

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-232103

(P2005-232103A)

(43) 公開日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07C 251/24

C07C 209/50

C07C 209/62

C07C 211/27

C07C 249/02

F I

C07C 251/24

C07C 209/50

C07C 209/62

C07C 211/27

C07C 249/02

テーマコード (参考)

4H006

4H039

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-44771 (P2004-44771)

(22) 出願日 平成16年2月20日 (2004.2.20)

特許法第30条第1項適用申請有り

(71) 出願人 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

(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

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC23 AC52

AC81 BA51 BA65 BE01 BE22

BE60

4H039 CA19 CD10 CD20

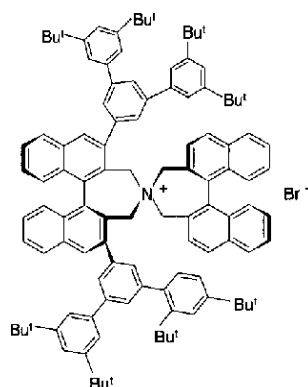
(54) 【発明の名称】 光学活性なビシナルジアミンおよびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 光学活性なビシナルジアミン、およびその製造方法を提供することにある。また、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、およびその製造方法を提供すること、さらには、光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、およびその製造方法を提供することにある。

【解決手段】 光学活性なビシナルアミンおよびその製造方法が開示されている。本発明は、アミノ酸アミドのシッフ塩基と有機ハロゲン化物とを無期塩基の存在下、以下の構造：

【化1】



10

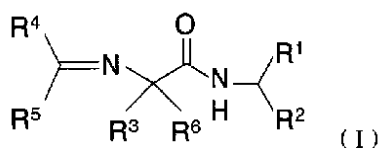
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 (I) :

## 【化 1】



ここで、 $\text{R}^1$  は、水素原子；およびハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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；からなる群より選択される基であり、 $\text{R}^2$  は、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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、アリール基であり、 $\text{R}^3$  は、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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$  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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$  のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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；およびハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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；からなる群より選択される基であり、 $\text{R}^4$  は、 $\text{R}^3$  が水素原子である場合、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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、アリール基であるか；もしくは  $\text{R}^3$  が、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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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；あるいはハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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；である場合、水素原子であるか、であり、 $\text{R}^5$  は、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  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、アリール基であり、そして、 $\text{R}^6$  は、分岐または環を形成していてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$  のアルケニル基；および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラ

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、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基。

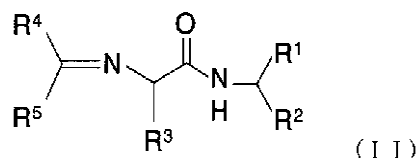
## 【請求項 2】

上記式 (I) で表される化合物の  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^6$  が互いに異なる基である光学活性な化合物である、請求項 1 に記載の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基。

## 【請求項 3】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の製造方法であって、以下の式 (II) :

## 【化 2】

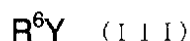


ここで、 $R^1$  は、水素原子；およびハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、アリール基；からなる群より選択される基であり、 $R^2$  は、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい、アリール基であり、 $R^3$  は、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、アラールキル基；および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、ヘテロアラールキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^4$  は、 $R^3$  が水素原子である場合、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、アリール基であるか；もしくは  $R^3$  が、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ールキル基；あるいは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、ヘテロアラールキル基；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$  は、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、アリール基である、で表される、シッフ塩基を、相間移動触媒の存在下に有機ハロゲン化物と反応させる工程、を包含する、方法。

## 【請求項 4】

前記有機ハロゲン化物が、以下の式 ( I I I )：

## 【化 3】



ここで、 $R^6$  は、分岐または環を形成していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラールキル基；からなる群より選択される基であり、そして  $Y$  は、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群より選択されるハロゲン原子である、で表される化合物である、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

$R^6$  が、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、プロベニル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、ブテニル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロオクチ

ル基、ベンジル基、フェネチル基およびナフチルメチル基からなる群より選択される基であり、そしてYが臭素原子、またはヨウ素原子であるハロゲン原子である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記相間移動触媒が四級アンモニウム塩である、請求項3から5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

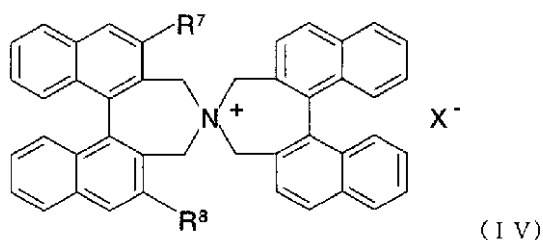
前記四級アンモニウム塩が、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリドまたはベンジルトリブチルアンモニウムクロリドである、請求項6に記載の方法。

10

【請求項8】

前記四級アンモニウム塩が、以下の式(IV)：

【化4】



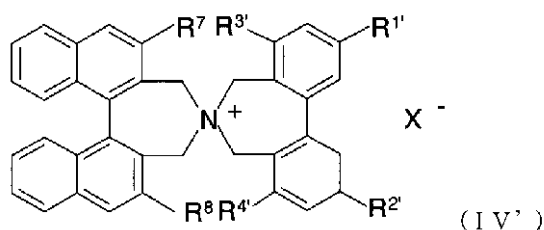
20

ここで、 $R^7$  および  $R^8$  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；カルバモイル基；N-( $C_1 \sim C_4$  アルキル)カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、で表される化合物、もしくは、以下の式(IV')：

30

40

【化5】



ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して、水素原子； $C_1 \sim$

50

C<sub>6</sub> のアルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルコキシ基；C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> のアルケニル基；C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> のアルキニル基；ハロゲン原子；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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、アリール基；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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アリール基で置換された、アリール基；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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で置換された、アリール基；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルコキシ基、ハロゲン原子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；あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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で置換された、ヘテロアリール基であり、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> 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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> 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<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)カルバモイル基；ならびにN、N-ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)カルバモイル基(ここで、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> 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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、で表される化合物である、請求項6に記載の方法。

【請求項 9】

前記式 (I V) で表される化合物または前記式 (I V') で表される化合物の R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記式(IV)で表される化合物の立体配置が(S, S)または(R, R)である、請求項8に記載の方法。

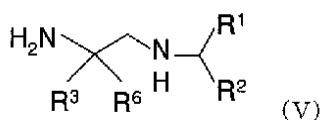
【請求項 1 1】

前記置換アミノ酸アミドのシッフ塩基が、光学活性な化合物である請求項 3 に記載の方法。 40

【請求項 1 2】

以下の式 ( V ) :

## 【化 6】



ここで、 $R^1$  は、水素原子；およびハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  ア 50

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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$ は、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、アリール基であり、 $R^3$ は、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、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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；および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；からなる群より選択される基であり、そして、 $R^6$ は、分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアラ

ルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$ および $R^6$ が互いに異なる基である、で表される光学活性なピシナルジアミン。

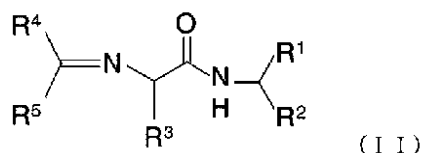
10

【請求項 13】

光学活性なピシナルジアミンの製造方法であって、以下の式 (I I)：

【化 7】

20



ここで、 $R^1$ は、水素原子；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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$ は、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、アリール基であり、 $R^3$ は、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、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$ は、 $R^3$ が水素原子である場合、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、アリール基であるか；もしくは $R^3$ が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であ

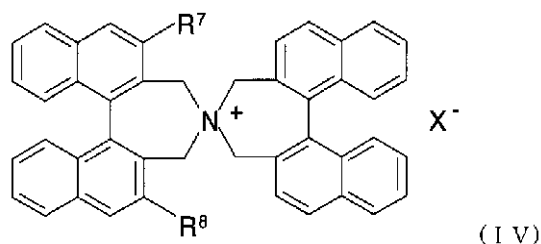
30

40

50

り、 $R^5$  は、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、アリール基である、で表される、シッフ塩基を、式 (I V) :

【化 8】



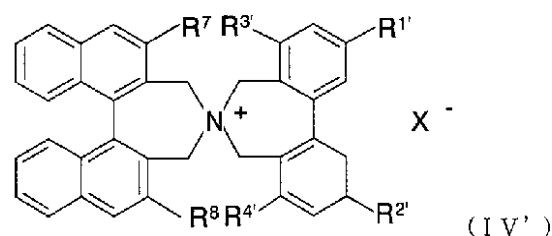
10

ここで、 $R^7$  および  $R^8$  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、アラールキル基；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、ヘテロアラールキル基；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；カルバモイル基；N-( $C_1 \sim C_4$  アルキル)カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、で表される相間移動触媒、もしくは以下の式 (I V') :

20

30

【化 9】



40

ここで、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  はそれぞれ独立して、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よい、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、 $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_6$  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； $C_1 \sim C_6$  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よいアリール基で置換された、ヘテロアリール基；あるいは  $C_1 \sim$

50

C<sub>6</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されているもよいヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> 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るもよい、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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るもよい、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> 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るもよい、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されているもよい、アラルキル基；ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されているもよい、ヘテロアラルキル基；ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されているもよい、ヘテロアリール基；ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基で置換されている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るもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されているもよい、ヘテロアリール基；(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)カルバモイル基；ならびに N, N-ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)カルバモイル基(ここで、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基は、互いに同じでも異なっているもよい)からなる群より選択される基であり、そして X は、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、で表される相間移動触媒の存在下にて、有機ハロゲン化合物と反応させ置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を得る工程；ならびに置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を加水分解し、そして還元する工程；を含む、方法。

【請求項 14】

前記有機ハロゲン化合物が、式 (III)：

【化 10】



ここで、R<sup>6</sup> は、分岐または環を形成していてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルケニル基；および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基で置換されているもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、そして Y は、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群より選択されるハロゲン原子である、で表される化合物である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

R<sup>6</sup> が、n-プロピル基、イソプロピル基、プロベニル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、ブテニル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロオクチル基、ベンジル基、フェネチル基およびナフチルメチル基からなる群より選択される基であり、そして Y が臭素原子、またはヨウ素原子であるハロゲン原子である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記式 (IV) で表される化合物または前記式 (IV') で表される化合物の R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されているもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基で置換されているもよいアリール基で置換されたアリール基である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記式 (IV) で表される化合物の立体配置が (S, S) または (R, R) である、請求項 13 に記載の方法。



## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、光学活性なピシナルジアミンおよびその製造方法に関し、より詳細には、アミノ酸アミドのシッフ塩基と有機ハロゲン化物との反応により生成する置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、および当該シッフ塩基を効率よく得るための製造方法、さらには光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基およびその製造方法、および光学活性なピシナルジアミンを効率よく得る方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

- アミノ酸は、生理活性ポリペプチドの構成成分として重要であり、- アミノ酸およびその誘導体は、医薬および農薬等の中間物質として広く用いられている。- 位を置換された光学活性なアミノ酸およびその誘導体は、生理活性物質の合成および立体選択的な種々の化合物を得るための中間物質として、種々の合成の検討が行われている。しかし、光学活性な- 置換アミノ酸誘導体は、ラセミ体の光学分割によって得られているのがほとんどである。触媒法による効率的な光学活性な- 置換アミノ酸誘導体の合成が試みられている。

## 【0003】

光学活性なピシナルジアミンは、生理活性のある種々の化合物の合成に用いられ、医薬分野等で中間物質として用いられている。また、不斉触媒のリガンドおよび不斉補助基として用いられている。触媒法による効率的な合成が試みられている。

## 【0004】

そのため、当該分野においては、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、特に光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を得ること、および効率よく生成しうる手法を確立することが所望されている。また、光学活性なピシナルジアミンを効率よく生成しうる手法を確立することが所望されている。

## 【0005】

【非特許文献1】E. T. Michalson, J. Szmuszkowicz, Prog. Drug. Res. 1989, 33, 135.

