

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年11月1日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/147897 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 209/62 (2006.01) C07C 271/16 (2006.01)
C07C 211/29 (2006.01) C07D 307/52 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01) C07B 51/00 (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 271/14 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061303
- (22) 国際出願日: 2012年4月20日(20.04.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-097568 2011年4月25日(25.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): ルテテ レオポル ンパカ (LUTETE, Leopold Mpaka) [CD/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号住友化学株式会社内 Osaka (JP). 池本

哲哉(IKEMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号住友化学株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 中山 亨, 外(NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).

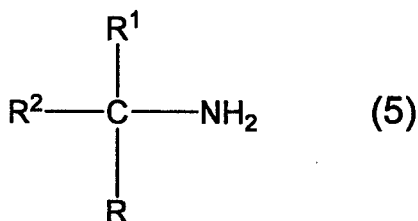
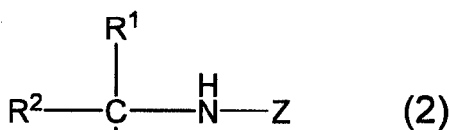
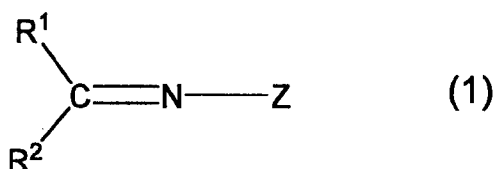
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AMINE COMPOUND

(54) 発明の名称: アミン化合物の製造方法



(57) Abstract: With the method for producing an amine compound (5) according to the present invention, that includes the following steps, it is possible to produce an amine compound regardless of the presence of inorganic salts. Step (1), a step in which R-Mg-X¹ is reacted with X²-Zn-X²; Step (2), a step in which reaction product containing R-ZN-R, an imine compound (1), copper compound and phosphoramidite compound are mixed together to react the R-ZN-R and the imine compound (1); and Step (3), a step in which the N-protected amine compound (2) is deprotected.

(57) 要約: 以下の工程を包含する本発明のアミン化合物(5)の製造方法により、無機塩の存在に影響されずにアミン化合物を製造できる。工程(1): R-Mg-X¹とX²-Zn-X²とを反応させる工程; 工程(2): R-Zn-Rを含む反応生成物、イミン化合物(1)、銅化合物及びホスホルアミダイト化合物を混合することにより、R-Zn-Rとイミン化合物(1)とを反応させる工程; 及び工程(3): N-保護アミン化合物(2)を脱保護する工程。

WO 2012/147897 A1

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 添付公開書類:
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, — 國際調查報告 (條約第 21 條(3))
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

明細書

発明の名称

アミン化合物の製造方法

5

技術分野

本発明は、アミン化合物の製造方法に関する。

背景技術

10 α -フェニルプロピルアミン等のアミン化合物は、医薬、農薬等の製造中間体として有用であることが知られている。

例えば、Journal of the American Chemical Society, 130, 2771-2773 (2008) には、エーテル溶媒中で、グリニア試薬（アルキルマグネシウムクロリド）とジメトキシ亜鉛とを反応させてジアルキル亜鉛と無機塩とを含む固液混合物を得、次いで、前記固液混合物を遠心分離又は濾過して無機塩が除去されたジアルキル亜鉛を得、そして、このジアルキル亜鉛とN-ジフェニルホスフィニックベンズアルジミンとを、触媒としてジホスフィンモノオキシド化合物及び銅化合物の存在下で反応させ、N-保護 α -フェニルプロピルアミンを得る方法が記載されている。

20 上記の方法は、触媒としてジホスフィンモノオキシド化合物及び銅化合物を用いているが、ジホスフィンモノオキシド化合物は無機塩に鋭敏であることが知られている。このため、上記の方法では、ジホスフィンモノオキシド化合物を用いる前に当該無機塩を遠心分離又は濾過により除去している。ジアルキル亜鉛は水が存在すると分解するため、無水状態に保ったまま濾過等を実施する必要があるが、そのための特殊な装置や設備等が必要となる。従って、濾過や遠心分離は行わないことが望ましい。

25 このような状況下、無機塩の存在に影響されずにアミン化合物を製造できる新たな方法が求められていた。

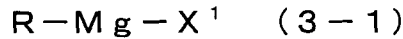
発明の概要

本発明は、無機塩の存在に影響されずにアミン化合物を製造できる方法を提供する。

即ち、本発明は以下の通りである。

[1]

5 工程(1) : 式(3-1) :



(式中、Rは、下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基を表し、X¹は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)で示される化合物(以下、グリニア化合物(3-1)ともいう。)と、式(4-1) :

10 $X^2-Z_n-X^2 \quad (4-1)$

(式中、X²は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はC₁-C₆アルコキシ基を表す。)

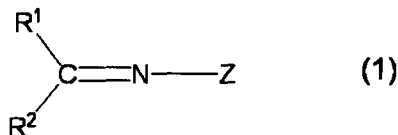
で示される化合物(以下、亜鉛化合物(4-1)ともいう。)とを反応させる工程 ;

工程(2) : 工程(1)で得られた、式(4-2) :

15 $R-Z_n-R \quad (4-2)$

(式中、Rは上記で定義した通りである。)

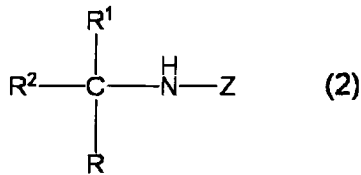
で示される化合物(以下、亜鉛化合物(4-2)ともいう。)を含む反応生成物と、式(1) :



20 (式中、Zは、-COQ¹、-COOQ²又は-SO₂Q³(式中、Q¹、Q²及びQ³はそれぞれ独立に、下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基を表す。)で示される基を表し、R¹は、下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基又は下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい複素環基を表し、R²は、
25 下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基又は水素原子を表す。)

で示される化合物（以下、イミン化合物（1）ともいう。）と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、亜鉛化合物（4-2）とイミン化合物（1）とを反応させる工程；及び

工程（3）：工程（2）で得られた式（2）：

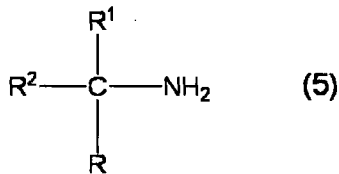


5

（式中、Z、R、R¹、R²、Q¹、Q²及びQ³は上記で定義した通りである。）

で示されるN-保護アミン化合物（以下、N-保護アミン化合物（2）ともいう。）を脱保護する工程；

を包含する、式（5）：



10

（式中、R、R¹、及びR²は上記で定義した通りである。）

で示されるアミン化合物又はその塩（以下、アミン化合物（5）ともいう。）の製造方法；

群P1：ハロゲン原子、C₁-C₁₂アルキル基、C₁-C₁₂アルコキシ基、C₁-C₁₂アルキルチオ基、C₁-C₁₂フッ化アルキル基、C₆-C₁₄アリアル基、ニトロ基、シアノ基、C₁-C₂₀ヒドロカルビルオキシカルボニル基、保護された水酸基及び保護されたアミノ基からなる群；

[2]

工程（1）：グリニア化合物（3-1）と亜鉛化合物（4-1）とを反応させる工程；及び

工程（2）：工程（1）で得られた、亜鉛化合物（4-2）を含む反応生成物と、イミン化合物（1）と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、亜鉛化合物（4-2）とイミン化合物（1）とを反応させる工程；

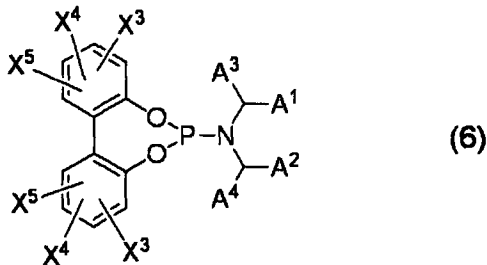
を包含する、N-保護アミン化合物（2）の製造方法；

20

群P 1：ハロゲン原子、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基、 C_6-C_{14} アリール基、ニトロ基、シアノ基、 C_1-C_{20} ヒドロカルビルオキシカルボニル基、保護された水酸基及び保護されたアミノ基からなる群；

5 [3] 工程(1)が、鎖状エーテル溶媒の存在下で行われる、上記[1]または[2]記載の製造方法；

[4] ホスホルアミダイト化合物が、式(6)：



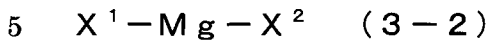
(式中、 X^3 、 X^4 及び X^5 はそれぞれ独立に、水素原子、 C_1-C_{12} アルキル基、
 10 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基又は下記群P 2から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基を表すか、あるいは X^3 、 X^4 及び X^5 のうち隣接する2つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成し、 A^1 及び A^2
 15 はそれぞれ独立に、水素原子又は C_1-C_{12} アルキル基を表すか、あるいは A^1 と A^2 とが一緒になって、それらが結合する炭素原子および当該炭素原子が結合する窒素原子と共に、5員～9員の含有窒素複素環を形成し、 A^3 及び A^4 はそれぞれ独立に、水素原子、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基、保護されたアミノ基又は
 20 下記群P 3から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基を表す。但し、 A^1 と A^3 とは互いに異なる基を表し、 A^2 と A^4 とは互いに異なる基を表す。)

