(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
2001 年3 月22 日 (22.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/19787 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07C 253/08, 255/24, 255/42, 227/12, 229/08, 229/36, C07D 211/60, B01J 31/02 // C07B 61/00, C07M 7:00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/01508

(22) 国際出願日: 2000 年3 月13 日 (13.03.2000)

(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:
特願平11/261210 1999 年9 月14 日 (14.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町4丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒101-0064 東京都千代田区猿楽町1-6-6-702 Tokyo (JP). 石谷暖郎 (ISHITANI, Haruro) [JP/JP]; 〒171-0022 東京都豊島区南池袋1-16-4-208 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士 西澤利夫(NISHIZAWA, Toshio); 〒150-0042 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, US.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE α-AMINONITRILE AND PROCESS FOR PRODUCING α-AMINO ACID

(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) Abstract: An aldehyde compound is reacted with an amine compound and hydrogen cyanide in the presence of a chiral zirconium catalyst obtained by mixing a zirconium alkoxide with an optically active binaphthol compound.

(57) 要約:

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ビ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。

WO 01/19787 A1

明　細　書

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

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。

背景技術

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、化粧料、その他多様の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。

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。

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。

発明の開示

この出願の発明は、上記のとおりの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ビ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。

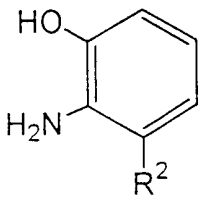
また、この出願の発明は、第２には、光学活性なビナフトール化合物が、３，３′－ジブロモ－１，１′－ビ－２－ナフトールと６，６′－ジブロモ－１，１′－ビ－２－ナフトールから選択される少なくとも１種である光学活性なα－アミノニトリルの製造方法を、第３には、イミダゾール化合物の共存下において、反応させる上記の光学活性なα－アミノニトリルの製造方法を提供する。

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

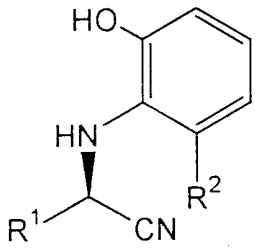
$$R^1CHO$$

（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；



（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；

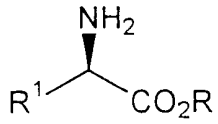


（式中のR^{1}およびR^{2}は前記のものを示す）

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。

さらにこの出願の発明は、第５には、前記の第１ないし第４のいずれかの発明の方法により製造した光学活性なα－アミノニトリルのシアノ基をカルボキシル基もしくはその誘導基へと反応変換させることを特徴とする光学活性なα－アミノ酸類の製造方法を提供する。

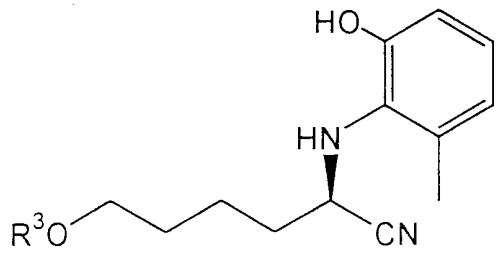
また、この出願の発明は、第６には、前記第４の発明の方法に続いて、この方法により得られたα－アミノニトリルのシアノ基をエステル基に変換し、次いで酸化分解反応させて次式；



（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）

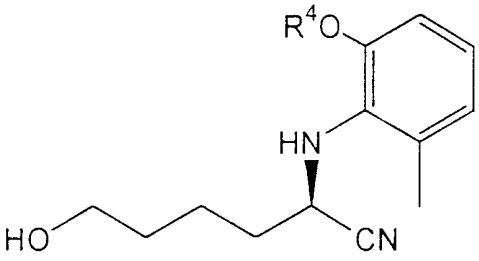
で表わされる光学活性なα－アミノ酸エステルを生成させることを特徴とする光学活性なα－アミノ酸エステルの製造方法を提供する。

第７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α－アミノニトリルとしての次式；



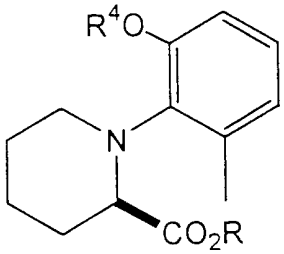
（式中のＲ[3]は保護基を示す）

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；



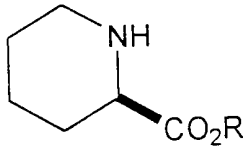
（式中のＲ[4]は保護基を示す）

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；



（式中のR^{4}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；



（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Strecker合成法の新しい展開を可能とするものである。すなわち、Strecker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α－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。この出願の発明者らは、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