【非特許文献2】A. Togni, L. M. Venanzi, Angew. Chem. 1994, 106, 517.

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

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、光学活性なピシナルジアミン、およびその製造方法を提供することにある。また、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、およびその製造方法を提供すること、さらには、光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、およびその製造方法を提供することにある。

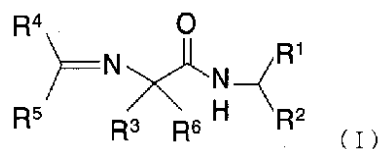
## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明は、以下の式(I)：

## 【0008】

## 【化1】



## 【0009】

(ここで、R<sup>1</sup> は、水素原子；およびハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>

10

20

30

40

50

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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$ は、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、アリール基であり、 $R^3$ は、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、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_8$ 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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$ は、 $R^3$ が水素原子である場合、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、アリール基であるか；もしくは $R^3$ が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$ は、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、アリール基であり、そして、 $R^6$ は、分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基である）で表される、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基である。

【0010】

好ましい実施態様では、上記式(I)で表される化合物の $R^3$ および $R^6$ が互いに異なる基である光学活性な化合物である。

【0011】

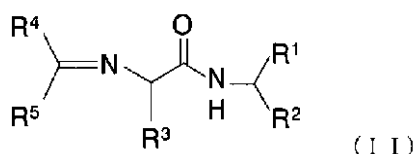
さらに好ましい実施態様では、上記式(I)の $R^3$ が水素原子である場合は、 $R^6$ が分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$ がメチル基である場合は、 $R^6$ が分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基である光学活性な化合物である。

【0012】

本発明は、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の製造方法であって、以下の式(II)：

【0013】

【化2】



## 【 0 0 1 4 】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$  は、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、アリール基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$  は、 $R^3$  が水素原子である場合、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、アリール基であるか；もしくは  $R^3$  が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$  は、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、アリール基である) で表される、シッフ塩基を、相間移動触媒の存在下に有有機ハロゲン化物と反応させる工程、を包含する、方法である。

## 【 0 0 1 5 】

好ましい実施態様では、上記有機ハロゲン化物は、以下の式 ( I I I ) :

## 【 0 0 1 6 】

## 【 化 3 】



## 【 0 0 1 7 】

(ここで、 $R^6$  は、分岐または環を形成していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、そして  $Y$  は、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群より選択されるハロゲン原子である) で表される化合物である。

## 【 0 0 1 8 】

さらに好ましい実施態様では、上記式 ( I I I ) で表される化合物における  $R^6$  が、 $n$  - プロピル基、イソプロピル基、プロベニル基、 $n$  - ブチル基、 $sec$  - ブチル基、ブテニル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロオクチル基、ベンジル基、フェネチル基およびナフチルメチル基からなる群より選択される基であり、そして  $Y$  が臭素原子、またはヨウ素原子であるハロゲン原子である。

## 【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

好ましい実施態様では、上記相間移動触媒は、四級アンモニウム塩である。

【0020】

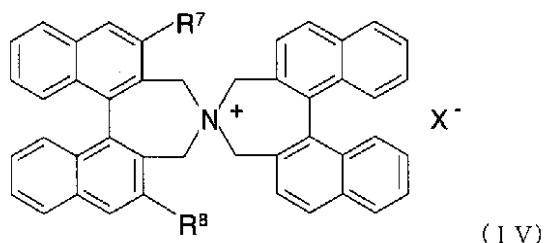
さらに好ましい実施態様では、上記四級アンモニウム塩は、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリドまたはベンジルトリブチルアンモニウムクロリドである。

【0021】

さらに好ましい実施態様では、上記四級アンモニウム塩は、以下の式(IV)：

【0022】

【化4】



10

【0023】

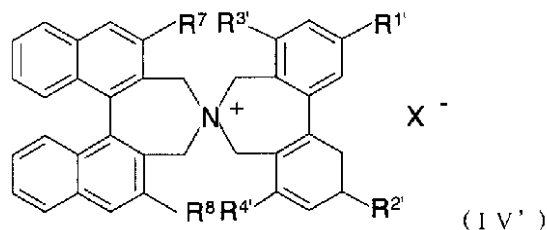
(ここで、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$  のアルケニル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$  のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ基、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；カルバモイル基；N-( $C_1 \sim C_4$  アルキル)カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である)で表される化合物、もしくは、以下の式(IV')：

20

30

【0024】

【化5】



40

【0025】

(ここで、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  はそれぞれ独立して、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

50

、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； $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_6$  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よい、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、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よ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り、 $R^7$  および  $R^8$  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ールキル基；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、ヘテロアラールキル基；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；カルバモイル基；N-( $C_1 \sim C_4$  アルキル)カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である)で表される化合物である。

#### 【0026】

またさらに好ましい実施態様では、上記式(IV)で表される化合物または上記式(IV')で表される化合物の  $R^7$  および  $R^8$  がそれぞれ独立して、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である。

#### 【0027】

またさらに好ましい実施態様では、上記式(IV)で表される化合物の立体配置が(S, S)または(R, R)である。

#### 【0028】

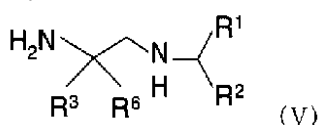
好ましい実施態様では、上記式(I)で表される光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基である。

#### 【0029】

本発明は、以下式(V)：

#### 【0030】

#### 【化6】



#### 【0031】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；および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

10

20

30

40

50

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、 $R^2$  は、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、アリール基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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；および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；からなる群より選択される基であり、そして、 $R^6$  は、分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$  および $R^6$  が互いに異なる基である）で表される、光学活性なピシナルジアミンである。

10

## 【0032】

好ましい実施態様では、上記式(V)の $R^3$  が水素原子である場合は、 $R^6$  が分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$  がメチル基である場合は、 $R^6$  が分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基である化合物である。

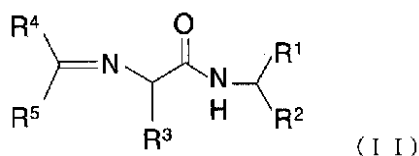
20

## 【0033】

本発明は、光学活性なピシナルジアミンの製造方法であって、以下の式(II)：

## 【0034】

## 【化7】



30

## 【0035】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$  は、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、アリール基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$  は、 $R^3$  が水素原子である場合、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

40

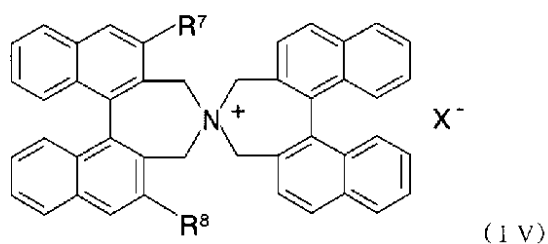
50

いてもよい、アリール基であるか；もしくは $R^3$ が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$ は、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

10

【0036】

【化8】



20

【0037】

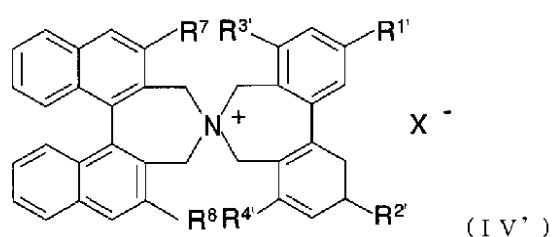
(ここで、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基；分岐または環を形成していてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、またはハ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；カルバモイル基；N-( $C_1 \sim C_4$ アルキル)カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である)で表される相間移動触媒、もしくは、以下の式(IV')：

30

40

【0038】

【化9】



50

## 【 0 0 3 9 】

(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して、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よい、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、 $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_6$  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よい、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よ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よ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り、 $R^7$  および  $R^8$  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；カルバモイル基； $N - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  カルバモイル基；ならびに  $N$ 、 $N - \text{ジ}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  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、そして  $X$  は、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である)で表される相間移動触媒の存在下に、式 ( I I I )：

## 【 0 0 4 0 】

## 【 化 1 0 】



## 【 0 0 4 1 】

(ここで、 $R^6$  は、分岐または環を形成していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、そして  $Y$  は、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群より選択されるハロゲン原子である)で表される有機ハロゲン化物と反応させ置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を得る工程；ならびに該置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を加水分解し、そして還元する工程；を含む、方法である。

## 【 0 0 4 2 】

好ましい実施態様では、上記式 ( I I I ) で表される化合物における  $R^6$  が、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、プロペニル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、ブテニル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロオクチル基、ベンジル基、フェネチル基およびナフチルメチル基からなる群より選択される基であり、そして  $Y$  が臭



素原子、またはヨウ素原子であるハロゲン原子である。

【0043】

好ましい実施態様では、上記式 (IV) で表される化合物または上記式 (IV') で表される化合物の R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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である。

【0044】

さら好ましい実施態様では、上記式 (IV) で表される化合物の立体配置が (S, S) または (R, R) である。

【0045】

以下、本明細書中に用いられる用語を定義する。

【0046】

用語「分岐または環を形成していてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基」は、任意の炭素数 1 ~ 8 を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルキル基を包含する。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、シクロヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【0047】

用語「分岐または環を形成していてもよい C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルケニル基」は、任意の炭素数 2 ~ 8 を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルケニル基を包含する。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-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、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、シクロヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルが挙げられる。

【0048】

用語「分岐または環構造を含んでいてもよい C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキニル基」は、任意の炭素数 2 ~ 8 を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルキニル基を包含する。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、ヘキシニル、ヘプチニルおよびオクチニルが挙げられる。

【0049】

本明細書中に用いられる用語「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。

【0050】

本明細書中に用いられる用語「アラルキルオキシ基」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、およびナフチルメチルオキシが挙げられる。

【0051】

本明細書中に用いられる用語「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。

【0052】

本明細書中に用いられる用語「アリール基」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、本明細書中に用いられる用語「ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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」とは、アリール基の少なくともひとつの水素原子が他のアリール基で置換されていてもよい基であって、かつ、該他のアリール基の少なくともひとつの水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である。「ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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」の例としては、フェニル、ナフチル、3,5-ジフェニルフェニル、3,5-ジ(3,5-ジtert-ブチルフェニル)フェニル、および3,5-ビス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

本明細書中に用いられる用語「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、およびトラゾリルが挙げられる。

## 【 0 0 5 4 】

本明細書中に用いられる用語「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。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 5 5 】

本発明の光学活性なビシナルジアミンおよび置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、例えば、医薬品、農薬等の中間物質として、特に有用である。また、本発明によれば、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を高収率で製造することができる。特に、本発明の光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を前駆体として光学活性なビシナルジアミンを高収率かつ高純度で製造することができる。

10

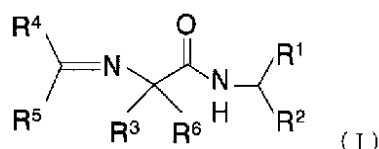
## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 5 6 】

本発明の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、以下式 ( I ) :

## 【 0 0 5 7 】

## 【 化 1 1 】



20

## 【 0 0 5 8 】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；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アル基；からなる群れより選択される基であり、 $R^2$  は、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アル基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$  は、 $R^3$  が水素原子である場合、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、アリアル基であるか；もしくは  $R^3$  が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$  は

30

40

50

、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、アリール基であり、そして、 $R^6$ は、分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；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。

