

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/006929

発行日 平成30年4月19日(2018.4.19)

(43) 国際公開日 平成29年1月12日(2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 303/40 (2006.01)	C07C 303/40	4H006
C07C 311/18 (2006.01)	C07C 311/18	CSP 4H039
C07C 255/24 (2006.01)	C07C 255/24	
C07C 253/30 (2006.01)	C07C 253/30	
C07D 249/06 (2006.01)	C07D 249/06	

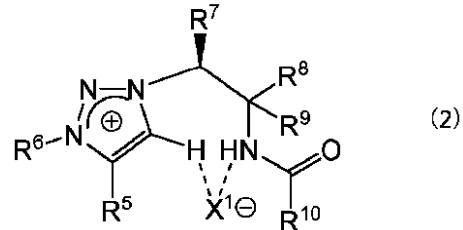
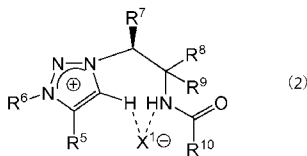
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2017-527462 (P2017-527462)	(71) 出願人 504139662 国立大学法人名古屋大学 愛知県名古屋市千種区不老町1番
(21) 国際出願番号 PCT/JP2016/069888	
(22) 国際出願日 平成28年7月5日(2016.7.5)	
(31) 優先権主張番号 特願2015-135120 (P2015-135120)	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(32) 優先日 平成27年7月6日(2015.7.6)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 大井 貴史 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大 学法人名古屋大学内
	(72) 発明者 大松 亨介 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大 学法人名古屋大学内
	Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC54 BA51 BB11 BB12 QN08 QN30 4H039 CA70 CF40

最終頁に続く

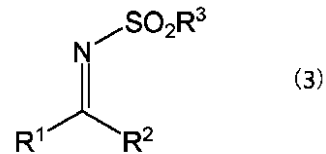
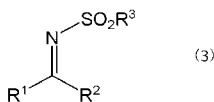
(54) 【発明の名称】 光学活性化合物の製造方法及びそれに触媒として用いられるトリアゾリウム塩

(57) 【要約】



[式中、R⁵及びR⁸~R¹⁰は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R⁶は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R⁷は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。X¹はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩の存在下に、



[式中、R¹~R³は前記に同じである。]

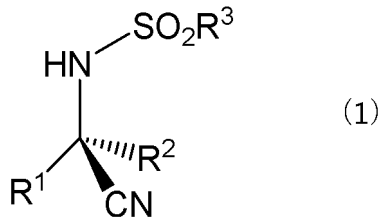
で表される化合物と、シアン化金属とを反応させること

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) :

【化 1】



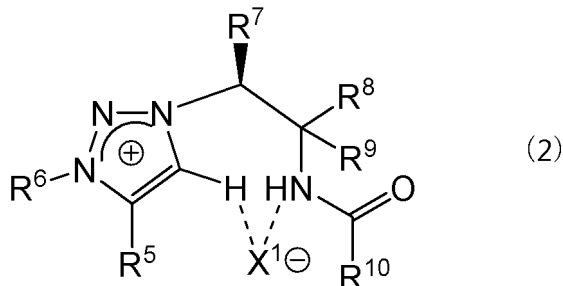
10

[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^3 は有機基を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式 (2) :

【化 2】



20

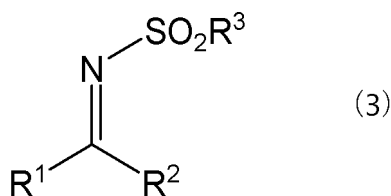
[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^6 は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。 R^7 は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。 X^1 はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩の存在下に、

一般式 (3) :

30

【化 3】



[式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記に同じである。]

で表される化合物と、

シアン化金属とを反応させる反応工程
を備える、製造方法。

40

【請求項 2】

前記一般式 (1) 及び (3) における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記一般式 (1) 及び (3) における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基である、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

50

前記シアン化金属がシアン化カリウムである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 5】

前記一般式 (2) における R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ がいずれも、置換されていてよいアリール基である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 6】

前記一般式 (2) における R^6 が、アルコキシ基で置換された第一級アルキル基である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 7】

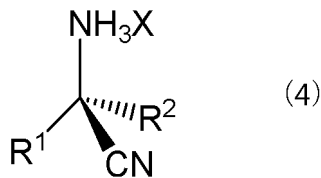
前記一般式 (2) における R^{10} が、ハロゲン化アルキル基で置換されたアリール基である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製造方法。

10

【請求項 8】

一般式 (4) :

【化 4】



20

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。Xはハロゲン原子を示す。]

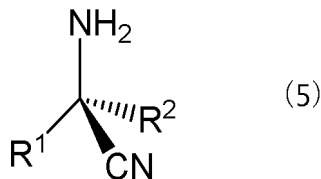
で表される光学活性化合物の製造方法であって、

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製造方法で得られた光学活性化合物における $-SO_2R^3$ 基をアラルキル基に置換した後に、該アラルキル基を $-NH_3X$ 基に置換する工程を備える、製造方法。

【請求項 9】

一般式 (5) :

【化 5】



30

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。]

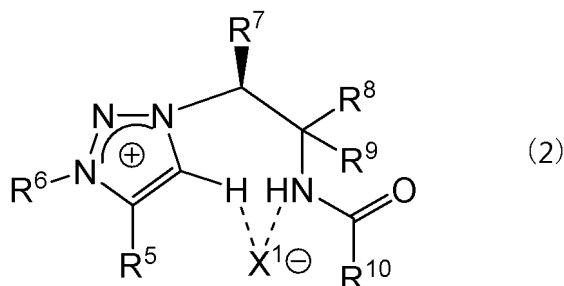
で表される光学活性化合物の製造方法であって、

請求項 8 に記載の製造方法で得られた光学活性化合物を中和する工程を備える、製造方法。

【請求項 10】

一般式 (2) :

【化 6】



40

[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてよいアルキル基、又は置換されていてよいアリール基を示す。 R^6 は置換されていてよい第一級アルキル基を示

50

す。R⁷は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。X¹はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩からなるストレッカー反応用触媒。

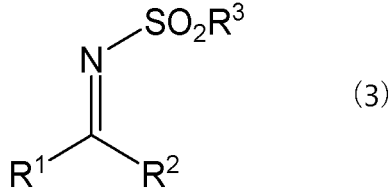
【請求項 1 1】

前記一般式(2)におけるR⁵及びR⁸~R¹⁰がいずれも、置換されていてもよいアリール基である、請求項 1 0に記載の触媒。

【請求項 1 2】

前記ストレッカー反応は、
一般式(3)：

【化 7】

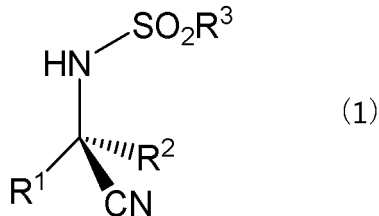


10

[式中、R¹及びR²は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。R³は有機基を示す。]

で表される化合物と、
シアン化金属とを反応させて、
一般式(1)：

【化 8】



20

[式中、R¹~R³は前記に同じである。]

