

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505098

(P2004-505098A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 67/00

C07B 53/00

C07C 69/732

C07C 269/00

C07C 271/22

F I

C07C 67/00

C07B 53/00

C07C 69/732

C07C 269/00

C07C 271/22

テーマコード (参考)

4C023

4C056

4C063

4H006

4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-516229 (P2002-516229)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月31日 (2001.7.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月31日 (2003.1.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/023953
 (87) 国際公開番号 W02002/010096
 (87) 国際公開日 平成14年2月7日 (2002.2.7)
 (31) 優先権主張番号 60/222, 145
 (32) 優先日 平成12年7月31日 (2000.7.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/253, 172
 (32) 優先日 平成12年11月27日 (2000.11.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502361511
 ブランデイス ユニヴァーシティ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2454 ウォルサム サウス ストリー
 ト 415
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛
 (72) 発明者 デン, リ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2453 ウォルサム リヴィングスト
 ン レイン 28

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キラル2-および3-置換カルボン酸類の動力学的分割

(57) 【要約】

本発明は、ひとつの側面から見ると、キラル化合物のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関する。該方法において重要な点は、非ラセミキラル三級アミン含有触媒、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物（例えば、環状カーボネートまたは環状カルバメートなど）、ならびに求核剤（アルコール、アミンまたはチオールなど）である。本発明の好ましい実施態様は、 α -および β -アミノカルボン酸類、ヒドロキシカルボン酸類およびチオカルボン酸類の誘導体を含むラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動力学的に分割するための方法に関する。ひとつの実施態様においては、本発明に従う方法により、基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動的動力学的に分割する、すなわち、分割段階前に反応条件下でエナンチオマーまたはジアステレオマーをイン・サイチュー (in situ) で平衡化することにより、分割後のエナンチオマーまたはジアステレオマーの収量を、分割前の混合物中に存在する各エナンチオマーまたはジアステレオマーの量よりも多くすることができる。

Substrate	Catalyst	Yield (%)	Product	ee (%)	Temp
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	66		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法において、
キラル非ラセミ触媒の存在下において、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を求核剤と混合する工程であって、該求核剤が該キラル基質に付加することを該キラル非ラセミ触媒が触媒することにより、ひとつのエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだキラル生成物もしくは未反応キラル基質またはそれらの両方が生成するものである工程、
を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

前記動力学的分割が動的であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記求核剤がアルコール、アミンまたはチオールあることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記キラル非ラセミ触媒が三級アミン、ホスフィンまたはアルシンあることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記キラル非ラセミ触媒が三級アミンあることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 6】

前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドあることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記基質が 1 個の不斉炭素を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 9】

前記求核剤がアルコール、アミンまたはチオールであり；前記キラル非ラセミ触媒が三級アミン、ホスフィンまたはアルシンであり；さらに、前記基質が 1 個の不斉炭素を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記求核剤がアルコール、アミンまたはチオールであり；前記キラル非ラセミ触媒が三級アミンであり；さらに、前記基質が 1 個の不斉炭素を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

前記求核剤がアルコール、アミンまたはチオールであり；前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドであり；さらに、前記基質が 1 個の不斉炭素を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 12】

前記求核剤がアルコール、アミンまたはチオールであり；前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であり、さらに、前記基質が 1 個の不斉炭素を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

50

【請求項 13】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 50% 以上であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 70% 以上であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

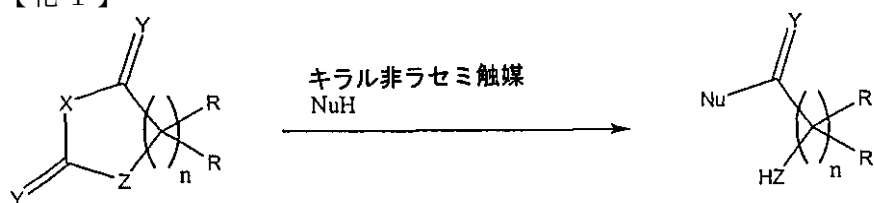
【請求項 15】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 90% 以上であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

式 1 で表される動力学的分割法であって、

【化 1】



Scheme 1

10

このとき、XはNR'、OまたはSを表し；

20

Yはそれぞれ独立してOまたはSを表し；

ZはNR'、OまたはSを表し；

Rはそれぞれ独立して、水素、または随意に置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルもしくはヘテロアラルキルを表し；

R'はそれぞれ独立して、R、ホルミル、アシル、スルホニル、 $-CO_2R$ または $-C(O)NR_2$ を表し；

基質および生成物はキラルであり；

NuHはアルコール、チオール、アミン、 β -ケトエステル、マロネートまたはそれらのうちの任意のものの共役塩基を表し；

キラル非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミン、ホスフィンまたはアルシンであり；

30

nは1または2であり；さらに、

該反応が完了または中断したときには、未反応基質のエナンチオマー過剰率もしくはジアステレオマー過剰率が動力学的分割前の基質におけるそれよりも大きい、生成物のエナンチオマー過剰率もしくはジアステレオマー過剰率が0より大きい、またはそれらの両方である

ことを特徴とする方法。

【請求項 17】

XがOであることを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

YがOであることを特徴とする請求項 16 記載の方法。

40

【請求項 19】

NuHがアルコール、チオールまたはアミンを表すことを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【請求項 20】

NuHがアルコールを表すことを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【請求項 21】

前記キラル非ラセミ触媒がキラル非ラセミ三級アミンであることを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【請求項 22】

前記キラル非ラセミ触媒がシンコナルカロイドであることを特徴とする請求項 16 記載

50

の方法。

【請求項 2 3】

前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 4】

XがOであり；さらに、YがOであることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 5】

XがOであり；YがOであり；さらに、NuHがアルコール、チオールまたはアミンを表すことを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

10

【請求項 2 6】

XがOであり；YがOであり；さらに、NuHがアルコールを表すことを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 7】

XがOであり；YがOであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒がキラル非ラセミ三級アミンであることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 8】

XがOであり；YがOであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドであることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

20

【請求項 2 9】

XがOであり；YがOであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 3 0】

XがOであり；YがOであり；NuHがアルコールであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒が三級アミンであることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

30

【請求項 3 1】

XがOであり；YがOであり；NuHがアルコールであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドであることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 3 2】

XがOであり；YがOであり；NuHがアルコールであり；さらに、前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

40

【請求項 3 3】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 5 0 % 以上であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 3 4】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 7 0 % 以上であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 3 5】

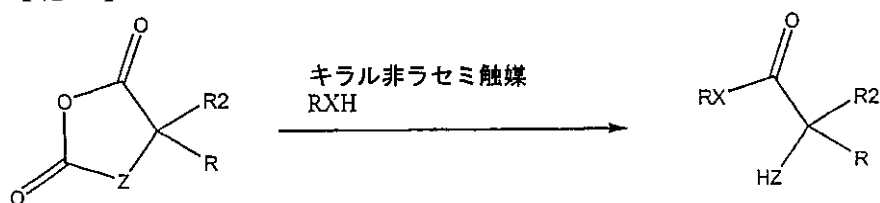
生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約 9 0 % 以上であることを特徴とする請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 3 6】

50

式 2 で表される動力学的分割法であって、

【化 2】



Scheme 2

このとき、XはNR'、OまたはSを表し；

10

ZはNR'、OまたはSを表し；

RおよびR2は、それぞれ独立して、水素、または随意に置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルもしくはヘテロアラルキルを表し、RとR2とは同一ではなく；

R'はそれぞれ独立して、R、ホルミル、アシル、スルホニル、 $-CO_2R$ または $-C(O)NR_2$ を表し；

キラル非ラセミ触媒は、キラル非ラセミ三級アミン、ホスフィンまたはアルシンであり；さらに、

該反応が完了または中断したときには、未反応基質のエナンチオマー過剰率もしくはジアステレオマー過剰率が動力学的分割前の基質におけるそれよりも大きい、生成物のエナンチオマー過剰率もしくはジアステレオマー過剰率が0より大きい、またはそれらの両方である

20

ことを特徴とする方法。

【請求項 37】

XがOを表すことを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 38】

ZがNR'またはOを表すことを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 39】

前記キラル非ラセミ触媒がキラル非ラセミ三級アミンであることを特徴とする請求項 36 記載の方法。

30

【請求項 40】

前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドであることを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 41】

前記キラル非ラセミ触媒が、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ であることを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 42】

XがOを表し；さらに、ZがNR'またはOを表すことを特徴とする請求項 36 記載の方法。

40

【請求項 43】

XがOを表し；ZがNR'またはOを表し；さらに、前記キラル非ラセミ触媒がキラル非ラセミ三級アミンであることを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 44】

XがOを表し；ZがNR'またはOを表し；さらに、前記キラル非ラセミ触媒がシンコナアルカロイドであることを特徴とする請求項 36 記載の方法。

【請求項 45】

XがOを表し；ZがNR'またはOを表し；さらに、前記キラル非ラセミ触媒が、キニジ

50

ン、(DHQ)₂PHAL、(DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PYR、(DHQD)₂PYR、(DHQ)₂AQN、(DHQD)₂AQN、DHQ-CLB、DHQD-CLB、DHQ-MEQ、DHQD-MEQ、DHQ-AQN、DHQD-AQN、DHQ-PHNまたはDHQD-PHNであることを特徴とする請求項36記載の方法。

【請求項46】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約50%以上であることを特徴とする請求項36記載の方法。

【請求項47】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約70%以上であることを特徴とする請求項36記載の方法。

10

【請求項48】

生成物または未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が約90%以上であることを特徴とする請求項36記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

近年、光学的に純粋な化合物に対する要求が急速に高まっている。そのようなキラル、非ラセミ化合物のひとつの重要な用途は、製薬産業における合成の中間体としてである。例えば、光学的に純粋な薬物は、ラセミ薬物の混合物よりも多くの利点を有することが徐々に明らかになってきている。このような利点（例えば、スティンソン（Stinson）, S. C., Chem., Eng. News Sept. 28, 1992, pp. 46-79などに総括されている）としては、光学的に純粋な化合物が関与することによる副作用の低減および力価の向上などが挙げられる。

20

【0002】

従来的な有機合成法においては、ラセミ材料の産生のために反応条件を最適化することが多かった。光学的に純粋な材料の産生は、歴史的に、2つの方法のうちのひとつにおいて達成されてきた。天然の資源（いわゆる「キラルプール」）に由来する光学的に純粋な出発材料を使用し；古典的な技術によってラセミ混合物を分割する。しかしながら、これらの各方法は重大な欠点を有している。キラルプールは天然に見出される化合物に制限されることから、ある種の構造および立体配置のみしか利用できない。分割物質の使用を必要とするラセミ体の分割は不便であり時間の浪費である。さらに、分割とは、所望しないエナンチオマー（鏡像異性体）を捨てることを意味する場合が多く、従って、反応効率が低下し、材料の半分を無駄にすることになる。

30

【0003】

発明の概要

本発明をひとつの側面から見ると、キラル化合物のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関する。この方法における重要な要素は、非ラセミキラル三級アミン含有触媒、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物（例えば、環状カルボネートまたは環状カルバメートなど）、ならびに求核剤（例えば、アルコール、アミンまたはチオールなど）である。本発明の好ましい実施態様は、α-およびβ-アミノカルボン酸類、ヒドロキシカルボン酸類およびチオカルボン酸類のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関する。ある実施態様においては、本発明に従う方法により、基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動的動力学的分割（dynamic kinetic resolution）するが、これはすなわち、分割前に、反応条件下、イン・サイチュー（in situ）においてエナンチオマーまたはジアステレオマーを平衡化することにより、分割されたエナンチオマーまたはジアステレオマーの収量が原料混合物中に存在する各々の量を超えるような動力学的分割をさす。

40

【0004】

発明の詳細な説明

キラル化合物のラセミ混合物もしくはジアステレオ混合物をあるエナンチオマーもしくは

50

ジアステレオマーに富んだキラル化合物、またはあるエナンチオマーもしくはジアステレオマーに関して純粋なキラル化合物に変換する選択能は、有機化学、特に農芸産業および製薬産業、ならびに高分子産業において幅広い用途がある。本明細書に記載しているように、本発明は、キラル化合物のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関する。以下に詳細に記載しているように、本方法の第一の構成要素は、非ラセミキラル第三アミン含有触媒、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物（例えば、環状カルボネートまたは環状カルバメートなど）、ならびに求核剤（例えば、アルコールまたはチオールなど）である。本発明に従う方法においては、前記求核剤は、触媒と基質とから形成されるジアステレオ遷移状態または中間体のうちのひとつを選択的に攻撃し、あるエナンチオマーもしくはジアステレオマーに富んだキラル生成物、またはあるエナンチオマーもしくはジアステレオマーに関して純粋なキラル生成物を生成する。

10

【0005】

触媒を用いた α -ヒドロキシカルボン酸類の不斉合成

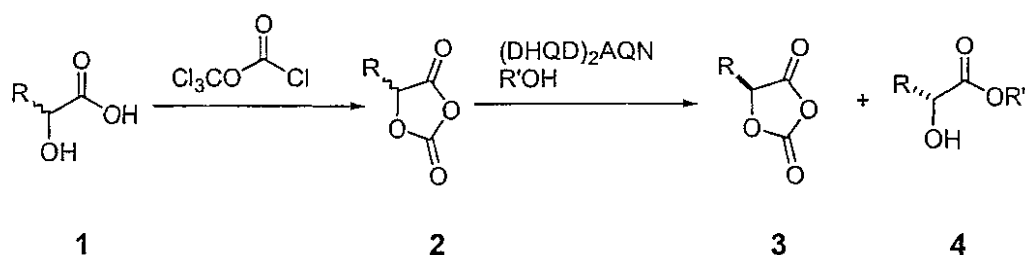
ラセミ5-アルキル-1, 3-ジオキソラン-2, 4-ジオン類(2)は、対応するラセミ α -ヒドロキシカルボン酸類(1)から容易に調製することができる。トヨオカ(Toyooka), K. ら、Heterocycles 29: 975-978 (1989)。化合物2に関する有効な動力学的分割が首尾良く開発されたことにより、不斉合成における多用途キラル材料であるキラル非ラセミ α -ヒドロキシカルボン酸誘導体類に関して、触媒を用いた興味ある調製法が導かれた(式1参照)。リー(Lee), J. B. ら、Tetrahedron 23: 359-363 (1967); モリ(Mori), K. ら、Tetrahedron 35: 933-940 (1979); グリーコ(Grieco), P. A. ら、J. Org. Chem. 50: 3111-3115 (1985)。

20

【0006】

【化3】

Scheme 1



30

例えば、発明者らは、シンコナアルカロイド触媒を用いたアルコールシスにより、5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-2, 4-ジオン(5)の動力学的分割について研究した。式2に示すように、ラセミ出発物質(5)を非常に良好なエナンチオマー過剰率(97%)で単一の生成物(収率65%)に転換できることを見出した。化合物5の動力学的分割が最も望ましい様式で行われていることは明らかであり、これがすなわち動的動力学的分割である。不斉中心における出発物質の迅速なエピメリ化により、出発物質の2種のエナンチオマー間(5aおよび5b)における平衡が確立される。この平衡状態と2種のエナンチオマーのうちの一方に関する選択的転換とを組み合わせることにより、ラセミ混合物を転換して収率50%以上で高いエナンチオマー過剰率を有する単一生成物を得ることができる。シンコナアルカロイドは、ブレンステッド塩基およびルイス塩基として作用することにより、エピメリ化およびアルコールシス反応を触媒すると考えられる。生成物のエナンチオマー過剰率に基づいて考察すると、反応に関する選択性因子($k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$)は50以上である。本明細書において示しているように、動的動力学的分割は、標準的な動力学的分割に伴う従来からの欠点(例えば、収率は最高でも50%であり、また、未反応の出発物質から生成物を分離するなどのように、化合物の混合物を結果的に分離する必要があることなど)を克服している。すべての点において、この反応を光

40

50

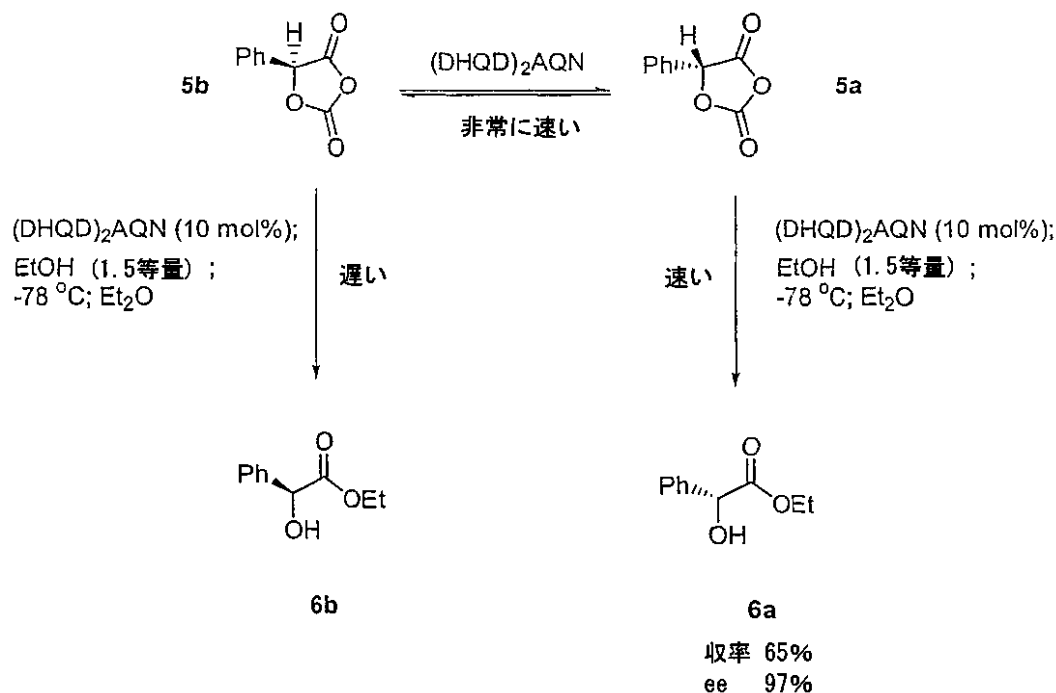
学活性 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体類の不斉合成に関する最も実用的な方法のうちのひとつに発展させることができることを示していた。キタムラ (Kitamura), M. ら、J. Am. Chem. Soc. 110: 629-631 (1988); マシマ (Mashima), K. ら、J. Org. Chem. 59: 3064-3076 (1994); バーク (Burk), M. J. ら、J. Am. Chem. Soc. 120: 4345-4353 (1998); ワン (Wang), Z. ら、Tetrahedron Lett. 39: 5501-5504 (1998); チバ (Chiba), T. ら、Tetrahedron. Lett. 34: 2351-2354 (1993); ヒュータ (Huerta), F. F. ら、Org. Lett. 2: 1037-1040 (2000)。