Strecker型反応をすでに提案している（特開平１１－２５５７３０）。そして、この出願の発明では、シアン化水素をシアノ源とする不斉合成によるα－アミノニトリルの合成を可能としている。

つまり、この出願の発明の光学活性なα－アミノニトリルの製造方法は、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から直接的に高い収率でα－アミノニトリルの不斉合成を実現するものである。

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

発明を実施するための最良の形態

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。

基本的には、この出願の発明においては、出発物質として、

（Ｉ）アルデヒド化合物、

（II）アミン化合物、

（III）シアン化水素（ＨＣＮ）

を、液相において、

（IV）キラルジルコニウム触媒

の存在下に反応させ、α－アミノニトリルを不斉合成する。

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（II）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、そして各種構造

のアミンであってよい。従来のイミンを経由するα－アミノニトリルの不斉合成では適用が困難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。

アルデヒド化合物（Ｉ）においては、アルデヒド基（－ＣＨＯ）は、CH_2－、ＣＨ－、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（ＩＩ）は、NH_2、ＮＨのアミノ基を有する第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（ＩＩ）については、第１級アミン（$-NH_2$）化合物を用いるのが好適である。

触媒としてのキラルジルコニウム触媒（ＩＶ）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；

$$Zr(OR)_4$$

（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（－ＯＲ）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、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（^{n}Pr）、ｉｓｏ－プロピル基（^{i}Pr）、ｎ－ブチル基（^{n}Bu）、ｉｓｏ－ブチル基（^{i}Bu）、ｔｅｒｔ－ブチル基（^{t}Bu）、ｎ－ペンチル基（^{n}Pent）、ｉｓｏ－ペンチル基（^{i}Pent）、ｎ－ヘキシル基（^{n}Hex）等の低級アルキル基

が適当である。

前記のとおりの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。

ジルコニウムアルコキシドと混合する光学活性なビ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ビ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ビ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′－ジブロモ－１，１′－ビ－２－ナフトール、光学活性な６，６′－ジブロモ－１，１′－ビ－２－ナフトールが示される。

反応に際しては、ジルコニウムアルコキシドとビ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。

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てもよい。これにより、前記触媒による反応性がより向上することになる。

α－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。

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％、ビナフトール１～５０ｍｏｌ％の割合が、さらに、含窒素化合物については、４０ｍｏｌ％以下の割合が例示される。

一般的に、この発明のα－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、好ましい。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。

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好ましい。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。

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^1ＣＨＯと、２－ヒドロキシ－６－R^2置換－アニリンとＨＣＮとの反応によって、光学活性なα

－（Ｎ－アリール置換アミノ）－ニトリル化合物が高い収率で得られることになる。

このようなα－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α－アミノ酸類の生成を可能とする。

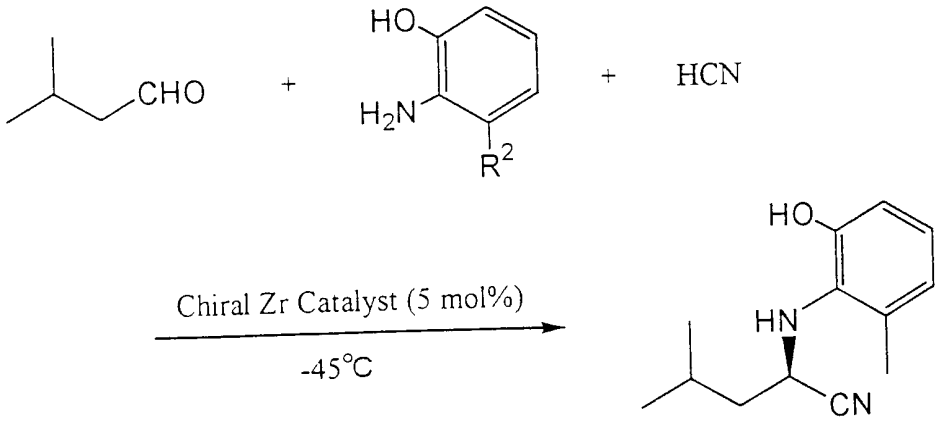
これらの光学活性なα－アミノ酸類のある種のものは、生理活性や生物活性を有するものとして重要なものであって、また、前記のとおり、ピペコリン酸（Ｐｉｐｅｃｏｌｉｃ Ａｃｉｄ）の選択的な合成もこの発明によって可能となる。