で表される光学活性化合物を得る反応である、請求項 1 0又は 1 1に記載の触媒。

30

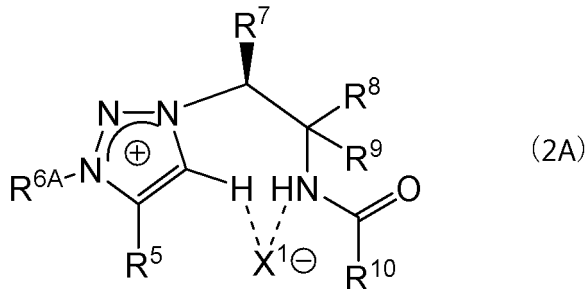
【請求項 1 3】

前記一般式(1)及び(3)におけるR¹及びR²がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基である、請求項 1 2に記載の触媒。

【請求項 1 4】

一般式(2A)：

【化 9】



40

[式中、R⁵及びR⁸~R¹⁰は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。R^{6A}はアルコキシ基で置換された第一級アルキル基を示す。R⁷は置換されていてもよい脂肪族アルキル基を示す。X¹はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

50

で表されるトリアゾリウム塩。

【請求項 15】

前記一般式(2)における R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ がいずれも、置換されていてもよいアリール基である、請求項14に記載のトリアゾリウム塩。

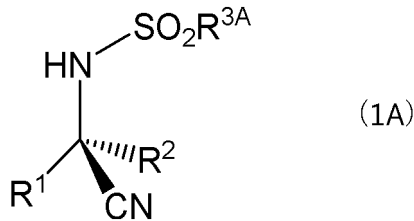
【請求項 16】

前記 R^{10} が、ハロゲン化アルキル基で置換されたアリール基である、請求項14又は15に記載のトリアゾリウム塩。

【請求項 17】

一般式(1A)：

【化10】



[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^{3A} はジアルキルフェニル基を示す。]

で表される光学活性化合物。

【請求項 18】

前記一般式(1A)における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基である、請求項17に記載の光学活性化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性化合物の製造方法及びそれに触媒として用いられるトリアゾリウム塩に関する。

【背景技術】

【0002】

光学活性 四置換 アミノニトリル誘導体及び光学活性 四置換 アミノ酸は、医農薬品合成の中間体に広く使用されている。四置換 アミノニトリル誘導体及び光学活性 四置換 アミノ酸の合成方法としては、例えば、ケトイミンを用いたシアノ化反応(ストレッカー反応)を行う工程を使用した方法が知られている。しかしながら、ケトイミンは反応性が低く、また、シアノ化反応(ストレッカー反応)における立体化学の触媒的な制御が困難であり、収率及び立体選択率よく合成することは困難であった。このような 四置換 アミノニトリル誘導体及び光学活性 四置換 アミノ酸の合成方法としては、光学活性な触媒の存在下、シアン化水素又はシリルシアニドを用いて反応を進行させる工程を使用した方法も知られている(例えば、非特許文献1~2等)。しかしながら、シアン化水素は揮発性が高く取扱いが困難であり、シリルシアニドは高価であった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 10012.

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 5634.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、光学活性 四置換 アミノニトリル誘導体又はその合成のための中間体を、

10

20

30

40

50

簡便に、収率及び立体選択性よく得ることができる製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

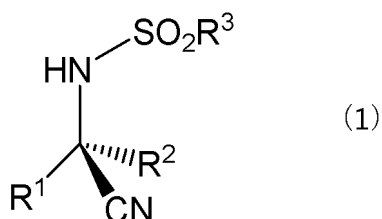
本発明者らは上記の課題を解決するために鋭意研究を行った。その結果、特定の1,2,3-トリアゾリウム塩触媒の存在下、安価で取扱いの容易なシアン化金属をシアノ源とし、特定のケトイミン誘導体と反応させることで、ケトイミン誘導体に対して直接シアノ化を引き起こすストレッカー反応を起こさせることができることを見出した。この方法により得られる光学活性化合物を使用することで、所望の四置換アミノニトリル誘導体を簡便に、且つ収率及び立体選択性よく得ることができる。本発明者らは、このような知見に基づき、さらに研究を重ね、本発明を完成した。すなわち、本発明は以下の構成を包含する。

【0006】

項1. 一般式(1)：

【0007】

【化1】



【0008】

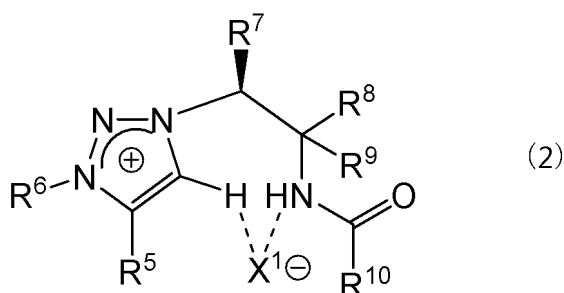
[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^3 は有機基を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式(2)：

【0009】

【化2】



【0010】

[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^6 は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。 R^7 は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。 X^1 はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩の存在下に、

一般式(3)：

【0011】

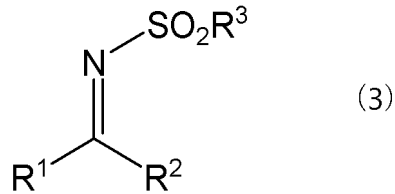
10

20

30

40

【化3】



【0012】

[式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は前記に同じである。]

で表される化合物と、
シアン化金属とを反応させる反応工程
を備える、製造方法。

10

【0013】

項2．前記一般式(1)及び(3)における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリアル基である、項1に記載の製造方法。

【0014】

項3．前記一般式(1)及び(3)における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基である、項1又は2に記載の製造方法。

20

【0015】

項4．前記シアン化金属がシアン化カリウムである、項1～3のいずれかに記載の製造方法。

【0016】

項5．前記一般式(2)における R^5 及び $\text{R}^8 \sim \text{R}^{10}$ がいずれも、置換されていてもよいアリアル基である、項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【0017】

項6．前記一般式(2)における R^6 が、アルコキシ基で置換された第一級アルキル基である、項1～5のいずれかに記載の製造方法。

【0018】

項7．前記一般式(2)における R^{10} が、ハロゲン化アルキル基で置換されたアリアル基である、項1～6のいずれかに記載の製造方法。

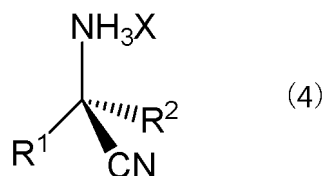
30

【0019】

項8．一般式(4)：

【0020】

【化4】



40

【0021】

[式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^2$ は前記に同じである。Xはハロゲン原子を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、
項1～7のいずれかに記載の製造方法で得られた光学活性化合物における $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 基をアリアル基に置換した後に、該アリアル基を $-\text{NH}_3\text{X}$ 基に置換する工程
を備える、製造方法。

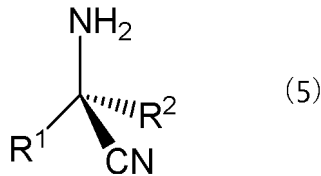
【0022】

項9．一般式(5)：

【0023】

50

【化5】



【0024】

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、
 項8に記載の製造方法で得られた光学活性化合物を中和する工程
 を備える、製造方法。

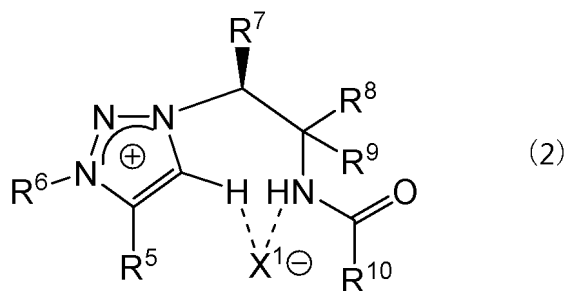
10

【0025】

項10．一般式(2)：

【0026】

【化6】



20

【0027】

[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^6 は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。 R^7 は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。 X^1 はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩からなるストレッカー反応用触媒。