10

【0007】

【化4】

Scheme 2



20

30

触媒を用いた α -アミノカルボン酸類の不斉合成

安価な反応試薬を用いたアシル移動反応により、市販の出発材料を有用かつ容易に精製可能な生成物に変換することができる。このような特性をエナンチオ選択性の高さと組み合わせることにより、リパーゼおよびエステラーゼなどのような酵素によって触媒されるアシル移動反応が、不斉合成に関する非常に有用な方法となり得た。不斉アシル移動触媒作用の範囲および合成上の用途をさらに広げることを目的として、リパーゼ／エステラーゼを模倣する合成触媒を開発することは、不斉触媒作用に関して概念上および実用上重要である。最近、ラセミアルコール類の動力学的分割に有効な数種の合成触媒が明らかにされてはいるが、ラセミカルボニル誘導体を低分子触媒によって動力学的に分割する方法を開発するための努力に関しては、不斉合成にかかる莫大な労力にもかかわらず、ほとんど成果が上がっていない。発明者らは、ウレタン保護 α -アミノ酸 N-カルボキシアンヒドリド類 (UNCA) に関する非常に普遍的かつエナンチオ選択性が高い動力学的分割法について報告するが、この UNCA からペプチド合成などのようなさらなる合成過程に適した光学活性 α -アミノ酸誘導体が生成される。

40

【0008】

メソアンヒドリド (メソ無水物) 類を非対称化するための高エナンチオ選択性アルコールシスの発見に触発され、発明者らは、シンコナアルカロイド触媒アルコールシスを介してラセミカルボニル化合物 (例えば、ウレタン保護 α -アミノ酸 N-カルボキシ無水物 (U

50

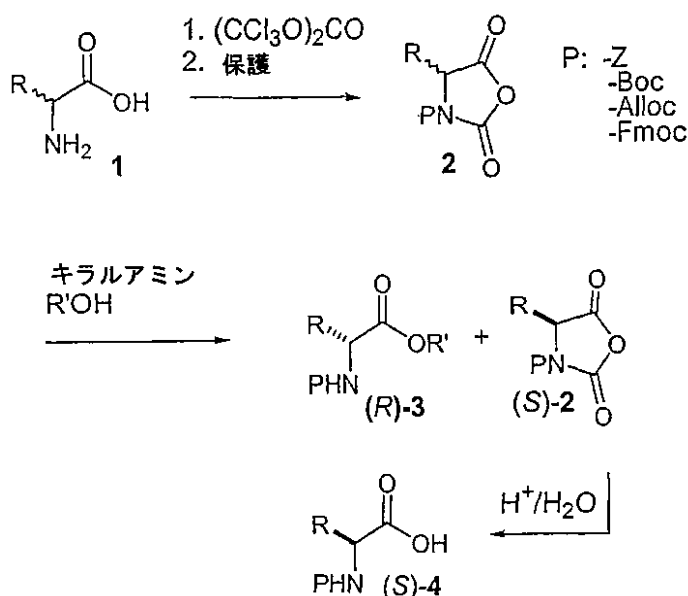
NCA、化合物 2) など) を動力的に分割することにより、光学活性なカルバメート保護 α-アミノ酸誘導体を生成することに特に関心を抱いた (式 3)。UNCA (化合物 2) は、ラセミアミノ酸類 (化合物 1) から容易に合成することができ、長期保存においても安定である。それらをアルコールシスすることにより、カルバメート保護アミノエステル (化合物 3) および環境に優しい CO₂ が生成する。さらに、動力的分割後に残ったエナンチオマーに富む UNCA (化合物 2a) を加水分解することによってカルバメート保護アミノ酸 (化合物 4) に転換することができた (式 3)。ブレンステッド塩基性アミン触媒、酸性アミノ酸 (化合物 4) および中性アミノエステル (化合物 3) を含む反応混合物は、簡便な操作によって分離することができ、化合物 3 および 4、ならびに所望する化学的および光学的純度の回収された触媒が得られた。

10

【0009】

【化 5】

Scheme 3



20

30

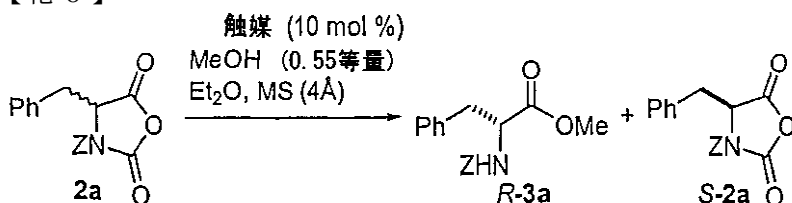
ラセミフェニルアラニンから二段階を経て収率 72% で調製されたラセミ N-Cbz-フェニルアラニン NCA (2a) を重要な反応パラメーターの初期評価におけるモデル物質として用い、動力的分割のための最適条件を確立した。室温、エーテル中、(DHQD)₂AQN (10 mol%) およびモレキュラーシーブ (4 Å) の存在下において化合物 2a をメタノール (0.55 等量) と反応させることにより、転換率 40%、ee 82% で所望するメチルエステル 3a が得られ、動力的分割が選択係数 (s) 16 で進行したことが示唆された (表 1 の実験番号 1)。この有望な手がかりに続き、低温において (DHQD)₂AQN 触媒によるアルコールシスを行うことにより、動力的分割におけるエナンチオ選択性が劇的に高まることを見出した。-60℃ においては、動力的分割におけるエナンチオ選択性の高さは、酵素触媒による効率的な動力的分割におけるそれに匹敵するレベルであることが見出された (s = 79、表 1 の実験番号 2)。

40

【0010】

表 1 シンコナルカロイド類を用いた UNCA (2a) の動力的分割^a

【化 6】



50

実験番号	触媒	温度 (°C)	転換率 (%) ^b	3 a の ee (%) ^{c,d}	s ^e
1	A	25	42	80	16
2	A	-60	50	92	79
3	B	-60	45	91	47
4	C	-60	44	86	27

a : 反応は、エーテル (7.0 ml) 中、2 a (0.1 mmol) を用いて行った。b : GC 分析によって測定した。補助情報を参照のこと。c : HPLC 分析によって測定した。補助情報を参照のこと。d : 化合物 3 a の絶対配置は旋光度を文献値と比較することによって決定した。補助情報を参照のこと。e : 選択係数 s は、 $s = k / k_s = \ln [1 - C(1 + ee)] / \ln [1 - C(1 - ee)]$ を用いて計算し、ここで、ee は生成物 (3 a) のエナンチオマー過剰率であり、C は転換率である。

【0011】

触媒 A = (DHQD)₂ AQN

触媒 B = DHQD-PHN

触媒 C = キニジン

多様な天然および変形シンコナルカロイド類に関して、アルコールシスを介して 2 a の動力学的分割を触媒する能力についてスクリーニングを行った。結果を表 1 にまとめている。変形ビスシンコナルカロイドである (DHQD)₂ AQN は、触媒スクリーニングにおいて最も有効であり、変形モノシンコナルカロイドである DHQD-PHN も非常に有効な触媒であることがわかった (表 1 の実験番号 3)。しかしながら、特筆すべきことは、天然のシンコナルカロイドであるキニジンを用いることにより極めて高いエナンチオ選択性が達成されたという知見である (表 1 の実験番号 4)。興味深いことに、同一の条件下において行ったその他の近縁のキラルおよびアキラルアミン類 ((DHQD)₂ PYR、(DHQD)₂ PHAL、DHQD-MEQ、DHQD-CLB およびキヌクリジンなど) を用いた反応では、ごくわずかの転換 (1~4%) しか生じなかった。

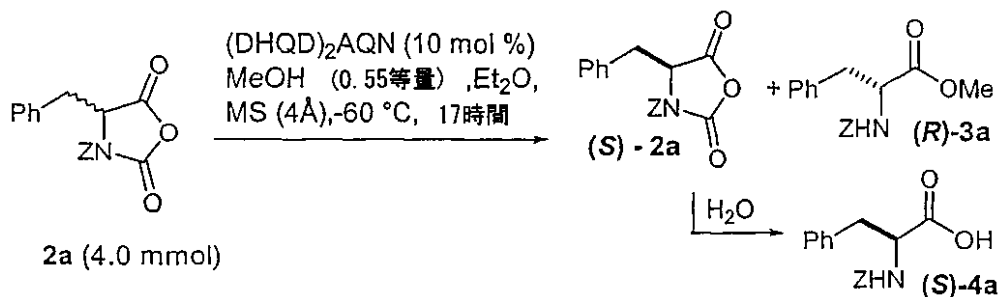
【0012】

動力学的分割の実際的な特徴は、予備的スケールでの化合物 2 a (4.0 mmol) の分割において示された。変形シンコナルカロイドを触媒として用いた化合物 2 a のアルコールシスはきれいに進行し、エステル 3 a および酸 4 a がほぼ定量的収量で単離され、また、簡易な抽出操作によって触媒が純粋な状態で定量的に回収された (表 2)。回収された触媒は、予備的スケールでの化合物 2 a の新たな分割に直接使用することができ、触媒活性および選択性に関して劣化は認められなかった (表 2)。

【0013】

表 2 回収 (DHQD)₂ AQN を用いた予備的スケールにおける化合物 2 a の動力学的分割

【化 7】



サイクル	転換率 ^a	ee ^b (収率 ^c) / %		
		3 a	4 a	s
1	51	93 (48)	97 (48)	114
2	52	91 (49)	98 (47)	97

a : 転換率は、 $C = 100 \times ee_{2a} / (ee_{3a} + ee_{2a})$ を用いて計算し、実験

的に求められた値と一致した。補助情報を参照のこと。b : e e 分析および絶対配置の決定については補助情報を参照のこと。c : 単離収率。

【0014】

反応の適用範囲は普遍性が高いことが見出された。広範な種類のUNCA類を用い、極めて高いエナンチオ選択性を有するきれいな動力的分割を達成することができた(表3)。3aおよび4aの単離に使用した抽出操作と同様の操作を行うことにより、ラセミ化合物2を動力的に分割することによって生成した光学活性α-アミノ酸エステル3およびアミノ酸4を総収率90%以上で機械的に得ることができた。α-アルキル置換およびアリール置換UNCAは、異例の高さのエナンチオ選択性をもって分割された。基質内にヘテロ原子およびヘテロ環が存在することは、動力的分割の効率に負の影響を全く及ぼさなかった。α-分岐アルキル側鎖を有する基質であっても、0℃において合成上有用なエナンチオ選択性をもって分割することができた(表3の実験番号8)。さらに、反応は、保護基の構造的変化に対して顕著に寛容であり、従って、Cbz-、Alloc-、Boc-および塩基-感受性のFmoc-保護アミノ酸類およびエステル類の効率的な合成が高光学純度および良好な収率で可能である。実験を行ったすべての場合において、(DHQD)₂ AQNを触媒としてラセミ化合物2を動力的に分割することにより、常に(R)-3および(S)-4が得られた(a~c、e、g~m)。

【0015】

表3 変形シンコナルカロイド類を触媒とするアルコールシスを介したUNCA(化合物2)の動力的分割^a

実験 番号	UNCA 2 R	P	温度 (℃)	時間 (時間)	転換率 (%)	ee ^b (収率)	% ^c 4	s
1	a PhCH ₂ ^d	Z	-60	17	51	97(48)	93(48)	114
2	b 4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	31	50	92(42)	92(48)	79
3	c 4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-60	18	52	97(43)	88(52)	59
4	d 4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	45	53	97 ^g (39)	87 ^g (51)	6
5	e 2-チエニルメチル	Z	-78	37	50	94(47) ^h	94(49) ^h	1
6	f CH ₃ (CH ₂) ₅	Z	-60	72	51	94 ^g (42)	91 ^g (49)	7
7	g BnOCH ₂	Z	-78	22	51	91(44)	89(49)	58
8	h (CH ₃) ₂ CH ^e	Z	0	16	59	96(40)	67(58)	19
9	i Ph ^f	Z	-78	85	46	84(46)	97(45)	17
10	j 4-MeO-C ₆ H ₄ ^f	Z	-78	25	56	95(43) ^h	74(56) ^h	
11	k PhCH ₂	Fmoc	-78	46	51	96(47)	92(50)	93
12	l PhCH ₂	Boc	-40	15	59	98(41)	67(56)	22
13	m PhCH ₂	Alloc	-60	15	50	91(45)	91(45)	67
14	n PhCH ₂ CH ₂	Alloc	-60	36	54	96 ^g (41)	81 ^g (53)	

a : 特に記載していない限り、反応は、エーテル(7.0 ml)中、(DHQD)₂ AQN(10 mol%)およびメタノール(0.52~1.0等量)を用いて化合物2(0.1 mmol)を処理することによって行った。b : 化合物3および4のe e 分析および絶対配置の決定の詳細については、補助情報を参照のこと。c : 特に記載していない限り、抽出操作によって単離物を得た。d : 反応は4.0 mmolの化合物2aを用いて行った。e : DHQD-PHN(20 mol%)を用いて反応を触媒した。f : 0.55等量

のエタノールを用いた。g：絶対配置は決定していない。h：クロマトグラフィー精製によって単離物を得た。

【0016】

重要なことは、これらの結果から、光学的に純粋なキラルα-アミノ酸類を調製するための実用的な方法が見出されたことが示唆されたことである。さらに、本方法は、キラルアミノ酸合成に関するその他の触媒法よりも好ましいと考えられる。コーレイ (Corey), E. J. ら、Tetrahedron Lett. 39: 5347-5350 (1998); コーレイ (Corey), E. J. ら、J. Am. Chem. Soc. 119: 12414-12415 (1997); オオイ (Ooi), T. ら、J. Am. Chem. Soc. 122: 5228-5229 (2000); オオイ (Ooi), T. ら、J. Am. Chem. Soc. 121: 6519-6520 (1999); オドネル (O'Donnell), M. J. ら、Tetrahedron Lett. 39: 8775-8778 (1998); ポーター (Porter), J. R. ら、J. Am. Chem. Soc. 122: 2657-2658 (2000); クルーガー (Krueger), C. A. ら、J. Am. Chem. Soc. 121: 4284-4285 (1999); シグマン (Sigman), M. S. ら、J. Am. Chem. Soc. 120: 5315-5316 (1998); シグマン (Sigman), M. S. ら、J. Am. Chem. Soc. 120: 4901-4902 (1998); イシュタニ (Ishitani), H. ら、Angew. Chem. Int. Ed. 37: 3186-3188 (1998); コーレイ (Corey), E. J. ら、Org. Lett. 1: 157-160 (1999); バーク (Burk), M. J. ら、J. Am. Chem. Soc. 120: 657-663 (1998); フェラリス (Ferraris), D. ら、J. Am. Chem. Soc. 120: 4548-4549 (1998); ならびにファン (Fang), X. ら、J. Org. Chem. 64: 4844-4849 (1999) を参照のこと。さらに、本方法により、ペプチド合成において通常用いられる基 (すなわち、いわゆる Z 基または Cbz 基) によって保護されたアミノ酸が生成される。光学活性α-アミノ酸類の調製を目的として開発されたその他の触媒法においては、特別な保護基の使用を必要とし、そのような保護基は、最終的により適切な保護基 (Cbz など) に転換しなければならない。最後に、(DHQD)₂ AQN などの不斉触媒は、簡便な酸洗浄および抽出によってリサイクルすることができる。

【0017】

つまり、発明者らは、動力学的分割を介してα-アミノ酸類を不斉合成するための効率的かつ一般的な非酵素触媒法を初めて見出した。この方法は、極めてに優れたエナンチオ選択性および普遍性を有するため、シンコナルカロイドを触媒とする不斉アルコールシスを介して UNCA (化合物 2) を動力学的に分割することにより、光学活性アミノ酸誘導体を調製するためのエナンチオ選択性が高くかつ確実な触媒法が提供され、このとき、該アミノ酸誘導体はさらなる合成過程に対応して適切に保護されている。本反応は、容易に調製可能な基質、安価な反応試薬、市販されていてかつ十分にリサイクル可能な触媒、ならびにクロマトグラフィーを含まない簡便な実験プロトコールを使用する。

【0018】

定義

利便性をはかるため、本明細書、実施例および請求項において使用している語句についてここにまとめて記載しておく。

【0019】

「求核剤」とは、当該分野において認識されている語句であり、本明細書においては、反応性の電子対を有する化学的部位をさす。求核剤の例としては、非電荷化合物 (例えば、水、アミン類、メルカプタン類およびアルコール類など)、および電荷部位 (例えば、アルコキシド類、チオラート類、カーバニオン類ならびに多種の有機および無機陰イオン類など) が挙げられる。陰イオン性求核剤の例としては、ヒドロキシド (水酸化物)、アジ

ド、シアニド、チオシアナート、アセタート、ホルメートもしくはクロロホルメート、ならびにビスルファイトなどの単純な陰イオン類が挙げられる。適切な反応条件下においては、有機金属反応試薬（有機銅類、有機亜鉛類、有機リチウム類、グリニャール試薬類、エノレート類、アセチリド類など）は、適切な求核剤となり得る。基質の還元を所望する場合には、ヒドリドも適切な求核剤である。

【0020】

「求電子剤」とは、当該分野において認識されている語句であり、上述したような求核剤から電子対を受容することができる化学的部位をさす。本発明に従う方法において有用な求電子剤としては、エポキシド類、アジリジン類、エピスルフィド類、環状スルフェート類、カーボネート類、ラクトン類、ラクタム類などの環状化合物が挙げられる。非環状求電子剤としては、スルフェート類、スルフォネート類（例えば、トシレート類など）、クロリド（塩化物）類、ブロミド（臭化物）類、ヨウダイド（ヨウ化物）類などが挙げられる。

10

【0021】

本明細書において使用している「求電子性原子」、「求電子中心」および「反応中心」とは、求核剤に攻撃され、新規な結合を形成する基質の原子をさす。ほとんど（すべてではないが）の場合においては、その原子から遊離基が切り離される。

【0022】

「電子吸引基」とは、当該分野において認識されている語句であり、本明細書においては、同じ位置において比較すると水素原子よりも自分自身に電子を引きつける作用をさす。電子吸引基の例としては、ニトロ基、ケトン基、アルデヒド基、スルフォニル基、トリフルオロメチル基、 $-CN$ 、クロリド（塩素）基などが挙げられる。本明細書において使用している「電子供与基」とは、同じ位置において比較すると水素原子よりも自分自身が電子を与える作用をさす。電子供与基の例としては、アミノ基、メトキシ基などが挙げられる。

20

【0023】

「ルイス塩基」および「ルイス塩基性」とは、当該分野において認識されている語句であり、ある反応条件下において電子対を供与することができる化学的部位をさす。ルイス塩基部位の例としては、非電荷化合物（アルコール類、チオール類、オレフィン類およびアミン類など）および電荷部位（アルコキシド類、チオラート類、カーバニオン類ならびにその他の多種の有機陰イオン類など）が挙げられる。