## 【0059】

本発明の上記式(I)で表される化合物は、 $R^3$ が水素原子の場合は、 $R^4$ および $R^5$ がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基置換されていてもよいアリー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であることが好ましく、 $R^3$ が分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基の場合は、 $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ がハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であることが好ましい。

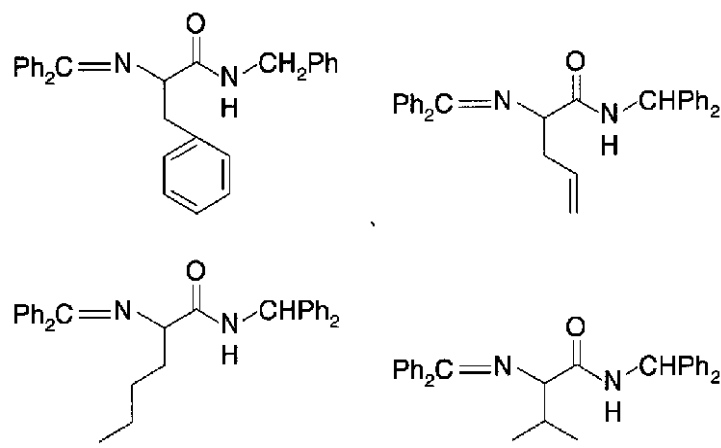
10

## 【0060】

本発明の上記式(I)で表される置換アミノ酸アミドのシッフ塩基としては、例えば、

## 【0061】

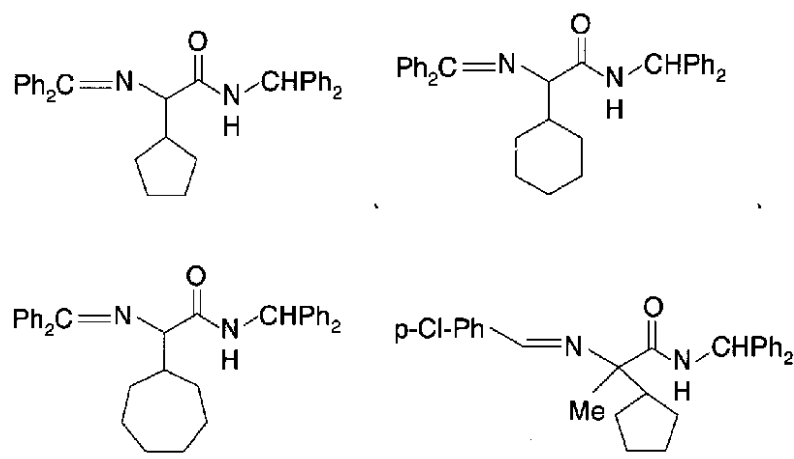
## 【化12】



20

## 【0062】

## 【化13】



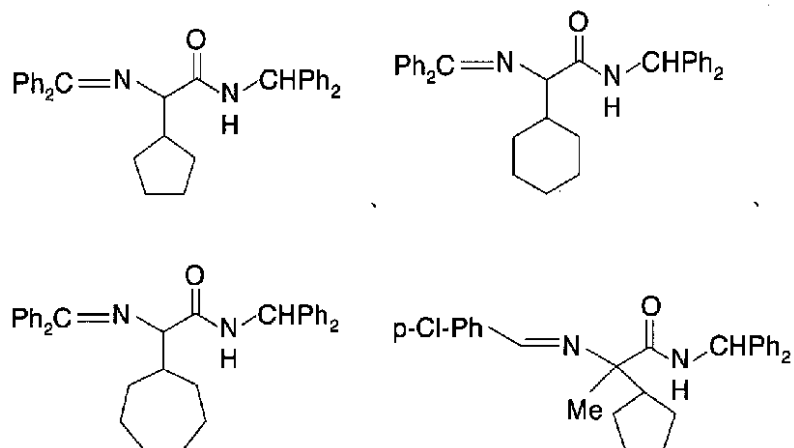
40

## 【0063】

および

## 【0064】

## 【化 1 4】



10

## 【0065】

が挙げられる。

## 【0066】

本発明の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、医薬、農薬等の中間物質として用いられる。また、ピシナルジアミンの前駆体としても有用である。

## 【0067】

さらに、光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、生理活性物質の合成および立体選択的な医薬、農薬等の中間物質として有用であり、光学活性なピシナルジアミンの前駆体としても有用である。

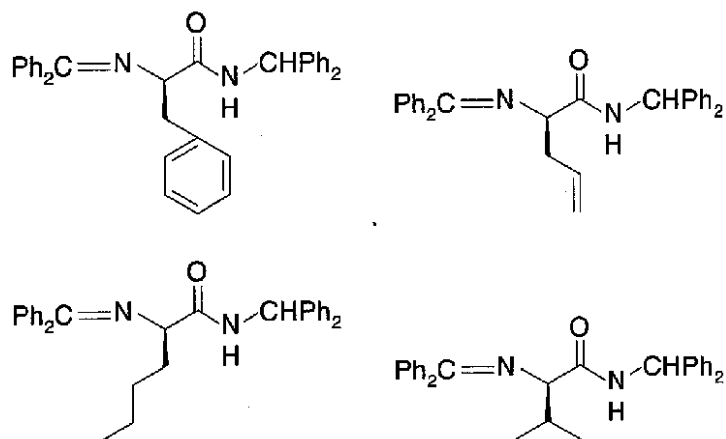
20

## 【0068】

本発明の上記式 (I) で表される光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基としては、例えば、

## 【0069】

## 【化 1 5】

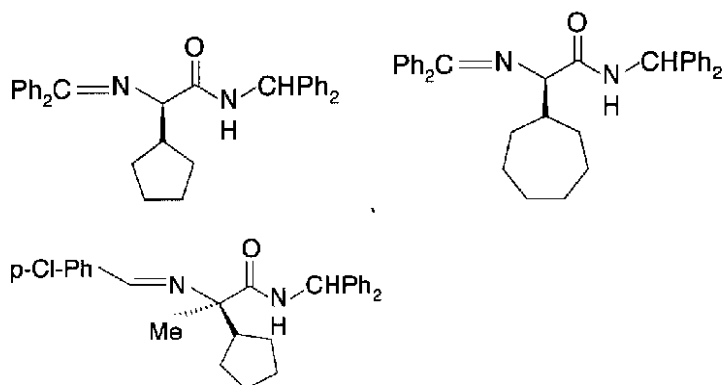


30

## 【0070】

40

## 【化 1 6】



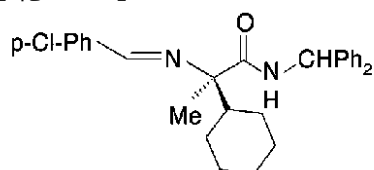
10

## 【 0 0 7 1】

および

## 【 0 0 7 2】

## 【化 1 7】



20

## 【 0 0 7 3】

が挙げられる。

## 【 0 0 7 4】

本発明の上記式 (I) で表される光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、上記に挙げた化合物の絶対配置に限定されるものではない。

## 【 0 0 7 5】

上記の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を製造するにあたり、本発明においては、シッフ塩基と有機ハロゲン化物とを、有機溶媒と水とを含有する二相系溶媒中において相間移動触媒の存在下、反応させて、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を生成させる。

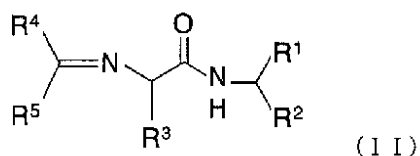
30

## 【 0 0 7 6】

本発明に用いられるシッフ塩基は、以下式 (II) :

## 【 0 0 7 7】

## 【化 1 8】



## 【 0 0 7 8】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$  は、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、アリール基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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

40

50

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；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^4$  は、 $R^3$  が水素原子である場合、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、アリール基であるか；もしくは $R^3$  が、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；あるいは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；である場合、水素原子であるか、であり、 $R^5$  は、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、アリール基である)で表される化合物である。

## 【0079】

本発明の上記式(II)で表される化合物は、 $R^3$  が水素原子の場合は、 $R^4$  および $R^5$  がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基置換されていてもよいアリー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であることが好ましく、 $R^3$  が分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_6$  のアルキル基の場合は、 $R^4$  が水素原子であり、 $R^5$  がハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であることが好ましい。

## 【0080】

上記式(II)で表されるシッフ塩基の例としては、グリシンベンジルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基、グリシンジフェニルメチルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基、アラニンベンジルアミド - p - クロロフェニルアルジミンシッフ塩基およびアラニンジフェニルメチルアミド - p - クロロフェニルアルジミンシッフ塩基が挙げられ、特にこれらに限定されない。

## 【0081】

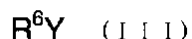
本発明に用いられる上記式(II)のシッフ塩基は、周知の方法で、当業者に容易に製造され得る。

## 【0082】

本発明に用いられる有機ハロゲン化物の一例としては、式(III)：

## 【0083】

## 【化19】



## 【0084】

(ここで、 $R^6$ は、分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、そしてYは、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群より選択されるハロゲン原子である)で表される化合物である。

## 【0085】

式(III)で表される化合物の $R^6$ の例としては、n - プロピル基、イソプロピル基、プロペニル基、n - ブチル基、sec - ブチル基、ブテニル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロオクチル基、ベンジル基、フェネチル基およびナフ

チルメチル基が挙げられるが、特にこれらに限定されない。

【0086】

式(III)で表される有機ハロゲン化物の例としては、ベンジルブロミド、3-プロモ-1-プロペン、1-プロモプロパン、1-プロモブタン、1-プロモペンタン、1-プロモヘキサン、1-プロモヘプタン、1-プロモオクタン、1-ヨードプロパン、1-ヨードブタン、1-ヨードペンタン、1-ヨードヘキサン、1-ヨードヘプタン、1-ヨードオクタン、2-プロモプロパン、2-ヨードプロパン、ヨードシクロペンタン、ヨードシクロヘキサン、ヨードシクロヘプタン、ヨードシクロオクタン、プロモシクロペンタン、プロモシクロヘキサン、プロモシクロヘプタン、プロモシクロオクタン、3-プロモ-1-プロペン、4-プロモ-1-ブテン、5-プロモ-1-ペンテン、6-プロモ-1-ヘキセン、7-プロモ-1-ヘプテン、8-プロモ-1-オクテンおよびベンジルプロミドが、挙げられるが、特にこれらに限定されない。

10

【0087】

本発明においては、有機ハロゲン化物は、例えば、上記式(II)で表されるシッフ塩基1モルに対して、0.5モル~20モルが使用される。上記の有機ハロゲン化物の使用量は、その反応温度および反応時間等の反応条件により変動し得るので、必ずしもこれに限定されるものではなく、当業者によって、適切に選択され得る。

【0088】

本発明に用いられる相間移動触媒は、好ましくは四級アンモニウム塩である。

【0089】

本発明に用いられる四級アンモニウム塩のより好ましい例としては、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリドおよびベンジルトリブチルアンモニウムクロリドが挙げられる。

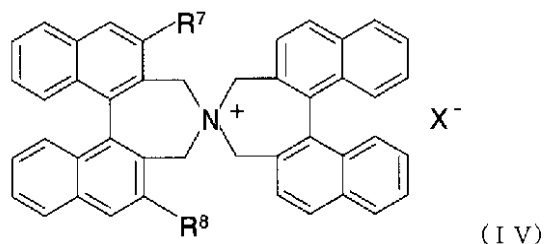
20

【0090】

また、本発明に用いられる四級アンモニウム塩のより好ましい例としては、式(IV)：

【0091】

【化20】



30

【0092】

(ここで、 $R^7$  および  $R^8$  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

40

50

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； $(C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ})$ カルボニル基；カルバモイル基； $N - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ カルバモイル基；ならびに  $N, N - \text{ジ}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 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、そして  $X$  は、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である）で表される化合物が挙げられる。

