

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4217085号
(P4217085)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int. Cl. F I

C07C 227/06	(2006.01)	C07C 227/06
C07C 227/10	(2006.01)	C07C 227/10
C07C 229/22	(2006.01)	C07C 229/22
C07C 229/28	(2006.01)	C07C 229/28
C07C 229/30	(2006.01)	C07C 229/30

請求項の数 8 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-56980 (P2003-56980)
 (22) 出願日 平成15年3月4日(2003.3.4)
 (65) 公開番号 特開2003-327566 (P2003-327566A)
 (43) 公開日 平成15年11月19日(2003.11.19)
 審査請求日 平成17年12月26日(2005.12.26)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-63184 (P2002-63184)
 (32) 優先日 平成14年3月8日(2002.3.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

特許法第30条第1項適用 「Angewandte Chemie International Edition, 2002, Vol. 41, No. 23, p. 4542-4544」(平成14年12月2日)に発表

(73) 特許権者 000214272
 長瀬産業株式会社
 大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号
 (74) 代理人 100104673
 弁理士 南條 博道
 (72) 発明者 丸岡 啓二
 京都府京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室内
 (72) 発明者 大井 貴史
 京都府京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室内

審査官 野口 勝彦

最終頁に続く

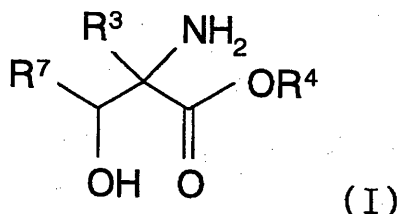
(54) 【発明の名称】 軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いるβ-ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)で表される β-ヒドロキシアミノ酸エステル:

【化1】



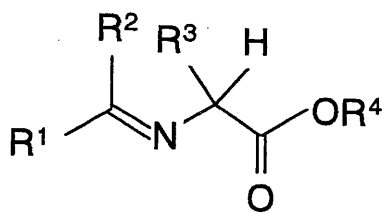
ここで、R³は、水素原子；C₁～C₆の分岐または環を形成していてもよいアルキル基；C₂～C₆の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基；C₂～C₆の分岐または環を形成していてもよいアルキニル基；1つまたは複数の、C₁～C₄の分岐していてもよいアルキル基、C₁～C₄の分岐していてもよいアルコキシ基、C₂～C₄の分岐していてもよいアルケニル基、C₂～C₄の分岐していてもよいアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、C₆～C₁₀のアリール基；および1つまたは複数の、C₁～C₄の分岐していてもよいアルキル基、C₂～C₄の分岐していてもよいアルキ

ニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のヘテロアリール基；
 かなる群より選択される基であり、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ の分岐または環を形成して
 もよいアルキル基であり、そして R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成し
 てもよいアルキル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成してもよいアルケニル基
 ； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基
 で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいア
 ルキル基、ハロゲン原子、水酸基またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘ
 テロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基かなる群より選択される基である

をジアステレオ選択的且つエナンチオ選択的に製造するための方法であって、

以下の式 (II) で表されるアミノ酸誘導体：

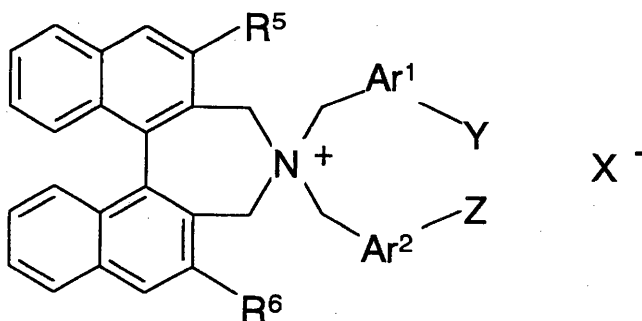
【化 2】



ここで、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子；および 1 つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルケニル基、 $C_2 \sim C_4$ のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；かなる群より選択される基であり（ただし、 R^1 および R^2 はともに水素原子ではない）、そして R^3 および R^4 は、それぞれ上記に定義された基と同様である、

を、トルエン、ベンゼン、キシレン、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、塩化メチレンおよびメチル t - ブチルエーテル かなる群より選択される少なくとも 1 つの有機溶媒および水を含む二相系溶媒中にて、以下の式 (III) で表される光学活性な N - スピロ 4 級アンモニウム塩：

【化 3】



ここで、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；($C_1 \sim C_3$ アルコキシ)カルボニル基；N-($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルボニル基；カルバモイル基；N-($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルバモイル基；N,N-ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルバモイル基(ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、互いに同じでも異なってもよい)からなる群より選択される基であり、 Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、あるいはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；からなる群より選択される基であり、 X^- は、ハロゲン化物アニオン、 SCN^- 、および HSO_4^- からなる群より選択されるアニオンであり、 Y および Z は、それぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基；および $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基；からなる群より選択される基であり、あるいは Y および Z は一緒になって単結合を形成していてもよい、

および無機塩基の存在下、式(IV)で表されるアルデヒド：

【化4】



ここで、 R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘテロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基；からなる群より選択される基である、

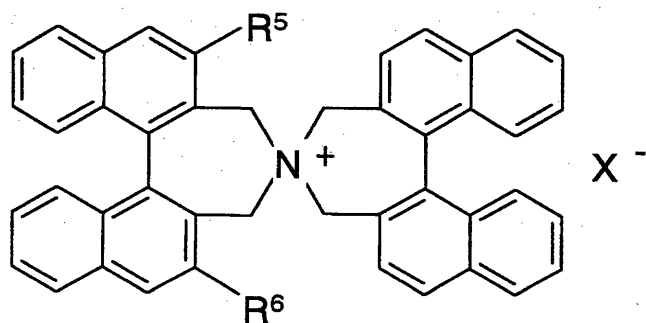
と反応させて、 α -ヒドロキシアミノ酸エステルのシッフ塩基を得る工程；ならびに該シッフ塩基を加水分解する工程；

を包含する、方法。

【請求項2】

前記式(III)で表される化合物の Ar^1 および Ar^2 が互いの位で結合した2,2'-ビナフチル基であり、該化合物が式(III')：

【化5】



(III')

10

で表される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記式(III')で表される化合物のR⁵およびR⁶がともに3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル基である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

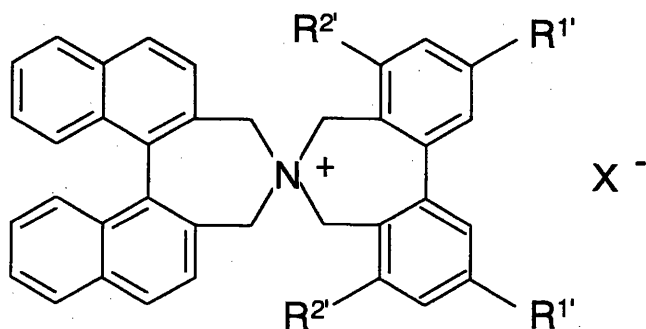
前記式(III')に表される化合物のR⁵およびR⁶がともに、水素原子、フェニル基、-ナフチル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,5-ジ(3,5-ジテ-ブチルフェニル)フェニル基、3,5-ジテ-ブチルフェニル基、3,5-ジフェニルフェニル基、および3,5-ビス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル基からなる群より選択される基である、請求項2に記載の方法。

20

【請求項5】

前記式(III)で表される化合物が式(III''):

【化6】



(III'')

30

ここで、R^{1'}は、水素原子；C₁~C₆のアルキル基；C₁~C₆のアルコキシ基；C₂~C₆のアルケニル基；C₂~C₆のアルキニル基；ハロゲン原子；C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリーール基；あるいはC₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリーール基であり、そしてR^{2'}は、水素原子；C₁~C₆のアルキル基；C₁~C₆のアルコキシ基；C₂~C₆のアルケニル基；C₂~C₆のアルキニル基；ハロゲン原子；C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、ま

40

50

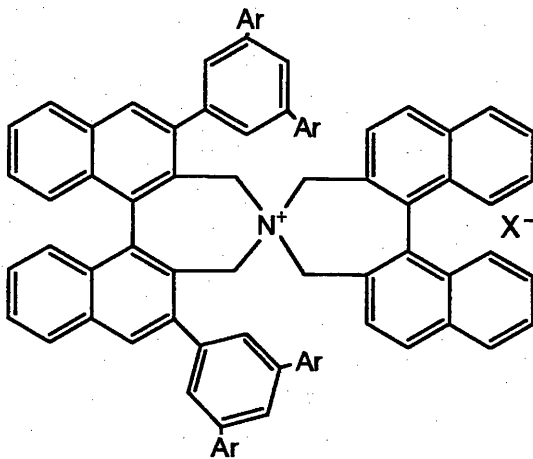
たはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基である、

で表される化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

以下の式：

【化7】



(Arは、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルであり、Xはハロゲン原子である)

で表される化合物。

【請求項7】

前記Xが臭素原子である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

立体配置が(R,R)または(S,S)である、請求項6または7に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、 α -ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造方法に関し、より詳細には、軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いる、グリシン誘導体とアルデヒドとのアルドール反応による、 α -ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

α -ヒドロキシアミノ酸は、種々の生理活性物質の構成成分として有用である。 α -ヒドロキシアミノ酸の例として、従来より、バンコマイシン、エキノカルディンD (echinocardin D)、シクロスポリン、カタノシン、ポリオキシシンD、およびエムペドペプチンが知られている。また、(2S,3S)-3-ヒドロキシロイシンは、天然のペプチド型抗生物質の鍵構成要素として知られている。

【0003】

このような α -ヒドロキシアミノ酸またはその誘導体を得るための、種々の試みが行われ

10

20

30

40

50

ている。代表的な試みとしては、 α -ヒドロキシアミノ酸またはその誘導体を立体選択的に合成する手法が知られている。

【0004】

α -ヒドロキシアミノ酸またはその誘導体の立体選択的な合成方法には、一般に、酵素法と化学法とが挙げられる。

【0005】

酵素法の例として、組換えD-およびL-トレオニンアルドラーゼに基づく α -ヒドロキシアミノ酸およびその誘導体の合成方法が開示されている(非特許文献1参照)。この方法によれば、 α -ヒドロキシアミノ酸エステルは、*Escherichia coli* L-トレオニンアルドラーゼおよび*Xanthomonas oryzae* D-トレオニンアルドラーゼをコードする遺伝子をクローン化し、そしてプライマーダイレクティドポリメラーゼ連鎖反応(primer-directed polymerase chain reaction)によって*E. coli*中に大量発現させることにより製造される。