【0028】

30

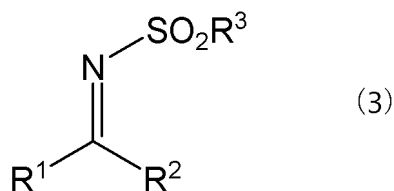
項11．前記一般式(2)における R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ がいずれも、置換されていてもよいアリール基である、項10に記載の触媒。

【0029】

項12．前記ストレッカー反応は、
 一般式(3)：

【0030】

【化7】



40

【0031】

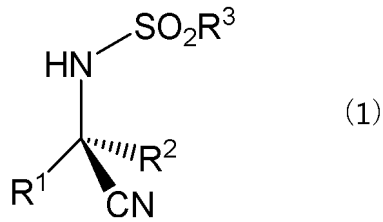
[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^3 は有機基を示す。]

で表される化合物と、
 シアン化金属とを反応させて、
 一般式(1)：

50

【 0 0 3 2 】

【 化 8 】



【 0 0 3 3 】

[式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記に同じである。]

10

で表される光学活性化合物を得る反応である、項 1 0 又は 1 1 に記載の触媒。

【 0 0 3 4 】

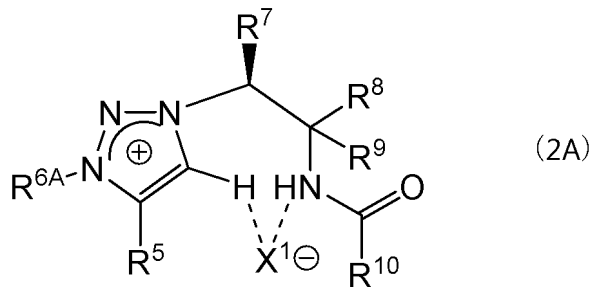
項 1 3 . 前記一般式 (1) 及び (3) における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基である、項 1 2 に記載の触媒。

【 0 0 3 5 】

項 1 4 . 一般式 (2A) :

【 0 0 3 6 】

【 化 9 】



20

【 0 0 3 7 】

[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^{6A} はアルコキシ基で置換された第一級アルキル基を示す。 R^7 は置換されていてもよい脂肪族アルキル基を示す。 X^1 はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

30

で表されるトリアゾリウム塩。

【 0 0 3 8 】

項 1 5 . 前記一般式 (2) における R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ がいずれも、置換されていてもよいアリール基である、項 1 4 に記載のトリアゾリウム塩。

【 0 0 3 9 】

項 1 6 . 前記 R^{10} が、ハロゲン化アルキル基で置換されたアリール基である、項 1 4 又は 1 5 に記載のトリアゾリウム塩。

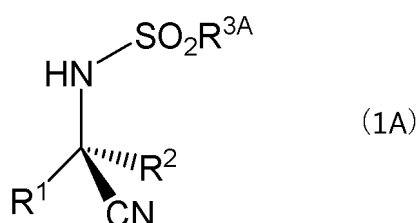
【 0 0 4 0 】

40

項 1 7 . 一般式 (1A) :

【 0 0 4 1 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 2 】

50

[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^{3A} はジアルキルフェニル基を示す。]

で表される光学活性化合物。

【 0 0 4 3 】

項 1 8 . 前記一般式 (1A) における R^1 及び R^2 がいずれも、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基である、項 1 7 に記載の光学活性化合物。

【 発明の効果 】

【 0 0 4 4 】

10

本発明によれば、特定の1,2,3-トリアゾリウム塩触媒の存在下、安価で取扱いの容易なシアン化金属をシアノ源とし、特定のケトイミン誘導体と反応させることで、ケトイミン誘導体に対して直接シアノ化を引き起こすストレッカー反応を起こさせることができる。

【 0 0 4 5 】

この反応は、効率よく進行し、様々な光学活性化合物を、一段階で立体選択的に合成することができる。

【 0 0 4 6 】

また、この反応により得られる光学活性化合物を中間体として、医薬中間体として有用な所望の 四置換 アミノニトリル誘導体及び 四置換 アミノ酸を簡便に合成することも可能である。

20

【 0 0 4 7 】

このようにして得られる 四置換 アミノニトリル誘導体のうち一部の化合物は新規化合物である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 8 】

1. 光学活性化合物の製造方法

本発明においては、特定のトリアゾリウム塩の存在下に、特定のケトイミン誘導体と、シアン化金属とを効果的に反応させて、光学活性化合物を得ることができる。

【 0 0 4 9 】

30

本発明においては、種々の基質化合物 (ケトイミン誘導体) に対して、基質選択性広く、シアノ基を導入することができるため、様々な光学活性化合物を得ることも可能である。

【 0 0 5 0 】

本発明においては、通常、溶媒中、特定のトリアゾリウム塩の存在下に、特定のケトイミン誘導体と、シアン化金属とを反応させて様々な光学活性化合物を得ることができる。

【 0 0 5 1 】

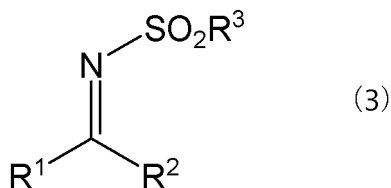
(1-1) 基質化合物

反応に供される基質としての化合物としては、特に制限されないが、例えば、一般式 (3) :

40

【 0 0 5 2 】

【 化 1 1 】



【 0 0 5 3 】

[式中、 R^1 及び R^2 は異なり、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、又は置換されていてもよいアリール

50

ル基を示す。R³は有機基を示す。]

で表される化合物(以下、「化合物(3)と言うこともある」)を採用できる。

【0054】

一般式(3)において、R¹及びR²で示されるアルキル基としては、特に制限はなく、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-ブチル基等の非環式脂肪族アルキル基(好ましくは炭素数1~10、特に炭素数3~6の非環式脂肪族アルキル基)等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもでき、分岐鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもできる。これらアルキル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、後述のアルコキシ基、後述のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。つまり、このような置換基を有するアルキル基は、ベンジル基、メチルベンジル基、フェネチル基、メチルフェネチル基、ナフチルメチル基、メチルナフチルメチル基等のアラルキル基(好ましくは炭素数7~20、特に炭素数7~14のアラルキル基)等であってもよい。

【0055】

一般式(3)において、R¹及びR²で示されるシクロアルキル基としては、特に制限はなく、例えば、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、アダマンチル基等のシクロアルキル基(好ましくは炭素数3~10、特に炭素数5~8のシクロアルキル基等)が挙げられる。これらシクロアルキル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、後述のアルコキシ基、後述のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を0~3個(特に1~3個)程度有することもできる。

【0056】

一般式(3)において、R¹及びR²で示されるアルケニル基としては、特に制限はなく、例えば、ビニル基、アリル基等のアルケニル基(好ましくは炭素数2~11、特に炭素数4~7のアルケニル基)等が挙げられる。これらアルケニル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルキル基、後述のアルコキシ基、前記のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

【0057】

一般式(3)において、R¹及びR²で示されるアリール基としては、特に制限はなく、例えば、フェニル基、トリル基(o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基)、キシリル基(o-キシリル基、m-キシリル基、p-キシリル基)、ナフチル基等が挙げられる。これらアリール基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアルケニル基、前記のアリール基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