【0093】

上記式 (IV) 表される化合物のうち、 $R^7$  および  $R^8$  がそれぞれ独立して、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であることが好ましく、 $R^7$  および  $R^8$  が同一であることがより好ましい。さらにより好ましい当該四級アンモニウム塩は、上記式 (VI) で表される化合物の  $R^7$  および  $R^8$  がともに、3, 5 - ビス(3, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル)フェニルである。

10

【0094】

さらに、上記式 (IV) で表される化合物は (S, S) または (R, R) のいずれの立体配置をも有していてもよい。

【0095】

上記式 (IV) で表される四級アンモニウム塩は当業者に公知であり、例えば、特開 2001 - 48866 号公報および特開 2003 - 081976 号公報に記載の方法に従って、当業者によって容易に製造され得る。

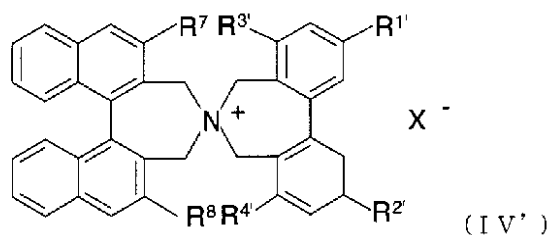
20

【0096】

また、本発明に用いられる四級アンモニウム塩のより好ましい例としては、式 (IV') :

【0097】

【化 21】



30

【0098】

（ここで、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  はそれぞれ独立して、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よい、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、 $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_6$  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よ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よ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よ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り、 $R^7$  および  $R^8$  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

40

50



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；カルバモイル基；N - （ $C_1 \sim C_4$  アルキル）カルバモイル基；ならびに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、そしてXは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である）で表される化合物が挙げられる。

10

#### 【0099】

上記式（IV'）表される化合物のうち、 $R^7$  および  $R^8$  がそれぞれ独立して、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であることが好ましく、 $R^7$  および  $R^8$  が同一であることがより好ましい。

#### 【0100】

20

上記式（IV'）で表される四級アンモニウム塩は当業者に公知であり、例えば、特開2002-326992号公報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。

#### 【0101】

本発明に用いられる上記四級アンモニウム塩は、上記式（I）の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基をより効率的に生成し得る相間移動触媒である。

#### 【0102】

本発明に用いられる上記四級アンモニウム塩は、上記式（II）で表されるシッフ塩基1モルに対し、好ましくは0.01モル%～30モル%、より好ましくは0.1モル%～10モル%使用される。

30

#### 【0103】

本発明においては、上記式（II）のシッフ塩基と有機ハロゲン化物と相間移動触媒を適切な有機溶媒に仕込み、無機塩基を含有する水を添加し、攪拌混合することにより、反応が起こり、上記式（I）の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基が生成される。

#### 【0104】

または、上記式（II）のシッフ塩基と相間移動触媒を適切な有機溶媒に仕込み、有機ハロゲン化物と無機塩基を含有する水を添加し、攪拌混合することにより、反応が起こり、上記式（I）の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基が生成される。

#### 【0105】

この攪拌混合において設定される温度は、例えば、 $-30 \sim 10$  である。また、この攪拌混合において設定される時間は、例えば、0.5時間～10時間である。上記温度および時間は、他の反応条件により変動し得るので、必ずしもこれらに限定されるものではない。

40

#### 【0106】

使用される有機溶剤の例としては、上記式（II）のシッフ塩基と有機ハロゲン化物との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。このような溶媒の例としては、トルエン、ベンゼン、キシレンおよびメシチレンなどが挙げられる。他方、水に添加される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、水酸化カリウムおよび水酸化セシウムなどが挙げられる。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。

50

## 【 0 1 0 7 】

このようにして本発明の上記式 ( I ) で表される置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を、効率よく得ることが出来る。

## 【 0 1 0 8 】

本発明においては、60%以上、好ましくは70%以上の下限、かつ、100%以下の上限でなる収率で、上記式 ( I ) の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を、効率よく得ることが可能となる。

## 【 0 1 0 9 】

さらには、本発明に用いられる上記式 ( I V ) および上記式 ( I V ' ) で表される四級アンモニウム塩は、光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基をより効率的に生成し得る相間移動触媒である。

10

## 【 0 1 1 0 】

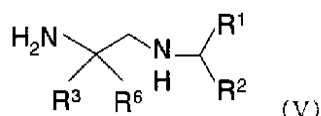
光学活性な上記式 ( I ) の化合物は、70% ee 以上、好ましくは80% ee 以上の下限、かつ、100% ee 以下の上限でなる光学純度を有する。

## 【 0 1 1 1 】

本発明の光学活性なピシナルジアミンは、式 ( V ) :

## 【 0 1 1 2 】

## 【 化 2 2 】



20

## 【 0 1 1 3 】

(ここで、 $R^1$  は、水素原子；および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；からなる群より選択される基であり、 $R^2$  は、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、アリール基であり、 $R^3$  は、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、 $C_1 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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、 $C_2 \sim C_8$  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；および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；からなる群より選択される基であり、そして、 $R^6$  は、分岐または環を形成していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$  および  $R^6$  が互いに異なる基である) で表される化合物である。

30

40

## 【 0 1 1 4 】

好ましくは、上記式 ( V ) の、 $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ独立して、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、アリール基であり、 $R^3$  が水素原子である場合は、 $R^6$  が分岐または環を形成していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$  がメチル基である場合は、 $R^6$  が分岐または環を形成していてもよい  $C_{1,2} \sim C_8$  のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい  $C_2 \sim C_8$  のアルケニル基；および  $C$

50

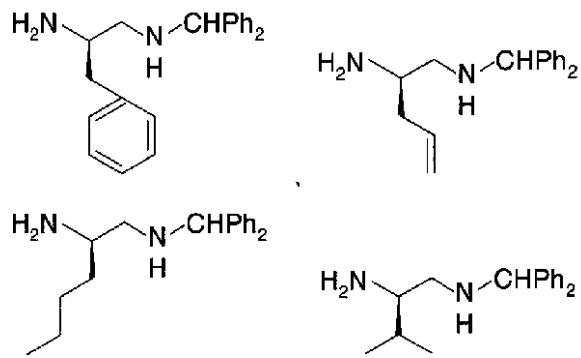
$1 \sim C_4$  のアルキル基で置換されていてもよいアラルキル基；からなる群より選択される基であり、 $R^3$  および  $R^6$  が互いに異なる基である化合物である。

【0115】

本発明の上記式(V)で表される光学活性なピシナルジアミンとしては、例えば、

【0116】

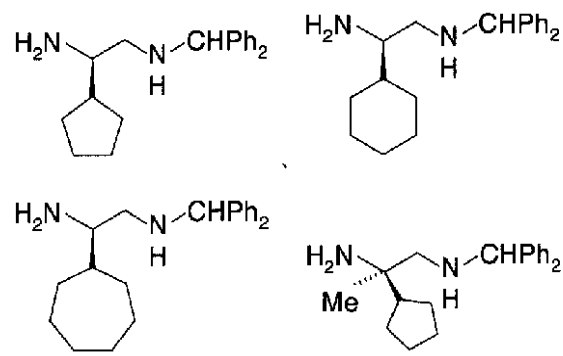
【化23】



10

【0117】

【化24】



20

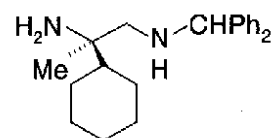
【0118】

および

30

【0119】

【化25】



【0120】

が挙げられる。

【0121】

40

本発明においては、上記にて得られた光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を、加水分解し、次いで還元することにより、光学活性なピシナルジアミンを得ることができる。

【0122】

上記光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の加水分解は、当該置換アミノ酸アミドのシッフ塩基に酸を作用することにより達成され得る。

【0123】

上記加水分解に使用され得る酸には、塩酸、硫酸、および硝酸が上げられる。加水分解に用いられる酸の種類、使用量および反応条件は、当業者によって適切に選択され得るので特に限定されない。

50

## 【0124】

加水分解を行って得られた生成物に、水素化金属を作用することにより光学活性なビシナルジアミンを得ることができる。

## 【0125】

上記生成物の還元中使用され得る水素化金属としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムが挙げられる。還元を用いられる水素化金属の種類、使用量および反応条件は、当業者によって適切に選択され得るので特に限定されない。

## 【0126】

このようにして光学活性なビシナルジアミンを効率よく製造することができる。

10

## 【0127】

本発明においては、上記で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基よりの単離収率は、75%以上、好ましくは85%以上の下限、かつ、100%以下の上限でなる収率で、光学活性なビシナルジアミンを、効率よく得ることが可能となる。

## 【実施例】

## 【0128】

以下、本発明の実施例を記載する。しかし、これによって本発明は特に限定されない。

## 【0129】

<参考例1；グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基(1)の合成>

Z-グリシン(10mmol)およびN-メチルモルホリン(11mmol)のジクロロメタン溶液(30mL)に、エチルククロホルメート(11mmol)を0にてアルゴン雰囲気下で添加し、そして混合物を30分間撹拌した。ベンジルアミン(11mmol)のジクロロメタン溶液(5mL)を、0で滴下し、混合物全体を室温まで加温した。5時間撹拌した後、得られた混合物を水に注いだ。ジクロロメタンを用いて抽出操作を行い、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過およびエバポレーションにより得られた残渣を、エーテルで希釈し、次いで沈殿した物質を濾過により集めた。得られた固形物およびPd/C触媒(50mg)を、メタノール(10mL)および酢酸エチル(10mL)中、水素ガス雰囲気下、室温にて懸濁させ、そして混合物を10時間撹拌した。濾過した後、溶液を減圧下にて濃縮し、そしてメタノール(20mL)中の1Nの塩酸を用いて室温にて処理した。溶液を再度濃縮し、そしてエーテルで希釈した。次いで、得られた白色の沈殿物を濾過により集めた。ジクロロメタン(20mL)中の固形物のスラリーに、アルゴン雰囲気下にてベンゾフェノンイミンを室温にて滴下し、そして混合物を10時間激しく撹拌した。得られた混合物を濾過して塩を除去し、そして濾液を濃縮した。ジクロロメタン/ヘキサンから残渣を再結晶し、グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基(1)を、無色結晶として得た。得られたグリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基については、更なる精製を施すことなく、後述する実施例に使用した。

20

30

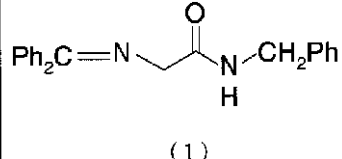
## 【0130】

得られたグリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基(1)の分析結果を表1に示す。

40

## 【0131】

【表 1】

グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基 (1) の分析結果	
 <p>(1)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.81 (1H, br, NH), 7.60-7.58 (2H, m, ArH), 7.50-7.40 (4H, m, ArH), 7.37-7.25 (7H, m, ArH), 7.13 (2H, dd, <i>J</i> = 1.8, 7.8 Hz, ArH), 4.60 (2H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz, NCH <sub>2</sub> C=O), 4.03 (2H, s, PhCH <sub>2</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 170.5, 170.1, 138.5, 138.3, 135.9, 130.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 127.4, 127.3, 127.1, 56.7, 43.1; IR (KBr) 3362, 3055, 3028, 2941, 2889, 1647, 1606, 1603, 1448, 1435, 1394, 1360, 1317, 1285, 1258, 1186, 1155, 1078, 1049, 1032, 1001, 941, 910, 787, 752, 731, 700 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O ([M+H] <sup>+</sup> )の計算値: 329.1648, 実測値: 329.1646.