10

【0006】

しかし、このような酵素法で得られる α -ヒドロキシアミノ酸エステルの立体配置は、使用する酵素の種類に応じて決定される特有のものである。その結果、このような酵素法を用いたとしても、所望の立体配置を有する α -ヒドロキシアミノ酸をその目的に応じて自由に製造し分けることはできないという問題がある。また、このような方法に使用される酵素は安定性に欠け、必ずしも工業的用途に応用することは容易ではない。

20

【0007】

他方、化学法としては、いくつかの方法が挙げられるが、これらの方法では、化学量論量のキラル補助基が必要となり、工業用途としては未だ不十分である(例えば、非特許文献2および3を参照)。また、別の化学法として、光学活性なリガンドを有する金錯体を触媒量で使用するプロセス(非特許文献4)および光学活性なリガンドを有するパラジウム錯体を触媒量で使用するプロセス(非特許文献5)が開発されているが、アルドールナーが悪臭のある α -イソシアノカルボニル化合物に限定されている点で不十分である。またさらに、ルイス酸を触媒量で使用するプロセスが開示されている(非特許文献6)が、この方法においても得られる α -ヒドロキシアミノ酸またはその誘導体に、高いエナンチオ選択性が得られないという点で不十分である。

30

【0008】

【特許文献1】

特開2001-48866号公報

【非特許文献1】

キムラ(Kimura)ら、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)、1997年、119巻、11734~11742頁

【非特許文献2】

エバンス(Evans)ら、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)、1986年、108巻、6757頁

40

【非特許文献3】

ゼーバッハ(Seebach)ら、ヘルベティカ・ヒミカ・アクタ(Helv. Chim. Acta)、1987年、70巻、237頁

【非特許文献4】

イト(Ito)ら、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)、1986年、108巻、6405頁

【非特許文献5】

ロングミア(Longmire)ら、オルガノメタリクス(Organometallics)、1998年、17巻、4374頁

【非特許文献6】

50

柴崎 (Shibasaki) ら、アンゲヴァンテ・ヒュエミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ (Angew. Chem. Int. Ed. in Engl.)、1997年、36巻、1871頁

【非特許文献7】

丸岡 (Maruoka) ら、オーガニック・レターズ (Org. Lett.)、2000年、41巻、8339頁

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、キラルビルディングブロックとして重要な α -ヒドロキシアミノ酸またはその誘導体を、高いジアステレオ選択性と高いエナンチオ選択性かつ高収率で製造する方法を提供することにある。

10

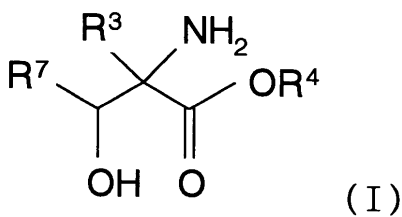
【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の式 (I) で表される α -ヒドロキシアミノ酸エステル：

【0011】

【化8】



20

【0012】

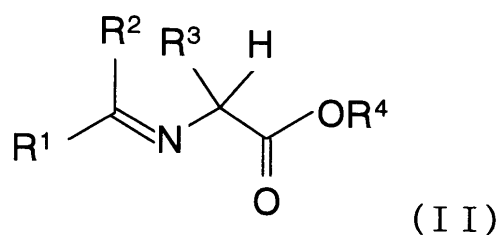
(ここで、 R^3 は、水素原子； $C_1 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_2 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキニル基；1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルケニル基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基；および1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のヘテロアリール基；からなる群より選択される基であり、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基であり、そして R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘテロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基からなる群より選択される基である) をジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に製造するための方法であって、以下の式 (II) で表されるアミノ酸誘導体：

30

40

【0013】

【化9】



10

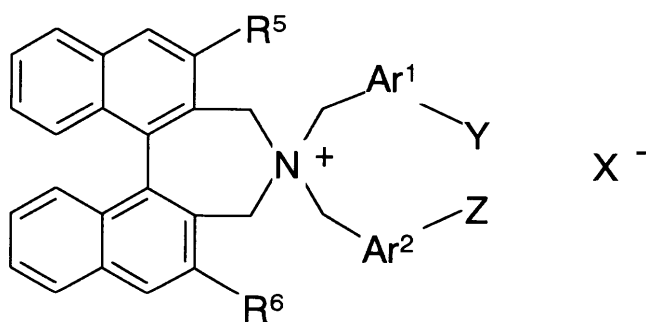
【0014】

(ここで、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子；および1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルケニル基、 $C_2 \sim C_4$ のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；からなる群より選択される基であり、ただし、 R^1 および R^2 がともに水素原子である場合を除き、そして R^3 および R^4 は、それぞれ上記に定義された基と同様である)を、有機溶媒および水を含む二相系溶媒中にて、以下の式(III)で表される光学活性なN-スピロ4級アンモニウム塩：

【0015】

【化10】

20



30

【0016】

(ここで、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；($C_1 \sim C_3$ アルコキシ)カルボニル基；N-($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルボニル基；カルバモイル基；N-($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルバモイル基；N,N-ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)カルバモイル基(ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、互いに同じ

40

50

でも異なってもよい) からなる群より選択される基であり、 Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、あるいはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；からなる群より選択される基であり、 X^- は、ハロゲン化物アニオン、 SCN^- 、および HSO_4^- からなる群より選択されるアニオンであり、 Y および Z は、それぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基；および $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基；からなる群より選択される基であり、あるいは Y および Z は一緒になって単結合を形成していてもよい) の存在下、式 (IV) で表されるアルデヒド：

【0017】

【化11】

R^7CHO (IV)

【0018】

(ここで、 R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘテロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基；からなる群より選択される基である) と反応させて、
- ヒドロキシアミノ酸エステルのシッフ塩基を得る工程；ならびに該シッフ塩基を加水分解する工程；を包含する、方法を提供する。

【0019】

好ましい実施態様では、上記式 (III) で表される化合物の Ar^1 および Ar^2 は互いの 2 位で結合した 2, 2'-ビナフチル基であり、該化合物は式 (III')：

【0020】

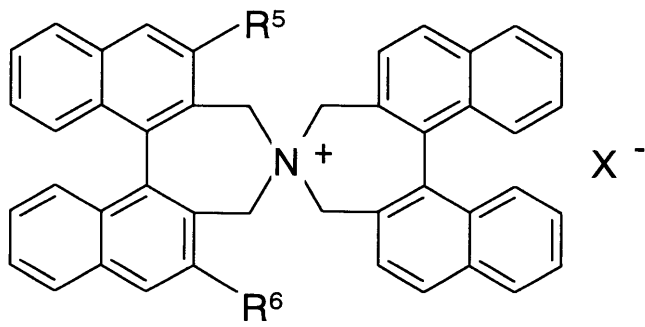
【化12】

10

20

30

40



(III')

10

【0021】

で表される。

【0022】

さらに好ましい実施態様では、上記式(III')で表される化合物のR⁵およびR⁶はともに3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル基である。

【0023】

さらに好ましい実施態様では、上記式(III')で表される化合物のR⁵およびR⁶はともに、水素原子、フェニル基、-ナフチル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,5-ジ(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)フェニル基、3,5-ジ-t-ブチルフェニル基、3,5-ジフェニルフェニル基、および3,5-ビス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル基からなる群より選択される基である。

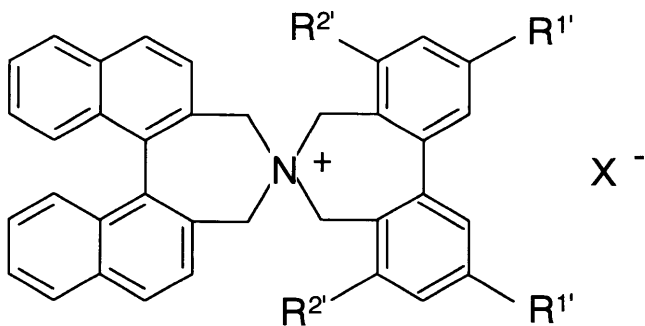
20

【0024】

好ましい実施態様では、上記式(III)で表される化合物のAr¹およびAr²は互いのオルト位で結合した(置換)ピフェニル基であり、該化合物は式(III''):

【0025】

【化13】



(III'')

40

【0026】

(ここで、R^{1'}は、水素原子；C₁~C₆のアルキル基；C₁~C₆のアルコキシ基；C₂~C₆のアルケニル基；C₂~C₆のアルキニル基；ハロゲン原子；C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいはC₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン

50

原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、そして $R^{2'}$ は、水素原子； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基； $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基； $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基； $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基；ハロゲン原子； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基である)で表される。

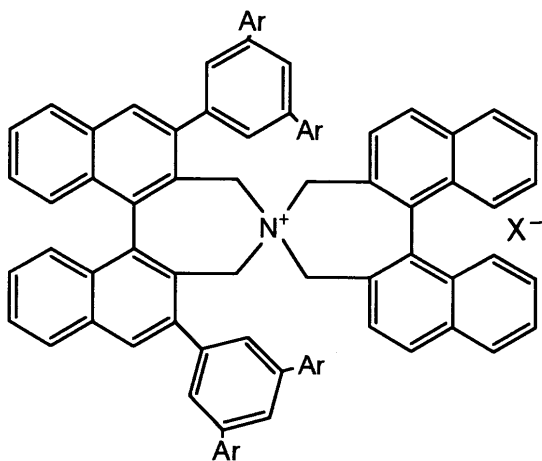
10

【0027】

本発明はまた、以下の式：

【0028】

【化14】



20

30

【0029】

(Arは、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルであり、Xはハロゲン原子である)

で表される化合物を提供する。好適な実施態様では、上記Xは、臭素原子である。

【0030】

好適な実施態様では、上記化合物は、立体配置が(R,R)または(S,S)である。

【0031】

【発明の実施の形態】

以下、本明細書中に用いられる用語を定義する。

40

【0032】

用語「分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」は、任意の炭素数1~6を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルキル基を包含している、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0033】