で示される化合物(以下、ホスホルアミダイト化合物(6)ともいう。)である、上記[1]又は[2]記載の製造方法；

群P 2： C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基及びフェニル基からなる群。
 25

群 P 3 : C₁-C₁₂アルキル基、C₁-C₁₂アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁-C₁₂フッ化アルキル基、保護された水酸基、保護されたアミノ基及びフェニル基からなる群；

[5] 工程 (1) の反応生成物が、亜鉛化合物 (4-2) 及び式 (3-2) :



(式中、X¹及びX²は、上記 [1] で定義した通りである。)

で示される化合物 (以下、マグネシウム化合物 (3-2) ともいう。) を含む、上記 [1] 又は [2] 記載の製造方法；

[6] 工程 (2) が、1, 4-ジオキサンの存在下で行われる、上記 [1] 又は
10 [2] 記載の製造方法；

[7] Rが、C₁-C₆アルキル基であり、かつX¹が、塩素原子又は臭素原子である、上記 [1] 又は [2] 記載の製造方法；

[8] X²が、塩素原子である、上記 [1] または [2] 記載の製造方法；

[9] Zが、-COOQ² (式中、Q²はC₁-C₆アルキル基である。) で示され
15 る基、上記 [1] 又は [2] 記載の製造方法；

[10] 銅化合物が、臭化銅である、上記 [1] 又は [2] 記載の製造方法；

[11] X³、X⁴及びX⁵はそれぞれ独立に、水素原子又はC₁-C₆アルキル基であるか、あるいはX³、X⁴及びX⁵のうち隣接する2つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成し、

20 A¹及びA²はそれぞれ独立に、C₁-C₆アルキル基であり、かつ

A³及びA⁴はそれぞれ独立に、前記群 P 3 から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基である、上記 [1] 又は [2] 記載の製造方法；
等に関する。

25 発明を実施するための態様

以下、本発明について詳細に説明する。

本出願において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

本出願において、「 C_1-C_{20} 炭化水素基」とは、「 C_1-C_{20} アルキル基」、「 C_2-C_{20} アルケニル基」、「 C_2-C_{20} アルキニル基」、「 C_3-C_{20} シクロアルキル基」、「 C_4-C_{20} シクロアルケニル基」又は「 C_6-C_{20} アリアル基」を意味する。

5 本出願において、「 C_1-C_{20} アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~20のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、10 ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、エイコシルが挙げられる。中でも、 C_1-C_{12} アルキル、特に C_1-C_6 アルキルが好ましい。

本出願において、「 C_1-C_{12} アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~12のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、15 ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルが挙げられる。中でも、 C_1-C_6 アルキルが好ましい。

20 本出願において中、「 C_1-C_6 アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~6のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、25 ルが挙げられる。

本出願において、「 C_1-C_4 アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~4のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルが挙げられる。

本出願において、「 C_2-C_{20} アルケニル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数 2~20のアルケニルを意味し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、
5 4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、1-ノネニル、1-デセニル、1-ウンデセニル、1-ドデセニル、1-トリデセニル、1-エイコセニルが挙げられる。中でも、 C_2-C_{12} アルケニル、特に C_2-C_6 アルケニルが好ましい。

本出願において、「 C_2-C_{20} アルキニル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数
10 2~20のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、1-ノニニル、1-デシニル、1-ウンデシニル、1-ドデシニル、1-トリデシ
15 ニル、1-エイコシニルが挙げられる。中でも、 C_2-C_{12} アルキニル、特に C_2-C_6 アルキニルが好ましい。

本出願において、「 C_3-C_{20} シクロアルキル」とは、炭素原子数3~20の環状アルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、
20 シクロウンデシル、シクロドデシル、シクロトリデシル、シクロエイコシルが挙げられる。中でも、 C_3-C_{12} シクロアルキル、特に C_3-C_8 シクロアルキルが好ましい。

本出願において、「 C_4-C_{20} シクロアルケニル」とは、炭素原子数4~20の環状アルケニルを意味し、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、2-シクロオクテン-1-イル、2-シクロノネン-1-イル、2-シクロデセン-1-イル、2-シクロドデセン-1-イル、2-シクロエイコセン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルが挙

げられる。中でも、 C_4-C_{12} シクロアルケニル、特に C_4-C_8 シクロアルケニルが好ましい。

本出願において、「 C_3-C_{20} シクロアルキル」及び「 C_4-C_{20} シクロアルケニル」は、ベンゼン環と縮合してもよい。このような基としては、例えば1, 2-ジヒドロナフタレン-1-イル、1, 2-ジヒドロナフタレン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、フルオレン-9-イル、インデン-1-イルが挙げられる。

本出願において、「 C_6-C_{20} アリール基」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭素原子数6～20の炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、フェナントリル基、アントリル基、アセナフチル基、ナフタセニル基、ビフェニル基が挙げられる。中でも、 C_6-C_{14} アリール基、特に C_6-C_{10} アリール基が好ましい。

本出願において、「 C_6-C_{14} アリール基」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭素原子数6～14の炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、フェナントリル基、アントリル基、アセナフチル基、ビフェニル基が挙げられる。中でも、 C_6-C_{10} アリール基が好ましい。

本出願において、「 C_6-C_{10} アリール基」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭素原子数6～10の炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられる。中でも、フェニル基が好ましい。

本出願において、「 C_7-C_{14} アラルキル」とは、上記「 C_6-C_{10} アリール基」で置換された上記「 C_1-C_4 アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルが挙げられる。

本出願において、「複素環基」とは、「芳香族複素環基」又は「非芳香族複素環基」を意味する。

本出願において、「芳香族複素環基」とは、環構成原子として炭素原子に加えて、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至4個含有する、芳香族性を示す単環式又は多環式（縮合）複素環基を意味する。

本出願において、「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、フリル基、チエ
5 ニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピロリル
基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾ
リル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基（1, 2, 4-オキサジアゾリ
ル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基）、チアジアゾリル基（1, 2, 4-チア
10 ジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基）、トリアゾリル基（1, 2, 4-
トリアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基）、テトラゾリル基、トリアジニル
基が挙げられる。中でも、5又は6員の単環式芳香族複素環基が好ましい。

本出願において、「縮合芳香族複素環基」とは、上記の単環式芳香族複素環基が、
単環式芳香族環基（好ましくは、フェニル基又は単環式芳香族複素環基）と縮合し
15 た環基を意味し、例えば、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサ
リル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイ
ソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンズイミダ
ゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジ
ル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、チエノピリジル基、ピロロピラ
20 ジニル基、ピラゾロピラジニル基、イミダゾピラジニル基、チエノピラジニル基、
ピロロピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、イミダゾピリミジニル基、チエ
ノピリミジニル基、ピラゾロチエニル基が挙げられる。

本出願において、「非芳香族複素環基」とは、環構成原子として炭素原子に加えて、
酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至4個含有す
る、芳香族性を示す単環式又は多環式（縮合）非複素環基を意味する。

本出願において、「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、アゼチジニル
25 基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピ
ペラジニル基、ヘキサメチレンイミニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル
基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、イミダゾリニル基、
ジオキソリル基、ジオキソラニル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、ピラニル基、

テトラヒドロピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラ
ヒドロフリル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、テトラヒドロピリミジニル
基、ジヒドロトリアゾリル基、テトラヒドロトリアゾリル基（例えば、2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基）が挙げられる。

5 中でも、5又は6員の単環式非芳香族複素環基が好ましい。

本出願において、「縮合非芳香族複素環基」とは、上記の単環式非芳香族複素環
基が、単環式芳香族環基（好ましくは、フェニル基又は単環式芳香族複素環基）と
縮合した環基、又は該環基の部分飽和により得られる環基を意味し、例えば、ジヒ
10 ドロインドリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒ
ドロベンゾチオフェニル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾジオ
キセピニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、クロメニル基、ジヒドロクロメニ
ル基、ジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリニ
ル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ジヒドロフタラジニル基が挙げられる。

本出願において、「単環式芳香族複素環」としては、例えば、フラン、チオフェ
15 ン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピ
ラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキ
サジアゾール（1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）、
チアジアゾール（1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール）、
トリアゾール（1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール）、テトラ
20 ザール、トリアジンが挙げられる。中でも、5又は6員の単環式芳香族複素環が好
ましい。

