

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3634207号
(P3634207)

(45) 発行日 平成17年3月30日(2005.3.30)

(24) 登録日 平成17年1月7日(2005.1.7)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 C 253/08

C O 7 C 253/08

C O 7 B 53/00

C O 7 B 53/00

B

C O 7 C 227/18

C O 7 C 227/18

C O 7 C 229/08

C O 7 C 229/08

C O 7 C 255/24

C O 7 C 255/24

請求項の数 6 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-261210
 (22) 出願日 平成11年9月14日(1999.9.14)
 (65) 公開番号 特開2001-89434(P2001-89434A)
 (43) 公開日 平成13年4月3日(2001.4.3)
 審査請求日 平成11年9月14日(1999.9.14)

特許法第30条第1項適用 平成11年3月15日 社
 団法人日本化学会発行の日本化学会第76春季年会19
 99年講演予稿集11 講演番号1C1 13に発表

(73) 特許権者 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
 (74) 代理人 100093230
 弁理士 西澤 利夫
 (72) 発明者 小林 修
 東京都千代田区猿樂町1-6-6-702
 (72) 発明者 石谷 暖郎
 東京都豊島区南池袋1-16-4-208

審査官 穴吹 智子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な α -アミノニトリル並びに α -アミノ酸類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルデヒド化合物とアミン化合物並びにシアン化水素とを、ジルコニウムアルコキシドと光学活性なピナフトール化合物とを混合することにより得られるキラルジルコニウム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 -アミノニトリルの製造方法。

【請求項2】

光学活性なピナフトール化合物が、3,3-ジブプロモ-1,1-ビ-2-ナフトールと6,6-ジブプロモ-1,1-ビ-2-ナフトールの少なくとも1種である請求項1の製造方法。

【請求項3】

イミダゾール化合物の共存在下に反応させる請求項1または2の製造方法。

【請求項4】

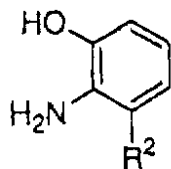
請求項1ないし3のいずれかの製造方法であって、次式



(式中の R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

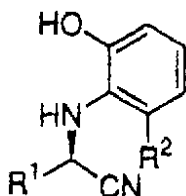
で表されるアルデヒド化合物と、次式

【化1】



(式中の R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表されるアミン化合物と、シアン化水素とを反応させて次式

【化2】

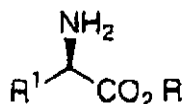


(式中の R^1 および R^2 は前記のものを示す)で表される光学活性な α -アミノニトリルを生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノニトリルの製造方法。

【請求項5】

請求項4の方法により得られた α -アミノニトリルのシアノ基をエステル基に変換し、次いで酸化分解反応させて次式

【化3】

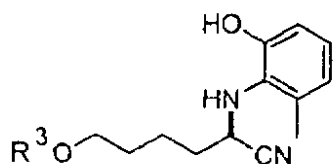


(式中の R および R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表される光学活性な α -アミノ酸エステルを生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ酸エステルの製造方法。

【請求項6】

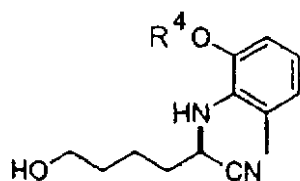
請求項4の方法により得られた α -アミノニトリルとしての次式

【化4】



(式中の R^3 は保護基を示す)の化合物の脱保護基とフェノール性ヒドロキシル基の保護の反応によって次式

【化5】



(式中の R^4 は保護基を示す)で表わされる化合物を生成させ、次いで環化とエステル化反応とによって次式

10

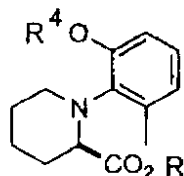
20

30

40

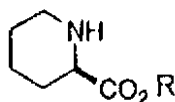
50

【化6】



(式中のR⁴は前記のものを、またRは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)
 のエステル化合物を生成させ、さらに酸化分解することを特徴とする、次式

【化7】



(式中のRは前記のものを示す)
 で表されるピペコリン酸エステルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、光学活性な α -アミノニトリル並びに α -アミノ酸類の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、高収率で、高い立体選択性をもって光学活性な α -アミノニトリルを合成し、次いで光学活性な α -アミノ酸類を合成することのできる新しい製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】

各種の α -アミノ酸並びにその合成中間体等としての α -アミノニトリルは、医薬品、農薬、化粧品、その他多様な化成品や機能性高分子等の分野において有用な物質である。

【0003】

これらの有用物質の合成に関し、最近、 α -アミノニトリルを触媒的に不斉合成する方法がいくつか報告されている。

しかしながら、これらの従来報告されている不斉合成法では、いずれも単離、精製したイミンを用いることから、不安定な脂肪族アルデヒド等由来のイミンに対しては適用限界があり、しかもほとんどの場合、不斉収率が低いという問題があった。