30

【0024】

「ルイス酸」および「ルイス酸性」とは、当該分野において認識されている語句であり、ルイス塩基から電子対を受容することができる化学的部位をさす。

【0025】

「メソ化合物」とは、当該分野において認識されている語句であり、少なくとも2個のキラ中心を有するが、対称な分子内平面または点を有するためにアキラルである化合物を意味する。

【0026】

「キラ」または「キラ性」とは、鏡像対に重ね合わせることができないという特性を有する分子をさし、一方、「アキラル」とは、鏡像対に重ね合わせることができるという特性を有する分子をさす。「プロキラ分子」とは、特定の工程においてキラ分子に転換する能力を有するアキラル分子である。

40

【0027】

「ステレオアイソマー（ステレオ異性体）」とは、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置が異なる化合物をさす。特に、「エナンチオマー（エナンチオ異性体）」とは、鏡像対に互いに重ね合わせることができない化合物の2個のステレオアイソマーをさす。一方、「ジアステレオマー（ジアステレオ異性体）」とは、2個またはそれ以上の不斉中心を有し、それらが互いに鏡像ではない一对のステレオアイソマー間における関係をさす。

50

【0028】

さらに、「ステレオ選択性工程」とは、ある反応生成物に関して生成する可能性がある他のステレオアイソマーよりも、ある特定のステレオアイソマーを多量に生成する工程である。「エナンチオ選択性工程」とは、反応生成物において得られる可能性がある2種のエナンチオマーのうちのひとつを多量に生成する工程である。キラル触媒を用いずに同一の反応を行って得られたステレオアイソマーの収率と比較して、生成物中のある特定のステレオアイソマーの収率が統計的に有意に大きかった場合には、この方法は、「ステレオ選択性に富んだ」生成物（例えば、エナンチオ選択性に富んだ、またはジアステレオ選択性に富んだ、など）を生成するという。例えば、キラル触媒のうちのひとつを用いて触媒したエナンチオ選択性反応においては、特定のエナンチオマーに対する e. e. は、キラル触媒を用いない反応において得られた値よりも大きい値が得られる。

10

【0029】

「レジオアイソマー（位置異性体）」とは、分子式は同じだが原子の結合性が異なる化合物をさす。従って、「位置選択性工程」とは、特定の位置異性体を他の異性体よりも多量に生成する工程であり、例えば、ある種の位置異性体が統計的に有意に多量に生成する反応過程である。

【0030】

「反応生成物」とは、求核剤と基質との反応から得られる化合物を意味する。一般的には、本明細書において使用している「反応生成物」とは、安定で単離可能な化合物であり、不安定な中間体または遷移状態をさすものではない。

20

【0031】

「基質」とは、本発明に従い、求核剤または環拡大反応試薬と反応し、ステレオジェン中心を有する少なくともひとつの生成物を得ることができる化合物を意味する。

【0032】

「触媒量」とは、当該分野において認識されている語句であり、反応物に対して化学量論的量以下であることを意味する。本明細書において使用しているように、触媒量とは、反応物に対して 0.0001～90mol% であり、より好ましくは 0.001～50mol% であり、さらに好ましくは、0.01～10mol% であり、さらに好ましくは、反応物に対して 0.1～5mol% である。

【0033】

以下に詳述しているように、本発明において企図した反応は、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性および／または位置選択性の反応を含む。エナンチオ選択性反応とは、アキラルな反応物をひとつのエナンチオマーに富んだキラルな生成物に転換する反応である。一般的に、エナンチオ選択性は、次の式で定義される「エナンチオマー過剰率 (e.e.)」として定量する：

A のエナンチオマー過剰率 % (e.e.) = (A のエナンチオマー %) - (B のエナンチオマー %)

ここで、A および B は、生成したエナンチオマーである。エナンチオ選択性と共に用いられるその他の語句としては、「光学的に純粋」または「光学活性」が挙げられる。エナンチオ選択性反応においては、e. e. が 0 以上の生成物が得られる。好ましいエナンチオ選択性反応においては、e. e. が 20% 以上の生成物が得られ、より好ましくは 50% 以上、さらに好ましくは 70% 以上、最も好ましくは 80% 以上の生成物が得られる。

40

【0034】

ジアステレオ選択性反応においては、キラルな反応物（ラセミ反応物またはエナンチオマーとして純粋な反応物）がひとつのジアステレオマーに富んだ生成物に転換される。キラルな反応物がラセミ性である場合には、キラル非ラセミ反応試薬または触媒の存在下において、反応物のひとつのエナンチオマーは他のエナンチオマーよりもゆっくりと反応する。この種の反応は動力学的分割と称され、ここで、反応物のエナンチオマーは反応速度が異なることによって分割され、エナンチオマーに富んだ生成物およびエナンチオマーに富んだ未反応基質が得られる。通常、動力学的分割は、反応物のエナンチオマーのうちの一

50

方とのみ反応するのに十分な量（すなわち、ラセミ基質 1 モルにつき 1 / 2 モル）の反応試薬を用いて行う。ラセミ反応物の動力学的分割に用いられる触媒反応の例としては、シャープレスエポキシ化およびノヨリ水素化が挙げられる。

【0035】

位置選択性反応は、ある反応中心において、他の反応中心よりも優先的に反応が起こるような反応である。例えば、不対称に置換されたエポキシド基質の位置選択性反応においては、2 個のエポキシド環炭素の中の 1 個において優先的に反応が起こる。

【0036】

キラル触媒に関して「非ラセミ性」とは、あるエナンチオマーを 50 % 以上、より好ましくは少なくとも 75 % 以上を有する触媒調製物を意味する。「実質的に非ラセミ性」とは、触媒を構成するあるエナンチオマーに関して e e が 90 % 以上、より好ましくは e e が 95 % 以上である触媒調製物をさす。

10

【0037】

「アルキル」とは、飽和脂肪族基（直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基など）のラジカルをさす。好ましい実施態様においては、直鎖または分岐鎖アルキル基の骨格の炭素原子数は 30 またはそれ以下（例えば、直鎖に関しては $C_1 \sim C_{30}$ であり、分岐鎖に関しては $C_3 \sim C_{30}$ など）であり、より好ましくは 20 以下である。同様に、好ましいシクロアルキルは環構造内の炭素原子数が 4 ~ 10 であり、より好ましくは環構造内の炭素原子数が 5, 6 または 7 である。

20

【0038】

さらに、本明細書および請求項において使用している「アルキル」とは、「未置換アルキル類」および「置換アルキル類」を含むものをさし、後者は、炭化水素骨格内の 1 個またはそれ以上の炭素原子に結合している水素が置換基と置き換わっているアルキル部位をさす。そのような置換基としては、例えば、ハロゲン基、ヒドロキシル（水酸）基、カルボニル基、アルコキシ基またはエステル基、ホスホリル基、アミン基、アミド基、イミン基、チオール基、チオエーテル基、チオエステル基、スルホニル基、アミノ基、ニトロ基、または有機金属部位などが挙げられる。炭化水素鎖上の置換された部位は、適切な場合にはそれらを置換することができることは、当業者において既知である。例えば、置換アルキルに対する置換基としては、置換または未置換型のアミン類、イミン類、イミド類、ホスホリル類（ホスホネート類およびホスフィン類を含む）、スルホニル類（スルフェート類およびスルホネート類を含む）、およびシリル基、ならびにエーテル類、チオエーテル類、セレノエーテル類、カルボニル類（ケトン類、アルデヒド類、カルボキシレート類およびエステル類を含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。置換アルキルの例については以下に記載している。シクロアルキル類は、アルキル類、アルケニル類、アルコキシ類、チオアルキル類、アミノアルキル類、カルボニル置換アルキル類、 CF_3 、 CN などでさらに置換することができる。

30

【0039】

「アルケニル」および「アルキニル」とは、長さ、および上述したようなアルキル類で置換される可能性に関して類似した不飽和脂肪族基をさすが、前者は少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を、後者は少なくとも 1 個の炭素-炭素三重結合を有する。

40

【0040】

炭素原子数を特定しない場合には、本明細書において使用している「低分子アルキル」とは、上に定義したようなアルキル基をさすが、骨格構造中の炭素原子数は 1 ~ 10 個、より好ましくは 1 ~ 6 個である。同様に、「低分子アルケニル」および「低分子アルキニル」も炭素鎖の長さは同程度である。

【0041】

本明細書において使用している「アミノ」とは $-NH_2$ をさし、「ニトロ」とは $-NO_2$ をさし、「ハロゲン」とは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ であり、「チオール」とは $-SH$ をさし、「ヒドロキシ」とは $-OH$ をさし、「スルホニル」とは $-SO_2-$ をさし、

50

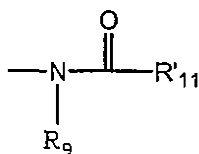
さらに、「有機金属」とは、金属原子（水銀、スズ、鉛、マグネシウム、またはリチウムなど）またはジフェニルメチルシリル基などのように炭素原子に直接結合しているメタロイド（シリコン、ヒ素またはセレンなど）をさす。

【0042】

これらは次のような一般式で表される。

【0043】

【化8】



10

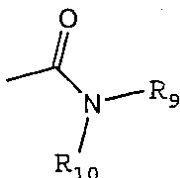
ここで、 R_9 は上に定義したとおりであり、 R'_{11} は水素、アルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_m-R_8$ を表し、このとき、 m および R_8 は上に定義したとおりである。

【0044】

「アミド」とは、アミノ置換カルボニルとして当該分野において認識されており、次のような一般式で表すことができる部位を含む。

【0045】

【化9】



20

ここで、 R_9 および R_{10} は上に定義したとおりである。アミドの好ましい実施態様においては、不安定なイミドは除く。

【0046】

「アルキルチオ」とは、上に定義したように、アルキル基をさし、それらに硫黄ラジカルが結合したものである。好ましい実施態様においては、「アルキルチオ」部位は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、および $-S-(CH_2)_m-R_8$ のうちのひとつで表され、このとき、 m および R_8 は上に定義したとおりである。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。

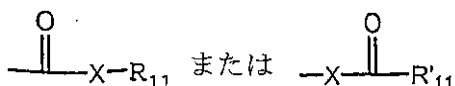
30

【0047】

「カルボニル」は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む。

【0048】

【化10】



40

ここで、 X は結合または酸素もしくは硫黄を表し、 R_{11} は水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_8$ または薬剤学的に許容される塩を表し、 R'_{11} は水素、アルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_m-R_8$ を表し、このとき、 m および R_8 は上に定義したとおりである。 X が酸素であり、 R_{11} または R'_{11} が水素でない場合には、この構造式は「エステル」を表す。 X が酸素であり、 R_{11} が上に定義したとおりである場合には、本明細書においてはそのような部位をカルボキシル基と称し、特に R_{11} が水素の場合には、この構造式はカルボン酸を表す。 X が酸素であり、 R'_{11} が水素である場合には、この構造式は「ホルメート」を表す。一般的には、上記の構造式中の酸素原子が硫黄に置換された場合には、この構造式は「チオカルボニル」基を表す。 X が硫黄であ

50

り、 R_{11} または R'_{11} が水素でない場合には、この構造式は「チオエステル」を表す。
 X が硫黄であり、 R_{11} が水素の場合には、この構造式は「チオカルボン酸」を表す。
 X が硫黄であり、 R'_{11} が水素の場合には、この構造式は「チオホルメート」を表す。
 一方、 X が結合であり、 R_{11} が水素でない場合には、この構造式は「ケトン」基を表す。
 X が結合であり、 R_{11} が水素の場合には、この構造式は「アルデヒド」基を表す。

【0049】

本明細書において使用している「アルコキシル」または「アルコキシ」とは、上に定義したようなアルキル基をさし、それらに酸素ラジカルが結合したものである。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」とは、2 個の炭化水素が酸素によって共有結合しているものである。従って、アルキルをエーテルにするようなアルキルの置換により、アルコキシルが得られ、例えば、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R_8$ で表され、このとき、 m および R_8 は上に定義したとおりである。

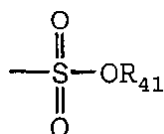
10

【0050】

「スルホネート」とは当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む。

【0051】

【化11】



20

ここで、 R_{41} は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールである。

【0052】

トリフリル、トシル、メシルおよびノナフリルとは、当該分野において既知であり、それぞれ、トリフルオロメタンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基およびノナフルオロブタンスルホニル基をさす。トリフレート、トシレート、メシレートおよびノナフレートとは、当該分野において既知であり、それぞれ、トリフルオロメタンスルホネートエステル官能基、*p*-トルエンスルホネートエステル官能基、メタンスルホネートエステル官能基およびノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基、ならび

30

【0053】

略号 *Me*、*Et*、*Ph*、*Tf*、*Nf*、*Ts*、*Ms* は、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。通常の技術を有する有機化学者が使用する略号に関するより総括的なリストは、*Journal Of Organic Chemistry* の各巻の初刊に掲載されており、このリストは通常、略号標準リスト (Standard List of Abbreviations) と表題がつけられている。このリストに含まれている略号および通常の技術を有する有機化学者が使用するすべての略号を参考として本明細書中に取り入れておく。

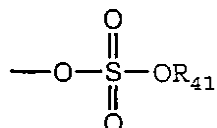
40

【0054】

「スルフェート」とは、当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む。

【0055】

【化12】



ここで、 R_{41} は上に定義したとおりである。

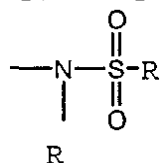
50

【0056】

「スルホニルアミド」とは、当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む。

【0057】

【化13】

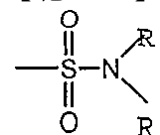


10

「スルファモイル」とは、当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む。

【0058】

【化14】

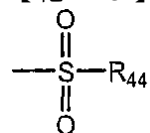


本明細書において使用している「スルホニル」とは、次のような一般式で表される部位を含む。

20

【0059】

【化15】



ここで、 R_{44} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル（複素環）、アリールまたはヘテロアリールを含む群から選択される。

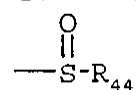
【0060】

本明細書において使用している「スルホキシド」とは、次のような一般式で表される部位をさす。

30

【0061】

【化16】



ここで、 R_{44} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル（複素環）、アルキルまたはアリールを含む群から選択される。

【0062】

「セレンアルキル」とは、置換セレン基が結合したアルキル基をさす。アルキル上で置換されている「セレンエーテル類」の例としては、 ---Se---アルキル 、 ---Se---アルケニル 、 ---Se---アルキニル および $\text{---Se---(CH}_2\text{)}_m\text{---R}_7$ が挙げられ、このとき、 m および R_7 は上に定義したとおりである。

40

【0063】

アルケニル基およびアルキニル基に同様の置換を行うことにより、例えば、アルケニルアミン類、アルキニルアミン類、アルケニルアミド類、アルキニルアミド類、アルケニルイミン類、アルキニルイミン類、チオアルケニル類、チオアルキニル類、カルボニル置換アルケニル類またはアルキニル類、アルケノキシル類、アルキノキシル類、メタロアルケニル類ならびにメタロアルキニル類を調製することができる。

【0064】

50

本明細書において使用している「アリール」とは、4員、5員、6員および7員の単環芳香族基であって、0～4個のヘテロ原子を含む場合があるものをさし、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。環構造内にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は、「ヘテロ環（複素環）アリール」とも呼ばれる。芳香環は1個またはそれ以上の環位置において上述したような置換基を用いて置換することができ、そのような置換基としては例えば、ハロゲン類、アルキル類、アルケニル類、アルキニル類、ヒドロキシル（水酸基）、アミノ、ニトロ、チオールアミン類、イミン類、アミド類、ホスホネート類、ホスフィン類、カルボニル類、カルボキシル類、シリル類、エーテル類、チオエーテル類、スルホニル類、セレノエーテル類、ケトン類、アルデヒド類、エステル類、または $(CH_2)_m - R_7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。

10

【0065】

「ヘテロ環（複素環）」または「ヘテロ環式（複素環式）基」とは、4～10員環構造、より好ましくは5～7員環構造を有し、その環構造内に1～4個のヘテロ原子を含むものをさす。ヘテロ環式基としては、ピロリジン、オキサラン、チオラン、イミダゾール、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリンなどが挙げられる。ヘテロ環式環は、1個またはそれ以上の環位置において上述したような置換基を用いて置換することができ、そのような置換基としては例えば、ハロゲン類、アルキル類、アルケニル類、アルキニル類、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン類、イミン類、アミド類、ホスホネート類、ホスフィン類、カルボニル類、カルボキシル類、シリル類、エーテル類、チオエーテル類、スルホニル類、セレノエーテル類、ケトン類、アルデヒド類、エステル類、または $(CH_2)_m - R_7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。

20

【0066】

「多環（ポリサイクル）」または「多環式（ポリサイクリック）基」とは、2個またはそれ以上の環（例えば、シクロアルキル類、シクロアルケニル類、シクロアルキニル類、アリール類および／または複素環類など）であって、その中の2個またはそれ以上の炭素原子が隣接している2個の環（例えば、「融合環」など）に共有されているものをさす。非隣接原子を介して結合している環を「架橋」環と呼ぶ。多環内の各環は、上述したような置換基を用いて置換することができ、そのような置換基としては例えば、ハロゲン類、アルキル類、アルケニル類、アルキニル類、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン類、イミン類、アミド類、ホスホネート類、ホスフィン類、カルボニル類、カルボキシル類、シリル類、エーテル類、チオエーテル類、スルホニル類、セレノエーテル類、ケトン類、アルデヒド類、エステル類、または $(CH_2)_m - R_7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。

30

【0067】

本明細書において使用している「ヘテロ原子」とは、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子としては、窒素、酸素、硫黄、リンおよびセレンが挙げられる。

【0068】

本発明の目的を達成するにあたり、化学元素は、元素周期表（Periodic Table of the Elements）（CAS版）（化学および物理学ハンドブック（Handbook of Chemistry and Physics）第67版、1986～87の表紙裏）に従って定義する。本発明の目的を達成するにあたり、「炭化水素」とは、少なくとも1個の水素および1個の炭素原子を有する可能な限りすべての化合物を含む。広義には、許容される炭化水素としては、置換または未置換の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環および複素環、芳香環および非芳香環有機化合物を含む。

40

【0069】

オルト、メタ、パラとは、それぞれ、1, 2-、1, 3-、1, 4-ジ置換ベンゼン類をさす。例えば、1, 2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンは同義語であ

50

る。

【0070】

トリフリル、トシル、メシルおよびノナフリルは、当業者において認識されており、それぞれ、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基およびノナフルオロブタンスルホニル基をさす。トリフレート、トシレート、メシレートおよびノナフレートとは、当該分野において認識されており、それぞれ、トリフルオロメタンスルホネートエステル官能基、p-トルエンスルホネートエステル官能基、メタンスルホネートエステル官能基およびノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基、ならびに該官能基を含む分子をさす。

【0071】

略号Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Msは、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。通常の技術を有する有機化学者が使用する略号に関するより総括的なリストは、Journal Of Organic Chemistryの各巻の初刊に掲載されており、このリストは通常、略号標準リスト(Standard List of Abbreviations)と表題がつけられている。このリストに含まれている略号および通常の技術を有する有機化学者が使用するすべての略号を参考として本明細書中に取り入れておく。