本出願において、「 C_1-C_{12} アルコキシ」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数
1~12のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ
プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、
25 ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピル
オキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルブチルオキシ、
2, 2-ジメチルブチルオキシ、3, 3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチ
ルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウン

デシルオキシ、ドデシルオキシが挙げられる。中でも、 C_1-C_6 アルコキシが好ましい。

本出願において、「 C_1-C_6 アルコキシ」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~6のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルブチルオキシ、2, 2-ジメチルブチルオキシ、3, 3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシが挙げられる。

本出願において、「 C_1-C_{12} アルキルチオ」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~12のアルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオが挙げられる。中でも、 C_1-C_6 アルキルチオが好ましい。

本出願において、「 C_1-C_{12} フッ化アルキル」とは、フッ素原子で置換された「 C_{1-12} アルキル」を意味する。フッ素原子の数は特に限定されず、ペルフルオロ置換であってもよい。具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、5-フルオロペンチル、6-フルオロヘキシル、7-フルオロヘプチル、8-フルオロオクチル、9-フルオロノニル、10-フルオロデシル、11-フルオロウンデシル、12-フルオロドデシルが挙げられる。

本出願において、「 C_1-C_{20} ヒドロカルビルオキシカルボニル基」とは、前述の「 C_1-C_{20} 炭化水素基」にカルボニル基が酸素原子を介して結合した構造を有する基を意味する。

本出願において、「保護された水酸基」とは、「保護基」で保護された水酸基を意味する。当該「保護基」としては、例えば、 $-COQ^1$ （式中、 Q^1 は前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{20} 炭化水素基を表す。）で示される基、ホルミル基、 C_{7-14} アラルキル基、トリチル基、トリ C_{1-6} アルキルシリル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基が挙げられる。

当該保護基の具体例としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルカルボニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、トリチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジエチルシリル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基が挙げられる。

当該「保護された水酸基」の具体例としては、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシ基、トリチルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、ジメチルフェニルシリルオキシ基、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基、*tert*-ブチルジエチルシリルオキシ基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基、2-テトラヒドロフラニルオキシ基が挙げられる。

本出願において、「保護されたアミノ基」とは、「保護基」で保護されたアミノ基を意味する。当該「保護基」としては、例えば、 $-COQ^1$ 、 $-COOQ^2$ 又は $-SO_2Q^3$ （式中、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 はそれぞれ独立に、前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{20} 炭化水素基を表す。）で示される基、ホルミル基、 C_{7-14} アラルキル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、トリ C_{1-6} アルキルシリル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、フタロイル基が挙げられる。

当該保護基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジエチル

シリル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フタロイル基、アリルオキシカルボニル基、p-トルエンシルホニル基、o-ニトロベンゼンシルホニル基が挙げられる。

当該「保護されたアミノ基」の具体例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、トリメチルシリルアミノ基、トリエチルシリルアミノ基、ジメチルフェニルシリルアミノ基、tert-ブチルジメチルシリルアミノ基、tert-ブチルジエチルシリルアミノ基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベンズヒドリルアミノ基、トリチルアミノ基、フタロイルアミノ基、アリルオキシカルボニルアミノ基、p-トルエンシルホニルアミノ基、o-ニトロベンゼンシルホニルアミノ基が挙げられる。

本出願において、「5員～9員の含有窒素複素環」とは、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含有窒素複素環を意味し、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、ジアゾカン、アゾナン、ジアゾナンが挙げられる。

Rは、好ましくは前記P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀アルキル基であり、より好ましくは、前記P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₁₂アルキル基であり、さらに好ましくは、前記P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基であり、特に好ましくは、C₁-C₆アルキル基である。

X¹は、好ましくは、塩素原子又は臭素原子である。

X²は、好ましくは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、より好ましくは塩素原子又は臭素原子であり、さらに好ましくは塩素原子である。

Zは、好ましくは $-COOQ^2$ （式中、 Q^2 は上記で定義した通りである。）で示される基であり、より好ましくは $-COOQ^2$ （式中、 Q^2 は下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{12} 炭化水素基である。）で示される基であり、さらに好ましくは $-COOQ^2$ （式中、 Q^2 は C_1-C_6 アルキル基またはベンジル基である。）で示される基であり、特に好ましくは $-COOQ^2$ （式中、 Q^2 は C_1-C_6 アルキル基である。）で示される基である。

R^1 は、好ましくは、前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_6-C_{14} アリール基、又は前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい芳香族複素環基であり、より好ましくは、前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は前記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい5員又は6員の芳香族複素環基である。

R^2 は、好ましくは水素原子である。

X^3 、 X^4 及び X^5 は、好ましくは、それぞれ独立に、水素原子又は C_1-C_{12} アルキル基であるか、あるいは X^3 、 X^4 及び X^5 のうち隣接する2つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成し、より好ましくは、それぞれ独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であるか、あるいは X^3 、 X^4 及び X^5 のうち隣接する2つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成する。

A^1 及び A^2 は、好ましくは、それぞれ独立に、 C_1-C_{12} アルキル基である。ここで、 A^1 及び A^2 は、同じ基であることが好ましい。 A^1 及び A^2 は、より好ましくは、それぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキル基である。

A^3 及び A^4 は、好ましくは、それぞれ独立に、前記群P 3から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基である。ここで、 A^1 及び A^2 は、同じ基であることが好ましい。 A^3 及び A^4 は、より好ましくは、共にフェニル基である。

本発明のアミン化合物（5）の製造方法は、以下の工程を包含する。

工程（1）：グリニア化合物（3-1）と亜鉛化合物（4-1）とを反応させる工程；

工程（２）：工程（１）で得られた、亜鉛化合物（４－２）を含む反応生成物と、イミン

化合物（１）と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、化合物（４－２）とイミン化合物（１）とを反応させる工程；及び

5 工程（３）：工程（２）で得られたN－保護アミン化合物（２）を脱保護する工程；以下に各工程を説明する。

工程（１）は、グリニア化合物（３－１）と亜鉛化合物（４－１）とを反応させる工程である。

10 グリニア化合物（３－１）の使用量は、亜鉛化合物（４－１）１モルに対して、好ましくは１．５～２．５モル、より好ましくは１．８～２．２モルである。

反応は、好ましくは、亜鉛化合物（４－１）にグリニア化合物（３－１）を添加することにより行われる。

15 反応は、好ましくは溶媒中で行われる。好適な溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等の鎖状エーテル溶媒；シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンの環状エーテル溶媒等のエーテル溶媒等が挙げられる。中でも、反応性が向上する点から、鎖状エーテル溶媒が好ましく、特にジエチルエーテル又はジブチルエーテルが好ましい。

20 反応温度は、好ましくは－２０～５０℃、より好ましくは０～３５℃であり、反応時間は、使用するグリニア化合物（３－１）や亜鉛化合物（４－１）の種類や反応温度にもよるが、例えば０．５～６時間、好ましくは０．５～３時間である。

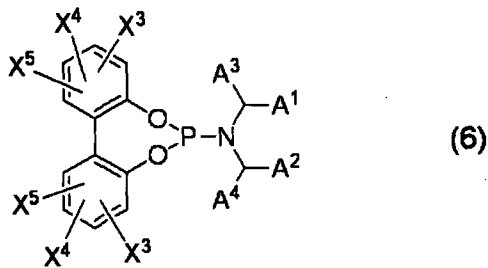
工程（１）では、亜鉛化合物（４－２）及びマグネシウム化合物（３－２）を含む反応生成物が得られるが、亜鉛化合物（４－２）は単離せず、混合物のまま次の工程（２）で使用する。

25 工程（２）は、工程（１）で得られた、亜鉛化合物（４－２）を含む反応生成物と、イミン化合物（１）と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、化合物（４－２）とイミン化合物（１）とを反応させて、N－保護アミン化合物（２）を得る工程である。

亜鉛化合物（4-2）の使用量は、イミン化合物（1）1モルに対して、好ましくは2~10モル、より好ましくは3~6モルである。

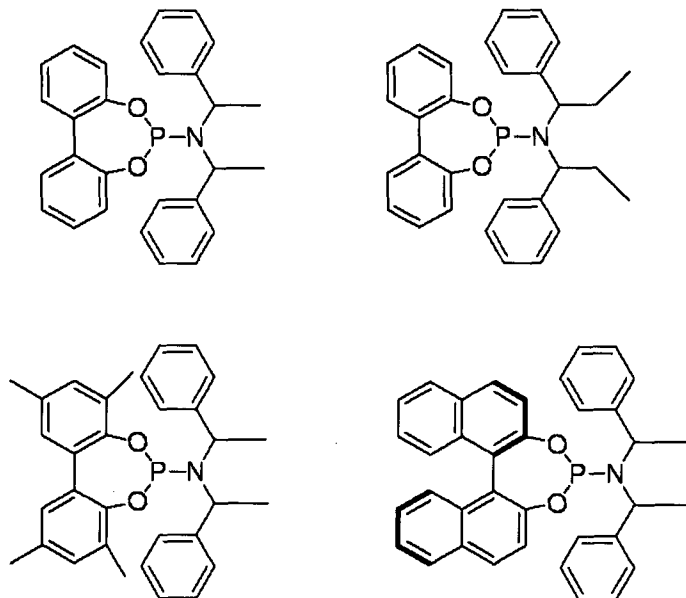
銅化合物としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、臭化銅（I）-ジメチルスルフィド付加体、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（II）、酢酸銅（II）-水付加体、トリフルオロメタンスルホン酸銅（II）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（II）-ベンゼン付加体、チオフェン-2-カルボン酸銅（I）等が挙げられる。銅化合物の使用量は、イミン化合物（1）1モルに対して、好ましくは0.01~0.2モル、より好ましくは0.03~0.1モルである。