【0004】

このため、この出願の発明においては、以上のとおりの従来の不斉合成の問題点を解消し、イミンを経由することなしに、不安定なアルデヒド等を出発物質とする場合であっても、高い不斉収率で、光学活性な α -アミノニトリル、さらには光学活性な α -アミノ酸類を合成することのできる新しい方法を提供することを課題としている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

この出願の発明は、上記のとおり課題を解決するものとして、第1には、アルデヒド化合物とアミノ化合物並びにシアン化水素とを、ジルコニウムアルコキシドと光学活性なピナフトール化合物とを混合することにより得られるキラルジルコニウム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 -アミノニトリルの製造方法を提供する。

【0006】

また、この出願の発明は、第2には、光学活性なピナフトール化合物が、3,3-ジブロモ-1,1-ピ-2-ナフトールと6,6-ジブロモ-1,1-ピ-2-ナフトールの少くとも1種である前記の製造方法を、第3には、イミダゾール化合物の共存下に反応させる製造方法を提供する。

【0007】

10

20

30

40

50

そして、この出願の発明は、第 4 には、前記第 1 ないし第 3 のいずれかの発明の製造方法であって、次式

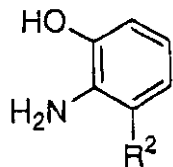


(式中の R^1 は、置換基を有してもよい炭化水素基を示す)

で表されるアルデヒド化合物と、次式

【0008】

【化 8】



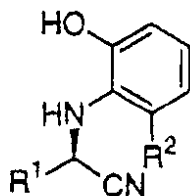
10

【0009】

(式中の R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表されるアミン化合物と、シアン化水素とを反応させて次式

【0010】

【化 9】



20

【0011】

(式中の R^1 および R^2 は前記のものを示す)

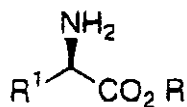
で表される光学活性な α -アミノニトリルを製造する方法を提供する。

【0012】

また、この出願の発明は、第 5 には、前記第 4 の発明の方法に続いて、この方法により得られた α -アミノニトリルのシアノ基をエステル基に変換し、次いで酸化分解反応させて次式

【0013】

【化 10】



40

【0014】

(式中の R および R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされる光学活性な α -アミノ酸エステルを生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ酸エステルの製造方法を提供する。

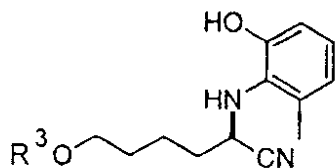
【0015】

50

第 6 には、この出願の発明は、前記第 4 の発明の方法に続いて、この方法により得られた
- アミノニトリルとしての次式

【 0 0 1 6 】

【 化 1 1 】



10

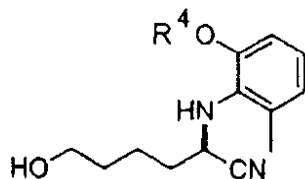
【 0 0 1 7 】

(式中の R³ は保護基を示す)

の化合物の脱保護基とフェノール性ヒドロキシ基の保護の反応によって次式

【 0 0 1 8 】

【 化 1 2 】



20

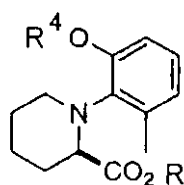
【 0 0 1 9 】

(式中の R⁴ は保護基を示す)

で表わされる化合物を生成させ、次いで環化とエステル化反応とによって次式

【 0 0 2 0 】

【 化 1 3 】



30

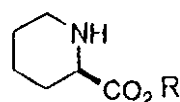
【 0 0 2 1 】

(式中の R⁴ は前記のものを、また、R は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す 40)

のエステル化合物を生成させ、さらに酸化分解することを特徴とする、次式

【 0 0 2 2 】

【 化 1 4 】



50

【 0 0 2 3 】

(式中の R は前記のものを示す)

で表わされるピペコリン酸エステルの製造方法を提供する。

以上のとおりのこの出願の発明は、古くから知られている S t r e c k e r 合成法の新しい展開を可能とするものである。すなわち、S t r e c k e r 合成法は、アンモニア、アルデヒド、シアン化水素の主成分縮合による - アミノニトリルの合成を中核とする合成アミノ酸の製造方法であるが、この方法を、不斉合成として発展させることは未踏の課題となっていた。この出願の発明者は、このような状況において、トリアルキルスズシアニドをシアノ源とする不斉 S t r e c k e r 型反応をすでに提案している。そして、この出願の発明においては、シアン化水素をシアノ源とする不斉合成による - アミノニトリル

10

【 0 0 2 4 】

従来のようなイミンを経由することなしに、アルデヒド化合物、アミン化合物、そしてシアン化水素とから直接的に高い収率で - アミノニトリルの不斉合成を実現しているのである。