そこで、以下に実施例を示し、さらに詳しく発明実施の形態について説明する。

実施例

＜実施例１＞

次の反応式；



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。

まず、２当量のＺｒ（Ｏ^{t}Ｂｕ）$_{4}$、２当量の（Ｒ）－６，６′－ジブロモ－１，１′－ビ－２－ナフトール((Ｒ)－６－Ｂｒ－ＢＩＮＯＬ）、１当量の（Ｒ）－３，３′－ジブロモ－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（５ｍｏｌ％、０．０４Ｍ）に、モレキュラーシーブ（４Ａ）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（実施例１－１）。

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。

その結果、収率６３％、光学純度６５ｅｅ％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。

実施例１－１と同様の反応を、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％、光学純度７９ｅｅ％の結果が得られた（実施例１－２）。そこで、この手順を採用し、溶媒をトルエンからジクロロメタンに代えて反応させたところ、収率６３％、光学純度８５ｅｅ％の結果が得られ（実施例１－３）、選

択率の向上が確認された。

さらに、触媒濃度を０．０１Ｍとし、ジクロロメタンを溶媒として、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％、光学純度９４ｅｅ％の極めて高い収率と高い選択率が得られた（実施例１－４）。

以上の結果を表１に示した。

実施例 1－	溶媒	モレキュラーシーブ	濃度 M	収率 %	光学純度 ee%
1[a]	トルエン	4A	0.04	63	65
2[b]	トルエン	4A	0.04	49	79
3[b]	ジクロロメタン	4A	0.04	63	85
4[b]	ジクロロメタン	なし	0.01	99	94

[a] アルデヒド、アミン、HCNを触媒に加えた。

[b] 触媒にHCNを加え、その溶液にアルデヒドとアミンの混合物を添加した。

生成物の同定は、これらの生成物が不安定であることから、フェノール性ＯＨ基を、２０％ヨウ化メチルーアセトン（５ｍｌ）とK_2CO_3（２００ｍｇ）により処理してメトキシ化したものについて行った。

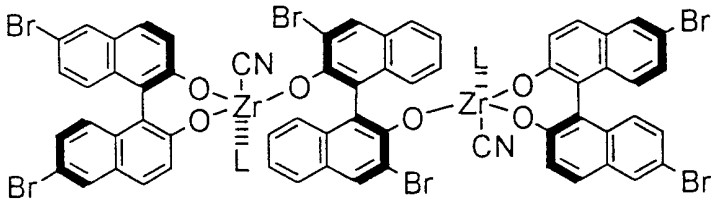
以下に、ＯＨ基の状態の生成物のＨＰＬＣの結果と、メトキシ化した生成物の同定物性値を示した。

実施例１－１～１－４（化合物２ａ）

1-(2-Hydroxy-6-methylphenyl)amino-3-methylbutane-1-carbonitrile（実施例1，化合物2a）:
HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/^{i}PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.3 min (major), t_R = 10.2 min (minor).

1-(2-Methoxy-6-methylphenyl)amino-3-methylbutane-1-carbonitrile:
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.00 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.6Hz), 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{20}N_2O$ (M^+) 232.1576 found 232.1589.

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分析等により、反応過程において、次式；

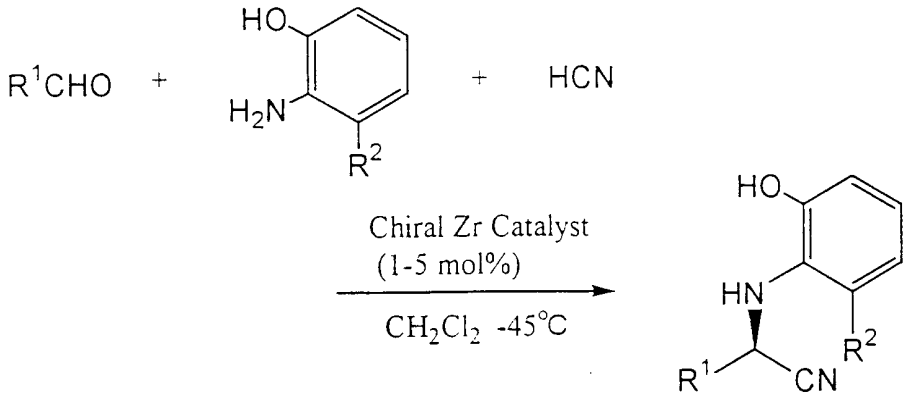


L = N-Methylimidazole

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＞

次式；



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％、溶媒をジクロロメタンとし、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。