用語「分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基」は、任意の炭素数2~6を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルケニル基を包含している、例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル

50

- 2 - プロピニル、2 - メチル - 1 - プロピニル、2 - メチル - 2 - プロピニル、シクロブテニル、ペンテニル、シクロペンテニル、ヘキセニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0034】

用語「分岐または環構造を含んでもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基」は、任意の炭素数 $2 \sim 6$ を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルキニル基を包含していい、例えば、エチニル、プロピニル、シクロプロピルエチニル、ブチニル、1 - メチル - 2 - プロピニル、ペンチニル、シクロブチルエチニル、およびヘキシニルが挙げられる。

【0035】

本発明における「アラルキル基」の例としては、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが挙げられる。

10

【0036】

本発明におけるヘテロアラルキル基の例としては、ピリジルメチル、インドリルメチル、フリルメチル、チエニルメチルおよびピロリルメチルが挙げられる。

【0037】

本発明における「アリアル基」の例としては、フェニル、およびナフチルが挙げられる。また、本発明における「ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアリアル基で置換されたアリアル基」の例としては、3, 5 - ジフェニルフェニルおよび3, 5 - ジ(3, 5 - ジt - ブチルフェニル)フェニル、3, 5 - ビス(3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルが挙げられる。

20

【0038】

本発明における「ヘテロアリアル基」の例としては、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、およびテトラゾリルが挙げられる。

【0039】

本発明における「ハロゲン原子」の例としては、塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素が挙げられる。

【0040】

以下、本発明について詳述する。

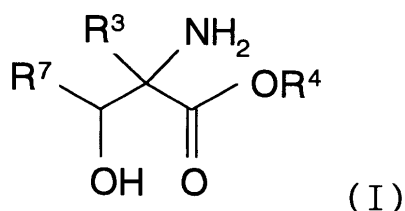
【0041】

本発明の方法によって、エナンチオ選択的に製造され得る α - ヒドロキシアミノ酸誘導体は、以下の式(I)：

30

【0042】

【化15】



40

【0043】

(ここで、 R^3 は、水素原子； $C_1 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_2 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキニル基；1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐

50

していてもよいアルケニル基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基；および1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のヘテロアリール基；からなる群より選択される基であり、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基であり、そして R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘテロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基からなる群より選択される基である)で表される - ヒドロキシアミノ酸エステルである。

10

【0044】

上記構造を有する - ヒドロキシアミノ酸エステルを製造するにあたり、本発明においては、まず、アミノ酸誘導体とアルデヒドとを、有機溶媒と水とを含有する二相系溶媒中において光学活性なN-スピロ4級アンモニウム塩の存在下、アルドール反応させて、 - ヒドロキシアミノ酸エステルのシッフ塩基を生成させる。

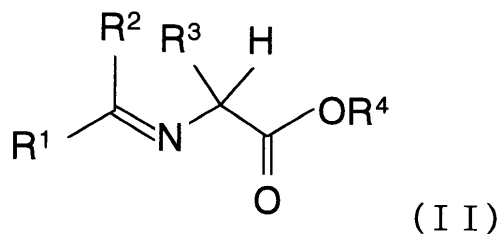
【0045】

本発明に用いられるアミノ酸誘導体は、以下の式(II)：

【0046】

20

【化16】



30

【0047】

(ここで、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子；および1つまたは複数の、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルケニル基、 $C_2 \sim C_4$ のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；からなる群より選択される基であり、ただし、 R^1 および R^2 がともに水素原子である場合を除き、そして R^3 および R^4 は、それぞれ上記に定義された基と同様である)で表される化合物である。

【0048】

40

式(II)で表されるアミノ酸誘導体の例としては、tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンのシッフ塩基、ベンズアルデヒドのシッフ塩基、およびp-クロロベンズアルデヒドのシッフ塩基が挙げられるが、特にこれらに限定されない。入手あるいは合成が容易である点から、tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンのシッフ塩基が好ましい。

【0049】

本発明に用いられるアミノ酸誘導体は、市販のグリシンtert-ブチルエステル塩酸塩とベンゾフェノイミンとを酸触媒の存在下、ジクロロメタン中で反応させることにより、当業者に容易に製造され得る。

【0050】

50

本発明に用いられる二相系溶媒は有機溶媒と水とを含有する。本発明において使用され得る有機溶媒は、上記アミノ酸誘導体と後述するアルデヒドとのアルドール反応に影響を及ぼさないものであれば、その種類は特に限定されない。このような有機溶媒の例としては、トルエン、ベンゼン、キシレン、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、塩化メチレン、メチル t - ブチルエーテルが挙げられる。他方、水には無機塩基を含有していることが好ましい。このような無機塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、および水酸化セシウムが挙げられる。水中への上記無機塩基の含有量は特に限定されず、当業者によって適切に選択され得る。また、有機溶媒と水との混合比もまた限定されず、当業者によって適切に選択され得る。

10

【0051】

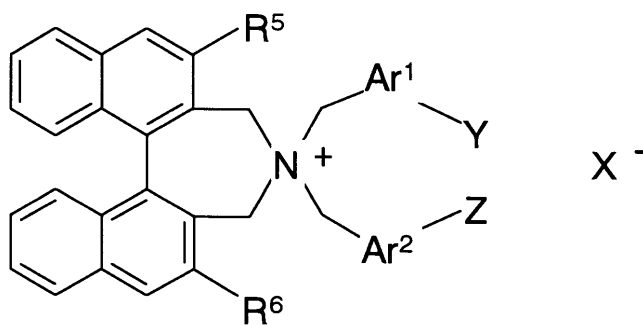
本発明の方法に用いられる光学活性な N - スピロ 4 級アンモニウム塩は、相間移動触媒としての機能を果たす。

【0052】

本発明に用いられる光学活性な N - スピロ 4 級アンモニウム塩は、以下の式 (I I I) :

【0053】

【化17】



(I I I)

20

【0054】

(ここで、R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、C₁ ~ C₆ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、C₂ ~ C₆ のアルケニル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、C₂ ~ C₆ のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアラルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；(C₁ ~ C₃ アルコキシ) カルボニル基；N - (C₁ ~ C₄ アルキル) カルボニル基；カルバモイル基；N - (C₁ ~ C₄ アルキル) カルバモイル基；N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) カルバモイル基 (ここで、C₁ ~ C₄ アルキル基は、互いに同じでも異なってもよい) からなる群より選択される基であり、Ar¹ および Ar² は、それぞれ独立して、C₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₃ のアルコキシ基、C₂ ~ C₆ の

30

40

50

アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基か $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、あるいはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基；からなる群より選択される基であり、 X^- は、ハロゲン化物アニオン、 SCN^- 、および HSO_4^- からなる群より選択されるアニオンであり、 Y および Z は、それぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基；および $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基；からなる群より選択される基であり、あるいは Y および Z は一緒になって単結合を形成していてもよい)で表される化合物である。

10

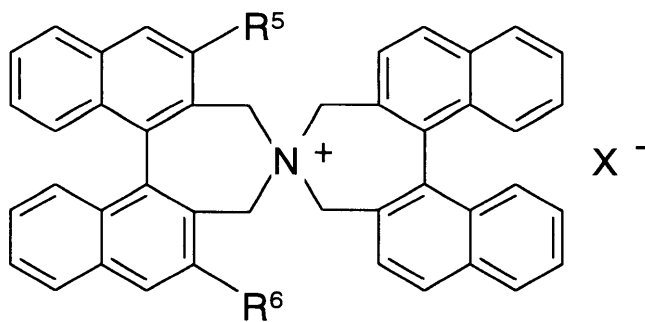
【0055】

本発明においては、上記式(III)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩のうち、 Ar^1 および Ar^2 が互いの位で結合した2,2'-ビナフチル基である化合物、すなわち、以下の式(III')：

20

【0056】

【化18】



(III')

30

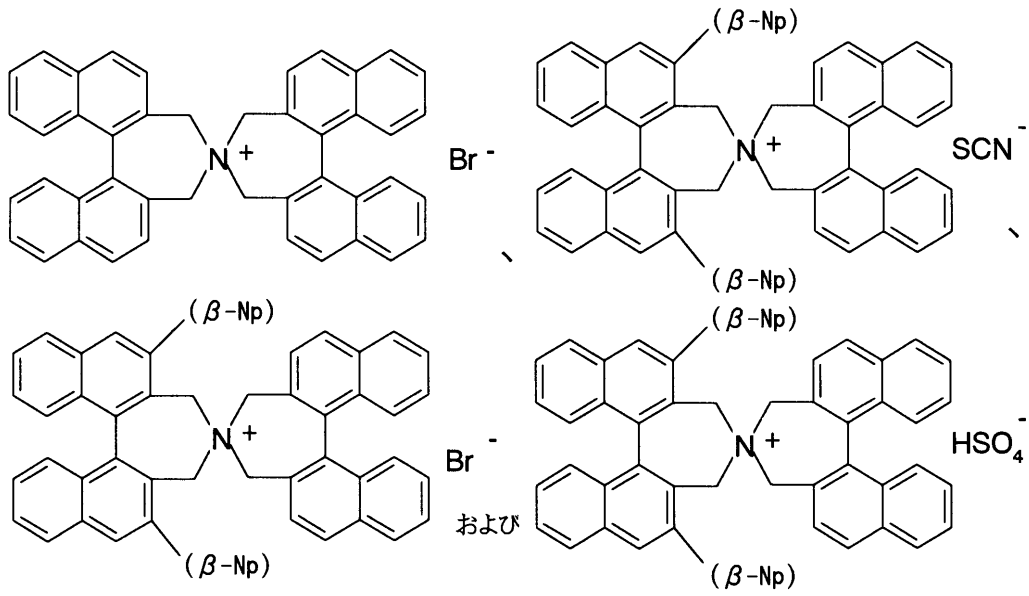
【0057】

で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩が好ましい。また、式(III')で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩のより具体的な例としては：