10

## 【0132】

< 参考例 2 ; グリシンジフェニルメチルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基の合成 >  
 参考例 1 におけるベンジルアミンの代わりにジフェニルメチルアミンを用いたこと以外は、参考例 1 と同様にして、グリシンジフェニルメチルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基 (2) を得た。

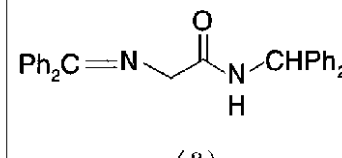
20

## 【0133】

得られたグリシンジフェニルメチルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基 (2) の分析結果を表 2 に示す。

## 【0134】

【表 2】

グリシンジフェニルメチルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基 (2) の分析結果	
 <p>(2)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.30 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, NH), 7.59-7.57 (2H, m, ArH), 7.48-7.41 (4H, m, ArH), 7.38-7.26 (12H, m, ArH), 7.15-7.12 (2H, m, ArH), 6.37 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ph <sub>2</sub> CH), 4.04 (2H, s, NCH <sub>2</sub> CO); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 170.1, 169.6, 141.7, 138.6, 135.9, 130.6, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 127.2, 127.1, 56.6, 56.4; IR (KBr) 3354, 3057, 3028, 1682, 1647, 1599, 1576, 1603, 1447, 1394, 1292, 1213, 1180, 1167, 1074, 1030, 1001, 988, 783, 760, 735, 700 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O ([M+H] <sup>+</sup> )の計算値: 405.1961, 実測値: 405.1972.

30

40

## 【0135】

< 参考例 3 ; アラニンジフェニルメチルアミド - p - クロロフェニルアルジミンシッフ塩基 (3) の合成 >

Z - アラニン (10 mmol) および N - メチルモルホリン (11 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、エチルクロロホルメート (11 mmol) を 0 にてアルゴン雰囲気下で添加し、そして混合物を 30 分間攪拌した。ジフェニルメチルアミン (11 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を、0 で滴下し、混合物全体を室温まで加

50

温した。3時間撈拌した後、得られた混合物を水に注いだ。ジクロロメタンを用いて抽出操作を行い、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過およびエバポレーションにより得られた残渣を、ヘキサンで希釈し、次いで沈殿した物質を濾過により集めた。得られた固形物およびPd/C触媒(213mg、0.2mmol)を、メタノール(20mL)中、水素ガス雰囲気下、室温にて懸濁させ、そして混合物を1日間撈拌した。濾過した後、溶液を減圧下にて濃縮し、そして残渣をベンゼン(12mL)中に溶解した。溶液に、オルトメチルホルメート(1.4mL、13mmol)およびp-クロロベンズアルデヒド(591mg、4.2mmol)を、室温にてアルゴン雰囲気下にて添加し、そして混合物を10時間撈拌した。反応溶液を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)(溶離液)による残渣の精製を行い、アラニンジフェニルメチルアミド-p-クロロフェニルアルジミンシッフ塩基(3)を白色固体として得た。

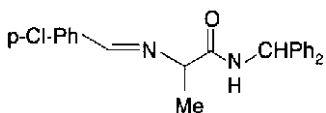
10

## 【0136】

得られたアラニンジフェニルメチルアミド-p-クロロフェニルアルジミンシッフ塩基(3)の分析結果を表3に示す。

## 【0137】

## 【表3】

アラニンジフェニルメチルアミド-p-クロロフェニルアルジミンシッフ塩基(3)の分析結果	
 <p>(3)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.25 (1H, s, ArCH=N), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz, NH), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.35 (2H, d, J = 6.8 Hz, ArH), 7.30-7.19 (8H, m, ArH), 6.30 (1H, d, J = 8.8 Hz, Ph <sub>2</sub> CH), 4.05 (1H, q, J = 7.2 Hz, NCHC=O), 1.50 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 172.4, 160.6, 141.8, 141.6, 137.4, 133.9, 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 127.4, 127.4, 127.2, 127.2, 68.2, 56.2, 21.4; IR (KBr) 3271, 3053, 2977, 2928, 1649, 1595, 1541, 1495, 1447, 1306, 1294, 1232, 1084, 1013, 829, 760, 741, 700 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O ([M+H] <sup>+</sup> )計算値: 399.1235, 測定値: 399.1249.

20

30

## 【0138】

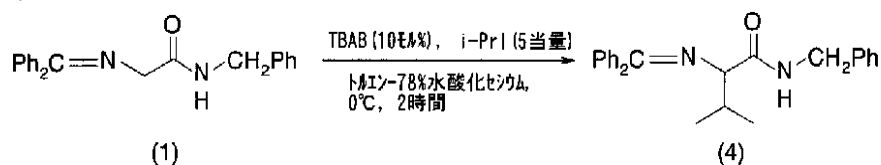
<実施例1:置換アミノ酸アミドのシッフ塩基(4)の合成>

参考例1で得られたシッフ塩基(33mg、0.1mmol)およびテトラブチルアンモニウムブロミド(3.2mg、0.01mmol)のトルエン溶液(1mL)に、78%水酸化セシウム水溶液(30μL)および2-ヨードプロパン(50μL、0.5mmol)を0℃にてアルゴン雰囲気下で順次添加し、そして反応混合物を2時間撈拌した。得られた混合物を水で希釈し、そしてエーテルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒のエバポレーションと、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)(溶離液)による残渣の精製とを行い、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基(4)を収率82%で得た。

40

## 【0139】

## 【化 2 6】



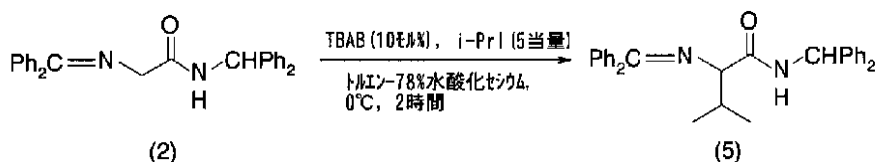
## 【 0 1 4 0】

< 実施例 2 : 置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (5) の合成 >

参考例 1 で得られたシッフ塩基の代わりに、参考例 2 で得られたシッフ塩基 (40 mg, 0.1 mmol) を使用した以外は、実施例 1 と同様にして、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (5) を収率 87% で得た。

## 【 0 1 4 1】

## 【化 2 7】



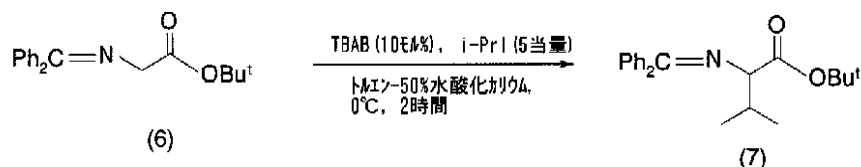
## 【 0 1 4 2】

< 比較例 1 : アルキル化されたアミノ酸エステルのシッフ塩基 (7) の合成 >

参考例 1 で得られたシッフ塩基の代わりに、tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンシッフ塩基 (6) を使用し、78%水酸化セシウム水溶液の代わりに、50%水酸化カリウム水溶液を使用したこと以外は、実施例 1 と同様にして、アルキル化されたアミノ酸エステルのシッフ塩基 (7) を収率 1% 以下で得た。

## 【 0 1 4 3】

## 【化 2 8】



## 【 0 1 4 4】

< 比較例 2 : アルキル化されたアミノ酸エステルのシッフ塩基の合成 >

参考例 1 で得られたシッフ塩基の代わりに、tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンシッフ塩基 (6) を使用したこと以外は、実施例 1 と同様にして、アルキル化されたアミノ酸エステルのシッフ塩基 (7) を収率 28% で得た。

## 【 0 1 4 5】

実施例 1 ~ 2 および比較例 1 ~ 2 で得られた生成物の製造条件と収率の関係を表 4 に示す。

## 【 0 1 4 6】

## 【表 4】

	基質	溶媒	触媒	収率
実施例 1	グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基 (1)	トルエン/78%水酸化セシウム水溶液	TBAB	82%
実施例 2	グリシンジフェニルメチルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基 (2)	トルエン/78%水酸化セシウム水溶液	TBAB	87%
比較例 1	tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンシッフ塩基 (6)	トルエン/50%水酸化カリウム水溶液	TBAB	1%以下
比較例 2	tert-ブチルグリシネート-ベンゾフェノンシッフ塩基 (6)	トルエン/78%水酸化セシウム水溶液	TBAB	28%

TBAB : テトラブチルアンモニウムブロミド

## 【 0 1 4 7】

10

20

30

40

50

表 4 に示されるように、本発明において、アミノ酸アミドのシッフ塩基を用いる事により、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を高収率で製造されることが分かる。

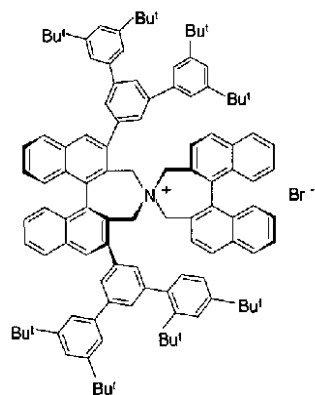
【 0 1 4 8 】

< 実施例 3 : 置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 ( 9 ) の合成 >

参考例 2 で得られたシッフ塩基 ( 2 ) ( 4 0 m g 、 0 . 1 m m o l ) および特開 2 0 0 3 - 0 8 1 9 7 6 号公報に記載の方法に基づいて製造された以下の化合物 ( 8 ) :

【 0 1 4 9 】

【 化 2 9 】



( 8 )

10

20

【 0 1 5 0 】

( 3 . 2 m g , 0 . 0 0 2 m m o l ) のトルエン溶液 ( 0 . 7 5 m L ) に、5 0 % 水酸化カリウム水溶液 ( 0 . 2 5 m L ) およびベンジルプロミド ( 1 4  $\mu$  L , 0 . 1 2 m m o l ) を 0 にてアルゴン雰囲気下で順次添加し、そして反応混合物を 3 時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、そしてエーテルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒のエバポレーションと、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1 ( 溶離液 ) ) による残渣の精製とを行い、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 ( 9 ) を得た。得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 ( 9 ) は、収率 9 8 % であり、光学純度は 9 2 % e e であった。

【 0 1 5 1 】

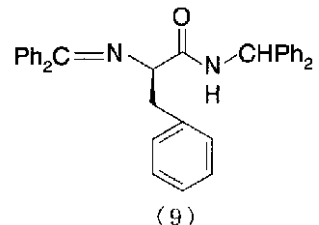
得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 ( 9 ) の分析結果を、表 5 に示す。

【 0 1 5 2 】

30



【表 5】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (9) の分析結果	
 <p>(9)</p>	$[\alpha]_D^{25} = +100.5^\circ$ ( $c$ 0.64, $\text{CHCl}_3$ ) (92% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.56-7.52 (3H, m, ArH), 7.42-7.14 (18H, m, ArH), 7.04-7.02 (2H, m, ArH), 6.45 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, ArH), 6.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 4.23 (1H, dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, $\text{NCHC=O}$ ), 3.19 (1H, dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz, $\text{CH}_2$ ), 3.08 (1H, dd, $J = 9.2, 13.6$ Hz, $\text{CH}_2$ ); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 171.5, 169.9, 141.6, 141.5, 138.9, 137.5, 135.3, 130.4, 130.1, 128.53, 128.50, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 127.1, 126.2, 67.7, 56.3, 41.5; IR (リキッドフィルム) 3385, 3028, 1738, 1680, 1495, 1242, 1047, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 計算値: 495.2431, 実測値: 495.2425. HPLC 条件: DAICEL Chiralcel-OD, ヘキサン/ $i$ -PrOH = 30:1, 流速 = 0.5 mL/分, $t_R = 17.4$ (S) and 31.4 (R) 分