【 0 0 2 5 】

また、このことによって、高い収率での光学活性な - アミノ酸類の製造も可能としている。

【 0 0 2 6 】

【 発明の実施の形態 】

上記のとおりの特徴を有するこの出願の発明について、以下にその実施の形態を説明する。

20

【 0 0 2 7 】

基本的には、この出願の発明においては、出発物質としての

(I) アルデヒド化合物、

(I I) アミン化合物、

(I I I) シアン化水素 (H C N)

を、液相において、

(I V) キラルジルコニウム触媒

の存在下に反応させて - アミノニトリルを不斉合成する。

30

【 0 0 2 8 】

出発物質としてのアルデヒド化合物 (I) 並びにアミン化合物 (I I) は、脂肪族、脂環族、芳香族、芳香脂肪族、あるいは複素環の各種構造のアルデヒド、そして各種の構造アミンであってよい。従来のイミンを経由する - アミノニトリルの不斉合成では適用が困難であるとされていた脂肪族アルデヒド等の不安定な物質であっても、この発明の方法が良好に適用されることになる。

【 0 0 2 9 】

アルデヒド化合物 (I) においては、アルデヒド基 (- C H O) は、C H ₂ - 、C H - 、そしてC - の、第 1 級、第 2 級さらには第 3 級の炭素原子のいずれに結合していてもよい。また、アミン化合物 (I I) は、N H ₂ - 、N H のアミノ基をもつ第 1 級アミンあるいは第 2 級アミンのいずれであってもよい。ただ、このアミン化合物 (I I) については、第 1 級アミン (- N H ₂) 化合物を用いるのが好適である。

40

【 0 0 3 0 】

触媒としてのキラルジルコニウム触媒 (I V) は、この発明においては、次式のジルコニウムアルコキシド；



(R は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

と、光学活性なビナフトール化合物とを混合することにより得られたものとする。ジルコニウムアルコキシドの前記アルコキシ基 (- O R) を構成する炭化水素については、脂肪族、脂環族、芳香族等の各種のものであってよいが、より実際的には脂肪族炭化水素基、

50

たとえばアルキル基が好適なものとして挙げられる、なかでも、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*iso*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の低級アルキル基が適当である。

【0031】

前記のとおりジルコニウムアルコキシド： $Zr(OR)_4$ を構成する4個のアルコキシド基(-OR)は同一のものであってもよいし、相違していてもよい。

【0032】

ジルコニウムアルコキシドと混合する光学活性なピナフトール化合物は、ナフタレン環に適宜な置換基を有していてもよく、また、複数種の光学活性なピナフトール化合物が混合に用いられてもよい。置換基としては、塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ置換アルキル基等の各種であってよい。より好適には、二つのナフタレン環の対称位置に同じ置換基をもつピナフトール化合物が例示される。たとえば、具体例として、光学活性な3,3'-ジプロモ-1,1'-ビ-2-ナフトール、光学活性な6,6'-ジプロモ-1,1'-ビ-2-ナフトールが示される。

10

【0033】

反応に際しては、ジルコニウムアルコキシドとピナフトール化合物をあらかじめ混合した状態で反応系に添加してもよいし、あるいは、反応系において混合するようにしてもよい。

20

【0034】

また、以上のような、この発明のキラルジルコニウム触媒(IV)を用いての不斉合成においては、反応系に、含窒素化合物、より好ましくは、第3級アミノ基を構成する含窒素化合物、たとえば*N*-アルキル置換イミダゾール化合物等を共存させることが考慮される。前記触媒による反応性がより向上することになる。

【0035】

-アミノニトリルを不斉合成するこの発明の方法には、適宜な反応溶媒を用いることができる。たとえば、ハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、DMF、DMSO等である。

【0036】

不斉合成のための出発物質や触媒の使用割合については特に限定的ではないが、一般的には、出発物質については、モル比として、アルデヒド化合物(I)/アミン化合物(II)/HCN(III)が、1/0.1~10/0.1~10程度の割合が考慮される。また、前記のキラルジルコニウム触媒(IV)としては、ジルコニウムアルコキシド1~20mol%、ピナフトール1~50mol%の割合が、さらに、含窒素化合物については、40mol%以下の割合が考慮される。

30

【0037】

一般的に、この発明の-アミノニトリル不斉合成反応では、反応温度は、-70~30の範囲が、また反応圧力は、減圧下でもよいし、常圧~2気圧程度でもよい。

【0038】

シアン化水素の毒性を考慮すると、反応はより低温の条件で行うか、シアン化水素の吸収溶解性に優れた溶媒を用いて行うか、アルゴン、窒素等の不活性ガス加圧下において行うこと等が考慮されてよい。出発物質のシアン化水素(HCN)は、ガスとして供給してもよいし、反応系の液相中において発生させるようにしてもよい。