【0058】

【化19】

40



10

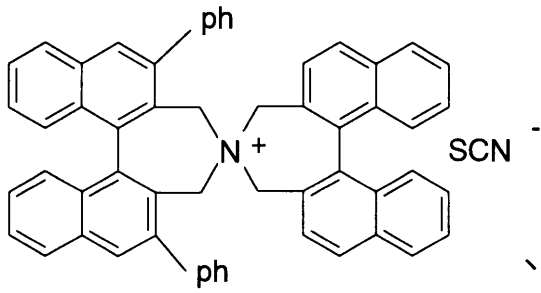
【0059】

(ここで、($\beta-Np$) は β -ナフチル基を表す)

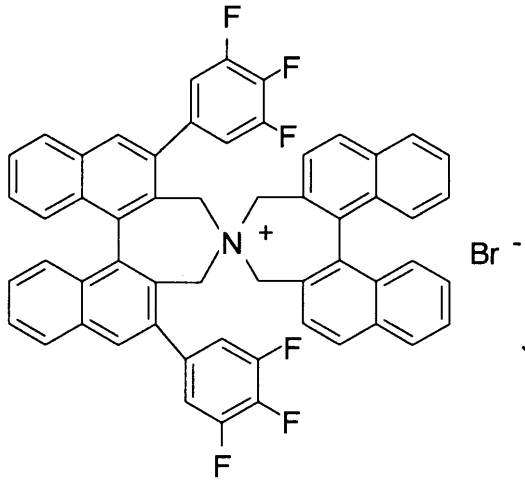
【0060】

【化20】

20

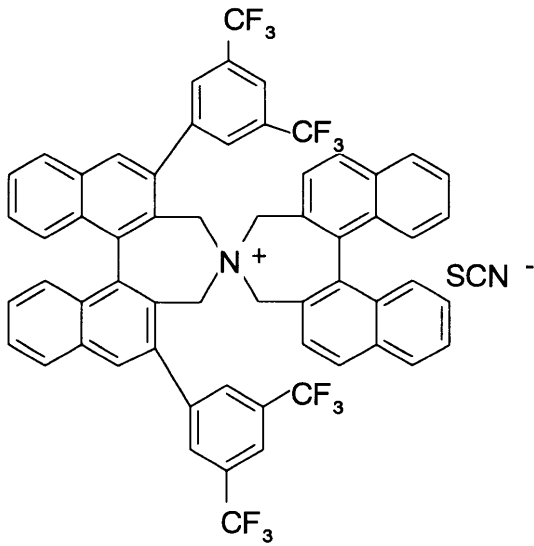


10



、および

20



30

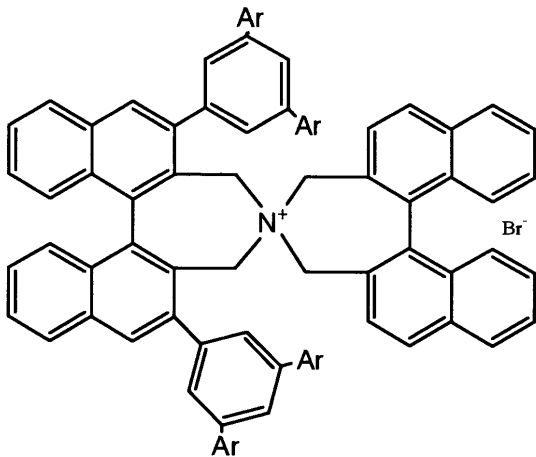
40

【0061】

(ここで、phはフェニル基を表す)

【0062】

【化21】



10

【0063】

(式中Arは、3,5-ジ-t-ブチルフェニル基または3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を表す)

が挙げられる。これらは(S,S)体または(R,R)体であることができる。

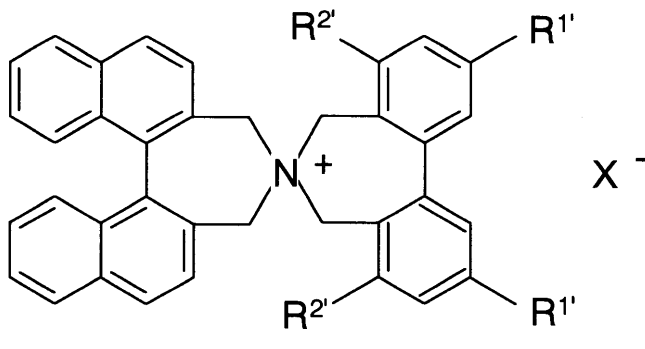
20

【0064】

あるいは、本発明においては、上記式(III)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩のうち、Ar¹およびAr²が互いのオルト位で結合した(置換)ピフェニル基である、以下の式(III''):

【0065】

【化22】



30

【0066】

(ここで、R^{1'}は、水素原子; C₁~C₆のアルキル基; C₁~C₆のアルコキシ基; C₂~C₆のアルケニル基; C₂~C₆のアルキニル基; ハロゲン原子; C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; あるいはC₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、そしてR^{2'}は、水素原子; C₁~C₆のアルキル基; C₁~C₆のアルコキシ基; C₂~C₆のアルケニル基; C₂~C₆のアルキニル基; ハロゲン原子; C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; C₁~C₆のアルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換

40

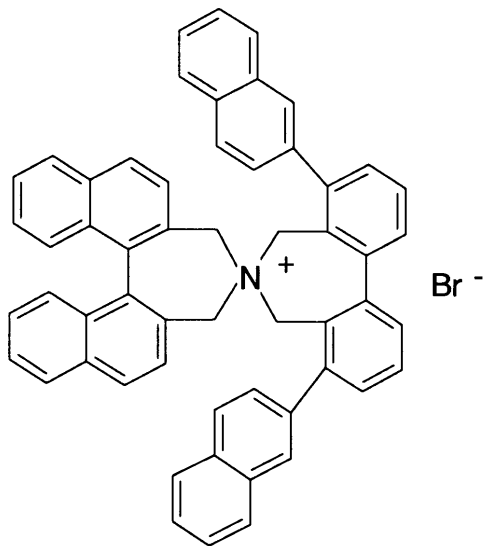
50

されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基である）で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩が好ましい。また、式(III')で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩のより具体的な例としては：

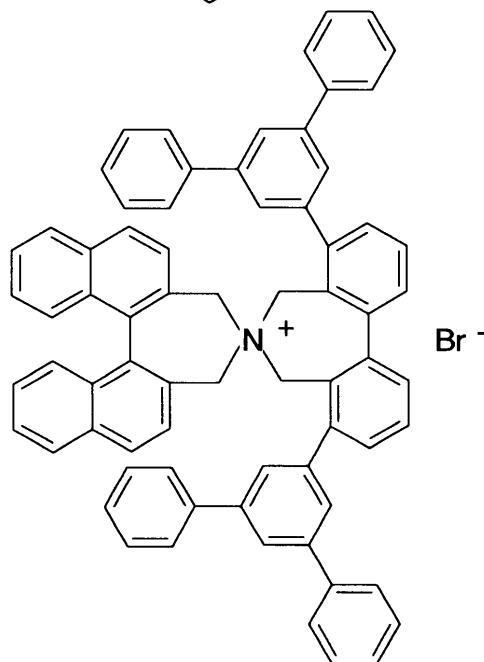
【0067】

【化23】

10



20



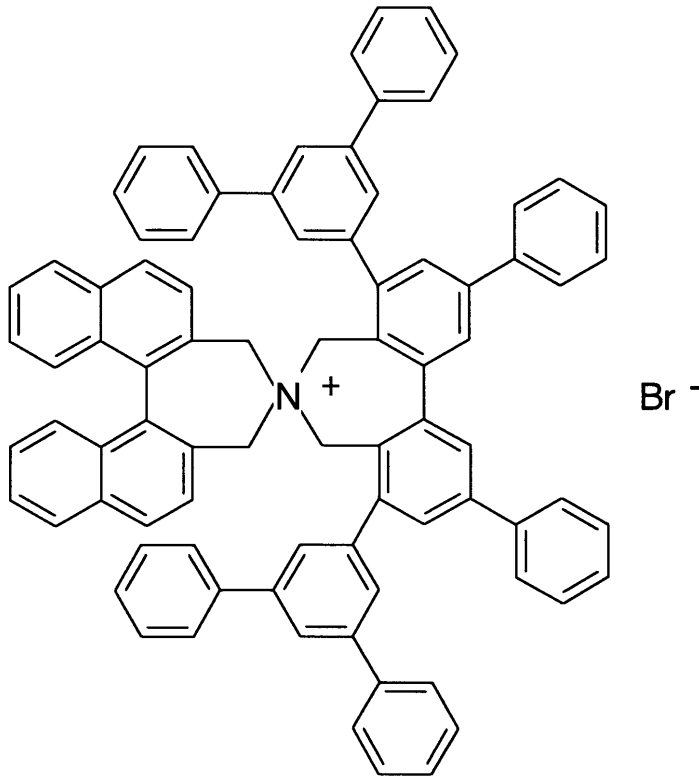
30

、および

40

【0068】

【化24】



10

20

【0069】

が挙げられる。

【0070】

このような式 (I I I ') で表される化合物および式 (I I I ") で表される化合物を包含する上記式 (I I I) の化合物は当業者に公知であり、例えば、特許文献 1 に記載の方法によって、当業者によって容易に製造され得る。

30

【0071】

上記式 (I I I) で表される N - スピロ 4 級アンモニウム塩の使用量は、上記式 (I I) で表されるアミノ酸誘導体の 1 モルに対し、好ましくは 0 . 1 モル % ~ 5 モル %、より好ましくは 1 モル % ~ 2 モル % である。ここで、当該アミノ酸誘導体 1 モルに対する N - スピロ 4 級アンモニウム塩の使用量が 0 . 1 モル % を下回ると、アミノ酸誘導体と後述するアルデヒドとの間のアルドール反応が効率良く進行しない恐れがある。他方、当該アミノ酸誘導体 1 モルに対する N - スピロ 4 級アンモニウム塩の使用量が 5 モル % を上回っても、アミノ酸誘導体と後述するアルデヒドとの間のアルドール反応はそれ以上効率的に進行せず、むしろ生産性に劣る恐れがある。

【0072】

本発明に用いられるアルデヒドは、以下の式 (I V) :

