, 1H), 1.46-1.44 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.37 (s, 9H),  
 0.70-0.68 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.49-0.48 (d, 3H, J = 6.3 Hz);

$^{13}\text{C NMR} (\text{CDCl}_3) =$   
 175.5, 155.0, 149.8, 149.2, 147.1, 135.8, 134.5, 127.9, 127.7, 127.5,  
 124.0, 123.5, 80.2, 73.3, 54.4, 44.6, 28.2, 20.8, 15.4;  
 IR(neat) 3364, 3213, 2981, 2928, 1712, 1597, 1583, 1531, 1349, 1305,  
 1160, 1091, 1010, 906, 855, 746, 715, 684  $\text{cm}^{-1}$ ;

H R M S ( D A R T );

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$  として、計算値:  $[\text{M} + \text{H}]^+ 507.1913.$   
 実測値:  $507.1932.$

(70%収率、シン:アンチ = 94:6)

【実施例20】

【0077】

実施例11におけるイミン ( $\text{R}^1 = \text{フェニル基}$ ) に代えて、イミン ( $\text{R}^1 = \text{シクロプロピル基}$ ) を用いて実施例11と同様に行った。結果を次の表3のエントリー11の反応条件B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-cyclopropyl-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)propanimidate (シン体):

M p . 1 1 2 - 1 1 3 ;  $^1\text{H NMR} (\text{C}_6\text{D}_6) =$   
 7.82-7.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.65-7.62 (d, 2H, J = 8.6 Hz),  
 4.74-4.66 (m, 1H), 4.05-4.03 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 3.84-3.80 (m, 1H),  
 3.62-3.57 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25-1.24 (d, 3H, J = 6.9 Hz),  
 0.90-0.89 (d, 3H, J = 6.3), 0.84-0.82 (d, 3H, J = 6.3),

10

20

30

40

50

0.51-0.44 (m, 1H), 0.44-0.37 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) =  
177.7, 156.3, 150.2, 148.4, 128.8, 128.1, 124.3, 79.1, 73.0, 57.2,  
46.6, 28.8, 21.1, 16.5, 15.1, 6.1, 3.2; IR (neat) 3382, 2981, 2933,  
1715, 1698, 1582, 1531, 1456, 1349, 1302, 1251, 1159, 1093, 1013, 908,  
855, 746, 685  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (DART);

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ として、計算値:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  470.1961.  
実測値: 470.1960.

(99%収率、シン:アンチ = 85:15)

10

【実施例 2 1】

【0078】

実施例 1 1 におけるイミン ( $\text{R}^1 = \text{フェニル基}$ ) に代えて、イミン ( $\text{R}^1 = \text{シクロヘキシル基}$ ) を用いて実施例 1 1 と同様に行った。

Isopropyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-cyclohexyl-2-methyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)propanimidate (シン体):

Mp . 191 - 192 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) =  
7.78 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz),  
4.71 (quintet, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 4.20-4.27 (m, 1H),  
3.94 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz), 3.75-3.80 (m, 1H), 1.95 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz),  
1.78 (d, 1H, 13.7 Hz), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.55 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz),  
1.45 (s, 9H, 1.32-1.40 (m, 1H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz),  
1.20-1.30 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 1H),  
0.91 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz), 0.87-0.90 (m, 1H), 0.82 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz),  
0.71-0.79 (m, 1H);

20

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) =  
178.2, 156.7, 150.4, 148.4, 129.2, 128.5, 128.3, 124.5, 79.3, 73.0,  
59.0, 57.4, 43.2, 42.1, 31.9, 29.1, 27.6, 27.4, 27.2, 27.0, 21.2, 15.1;  
IR(neat)3389, 2977, 2928, 2847, 1715, 1698, 1578, 1531, 1455, 1349,  
1301, 1159, 1093, 992, 908, 855, 746, 684, 658  $\text{cm}^{-1}$ ;

30

HRMS (DART);

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ として、計算値:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  512.2430.  
実測値: 512.2422.