【0072】

本明細書において使用している「保護基」とは、反応性が高い官能基を所望しない化学変換から保護するための一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例としては、カルボン酸類のエステル類、アルコール類のシリルエーテル類、ならびにアルデヒド類およびケトン類のアセタール類およびケタール類などが挙げられる。保護基化学の分野については総説が出されている(グリーン(Greene), T. W.; ヴッツ(Wuts), P. G. M., 「有機合成における保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)第2版」、ウィレー(Wiley)社(ニューヨーク)、1991年)。

【0073】

本明細書において使用している「置換された」とは、有機化合物において許容されるすべての置換基を包含する。広義には、許容される置換基としては、非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環および複素環、芳香環および非芳香環の有機化合物置換基を含む。置換基の例としては、例えば、上述したものが挙げられる。許容される置換基としては、1個またはそれ以上、ならびに同一または異なる適切な有機化合物を用いることができる。本発明の目的を達成するにあたり、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および/または該ヘテロ原子の原子価を満たすような本明細書に記載されている有機化合物の任意の許容される置換基を有する場合がある。本発明は有機化合物の許容される置換基を如何なる意味においても制限するものではない。

【0074】

本発明に従う触媒

本発明に使用する触媒は、非ラセミキラル三級アミン類、ホスフィン類およびアルシン類であり、これらは、不斉環境を提供することにより、基質混合物の2種のエナンチオマーまたはジアステレオマー同士を弁別し、すなわち、キラル非ラセミ触媒は基質混合物中の1種のエナンチオマーまたはジアステレオマーと優先的に反応する。好ましい実施態様においては、本方法において使用する触媒は、シンコナアルカロイド類などの非ラセミキラル三級アミン類である。一般的には、本発明において有用な触媒は多数の特性によって特徴づけることができる。例えば、好ましい実施態様においては、触媒は、三級アミン部位と協力して不斉性の二環性または多環性足場を構成するが、このとき、該三級アミン部位はアミン中の窒素付近に頑強なまたはやや頑強な環境を提供する。足場の内部に存在する1個またはそれ以上の不斉中心に隣接したアミン基の窒素に対して構造的な強さという賦課をかけることを介し、変換全体にわたってこの特徴が関与し、対応するジアステレオマ

10

20

30

40

50

一遷移状態のエネルギーに関する重要な差異を創出する。さらに、三級アミン上の置換基を選択することにより、触媒活性の効率も良くなる。一般的に、かさ高い置換基の方が触媒の回転数が多くなることがわかっている。

【0075】

上述した各実施態様に関する好ましい実施態様から、分子量が2,000 g/mol以下、より好ましくは1,000 g/mol以下、さらに好ましくは500 g/mol以下の触媒が導かれた。さらに、触媒上の置換基は、特定の溶媒系において触媒の溶解性に影響を及ぼすものを選択して用いた。図2および3は、本発明に従う方法において使用した三級アミン触媒についての好ましい実施態様を示したものである。

【0076】

既に概説したように、触媒上の置換基の選択は、触媒の電気的特性にも影響を及ぼす。電子過剰（電子供与）部位（例えば、アルコキシ基またはアミノ基など）を用いて触媒を置換することにより、三級アミンの窒素原子における触媒の電子密度が上昇し、より強いブレンステッドおよび／またはルイス塩基となる。逆に、電子不足部位（例えば、塩素基またはトリフルオロメチル基など）を用いて触媒を置換することにより、三級アミンの窒素原子における触媒の電子密度が低下し、より弱いブレンステッドおよび／またはルイス塩基となる。これらのことを総括すると、三級アミンの窒素原子における触媒の電子密度が窒素原子のルイス塩基性および求核性に影響を及ぼすことから、触媒の電子密度が重要である。従って、適切な置換基を選択することにより、反応速度および反応のステレオ選択性を「調整」することができる。

【0077】

本発明に従う方法－触媒反応

本発明をひとつの側面から見ると、基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動力学的に分割し、生成物もしくは未反応基質またはそれらの両方から、1個のエナンチオマーまたはジアステレオマーを得る方法を提供する。この方法において重要な要素は、非ラセミキラル三級アミン含有触媒、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物（例えば、環状カーボネートもしくは環状カルバメートなど）、ならびにアルコールもしくはチオールなどの求核剤。本発明の利点は、基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物から、エナンチオマーもしくはジアステレオマーに富んだ基質、生成物またはそれらの両方が調製できることである。

【0078】

ある実施態様においては、本発明に従う方法により、基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動的動力学的に分割することができ、すなわち、分割工程に先立ち、反応条件下においてエナンチオマーまたはジアステレオマーをイン・サイチュー（*in situ*）で平衡化することにより、分割されたエナンチオマーまたはジアステレオマーの収量が元の混合物中に存在する量よりもそれぞれ多くなった。動的動力学的分割の利点は、所望しないエナンチオマーまたはジアステレオマーが存在していることに伴う収量の低下が実質的に避けられる、または排除することができる点である。本発明に従う好ましい実施態様は、 α -および β -アミノ、ヒドロキシ、ならびにチオカルボン酸の誘導体のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関する。

【0079】

一般的には、本発明は、ステレオ選択性の開環工程に関し、該工程は、求核剤（例えば、アルコール、チオールまたはアミンなど）、キラル環状基質のラセミ混合物もしくはジアステレオ混合物（例えば、 α -もしくは β -ヘテロ原子置換カルボン酸から調製された基質など）、ならびに触媒量の非ラセミキラル三級アミン含有触媒を組み合わせることによって行う。環状基質には、前駆体である α -もしくは β -ヘテロ原子置換カルボン酸のカルボキシレート炭素が含まれており、この炭素は、三級アミン含有触媒および求核剤による縦列攻撃を受けやすい。キラル三級アミン含有触媒が基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物の動力学的分割を触媒するのに適した条件下においては、組み合わせは維持される。本方法は、動的動力学的分割にも応用することができ、例えば、触媒が前記カル

10

20

30

40

50

ボキシレート炭素を攻撃する前に基質のエナンチオマーをイン・サイチュー (in situ) で平衡化することにより、ラセミ基質を動力学的に分割することによって得られる純粋なエナンチオマーの収率は50%を超えた。動的動力学的分割法が好ましい。

【0080】

ラセミ基質に対して非動的動力学的分割を行うと、ひとつのエナンチオマーは未反応基質として回収され、他方が所望する生成物に変換された。勿論、通常の技術を有する当業者であれば、動力学的分割によって得られた所望する生成物は、再反応するエナンチオマーもしくはジアステレオマー、再反応しないエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはそれらの両方であることは周知である。本発明に従う方法に関する特に有利な点は、高価で純粋なエナンチオマーもしくはジアステレオマー化合物を出発物質とするのではなく、安価なラセミ混合物またはジアステレオ混合物を出発物質として使用できることである。

10

【0081】

本発明に従う方法により、ステレオ選択性（例えば、エナンチオ選択性またはジアステレオ選択性など）が非常に高い光学活性な生成物を提供することができる。本発明に従う動力学的分割に関する好ましい実施態様においては、未反応基質もしくは生成物またはそれら両方のエナンチオマー過剰率が、好ましくは50%以上、より好ましくは75%以上、最も好ましくは90%以上である。本発明に従う方法は、商業的利用に適した反応条件下で実施可能であり、かつ、一般的には、大量操作に適した反応速度で進行する。

【0082】

さらに、本発明に従う動力学的分割方によって得られたキラル生成物をさらに反応させて所望するそれらの誘導体を生成することができる。そのような許容される誘導体化反応は、当該分野において既知である従来法によって行うことができる。例えば、有効な誘導体化反応としては、エステル化、アミドのN-アルキル化などが挙げられる。本発明は特に、薬物（例えば、心血管薬、非ステロイド性抗炎症薬、中枢神経系作用薬および抗ヒスタミン薬など）の合成もしくは開発またはそれらの両方に有用な最終生成物および合成中間体の調製を包含する。

20

【0083】

ひとつの実施態様においては、本発明は、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を動力学的に分割する方法に関し、該方法は、キラル非ラセミ触媒の存在下、キラル基質のラセミ混合物またはジアステレオ混合物を求核剤と混合する段階を含み、このとき、該キラル非ラセミ触媒は、求核剤が該キラル基質に付加する過程を触媒し、ひとつのエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだキラル生成物もしくは未反応キラル基質またはそれらの両方が得られる。

30

【0084】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、該動力学的分割は動的である。

【0085】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記求核剤はアルコール、アミンまたはチオールである。

40

【0086】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記キラル非ラセミ触媒は三級アミン、ホスフィンまたはアルシンである。

【0087】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記キラル非ラセミ触媒は三級アミンである。

【0088】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

【0089】

50

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ である。

【0090】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記基質は1個の不斉炭素有する。

【0091】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記求核剤はアルコール、アミンもしくはチオールであり、前記キラル非ラセミ触媒は三級アミン、ホスフィンもしくはアルシンであり、さらに、前記基質は1個の不斉炭素有する。

10

【0092】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記求核剤はアルコール、アミンもしくはチオールであり、前記キラル非ラセミ触媒は三級アミンであり、さらに、前記基質は1個の不斉炭素有する。

【0093】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記求核剤はアルコール、アミンもしくはチオールであり、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナアルカロイドであり、さらに、前記基質は1個の不斉炭素有する。

20

【0094】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、前記求核剤はアルコール、アミンもしくはチオールであり、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ もしくは $DHQD-PHN$ であり、さらに、前記基質は1個の不斉炭素有する。

【0095】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約50%以上である。

30

【0096】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約70%以上である。

【0097】

ひとつの実施態様においては、本発明は、動力学的分割を行う上述の方法に関し、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約90%以上である。

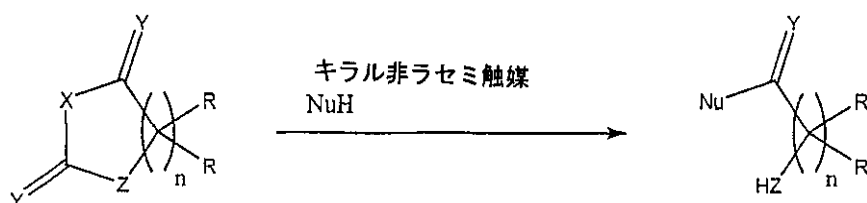
40

【0098】

ひとつの実施態様においては、本発明は、式1で表される動力学的分割法に関する。

【0099】

【化17】



Scheme 1

ここで、XはNR'、OまたはSを表し；

Yはそれぞれ独立してOまたはSを表し；

ZはNR'、OまたはSを表し；

Rはそれぞれ独立して、水素、または随意に置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルもしくはヘテロアラルキルを表し；

R'はそれぞれ独立して、R、ホルミル、アシル、スルホニル、 $-CO_2R$ 、または $-C(O)NR_2$ を表し；

基質および生成物はキラルであり；

NuHは、水、アルコール、チオール、アミン、 β -ケトエステル、マロネートまたはそれらの任意のものの共役塩基を表し；

キラル非ラセミ触媒は、キラル非ラセミ三級アミン、ホスフィンまたはアルシンであり；

nは1または2であり；さらに、

該方法が完了または中断したときには、未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が動力学的分割前の基質のそれらよりも大きい、生成物のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が0より大きい、またはそれらの両方の状態である。

10

20

【0100】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOである。

【0101】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、YはOである。

【0102】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、NuHはアルコール、チオールまたはアミンを表す。

30

【0103】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、NuHはアルコールを表す。

【0104】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミンである。

【0105】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

40

【0106】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PYR$ 、 $(DHQD)_2PYR$ 、 $(DHQ)_2AQN$ 、 $(DHQD)_2AQN$ 、 $DHQ-CLB$ 、 $DHQD-CLB$ 、 $DHQ-MEQ$ 、 $DHQD-MEQ$ 、 $DHQ-AQN$ 、 $DHQD-AQN$ 、 $DHQ-PHN$ または $DHQD-PHN$ である。

【0107】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定

50

義で表され、このとき、XはOであり、さらにYはOである。

【0108】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、さらに、NuHはアルコール、チオールもしくはアミンを表す。

【0109】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、さらに、NuHはアルコールを表す。

【0110】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、さらに、前記キラル非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミンである。

【0111】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、さらに、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

【0112】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、さらに、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、(DHQ)₂PHAL、(DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PYR、(DHQD)₂PYR、(DHQ)₂AQN、(DHQD)₂AQN、DHQ-CLB、DHQD-CLB、DHQ-MEQ、DHQD-MEQ、DHQ-AQN、DHQD-AQN、DHQ-PHNまたはDHQD-PHNである。

【0113】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、NuHはアルコールを表し、さらに、キラル非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミンである。

【0114】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、NuHはアルコールを表し、さらに、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

【0115】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOであり、YはOであり、NuHはアルコールを表し、さらに、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、(DHQ)₂PHAL、(DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PYR、(DHQD)₂PYR、(DHQ)₂AQN、(DHQD)₂AQN、DHQ-CLB、DHQD-CLB、DHQ-MEQ、DHQD-MEQ、DHQ-AQN、DHQD-AQN、DHQ-PHNまたはDHQD-PHNである。

【0116】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約50%以上である。

【0117】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約70%以上である。

【0118】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式1およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアス

10

20

30

40

50

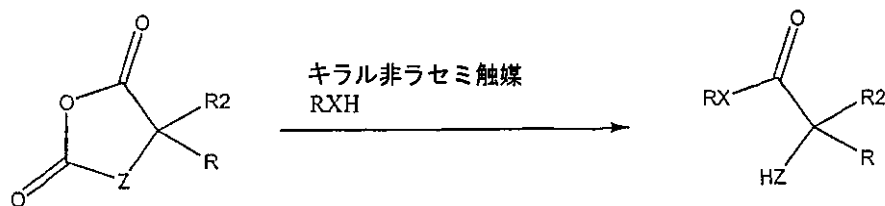
テレオマー過剰率は約 90% 以上である。

【0119】

ひとつの実施態様においては、本発明は、式 2 で表される動力学的分割法に関する。

【0120】

【化 18】



Scheme 2

10

ここで、X は N R'、O または S を表し、

Z は N R'、O または S を表し、

R および R₂ はそれぞれ独立して、水素または随意に置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルもしくはヘテロアラルキルを表し、従って R と R₂ とは異なっており、

R' はそれぞれ独立して、R、ホルミル、アシル、スルホニル、-CO₂R または -C(O)NR₂ を表し、

キラル非ラセミ触媒は、キラル非ラセミ三級アミン、ホスフィンまたはアルシンであり、

20

さらに、
該方法が完了または中断したときには、未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が動力学的分割前の基質のそれらよりも大きい、生成物のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率が 0 より大きい、またはそれらの両方の状態である。

【0121】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、X は O を表す。

【0122】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、Z は N R' または O を表す。

30

【0123】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミンである。

【0124】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

【0125】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、(DHQ)₂PHAL、(DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PYR、(DHQD)₂PYR、(DHQ)₂AQN、(DHQD)₂AQN、DHQ-CLB、DHQD-CLB、DHQ-MEQ、DHQD-MEQ、DHQ-AQN、DHQD-AQN、DHQ-PHN または DHQD-PHN である。

40

【0126】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、X は O を表し、さらに、Z は N R' または O を表す。

【0127】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式 2 およびそれに付随する定義で表され、このとき、X は O を表し、Z は N R' または O を表し、さらに、前記キラル

50

非ラセミ触媒はキラル非ラセミ三級アミンである。

【0128】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式2およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOを表し、ZはNR'またはOを表し、さらに、前記キラル非ラセミ触媒はシンコナルカロイドである。

【0129】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式2およびそれに付随する定義で表され、このとき、XはOを表し、ZはNR'またはOを表し、さらに、前記キラル非ラセミ触媒は、キニジン、(DHQ)₂PHAL、(DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PYR、(DHQD)₂PYR、(DHQ)₂AQN、(DHQD)₂AQN、DHQ-CLB、DHQD-CLB、DHQ-MEQ、DHQD-MEQ、DHQ-AQN、DHQD-AQN、DHQ-PHNもしくはDHQD-PHNである。

10

【0130】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式2およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約50%以上である。

【0131】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式2およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約70%以上である。

20

【0132】

ひとつの実施態様においては、本発明に従う動力学的分割は式2およびそれに付随する定義で表され、このとき、生成物もしくは未反応基質のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は約90%以上である。

【0133】

求核剤

本発明に有用な求核剤は、当業者であれば、いくつかの基準に従って判断することができる。一般的には、適切な求核剤とは、次の特性のうちのひとつまたはそれ以上を有する：1) 所望する求電子部位において基質と反応することができる；2) 基質との反応によって有用生成物が得られる；3) 所望する求電子部位以外の作用で基質と反応することがない；4) 少なくとも部分的にはキラル触媒による触媒機構を介して基質と反応する；5) 所望した意図において基質と反応した後は、さらに所望しない反応が進行することは実質的にない；さらに、6) 実質的に触媒とは反応しない、または分解しない。所望しない副反応（触媒の分解など）が生じた場合には、適切な反応物および反応条件を選択していても、所望する反応の速度と比較すると、そのような反応の速度は減速することが知られている。

30

【0134】

上述の基準を満たす求核剤は、各基質に合わせて選択可能であり、基質の構造および所望する生成物に応じて異なる。与えられた変換に対して好ましい求核剤を決定するには、実験を繰り返し行うことが必要である。例えば、窒素含有求核剤が望ましい場合には、アンモニア、フタルイミド、ヒドラジン、アミンなどから選択することができる。同様に、水、ヒドロキシド（水酸化物）、アルコール類、アルコキシド類、シロキサン類、カルボキシレート類またはパーオキシド（過酸化物）類などの酸素求核剤を用いて酸素を導入することができ、メルカプタン類、チオラート類、ビスルファイト、チオシアナートなどを用いて硫黄含有部位を導入することができる。当業者においてはさらにその他の求核剤も自明である。

40

【0135】

陰イオン性求核剤に対しては、アルカリ金属陽イオン類、アルカリ土類陽イオン類およびアンモニア陽イオン類などの従来から存在する多様な陽イオンのうちの任意のものを対イオンとして用いることができる。

50

【0136】

ひとつの実施態様においては、求核剤が基質の一部に存在しており、従って、分子内反応が起こる。

【0137】

基質

上述したように、本発明に従う方法においては、広範な種類のラセミ混合物およびジアステレオ混合物を基質として使用することができる。基質の選択は、使用する求核剤および所望する生成物などの因子に応じて行うが、当業者においては、適切な基質は自明である。基質は、本発明に従う動力学的分割を干渉するような如何なる機能も持っていないことが好ましいのは明らかである。一般的には、適切な基質は、少なくとも1個の反応性求電子部位を有しており、触媒の補助の下で求核剤が該部位を攻撃する。ラセミ混合物からひとつのエナンチオマーへ、またはジアステレオ混合物からひとつのジアステレオマーへの触媒を用いたステレオ選択的変換は、本発明に従う動力学的分割の基本である。