【0058】

これらのR¹及びR²のなかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基等が好ましく、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基等がより好ましく、非置換非環式脂肪族アルキル基、非置換シクロアルキル基等がさらに好ましい。また、一般式(3)において、R¹及びR²は異なるものとする。

【0059】

一般式(3)において、R³で示される有機基としては、特に制限されず、炭化水素基(アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基)、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基等が挙げられる。

【0060】

一般式(3)において、 R^3 で示される有機基としてのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基及びアリール基としては、上記説明したものを採用できる。好ましい具体例も同様である。

【0061】

一般式(3)において、 R^3 で示されるアルコキシ基としては、特に制限はなく、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、*tert*-ブトキシ基等の非環式脂肪族アルコキシ基(好ましくは炭素数1~10、特に炭素数3~6の非環式脂肪族アルコキシ基)等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルコキシ基を採用する場合、非環式直鎖脂肪族アルコキシ基を採用することもでき、非環式分岐鎖脂肪族アルコキシ基を採用することもできる。これらアルコキシ基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルコキシ基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

10

【0062】

一般式(3)において、 R^3 で示される有機基としてのアルコキシカルボニル基としては、特に制限はなく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の脂肪族アルコキシカルボニル基(好ましくは炭素数2~11、特に炭素数4~7の脂肪族アルコキシカルボニル基)等が挙げられる。なお、脂肪族アルコキシカルボニル基を採用する場合、直鎖脂肪族アルコキシカルボニル基を採用することもでき、分岐鎖脂肪族アルコキシカルボニル基を採用することもできる。これらアルコキシカルボニル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルキル基、前記のアルコキシ基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

20

【0063】

一般式(3)において、 R^3 で示される有機基としてのアリールオキシ基としては、特に制限はなく、例えば、フェノキシ基、トリルオキシ基(*o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基)、キシリルオキシ基(*o*-キシリルオキシ基、*m*-キシリルオキシ基、*p*-キシリルオキシ基)、ナフチルオキシ基等が挙げられる。これらアリールオキシ基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルキル基、前記のアルコキシ基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

30

【0064】

これらの R^3 のなかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換されていてもよいアリール基が好ましく、置換アリール基がより好ましく、1~3個のアルキル基で置換されたアリール基がさらに好ましい。