ホスホルアミダイト化合物とは、リン原子に2個の酸素原子と1個の窒素原子が結合した化合物であり、例えば、ホスホルアミダイト化合物（6）：

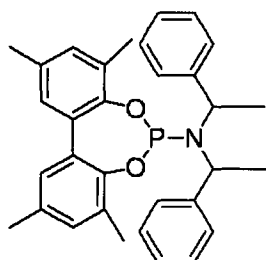


（式中の各記号は上記で定義した通りである。）

が挙げられる。好適なホスホルアミダイト化合物（6）としては、



15 等が挙げられ、中でも、



が好ましい。ホスホルアミダイト化合物（6）は、イミン化合物（1）1モルに対して、好ましくは0.01~0.25モル、より好ましくは0.04~0.12モルである。

5 ホスホルアミダイト化合物（6）は、亜鉛化合物（4-2）を含む反応生成物に存在するマグネシウム化合物（3-2）に影響されないため、工程（1）で亜鉛化合物（4-2）を単離する必要がなく、混合物のまま当該工程で使用できる。従って、亜鉛化合物（4-2）は分解することがなく安定な状態で反応に使用することができる。

10 反応は、通常、亜鉛化合物（4-2）を含む反応生成物に、イミン化合物（1）、銅化合物及びホスホルアミダイト化合物を添加することにより行われる。

 反応は、好ましくは溶媒下で行われる。好適な溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等の鎖状エーテル溶媒；シクロペンチルメチルエーテル、
15 テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の環状エーテル溶媒等のエーテル溶媒等が挙げられる。中でも、亜鉛化合物（4-2）の溶解性が高く、マグネシウム化合物（3-2）の溶解性が低い点から、1,4-ジオキサンを含む溶媒（好ましくは1,4-ジオキサンと鎖状エーテル溶媒の混合物、特に好ましくは1,4-ジオキサンとジエチルエーテルの混合物）が好ましい。

20 反応温度は、好ましくは-78~0℃、より好ましくは-50~-20℃であり、反応時間は、亜鉛化合物（4-2）、イミン化合物（1）、銅化合物やホスホルアミダイト化合物の種類や反応温度にもよるが、例えば0.5~24時間、好ましくは1~15時間である。

 このようにして得られたN-保護アミン化合物（2）は、常法により単離精製す
25 ることができる。例えば、抽出操作を行った後か、あるいは反応混合物を直接シリ

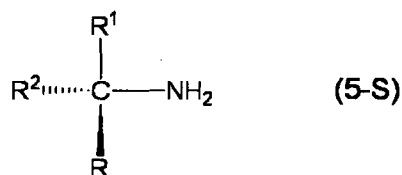
このように、光学活性なホスホルアミダイト化合物(6)を使用することにより、エナンチオマー過剰率が例えば50%以上、また例えば80%以上のエナンチオ選択性が可能となる。

5 工程(3)では、工程(2)で得られたN-保護アミン化合物(2)を脱保護することにより、アミン化合物(5)を得る。

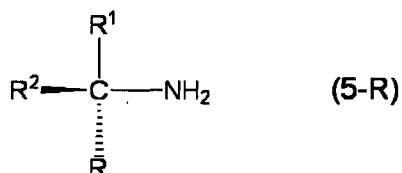
脱保護反応は、保護基であるZ基の種類に応じて公知の方法により行われる。例えば、Z基がC₁-C₂₀アルコキシカルボニル基(例えば、tert-ブトキシカルボニル等)の場合、エーテル(例えばジエチルエーテル、ジブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル)溶液、エステル(例えば、酢酸エチル)溶液、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール)溶液では、0℃
10 ~室温で塩化水素、臭化水素等を吹き込むことにより、水溶液では、3mol/Lよりも濃度が高い塩酸中で加熱(例えば、50℃以上)することにより、アミン化合物(5)を得る。C₇-C₂₀アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジロキシカルボニル等)の場合、接触還元により、アミン化合物(5)を得る。

15 このようにして得られたアミン化合物(5)は、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、あるいは反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、N-保護アミン化合物(2)を単離精製することができる。

20 光学活性なN-保護アミン化合物(2)を使用した場合、脱保護反応ではN-保護アミン化合物(2)の立体配置はそのまま保持される。例えば、N-保護アミン化合物(2-S)を使用した場合、式(5-S)：



で示されるアミン化合物が得られ、一方、N-保護アミン化合物(2-R)を使用した場合、式(5-R)：



で示されるアミン化合物が得られる。

アミン化合物（5）は、塩の形態であってもよい。そのような塩としては、例えば無機酸塩（例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩）；有機酸塩（例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩）；アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩）；アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩）；有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩）が挙げられる。

なお、本明細書において光学活性とは、不斉炭素においてその立体配置が異なる異性体の等量混合物（例えば、ラセミ体）でないことを意味し、一方の立体異性体が過剰に存在する場合（例えば、6：4の混合物）であれば、光学活性と定義される。

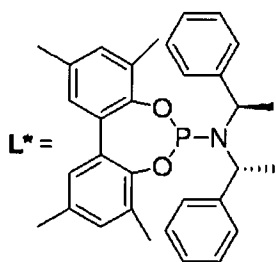
実施例

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

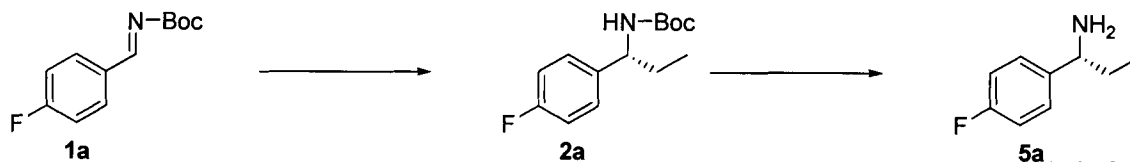
なお、NMRデータ中J値はHzを表す。

以下の実施例において、温度を記載していない反応は、室温で実施した。

なお、実施例1から実施例14で使用したリガンドL*は、以下の構造を示す。



実施例1 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製とジエチルエーテル中でのイミン1aへの不斉付加



1. 0 Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4. 5 mL, 4. 5 mmol) をジエチルエーテル (17. 8 mL) で希釈し、2. 0 Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4. 4 mL, 8. 8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) で処理し、さら

5 に1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン1a (223. 2 mg, 1. 0 mmol)、臭化銅 (7. 2 mg, 0. 05 mmol)、リガンドL* (32. 2 mg, 0. 065 mmol) 及びビフェニル (154. 2 mg, 1 mmol) のジエチルエーテル (17. 8 mL) 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリ

10 ング)、-35°Cでメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0 M塩酸 (35. 6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。N-保護アミン化合物2aの収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し74. 4%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し96. 6%であった。

15 分離した有機層 (ジエチルエーテル溶液) に、室温で塩化水素を吹き込むことにより脱保護反応が進行し、アミン5aの塩酸塩が析出する。析出するアミン5aの塩酸塩は、濾過により取り出される。

イミン1aのNMRデータ :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (1H, s), 7.95-7.91 (2H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 1.59 (9H, s)

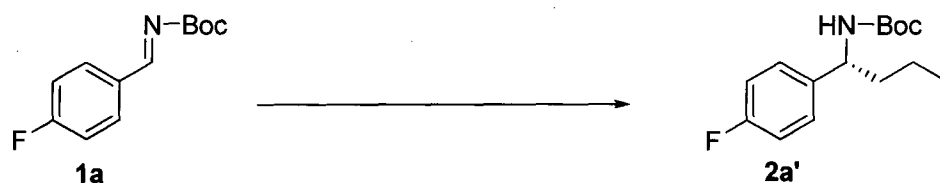
20

N-保護アミン化合物2aのNMRデータ :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.20 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 4.78 (1H, m), 4.50 (1H, m), 1.77-1.71 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz)

実施例2 プロピルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジプロピル亜鉛の調製とジエチルエーテル中でのイミン1aへの不斉付加