40

【0039】

この出願の発明によって、たとえば、前記のとおり、アルデヒド化合物 R^1-CHO と、2-ヒドロキシ-6-R²-置換-アニリンとHCNとの反応によって、光学活性な-(*N*-アリーール置換アミノ)-ニトリル化合物が高い収率で得られることになる。

【0040】

このような-アミノニトリルは、そのシアノ基の分解反応やエステル化反応等によってカルボキシル基やエステル基等の誘導基に変換することで選択的に光学活性な-アミノ

50

酸類の生成を可能とする。

【0041】

これらの光学活性な α -アミノ酸類のある種のもは、生理活性や生物活性を有するものとして重要なものであって、また、前記のとおり、ピペコリン酸 (P i p e c o l i c A c i d) の選択的な合成もこの発明によって可能となる。

【0042】

そこで、以下に実施例を示し、さらに詳しく発明に実施の形態について説明する。

【0043】

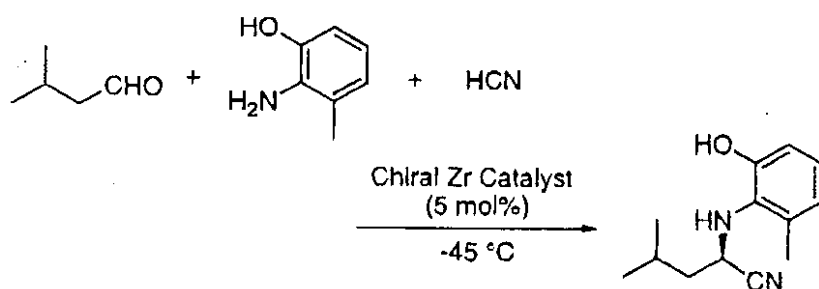
【実施例】

<実施例1>

次の反応式

【0044】

【化15】



【0045】

に従って、光学活性な α -アミノニトリルとして、1-(2-ヒドロキシ-6-メチル)アミノ-3-メチルブタン-1-カルボニトリルを合成した。

< A > すなわち、まず、2当量の $\text{Zr}(\text{O}-t\text{Bu})_4$ 、2当量の (R)-6,6-ジプロモ-1,1-ビ-2-ナフトール ((R)-6-Br-BINOL)、1当量の (R)-3,3-ジプロモ-1,1-ビ-2-ナフトール ((R)-3-Br-BINOL) 並びに3当量の N-メチルイミダゾール (NMI) をトルエン中において混合してキラルジルコニウム触媒を調製した。このキラルジルコニウム触媒 (5 mol%、0.04 M) に、モレキュラーシーブ (4 Å) の存在下、-45 の温度においてイソブチルアルデヒド、2-ヒドロキシ-6-メチルアニリン並びに HCN を添加し、12時間攪拌した。

【0046】

反応は、飽和 NaHCO_3 aq. の添加によって停止させた。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製した。光学純度は、キラルカラムによる HPLC により決定した。

【0047】

その結果、63% 収率、65 ee% で光学活性な 1-(2-ヒドロキシ-6-メチル)アミノ-3-メチルブタン-1-カルボニトリルが得られたことが確認された。

【0048】

< B > 同様の反応を、まず最初に HCN を触媒溶液に添加し、次いでこの触媒溶液をアルデヒドとアミンの混合物に添加する手順によって反応させたところ、収率 49%、79 ee% の結果が得られた。そこで、この手順を採用し、溶媒をトルエンからジクロルメタンに代えて反応させたところ、収率 63%、85 ee% の結果が得られた。選択率の向上が確認された。

【0049】

10

20

30

40

50

さらに、触媒濃度を 0.01 M とし、ジクロロメタンを溶媒とし、モレキュラーシーブを存在させずに上記同様の手順で反応させたところ、収率 99%、94 ee% の極めて高い収率と高い選択率が得られた。

【0050】

以上の結果を表 1 に示した。

【0051】

【表 1】

試験	溶媒	添加	濃度/M	収率%	ee/%
1 ^b	トルエン	MS4A	0.04	63	65
2 ^c	トルエン	MS4A	0.04	49	79
3 ^c	CH ₂ Cl ₂	MS4A	0.04	63	85
4 ^c	CH ₂ Cl ₂	なし	0.01	99	94

b: アルデヒド、アミンおよびHCNを触媒溶液に添加

c: HCNをまず最初に触媒溶液に添加し、次いで触媒溶液をアルデヒドとアミンの混合物に添加。

【0052】

< C > 生成物の同定は、このものが不安定であることから、フェノール性OH基を、20%ヨウ化メチル-アセトン(5ml)とK₂CO₃(200mg)により処理してメトキシ化したものについて行った。

【0053】

以下に、OH基の状態の生成物のHPLCの結果と、同定物性値を示した。

【0054】

【表 2】

1-2-(ヒドロキシ-6-メチル)アミノ-3-メチルブタン-1-カルボニトリル(2a): HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): *t*_R = 8.3 min (major), *t*_R = 10.2 min (minor).