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。

実施例 2-	R^1	R^2	触媒濃度 mol%	収率 %	光学純度 ee%
1	Ph	H	5	80	86
2	α-Nap	H	5	83	85
3	$Ph(CH_2)_2$	CH_3	2.5	85	94
4	C_8H_{17}	CH_3	2.5	76	92
5	C_8H_{17}	CH_3	1	86	84
6	C_8H_{17}	CH_3	2.5	93	91[d]
7	C_8H_{17}	CH_3	2.5	95	91[e]
8	^iBu	CH_3	5	99	94
9	^iBu	CH_3	2.5	94	91
10	c-C_6H_{11}	CH_3	2.5	95	94
11	^tBu	CH_3	5	quant	86
12	^tBu	CH_3	2.5	quant	88[d]

[d] $Zr(O^tBu)_4$の代わりに$(O^nPr)_4$を使用した。

[e] (S)-3-Br-BNOLおよび(S)-6-Br-BINOLを使用した。

また、Ｚｒ（Ｏ^{t}Ｂｕ）$_4$（ジルコニウム・テトラ^{t}ブトキシド）に代えてＺｒ（Ｏ^{n}Ｐｒ）$_4$（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％の収率、および定量的収率で、９１ｅｅ％および８８ｅｅ％と高い選択性が得られた。

さらにまた、光学活性なビナフトールとして、（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。

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。

実施例２－１

2-(2-Hydroxyphenyl)amino-2-phenylacetonitrile（実施例2-1）:
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}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}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-Methoxyphenyl)amino-2-phenylacetonitrile:
^{1}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}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 $C_{15}H_{14}N_2O$ (M^+) 238.1107 found 238.1093.

実施例２－２

2-(2-Hydroxyphenyl)amino-2-a-naphthylacetonitrile（実施例2-2）:
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}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}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.

1-(2-Methoxyphenyl)amino-1-a-naphthylacetonitrile:
^{1}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}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 $C_{19}H_{16}N_2O$ (M^+) 288.1263 found 288.1277.

実施例２－３（化合物２ｂ）

1-(2-Hydroxy-6-methylphenyl)amino-3-phenyl-propane-1-carbonitrile（実施例2-3，化合物2b）：

HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/^{i}PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 30.7 min (major), t_R = 34.2 min (minor). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 = 6.7Hz), 6.64-6.83 (m, 3H), 7.19-7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{18}N_2O$ (M^+) 266.1420 found 266.1419.

実施例２－４～２－７

1-(2-Hydroxy-6-methylphenyl)aminonane-1-carbonitrile（実施例2-4～2-7）：

HPLC (Daicel Chiralpak AD, hexane/^{i}PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 10.4 min (major), t_R = 13.0 min (minor). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{26}N_2O$ (M^+) 274.2047, found 274.2045.

実施例２－１０

2-Cyclohexyl-2-(2-hydroxy-6-methylphenyl)aminoacetonitrile（実施例2-10）：

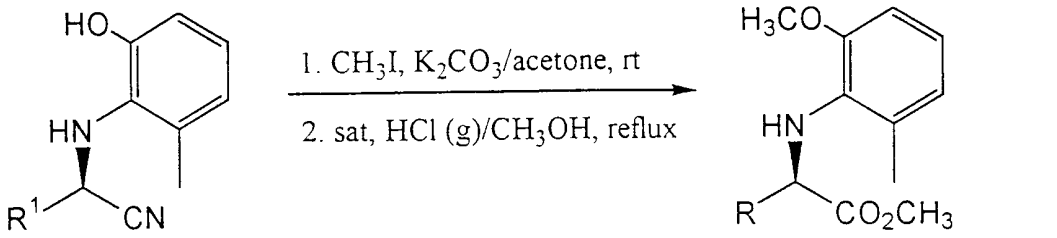
HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/^{i}PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 10.0 min (major), t_R = 13.1 min (minor). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.19-1.45 (m, 5H), 1.67-2.08 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.84 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 6.70-6.92 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 17.7, 25.6, 25.7, 25.9, 28.6, 29.5, 41.4, 55.3, 113.5, 119.6, 123.0, 125.1, 130.9, 132.3, 149.9. HRMS calcd for $C_{15}H_{20}N_2O$ (M^+) 244.1577, found 244.1577.