(82%収率、シン:アンチ = 84:16)

【実施例 2 2】

【0079】

実施例 1 1 におけるスルホニルイミデート ( $\text{R} = \text{メチル基}$ ) に代えて、スルホニルイミデート ( $\text{R} = \text{エチル基}$ ) を用いて実施例 1 1 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリ - 1 2 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

Isopropyl 2-((tert-butoxycarbonylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-nitrophenylsulfonyl)butanimidate (シン体):

40

Mp . 156 - 157 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) =  
7.60-7.54 (m, 4H), 7.40-7.38 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz),  
7.11-7.08 (t 2H,  $J = 7.7$  Hz), 6.99-6.96 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz),  
5.34-5.30 (t, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H),  
1.98 (brs, 1H), 1.78 (brs, 1H), 1.39 (s, 9H),  
1.10-1.07 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.79-0.78 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz),  
0.57-0.55 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) =  
174.9, 155.3, 149.8, 147.8, 141.2, 128.8, 128.3, 127.6, 123.9, 79.4,

50

72.5, 56.2, 51.0, 28.4, 23.6, 20.9, 20.4, 11.4; IR (neat) 3373, 2977, 2938, 1712, 1698, 1597, 1583, 1531, 1456, 1364, 1349, 1305, 1254, 1160, 1088, 1013, 911, 855, 745, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;

H R M S ( D A R T ) ;

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ として、計算値：[M + H]<sup>+</sup> 520.2117.  
実測値： 520.2139.

( 85%収率、シン：アンチ = 95 : 5 )

【実施例23】

【0080】

実施例20におけるイミン(R<sup>1</sup> = シクロプロピル基)の使用量1.5当量に代えて、2当量として実施例20と同様に行った。結果を次の表3のエントリー13の反応条件B (Condition B)の欄に示す。

10

【0081】

溶媒を極性溶媒のDMFとし、スルホニルイミデートを2,5-キシリルスルホニルイミデートとした比較実験を、前記の反応式にしたがって行った。

【0082】

比較例10

MS4A (50mg)とマグネシウムt-ブトキシド(10mol%)の入っている容器に、イミン(0.45mmol)のDMF(0.6mL)溶液とスルホニルイミデート(0.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌した後、Et<sub>2</sub>O(5mL)を加えて反応液を希釈した。MS4Aをろ別した後、母液を水で3回洗浄した。得られた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥した後、減圧濃縮し、反応粗生成物を得た。ジアステレオ選択性は反応粗生成物の<sup>1</sup>H-NMRにて決定した。シリカゲルクロマトグラフィーにて粗生成物を精製し、生成物を得た。

20

結果を次の表3のエントリー1の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

【0083】

比較例11

比較例10におけるイミン(R<sup>1</sup> = フェニル基)に代えて、イミン(R<sup>1</sup> = p-メトキシフェニル基)を用いて比較例10と同様に行った。結果を次の表3のエントリー2の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

30

【0084】

比較例12

比較例10におけるイミン(R<sup>1</sup> = フェニル基)に代えて、イミン(R<sup>1</sup> = p-フルオロフェニル基)を用いて比較例10と同様に行った。結果を次の表3のエントリー3の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

【0085】

比較例13

比較例10におけるイミン(R<sup>1</sup> = フェニル基)に代えて、イミン(R<sup>1</sup> = m-メチルフェニル基)を用いて比較例10と同様に行った。結果を次の表3のエントリー4の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

40

【0086】

比較例14

比較例10におけるイミン(R<sup>1</sup> = フェニル基)に代えて、イミン(R<sup>1</sup> = o-メチルフェニル基)を用いて比較例10と同様に行った。結果を次の表3のエントリー5の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

【0087】

比較例15

比較例10におけるイミン(R<sup>1</sup> = フェニル基)に代えて、イミン(R<sup>1</sup> = m-ビニルフェニル基)を用いて比較例10と同様に行った。結果を次の表3のエントリー6の反応条件A (Condition A)の欄に示す。

50

## 【 0 0 8 8 】

## 比較例 1 6

比較例 1 0 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = 2 - フリル基 ) を用いて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 7 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