1-(2-メトキシ-6-メチル)アミノ-3-メチルブタン-1-カルボニトリル: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.00 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.95 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 17.8, 22.0, 22.5, 24.9, 43.2, 47.4, 55.8, 109.0, 120.6, 123.3, 123.5, 130.5, 132.8, 152.0. HRMS calcd for C₁₄H₂₀N₂O (M⁺) 232.1576, found 232.1589.

【0055】

< D > なお、キラルジルコニウム触媒については、溶媒除去後のNMR分析等の検討によると、反応過程においては、次式

【0056】

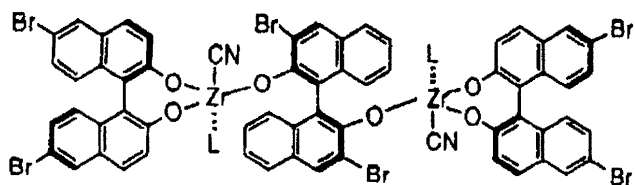
【化 16】

10

20

30

40



L=N-メチルイミダゾール

10

【0057】

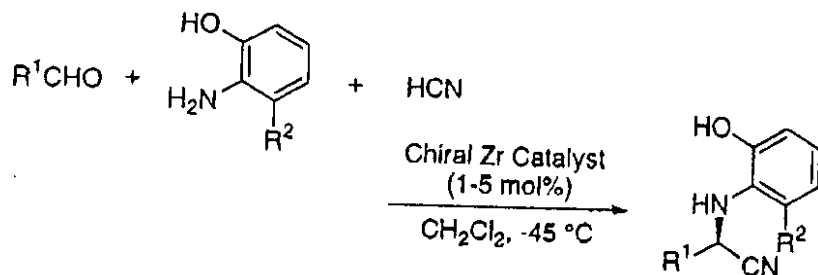
の構造で存在し、この構造でのシアノ基(CN)は、反応のためのシアノ源としては作用していないと考えられる。

<実施例2>

<A>次式

【0058】

【化17】



20

【0059】

に従って、各種のアルデヒド化合物とアミン化合物を用い、キラルジルコニウム触媒の使用量を1~5mol%、溶媒ジクロルメタン、反応温度-45の条件において、実施例1と同様に反応させた。

30

【0060】

表3に示したとおりの高い収率で、かつ高選択性において各種構造のα-アミノニトリルが得られた。

【0061】

【表3】

R ¹	R ²	触媒 /mol	収率%	ee/%
Ph	H	5	80	86
α -Nap	H	5	83	85
Ph(CH ₂) ₂	CH ₃	2.5	85	94
C ₈ H ₁₇	CH ₃	2.5	76	92
C ₈ H ₁₇	CH ₃	1	86	84
C ₈ H ₁₇	CH ₃	2.5	93	91 ^b
C ₈ H ₁₇	CH ₃	2.5	95	91 (S) ^c
ⁱ Bu	CH ₃	5	99	94
ⁱ Bu	CH ₃	2.5	94	91
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₃	2.5	95	94
ⁱ Bu	CH ₃	5	quant	86
ⁱ Bu	CH ₃	2.5	quant	88 ^b

b : Zr(OⁿPr)₄をZr(O^tBu)₄の代わりに使用。

c : (S)-3-Br-BINOLおよび(S)-6-Br-BINOLを使用。

【0062】

また、表2の脚注(b)に示したように、Zr(O^tBu)₄ : ジルコニウム・テトラtert-ブトキシドに代えてZr(OⁿPr)₄ : ジルコニウム・テトラn-プロポキシドを用いて調製したキラルジルコニウム触媒の場合にも、93%および定量的収率で、91ee%および88ee%と高い選択性が得られている。

【0063】

<C>さらにまた、脚注(c)に示したように、光学活性なピナフトールとして、(S)-3-Br-BINOLと(S)-6-Br-BINOLを用いた場合にも、95%収率、91ee%と優れた結果が得られている。

【0064】

<D>表3に示した生成物のHPLCの結果と同定物性値を次に示した。不安定な生成物については実施例1の場合と同様にメトキシ化したものについて同定した。

【0065】

【表4】

10

20

30

2-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-2-フェニルアセトニトリル : HPLC (Daicel Chiralcel OD, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 40.0 min (major), t_R = 49.7 min (minor). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.43 (br, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.72-6.93 (m, 4H), 7.43-7.61 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 50.6, 114.2, 114.9, 118.4, 120.7, 121.5, 127.2, 129.3, 129.5, 133.3, 134.0, 144.5.