40

【0073】

【化 2 5】



50

【0074】

(ここで、 R^7 は、水素原子； $C_1 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルキル基； $C_2 \sim C_8$ の分岐または環を形成していてもよいアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基； $C_1 \sim C_4$ の分岐していてもよいアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、またはニトロ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のヘテロアリール基；および $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基；からなる群より選択される基である)で表される化合物である。

【0075】

このようなアルデヒドの例としては、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、ブタナール、2-メチルプロパナール、ペンタナール、3-メチルブタナール、ヘキサナール、ヘプタナール、オクタナール、ノナナール、4-ペンテナール、トリイソプロピルシリルオキシエタナール、3-フェニルプロパナール、およびシクロヘキシルカルボアルデヒドが挙げられる。特に、アセトアルデヒド、3-フェニルプロパナール、ヘプタナール、4-ペンテナール、トリイソプロピルシリルオキシエタナール、およびシクロヘキサンカルボアルデヒドが好ましい。

10

【0076】

上記式(IV)で表されるアルデヒドの使用量は、上記式(II)で表されるアミノ酸誘導体の1モルに対し、好ましくは1モル~5モル、より好ましくは1モル~2モルである。

20

【0077】

本発明においては、例えば、上記式(III)で表される光学活性なN-スピロ4級アンモニウム塩を含有する二相系溶媒内に、式(II)で表されるアミノ酸誘導体を添加し、その後、上記式(IV)で表されるアルデヒドを添加することにより、アルドール反応が起こる。

【0078】

上記アルドール反応は、例えば、すべての物質を添加後、好ましくは0.5時間~5時間、より好ましくは1時間~3時間、攪拌下にて行われる。このとき設定される温度は使用する有機溶媒の性質によって異なるため、特に限定されない。なお、反応条件は、使用するアミノ酸誘導体、相間移動触媒、および/またはアルデヒドの種類によって異なるため、特にこれらに限定されない。

30

【0079】

上記アルドール反応により、溶媒内に α -ヒドロキシアミノ酸エステルのシッフ塩基が生成される。その後、こうして得られたシッフ塩基は、当業者が通常用いる方法によって加水分解される。

【0080】

このようにして、効率良く α -ヒドロキシアミノ酸エステルが製造される。なお、本発明においては、使用する上記式(III)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩が(S,S)体または(R,R)体である場合、よりエナンチオ選択的な合成が可能となりう80% ee以上、より好ましくは80% ee~99% ee、さらにより好ましくは90% ee~99% eeの光学純度の α -ヒドロキシアミノ酸エステルを製造することができる。

40

【0081】

本発明の方法によって製造された α -ヒドロキシアミノ酸エステルは、その高い光学純度によって、医薬品等の中間物質として有効に用いられる。

【0082】

【実施例】

以下、本発明を具体的に記述するために実施例を記載する。しかし、これによって本発明は特に限定されない。

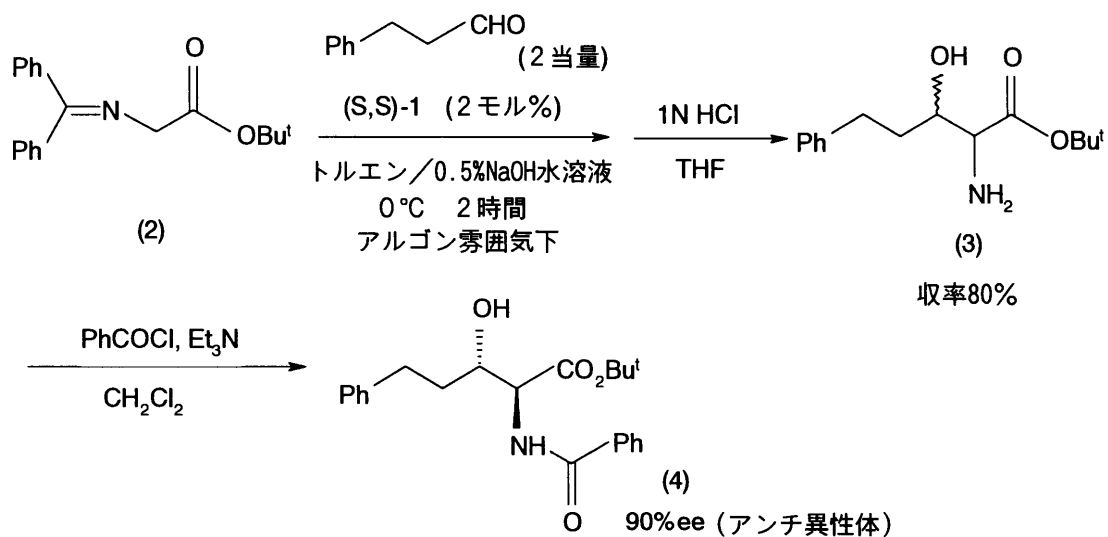
【0083】

<実施例1>

50

【 0 0 8 4 】

【 化 2 6 】



10

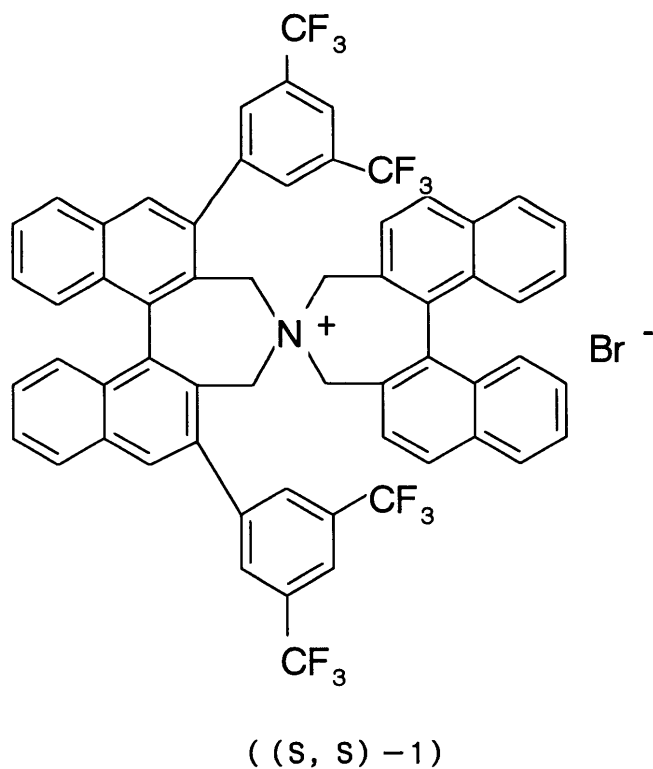
20

【 0 0 8 5 】

tert - ブチルグリシネート - ベンゾフェノンのシッフ塩基 (2) (0 . 3 m m o l 、 8 8 . 6 m g) および特許文献 1 に記載の方法に基づいて製造された以下の化合物 ((S , S) - 1) :

【 0 0 8 6 】

【 化 2 7 】



30

40

50

【0087】

(2 mol %、6.5 mg) のトルエン (3.0 mL) 溶液に、0.5 % 水酸化ナトリウム水溶液を、アルゴン雰囲気下 0 ° にて添加し、そして 3 - フェニルプロパナル (2 当量; 0.6 mmol、79.0 μL) を滴下した。この混合物を 0 ° で 2 時間攪拌し、水およびエーテルで処理した。エーテル層を分離し、そして飽和 NH₄Cl およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ を用いて乾燥させ、その後濃縮した。粗反応生成物をテトラヒドロフラン (THF; 8.0 mL) に溶解させ、1.0 N の HCl 水溶液を 0 ° で添加し、そして溶液を 1 時間攪拌した。

【0088】

減圧下にて THF を除去した後、残存する水層をエーテルで 3 回洗浄し、NaHCO₃ で中和した。次いで、得られた水層をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた抽出液を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液として、メタノール:ジクロロメタン = 1:15 (容量比) を用いる) により残渣を精製し、対応する α - ヒドロキシアミノ酸エステル (3) を得た (56.5 mg、0.21 mmol、収率 80%)。 10

【0089】

なお、得られた α - ヒドロキシアミノ酸エステル (3) 中のエリスロ異性体 (アンチ体) の光学純度を分析するために、以下の手法を用いた。

【0090】

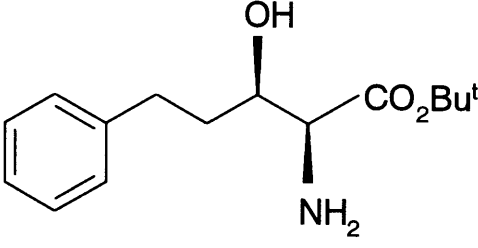
α - ヒドロキシアミノ酸エステル (3) (56.5 mg、0.21 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、ベンゾイルクロライド (0.23 mmol、27.0 μL) およびトリエチルアミン (0.23 mmol、32.2 μL) を 0 ° にて添加した。5 分間の攪拌の後、この混合物を水中に注ぎ、ジクロロメタンで 2 回抽出した。抽出液を MgSO₄ で乾燥させそして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液として、ジクロロメタン:ジエチルエーテル:ヘキサン = 1:2:3 (容量比) を用いる) で精製して、アミノ酸エステルの N - ベンゾエート (4) を定量的収率で得た (76.5 mg、0.21 mmol)。得られた N - ベンゾエート (4) のエリスロ異性体 (アンチ体) のエナンチオ選択性に伴う光学純度を、キラルカラム (Chiralcel OD、ヘキサン:2 - プロパノール = 12:1 (容量比)、流速 0.5 mL/分、滞留時間 18.55 分および 32.70 分) を用いる HPLC 分析により測定した。得られた値は 90 % ee であった。 20 30

【0091】

他方、上記で得られた α - ヒドロキシアミノ酸エステル (3) について、¹H - NMR 分析を行ったところ、エリスロ体 (アンチ体) とスレオ体 (シン体) との比は 73:27 であることが見出された。この ¹H - NMR 分析により得られたより詳細な結果を以下の表 1 および 2 に示す。また、本実施例で得られた結果を以下の表 9 にまとめて示す。