実施例２－１１、１２

2,2-Dimethyl-1-(2-hydroxy-6-methylphenyl)aminopropane-1-carbonitrile (実施例2-11～2-12):
HPLC (Daicel Chiralpak AD, hexane/^{i}PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.2 min (major), t_R = 16.2 min (minor). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.21 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.53 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 6.65-6.89 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{18}N_2O$ (M^+) 218.1420, found 218.1419.

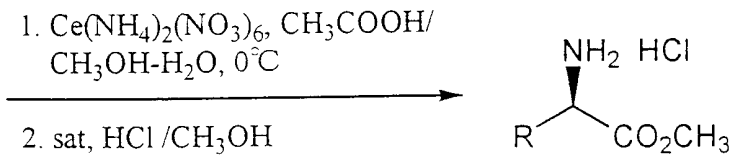
＜実施例３＞

次の反応式；



2a: $R^1 = (CH_3)_2CHCH_2$
2b: $R^1 = PhCH_2CH_2$

3a: R = $(CH_3)_2CHCH_2$ (54%, 2 steps)
3b: R = $PhCH_2CH_2$ (43%, 2 steps)



4a: R = $(CH_3)_2CHCH_2$ (>99%ee) (70%, 2 steps)
4b: R = $PhCH_2CH_2$ (>99%ee) (56%, 2 steps)

に従って、α－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２ａ，２ｂ）をCH_3I，K_2CO_3／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ＨＣｌ／メタノールと６時間還流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－α－アミノカルボン酸メチルエステル（化合物３ａ，３ｂ）を得た。

Methyl-2-(2-methoxy-6-methyl)phenylamino-4-methyl pentanoate (化合物 3a):
HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/^{i}PrOH = 1000/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.1 min (minor), t_R = 11.0 min (major). ^{1}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}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 $C_{15}H_{23}NO_3$ (M^+) 265.1679, found 265.1688.

Methyl-2-(2-methoxy-6-methyl)phenylamino-4-phenylbutanoate (化合物 3b):
HPLC (Daicel Chiralcel OJ, hexane/^{i}PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 ml/min): t_R = 8.1 min (minor), t_R = 11.0 min (major). ^{1}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}C NMR ($CDCl_3$) δ = 18.2, 22. HRMS calcd for $C_{19}H_{23}NO_3$ (M^+) 313.1679, found 313.1678.

化合物３ａ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－free－アミノ酸エステルとしてのロイシンメチルエステル（化合物４ａ）を得た。

より安定した塩酸塩の化合物４ａ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２ａからの収率は、７０％であった。

化合物４ａの光学純度は、ｅｅ９９％以上と高かった。

各々の化合物の同定物性値は次の表１０のとおりである。

化合物３ａ

Leucine methyl ester (N-free amino ester) (化合物4a):
^{1}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}C NMR δ = 21.8, 22.9, 24.7, 43.8, 51.9, 52.7, 176.8. HRMS calcd for $C_7H_{15}NO_2$ (M^+) 145.1104, found 145.1103.

また、ＨＰＬＣの結果は、ベンゾイル化後の化合物について示した。

Leucine methyl ester (ベンゾイル化後):
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).