10

20

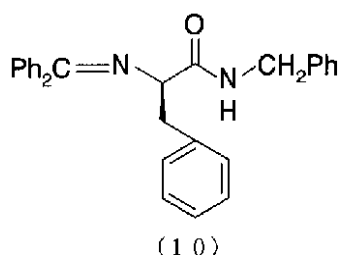
## 【0153】

< 実施例 4 : 置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (10) の合成 >

参考例 2 で得られたシッフ塩基 (2) の代わりに、参考例 1 で得られたシッフ塩基 (1) を使用したこと以外は、実施例 3 と同様にして、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (10) を光学純度 69% で得た。

## 【0154】

## 【化 30】



30

## 【0155】

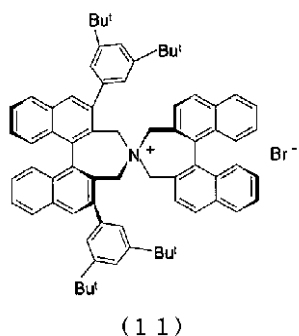
< 比較例 3 >

参考例 2 で得られたシッフ塩基 (2) の代わりに、参考例 1 で得られたシッフ塩基 (1) を使用し、特開 2003-081976 号公報に記載の方法に基づいて製造された化合物 (8) の代わりに、特開 2003-081976 号公報に記載の方法に基づいて製造された以下の化合物 (11) :

40

## 【0156】

## 【化 3 1】



10

## 【0 1 5 7】

を用いたこと以外は、実施例 3 と同様にして、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (10) を光学純度 36% で得た。

## 【0 1 5 8】

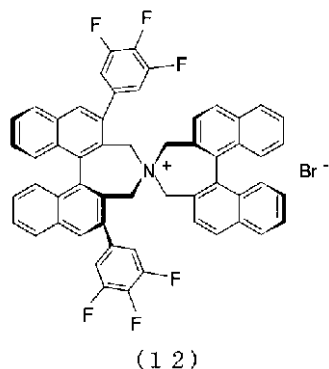
< 比較例 4 >

参考例 2 で得られたシッフ塩基 (2) の代わりに、参考例 1 で得られたシッフ塩基 (1) を使用し、反応混合物の攪拌を 3 時間行った代わりに 10 時間行い、特開 2003-081976 号公報に記載の方法に基づいて製造された化合物 (8) の代わりに、特開 2001-48866 号公報に記載の方法に基づいて製造された以下の化合物 (12) :

20

## 【0 1 5 9】

## 【化 3 2】



30

## 【0 1 6 0】

を用いたこと以外は、実施例 3 と同様にして、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (10) を微量得た。

## 【0 1 6 1】

実施例 3 ~ 4 および比較例 4 ~ 5 の製造原料と光学純度の関係を表 6 に示す。

## 【0 1 6 2】

## 【表 6】

	基質	触媒	光学純度
実施例 3	グリシンフェニルメチルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基	化合物 (8)	82% ee
実施例 4	グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基	化合物 (8)	69% ee
比較例 4	グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基	化合物 (11)	36% ee
比較例 5	グリシンベンジルアミド-ベンゾフェノンシッフ塩基	化合物 (12)	—*

\*—: 微量のみを得たため、測定せず。

40

## 【0 1 6 3】

表 6 に示されるように、本発明においては、相間移動触媒としては、特開 2003-081976 号公報に記載の方法に基づいて製造された化合物 (8) が、置換アミノ酸アミ

50

ドのシッフ塩基を、高い光学純度で、製造できることが分かる。

【0164】

＜実施例5～13：置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の合成＞

表7に示す製造原料を使用し、表8に示す製造条件で製造を行ったこと以外は、実施例3と同様にして、実施例5～13を行い、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基(13)～(19)を得た。

【0165】

【表7】

	有機ハロゲン化物	溶媒	無機塩基
実施例5	3-ブロモ-1-プロペン	トルエン	50%水酸化カリウム
実施例6	1-ヨードブタン	トルエン	飽和水酸化セリウム
実施例7	1-ヨードメチルシクロヘキサン	トルエン	飽和水酸化セリウム
実施例8	2-ヨードプロパン	トルエン	飽和水酸化セリウム
実施例9	2-ヨードプロパン	メシチレン	飽和水酸化セリウム
実施例10	2-ヨードプロパン	メシチレン	飽和水酸化セリウム
実施例11	ヨードシクロペンタン	メシチレン	飽和水酸化セリウム
実施例12	ヨードシクロヘキサン	メシチレン	飽和水酸化セリウム
実施例13	ヨードシクロヘプタン	メシチレン	飽和水酸化セリウム

10

【0166】

【表8】

	有機ハロゲン化物の使用量 (mmol)	化合物(8)の添加量 (mmol)	反応時間 (時)
実施例5	0.12	0.002	2
実施例6	0.12	0.002	3
実施例7	0.12	0.002	3
実施例8	0.5	0.002	5
実施例9	0.5	0.002	5
実施例10	0.5	0.005	5
実施例11	0.5	0.002	3
実施例12	1.0	0.01	5
実施例13	0.5	0.01	3

20

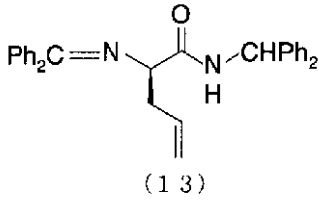
【0167】

実施例5で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基(13)の分析結果を、表9に示す。

【0168】

30

【表 9】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (13) の分析結果	
 <p>(13)</p>	$[\alpha]_D^{26} = +0.62^\circ$ ( $c$ 1.02, $\text{CHCl}_3$ ) (98% ee); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, NH), 7.60-7.58 (2H, m, ArH), 7.43-7.20 (16H, m, ArH), 7.08-7.05 (2H, m, ArH), 6.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 5.73-5.63 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.04-4.97 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.14-4.10 (1H, m, $\text{NCHC}=\text{O}$ ), 2.62-2.50 (2H, m, $\text{CH}_2$ ); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 171.7, 169.6, 141.7, 141.6, 139.1, 135.6, 133.8, 130.5, 128.7, 128.6, 128.52, 128.49, 128.45, 128.1, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 117.7, 65.8, 56.3, 39.9; IR (リキッドフィルム) 3383, 3061, 2359, 1736, 1680, 1495, 1242, 1047, 916, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 計算値: 445.2274, 実測値: 445.2270. HPLC 条件: DAICEL Chiralcel-OD-H, ヘキサン/ $i$ -PrOH = 400:1, 流速 = 1.0 mL/分, $t_R = 58.2$ (R) and 67.9 (S) 分

10

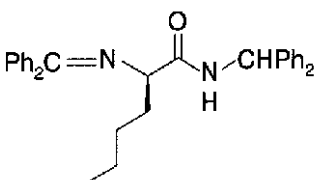
20

## 【0169】

実施例 6 で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (14) の分析結果を、表 10 に示す。

## 【0170】

【表 1 0】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (14) の分析結果	
 <p>(14)</p>	$[\alpha]_D^{24} = +16.3^\circ$ ( <i>c</i> 0.78, CHCl <sub>3</sub> ) (97% ee); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz, NH), 7.62-7.59 (2H, m, ArH), 7.44-7.39 (4H, m, ArH), 7.38-7.20 (12H, m, ArH), 7.09-7.04 (2H, m, ArH), 6.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ph <sub>2</sub> CH), 4.03 (1H, dd, <i>J</i> = 5.0, 7.0 Hz, NCHC=O), 1.85-1.73 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1.28-1.13 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ), 0.80 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 172.5, 169.1, 141.8, 141.7, 139.1, 135.7, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.6, 127.2, 127.2, 127.2, 127.1, 66.2, 56.2, 35.4, 27.8, 22.7, 14.0; IR (キッドフィルム) 3383, 3061, 3028, 2955, 2870, 1682, 1624, 1495, 1315, 1447, 1285, 1117, 1030, 760, 698 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 461.2587, 実測値: 461.2591. HPLC条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン / <i>i</i> -PrOH = 20:1, 流速 = 0.5 mL/min, <i>t</i> <sub>R</sub> = 62.7 ( <i>S</i> ) and 80.3 ( <i>R</i> ) min.

10

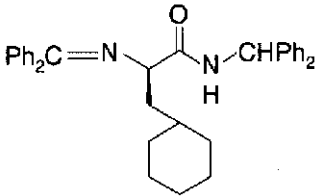
20

## 【0171】

実施例7得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基(15)の分析結果を、表11に示す。

## 【0172】

【表 1 1】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (15) の分析結果	
 <p>(15)</p>	$[\alpha]_D^{26} = +35.9^\circ$ ( $c$ 1.23, $\text{CHCl}_3$ ) (98% ee); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.63-7.58 (2H, m, ArH), 7.44-7.40 (4H, m, ArH), 7.37-7.32 (4H, m, ArH), 7.30-7.20 (8H, m, ArH), 7.08-7.04 (2H, m, ArH), 6.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 4.13 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, $\text{NCHC=O}$ ), 1.70 (2H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, $\alpha\text{-HexCH}_2$ ), 1.61-1.50 (4H, m, $\alpha\text{-Hex}$ ), 1.29-1.01 (5H, m, $\alpha\text{-Hex}$ ), 0.84-0.77 (1H, m, $\alpha\text{-Hex}$ ), 0.71-0.62 (1H, m, $\alpha\text{-Hex}$ ); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 172.8, 168.8, 141.8, 141.8, 139.2, 135.6, 130.4, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 128.5, 128.1, 127.6, 127.2, 127.2, 127.2, 127.1, 64.3, 56.2, 43.4, 34.1, 33.9, 32.9, 26.5, 26.4, 26.1; IR (リキッドフィルム) 3389, 3061, 3028, 2922, 2851, 1676, 1495, 1447, 1286, 1030, 754, 696 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 計算値: 501.2900, 実測値: 501.2898. HPLC 条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン / $i\text{-PrOH} = 20:1$ , 流速 = 1.0 mL/分, $t_R = 48.4$ (S) and 50.6 (R) 分

10

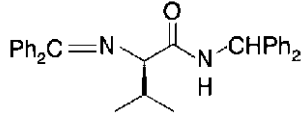
20

## 【0173】

実施例 9 で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (16) の分析結果を、表 1 2 に示す。

## 【0174】

【表 1 2】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (16) の分析結果	
 <p>(16)</p>	$[\alpha]_D^{25} = +51.3^\circ$ ( $c$ 0.53, $\text{CHCl}_3$ ); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.64-7.61 (2H, m, ArH), 7.43-7.17 (17H, m, ArH and NH), 7.02-6.99 (2H, m, ArH), 6.35 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 3.90 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, $\text{NCHC=O}$ ), 2.27-2.19 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 0.82 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3$ ); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 171.8, 169.9, 141.7, 141.7, 139.3, 135.7, 130.4, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 71.4, 56.1, 33.9, 19.7, 18.1; IR (リキッドフィルム) 3389, 3061, 3028, 2963, 2928, 1676, 1620, 1495, 1447, 1315, 1281, 1030, 1001, 756, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) の計算値: 447.2431, 実測値: 447.2434. HPLC 条件: DAICEL Chiralcel-AD, ヘキサン/ $i$ -PrOH=20:1, 流速 = 1.0 mL/分, $t_R = 33.1$ (R) および 36.1 (S) 分.