【0092】

【表 1】

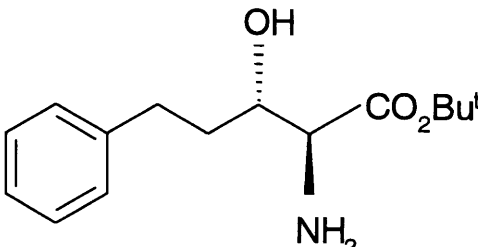
β-ヒドロキシアミノ酸エステル (3) のスレオ体の 1H-NMR分析結果	
	300MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.2-7.4 (m, 2H, Ar-H), 7.1-7.3 (m, 3H, Ar-H), 3.6-3.8 (m, 1H, CH-OH), 3.25 (d, J=3.3Hz, 1H, CH-NH ₂), 2.8-3.0 (m, 1H, CH ₂ -CHOH), 2.6-2.8 (m, 1H, CH ₂ -CHOH), 1.6-2.2 (br. s, 1+2H, OH+NH ₂), 1.7-1.9 (m, 2H, PhCH ₂), 1.42 (s, 9H, CH ₃)

10

【0093】

【表2】

20

β-ヒドロキシアミノ酸エステル (3) のエリスロ体の 1H-NMR分析結果	
	300MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.2-7.4 (m, 2H, Ar-H), 7.1-7.3 (m, 3H, Ar-H), 3.7-3.9 (m, 1H, CH-OH), 3.47 (d, J=5.4Hz, 1H, CH-NH ₂), 2.8-3.0 (m, 1H, CH ₂ -CHOH), 2.6-2.8 (m, 1H, CH ₂ -CHOH), 1.6-2.2 (br. s, 1+2H, OH+NH ₂), 1.5-1.8 (m, 2H, PhCH ₂), 1.40 (s, 9H, CH ₃)

30

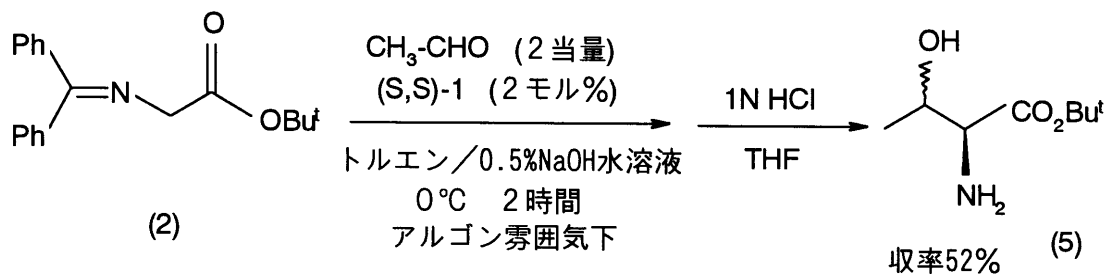
【0094】

<実施例2>

【0095】

【化28】

40



10

【0096】

3-フェニルプロパナールの代わりに、アセトアルデヒド(2当量、0.6 mmol)を用いたこと以外は実施例1と同様にして、 β -ヒドロキシアミノ酸エステル(5)を収率52%で得た。

【0097】

さらに、得られた β -ヒドロキシアミノ酸エステル(5)を、実施例1と同様にしてベンゾイルクロライドおよびトリエチルアミンとを用いてベンゾエート化を行って、アミノ酸エステルのN-ベンゾエートを得、そしてこのN-ベンゾエートのエリスロ異性体(アンチ体)のエナンチオ選択性に伴う光学純度を、キラルカラムを用いるHPLC分析により測定した。得られた値は92% eeであった。

20

【0098】

他方、上記で得られた β -ヒドロキシアミノ酸エステル(5)について、 $^1\text{H-NMR}$ 分析を行ったところ、エリスロ体(アンチ体)とスレオ体(シン体)との比は70:30であることが見出された。この $^1\text{H-NMR}$ 分析により得られたより詳細な結果を以下の表3および4に示す。また、本実施例で得られた結果を以下の表9にまとめて示す。

【0099】

【表3】

30

β -ヒドロキシアミノ酸エステル(5)のスレオ体の $^1\text{H-NMR}$ 分析結果	
	400MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.7-3.9 (m, 1H, CH-OH), 3.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, CH-NH_2), 1.4-1.8 (br. s, 1+2H, OH+NH_2), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-1.3 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-CHOH}$)

40

【0100】

【表4】

β-ヒドロキシアミノ酸エステル (5) のエリスロ体の 1H-NMR分析結果:	
	400MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.9-4.1 (m, 1H, CH-OH), 3.46 (d, J=4.4Hz, 1H, CH-NH ₂), 1.6-2.1 (br. s, 1+2H, OH+NH ₂), 1.48 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.0-1.2 (m, 3H, CH ₃ -CHOH)

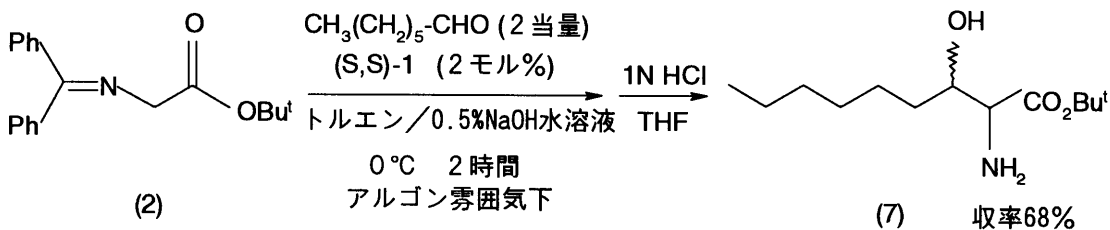
10

【0101】

<実施例3>

【0102】

【化29】



20

【0103】

3-フェニルプロパナールの代わりに、ヘプタナール(2当量、0.6mmol)を用いたこと以外は実施例1と同様にして、β-ヒドロキシアミノ酸エステル(7)を収率68%で得た。

【0104】

さらに、得られたβ-ヒドロキシアミノ酸エステル(7)を、実施例1と同様にしてベンゾイルクロライドおよびトリエチルアミンとを用いてベンゾエート化を行って、アミノ酸エステルのN-ベンゾエートを得、そしてこのN-ベンゾエートのエリスロ異性体(アンチ体)のエナント選択性に伴う光学純度を、キラルカラムを用いるHPLC分析により測定した。得られた値は91% eeであった。

30

40

【0105】

他方、上記で得られたβ-ヒドロキシアミノ酸エステル(7)について、¹H-NMR分析を行ったところ、エリスロ体(アンチ体)とスレオ体(シン体)との比は68:32であることが見出された。この¹H-NMR分析により得られたより詳細な結果を以下の表5および6に示す。また、本実施例で得られた結果を以下の表9にまとめて示す。

【0106】

【表5】

β-ヒドロキシアミノ酸エステル (7) のシス体の 1H-NMR分析結果	
	400MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.6-3.8 (m, 1H, CH-OH), 3.23 (d, J=4.4Hz, 1H, CH-NH ₂), 1.6-2.4 (br. s, 1+2H, OH+NH ₂), 1.48 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.2-1.5 (m, 10H, -CH ₂ -), 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃)

10

【0107】

【表6】

β-ヒドロキシアミノ酸エステル (7) のエリスロ体の 1H-NMR分析結果	
	400MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.7-3.9 (m, 1H, CH-OH), 3.46 (d, J=4.4Hz, 1H, CH-NH ₂), 1.8-2.1 (m, 1+2H, OH+NH ₂), 1.42 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.2-1.5 (m, 10H, -CH ₂ -), 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃)

20

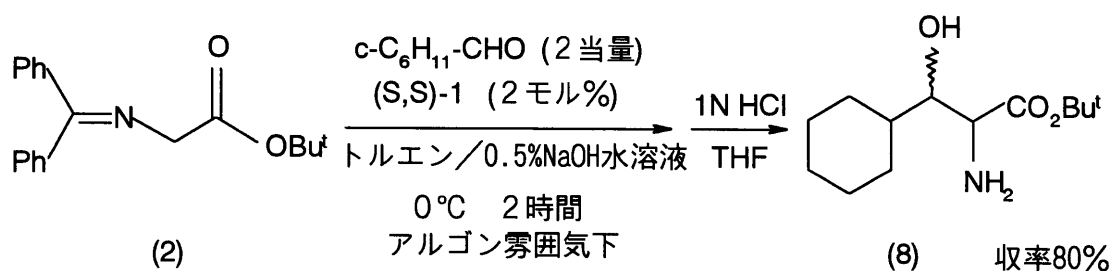
30

【0108】

<実施例4>

【0109】

【化30】



40

【0110】

3-フェニルプロパナールの代わりに、シクロヘキサンカルボアルデヒド(2当量、0 .

50

6 mmol) を用い、かつ有機溶媒をトルエンの代わりにジブチルエーテル (3.0 ml) を用いたこと以外は実施例 1 と同様にして、 β -ヒドロキシアミノ酸エステル (8) を収率 80% で得た。

【0111】

さらに、得られた β -ヒドロキシアミノ酸エステル (8) を、実施例 1 と同様にしてベンゾイルクロライドおよびトリエチルアミンとを用いてベンゾエート化を行って、アミノ酸エステルの N-ベンゾエートを得、そしてこの N-ベンゾエートのエリスロ異性体 (アンチ体) のエナンチオ選択性に伴う光学純度を、キラルカラムを用いる HPLC 分析により測定した。得られた値は 93% ee であった。

【0112】

他方、上記で得られた β -ヒドロキシアミノ酸エステル (8) について、 $^1\text{H-NMR}$ 分析を行ったところ、エリスロ体 (アンチ体) とスレオ体 (シン体) との比は 55 : 45 であることが見出された。この $^1\text{H-NMR}$ 分析により得られたより詳細な結果を以下の表 7 および 8 に示す。また、本実施例で得られた結果を以下の表 9 にまとめて示す。

【0113】

【表 7】

β -ヒドロキシアミノ酸エステル (8) のスレオ体の $^1\text{H-NMR}$ 分析結果	
	<p>400MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.4-3.5 (m, 1+1H, $\text{CH-OH}+\text{CH-NH}_2$), 1.8-2.2 (br. s, 1+2H, $\text{OH}+\text{NH}_2$), 1.8-2.0 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH-CHOH}$), 1.7-1.9 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.5-1.7 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.48 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 1.0-1.3 (m, 6H, $-\text{H-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_2$)</p>