## 【 0 0 8 9 】

## 比較例 1 7

比較例 1 0 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = 2 - チエニル基 ) を用いて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 8 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

10

## 【 0 0 9 0 】

## 比較例 1 8

比較例 1 0 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = 2 - ピリジル基 ) を用いて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 9 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

## 【 0 0 9 1 】

## 比較例 1 9

比較例 1 0 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = フェニル基 ) に代えて、イミン ( R <sup>1</sup> = シクロプロピル基 ) を用いて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 1 1 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

20

## 【 0 0 9 2 】

## 比較例 2 0

比較例 1 0 におけるスルホニルイミデート ( R = メチル基 ) に代えて、スルホニルイミデート ( R = エチル基 ) を用いて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 1 2 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

## 【 0 0 9 3 】

## 比較例 2 1

比較例 1 9 におけるイミン ( R <sup>1</sup> = シクロプロピル基 ) の使用量 1 . 5 等量に代えて、2 等量とし、イミンの B o c 基をトシル基 ( T s ) に代えて比較例 1 9 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 1 3 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

30

## 【 0 0 9 4 】

## 比較例 2 2

比較例 1 0 におけるイミンの B o c 基をトシル基 ( T s ) に代えて比較例 1 0 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 1 0 の反応条件 A ( Condition A ) の欄に示す。

Isopropyl 2-methyl-3-(4-methylphenylsulfonamido)- N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-phenylpropanimidate ( シン体 ) :

M p . 1 5 9 - 1 6 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) =

7.99-7.97 ( d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.63-7.61 ( d, 2H, J = 9.2 Hz),  
7.38-7.36 ( d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.88-6.86 ( d, 2H, J = 8.6 Hz),  
6.79-6.71 ( m, 4H), 6.44-6.42 ( d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.02-4.96 ( m, 1H),  
4.71-4.67 ( t, 1H, J = 10. 6 Hz), 4.21-4.15 ( m, 1H), 1.74 ( s, 3H),  
1.46-1.45 ( d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.02-1.01 ( d, 3H, J = 6.3 Hz),  
0.89-0.86 ( d, 3H, J = 6.3 Hz);

40

<sup>13</sup> C N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) =

177.1, 150.0, 147.0, 142.5, 137.7, 137.4, 128.9, 128.5, 128.0, 127.8,  
127.1, 126.6, 124.2, 74.3, 61.7, 46.6, 29.7, 21.3, 21.1, 21.0, 14.7;  
IR(neat)3289, 2983, 2922, 2853, 1594, 1583, 1531, 1456, 1349, 1301,  
1160, 1090, 1057, 977, 909, 855, 812, 747, 701 c m <sup>-1</sup> ;

H R M S ( D A R T ) ;

C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> として、計算値 : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 6 0 . 1 5 2 5 .

50

実測値：

560.1550.

(94% 収率、シン：アンチ = 7：93)

【0095】

比較例 23

実施例 11 におけるイミンの Boc 基をトシル基 (Ts) に代えて実施例 11 と同様に行った。結果を次の表 3 のエントリー 10 の反応条件 B (Condition B) の欄に示す。

実施例 11 ~ 22 及び比較例 10 ~ 23 の結果をまとめて次の表 3 に示す。

【0096】

【表 3】

Entry	R <sup>1</sup>	Mg(O <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> Condition A <sup>[a]</sup>		[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> Condition B <sup>[a]</sup>	
		Yield (%)	<i>anti/syn</i> <sup>[b]</sup>	Yield (%)	<i>anti/syn</i> <sup>[b]</sup>
1	Ph	94	96/4	98	7/93
2	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	95/5	99	5/95
3	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	98/2	87	8/92
4	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	96/4	99	6/94
5	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	93/7	99	11/89
6	<i>m</i> -vinyl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	96/4	90	7/93
7	2-furyl	90	96/4	95	6/94
8	2-thienyl	96	98/2	99	7/93
9	2-pyridyl	95	97/3	70	6/94
10 <sup>[c]</sup>	Ph	98	67/33	94	93/7
11	cyclopropyl	94	85/15	99	15/85
12 <sup>[d]</sup>	Ph	80	95/5	85	5/95
13 <sup>[e]</sup>	cyclohexyl	99 <sup>c</sup>	80/20 <sup>c</sup>	82	16/84

[a] Conditions A: DMF, RT, 17 h, Ar = 2,5-xylyl. Conditions B: Ligand 4 (11 mol%), THF, RT, 24 h, Ar = *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

[b] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude product.