10

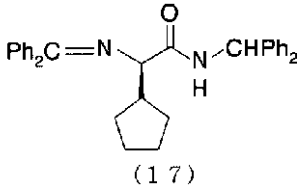
20

## 【0175】

実施例 11 で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (17) の分析結果を、表 13 に示す。

## 【0176】

【表 1 3】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (17) の分析結果	
 <p>(17)</p>	$[\alpha]_D^{25} = +53.3^\circ$ ( $c$ 0.58, $\text{CHCl}_3$ ) (95% ee); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.62-7.60 (2H, m, ArH), 7.40 (4H, br, ArH), 7.37-7.32 (4H, m, ArH), 7.30-7.22 (7H, m, ArH), 7.19-7.17 (1H, m, ArH), 7.03-7.00 (2H, br, ArH), 6.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 4.00 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, $\text{NCHC=O}$ ), 2.40 (1H, br, $\text{NCHCH}$ ), 1.63-1.47 (6H, m, $c$ -Pent), 1.26 (2H, br, $c$ -Pent); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 172.0, 169.4, 141.7, 141.7, 139.3, 135.7, 130.4, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.5, 128.1, 127.7, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 69.3, 56.1, 45.2, 29.0, 28.0, 25.2, 25.0; IR (リキッドフィルム) 3391, 3061, 3028, 2955, 2868, 1676, 1622, 1495, 1447, 1313, 1285, 1030, 910, 733, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 計算値: 473.2587, 実測値: 473.2580. HPLC 条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン/ <i>i</i> -PrOH = 20:1, 流速 = 1.0 mL/ 分, $t_R$ = 31.3 (メジャー) and 52.9 (マイナー) min.

10

20

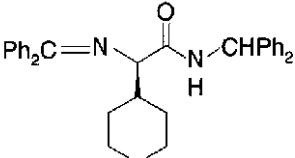
## 【0177】

実施例 12 で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (18) の分析結果を、表 14 に示す。

## 【0178】



【表 1 4】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (18) の分析結果	
 <p>(18)</p>	$[\alpha]_D^{25} = +41.2^\circ$ ( $c$ 0.75, $\text{CHCl}_3$ ) (95% ee); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.63-7.61 (2H, m, ArH), 7.42-7.16 (16H, m, ArH), 7.02-6.99 (2H, m, ArH), 6.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 3.88 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, $\text{NCHC=O}$ ), 1.92-1.88 (1H, m, $\text{NCHCH}$ ), 1.66-1.58 (1H, m, $c\text{-Hex}$ ), 1.47-0.96 (8H, m, $c\text{-Hex}$ ); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 171.7, 169.5, 141.7, 141.7, 139.2, 135.7, 130.4, 128.5, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 71.5, 56.2, 43.8, 30.2, 28.0, 26.4, 26.4, 26.3; IR (リッキドフィルム) 3389, 3061, 3028, 2928, 2853, 1676, 1622, 1495, 1448, 1315, 1281, 1030, 908, 731, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 計算値: 487.2744, 実測値: 487.2758. HPLC条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン/ $i$ -PrOH = 20:1, 流速 = 1.0 mL/分, $t_R$ = 33.6 (メジャー) and 73.8 (マイナー) 分

10

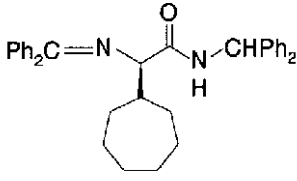
20

## 【0179】

実施例 13 で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (19) の分析結果を、表 1 5 に示す。

## 【0180】

【表 15】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (19) の分析結果	
 <p>(19)</p>	$[\alpha]_D^{24} = +38.3^\circ$ ( <i>c</i> 0.61, CHCl <sub>3</sub> ) (87% ee); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63-7.60 (2H, m, ArH), 7.42-7.32 (8H, m, ArH), 7.29-7.21 (6H, m, ArH), 7.19-7.17 (2H, m, ArH), 7.00-6.98 (2H, m, ArH), 6.34 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ph <sub>2</sub> CH), 3.94 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz, NCHC=O), 2.12-2.04 (1H, br, NCHCH), 1.77-1.69 (1H, br, <i>c</i> -Hept), 1.60-1.17 (11H, m, <i>c</i> -Hept); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 172.8, 171.8, 169.6, 168.8, 141.8, 141.7, 141.7, 139.3, 139.2, 135.7, 135.6, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.2, 127.2, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0, 72.2, 64.3, 56.2, 45.3, 43.4, 34.0, 33.9, 32.9, 31.9, 29.9, 28.2, 26.8, 26.6, 26.5, 26.3, 26.1; IR (リキッドフィルム) 3393, 3061, 3028, 2926, 2855, 1738, 1680, 1620, 1493, 1447, 1285, 1242, 1117, 698 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 501.2900, 実測値: 501.2908. HPLC条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン / <i>i</i> -PrOH = 20:1, 流速 = 1.0 mL/分, <i>t</i> <sub>R</sub> = 37.2 (メジャー) and 65.5 (マイナー) min.

10

20

## 【0181】

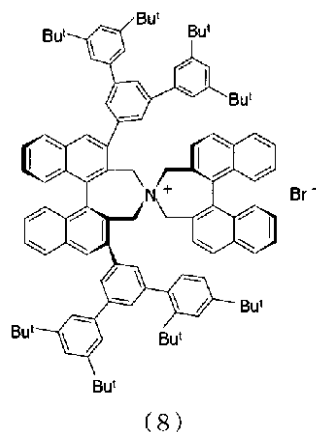
## &lt; 実施例 14 &gt;

参考例 3 で得られたシッフ塩基 (3) (75 mg, 0.2 mmol)、ヨードシクロペンタン (116 μL, 1.0 mmol) および特開 2003-081976 号公報に記載の方法に基づいて製造された以下の化合物 (8):

30

## 【0182】

## 【化 33】



40

## 【0183】

(6.2 mg, 0.004 mmol) のメシチレン溶液 (2 mL) に、水酸化セリウム一水和物を 0 にてアルゴン雰囲気下で順次添加し、そして反応フラスコをアルゴンで直ちにフラッシュした。3 時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、そしてエーテルで抽

50

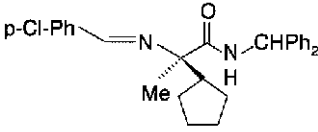
出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８：１（溶離液））による残渣の精製とを行い、置換アミノ酸アミドのシッフ塩基（２０）を得た。得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基（２０）は、収率９８％であり、光学純度は９３％*ee*であった。

【０１８４】

得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基（２０）の分析結果を、表１６に示す。

【０１８５】

【表１６】

置換アミノ酸アミドのシッフ塩基（２０）の分析結果	
 <p>(20)</p>	$[\alpha]_D^{25} = -46.1^\circ$ ( <i>c</i> 0.67, $\text{CHCl}_3$ ); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.23 (1H, s, ArCH=N), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, NH), 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.41 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.38-7.34 (2H, m, ArH), 7.31-7.16 (8H, m, ArH), 6.26 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 2.42 (1H, quint, <i>J</i> = 8.7 Hz, NCCH), 1.64-1.51 (3H, m, <i>c</i> -Pent), 1.50 (3H, s, $\text{CH}_3$ ), 1.46-1.41 (4H, m, <i>c</i> -Pent), 1.08-0.98 (1H, m, <i>c</i> -Pent); $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 174.2, 156.6, 142.1, 141.8, 137.0, 134.4, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 69.4, 56.7, 49.6, 27.4, 26.4, 25.3, 25.2, 19.3; IR (リキッドフィルム) 3377, 3028, 2955, 2868, 1674, 1595, 1493, 1088, 824, 754, 698 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )計算値: 445.2041, 実測値: 445.2034. HPLC 条件: DAICEL Chiralpak-AD, ヘキサン/ <i>i</i> -PrOH = 70:1, 流速 = 0.75 mL/分, $t_R$ = 108.4 (S) and 116.4 (R) 分.

10

20

30

【０１８６】

実施例３および実施例５～１４で得られた置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の収率と光学純度を表１７に示す。

【０１８７】

【表 17】

	基質	有機ハロゲン化物	収率 (%)	光学純度 (% ee)
実施例 3	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	ベンジルブロミド	98	92
実施例 5	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	3-ブロモ-1-プロペン	99	98
実施例 6	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	1-ブロモブタン	94	97
実施例 7	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	1-ヨードメチルシクロヘキサン	82	98
実施例 8	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	2-ヨードプロパン	82	82
実施例 9	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	2-ヨードプロパン	81	90
実施例 10	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	2-ヨードプロパン	90	90
実施例 11	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	ヨードシクロペンタン	91	96
実施例 12	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	ヨードシクロヘキサン	71	95
実施例 13	グリシンジフェニルメチルアミドベンゾフェノンシッフ塩基	ヨードシクロヘプタン	80	89
実施例 14	アラニンジフェニルメチルアミド-p-クロロフェニルアルジミンシッフ塩基	ヨードシクロペンタン	98	93

10

## 【0188】

表 17 に示されるように、本発明の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基は、本発明の方法により、いずれも高い収率で製造可能であり、かつ、高い光学純度を有していることがわかる。

20

## 【0189】

< 実施例 15 : 光学活性なピシナルジアミンの合成 >

実施例 3 で得られた光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (9) (99 mg、0.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に、室温で、1 規定の塩酸を加え、その混合物を 1 時間撹拌した。水層をエーテルで洗浄し、1 モル濃度の水酸化ナトリウムで、塩基性にした。酢酸エチルを用いて抽出し、次いで、エバポレーションにより、白色固体として脱保護された - アミノ酸アミドを得た。そして、得られた固形物を、水素化アルミニウムリチウム (30.4 mg、0.8 mmol) のシクロペンチル メチル エーテル溶液 (3 mL) で、100 にて 2 時間還元を行った。フッ化ナトリウム (134 mg、3.2 mmol) と水 (43.2  $\mu$ L、2.4 mmol) を順次加えて、0 で急冷し、1 時間撹拌した。得られた灰色の沈殿物をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 4 : 1 (溶離液)) による残渣の精製を行い、光学活性なピシナルジアミン (21) を収率 96 % で得た。

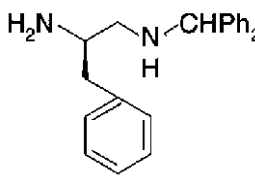
30

## 【0190】

得られた光学活性なピシナルジアミン (21) の分析結果を、表 18 に示す。

## 【0191】

【表 18】

光学活性なピシナルジアミン(21)の分析結果	
 <p>(21)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.36 (4H, m, ArH), 7.29-7.24 (6H, m, ArH), 7.22-7.13 (5H, m, ArH), 4.79 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 3.13-3.06 (1H, m, NH <sub>2</sub> CH), 2.77 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 13.6 Hz, PhCH <sub>2</sub> ), 2.68 (1H, dd, <i>J</i> = 4.4, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.51-2.44 (2H, m, PhCH <sub>2</sub> , NHCH <sub>2</sub> ), 1.69 (2H, br, NH <sub>2</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.1, 143.8, 139.1, 129.1, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 126.1, 67.5, 54.4, 52.9, 42.6; IR (KBr) 3250, 3020, 2800, 1595, 1452, 1215, 1099, 900, 885, 741, 706 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 317.2012, 実測値: 317.2017.