10

【0138】

本発明に従う方法において使用が企図される基質の大多数は、3～7個の原子によって構成される少なくとも1個の環を有する。小さい環は緊張しており、活性が高いことが多い。しかしながら、いくつかの実施態様においては、環状基質は緊張しておらず、より大きな求電子環を有する。

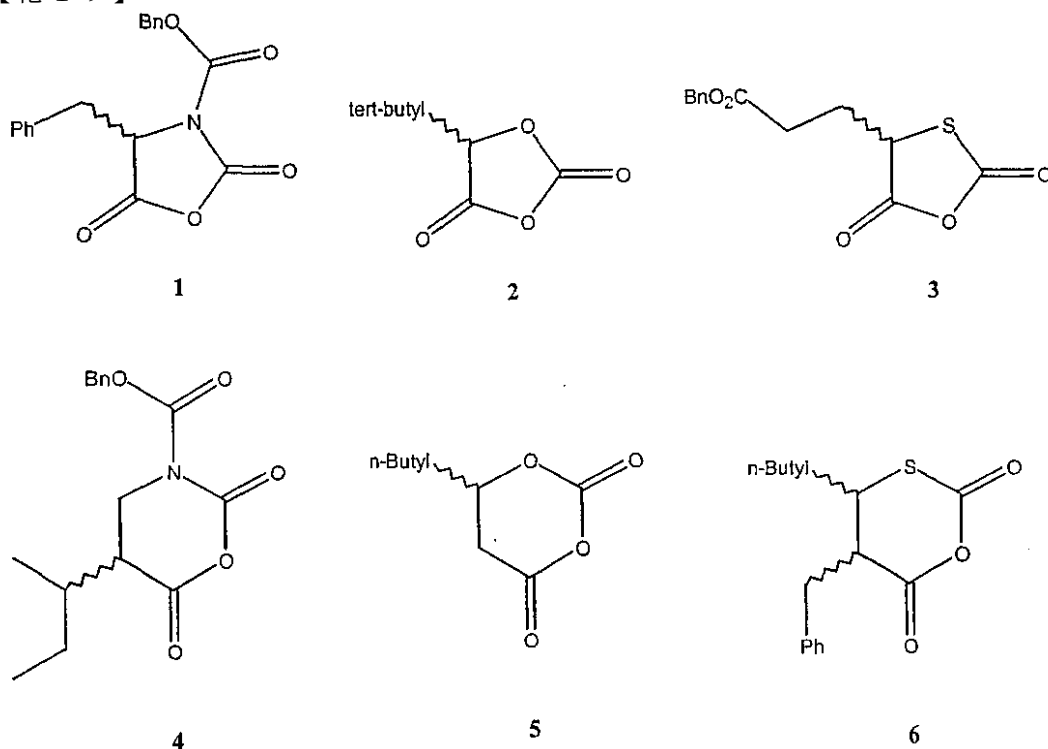
【0139】

本発明の方法に適した環状基質の例としては、以下に図示した1～6の化合物が挙げられる。ある実施態様においては、基質はラセミ混合物である。ある実施態様においては、基質はジアステレオマーの混合物である。

20

【0140】

【化19】



30

40

反応条件

本発明に従う不斉反応は幅広い条件下において実施可能であり、本明細書に記載している溶媒および温度範囲はこれらを限定するものではなく、本発明の工程の好ましい態様に対応させているだけである。

【0141】

一般的には、基質、触媒または生成物に不利な影響を及ぼさないような緩和な条件を用い

50

て反応を行うことが望ましい。例えば、反応温度は反応速度に影響を及ぼすが、同時に反応物、生成物および触媒の安定性にも影響を及ぼす。通常、反応は、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、より好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲、さらに好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ の範囲で行う。

【0142】

一般的には、本発明に従う不斉合成は、液体反応媒体中で行う。反応は溶媒を添加することなく行うことができ、例えば、そのような場合は求核剤が液体である。別の方法としては、不活性溶媒、好ましくは、触媒を含む反応材料が実質的に可溶な不活性溶媒中で反応を行うことができる。適切な溶媒としては、エーテル類（ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、 α -ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなど）、ハロゲン化溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼンなど）、脂肪族または芳香族炭化水素溶媒（ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペンタンなど）、エステル類およびケトン類（酢酸エチル、アセトンおよび2-ブタノン）、極性非プロトン性溶媒（アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど）、または2種もしくはそれ以上の溶媒を組み合わせたものが挙げられる。さらに、ある実施態様においては、反応条件下において基質に対して活性を有する溶媒を用いることが有利な場合があり、例えば、望ましい求核剤がエタノールである場合には、溶媒としてエタノールを使用する。水およびヒドロキシド（水酸化物）が求核剤として好ましくないような実施態様においては、無水条件下で反応を行うことができる。ある実施態様においては、エーテル性溶媒が好ましい。水および水酸化物が求核剤として好ましいような実施態様においては、適量の水および／または水酸化物を含む溶媒混合物中で反応を行う。

10

20

【0143】

さらに本発明は、溶媒の二相性混合物中、エマルションもしくは懸濁物（サスペンション）中、または脂質小胞もしくは二重層中における反応をも包含する。ある実施態様においては、固層内で触媒反応を行うことが好ましい。

【0144】

好ましい実施態様においては、反応性ガス雰囲気下において反応を行う。例えば、求核剤としてシアニドを用いた動力学的分割は、HCNガス雰囲気下で行う。反応性ガスの分圧は $0.1 \sim 1000$ 気圧であり、より好ましくは $0.5 \sim 100$ 気圧であり、最も好ましくは約 $1 \sim 10$ 気圧である。

30

【0145】

ひとつの実施態様においては、窒素またはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で反応を行うことが好ましい。

【0146】

本発明に従う不斉合成法は、連続的、準連続的またはバッチ様式で行うことができ、所望する場合には、液体リサイクルおよび／もしくはガスリサイクル操作を含む。本発明に従う工程は、バッチ様式で行うことが好ましい。同様に、反応材料、触媒および溶媒の添加法または順序も重要ではなく、任意の従来法を用いて行うことができる。

【0147】

反応は、1個の反応帯、または連続もしくは平行した複数の反応帯で行うことができ、あるいは、バッチ法で、または長い管状帯もしくは一連のそのような帯において連続的に行うことができる。使用する構造物の材料は、反応を通して出発材料に対して不活性でなければならない。反応進行中にバッチ様式でまたは連続的に反応帯に導入される出発材料または原料の導入法および／または量の調整法に関しては、従来法を用い、出発材料に対する所望するモル比を特に維持することができる。出発材料のうちのひとつを他の材料よりも増量添加することによって反応段階の効率を上げることができる。出発材料を光学活性金属リガンドコンプレックス触媒と同時に添加することによって反応段階を組み合わせることもできる。完全な転換を所望しない場合、または完全に転換させることができない場合には、出発材料を生成物から分離し、反応帯に戻す。

40

50

【0148】

反応工程は、ガラス張り、ステンレススチールまたは同様なタイプの材料で作成された反応器具を用いて行うことができる。過度の温度変化を制御するため、または反応温度の「急上昇」の可能性を避けるため、反応帯には1個またはそれ以上の内部および／または外部熱交換器を取り付けることができる。

【0149】

さらに、キラル触媒はポリマーまたはその他の不溶性マトリックス内に固定化または組み込むことができ、例えば、触媒内の1個またはそれ以上の置換基を介してポリマーまたは固体支持体に共有結合させる。固定化した触媒は、反応後にろ過または遠心分離などによって容易に回収できる。

10

【0150】

【実施例】

本発明を一般的に説明してきたが、以下の実施例を参照することにより、本発明をより理解しやすくなると思われる。以下の実施例は本発明のひとつの側面および実施態様を具体的に示すことのみを目的としており、本発明の範囲を制限するためのものではない。

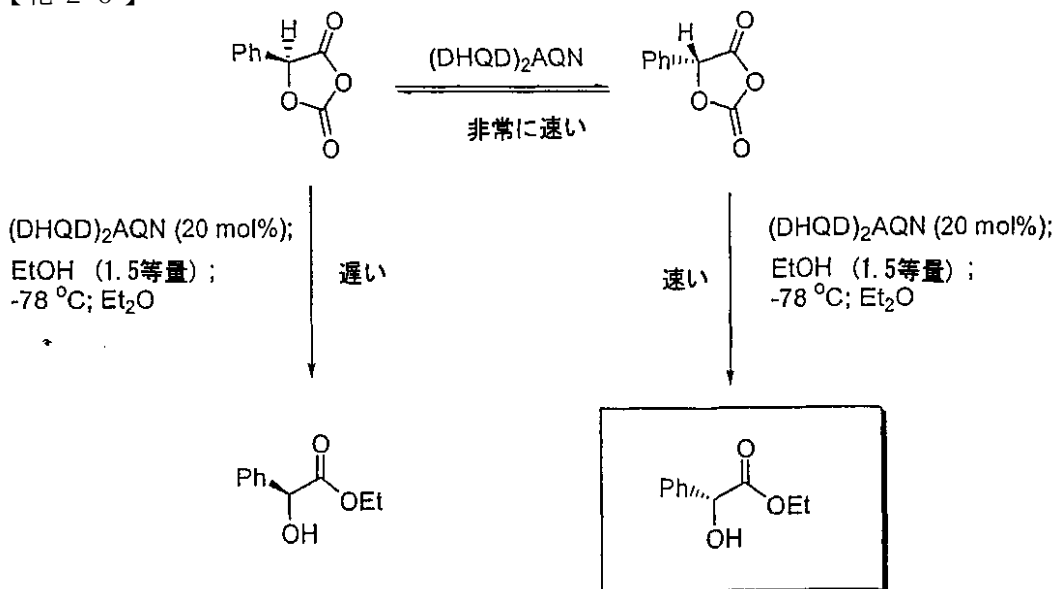
【0151】

実施例1

(DHQD)₂AQNを用いた5-フェニル-1,3-ジオキソラン-2,4-ジオンの動的動力学的分割

【化20】

20



30

-78 °Cにおいて、5-フェニル-1,3-ジオキソラン-2,4-ジオン (17.8 mg、0.1 mmol) および (DHQD)₂AQN (18.2 mg、0.02 mmol) を無水ジエチルエーテル (4 ml) に溶解した溶液を無水エタノール (9 μl) と反応させた。温度を維持したまま、得られた反応混合物を8時間攪拌した。HCl (0.2 N、5 ml) を加えて反応を停止した。有機層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 × 2.0 ml) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) によって残渣を精製することにより、無色油状のマンデル酸エチルエステル (マンデリックエチルエステル) (12 mg、収率67%) が得られた。キラルHPLCにより、マンデル酸エチルエステルのエナンチオマー過剰率は97%であることがわかった。

40

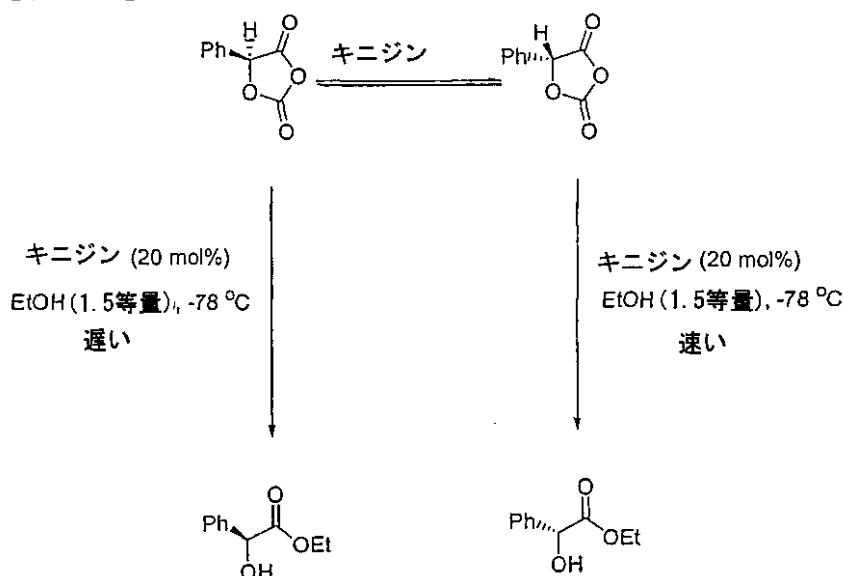
【0152】

実施例2

キニジンを用いた5-フェニル-1,3-ジオキソラン-2,4-ジオンの動的動力学的分割

50

【化 2 1】



10

−78 °Cにおいて、10 mgの乾燥モレキュラーシーブ (4 Å) を加えた5-フェニル-1,3-ジオキソラン-2,4-ジオン (17.8 mg、0.1 mmol) およびキニジン (6.5 mg、0.02 mmol、純度97%) の溶液にエタノール (9 μl) を一度に加えて反応させ、温度を維持したまま、得られた反応混合物を8時間攪拌した。大過量のメタノールを加えて反応を停止した。GCにより、転換率は52%であることがわかった。キラルHPLCにより、本生成物のエナンチオマー過剰率は85%であることがわかった。

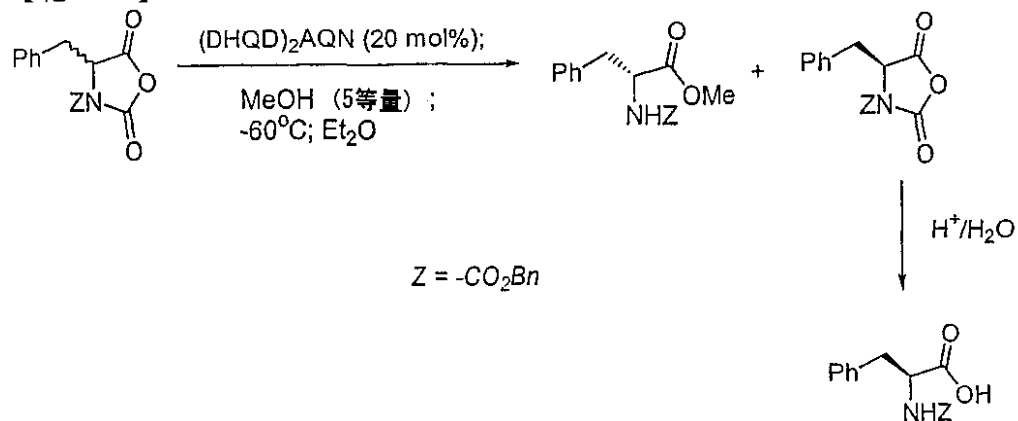
20

【0153】

実施例 3

(DHQD)₂AQNを用いたラセミ性5-ベンジル-1-アザ-3-オキソラン-2,4-ジオンの動的動力学的分割

【化 2 2】



30

−60 °Cにおいて、ラセミ性フェニルアラニンUNCA (15.3 mg、0.047 mmol) および (DHQD)₂AQN (7.7 mg、0.009 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (3.5 ml) に溶解した溶液中に乾燥メタノール (0.25 mmol) を一度に加えた。得られた透明の溶液を−60 °Cで5.5時間攪拌した。HCl (2 N、2.0 ml) を加えて反応を停止した。有機層を分離し、水層をエーテル (2 × 1.0 ml) で抽出した。合わせた有機層をHCl (2 N、2 × 1.0 ml)、次にNaOH (2 N、1 × 3.0 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、減圧濃縮することにより、無色油状のアミノエステル (7.0 mg、収率47%) が得られた。濃塩酸を用いて塩基性水層のpHを3以下に調整し、エーテル (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することによってアミノ酸 (5.2 mg、収率37%) が得られた。HPLC分析により、アミノエステルおよびアミノ酸のエナ

40

50

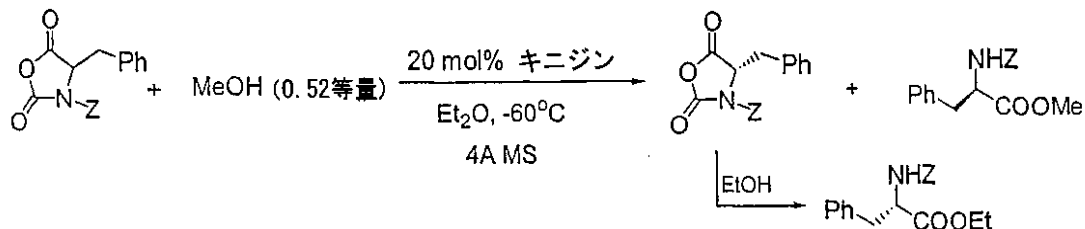
ンチオマー過剰率はそれぞれ 93% および 94% であることがわかった。

【0154】

実施例 4

キニジンを用いたラセミ性 5-ベンジル-1-アザ-3-オキサラン-2, 4-ジオンの動的動力学的分割

【化23】



10

UNCA (Phe-Z) (16.3 mg、0.05 mmol)、(+)-キニジン (3.2 mg、0.01 mmol) および 4 Å のモレキュラーシーブ (10 mg) の混合物に無水エーテル (3.5 ml) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に -60 °C に冷却し、メタノールのエーテル溶液 (5% (v/v)、21.1 μl、メタノール 0.026 mmol) を加えた。得られた反応混合物を -60 °C で 40 時間攪拌した。反応混合物の少量 (50 μl) を乾燥エタノール (200 μl) に加え、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次に、エーテルを溶出液としてシリカゲル栓に通した。減圧下で溶媒を除去し、GC 分析 (HP-5 カラム、200 °C で 4 分、10 °C/分で 250 °C まで温度を上げ、8 分) およびキラル HPLC 分析 (ダイセル キラルパック OJ カラム (Daicel chiralpak OJ column)、ヘキサン:IPA = 4:1、0.7 ml/分、λ = 220 nm) 用のメチルエステルおよびエチルエステルの混合物を得た。出発材料の転換率は 43.8% であり、生成物のエナンチオマー過剰率は 85.6% であり、エチルエステルとして観察された出発物質のエナンチオマー過剰率は 69.2% であった。これらの数字に基づいて選択係数 ($s = k_{fast} / k_{slow}$) を計算したところ、20 より大きかった。

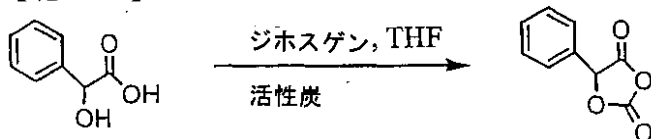
20

【0155】

実施例 5

ジオキサランジオン類の一般的な合成法

【化24】



マンデル酸 (0.5 g) を 5 ml の乾燥 THF に溶解し、ジホスゲン (0.8 ml) を加え、次に触媒量の活性炭 (約 10 mg) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、セライト (Celite) を用いてろ過した。減圧下で溶媒を除去し、生成物をほぼ定量的収量 (収率 95% 以上) で得た。