【0114】

【表 8】

10

20

30

β-ヒドロキシアミノ酸エステル (8) のエリスロ体の 1H-NMR分析結果	
	400MHz 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.4-3.5 (m, 1H, CH-OH), 3.3-3.5 (m, 1H, CH-NH ₂), 1.9-2.2 (br. s, 1+2H, OH+NH ₂), 1.9-2.0 (m, 1H, (CH ₂) ₅ -CH-CHOH), 1.6-1.8 (m, 4H, -CH ₂ -CH), 1.49 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.0-1.3 (m, 6H, -CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂)

10

【0115】

【表9】

20

	使用したアルデヒド	収率 (%)	アンチ/シン	%ee
実施例1	3-フェニルプロパナール	71	73:27	90
実施例2	アセトアルデヒド	52	70:30	92
実施例3	ペプタナール	68	68:32	91
実施例4	シクロヘキサンカルボアルデヒド	80	55:45	93

30

【0116】

表9に示すように、実施例1～4のいずれにおいても、β-ヒドロキシアミノ酸エステルが高収率で製造されることがわかる。また、これらの実施例で使用された相間移動触媒である(S,S)-1の化合物とこれらのアルデヒドとを使用することにより、光学純度が極めて高いエリスロ体(アンチ体)β-ヒドロキシアミノ酸エステルが得られることがわかる。

【0117】

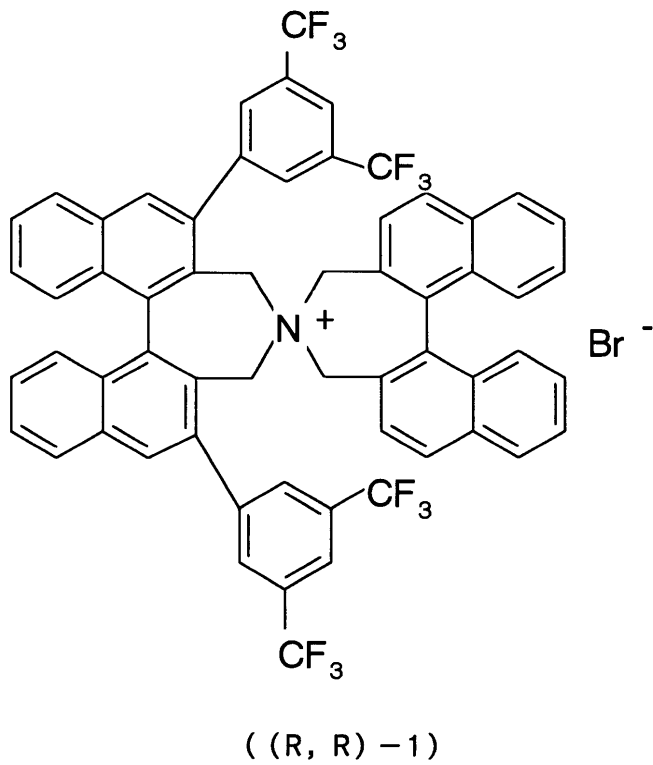
<実施例5～9>

相間移動触媒として、非特許文献7に従って合成した以下の式で表される化合物(R,R)-1:

【0118】

【化31】

40



10

20

【0119】

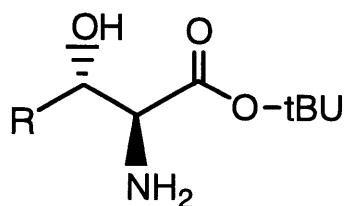
を用い、そしてRCHOで表されるアルデヒド化合物として、Rがそれぞれ以下の表10に記載されている化合物を用いたこと以外は、上記実施例1～4と同様に反応および処理を行い、以下の式で表される反応生成物であるそれぞれの α -ヒドロキシアミノ酸t-ブチルエステルを得た。アンチ/シン生成比およびアンチ体の光学純度を、以下の表11にまとめて示す。なお、実施例9においては、反応溶媒としてジブチルエーテルを用いた。

30

【0120】

【表10】

反応生成物



	上記式のR	収率 (%)	アンチ/シン	%ee
実施例5	PhCH ₂ CH ₂	76	3.3 : 1	91
実施例6	CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	71	2.4 : 1	90
実施例7	CH ₃	58	2.3 : 1	92
実施例8	c-C ₆ H ₁₁	40	2.8 : 1	95
実施例9	c-C ₆ H ₁₁	78	1.2 : 1	93

【0121】

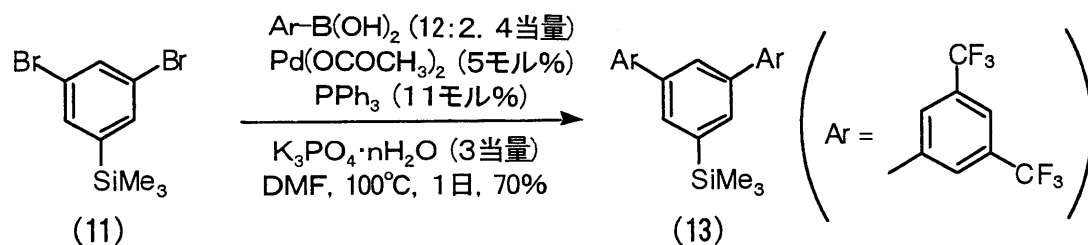
表10に示すように、実施例5～9のいずれにおいても、 α -ヒドロキシアミノ酸エステルが比較的高収率で製造されることがわかる。また、これらの実施例で使用された相間移動触媒である化合物(R,R)-1とこれらのアルデヒドとを使用することにより、光学純度が極めて高いアンチ体 α -ヒドロキシアミノ酸エステルが得られることがわかる。

【0122】

<実施例10> 相間移動触媒(20)の合成

【0123】

【化32】



【0124】

(ここでArは、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルを表す。以下同じ)

【0125】

300 mLの反応容器に、化合物(11)(9.2 g, 30 mmol)、化合物(12)(18.2 g, 70 mmol)、PPh₃(866 mg, 3.3 mmol)、およびK₃PO₄·nH₂O(25 g, 90 mmol)を秤とり、ジメチルホルムアミド(DMF; 100 mL, 0.3 M)を加えた後、減圧下脱気して反応容器内をアルゴン雰囲気にし

た。続いて $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ (336 mg, 1.5 mmol) を加え、再び容器内をアルゴン雰囲気とした後、混合液を 100 まで昇温し、一昼夜加熱撹拌した。TLC で反応の終結を確認した後、反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。これをエーテルで 2 回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。エボレーターで溶媒を除去後、カラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサンのみ) で精製して、化合物 (13) を 76% の単離収率で得た。

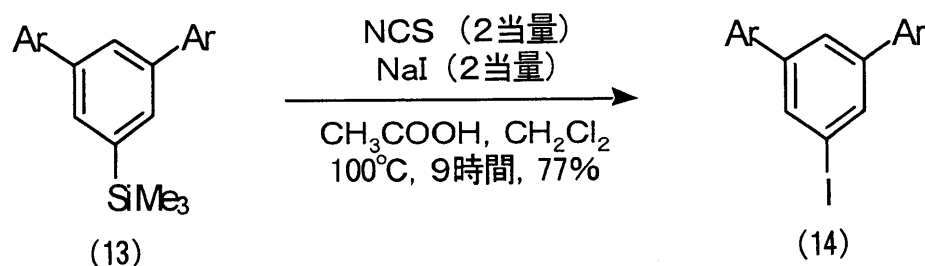
【0126】

NMR スペクトルは以下のとおりであった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.02 (4H, s, Ar-H), 7.92 (2H, s, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.69 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 0.40 (9H, s, SiCH_3)。 10

【0127】

【化33】



20

【0128】

200 mL の反応容器に、上記化合物 (13) (1.7 g, 30 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加え、酢酸 (60 mL, 0.5 M) を加えた後、N-クロロスクシンイミド (NCS; 8.0 g, 60 mmol)、および NaI (8.9 g, 60 mmol) を順次加えた。これを撹拌しながら 100 で 9 時間加熱後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を反応溶液の色が薄い黄色になるまで加え、エーテルで 2 回抽出し、集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。再びエーテルで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後溶媒を除去し、ヘキサンのみから再結晶することにより、化合物 (14) を 77% の収率で得た。 30

【0129】

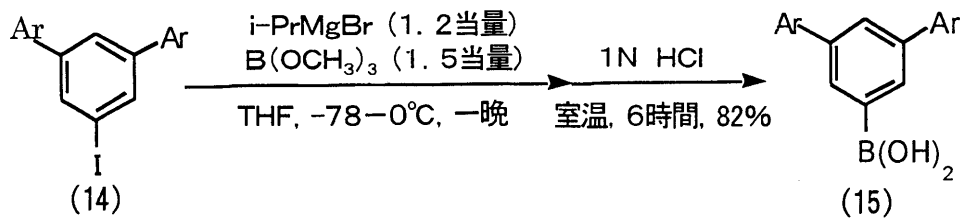
NMR スペクトルは以下のとおりであった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.01 (6H, d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.94 (2H, s, Ar-H), 7.70 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, Ar-H)。 40

【0130】

【化34】

40



10

【0131】

よく乾燥した100 mLの枝付き反応容器に、上記化合物(14)(14.6 g, 23 mmol)のTHF(30 mL)溶液を加え、-78 に冷却後*i*-PrMgBr(0.83 MのTHF溶液, 33 mL, 27.6 mmol)を加え、0 に昇温し0.5時間攪拌した。別のよく乾燥した200 mLの三口反応容器にB(OCH₃)₃(4.0 mL, 35 mmol)とTHF(45 mL)を加え、-78 に冷却し、よく攪拌しながら、-78 に冷却した化合物(14)と*i*-PrMgBrのTHF溶液をカニュラを用いて移し入れた。その後徐々に反応溶液温度を昇温し、室温で一晩攪拌後、1 NのHClを加え、更に6時間激しく攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/2)で精製することにより化合物(15)を82%の収率で得た(monomer/trimer = 1:0.3)。