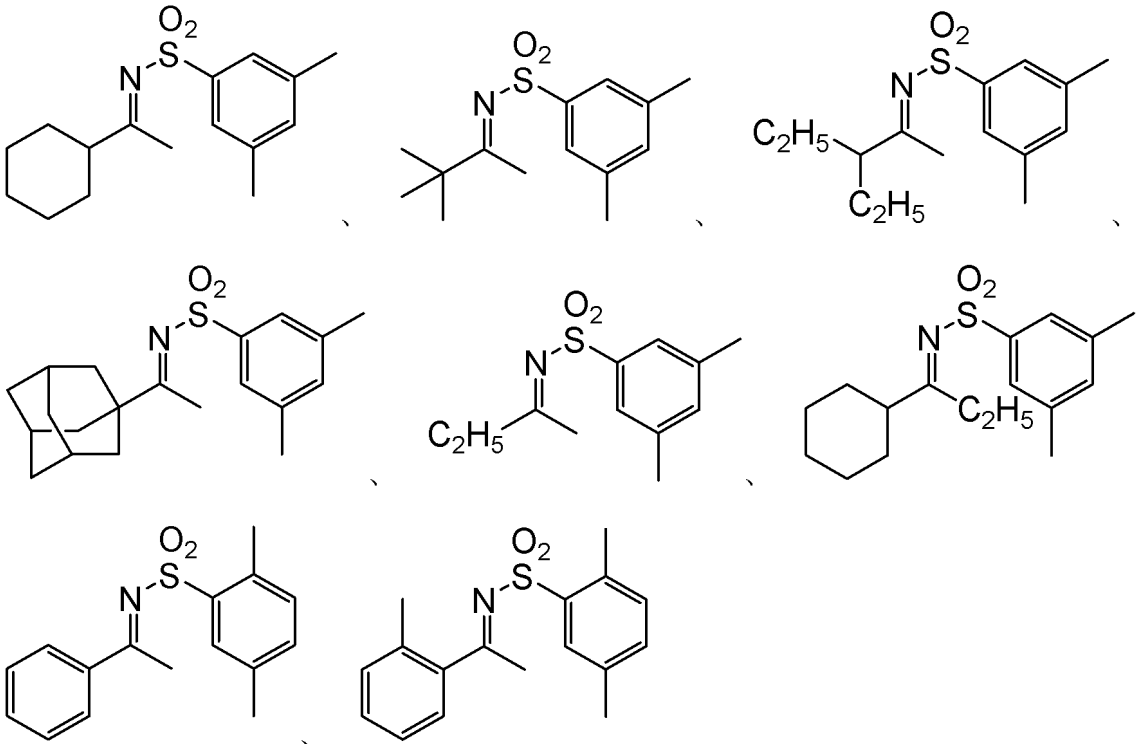
40

【0065】

このような条件を満たす基質としての化合物(3)としては、例えば、

【0066】

【化 1 2】



10

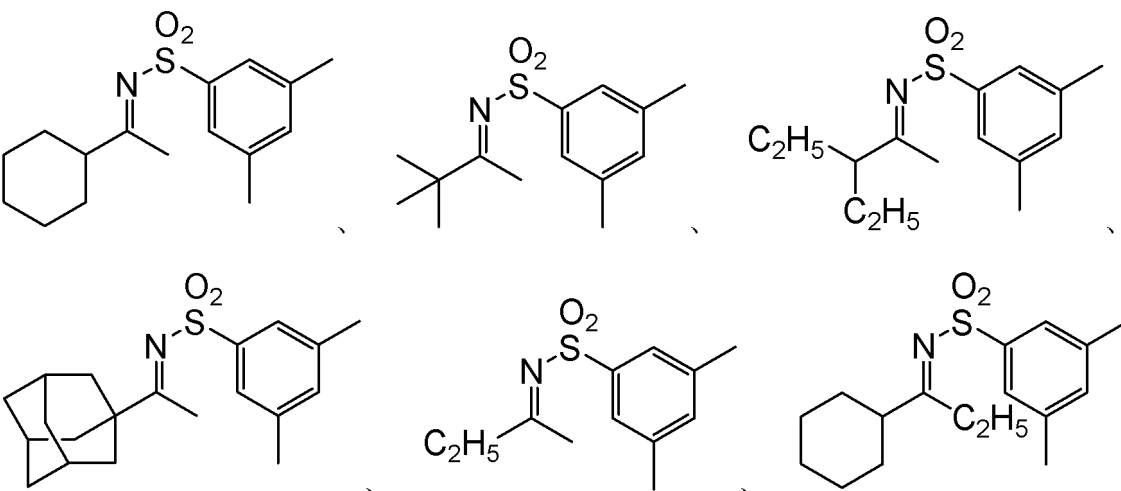
20

【0067】

等を使用することができ、

【0068】

【化 1 3】



30

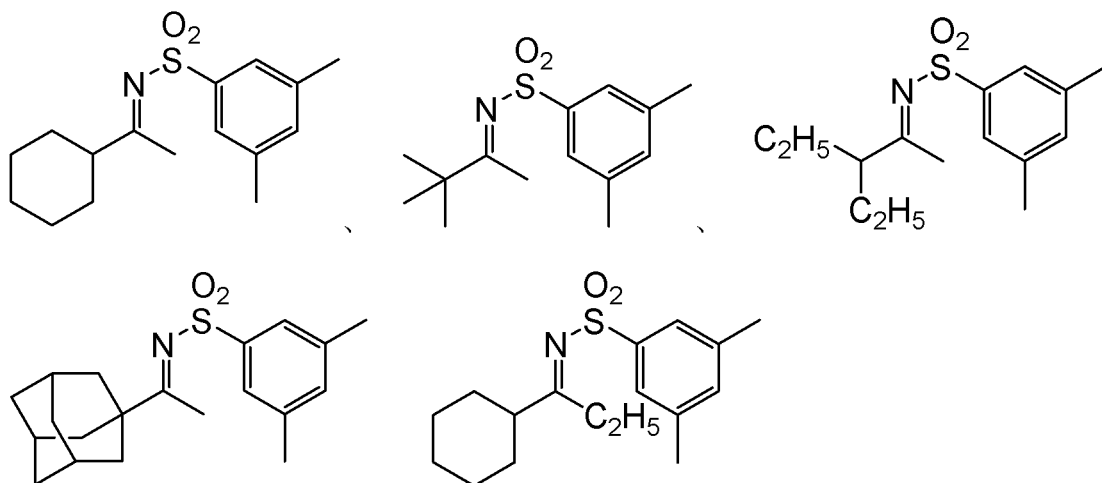
40

【0069】

等が好ましく、

【0070】

【化14】



10

【0071】

等がより好ましい。

【0072】

(1-2) シアン化金属

本発明においては、上記した基質化合物(化合物(3))にシアノ基を導入するため、シアン化金属を使用する。シアン化金属としては、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のシアン化アルカリ金属；シアン化カルシウム、シアン化マグネシウム等のシアン化アルカリ土類金属等が挙げられる。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、シアン化アルカリ金属が好ましく、シアン化カリウムがより好ましい。本発明においては、シアン化水素のような取扱いが困難なシアノ化剤を使用せずともシアノ化反応を進行させることができる。

20

【0073】

シアン化金属の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、例えば、化合物(3)1モルに対し、通常、0.5~20モル程度が好ましく、1~10モル程度がより好ましい。

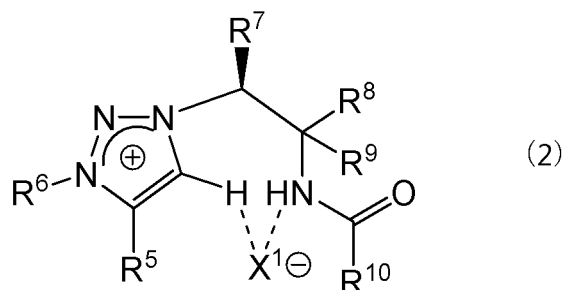
【0074】

(1-3) トリアゾリウム塩

本発明において、触媒として使用されるトリアゾリウム塩は、一般式(2)：

【0075】

【化15】



(2)

40

【0076】

[式中、 R^5 及び $R^8 \sim R^{10}$ は同一又は異なって、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す。 R^6 は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。 R^7 は置換されていてもよい脂肪族アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。 X^1 はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。]

で表されるトリアゾリウム塩である(以下、「トリアゾリウム塩(2)」と言うこともある)。

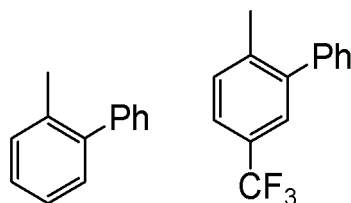
【0077】

50

一般式(2)において、 R^5 で示されるアルキル基及びアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換されていてもよいアリール基が好ましく、置換アリール基がより好ましく、1~6個、特に1~3個のハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記アリール基等で置換されたアリール基がさらに好ましい。具体的には、

【0078】

【化16】



10

【0079】

[式中、Phはフェニル基を示す。以下同様である。]

等が好ましい。

【0080】

一般式(2)において、 R^6 で示される第一級アルキル基としては、特に制限されず、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基等の非環式脂肪族第一級アルキル基(好ましくは炭素数1~6、特に炭素数1~4の非環式脂肪族第一級アルキル基)等が挙げられる。これら第一級アルキル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルコキシ基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。つまり、このような置換基を有する第一級アルキル基は、ベンジル基、メチルベンジル基、フェネチル基、メチルフェネチル基、ナフチルメチル基、メチルナフチルメチル基等のアラルキル基等の芳香族第一級アルキル基(好ましくは炭素数7~20、特に炭素数7~14のアラルキル基等の芳香族第一級アルキル基)等も挙げられる。なお、非環式脂肪族第一級アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族第一級アルキル基を採用することもでき、分岐鎖非環式第一級脂肪族アルキル基を採用することもできる。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換されていてもよい芳香族第一級アルキル基が好ましく、置換されていてもよいアラルキル基がより好ましく、置換アラルキル基がさらに好ましく、1~3個のアルコキシ基等で置換されたアラルキル基が特に好ましい。

20

30

【0081】

一般式(2)において、 R^7 で示されるシクロアルキル基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。

【0082】

一般式(2)において、 R^7 で示される脂肪族アルキル基としては、特に制限されず、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*-ブチル基等の非環式脂肪族アルキル基(好ましくは炭素数1~6、特に炭素数1~4の非環式脂肪族アルキル基)等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもでき、分岐鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもできる。これら脂肪族アルキル基は、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、前記のアルコキシ基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基等の置換基を1~6個(特に1~3個)程度有することもできる。

40

【0083】

一般式(2)において、 R^8 及び R^9 で示されるアルキル基及びアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、

50

立体選択性等の観点から、置換されていてもよいアリール基が好ましく、非置換アリール基又は1個の前記ハロゲン原子で置換されたアリール基がより好ましく、フェニル基又はクロロフェニル基がさらに好ましい。R⁸とR⁹は同一でもよいし、異なってもよい。

【0084】

一般式(2)において、R¹⁰で示されるアルキル基及びアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換されていてもよいアリール基が好ましく、非置換アリール基又は2個の前記アルキル基(好ましくはハロゲン化アルキル基、特にパーフルオロアルキル基)、前記アルコキシ基等で置換されたアリール基がより好ましく、フェニル基、ジメトキシフェニル基、ビス(トリフルオロメチル)フェニル基がさらに好ましい。

10

【0085】

一般式(2)において、X¹で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を採用し得る。

【0086】

一般式(2)において、X¹で示される1価のアニオンとしては、フェノキシド、カルボキシレート、テトラフルオロホウ酸イオン等を採用し得る。

【0087】

なかでも、X¹としては、収率、立体選択性等の観点から、ハロゲン原子が好ましく、塩素原子、臭素原子等がより好ましく、臭素原子がさらに好ましい。

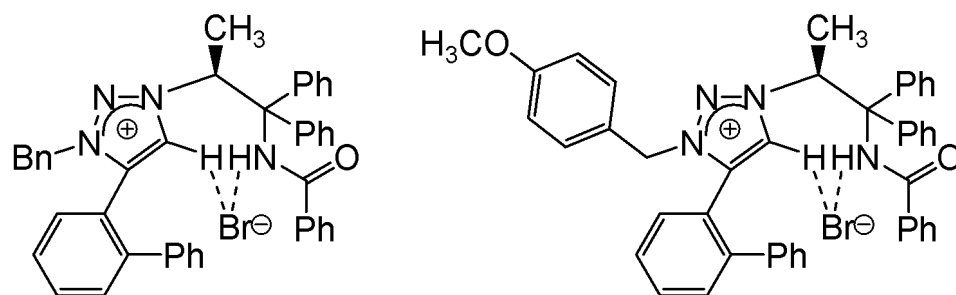
【0088】

20

このような条件を満たすトリアゾリウム塩(2)としては、具体的には、

【0089】

【化17】



30

【0090】

[式中、Bnはベンジル基を示す。以下同様である。]等が挙げられる。

【0091】

これらトリアゾリウム塩(2)は、公知又は市販の化合物を使用することもできるし、既報(J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.等)に記載の方法に準じて合成することもできる。