25

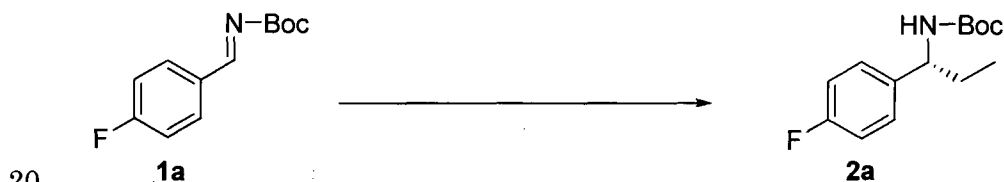


1. 0 Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4. 5 mL, 4. 5 mmol) をジエチルエーテル (17. 8 mL) で希釈し、2. 0 Mのプロピルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4. 4 mL, 8. 8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン1a (223. 2 mg, 1. 0 mmol)、臭化銅 (7. 2 mg, 0. 05 mmol)、リガンドL* (32. 2 mg, 0. 065 mmol) 及びビフェニル (154. 2 mg, 1 mmol) のジエチルエーテル (17. 8 mL) 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで5時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、-35°Cでメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0 M塩酸 (35. 6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し72. 7%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し93. 0%であった。

15 N-保護アミン化合物2a' のNMRデータ :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.77 (1H, m), 4.58 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.40-1.19 (11H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz)

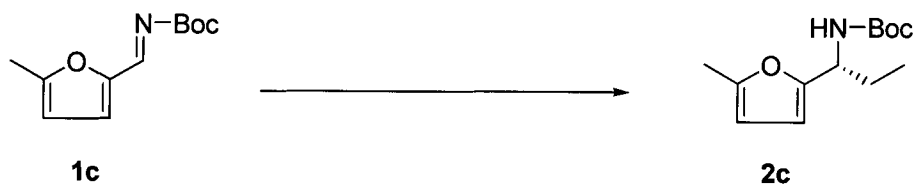
実施例3 エチルマグネシウムブロミド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製とジエチルエーテル中でのイミン1aへの不斉付加



1. 0 Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4. 5 mL, 4. 5 mmol) をジエチルエーテル (19. 3 mL) で希釈し、3. 0 Mのエチルマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液 (2. 9 mL, 8. 8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン1a (223. 2 mg, 1. 0 mmol)、臭化銅 (7. 2 mg, 0. 05 mmol)、リガンドL* (32. 2 mg, 0. 065 mmol) 及びビフェニル (154. 2 mg, 1

mmol) のジエチルエーテル (17.8 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で 2 時間攪拌した。反応終了後 (HPLC でモニタリング)、 -35°C でメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0 M 塩酸 (35.6 mL) を混合物に加え、室温で 10 分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いて HPLC で測定し 77.2% であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラム CHIRALPAK AS-RH を用いて測定し 92.9% であった。

実施例 4 エチルマグネシウムブロミド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジエチルエーテル中でのイミン 1c への不斉付加



1.0 M の塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4.5 mL, 4.5 mmol) をジエチルエーテル (19.3 mL) で希釈し、3.0 M のエチルマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液 (2.9 mL, 8.8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、次いで 1,4-ジオキサン (2.7 mL) で処理し、さらに 1 時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン 1c (209.2 mg, 1.0 mmol)、臭化銅 (7.2 mg, 0.05 mmol)、リガンド L* (32.2 mg, 0.065 mmol) 及びビフェニル (154.2 mg, 1 mmol) のジエチルエーテル (17.8 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で 2 時間攪拌した。反応終了後 (HPLC でモニタリング)、 -35°C でメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0 M 塩酸 (35.6 mL) を混合物に加え、室温で 10 分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いて HPLC で測定し 89.7% であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラム CHIRALPAK AS-RH を用いて測定し 97.0% であった。

イミン 1c の NMR データ :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.56 (9H, s)

N-保護アミン化合物 2c の NMR データ :

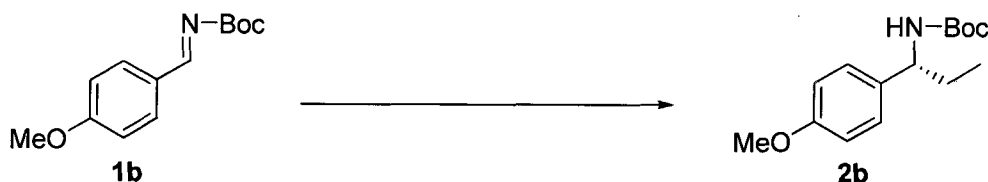
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (1H, d, J = 2.9 Hz), 5.86 (1H, d, J = 2.9 Hz), 4.79 (1H, m), 4.59 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.88-1.60 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

5 実施例 5 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジエチルエーテル中でのイミン 1c への不斉付加



1. 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4.5 mL, 4.5 mmol) をジエチルエーテル (19.3 mL) で希釈し、2. 0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4.4 mL, 8.8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2.7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン 1c (209.2 mg, 1.0 mmol)、臭化銅 (7.2 mg, 0.05 mmol)、リガンド L* (32.2 mg, 0.065 mmol) 及びビフェニル (154.2 mg, 1.1 mmol) のジエチルエーテル (17.8 mL) 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、-35°Cでメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0M塩酸 (35.6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し100%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラム CHIRALPAK AS-RHを用いて測定し96.2%であった。

実施例 6 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジエチルエーテル中でのイミン 1b への不斉付加



1. 0 Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4. 5 mL, 4. 5 mmol) をジエチルエーテル (17. 8 mL) で希釈し、2. 0 Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4. 4 mL, 8. 8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン1b (235. 3 mg, 1. 0 mmol)、臭化銅 (7. 2 mg, 0. 05 mmol)、リガンドL* (32. 2 mg, 0. 065 mmol) 及びビフェニル (154. 2 mg, 1 mmol) のジエチルエーテル (17. 8 mL) 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、-35°Cでメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0 M塩酸 (35. 6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し79. 9%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AD-RHを用いて測定し97. 0%であった。

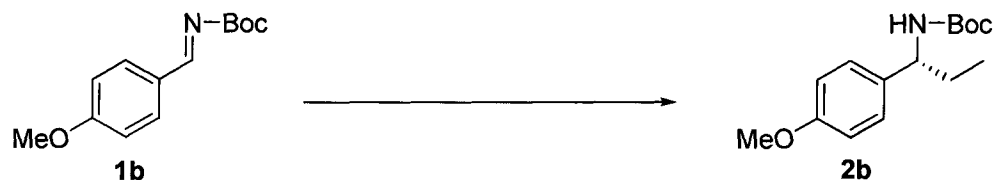
15 イミン1bのNMRデータ :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (1H), 7.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.87 (3H, s), 1.56 (9H, s)

N-保護アミン化合物2bのNMRデータ :

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.74 (1H, m), 4.47 (1H, m), 1.77-1.71 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)

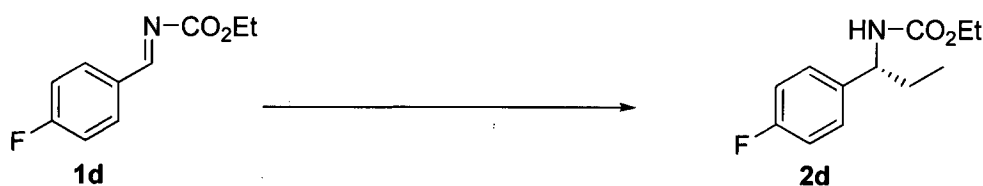
実施例7 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びCPME中でのイミン1bへの不斉付加



25 1. 0 Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4. 5 mL, 4. 5 mmol) をシクロペンチルメチルエーテル (17. 8 mL) で希釈し、2. 0 Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4. 4 mL, 8. 8 mmol) を加えた。

生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1 b (235. 3 mg, 1. 0 mmol)、臭化銅 (7. 2 mg, 0. 05 mmol)、リガンドL* (32. 2 mg, 0. 065 mmol) 及びビフェニル (154. 2 mg, 1 mmol) のCPME (17. 8 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0M塩酸 (35. 6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し67. 5%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AD-RHを用いて測定し93. 6%であった。

実施例8 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジエチルエーテル中でのイミン1 dへの不斉付加



1. 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (9. 0 mL, 9. 0 mmol) をジエチルエーテル (35. 6 mL) で希釈し、2. 0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (8. 8 mL, 17. 6 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1, 4-ジオキサン (5. 4 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1 d (390. 4 mg, 2. 0 mmol)、臭化銅 (14. 3 mg, 0. 1 mmol) 及びリガンドL* (64. 4 mg, 0. 13 mmol) のジエチルエーテル (35. 6 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (4 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0M塩酸 (71. 2 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を、溶離液としてトルエン/酢酸エチル (2 : 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物として目的の付加物を得た。