2-(2-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルアセトニトリル : $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ = 3.81 (s, 3H), 4.67 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.90-6.95 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.59-7.62 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 49.8, 55.4, 110.0, 111.6, 118.2, 119.6, 121.2, 127.2, 129.2, 129.4, 134.1, 134.5, 147.4. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 238.1107, found 238.1093.

10

【 0 0 6 6 】

【 表 5 】

20

2-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-2- α -ナフチルアセトニトリル : HPLC (Daicel Chiralpak AD, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 28.5 min (minor), t_R = 33.7 min (major). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.43 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.73 (br, 1H), 5.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.82-7.92 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 48.5, 113.3, 114.9, 118.5, 120.4, 121.5, 122.7, 125.2, 126.2, 126.4, 127.3, 128.3, 129.0, 130.1, 130.5, 133.5, 133.9, 144.2.

30

1-(2-メトキシフェニル)アミノ-1- α -ナフチルアセトニトリル : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.96 (s, 3H), 4.92 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 3H), 8.13-8.20 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 48.0, 55.3, 110.0, 111.2, 118.3, 119.5, 121.3, 122.8, 125.2, 126.3, 126.5, 127.3, 128.3, 129.0, 130.2, 130.5, 133.9, 134.7, 147.3. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 288.1263, found 288.1277.

40

【 0 0 6 7 】

【 表 6 】

1-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノ-3-フェニルプロパン-1-カルボニトリル (2b) :
 HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/ⁱPrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 30.7
 min (major), t_R = 34.2 min (minor). ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.18 (s, 3H), 2.19-2.27 (m,
 2H), 2.80-3.01 (m, 2H), 3.79 (br, 1H), 4.14 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 6.64-6.83 (m, 3H), 7.19-
 7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 17.6, 32.9, 35.5, 48.3, 113.4, 120.3, 122.1, 123.7,
 126.2, 128.2, 128.4, 130.9, 130.1, 139.7, 131.3, 139.7, 149.5. HRMS calcd for
 C₁₇H₁₈N₂O (M⁺) 266.1420, found 266.1419.

10

1-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノノナン-1-カルボニトリル : HPLC (Daicel
 Chiralpak AD, hexane/ⁱPrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 10.4 min (major), t_R
 = 13.0 min (minor). ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.89 (t, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20-1.70 (m, 12H),
 1.92 (dt, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.33 (s, 3H), 4.00 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.70-6.93 (m, 3H);
¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.0, 17.7, 22.6, 25.6, 29.0, 29.1, 29.3, 31.7, 34.2, 49.7, 113.4,
 120.4, 123.0, 125.2, 130.6, 134.5, 150.1. HRMS calcd for C₁₇H₂₆N₂O (M⁺) 274.2047,
 found 274.2045.

20

【 0 0 6 8 】

【 表 7 】

2-シクロヘキシル-2-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノアセトニトリル : HPLC (Daicel
 Chiralpak AS, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 10.0 min (major), t_R =
 13.1 min (minor). ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.19-1.45 (m, 5H), 1.67-2.08 (m, 6H), 2.33 (s,
 3H), 3.84 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 6.70-6.92 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 17.7, 25.6,
 25.7, 25.9, 28.6, 29.5, 41.4, 55.3, 113.5, 119.6, 123.0, 125.1, 130.9, 132.3, 149.9.
 HRMS calcd for C₁₅H₂₀N₂O (M⁺) 244.1577, found 244.1577.

30

2,2-ジメチル-1-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノプロパン-1-カルボニトリル :
 HPLC (Daicel Chiralpak AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.2
 min (major), t_R = 16.2 min (minor). ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.21 (s, 9H), 2.31 (s, 3H),
 3.53 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 6.65-6.89 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 17.6, 25.9, 34.8,
 59.8, 113.5, 119.5, 122.0, 124.6, 130.9, 131.9, 149.5. HRMS calcd for C₁₃H₁₈N₂O
 (M⁺) 218.1420, found 218.1419.