【0092】

トリアゾリウム塩(2)の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、例えば、化合物(3)1モルに対し、通常、0.002~0.1モル程度が好ましく、0.005~0.05モル程度がより好ましい。

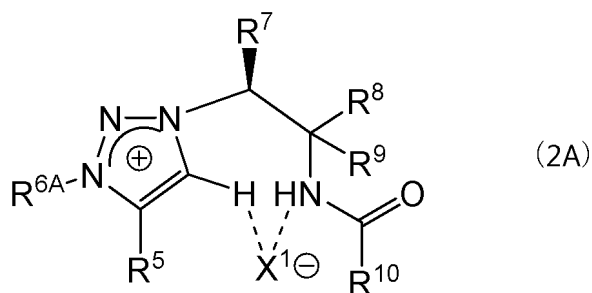
40

【0093】

このようなトリアゾリウム塩(2)は、本発明の製造方法のみに限られず、ストレッカー反応用触媒として使用することができる。また、トリアゾリウム塩(2)のうち、一般式(2A)：

【0094】

【化18】



【0095】

10

[式中、 R^5 、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び X^1 は前記に同じである。 R^{6A} は前記アルコキシ基で置換された前記第一級アルキル基を示す。]

で表される化合物は文献未記載の新規化合物である。

【0096】

(1-4) 他の添加物及び反応条件

溶媒としては、例えば、水；トルエン、キシレン、ベンゼン、メシチレン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等の鎖状エーテル；酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のエステル；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン等が挙げられる。これらは、1種のみを用いることもでき、2種以上を組合せて用いることもできる。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、水と芳香族炭化水素類との混合溶媒が好ましい。

20

【0097】

本発明において、水と芳香族炭化水素類との混合溶媒を採用する場合、その含有量比は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、体積比で、水：芳香族炭化水素類が1：5～100、特に1：10～50となるように調整することが好ましい。

【0098】

なお、本発明においては、塩基を使用せずとも反応を進行させることが可能である。

【0099】

本発明は、不活性ガス雰囲気（窒素ガス、アルゴンガス等）下で行うことが好ましく、反応温度は、通常、 $-78 \sim$ 室温（ 25 ）程度、好ましくは $-70 \sim 20$ 程度、より好ましくは $-60 \sim 0$ 程度、さらに好ましくは $-50 \sim -20$ 程度である。反応時間は、反応が十分に進行する時間とすればよく、通常、10分～72時間程度、好ましくは1～48時間程度である。

30

【0100】

反応終了後は、必要に応じて通常の単離及び精製工程を経て、目的化合物を得ることができる。

【0101】

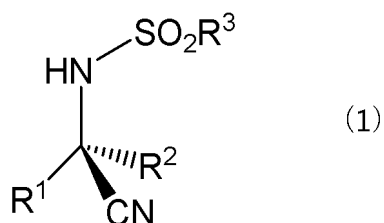
(1-5) 生成物

このようにして得られる光学活性化合物は、一般式(1)：

40

【0102】

【化19】



【0103】

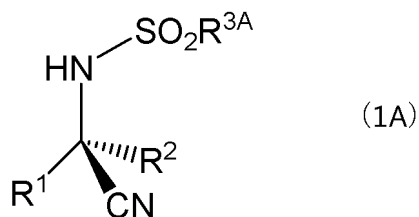
50

[式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記に同じである。]

で表される化合物である。このうち、一般式(1A)：

【0104】

【化20】



10

【0105】

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。 R^{3A} はジアルキルフェニル基(3,5-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基等のジメチルフェニル基；ジエチルフェニル基等)を示す。]

で表される化合物はいずれも文献未記載の新規化合物である。特に、後述の実施例で得られる光学活性化合物は、いずれも文献未記載の新規化合物であり、医農薬品合成の中間体に有用である。

【0106】

2. 光学活性化合物を用いた製造方法

上記した本発明の製造方法により、光学活性化合物(1)を得た後、常法にしたがって、シアノ基をカルボキシ基に変換するとともに、 $-SO_2R^3$ 基をアミノ基又は $-NH_3X$ 基(Xは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子)に変換することで、所望のアミノ酸を得ることができる。例えば、J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 2548.等に記載のスルホニル基の除去、Org. Proc. Res. Dev., 2008, 12, 298.等に記載のニトリル基の加水分解等にしたがって、光学活性化合物(1)からアミノ酸を得ることができる。

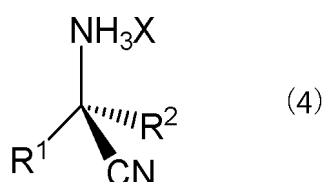
20

【0107】

このようにして得られるアミノ酸は、一般式(4)：

【0108】

【化21】



30

【0109】

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。Xはハロゲン原子を示す。]

で表される光学活性化合物である。

【0110】

このようにして光学活性化合物(4)を得た後、常法にしたがって、中和することで、所望のアミノ酸を得ることができる。

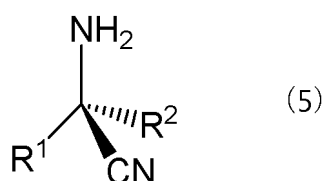
40

【0111】

このようにして得られるアミノ酸は、一般式(5)：

【0112】

【化22】



【0113】

50

[式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記に同じである。]

で表される光学活性化合物である。

【実施例】

【0114】

以下、本発明について、実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら制約されるものではない。

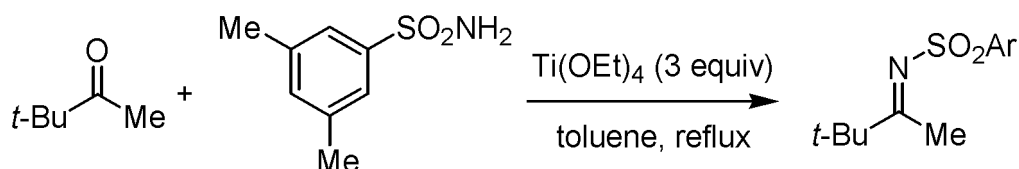
【0115】

[合成例1：ケトイミン誘導体の合成]

【0116】

【化23】

10



【0117】

[式中、Meはメチル基を示す。t-Buはtert - ブチル基を示す。Etはエチル基を示す。Arは3,5 - ジメチルフェニル基を示す。以下同様である。]

3,3-ジメチルブタン-2-オン (1.5 g, 15 mmol) 及び3,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド (1.4 g, 7.5 mmol) のトルエン (75 mL) 溶液に、テトラエトキシチタン ($Ti(OEt)_4$; 4.7 mL, 22.5 mmol) を、攪拌しながら添加した。反応混合物を還流下に加熱した。20時間還流した後、黄色混合物を室温まで冷却し、NaOH水溶液 (0.5 M, 75 mL) をゆっくりと添加した。チタン酸化物の白色ゲルをセライトパッドでろ過して二層のろ液を得た。有機層を分離し、水層をジエチルエーテル (Et_2O) で抽出した。合わせた有機抽出物をかん水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下にろ過及び濃縮を行い、目的物を黄色固体として得た (706 mg, 3.5 mmol, 47% 収率)。