[c] Ts imine instead of Boc imine was used.

[d] R = Et.

[e] 2 equiv of imine were used.

【0097】

表 3 の各欄は左側から、エントリー番号、イミンの R<sup>1</sup> の基、反応条件 A の収率 (%)、反応条件 A のアンチ体 / シン体の比、反応条件 B の収率 (%)、反応条件 B のアンチ体 / シン体の比を示す。

この結果からも、溶媒として極性溶媒である DMF を使用した場合 (反応条件 A 参照)、アリアルスルホニルイミデートのアリアル基に電子求引基が無い場合 (反応条件 A 参照)、イミンの窒素原子にアルコキシカルボニル基が結合していない場合 (エントリー 10 参照) にはアンチ体が主生成物となるが、本発明の方法の場合にはシン体が主生成物となっていることがわかる。

【実施例 24】

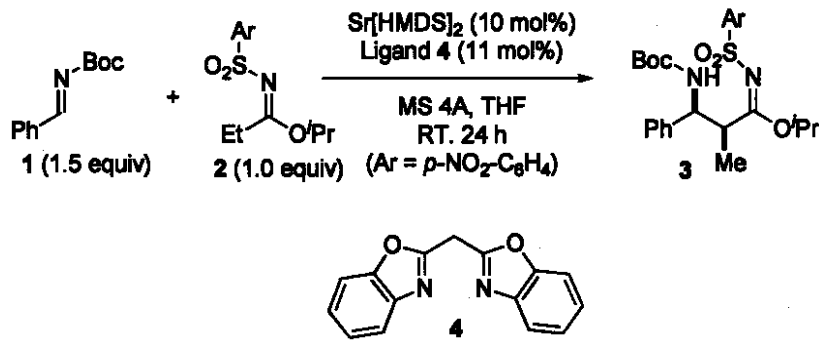
【0098】

次に示す反応式にしたがって、不斉リガンドである式 (5) の化合物を用いて反応を行

った。

【0099】

【化11】



10

【0100】

MS 4A (50 mg) と  $\text{Sr}(\text{OiPr})_2$  (6.2 mg, 10 mol%)、リガンド 5 (19.8 mg, 12 mol%) の入っている容器に、THF (0.8 mL) を加えて 1 時間攪拌した。その後パラニトロベンゼンスルホニルイミデート (90.1 mg, 0.3 mmol) とオルトトルアルデヒド由来の Boc イミン (98.7 mg, 0.45 mmol)、THF (0.2 mL)、トリエチルアミン (3.03 mg, 10 mol%) の THF (0.05 mL) 溶液を加えて 48 時間 20 °C にて攪拌を続けた。酢酸エチル (5 mL) を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加えた。分液操作により有機層を得た後、それを無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥、減圧濃縮し、反応粗生成物を得た。ジアステレオ選択性は反応粗生成物の  $^1\text{H NMR}$  にて決定した (シン: アンチ = 83:17)。シリカゲルクロマトグラフィーにて粗生成物を精製し、生成物 (収率 85%、シン: アンチ = 83:17) を得た。エナンチオ選択性は HPLC により 57% e と決定した。

20

【産業上の利用可能性】

【0101】

本発明は、穏和な反応条件で簡便にかつエナンチオ選択的にシン体を製造する新規な方法を提供するものであり、しかも本発明の方法で製造される化合物はイミデート基及びアミノ基などの官能基を有するものであることから、官能基を有する医薬品や農薬や食品添加剤などの立体構造が特定されている化合物類の新規な合成法として有用であり、産業上の利用可能性を有している。

30