40

【 0 0 6 9 】

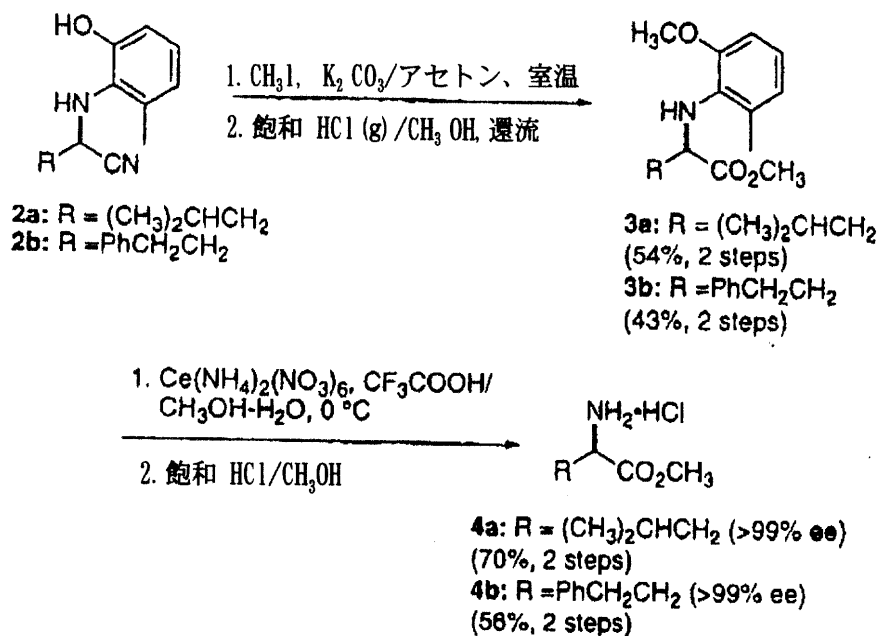
< 実施例 3 >

< A > 次の反応式

【 0 0 7 0 】

【 化 1 8 】

50



10

【 0 0 7 1 】

20

に従って、 - アミノ酸エステル化合物を合成した。

すなわち、まず、実施例 2 と同様にして製造した N - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニル) アミノニトリル (化合物 2 a , 2 b) を CH₃ I , K₂ C O₃ / アセトンによって室温で反応させてフェノール性 OH 基をメトキシ化し、次いで、無水の H C l / メタノールと 6 時間 r e f l u x させてシアノ基のメチルエステル基への変換を行った。これによって、光学活性な N - 置換 - - アミノカルボン酸メチルエステル (化合物 3 a , 3 b) を得た。

【 0 0 7 2 】

各々の化合物の H P L C の結果および同定物性値は次の表 8 のとおりである。

【 0 0 7 3 】

30

【 表 8 】

メチル2-(2-メトキシ-6-メチル)フェニルアミノ-4-メチルペンタノエート(3a) : HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/*i*PrOH = 1000/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.1 (minor), t_R = 11.0 (major). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.95 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.93 (bs, 1H), 4.24 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.68 - 6.82 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 18.2, 22.4, 22.6, 24.8, 43.4, 51.5, 55.6, 57.7, 109.1, 121.0, 123.4, 128.3, 134.8, 150.8, 175.7. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+) 265.1679, found 265.1688.

10

メチル2-(2-メトキシ-6-メチル)フェニルアミノ-4-フェニルブタノエート(3b) : HPLC (Daicel Chiralcel OJ, hexane/*i*PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.1 (minor), t_R = 11.0 (major). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.95 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.93 (bs, 1H), 4.24 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.68 - 6.82 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 18.2, 22 HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+) 313.1679, found 313.1678.

20

【 0 0 7 4 】

< B > 化合物 3 a について、セリウムアンモニウムニトレート (CAN) を用いて酸化分解し、対応する N - f r e e - アミノ酸エステルとしての Leucine メチルエステルを得た。このものの同定物性値は次の表 9 のとおりである。

【 0 0 7 5 】

【 表 9 】

$^1\text{H NMR}$ δ = 0.86-0.95 (m, 6H), 1.40-1.62 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.27 (bs, 2H), 3.52 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ = 21.8, 22.9, 24.7, 43.8, 51.9, 52.7, 176.8. HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 145.1104, found 145.1103.

30

【 0 0 7 6 】

より安定した塩酸塩の化合物 4 a は、0 の温度において HCl / メタノールにより処理することで容易に得られた。化合物 2 a からの収率として 70 % の結果が得られた。

【 0 0 7 7 】

化合物 4 a は、ee 99 % 以上と純粋であって、benzoylation の後の HPLC の結果は次のとおりであった。

40

【 0 0 7 8 】

【 表 10 】

HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/*i*PrOH = 19/1, flow rate 1.0 ml/min); t_R = 19.1 (minor), t_R = 26.7 (major),

50

【 0 0 7 9 】

< C > 同様にして化合物 3 b より、化合物 4 b の β -フェニルアラニンメチルエステルを得た。

同定物性値、HPLCの結果は次のとおりであった。

【 0 0 8 0 】

【表 1 1】

β -フェニルアラニンメチルエステル (4b) (N-フリーアミノエステル) : $^1\text{H NMR } \delta = 1.75$ (br, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.47 (br, 1H), 3.71 (s, 3H), 7.18-7.30 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR } \delta = 31.9, 36.4, 51.9, 53.9, 126.0, 128.39, 128.42, 141.2, 176.4$. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 193.1104, found 193.1102.