(74.5%)。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し90.9%であった。

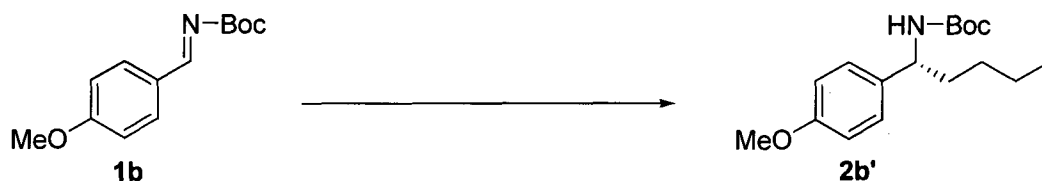
イミン1dのNMRデータ：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (1H, s), 7.98-7.90 (2H, m), 7.20-7.17 (2H, m),
5 4.38-4.32 (2H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz)

N-保護アミン化合物2dのNMRデータ：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.21 (2H, m), 7.03-6.98 (2H, m), 4.95 (1H, m),
4.54 (1H, m), 4.15-4.02 (2H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 1.27-1.12 (3H, m), 0.89
(3H, t, J = 7.3 Hz)

10 実施例9 ブチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジブチル亜鉛の調製
及びジブチルエーテル中でのイミン1bへの不斉付加

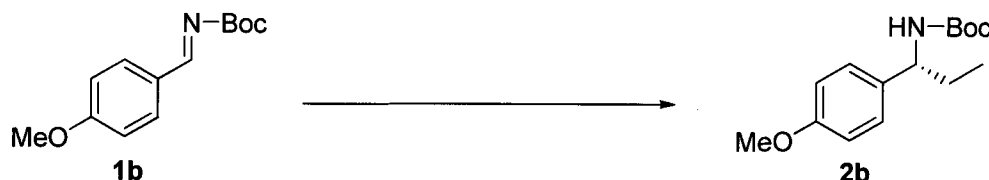


1. 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (9.0 mL, 9.0 mmol) をジ
ブチルエーテル (35.6 mL) で希釈し、2. 0Mのブチルマグネシウムクロリ
ドジエチルエーテル溶液 (8.8 mL, 17.6 mmol) を加えた。生じた懸濁
液を室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン (5.4 mL) で処理し、さ
らに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン1b (470.
6 mg, 2.0 mmol)、臭化銅 (14.3 mg, 0.1 mmol) 及びリガ
ンドL* (64.4 mg, 0.13 mmol) のジブチルエーテル (35.6 mL)
20 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで12時間攪拌した。
反応終了後 (HPLCでモニタリング)、-35°Cでメタノール (4 mL) をゆっ
くり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1. 0M塩酸 (71.2 mL) を
加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてピ
フェニルを用いてHPLCで測定し78.5%であった。エナンチオマー過剰率は
25 キラル逆相カラムCHIRALCEL OJ-RHを用いて測定し89.4%であ
った。

N-保護アミン化合物2b'のNMRデータ：

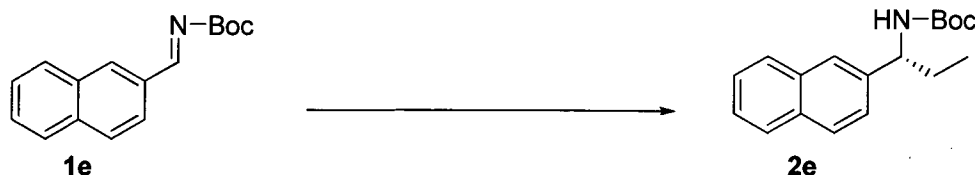
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.74 (1H, m), 4.54 (1H, m), 3.79 (3H, s), 1.72–1.70 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.34–1.16 (4H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.1 Hz)

実施例 10 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジブチルエーテル中でのイミン 1b への不斉付加



- 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (4.5 mL, 4.5 mmol) をジブチルエーテル (17.8 mL) で希釈し、2.0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (4.4 mL, 8.8 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン (2.7 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35°Cに冷却した。別途調製した、イミン 1b (235.3 mg, 1.0 mmol)、臭化銅 (7.2 mg, 0.05 mmol)、リガンド L* (32.2 mg, 0.065 mmol) 及びピフェニル (154.2 mg, 1 mmol) のジブチルエーテル (17.8 mL) 溶液を、-35°Cに冷却した懸濁液に加え、混合物を-35°Cで2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、-35°Cでメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0M塩酸 (35.6 mL) を混合物に加え、室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてピフェニルを用いてHPLCで測定し70.5%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラム CHIRALPAK AD-RHを用いて測定し96.7%であった。

実施例 11 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジブチルエーテル中でのイミン 1e への不斉付加



- 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (9.0 mL, 9.0 mmol) をジブチルエーテル (35.6 mL) で希釈し、2.0Mのエチルマグネシウムクロリド

ドジエチルエーテル溶液 (8.8 mL, 17.6 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン (5.4 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1e (510.6 mg, 2.0 mmol)、臭化銅 (14.3 mg, 0.1 mmol)、リガンド L* (64.4 mg, 0.13 mmol) 及びビフェニル (308.4 mg, 2 mmol) のジブチルエーテル (35.6 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (4 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0M塩酸 (71.2 mL) を加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し75.6%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し66.8%であった。

イミン1eのNMRデータ:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.09 (1H, dd, 8.8, 1.5 Hz), 7.95-7.86 (3H, m), 7.62-7.53 (2H, m) 1.61 (9H, s)

N-保護アミン化合物2eのNMRデータ:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.80 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.47-7.37 (3H, m), 4.91 (1H, m), 4.70 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.42 (9H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)

20 実施例12 エチルマグネシウムクロリド及び塩化亜鉛からのジエチル亜鉛の調製及びジエチルエーテル中でのイミン1fへの不斉付加



1.0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液 (9.0 mL, 9.0 mmol) をジエチルエーテル (35.6 mL) で希釈し、2.0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液 (8.8 mL, 17.6 mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン (5.4 mL) で処理し、さ

らに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1f (482.6 mg, 2.0 mmol)、臭化銅 (14.3 mg, 0.1 mmol)、リガンドL* (64.4 mg, 0.13 mmol) 及びビフェニル (308.4 mg, 2 mmol) のジエチルエーテル (35.6 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液
5
に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (4 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0 M塩酸 (71.2 mL) を加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し78.5%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK
10
AS-RHを用いて測定し35.9%であった。

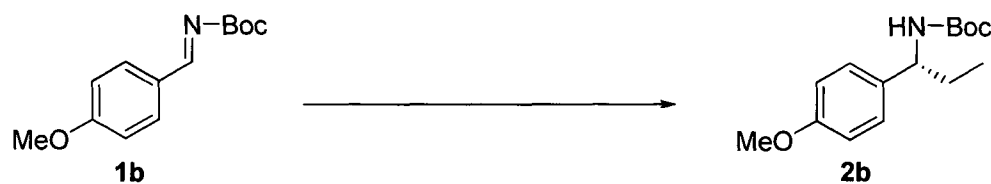
イミン1fのNMRデータ :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.98 (1H, d, 7.8 Hz), 7.66–7.64 (1H, m), 7.56–7.54 (2H, m), 5.16 (1H, m), 1.42 (6H, d, 5.9 Hz)

15 N-保護アミン化合物2fのNMRデータ :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.78–7.74 (1H, m), 7.56–7.42 (4H, m), 5.45 (1H, m), 4.97–4.89 (2H, m), 2.03–1.84 (2H, m), 1.23–1.12 (6H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)

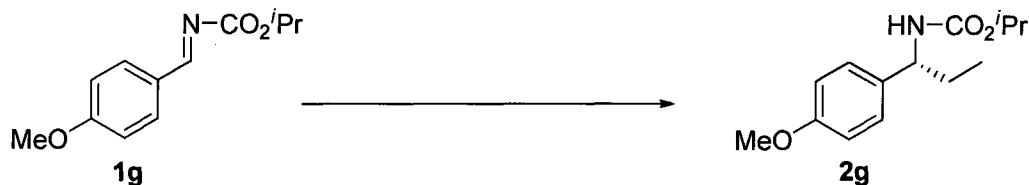
実施例13 エチルブロミド及びマグネシウムからのエチルマグネシウムブロミドの調製及び塩化亜鉛との反応によるジエチル亜鉛の調製、並びにジブチルエーテル中でのイミン1bへの不斉付加
20



マグネシウム (428 mg, 17.6 mmol)、ジブチルエーテル (23.4 mL) およびヨウ素 (約10 mg) が入ったフラスコにエチルブロミド (2.05 g, 18.5 mmol) を加え、混合物を1時間室温で攪拌した。生じたグレー溶液を、塩化亜鉛 (1.2 g, 9 mmol) 及びジブチルエーテル (30 mL) が入ったフラスコに室温で加えた。懸濁液を室温で4時間攪拌し、次いで1,4-ジオ
25