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

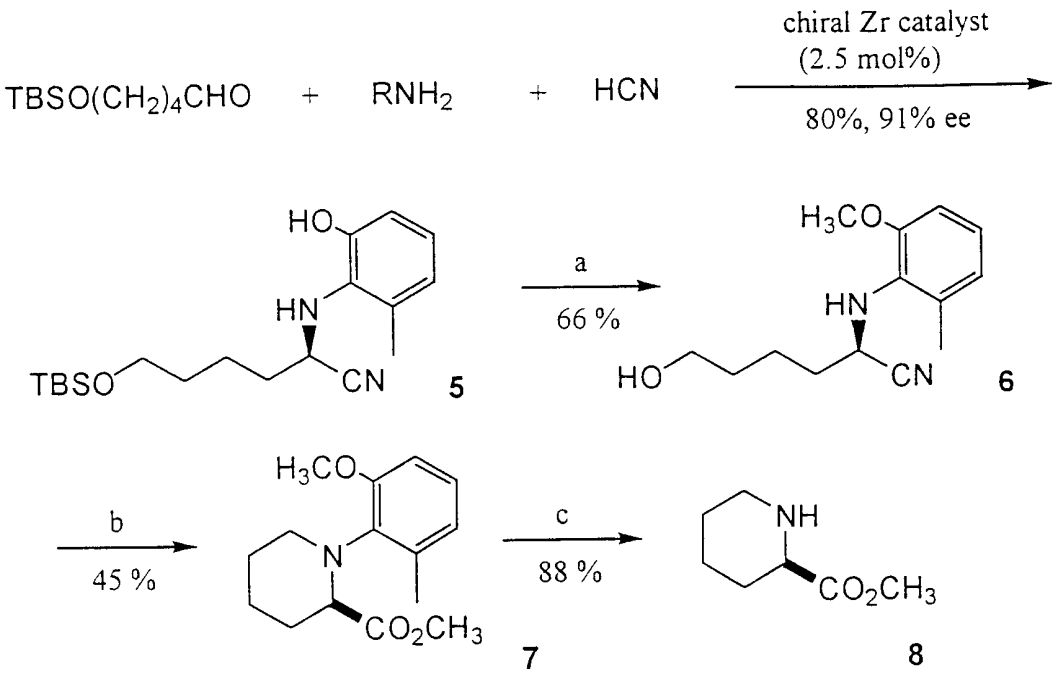
同定物性値、ＨＰＬＣの結果は次のとおりであった。

β-Phenylalanine methyl ester (N-free amino ester) (化合物4b):
^{1}H NMR δ = 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}C NMR δ = 31.9, 36.4, 51.9, 53.9, 126.0, 128.39, 128.42, 141.2, 176.4. HRMS calcd for $C_{11}H_{15}NO_2$ (M^+) 193.1104, found 193.1102.

β-Phenylalanine methyl ester (ベンゾイル化後):
HPLC (Daicel Chiralcel OD, hexane/^{i}PrOH = 9/1, flow rate 1.0 ml/min); t_R = 24.4 (major), t_R = 29.1 (minor).

＜実施例４＞

次の反応式；



a: 1. CH_3I, K_2CO_3/acetone, rt; 2. Bu_4NF/THF,
b: 1. CBr_4, PPh_3/CH_2Cl_2; 2. sat, HCl /CH_3OH, reflux,
c: 1. $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$, CH_3COOH/ CH_3OH-H_2O, 0℃

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。

化 合 物 5

5-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-(2-hydroxy-6-methylphenyl) aminopentane-1-carbonitrile (化合物 5):
HPLC (Daicel Chiralpak AS, hexane/^{i}PrOH = 24/1, flow rate = 0.5 ml/min): t_R = 13.5 min (major), t_R = 15.3 min (minor). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 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}C NMR ($CDCl_3$) δ = -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 $C_{20}H_{34}N_2O_2{}^{28}Si$ (M^+) 362.2391, found 362.2390.

化 合 物 6

5-Hydroxy-1-(2-methoxy-6-hydroxyphenyl)aminopentane carbonitrile (化合物 6):
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 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}C NMR ($CDCl_3$) δ = 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.

化 合 物 7

N-(2-Methoxy-6-methylphenyl)-pipecolic acid methyl ester (化合物 7):
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 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}C NMR ($CDCl_3$) δ = 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 $C_{15}H_{21}N_2O_3$ (M^+) 263.1522, found 263.1521.

化合物８

Pipecolic acid methyl ester (化合物8):
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 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}C NMR ($CDCl_3$) δ = 23.0, 29.7, 32.2, 44.6, 52.1, 52.9, 169.7.

産業上の利用可能性

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α－アミノニトリルを、そしてα－アミノ酸類を不斉合成することが可能となる。

請求の範囲

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ビ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。

2．　光学活性なビナフトール化合物が、3，3′－ジブロモ－1，1′－ビ－2－ナフトールと6，6′－ジブロモ－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。

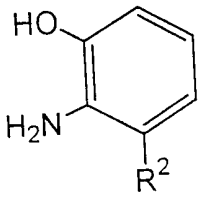
3．　イミダゾール化合物の共在下に反応させる請求項1または2の製造方法。

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

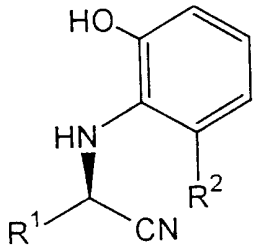
R^1CHO

（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



（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

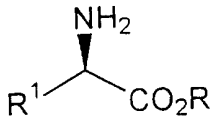


（式中のR[1]およびR[2]は前記のものを示す）

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。

5．　請求項1ないし4のいずれかの方法により製造した光学活性なα－アミノニトリルのシアノ基をカルボキシル基もしくはその誘導基へと反応変換させることを特徴とする光学活性なα－アミノ酸類の製造方法。