40

【0156】

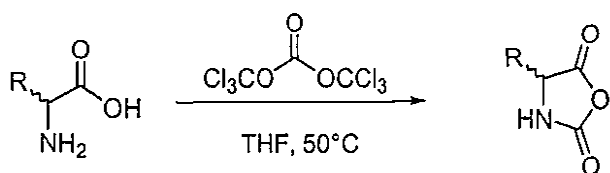
実施例 6

α-アミノ酸 N-カルボキシ無水物類 (NCA 類および UNCA 類) の合成

一般的方法

A. NCA 類

【化25】



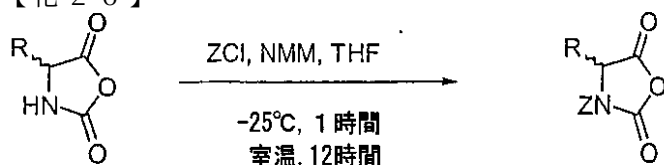
50℃において、ラセミ酸（3.0～25.0mmol）を無水THF（8～40ml）に懸濁した液にトリホスゲン（1.0等量）を一度に加えた。1時間以内に透明溶液が生成しない場合には、トリホスゲンの1～2アリコート（0.1等量／アリコート）を45分間隔で反応液に添加した。反応液は50℃で合計3時間攪拌し、反応混合物中に不溶性材料がもし存在している場合には、ろ去した。ろ液をヘキサン（20～120ml）に注ぎ、得られた混合物を冷凍庫（-20℃）内で一晩保存した。この間に生じた白色結晶を回収して減圧下乾燥することにより、所望するNCA類を得、さらに精製することなく次の段階に使用した。

10

【0157】

B. UNC A類

【化26】



20

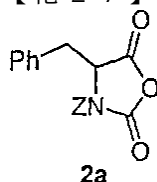
-25℃において、ラセミNCA（1.0～10.0mmol）を無水THF（5.0～25.0ml）に溶解した溶液にアルキル（ベンジル、アリルおよびフルオレニルメチル）クロロホルメート（1.2～1.3等量）を加えた。N-メチルモルフォリン（NMM）（1.25～1.5等量）のTHF（1.0～5.0ml）溶液を15分以上かけて反応液に滴下した。得られた混合物を-25℃で1時間攪拌し、一晩放置して室温に戻した。反応混合物を-25℃に冷却し、混合物のpHが約3になるまでHCl（ジオキサン中4.0M）を加えた。得られた混合物を放置して室温に戻した。窒素雰囲気下、乾燥セライト（Celite）521（3.0g）を用いて沈殿物（NMMヒドロクロリド）をろ去し、乾燥THF（2×20ml）で洗浄した。ろ液を濃縮し、-20℃において一晩かけてTBME／THF／ヘキサンから残渣を再結晶させた。白色固体を回収し、減圧下乾燥させることにより、収率47%～86%の範囲で、ラセミアミノ酸から所望するUNC A類が得られた（表3中の14種類のUNC A類の平均収率は67%）。

30

【0158】

特定の化合物の合成

【化27】



2a

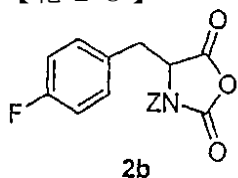
40

本生成物は、対応するラセミアミノ酸から72%の収率で得られた。融点105-106℃；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 3.28（dd，J=14.0および2.4Hz，1H）、3.47（dd，J=14.0および5.5Hz，1H）、4.93（dd，J=5.5および2.4Hz，1H）、5.40（s，1H）、6.88-6.90（m，2H）、7.21-7.26（m，3H）、7.41-7.47（m，5H）；¹³C NMR（100MHz，CDCl₃）δ 35.06，60.98，69.77，128.22，128.71，128.83，129.10，129.13，129.35，131.92，134.10，145.52，149.18，165.37。

50

【0159】

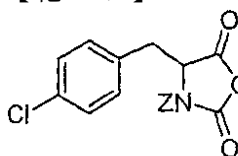
【化28】



本生成物は、対応するラセミアミノ酸から79%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23–3.30 (m, 1H)、3.41–3.49 (m, 1H)、4.89–4.96 (m, 1H)、5.04 (s, 2H)、6.81–6.93 (m, 4H)、7.41–7.48 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.45, 61.09, 70.10, 116.36 (d, $J=21.2\text{ Hz}$) 127.91, 129.01, 129.07, 129.40, 131.30, 134.27, 145.64, 149.41, 161.73 (d, $J=246\text{ Hz}$), 165.50; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1511, 1456 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{F} + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 361.1200、測定値 m/z 361.1212。

【0160】

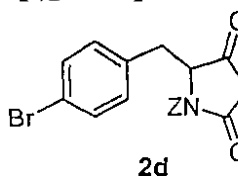
【化29】



本生成物は、対応するラセミアミノ酸から47%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (dd, $J=14.3$ および 2.2 Hz , 1H)、3.44 (dd, $J=14.3$ および 5.8 Hz , 1H)、4.93 (dd, $J=2.2$ および 5.8 Hz , 1H)、5.40 (s, 1H)、6.81 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)、7.17 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)、7.40–7.50 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.37, 60.69, 69.90, 128.79, 128.86, 129.20, 129.34, 130.44, 130.69, 134.01, 134.31, 145.37, 149.17, 165.18; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1493, 1456, 1362, 1264, 1015, 960 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 377.0904、測定値 m/z 377.0921。

【0161】

【化30】

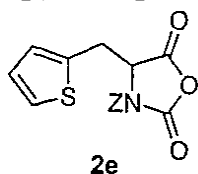


本生成物は、対応するラセミアミノ酸から77%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20–3.26 (m, 1H)、3.37–3.45 (m, 1H)、4.88–4.95 (m, 1H)、5.39 (s, 2H)、6.74 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)、7.32 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)、7.39–7.47 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.66, 60.87, 70.15, 122.63, 128.99, 129.06, 129.39, 131.21, 132.48, 134.20, 145.59, 149.3

3, 165.38; IR (CHCl₃) γ 1873, 1809, 1744, 1489, 1456 cm⁻¹; HRMS (DCI) C₁₈H₁₄NO₅Br + NH₄⁺ に対する計算値 m/z 421.0399、測定値 m/z 421.0386。

【0162】

【化31】



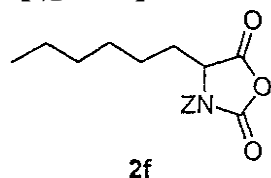
10

本生成物は、対応するラセミアミノ酸から62%の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.25–3.57 (m, 1H)、3.73–3.78 (m, 1H)、4.91–4.93 (m, 1H)、5.40 (d, J=12.0 Hz, 1H)、5.44 (d, J=12.0 Hz, 1H)、6.68–6.69 (m, 1H)、6.90–6.92 (m, 1H)、7.19–7.20 (m, 1H)、7.38–7.49 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 29.43, 60.93, 69.91, 126.29, 127.71, 128.12, 128.73, 128.90, 129.12, 132.83, 134.17, 145.83, 149.10, 165.41; IR (CHCl₃) γ 1874, 1808, 1739, 1519, 1456 cm⁻¹; HRMS (DCI) C₁₆H₁₃NO₅S + NH₄⁺ に対する計算値 m/z 349.0858、測定値 m/z 349.0844。

20

【0163】

【化32】

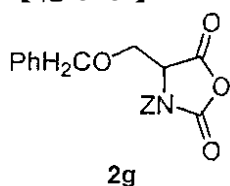


本生成物は、対応するラセミアミノ酸から54%の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, J=7.0 Hz, 3H)、1.15–1.36 (m, 8H)、1.95–2.18 (m, 2H)、4.71 (dd, J=6.7および3.1 Hz, 1H)、5.29 (d, J=11.9 Hz, 1H)、5.38 (d, J=11.9 Hz, 1H)、7.30–7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.89, 22.33, 23.01, 28.44, 29.72, 31.22, 59.94, 69.64, 128.39, 128.77, 128.96, 134.02, 146.21, 148.97, 165.88; IR (CHCl₃) γ 2930, 2858, 1871, 1812, 1742, 1498, 1456, 1387, 1304 cm⁻¹; HRMS (DCI) C₁₇H₂₁NO₅ + NH₄⁺ に対する計算値 m/z 337.1763、測定値 m/z 337.1758。

40

【0164】

【化33】



本生成物は、対応するラセミアミノ酸から61%の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83–3.89 (m, 1H)、3.97–4.03 (m, 1H)、4.44 (d, J=12.4 Hz, 1H)、4.51 (d, J=12.4 Hz, 1H);

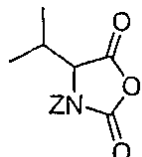
50

4 Hz, 1H)、4.64–4.70 (m, 1H)、5.25 (s, 2H)、7.17–7.22 (m, 2H)、7.27–7.39 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 61.14, 65.47, 69.81, 73.59, 127.87, 128.35, 128.54, 128.78, 128.98, 129.13, 134.20, 136.72, 146.36, 149.10, 164.73; IR (CHCl_3) ν 1876, 1808, 1745, 1496, 1454 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 373.1400、測定値 m/z 373.1409。

【0165】

【化34】

10



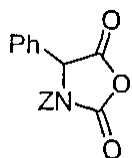
2h

本生成物は、対応するラセミアミノ酸から84%の収率で得られた。融点 79–81 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、1.20 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、2.50–2.62 (m, 1H)、4.61 (d, $J=3.7$ Hz, 1H)、5.34 (d, $J=12.2$ Hz, 1H)、5.38 (d, $J=12.2$ Hz, 1H)、7.30–7.48 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.75, 17.92, 29.94, 64.98, 69.96, 128.51, 129.02, 129.04, 129.18, 134.25, 146.50, 149.44, 164.48。

20

【0166】

【化35】



2i

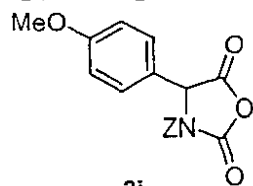
30

本生成物は、対応するラセミアミノ酸から60%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.16 (d, $J=11.9$ Hz, 1H)、5.25 (d, $J=11.9$ Hz, 1H)、5.62 (s, 1H)、7.14–7.18 (m, 2H)、7.24–7.46 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 63.38, 69.80, 126.55, 128.30, 128.64, 128.86, 129.52, 130.06, 131.48, 133.71, 146.10, 148.39, 163.73; IR (CHCl_3) ν 1874, 1812, 1746, 1498, 1456, 1354, 1242, 1008 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 329.1137、測定値 m/z 329.1125。

40

【0167】

【化36】



2j

本生成物は、対応するラセミアミノ酸から86%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H)、5.14 (d, $J=12.0$ Hz, 1H)

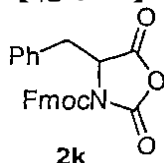
50

z, 1 H)、5.23 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H)、5.55 (s, 1 H)、6.87–6.90 (m, 2 H)、7.14–7.22 (m, 4 H)、7.27–7.32 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.58, 63.20, 69.83, 115.02, 123.65, 128.37, 128.49, 128.78, 128.97, 134.02, 146.43, 148.65, 160.97, 164.46; IR (CHCl_3) γ 1873, 1814, 1749, 1611, 1586, 1515, 1455 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{Br} + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 359.1749、測定値 m/z 159.1227。

【0168】

10

【化37】

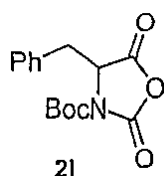


本生成物は、対応するラセミアミノ酸から73%の収率で得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00–3.16 (m, 2 H)、4.34 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H)、4.68 (dd, $J=5.5$ および 3.1 Hz, 1 H)、4.72–4.84 (m, 2 H)、6.80–6.90 (m, 2 H)、7.20–7.32 (m, 3 H)、7.32–7.40 (m, 2 H)、7.40–7.40 (m, 2 H)、7.64 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H)、7.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H)、7.74–7.84 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.74, 46.47, 60.87, 69.56, 120.16, 120.23, 124.91, 124.98, 127.42, 127.49, 128.18, 128.23, 129.12, 129.34, 131.85, 141.33, 141.39, 142.71, 142.77, 145.54, 149.05, 165.25。

【0169】

30

【化38】

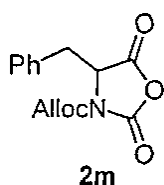


D, L-フェニルアラニン NCA (1.615 g, 8.45 mmol) を THF (23 ml) に溶解した。この溶液を攪拌しながら -15°C に冷却し、 Boc_2O (2.40 g, 11.0 mmol)、ピリジン (1.38 ml, 17.0 mmol) および火炎乾燥した粉末モレキュラーシーブ (4 Å) (0.2 g) を順次加えた。フラスコを密封し、 -15°C の冷凍庫内に6日間保存した。その他の操作については、一般的方法を参照のこと。本生成物は、対応するラセミアミノ酸から63%の収率で得られた。融点 $101-103^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (s, 9 H)、3.33 (dd, $J=14.3$ および 2.5 Hz, 1 H)、3.52 (dd, $J=14.3$ および 5.6 Hz, 1 H)、4.91 (dd, $J=5.6$ および 2.5 Hz, 1 H)、7.05–7.12 (m, 2 H)、7.29–7.37 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.92, 35.27, 60.75, 86.02, 128.24, 129.13, 129.43, 132.26, 145.76, 147.62, 165.78。

【0170】

【化39】

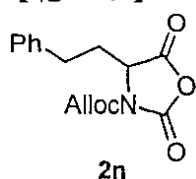
50



本生成物は、対応するラセミアミノ酸から61%の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (dd, J = 14.2および2.4 Hz, 1H)、3.55 (dd, J = 14.2および5.6 Hz, 1H)、4.83–4.92 (m, 2H)、4.98 (dd, J = 5.6および2.4 Hz, 1H)、5.37–5.55 (m, 2H)、5.95–6.06 (m, 1H)、7.00–7.12 (m, 2H)、7.22–7.40 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.16, 60.93, 68.66, 120.51, 128.34, 129.21, 129.44, 130.24, 132.02, 145.51, 149.16, 165.34; IR (CHCl₃) γ 3032, 1872, 1808, 1743, 1497, 1455, 1374, 1266 cm⁻¹; HRMS (DCI) C₁₄H₁₃NO₅ + NH₄⁺ に対する計算値m/z 293.1137、測定値m/z 293.1147。

【0171】

【化40】



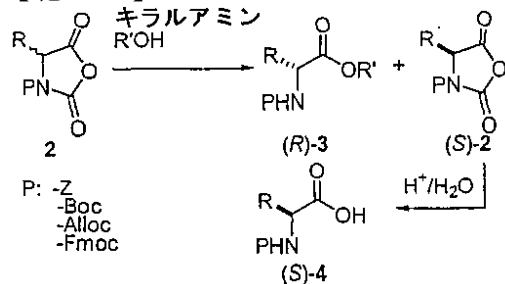
本生成物は、対応するラセミアミノ酸から64%の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42–2.55 (m, 2H)、2.67–2.84 (m, 2H)、4.70–4.82 (m, 3H)、5.32–5.40 (m, 1H)、5.40–5.50 (m, 1H)、7.14–7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 29.74, 30.98, 59.31, 68.62, 120.63, 126.79, 128.32, 128.77, 130.16, 138.67, 145.91, 148.87, 165.63; IR (CHCl₃) γ 3028, 2940, 1870, 1808, 1743, 1497, 1455, 1376, 1307 cm⁻¹。

【0172】

実施例7

ウレタン保護α-アミノ酸N-カルボキシアンヒドリド (UNCA) 類の動力学的分割に関する一般的方法

【化41】



無水ジエチルエーテル (7.0 ml) に UNCA (2) (0.10 mmol) および、モレキュラーシーブ (4 Å) (10 mg) を加えて室温で15分間攪拌し、次に、表3に示した温度まで冷却した後、変形シンコナルカロイド (0.01 mmol) を添加した。得られた混合物をさらに5分間攪拌し、メタノールのエーテル溶液 (v/v = 1:19、

0.052～0.10 mmol のメタノール、実験番号 9 および 10 においては 0.055 mmol のエタノールを使用した) をシリンジで滴下した。得られた混合物は、表に示した温度で 15～85 時間攪拌した。塩酸のエーテル溶液 (1 N、1.0 ml) で反応を停止した。15 分後、反応混合物に塩酸水溶液 (2 N、2.0 ml) を加え、得られた混合物を室温に戻した。有機層を回収し、塩酸水溶液 (2 N、2×1.0 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥して濃縮した。残渣を H₂O/THF (v/v=1:4、5.0 ml) に溶解し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、溶液を濃縮し、残渣をエーテル (3.0 ml) に溶解した。得られた溶液を Na₂CO₃ (1 N、2×3.0 ml) で抽出した。有機層を水 (1.0 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濃縮することにより、NMR 測定において純粋なアミノエステル類 (化合物 3) が得られた。それらの収率については表 3 に示す。水層を合わせ、濃塩酸を用いて pH が 3 以下になるように調整し、次に、酢酸エチル (3×10 ml) で抽出した。硫酸ナトリウムを用いて有機層を乾燥させ、濃縮することにより、NMR 測定において純粋なアミノ酸類 (化合物 4) が得られた。それらの収率については表 3 に示す。化合物 2 の a～d、f～i、k～n の動力学的分割に関しては、上述の方法を用いた。

10

20

30

40

50

【0173】

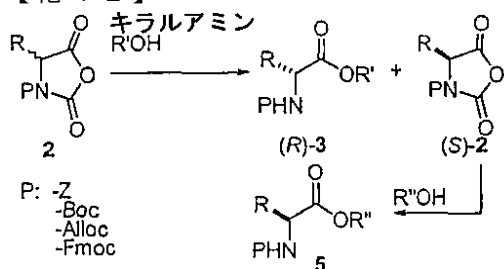
化合物 2 e および 2 j の動力学的分割については、アミノエステル 3 e および 3 j の単離にはクロマトグラフィー精製を利用し、アミノ酸 4 e および 4 j については次のような操作を行った。反応停止後、上述したように、塩酸水溶液を用いて触媒を対応するアンモニウム塩に転換し、有機層を濃縮して得られた残渣は (H₂O/THF 中において徹底的に加水分解する代わりに)、SiO₂ を用いたフラッシュクロマトグラフィーにかけ、このとき、最初の溶出液としてエーテル/ヘキサン (v/v=1:5) を使用することにより、NMR 測定において純粋な所望するエステル 3 (e および j) が得られ、次に、溶出液としてエーテル/酢酸 (v/v=100:1) を使用することによって、NMR 測定において純粋な所望するアミノ酸 4 (e および j) が得られた。収率は表 3 に示す。

【0174】

実施例 8

ウレタン保護 α-アミノ酸 N-カルボキシアニド (UNCA) 類の動力学的分割における転換率を測定するための一般的方法

【化 4 2】



反応混合物の少量のアリコート (50 μl) を乾燥エタノール (200 μl) に加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に、エーテルと共にシリカゲル栓に通した。溶液を濃縮し、GC 分析 (HP-5 カラムを使用、200℃で 4 分、10℃/分で 250℃まで温度を上昇させ、250℃で 8～12 分) を行った。エタノールを求核剤として使用した UNCA 2 i および 2 j の動力学的分割 (表 3 の実験番号 9 および 10) に関しては、反応混合物のアリコートを乾燥メタノールに加えた。以下に示すように、実験的に求められた転換率および計算上の転換率は互いに一致していた。