20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.58 (2H, s), 7.20 (1 H, s), 2.55 (3H, s), 2.39 (6H, s), 1.17 (9H, s)。

【0118】

[合成例2：トリアゾリウム塩の合成]

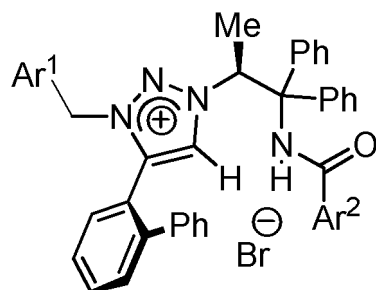
30

合成例2-1：トリアゾリウム塩1a・Brの合成

トリアゾリウム塩1a・Br：

【0119】

【化24】



40

$Ar^1 = 4-OMeC_6H_4$

$Ar^2 = 3,5-CF_3C_6H_3$

【0120】

[式中、4 - $OMeC_6H_4$ は4 - メトキシフェニル基を示す。3,5 - $CF_3C_6H_3$ は3,5 - ジ(トリフルオロメチル)フェニル基を示す。以下同様である。]

を、既報 (J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.) に記載の合成方法に準じて (原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で) 合成した。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.4 (1H, brs), 9.88 (1H, brs), 8.77 (2H, s), 7.95-7.89 (4H, m), 7.71 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.53-7.50 (2H, m), 7.39 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.25 (3H, m), 7.11-7.08 (3H, m), 7.03 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.94-6.85 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 1.64 (3H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 165.0, 160.8, 142.9, 140.4, 139.2, 138.7, 135.8, 134.5, 132.7, 132.6, 131.7, 131.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz), 131.4, 130.6, 129.7, 129.4, 128.9, 128.8, 128.8, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 127.6, 127.2, 125.2, 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 277$ Hz), 121.8, 120.3, 114.6, 69.9, 65.7, 55.5, 54.9, 15.7; ^{19}F NMR -62.3 ppm; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 791.2815. Found 791.2806.

10

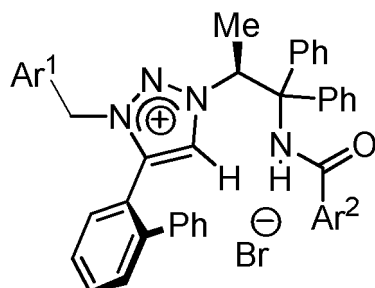
【 0 1 2 1 】

合成例2 - 2 : トリアゾリウム塩1b・Brの合成

トリアゾリウム塩1b・Br :

【 0 1 2 2 】

【 化 2 5 】

Ar¹ = PhAr² = 3,5-CF₃C₆H₃

20

【 0 1 2 3 】

を、既報 (J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.) に記載の合成方法に準じて (原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で) 合成した。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.47 (1H, s), 8.27 (2H, s), 8.08 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.43 (1H, td, $J = 7.3, 1.4$ Hz), 7.39-7.32 (5H, m), 7.28-7.24 (3H, m), 7.19-7.17 (3H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 6.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.79 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.54 (1H, s), 1.30 (3H, d, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 162.7, 146.0, 141.7, 140.4, 139.3, 136.6, 134.5, 132.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz), 130.3, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 127.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 127.2, 125.4 (sept, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 123.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 122.3, 68.4, 63.0, 15.9, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; ^{19}F NMR -62.8 ppm; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 671.2240. Found 671.2233.

40

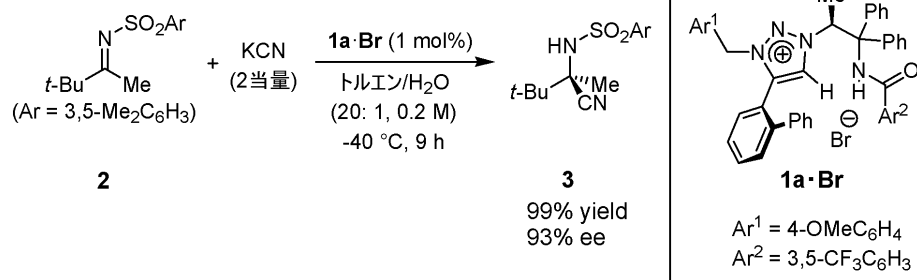
【 0 1 2 4 】

[実施例1 : ケトイミン誘導体の不斉シアノ化]

実施例1 - 1

【 0 1 2 5 】

【化 2 6】



10

【0 1 2 6】

試験管に合成例1で得たケトイミン誘導体2 (267 mg, 1 mmol) 及び合成例2-1で得たトリアゾリウム塩1a·Br (0.01 mmol, 8.7 mg) を入れ、トルエン (5 mL) に溶解させ、-40 に冷却した。続いて、シアン化カリウム (130 mg, 2 mmol) と水 (250 μ L) とを順次投入した後、-40 のまま9時間激しく攪拌した。水 (10 mL) を入れ、分液漏斗に移した後、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。乾燥後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル (EtOAc) = 4: 1) で精製し、生成物3を得た (274 mg, 0.93 mmol, 99 %収率, 93 %エナンチオ選択率)。この結果は、後述の表1のentry 2に相当する。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (2H, s), 7.23 (1H, s), 4.85 (1H, brs), 2.39 (6H, s), 1.59 (3H, s), 1.08 (9H, s)。

20

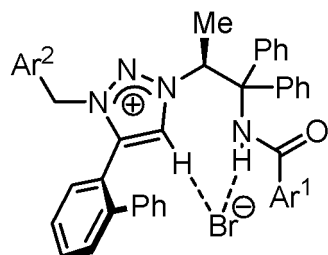
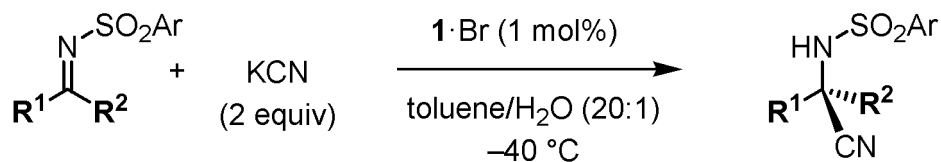
【0 1 2 7】

実施例1-2

基質化合物として種々の化合物を用い、触媒として合成例2-1~2-2で得たいずれかのトリアゾリウム塩を用いたこと以外は上記実施例1-1と同様の処理を行った。その結果、以下の表1に示す置換基を有する光学活性化合物が得られたことを確認した。結果を表1に示す。

【0 1 2 8】

【表 1】

**1a** ($\text{Ar}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$)**1b** ($\text{Ar}^2 = \text{Ph}$) $(\text{Ar}^1 = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)$

entry	R^1	R^2	Ar	1	% yield	% ee
1	c-Hex	Me	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1a	99	95
2	t-Bu	Me	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1a	99	93
3		Me	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	93	96
4		Me	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	90	96
5	Et	Me	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	94	82
6	c-Hex	Et	3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	99	95
7	Ph	Me	2,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	95	71
8	2- MeC_6H_4	Me	2,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	1b	99	79

c-Hex: シクロヘキシル基

2- MeC_6H_4 : 2-メチルフェニル基3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$: 3,5-ジメチルフェニル基