The optical purity of 4b was determined by HPLC analysis after benzylation. HPLC (Daicel Chiralcel OD, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate 1.0 ml/min); $t_{\text{R}} = 24.4$ (major), $t_{\text{R}} = 29.1$ (minor),

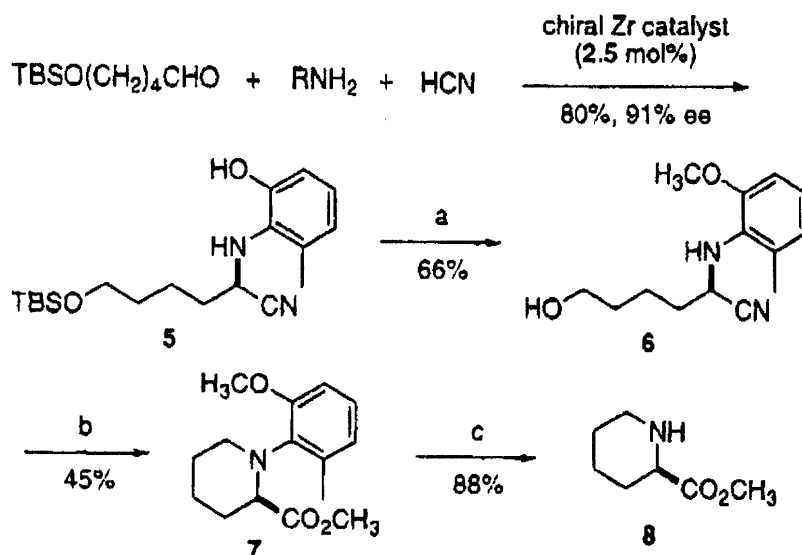
【 0 0 8 1 】

< 実施例 4 >

次の反応式

【 0 0 8 2 】

【化 1 9】



^a1. CH_3I , K_2CO_3 /アセトン、室温; 2. $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$. ^b1. CBr_4 , $\text{PPh}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 2. 飽和 HCl (g)/ CH_3OH , 還流. ^c $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0°C

【 0 0 8 3 】

に従って、D-ピペコリン酸メチルエステルを合成した。

各反応段階での生成物のHPLCの結果、同定物性値は次のとおりである。

【 0 0 8 4 】

【表 1 2】

5-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノペンタン-1-カルボニトリル (5) : HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/iPrOH = 24/1, flow rate = 0.5 ml/min): $t_R = 13.5$ (major), $t_R = 15.3$ (minor). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.00$ (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.59 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.99 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.59-7.28 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = -5.4, 17.7, 18.3, 22.0, 25.9, 31.9, 33.8, 49.4, 62.6, 113.4, 120.3, 122.8, 124.7, 130.8, 132.0, 149.8$. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2^{28}\text{Si}$ (M^+) 362.2391, found 362.2390.

10

5-ヒドロキシ-1-(2-メトキシ-6-ヒドロキシフェニル)アミノペンタンカルボニトリル (6) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.55$ -1.72 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.62 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.82 (s, 3H), 4.12 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.74-7.35 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 17.6, 21.8, 31.7, 33.7, 48.9, 55.7, 61.8, 108.9, 120.2, 123.2, 123.5, 130.5, 132.6, 152.0$.

20

【 0 0 8 5 】

【 表 1 3 】

N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-ピペコリン酸メチルエステル (7) :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.52$ -1.60 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.51 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.19 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.69-6.82 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 18.2, 22.8, 32.2, 33.0, 44.6, 51.7, 55.6, 58.8, 109.0, 121.1, 123.4, 128.4, 134.5, 150.8, 175.0$. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) 263.1522, found 263.1521.

30

ピペコリン酸メチルエステル (8) :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.55$ -1.76 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 4H), 2.97 (br, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.74 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 23.0, 29.7, 32.2, 44.6, 52.1, 52.9, 169.7$.

【 0 0 8 6 】

【 発明の効果 】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、従来のようにイミンを経由することなしに、不安定なアルデヒド等を出発物質とする場合にも、高収率、高立体選択的に - アミノニトリルを、そして - アミノ酸類を不斉合成することが可能となる。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	
C 0 7 D 211/60	C 0 7 D 211/60	
// B 0 1 J 31/22	B 0 1 J 31/22	X
C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(56) 参考文献 特開平 1 1 - 2 5 3 8 1 3 (J P , A)
 特開平 1 1 - 2 5 5 7 3 0 (J P , A)
 特開平 0 3 - 2 4 0 7 6 0 (J P , A)
 特開昭 5 0 - 0 5 9 3 7 7 (J P , A)
 特開平 1 1 - 0 3 3 4 0 7 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

C07C253/08
 C07C255/24
 C07C255/31 ~ 255/32
 C07C227/18
 C07C229/36
 C07D211/60
 B01J 31/22
 C07B 61/00 300
 C07M 7:00