【0175】

実施例 9

動力学的分割における生成物および未反応出発材料のエナンチオマー過剰率を測定するための一般的方法

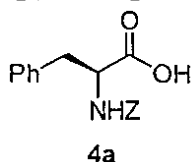
エステル 3 のエナンチオマー過剰率は、以下に示す条件に従い、HPLC 分析によって求

めた。未反応のU N C A 2のエナンチオマー過剰率は、上記に従って化合物2をエステル5に転換し、以下に示す条件に従い、H P L C分析を行ってエステル5のエナンチオマー過剰率を測定することによって求めた。アミノ酸4のエナンチオマー過剰率は、H P L C分析によって求め、これらの値は対応するエステル5のエナンチオマー過剰率と例外なく一致していることが見出された。

【0176】

(S) - (N - ベンジルオキシカルボニル) フェニルアラニン (4a)

【化43】



10

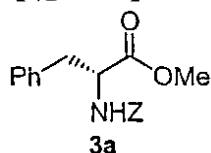
多量の反応試薬 (4 mmol) を用いて行った実験においては、本生成物は白色固体として得られ、キラルH P L C (ダイセル キラルパック (D a i c e l c h i r a l p a k) O J カラムを使用、ヘキサン : I P A = 80 : 20、0.7 ml / 分、 $\lambda = 220$ nm、 t (主要生成物、エチルエステル) = 18.47 分、 t (微量生成物、エチルエステル) = 21.42 分) 分析から求められた単離収率は48%、エナンチオマー過剰率は97%であった (エチルエステルとして)。融点 ; $[\alpha]_D = +4.8$ ($c = 2.21$ 、酢酸) (s - エナンチオマーに関する文献値は、 $[\alpha]_D = +5.1$ ($c = 2.0$ 、酢酸)) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の4.7 : 1 混合物) δ 3.02 - 3.24 (m, 2H)、3.62 - 3.74 (m, 1H)、5.10 (s, 2H)、5.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.10 - 7.38 (m, 10H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.92 - 3.04 (m, 2H)、4.50 - 4.60 (m, 1H)、4.90 - 5.04 (m, 2H)、5.70 - 5.80 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.70, 54.52, 67.16, 127.28, 128.11, 128.26, 128.54, 128.71, 129.31, 135.38, 136.02, 155.84, 175.89。

20

【0177】

(R) - メチル - (N - ベンジルオキシカルボニル) フェニルアラニナート (3a)

【化44】



30

本生成物は、無色油状物質として得られ、キラルH P L C (ダイセル キラルパック (D a i c e l c h i r a l p a k) O J カラムを使用、ヘキサン : I P A = 80 : 20、0.7 ml / 分、 $\lambda = 220$ nm、 t (微量生成物) = 24.78 分、 t (主要生成物) = 37.56 分) 分析から求められた単離収率は48%、エナンチオマー過剰率は93%であった。 $[\alpha]_D = +13.9$ ($c = 1.60$ 、メタノール) (s - エナンチオマーに関する文献値は、 $[\alpha]_D^{19} = -15.6$ ($c = 1.02$ 、メタノール)) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.5 : 1 混合物) δ 3.02 - 3.18 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、4.68 (dd, $J = 14.0$ および 6.1 Hz, 1H)、5.02 - 5.14 (m, 2H)、5.21 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.02 - 7.14 (m, 2H)、7.20 - 7.40 (m, 8H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.92 - 3.04 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、4.48 - 4.58 (m, 1H)、4.92 - 5.02 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.22, 52.2

40

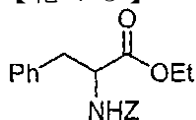
50

8, 54.78, 66.95, 127.13, 128.06, 128.17, 128.50, 128.59, 129.24, 135.66, 136.24, 155.60, 171.94。

【0178】

エチル (N-ベンジルオキシカルボニル) フェニルアラニナート (5a)

【化45】



10

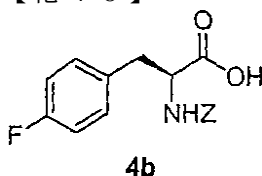
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.6:1混合物) δ 1.22 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)、3.04–3.18 (m, 2H)、4.16 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、4.64 (dd, $J=14.0$ および 6.1 Hz , 1H)、5.10 (s, 2H)、5.25 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)、7.06–7.14 (m, 2H)、7.18–7.40 (m, 8H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.92–3.04 (m, 1H)、4.46–4.56 (m, 1H)、4.98–5.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 38.27, 54.81, 61.46, 66.90, 127.06, 128.05, 128.14, 128.49, 128.52, 129.31, 135.74, 136.26, 155.58, 171.46。

20

【0179】

(S) - (N-ベンジルオキシカルボニル) - p-フルオロフェニルアラニン (4b)

【化46】



本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel Chiralpak) ODカラムを使用、ヘキサン:IPA=95:5、1.0 ml/分、 $\lambda=220\text{ nm}$ 、 t (微量生成物、エチルエステル)=25.98分、 t (主要生成物、エチルエステル)=17.47分) 分析から求められた単離収率は42%、エナンチオマー過剰率は92%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、 -78°C において31時間攪拌したところ、転換率は50%に達した。 $[\alpha]_{\text{D}} = +$ ($c=0.92$ 、エタノール); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の3.0:1混合物) δ 3.00–3.08 (m, 1H)、3.10–3.21 (m, 1H)、4.62–4.70 (m, 1H)、5.06 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H)、5.12 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H)、5.23–5.28 (m, 1H)、6.90–6.99 (m, 2H)、7.01–7.12 (m, 2H)、7.28–7.39 (m, 5H)、8.60 (br s, 1H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.85–2.94 (m, 1H)、3.04–3.14 (m, 1H)、4.44–4.52 (m, 1H)、6.26–6.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.18, 54.85, 67.43, 115.74 (d, $J=21.3\text{ Hz}$), 128.44 (d, $J=19.0\text{ Hz}$), 128.77, 131.02, 131.10, 131.43, 136.19, 156.05, 162.26 (d, $J=244\text{ Hz}$), 176.15。

30

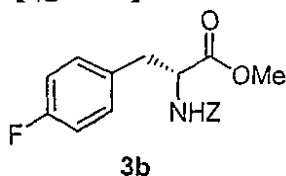
40

【0180】

(R) - メチル - (N-ベンジルオキシカルボニル) - p-フルオロフェニルアラニナート (3b)

50

【化 4 7】

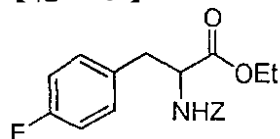


本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiral pack）ODカラムを使用、ヘキサン：IPA＝95：5、1.0 ml／分、 $\lambda = 220\text{nm}$ 、 t （主要生成物）＝29.19分、 t （微量生成物）＝22.49分）分析から求められた単離収率は48%、エナンチオマー過剰率は92%であった。 $[\alpha]_D = -$ （ $c = 1.21$ 、クロロホルム）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 、回転異性体の7.4：1混合物） δ 3.00－3.16（m，2H）、3.72（s，3H）、4.60－4.68（m，1H）、5.07（d， $J = 12.0\text{Hz}$ ，1H）、5.11（d， $J = 12.0\text{Hz}$ ，1H）、5.21－5.28（m，1H）、6.91－7.00（m，2H）、7.00－7.08（m，2H）、7.29－7.40（m，5H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 2.90－3.02（m，2H）、3.64－3.72（m，3H）、4.46－4.55（m，1H）； ^{13}C NMR（100MHz， CDCl_3 ） δ 37.66，52.58，55.01，67.21，115.65（d， $J = 21.0\text{Hz}$ ），128.38（d， $J = 12.9\text{Hz}$ ），128.74，130.93，131.01，131.65，136.39，155.76，162.22（d， $J = 244\text{Hz}$ ），172.00。

【0181】

エチル－（N－ベンジルオキシカルボニル）－p－フルオロフェニルアラニナート（5b）

【化 4 8】

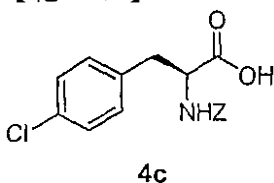


^1H NMR（400MHz， CDCl_3 、回転異性体の5.7：1混合物） δ 1.23（t， $J = 7.0\text{Hz}$ ，3H）、3.00－3.15（m，2H）、4.08－4.21（m，2H）、4.57－4.65（m，1H）、5.07（d， $J = 12.0\text{Hz}$ ，1H）、5.12（d， $J = 12.0\text{Hz}$ ，1H）、5.25－5.34（m，1H）、6.91－7.00（m，2H）、7.00－7.08（m，2H）、7.29－7.40（m，5H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 2.90－3.02（m，2H）、4.45－4.53（m，1H）； ^{13}C NMR（100MHz， CDCl_3 ） δ 14.28，37.70，55.02，61.75，67.14，115.55（d， $J = 21.3\text{Hz}$ ），128.35（d， $J = 11.4\text{Hz}$ ），128.71，130.98，131.06，131.71，136.41，155.74，162.18（d， $J = 244\text{Hz}$ ），171.52。

【0182】

（S）－（N－ベンジルオキシカルボニル）－p－クロロフェニルアラニン（4c）

【化 4 9】



本生成物は、（DHQD）₂AQN（10モル%）を用いて触媒した反応により、白色固

体として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiral pak）OJカラムを使用、ヘキサン：IPA＝90：10、1.0ml／分、 λ ＝220nm、t（微量生成物、エチルエステル）＝21.10分、t（主要生成物、エチルエステル）＝24.92分）分析から求められた単離収率は43%、エナンチオマー過剰率は97%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、 -60°C において18時間攪拌したところ、転換率は53%に達した。 $[\alpha]_{\text{D}} = +4.1$ （ $c = 0.92$ 、エタノール）； ^1H NMR（400MHz, acetone- d_6 ） δ 3.01（dd, $J = 14.0$ および9.7Hz, 1H）、3.23（dd, $J = 14.0$ および4.9Hz, 1H）、4.44－4.54（m, 1H）、5.00（d, $J = 12.8$ Hz, 1H）、5.04（d, $J = 12.8$ Hz, 1H）、5.58（d, $J = 8.5$ Hz, 1H）、7.24－7.40（m, 9H）； ^{13}C NMR（100MHz, acetone- d_6 ） δ 37.42, 55.95, 66.62, 128.49, 128.57, 129.11, 131.89, 132.80, 137.35, 138.11, 156.81, 173.02；IR（KBr） γ 3324, 3036, 2936, 1714, 1691, 1534, 1490, 1456, 1420, 1263, 1057 cm^{-1} ；HRMS（DCI） $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 334.0846、測定値 m/z 334.0856。

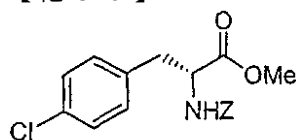
10

【0183】

（R）－メチル－（N－ベンジルオキシカルボニル）－p－クロロフェニルアラニナート（3c）

20

【化50】



3c

本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiral pak）OJカラムを使用、ヘキサン：IPA＝90：10、1.0ml／分、 λ ＝220nm、t（主要生成物）＝31.25分、t（微量生成物）＝37.17分）分析から求められた単離収率は52%、エナンチオマー過剰率は88%であった。 $[\alpha]_{\text{D}} = -46.4$ （ $c = 1.21$ 、 CHCl_3 ）； ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 、回転異性体の8.5：1混合物） δ 3.03（dd, $J = 14.0$ および6.1Hz, 1H）、3.12（dd, $J = 14.0$ および5.5Hz, 1H）、3.72（s, 3H）、4.64（m, 1H）、5.06（d, $J = 12.2$ Hz, 1H）、5.12（d, $J = 12.2$ Hz, 1H）、5.25（d, $J = 7.9$ Hz, 1H）、7.02（d, $J = 8.5$ Hz, 2H）、7.23（d, $J = 8.5$ Hz, 2H）、7.26－7.40（m, 5H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 2.88－2.98（m, 2H）、3.67（br s, 3H）、4.44－4.56（m, 1H）； ^{13}C NMR（100MHz, CDCl_3 ） δ 37.59, 52.39, 54.63, 67.00, 128.08, 128.23, 128.52, 128.70, 130.58, 133.02, 134.21, 136.13, 155.51, 171.67；IR（ CHCl_3 ） γ 3345, 2956, 2930, 1731, 1715, 1520, 1494, 1437, 1209, 1046 cm^{-1} ；HRMS（DCI） $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 348.1003、測定値 m/z 348.1006。

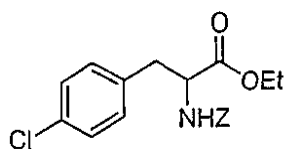
30

40

【0184】

エチル（N－ベンジルオキシカルボニル）－p－クロロフェニルアラニナート（5c）

【化51】

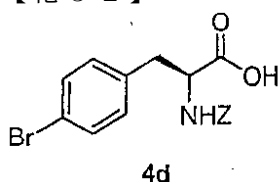


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の6.2:1混合物) δ 1.23 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)、3.03 (dd, $J=13.7$ および 6.1 Hz , 1H)、3.12 (dd, $J=13.7$ および 5.8 Hz , 1H)、4.16 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、4.56–4.66 (m, 1H)、5.07 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H)、5.12 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H)、5.28 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)、7.03 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)、7.18–7.40 (m, 7H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.88–2.98 (m, 2H)、4.42–4.52 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.08, 37.64, 54.65, 61.61, 66.96, 128.08, 128.21, 128.63, 130.66, 132.96, 134.29, 136.17, 155.51, 171.20。 10

【0185】

(s) – (N-ベンジルオキシカルボニル) – p-ブロモフェニルアラニン (4d)

【化52】



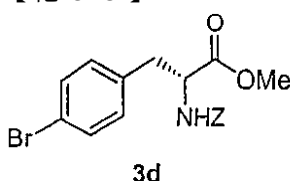
20

本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%)を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pak) OJカラムを使用、ヘキサン:IPA=80:20、0.7ml/分、 $\lambda=220\text{ nm}$ 、 t (微量生成物、エチルエステル)=20.06分、 t (主要生成物、エチルエステル)=24.19分) 分析から求められた単離収率は39%、エナンチオマー過剰率は97%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、 -78°C において45時間攪拌したところ、転換率は53%に達した。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +$ (c=0.92、エタノール); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.75–2.83 (m, 1H)、2.98–3.07 (m, 1H)、3.34 (br s, 1H)、4.13–4.20 (m, 1H)、4.96 (s, 2H)、7.19–7.36 (m, 6H)、7.45 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H)、7.67 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 35.84, 55.24, 65.24, 119.59, 127.46, 127.71, 128.28, 131.00, 131.40, 136.99, 137.36, 155.97, 173.10。 30

【0186】

(R) – メチル – (N-ベンジルオキシカルボニル) – p-クロロフェニルアラニナート (3d) 40

【化53】



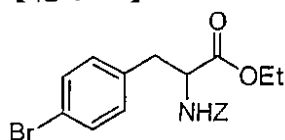
本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pak) OJカラムを使用、ヘキサン:IPA=80:20、0.7ml/分、 $\lambda=220\text{ nm}$ 、 t (主要生成物)=27.90分、 t (微量生成物)=3 50

4. 17分) 分析から求められた単離収率は51%、エナンチオマー過剰率は87%であった。 $[\alpha]_D = -$ ($c = 1.21$, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の6.8:1混合物) δ 3.00 (dd, $J = 13.6$ および 2.2 Hz, 1H)、3.11 (dd, $J = 13.6$ および 1.2 Hz, 1H)、3.71 (s, 3H)、4.60–4.68 (m, 1H)、5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)、5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)、5.26–5.32 (m, 1H)、6.95 (d, $J = 8.0$ Hz 2H)、7.29–7.40 (m, 7H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.91–3.00 (m, 2H)、3.64–3.72 (m, 3H)、4.46–4.55 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.83, 52.61, 54.78, 67.20, 121.31, 128.28, 128.42, 128.72, 131.15, 131.85, 134.94, 136.33, 155.72, 171.86。

【0187】

エチル (N-ベンジルオキシカルボニル) - p-クロロフェニルアラニナート (5d)

【化54】

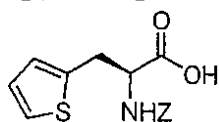


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.5:1混合物) δ 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)、3.01 (dd, $J = 14.0$ および 2.2 Hz, 1H)、3.10 (dd, $J = 14.0$ および 1.8 Hz, 1H)、4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、4.58–4.66 (m, 1H)、5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)、5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)、5.25–5.31 (m, 1H)、6.97 (d, $J = 7.6$ Hz 2H)、7.30–7.42 (m, 7H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.88–2.96 (m, 2H)、4.45–4.52 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 37.92, 54.81, 61.84, 67.18, 121.28, 128.30, 128.43, 128.73, 131.24, 131.80, 135.04, 136.38, 155.72, 171.40 ; IR (CHCl_3) ν 3338, 1732, 1715, 1592, 1515, 1455 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Br} + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 406.0654、測定値 m/z 406.0653。

【0188】

(s) - (N-ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (2-チエニル) アラニン (4e)

【化55】



4e

本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel Chiralpak) ODカラムを使用、ヘキサン: IPA = 92.3:7.7、0.8 ml/分、 $\lambda = 220$ nm、 t (微量生成物、エチルエステル) = 23.12分、 t (主要生成物、エチルエステル) = 16.42分) 分析から求められた単離収率は45%、エナンチオマー過剰率は94%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、 -78°C において25時間攪拌したところ、転換率は50%に達した。 $[\alpha]_D = +48$ ($c = 0.85$, CHCl_3) ; s体、eeが99.8%の化合物に関する文献値は、 $[\alpha]_D = +54$ ($c = 1.00$, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3

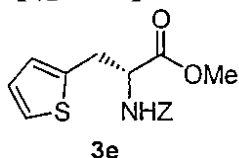
、回転異性体の 7. 1 : 1 混合物) δ 3. 35 – 3. 42 (m, 2H)、4. 68 – 4. 72 (m, 1H)、5. 11 (m, 2H)、5. 44 – 5. 48 (m, 1H)、6. 79 – 6. 81 (m, 1H)、6. 85 – 6. 91 (m, 1H)、7. 10 – 7. 15 (m, 1H)、7. 29 – 7. 37 (m, 5H)、10. 69 (br s, 1H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3. 18 – 3. 26 (m, 1H)、3. 30 – 3. 38 (m, 1H)、4. 47 – 4. 55 (m, 1H)、6. 38 – 6. 44 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 32. 16, 54. 66, 67. 45, 125. 19, 127. 14, 127. 26, 128. 28, 128. 43, 128. 71, 136. 99, 156. 09, 175. 84。