10

## 【0192】

< 実施例 16 ~ 22 : ピシナルジアミンの合成 >

実施例 3 で得られた光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (9) の代わりに、実施例 5 ~ 13 で得られた光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (13) ~ (19) をそれぞれ使用した事以外は、実施例 15 と同様して、実施例 16 ~ 22 を行い、光学活性なピシナルジアミン (22) ~ (28) を得た。

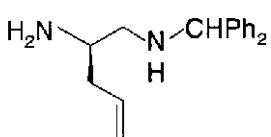
20

## 【0193】

実施例 16 で得られた光学活性なピシナルジアミン (22) の分析結果を、表 19 に示す。

## 【0194】

【表 19】

光学活性なピシナルジアミン(22)の分析結果	
 <p>(22)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.30-7.24 (4H, m, ArH), 7.21-7.17 (2H, m, ArH), 5.79-5.68 (1H, m, CH <sub>2</sub> =CH), 5.09-5.04 (2H, m, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.79 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.95-2.88 (1H, m, NH <sub>2</sub> CH), 2.64 (1H, dd, <i>J</i> = 4.4, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.44 (1H, dd, <i>J</i> = 4.4, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.25-2.20 (3H, m, NH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ), 2.08-2.01 (1H, m, CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.0, 143.8, 135.0, 128.3, 127.2, 127.1, 126.9, 117.4, 67.5, 54.0, 50.9, 40.2; IR (KBr) 2931, 1636, 1541, 1404, 746, 706 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 267.1856, 実測値: 267.1849.

30

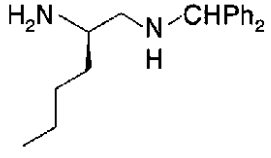
40

## 【0195】

実施例 17 で得られた光学活性なピシナルジアミン (23) の分析結果を、表 20 に示す。

## 【0196】

【表 2 0】

光学活性なピシナルジアミン(23)の分析結果	
 <p>(23)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.29-7.25 (4H, m, ArH), 7.20-7.16 (2H, m, ArH), 4.79 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.80 (1H, m, NH <sub>2</sub> CH), 2.62 (1H, dd, <i>J</i> = 4.0, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.36 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.09 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.39-1.25 (6H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.87 (3H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.1, 143.9, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 67.5, 54.5, 51.4, 35.5, 28.3, 22.8, 14.1; IR (KBr) 3300, 2931, 1638, 1541, 1396, 1339, 745, 704 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> )計算値: 283.2169, 実測値: 283.2166.

10

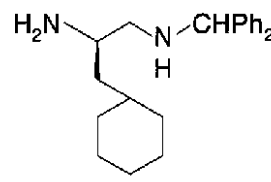
【0197】

実施例18で得られた光学活性なピシナルジアミン(24)の分析結果を、表21に示す。

20

【0198】

【表 2 1】

光学活性なピシナルジアミン(24)の分析結果	
 <p>(24)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.29-7.25 (4H, m, ArH), 7.20-7.16 (2H, m, ArH), 4.79 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.95-2.88 (1H, m, NH <sub>2</sub> CH), 2.60 (1H, dd, <i>J</i> = 3.6, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.33 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 12.0 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 1.98 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.71-1.60 (5H, m, CH <sub>2</sub> -Hex), 1.36-1.07 (6H, m, CH <sub>2</sub> -Hex), 0.92-0.76 (2H, m, CH <sub>2</sub> -Hex); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.1, 143.9, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 67.5, 55.0, 48.5, 43.7, 34.2, 34.1, 33.0, 26.6, 26.4, 26.3; IR (KBr) 2920, 2370, 1558, 1450, 1230, 745, 702 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> )計算値: 323.2482, 実測値: 323.2494.

30

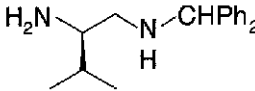
【0199】

実施例19で得られた光学活性なピシナルジアミン(25)の分析結果を、表22に示す。

40

【0200】

【表 2 2】

光学活性なビスナルジアミン(25)の分析結果	
 <p>(25)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.40-7.37 (4H, m, ArH), 7.31-7.25 (4H, m, ArH), 7.21-7.17 (2H, m, ArH), 4.80 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.66 (1H, dd, J = 3.6, 11.2 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.63 (1H, ddd, J = 3.6, 5.6, 8.8 Hz, NH <sub>2</sub> CH), 2.38 (1H, dd, J = 8.8, 11.2 Hz, CH <sub>2</sub> ), 1.80 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.65-1.57 (1H, m, CH <sub>3</sub> CH), 0.863 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH <sub>3</sub> ), 0.858 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.2, 143.9, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 67.6, 57.0, 52.3, 32.1, 19.5, 17.9; IR (KBr) 2972, 2563, 1558, 1396, 746, 704, 650 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 269.2012, 実測値: 269.2020.

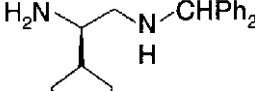
10

【0201】

実施例 20 で得られた光学活性なビスナルジアミン(26)の分析結果を、表 2 3 に示す 20

【0202】

【表 2 3】

光学活性なビスナルジアミン(26)の分析結果	
 <p>(26)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.29-7.24 (4H, m, ArH), 7.20-7.15 (2H, m, ArH), 4.79 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.70 (1H, dd, J = 3.2, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.62 (1H, dt, J = 3.2, 8.8 Hz, NH <sub>2</sub> CH), 2.36 (1H, dd, J = 8.8, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 1.89 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.79-1.46 (7H, m, <i>c</i> -Pent), 1.26-1.05 (2H, m, <i>c</i> -Pent); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.2, 143.9, 128.3, 128.2, 127.2, 127.1, 126.8, 67.6, 56.4, 53.6, 45.3, 29.6, 25.5, 25.3; IR (KBr) 2949, 2360, 1558, 1452, 1396, 746, 704 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ) 計算値: 295.2169, 実測値: 295.2156.

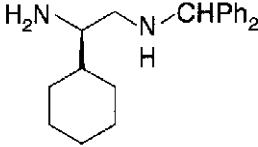
30

【0203】

実施例 21 で得られた光学活性なビスナルジアミン(27)の分析結果を、表 2 4 に示す 40

【0204】

【表 2 4】

光学活性なピシナルジアミン(27)の分析結果	
 <p>(27)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.29-7.25 (4H, m, ArH), 7.20-7.16 (2H, m, ArH), 4.78 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.67 (1H, dd, <i>J</i> = 3.2, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.60 (1H, ddd, <i>J</i> = 3.2, 5.6, 8.8 Hz, NH <sub>2</sub> CH), 2.38 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 1.85 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.73-1.57 (5H, m, <i>c</i> -Hex), 1.28-0.90 (6H, m, <i>c</i> -Hex); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.2, 144.0, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 67.6, 56.3, 52.1, 42.3, 29.8, 28.5, 26.6, 26.4, 26.3; IR (KBr) 2924, 2851, 2370, 1558, 1452, 745, 704 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) 計算値 C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 309.2325, 実測値: 309.2318.

10

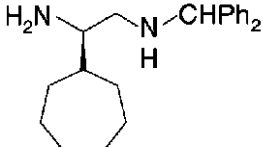
【0205】

実施例 22 で得られた光学活性なピシナルジアミン(28)の分析結果を、表 2 5 に示す。

20

【0206】

【表 2 5】

光学活性なピシナルジアミン(28)の分析結果	
 <p>(28)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39-7.37 (4H, m, ArH), 7.29-7.25 (4H, m, ArH), 7.20-7.16 (2H, m, ArH), 4.78 (1H, s, Ph <sub>2</sub> CH), 2.72 (1H, ddd, <i>J</i> = 4.0, 4.0, 9.2 Hz, NH <sub>2</sub> CH), 2.63 (1H, dd, <i>J</i> = 4.0, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 2.37 (1H, dd, <i>J</i> = 9.2, 11.6 Hz, NHCH <sub>2</sub> ), 1.71 (2H, br, NH <sub>2</sub> ), 1.68-1.34 (11H, m, <i>c</i> -Hept), 1.27-1.19 (2H, m, <i>c</i> -Hept); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 144.2, 144.0, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 67.6, 57.1, 52.3, 43.8, 31.2, 29.3, 28.3, 28.2, 27.3, 27.0; IR (KBr) 3281, 2370, 1558, 1450, 853, 743, 700 cm <sup>-1</sup> . HRMS (ESI-TOF) 計算値 C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 323.2482, 実測値: 323.2481.

30

【0207】

実施例 15 ~ 22 に使用した光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基、得られた光学活性なピシナルジアミンおよびその収率を表 2 6 に示す。

40

【0208】



【表 2 6】

	使用した置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (実施例*)	得られた光学活性な ビシナルジアミン	収率 (%) *
実施例 1 5	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (9) (実施例 3)	光学活性なビシナル ジアミン (2 1)	9 6
実施例 1 6	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 3) (実施例 5)	光学活性なビシナル ジアミン (2 2)	8 8
実施例 1 7	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 4) (実施例 6)	光学活性なビシナル ジアミン (2 3)	9 1
実施例 1 8	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 5) (実施例 7)	光学活性なビシナル ジアミン (2 4)	9 2
実施例 1 9	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 6) (実施例 9)	光学活性なビシナル ジアミン (2 5)	>9 9
実施例 2 0	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 7) (実施例 1 1)	光学活性なビシナル ジアミン (2 6)	9 7
実施例 2 1	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 8) (実施例 1 2)	光学活性なビシナル ジアミン (2 7)	9 0
実施例 2 2	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基 (1 9) (実施例 1 3)	光学活性なビシナル ジアミン (2 8)	8 5

\*収率 (%) : 使用した置換アミノ酸アミドのシッフ塩基のシッフ塩基より得られた単離収率を示す。

(実施例\*) : 使用した置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を得た実施例を示す。

10

## 【0 2 0 9】

表 2 6 に示されるように、本発明の方法を用いて製造された光学活性なビシナルジアミンは、いずれも高い収率で製造可能であることがわかる。

## 【0 2 1 0】

グリシンジフェニルメチルアミド - ベンゾフェノンシッフ塩基と表に示す有機ハロゲン化物より製造された置換アミノ酸アミドのシッフ塩基の収率およびその光学純度、および置換アミノ酸アミドのシッフ塩基より製造された光学活性なビシナルジアミンの単離収率を表 2 7 に示す。

20

## 【0 2 1 1】

【表 2 7】

有機ハロゲン化物	置換アミノ酸アミドのシッフ塩基		光学活性なビシナル ジアミン
	収率 (%)	光学純度 (% e e)	収率 (%)
ベンジルブロミド	9 8	9 8	9 6
3-ブロモ-1-プロペン	9 9	9 9	8 8
1-ブロモブタン	9 4	9 4	9 1
1-ヨードメチルシクロヘキサン	8 2	8 2	9 2
2-ヨードプロパン	9 0	9 0	>9 9
ヨードシクロペンタン	9 1	9 6	9 7
ヨードシクロヘキサン	7 1	9 5	9 0
ヨードシクロヘブタン	8 0	8 9	8 5

30

## 【0 2 1 2】

表 2 7 に示されるように本発明において、アミノ酸アミドのシッフ塩基および有機ハロゲン化物より、高い光学純度の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を、高い収率で製造することが可能であり、得られた高い光学純度の置換アミノ酸アミドのシッフ塩基より、高い収率で光学活性なビシナルジアミンを得ることができる。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 B 53/00	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 M 7:00	C 0 7 B 61/00	3 0 0
	C 0 7 M 7:00	

## 【要約の続き】

を有する四級アンモニウム塩の存在下にて反応させて、光学活性な置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を得、当該置換アミノ酸アミドのシッフ塩基を加水分解を行って得られた生成物に、水素化金属を作用する事により、光学活性なピシナルジアミンを得ることができる。

【選択図】 なし