【 0 1 2 9 】

entry 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.54 (2H, s), 7.22 (1H, s), 4.85 (1H, brs), 2.39 (6H, s), 1.93-1.81 (4H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.60-1.56 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.29-1.04 (5H, m)。

entry 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (2H, s), 7.23 (1H, s), 4.98 (1H, brs), 2.39 (6H, s), 1.68-1.61 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.56-1.50 (1H, m), 1.39-1.25 (3H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)。

entry 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (2H, s), 7.22 (1H, s), 4.86 (1H, brs),

10

20

30

40

50

2.39 (6H, s), 2.09 (3H, br), 1.74-1.61 (12H, m), 1.56 (3H, s)。

entry 5: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (2H, s), 7.23 (1H, s), 4.89 (1H, brs), 2.40 (6H, s), 1.93 (1H, dq, $J = 14.1, 7.3$ Hz), 1.87 (1H, dq, $J = 14.1, 7.3$ Hz), 1.63 (3H, s), 1.06 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)。

entry 6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.56 (2H, s), 7.21 (1H, s), 4.84 (1H, brs), 2.38 (6H, s), 2.06-1.98 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.83-1.76 (5H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.25-1.08 (5H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)。

entry 7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.28-7.24 (2H, m), 7.21 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.19 (1H, brs), 2.60 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.93 (3H, s)。

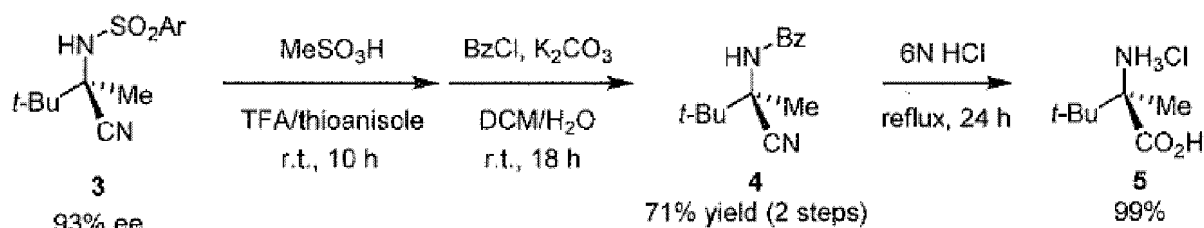
entry 8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.65 (1H, dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz), 7.24-7.21 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz), 5.08 (1H, brs), 2.58 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.14 (3H, s)。

【 0 1 3 0 】

[実施例 2 : ケトイミン誘導体の不斉シアノ化]

【 0 1 3 1 】

【 化 2 7 】



【 0 1 3 2 】

[式中、TFAはトリフルオロ酢酸を示す。BzClは塩化ベンゾイルを示す。DCMはジクロロメタンを示す。]

試験管に実施例1-1で得た化合物3 (29.4 mg, 0.1 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.9 mL)、チオアニソール (0.1 mL) 及びメタンスルホン酸 (10 μL) を投入し、室温で10時間攪拌した。反応後、エバポレーターで濃縮し、粗生成物が入った試験管にジクロロメタン (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及び炭酸カリウム (55.3 mg, 0.4 mmol) を投入し、塩化ベンゾイル (20 μL , 0.15 mmol) を滴下した。室温で18時間攪拌した後、水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。乾燥後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル (EtOAc) = 4: 1) で精製し、生成物4を得た (16.4 mg, 0.071 mmol)。

【 0 1 3 3 】

ナスフラスコに得られた化合物4 (16.4 mg, 0.071 mmol) 及び6 N塩酸 (1 mL) を入れ、還流管を接続し、120 のオイルバスで24時間加熱した。室温まで冷却した後、ジエチルエーテル (5 mL \times 2) を用いて分液し、有機化合物を水相から除去した。その後、水溶液をエバポレーターで濃縮し、生成物5を得た (12.9 mg, 0.071 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 1.53 (3H, s), 1.08 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) 74.8, 67.4, 36.0, 25.4, 18.5; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$) 146.1175. Found 146.1176.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/069888
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C303/40(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07C253/30(2006.01)i, C07C255/24(2006.01)i, C07C311/19(2006.01)i, C07D249/06(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C303/40, B01J31/02, C07C253/30, C07C255/24, C07C311/19, C07D249/06, C07B53/00, C07B61/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OHMATSU, K. et al, Catalytic asymmetric Mannich-type reactions of α -cyano α -sulfonyl carbanions, Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), Vol.48, No.64, 2012, p.7913-7915, ISSN: 1359-7345	1-18
A	WANG, H. et al, Solvent-controlled asymmetric Strecker reaction: stereoselective synthesis of α -trifluoromethylated α -amino acids, Organic Letters, 2006, Vol.8, No.7, p.1379-1381, ISSN: 1523-7060	1-18
A	VACHAL, P. et al, Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction, Journal of the American Chemical Society, 2002, Vol.124, No.34, p.10012-10014, ISSN: 0002-7863	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 September 2016 (27.09.16)		Date of mailing of the international search report 04 October 2016 (04.10.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/069888

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HUANG,X. et al, Asymmetric Strecker reaction of keto imines catalyzed by a novel chiral bifunctional N,N'-dioxide, <i>Advanced Synthesis & Catalysis</i> , 2006, Vol.348, No.18, p.2579-2584, ISSN: 1615-4150	1-18
A	OHMATSU,K. et al, Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles, <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 2011, Vol.133, No.5, p.1307-1309, ISSN: 0002-7863	1-18
A	JP 2012-82155 A (Nagoya University), 26 April 2012 (26.04.2012), (Family: none)	1-18

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 6 9 8 8 8	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C303/40(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07C253/30(2006.01)i, C07C255/24(2006.01)i, C07C311/19(2006.01)i, C07D249/06(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C303/40, B01J31/02, C07C253/30, C07C255/24, C07C311/19, C07D249/06, C07B53/00, C07B61/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	OHMATSU, K. et al, Catalytic asymmetric Mannich-type reactions of α -cyano α -sulfonyl carbanions, Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), Vol. 48, No. 64, 2012, p. 7913-7915, ISSN: 1359-7345	1-18	
A	WANG, H. et al, Solvent-controlled asymmetric Strecker reaction: stereoselective synthesis of α -trifluoromethylated α -amino acids, Organic Letters, 2006, Vol. 8, No. 7, p. 1379-1381, ISSN: 1523-7060	1-18	
☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☞ パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 27.09.2016		国際調査報告の発送日 04.10.2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 早川 裕之	4H 6118
		電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2016/069888
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	VACHAL, P. et al, Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction, Journal of the American Chemical Society, 2002, Vol.124, No.34, p.10012-10014, ISSN: 0002-7863	1-18
A	HUANG, X. et al, Asymmetric Strecker reaction of keto imines catalyzed by a novel chiral bifunctional N,N'-dioxide, Advanced Synthesis & Catalysis, 2006, Vol.348, No.18, p.2579-2584, ISSN: 1615-4150	1-18
A	OHMATSU, K. et al, Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles, Journal of the American Chemical Society, 2011, Vol.133, No.5, p.1307-1309, ISSN: 0002-7863	1-18
A	JP 2012-82155 A (国立大学法人名古屋大学) 2012.04.26, (ファミリーなし)	1-18

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 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

【要約の続き】

で、光学活性 四置換 アミノニトリル誘導体又はその合成のための中間体を、簡便に、収率及び立体選択性よく得ることができる。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。