6．　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

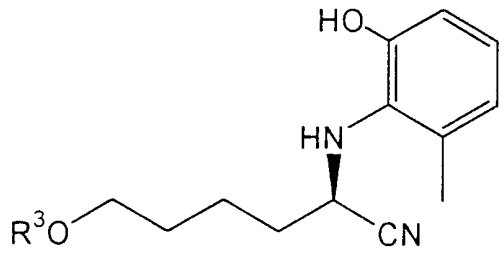


（式中のRおよびR[1]は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）

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。

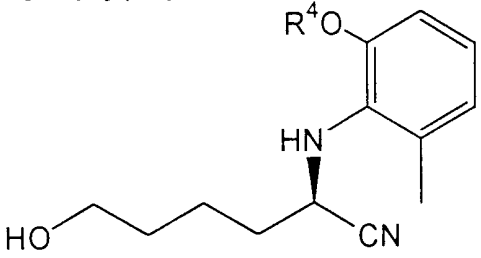
7．　請求項4の方法により得られたα－アミノニトリル

としての次式



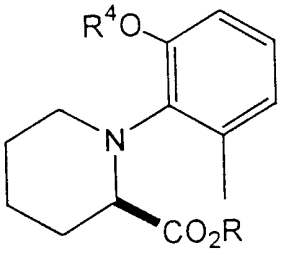
（式中のR^{3}は保護基を示す）

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



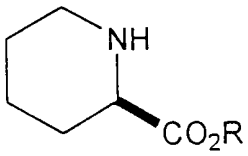
（式中のR^{4}は保護基を示す）

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



（式中のR^{4}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



（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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/01508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07C253/08, 255/24, 255/42, 227/12, 229/08, 229/36, C07D211/60, B01J31/02 // C07B61/00, C07M7:00

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)
Int.Cl[7] C07C253/08, 255/24, 255/42, 227/12, 229/08, 229/36, C07D211/60, B01J31/02, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	ISHITANI, H. et al., "Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α-Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst," J. Am. Chem. Soc., February 2000, Vol.122, No.5, pp.762-766	1-7
PA	JP, 11-253813, A (Japan Science and Technology Corp.), 21 September, 1999 (21.09.99), Claims (Family: none)	1-7
A	ISHITANI, H. et al., "Catalytic, Enantioselective Synthesis of α-Aminonitriles with a Novel Zirconium Catalyst," Angew. Chem. Int. Ed., 1998, Vol.37, No.22, pp.3186-3188	1-7
A	WO, 91/17141, A2 (SCHERING CORPORATION), 14 November, 1991 (14.11.91), Claims & JP, 5-507909, A & US, 5292918, A	1-7

☐ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
06 June, 2000 (06.06.00)	13 June, 2000 (13.06.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０１５０８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int. Cl.[7] C07C253/08, 255/24, 255/42, 227/12, 229/08, 229/36, C07D211/60, B01J31/02 // C07B61/00, C07M7:00

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.[7] C07C253/08, 255/24, 255/42, 227/12, 229/08, 229/36, C07D211/60, B01J31/02, C07M7:00

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(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	関連する請求の範囲の番号
PX	ISHITANI, H. et al. "Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α-Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst" J. Am. Chem. Soc., February 2000, Vol. 122, No. 5, p. 762-766	1-7
PA	JP, 11-253813, A(科学技術振興事業団) 21.9月.1999(21.09.99) 特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-7

☒ 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	国際調査報告の発送日
０６．０６．００	13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	爾見　武志	４Ｈ	９５４７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０１５０８

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	関連する請求の範囲の番号
A	ISHITANI,H.et al"Catalytic, Enantioselective Synthesis of α-Aminonitriles with a Novel Zirconium Catalyst" Angew. Chem. Int. Ed., 1998, Vol.37, No.22, p.3186-3188	1-7
A	WO,91/17141,A2(SCHERING CORPORATION) 14.11月.1991(14.11.91) 特許請求の範囲 &JP,5-507909,A &US,5292918,A	1-7