キサン (5.4 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1b (470.6 mg, 2.0 mmol)、臭化銅 (14.3 mg, 0.1 mmol)、リガンドL* (64.4 mg, 0.13 mmol) およびビフェニル (308.4 mg, 2 mmol) のジブチルエーテル (35.6 mL) 溶液を -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0 M塩酸 (71.2 mL) を加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し70.0%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AD-RHを用いて測定し89.5%であった。

実施例14 エチルブロミド及びマグネシウムからのエチルマグネシウムブロミドの調製及び塩化亜鉛との反応によるジエチル亜鉛の調製、並びにジブチルエーテル中でのイミン1gへの不斉付加



マグネシウム (428 mg, 17.6 mmol)、ジブチルエーテル (23.4 mL) およびヨウ素 (約10 mg) が入ったフラスコにエチルブロミド (2.05 g, 18.5 mmol) を加え、混合物を1時間室温で攪拌した。生じたグレー溶液を、塩化亜鉛 (1.2 g, 9 mmol) 及びジブチルエーテル (30 mL) が入ったフラスコに室温で加えた。懸濁液を室温で4時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン (5.4 mL) で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1g (442.5 mg, 2.0 mmol)、臭化銅 (14.3 mg, 0.1 mmol)、リガンドL* (64.4 mg, 0.13 mmol) 及びビフェニル (308.4 mg, 2 mmol) のジブチルエーテル (35.6 mL) 溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で2時間攪拌した。反応終了後 (HPLCでモニタリング)、 -35°C でメタノール (4 mL) をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0 M塩酸 (71.2 mL) を

20

25

加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し64.4%であった。エナンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し81.9%であった。

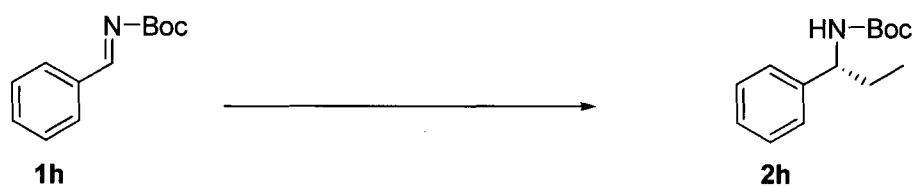
5 イミン1gのNMRデータ：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.14-5.05 (1H, m), 3.87 (3H, s), 1.38 (6H, d, $J = 6.3$ Hz)

N-保護アミン化合物2gのNMRデータ：

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.87 (2H, m), 4.51 (1H, m), 3.79 (3H, s) 1.78-1.70 (2H, m), 1.27-1.18 (6H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)

実施例15 エチルマグネシウムブロミドと塩化亜鉛との反応によるジエチル亜鉛の調製及びジブチルエーテル中でのイミン1aへの不斉付加



15 1. 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液(4.5mL, 4.5mmol)をジブチルエーテル(17.8mL)で希釈し、2. 0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液(4.4mL, 8.8mmol)を加えた。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン(2.7mL)で処理し、さらに1時間攪拌した後、 -35°C に冷却した。別途調製した、イミン1h(205.3mg, 1.0mmol)、臭化銅(7.2mg, 0.05mmol)、リガンドL*(32.2mg, 0.065mmol)及びビフェニル(154.2mg, 1mmol)のジブチルエーテル(17.8mL)溶液を、 -35°C に冷却した懸濁液に加え、混合物を -35°C で16時間攪拌した。混合物に、 -35°C でメタノール(2mL)をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0M塩酸

20 (35.6mL)を加え、混合物を室温で10分攪拌し、有機層を分離した。収率は内部標準としてビフェニルを用いてHPLCで測定し78.3%であった。エナ

25

ンチオマー過剰率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AS-RHを用いて測定し94.3%であった。

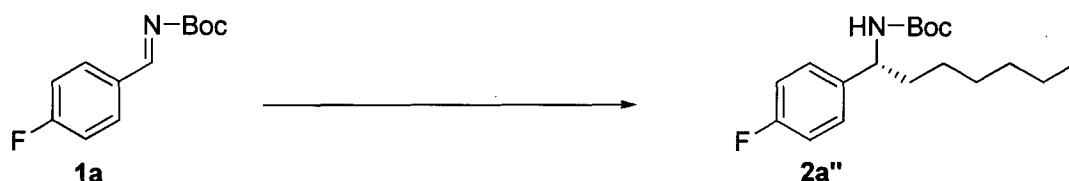
イミン1hのNMRデータ：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (1H, s), 7.92-7.90 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m),
5 1.59 (9H, s)

N-保護アミン化合物2hのNMRデータ：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (2H, m), 7.28-7.22 (3H, m), 4.89-4.77 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 1.83-1.68 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz)

10 実施例16 ヘキシルマグネシウムブロミドと塩化亜鉛との反応によるジヘキシル亜鉛の調製及びジブチルエーテル中でのイミン1bへの不斉付加



1. 0Mの塩化亜鉛ジエチルエーテル溶液(4.5mL, 4.5mmol)をジブチルエーテル(3.6mL)で希釈し、2. 0Mのエチルマグネシウムクロリドジエチルエーテル溶液(4.4mL, 8.8mmol)を加えた。生じた懸濁液を
15 室温で1時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン(2.7mL)で処理し、さらに1時間攪拌した後、-35℃に冷却した。別途調製した、イミン1a(223.2mg, 1.0mmol)、臭化銅(7.2mg, 0.05mmol)、リガンドL*(32.2mg, 0.065mmol)及びピフェニル(154.2mg, 1mmol)のジブチルエーテル(3.6mL)溶液を、-35℃に冷却した懸濁液に
20 加え、混合物を-35℃で16時間攪拌した。混合物に、-35℃でメタノール(2mL)をゆっくり添加して反応を停止し、室温まで放置した。1.0M塩酸(35.6mL)を加え、混合物を室温で10分攪拌し、酢酸エチルで抽出した(17.8mL, 3回)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(溶出液、ヘプタン/酢酸エチル=10/1)で処理して
25 白色結晶の2b(240.5mg)を収率77.7%で得た。エナンチオマー過剰

率はキラル逆相カラムCHIRALPAK AY-RHを用いて測定し87%であった。

N-保護アミン化合物2 a' ' のNMRデータ：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.20 (2H, m), 7.07-6.95 (2H, m), 4.77 (1H, m),
5 4.57 (1H, m), 1.79-1.60 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.33-1.16 (8H, m), 0.86 (3H,
t, J = 6.8 Hz)

産業上の利用可能性

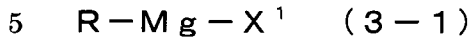
本発明によれば、イミン化合物の付加反応の触媒として、銅化合物と、無機塩の
10 存在に影響されないホスホルアミダイト化合物を使用することにより、無機塩の除去が不要となる。そのため、系内で生成したジアルキル亜鉛を単離することなくそのまま次のイミン化合物の付加反応に使用できるので、ジアルキル亜鉛は分解することがなく安定な状態で反応に使用ができる。また、無水状態に保つための装置や設備等が不要となり、簡便で工業的に有利な方法でアミン化合物を製造できる。

15 従って、本発明の製造方法は、医薬、農薬等の光学活性な合成中間体の工業的に有用な製造方法となり得る。

請求の範囲

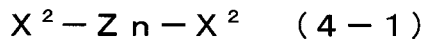
[請求項 1]

工程 (1) : 式 (3-1) :



(式中、Rは、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基を表し、X¹は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

で示される化合物と、式 (4-1) :



10 (式中、X²は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はC₁-C₆アルコキシ基を表す。)

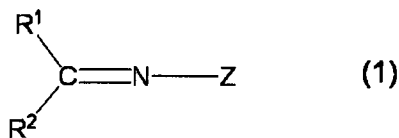
で示される化合物とを反応させる工程 ;

工程 (2) : 工程 (1) で得られた、式 (4-2) :



15 (式中、Rは上記で定義した通りである。)

で示される化合物を含む反応生成物と、式 (1) :

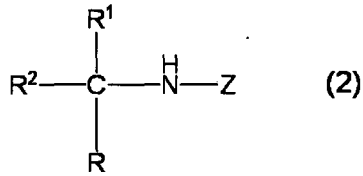


20 (式中、Zは、-COQ¹、-COOQ²又は-SO₂Q³ (式中、Q¹、Q²及びQ³はそれぞれ独立に、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基を表す。) で示される基を表し、

R¹は、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基又は下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい複素環基を表し、R²は、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基又は水素原子を表す。)

25 で示される化合物と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、式 (4-2) で示される化合物と式 (1) で示される化合物とを反応させる工程 ; 及び