20

【0132】

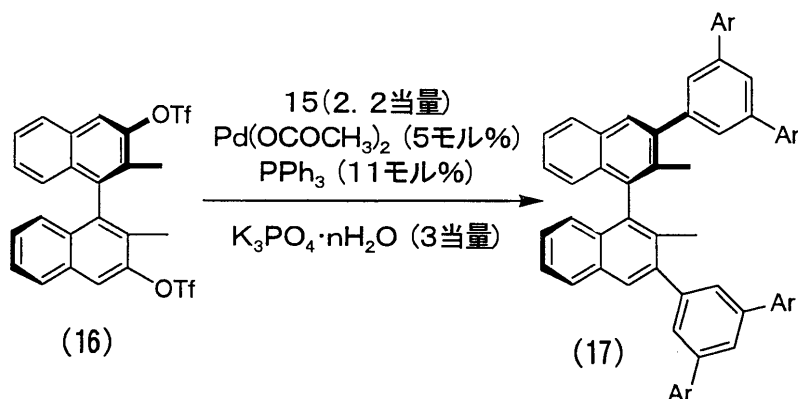
NMRスペクトルは以下のとおりであった。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.46(0.6 H, d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, trimer), 8.09(1.2 H, s, Ar-H, trimer), 8.07(4 H, s, Ar-H, monomer), 8.04(2 H, d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, monomer), 7.97(0.9 H, s, trimer), 7.93(2 H, s, Ar-H, monomer), 7.86(1 H, t, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, monomer), 4.83(2 H, s, OH)。

30

【0133】

【化35】



40

【0134】

20 mLの反応容器に、上記化合物(15)(541 mg, 1 mmol)、化合物(16)

50

) (これは、市販の (R) - 1, 1' - ビ - 2 - ナフトールから合成した) (263 mg, 0.45 mmol)、PPh₃ (13 mg, 0.05 mmol)、および K₃PO₄ · nH₂O (387 mg, 1.3 mmol) を秤とり、ジオキサン (5 mL, 0.2 M) を加えた後、減圧下脱気し、反応容器内をアルゴン雰囲気にした。続いて Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.02 mmol) を加え、再び容器内をアルゴン雰囲気とした後、混合液温度を 80 °C まで昇温し、一昼夜かけて加熱撹拌した。TLC で反応の終結を確認後、反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。これをエーテルで 2 回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。エバポレーターで溶媒を除去後、カラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサンのみ) で精製することにより、化合物 (17) を 94% の単離収率で得た。

10

【0135】

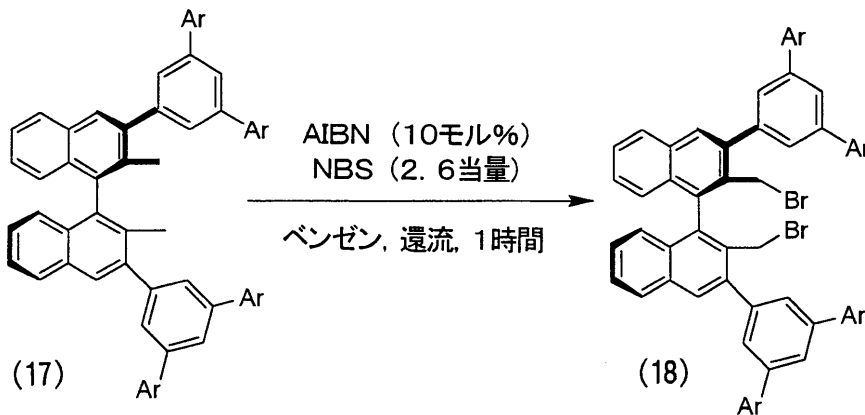
NMR スペクトルは以下のとおりであった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (8H, s, Ar-H), 7.98 - 7.94 (8H, m, Ar-H), 7.80 - 7.78 (6H, m, Ar-H), 7.50 (2H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz, Ar-H), 7.33 (2H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz, Ar-H), 7.19 (2H, dd, J = 8.4 Hz, Ar-H), 2.07 (6H, s, CH₃)。

【0136】

【化36】

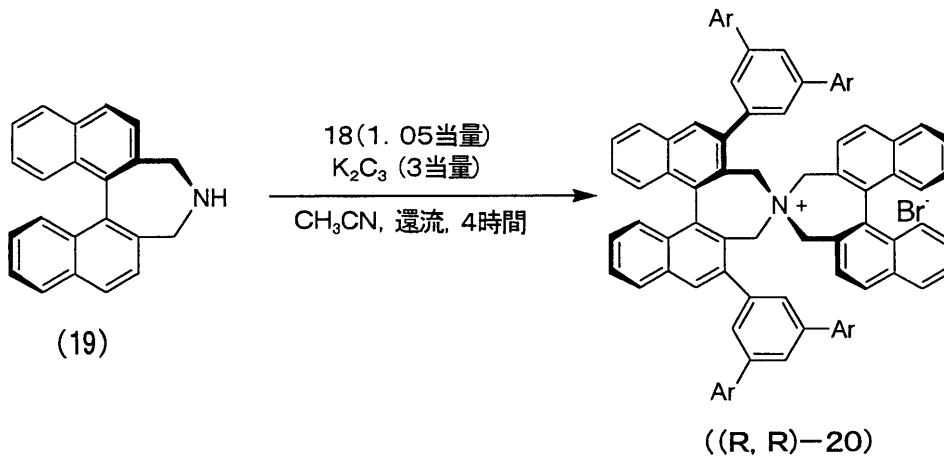
20



. 2 H z , A r - C H ₂) 。

【 0 1 3 9 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 4 0 】

20 mLの反応容器に、化合物(19)(これは、市販の(R)-1,1'-ビ-2-ナフトールから合成した)(131 mg, 0.44 mmol)、炭酸カリウム(92 mg, 0.66 mmol)、およびアセトニトリル(5 mL, 0.1 M)を加え、室温で0.5時間攪拌させた。その後、上記化合物(18)(672 mg, 0.47 mmol)を加え、溶媒が還流する温度まで昇温し、攪拌しながら4時間加熱した。TLCで化合物(19)の消失を確認後、蒸留水を加えCH₂Cl₂で2回抽出した後、集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去後カラムクロマトグラフィで精製することにより、目的の相関移動触媒であるの化合物(R,R)-20を単離収率78%で得た。

20

【 0 1 4 1 】

NMRスペクトルは以下のとおりであった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.92 (2 H, br, Ar-H), 8.52 (2 H, br, Ar-H), 8.46 (2 H, s, Ar-H), 8.16 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 8.10 (4 H, br, Ar-H), 7.90 (4 H, br, Ar-H), 7.80 (4 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.67 (2 H, dd, J = 6.8, 7.6 Hz, Ar-H), 7.54 (2 H, br, Ar-H), 7.49 (2 H, t, J = 7.6 Hz, Ar-H), 7.40 (2 H, dd, J = 6.8, 8.4 Hz, Ar-H), 7.31 - 7.16 (8 H, m, Ar-H), 7.06 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 6.59 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 4.91 (2 H, d, J = 13.2 Hz, Ar-CH₂), 4.72 (2 H, d, J = 13.2 Hz, Ar-CH₂), 4.57 (2 H, d, J = 13.2 Hz, Ar-CH₂), 4.63 (2 H, d, J = 13.2 Hz, Ar-CH₂) 。

30

40

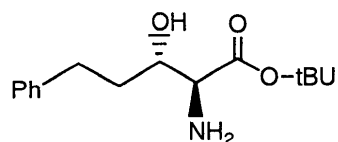
【 0 1 4 2 】

< 実施例 1 1 >

実施例 1 において使用した相関移動触媒の代わりに、実施例 1 0 において得た化合物(R,R)-20を使用したこと以外は、実施例 1 と同様にして、以下の式：

【 0 1 4 3 】

【 化 3 8 】



【0144】

で示される (S)-ヒドロキシアミノ酸化合物 (アンチ体) を 12 : 1 の生成比で得た。ここで得たアンチ体化合物の光学純度を、実施例 1 と同様に測定したところ、96% ee であることがわかった。結果を以下の表 11 にまとめて示す。

10

【0145】

< 実施例 12 ~ 14 >

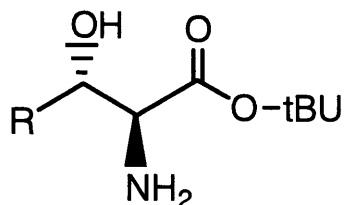
RCHO で表されるアルデヒド化合物の R を以下の表 11 の R に代えたこと以外は、上記実施例 11 と同様に反応および処理を行い、以下の式で表される反応生成物であるそれぞれの (S)-ヒドロキシアミノ酸 t-ブチルエステルを得た。アンチ/シン生成比およびアンチ体化合物の光学純度を、以下の表 11 にまとめて示す。

【0146】

【表 11】

20

反応生成物



30

	上記式のR	収率 (%)	アンチ/シン	%ee
実施例11	PhCH ₂ CH ₂	71	12 : 1	96
実施例12	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	65	10 : 1	91
実施例13	isoPr ₃ SiOCH ₂	72	20 : 1	98
実施例14	CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	62	6.3 : 1	80

40

【0147】

表 11 に示されるように、実施例 11 ~ 14 のいずれにおいても、(S)-ヒドロキシアミノ酸エステルが高収率で製造されることがわかる。また、これらの実施例で使用された相間移動触媒である化合物 (R, R)-20 とこれらのアルデヒドを使用することにより、光学純度が極めて高いアンチ体 (S)-ヒドロキシアミノ酸エステルを得られることがわかる。

【0148】

【発明の効果】

50

本発明によれば、高いエナンチオ選択性かつ高収率で α -ヒドロキシアミノ酸誘導体を製造することができる。特に、本発明においては、相間移動触媒として上記式(III)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩のうち、(S,S)体または(R,R)体であるものを使用する場合は、特にエナンチオ選択的に、高光学純度の α -ヒドロキシアミノ酸エステルを製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 229/36	(2006.01)	C 0 7 C 229/36	
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(56) 参考文献 特開 2 0 0 1 - 0 4 8 8 6 6 (J P , A)
Journal of Fluorine Chemistry , 2 0 0 1 年 , Vol. 1 1 2 , p. 9 5 - 9 9
Tetrahedron Letters , 1 9 9 3 年 , Vol. 3 4 , p. 6 7 7 - 6 8 0

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C07C 227/06
CA (STN)
REGISTRY (STN)