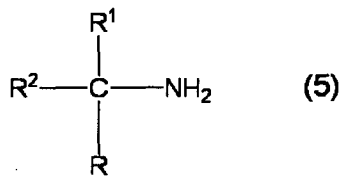
工程（3）：工程（2）で得られた式（2）：



（式中、Z、R、R¹、R²、Q¹、Q²及びQ³は上記で定義した通りである。）

で示されるN-保護アミン化合物を脱保護する工程；

5 を包含する、式（5）：



（式中、R、R¹、及びR²は上記で定義した通りである。）

で示されるアミン化合物又はその塩の製造方法。

10 群P1：ハロゲン原子、C₁-C₁₂アルキル基、C₁-C₁₂アルコキシ基、C₁-C₁₂アルキルチオ基、C₁-C₁₂フッ化アルキル基、C₆-C₁₄アリール基、ニトロ基、シアノ基、C₁-C₂₀ヒドロカルビルオキシカルボニル基、保護された水酸基及び保護されたアミノ基からなる群。

[請求項2]

工程（1）：式（3-1）：

15 R-Mg-X¹ (3-1)

（式中、Rは、下記群P1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいC₁-C₂₀炭化水素基を表し、X¹は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。）

で示される化合物と、式（4-1）：

X²-Z_n-X² (4-1)

20 （式中、X²は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はC₁-C₆アルコキシ基を表す。）

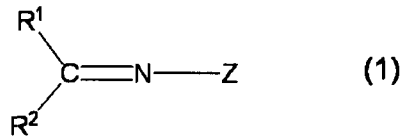
で示される化合物とを反応させる工程；及び

工程（2）：工程（1）で得られた、式（4-2）：

R-Z_n-R (4-2)

25 （式中、Rは上記で定義した通りである。）

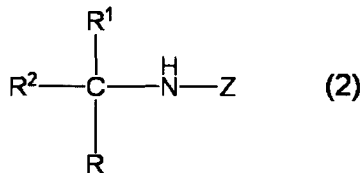
で示される化合物を含む反応生成物と、式（１）：



（式中、Zは、 $-COQ^1$ 、 $-COOQ^2$ 又は $-SO_2Q^3$ （式中、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 はそれぞれ独立に、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{20} 炭化水素基を表す。）で示される基を表し、 R^1 は、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{20} 炭化水素基又は下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい複素環基を表し、 R^2 は、下記群P 1から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよい C_1-C_{20} 炭化水素基又は水素原子を表す。）

10 5 で示される化合物と、銅化合物と、ホスホルアミダイト化合物とを混合することにより、式（４－２）で示される化合物と式（１）で示される化合物とを反応させる工程；

を包含する、式（２）：



15 （式中、Z、R、 R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は上記で定義した通りである。）

で示されるN-保護アミン化合物の製造方法。

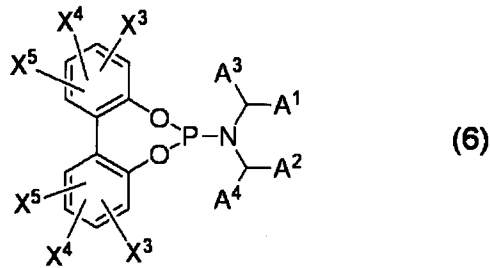
群P 1：ハロゲン原子、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基、 C_6-C_{14} アリール基、ニトロ基、シアノ基、 C_1-C_{20} ヒドロカルビルオキシカルボニル基、保護された水酸基及び保護されたアミノ基からなる群。

[請求項 3]

工程（１）が、鎖状エーテル溶媒の存在下で行われる、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 4]

25 ホスホルアミダイト化合物が、式（６）：



(式中、 X^3 、 X^4 及び X^5 はそれぞれ独立に、水素原子、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基又は下記群P 2から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基を表すか、あるいは X^3 、 X^4 及び X^5 のうち隣接する2つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成し、 A^1 及び A^2 はそれぞれ独立に、水素原子又は C_1-C_{12} アルキル基を表すか、あるいは A^1 と A^2 とが一緒になって、それらが結合する炭素原子および当該炭素原子が結合する窒素原子と共に、5員～9員の含有窒素複素環を形成し、 A^3 及び A^4 はそれぞれ独立

15 5 に、水素原子、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、 C_1-C_{12} アルキルチオ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基、保護されたアミノ基又は下記群P 3から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基を表す。但し、 A^1 と A^3 とは互いに異なる基を表し、 A^2 と A^4 とは互いに異なる基を表す。)

15 5 で示される化合物である、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

群P 2： C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基及びフェニル基からなる群。

群P 3： C_1-C_{12} アルキル基、 C_1-C_{12} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_{12} フッ化アルキル基、保護された水酸基、保護されたアミノ基及びフェニル基から

20 なる群。

[請求項 5]

工程 (1) の反応生成物が、式 (4-2) で示される化合物及び式 (3-2) :

$$X^1-Mg-X^2 \quad (3-2)$$

(式中、 X^1 及び X^2 は、請求項 1 で定義した通りである。)

25 25 で示される化合物を含む、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 6]

工程 (2) が、1, 4-ジオキサンの存在下で行われる、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 7]

- 5 R が、 C_1-C_6 アルキル基であり、かつ X^1 が、塩素原子又は臭素原子である、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 8]

X^2 が、塩素原子である、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 9]

- 10 Z が、 $-COOQ^2$ (式中、 Q^2 は C_1-C_6 アルキル基である。) で示される基、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 10]

銅化合物が、臭化銅である、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

[請求項 11]

- 15 X^3 、 X^4 及び X^5 はそれぞれ独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であるか、あるいは X^3 、 X^4 及び X^5 のうち隣接する 2 つが一緒になって、それらが結合するベンゼン環と共にナフタレン環を形成し、 A^1 及び A^2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキル基であり、かつ A^3 及び A^4 はそれぞれ独立に、前記群 P 3 から選ばれる少なくとも一種の基を有していてもよいフェニル基である、請求項 1 又は 2 記載の製造方法。
- 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C209/62(2006.01)i, C07C211/29(2006.01)i, C07C269/06(2006.01)i,
 C07C271/12(2006.01)i, C07C271/14(2006.01)i, C07C271/16(2006.01)i,
 C07D307/52(2006.01)i, C07B51/00(2006.01)n, C07B53/00(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)

C07C209/62, C07C211/29, C07C269/06, C07C271/12, C07C271/14, C07C271/16,
 C07D307/52, C07B51/00, 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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COTE, Alexandre et al., General method for the expedient synthesis of salt-free diorganozinc, Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(9), 2771-2773	1-11
A	JP 5-271161 A (Nippon Aluminum Alkyls, Ltd.), 19 October 1993 (19.10.1993), claims; paragraphs [0003] to [0010]; examples (Family: none)	1-11
A	JP 2000-256305 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 19 September 2000 (19.09.2000), claims; examples (Family: none)	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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
05 July, 2012 (05.07.12)Date of mailing of the international search report
17 July, 2012 (17.07.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061303

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1998/039276 A1 (Mitsui Chemicals, Inc.), 11 September 1998 (11.09.1998), claims; examples & JP 4004547 B & US 6222072 B1 & EP 901996 A1	1-11
A	CN 1868594 A (Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences), 29 November 2006 (29.11.2006), claims; examples (Family: none)	1-11
A	US 2895981 A (Campbell Pharmaceuticals, Inc.), 21 July 1959 (21.07.1959), claims; examples & US 2759961 A & FR 1061532 A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061303

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07B61/00(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C209/62(2006.01)i, C07C211/29(2006.01)i, C07C269/06(2006.01)i, C07C271/12(2006.01)i, C07C271/14(2006.01)i, C07C271/16(2006.01)i, C07D307/52(2006.01)i, C07B51/00(2006.01)n, 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. C07C209/62, C07C211/29, C07C269/06, C07C271/12, C07C271/14, C07C271/16, C07D307/52, C07B51/00, 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	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012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)

CA/REGISTRY (STN), CASREACT (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	COTE, Alexandre et al., General method for the expedient synthesis of salt-free diorganozinc, Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(9), 2771-2773	1-11
A	JP 5-271161 A (日本アルキルアルミ株式会社) 1993.10.19, 特許請求の範囲、段落 0003-0010、実施例等 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2000-256305 A (住友化学工業株式会社) 2000.09.19, 特許請求の範囲、実施例等 (ファミリーなし)	1-11

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

05.07.2012

国際調査報告の発送日

17.07.2012

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)

高橋 直子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

4507

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	WO 1998/039276 A1 (三井化学株式会社) 1998.09.11, 請求の範囲、 実施例等 & JP 4004547 B & US 6222072 B1 & EP 901996 A1	1-11
A	CN 1868594 A (Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences) 2006.11.29, 特許請求の範囲、実施例等 (フ ァミリーなし)	1-11
A	US 2895981 A (Campbell Pharmaceuticals, Inc.) 1959.07.21, Claims, Examples & US 2759961 A & FR 1061532 A	1-11