【0189】

10

(R) – メチル – (N – ベンジルオキシカルボニル) – 3 – (2 – チエニル) アラニナート (3e)

【化56】



本生成物は、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pack) OJカラムを使用、ヘキサン : IPA = 90 : 10、1. 0ml / 分、 $\lambda = 220\text{nm}$ 、 t (主要生成物) = 25. 94分、 t (微量生成物) = 20. 23分) 分析から求められた単離収率は49%、エナンチオマー過剰率は94%であった。 $[\alpha]_{\text{D}} = -49$ ($c = 1. 30$, CHCl_3) ; s体、eeが96. 5%の化合物に関する文献値は、 $[\alpha]_{\text{D}} = +46$ ($c = 1. 00$, CHCl_3) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 、回転異性体の 6. 1 : 1 混合物) δ 3. 35 – 3. 37 (m, 2H)、3. 74 (s, 3H)、4. 64 – 4. 68 (m, 1H)、5. 11 (s, 2H)、5. 41 – 5. 45 (m, 1H)、6. 76 – 6. 79 (m, 1H)、6. 89 – 6. 93 (m, 1H)、7. 14 – 7. 16 (m, 1H)、7. 30 – 7. 39 (m, 5H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3. 25 – 3. 33 (m, 2H)、3. 70 (s, 3H)、4. 46 – 4. 56 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 32. 48, 52. 66, 54. 82, 67. 17, 125. 07, 126. 98, 127. 19, 128. 22, 128. 34, 128. 68, 136. 36, 137. 23, 155. 78, 171. 50。

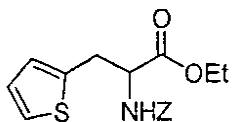
20

30

【0190】

エチル (N – ベンジルオキシカルボニル) – 3 – (2 – チエニル) アラニナート (5e)

【化57】



40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 、回転異性体の 7. 3 : 1 混合物) δ 1. 26 (t, $J = 7. 0\text{Hz}$, 3H)、3. 36 – 3. 38 (m, 2H)、4. 19 (q, $J = 7. 0\text{Hz}$, 2H)、4. 61 – 4. 65 (m, 1H)、5. 12 (s, 2H)、5. 40 – 5. 44 (m, 1H)、6. 76 – 6. 78 (m, 1H)、6. 89 – 6. 92 (m, 1H)、7. 14 – 7. 16 (m, 1H)、7. 31 – 7. 38 (m, 5H) ; ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3. 26 – 3. 32 (m, 2H)、4. 48 – 4. 56 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14. 28, 32. 53, 54. 82, 61. 91, 67. 16, 125. 02, 127. 02, 127. 14, 128. 24, 128. 34, 128. 69,

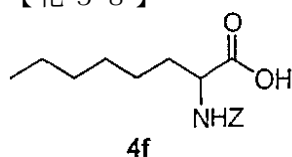
50

136.43, 137.32, 155.79, 171.03; IR (CHCl₃) γ 3343, 1732, 1715, 1586, 1514, 1457 cm⁻¹; HR MS (DCI) C₁₇H₁₉NO₄S + H⁺ に対する計算値 m/z 334.1113、測定値 m/z 334.1123。

【0191】

(N-ベンジルオキシカルボニル)-2-アミノカプリル酸 (4f)

【化58】



10

本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%)を用いて触媒した反応により、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) ODカラムを使用、ヘキサン:IPA=98.4:1.6、1.0ml/分、λ=220nm、t (主要生成物、エチルエステル)=18.28分、t (微量生成物、エチルエステル)=28.54分) 分析から求められた単離収率は42%、エナンチオマー過剰率は94%であった。本反応において0.56等量のメタノールを使用し、-60℃において37時間攪拌したところ、転換率は49%に達した。[α]_D = +4.1 (c=0.80、CHCl₃) ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体の3.4:1混合物) δ 0.87 (t, J=6.7Hz, 3H)、1.14-1.44 (m, 8H)、1.62-1.76 (m, 1H)、1.76-1.96 (m, 1H)、4.35-4.45 (m, 1H)、5.06-5.20 (m, 2H)、5.27 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.28-7.42 (m, 5H) ; ¹H NMR (微量回転異性体、部分) δ 4.20-4.30 (m, 1H)、6.20-6.30 (m, 1H) ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃、主要回転異性体) δ 14.00, 22.49, 25.08, 28.77, 31.50, 32.35, 53.73, 67.12, 128.11, 128.23, 128.53, 136.08, 156.02, 177.70 ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃、微量回転異性体、部分) δ 54.27, 67.54。

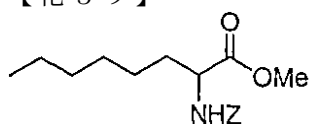
20

【0192】

30

メチル (N-ベンジルオキシカルボニル)-2-アミノカプリレート (3f)

【化59】



本生成物は、淡黄色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) ODカラムを使用、ヘキサン:IPA=98.4:1.6、1.0ml/分、λ=220nm、t (微量生成物)=22.56分、t (主要生成物)=32.41分) 分析から求められた単離収率は49%、エナンチオマー過剰率は91%であった。[α]_D = -7.9 (c=1.04、CHCl₃) ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体の6.1:1混合物) δ 0.87 (t, J=6.7Hz, 3H)、1.18-1.40 (m, 8H)、1.56-1.74 (m, 1H)、1.74-1.88 (m, 1H)、3.74 (s, 3H)、4.37 (dd, J=12.9および7.9Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、5.29 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.28-7.42 (m, 5H) ; ¹H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3.67 (s, 3H)、4.18-4.30 (m, 1H)、4.98-5.06 (m, 2H) ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 13.97, 24.46, 25.06, 28.76, 31.50, 32.63, 52.24, 53.84, 66.92, 128.07, 128.12, 128.48,

40

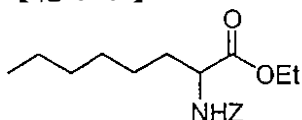
50

136.26, 155.83, 173.10。

【0193】

エチル (N-ベンジルオキシカルボニル) - 2-アミノカプリレート (5f)

【化60】

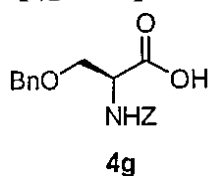


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の13:1混合物) δ 0.87 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H)、1.14–1.44 (m, 11H)、1.56–1.72 (m, 1H)、4.19 (q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H)、4.35 (dd, $J=12.9$ および 7.9 Hz , 1H)、5.11 (s, 2H)、5.28 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)、7.27–7.42 (m, 5H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 4.96–5.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.98, 14.14, 22.47, 25.01, 28.79, 31.52, 32.69, 53.90, 61.30, 66.89, 128.07, 128.12, 128.49, 136.30, 155.82, 172.61; IR (CHCl_3) ν 3346, 2929, 2859, 1732, 1714, 1520, 1455, 1343, 1211, 1046 cm^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4 + \text{NH}_4^+$ に対する計算値 m/z 322.2018、測定値 m/z 322.2016。

【0194】

(s) - (N-ベンジルオキシカルボニル) - p-クロロフェニルアラニン (4g)

【化61】

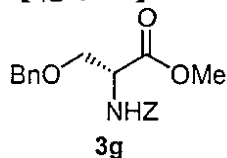


本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) OD+OJカラムを使用、ヘキサン:IPA=80:20、0.6 ml/分、 $\lambda=220\text{ nm}$ 、 t (微量生成物、エチルエステル)=50.43分、 t (主要生成物、エチルエステル)=44.19分) 分析から求められた単離収率は44%、エナンチオマー過剰率は91%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、 -78°C において72時間攪拌したところ、転換率は51%に達した。 $[\alpha]_{\text{D}} = +18.1$ ($c=0.95$ 、EtOH); (D) 体に関する文献値は、 $[\alpha]_{\text{D}} = -17.0$ ($c=0.35$ 、EtOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の6.5:1混合物) δ 3.68–3.74 (m, 1H)、3.91–3.97 (m, 1H)、4.52 (s, 2H)、4.52–4.57 (m, 1H)、5.08–5.16 (m, 2H)、5.66–5.71 (m, 1H)、7.24–7.39 (m, 10H)、10.10 (br s, 1H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3.81–3.89 (m, 1H)、4.38–4.43 (m, 1H)、6.11–6.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 54.37, 67.42, 69.67, 73.66, 127.90, 128.14, 128.31, 128.43, 128.68, 128.74, 136.26, 137.33, 156.37, 175.43。

【0195】

(R) - メチル - (N-ベンジルオキシカルボニル) - p-クロロフェニルアラニン (3g)

【化 6 2】

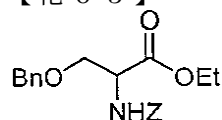


本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiralpak）OJカラムを使用、ヘキサン：IPA＝85：15、1.0 ml／分、 $\lambda = 220 \text{ nm}$ 、 t （主要生成物）＝33.32分、 t （微量生成物）＝38.49分）分析から求められた単離収率は49%、エナンチオマー過剰率は89%であった。 $[\alpha]_D = -9.0$ ($c = 1.45$ 、 CHCl_3)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68–3.72 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.87–3.91 (m, 1H)、4.47 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、4.48–4.52 (m, 1H)、4.54 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、5.12 (s, 2H)、5.63–5.67 (m, 1H)、7.23–7.39 (m, 10H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.75, 54.60, 67.23, 69.93, 73.47, 127.80, 128.06, 128.28, 128.37, 128.63, 128.72, 136.43, 137.63, 156.19, 170.99；IR (CHCl_3) γ 3344, 1732, 1715, 1586, 1515, 1454 m^{-1} ；HRMS (DCI) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}^+$ に対する計算値 m/z 344.1498、測定値 m/z 344.1505。

【0196】

エチル（N-ベンジルオキシカルボニル）-p-クロロフェニルアラニン（5 g）

【化 6 3】

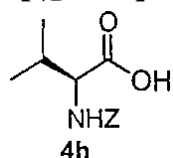


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)、3.70 (dd, $J = 9.2$ および 2.8 Hz , 1H)、3.89 (dd, $J = 8.8$ および 2.8 Hz , 1H)、4.20 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H)、4.45–4.56 (m, 2H)、4.48–4.52 (m, 1H)、5.12 (s, 2H)、5.64–5.68 (m, 1H)、7.23–7.38 (m, 10H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 54.64, 61.84, 67.17, 70.02, 73.45, 127.78, 128.02, 128.26, 128.34, 128.60, 128.71, 136.48, 137.67, 156.19, 170.46。

【0197】

(s) - (N-ベンジルオキシカルボニル) バリン（4 h）

【化 6 4】



本生成物は、DHQD-PHN（20モル%）を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiralpak）ASおよびOJカラムを使用、ヘキサン：IPA＝90：10、0.8 ml／分、 $\lambda = 220 \text{ nm}$ 、 t （主要生成物、エチルエステル）＝17.26分、 t （微量生成物、エチルエステル）＝19.49分）分析から求められた単離収率は40%、エナンチオマー過剰率は96%であった。本反応において0.8等量のメタノールを使用し、0℃にお

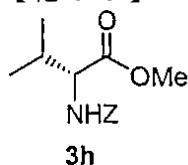
いて22時間攪拌したところ、転換率は59%に達した。 $[\alpha]_D = -0.62$ ($c = 1.43$, EtOH); s-エナンチオマーに関する文献値は、 $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ ($c = 5.0$, EtOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の4:1混合物) δ 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)、1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)、2.12–2.32 (m, 1H)、4.36 (dd, $J = 8.5$ および 4.3 Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、5.29 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.26–7.42 (m, 5H)、9.20–10.20 (br, 1H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 4.14–4.24 (m, 1H)、5.15 (s, 2H)、6.8 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.31, 18.99, 31.00, 58.81, 67.20, 128.14, 128.24, 128.54, 136.08, 156.35, 177.05。

10

【0198】

メチル(R)-(N-ベンジルオキシカルボニル)バリナート(3h)

【化65】



20

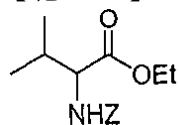
本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC(ダイセル キラルパック(DaiceI cel chiral pak)ASおよびOJカラムを使用、ヘキサン:IPA=9:1、0.8 ml/分、 $\lambda = 220$ nm、t(微量生成物)=24.08分、t(主要生成物)=25.92分)分析から求められた単離収率は58%、エナンチオマー過剰率は67%であった。 $[\alpha]_D = +11.1$ ($c = 1.40$, MeOH); s-エナンチオマーに関する文献値は、 $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ ($c = 1.0$, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の7:1混合物) δ 0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)、2.06–2.20 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、4.31 (dd, $J = 8.5$ および 4.9 Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、5.32 (br dd, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.28–7.40 (m, 5H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3.68 (s, 3H)、4.10–4.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.48, 18.87, 31.23, 52.06, 58.97, 66.97, 128.07, 128.12, 128.47, 136.21, 156.17, 172.49。

30

【0199】

エチル(N-ベンジルオキシカルボニル)バリナート(5h)

【化66】



40

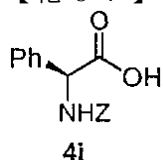
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)、0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)、1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)、2.04–2.22 (m, 1H)、4.21 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H)、4.29 (dd, $J = 8.5$ および 4.3 Hz, 1H)、5.11 (s, 3H)、5.31 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.28–7.42 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.16, 17.43, 18.88, 31.29, 58.95, 61.18, 66.94, 128.08, 128.12, 128.48, 136.26, 156.18, 171.97。

【0200】

50

(s) - (N-ベンジルオキシカルボニル) フェニルグリシン (4i)

【化67】

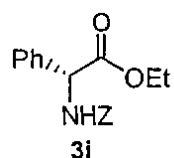


本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (レギス (R, R) ウェルク-オリバーシブルカラム (Regis (R, R) Wheelk-Ol Reversible Column) を使用、ヘキサン: IPA = 90:10、1.0 ml/分、λ = 220 nm、t (微量生成物、メチルエステル) = 16.69分、t (主要生成物、メチルエステル) = 24.76分) 分析から求められた単離収率は46%、エナンチオマー過剰率は88%であった。本反応において0.55等量のエタノールを使用し、-78℃において16時間攪拌したところ、転換率は46%に達した。[α]_D = +95.6 (c = 0.79、95% EtOH) ; s-エナンチオマーに関する文献値は、[α]_D²⁵ = +116.4 (c = 1.0、95% EtOH) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (s, 2H)、5.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.24-7.44 (m, 10H)、8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 58.05, 65.60, 127.75, 127.84, 127.93, 128.35, 128.43 (芳香環上の2個の炭素が重複していた), 136.92, 137.10, 155.87, 172.08。

【0201】

(R) - エチル - (N-ベンジルオキシカルボニル) フェニルグリシナート (3i)

【化68】

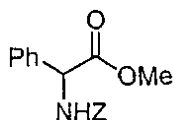


本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC (レギス (R, R) ウェルク-オリバーシブルカラム (Regis (R, R) Wheelk-Ol Reversible Column) を使用、ヘキサン: IPA = 90:10、1.0 ml/分、λ = 220 nm、t (主要生成物) = 14.04分、t (微量生成物) = 22.80分) 分析から求められた単離収率は45%、エナンチオマー過剰率は97%であった。[α]_D = -93.1 (c = 0.95、CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃、回転異性体の5:1混合物) δ 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、4.04-4.24 (m, 2H)、5.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、5.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、5.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.25-7.44 (m, 10H) ; ¹H NMR (微量回転体、部分) δ 5.18-5.30 (m, 1H)、5.68-5.76 (m, 1H)、7.08-7.20 (m, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.96, 57.97, 61.91, 67.08, 127.07, 128.15 (br, 2Cs), 128.88, 136.14, 136.77, 155.32, 170.76。

【0202】

メチル - (N-ベンジルオキシカルボニル) フェニルグリシナート (5i)

【化69】

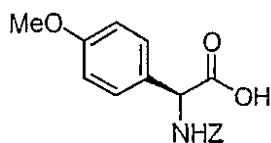


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5:1混合物) δ 3.72 (s, 3H)、5.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、5.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、5.38 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、5.85 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.25–7.38 (m, 10H); ^1H NMR (微量回転体、部分) δ 3.66 (s, 3H)、5.20–5.28 (m, 1H)、5.64–5.74 (m, 1H)、7.06–7.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.79, 57.90, 67.11, 121.12, 128.15, 128.51, 128.19, 128.58, 128.95, 136.10, 136.57, 155.31, 171.26。

【0203】

(S) – (N–ベンジルオキシカルボニル) – p–クロロフェニルアラニン (4j)

【化70】



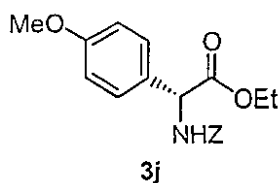
4j

本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pack) ODカラム+ハイパーシルカラム (Hyper sil column) を使用、ヘキサン:IPA=96.8:3.2、1.0 ml/分、 $\lambda=220$ nm、t (微量生成物、メチルエステル)=52.49分、t (主要生成物、メチルエステル)=61.61分) 分析から求められた単離収率は41%、エナンチオマー過剰率は95%であった。本反応において0.55等量のエタノールを使用し、 -78°C において85時間攪拌したところ、転換率は56%に達した。 $[\alpha]_D = +105$ ($c=1.14$ 、 CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の1.9:1混合物) δ 3.71 (s, 3H)、5.03 (s, 2H)、5.28–5.33 (m, 1H)、5.97–6.02 (m, 1H)、6.79–6.85 (m, 2H)、7.17–7.33 (m, 7H)、8.76 (br s, 1H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 3.75 (s, 3H)、4.93–5.08 (m, 2H)、5.15–5.20 (m, 1H)、6.97–7.04 (m, 2H)、7.59–7.64 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.36, 57.38, 67.35, 114.46, 127.74, 128.24, 128.31, 128.37, 128.62, 136.07, 155.80, 159.85, 174.73; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 、微量回転体、部分) δ 57.95, 67.67, 114.29, 129.27, 135.07, 156.92, 159.73, 173.92; IR (CHCl_3) ν 3348, 1732, 1715, 1611, 1586, 1513, 1455 m^{-1} ; HRMS (DCI) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ に対する計算値 m/z 316.1185、測定値 m/z 316.1173。

【0204】

(R) – メチル (N–ベンジルオキシカルボニル) – p–クロロフェニルアラニン (3j)

【化71】

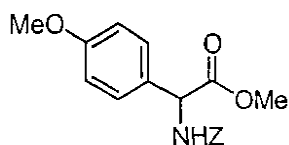


本生成物は、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC（ダイセル キラルパック（Daicel chiral pack）ODカラム+ハイパーシルカラム（Hyper sil column）を使用、ヘキサン：IPA＝96.8：3.2、1.0 ml／分、 λ ＝220 nm、 t （主要生成物）＝43.45分、 t （微量生成物）＝48.95分）分析から求められた単離収率は55%、エナンチオマー過剰率は74%であった。 $[\alpha]_D$ ＝－68（ c ＝1.61、 CHCl_3 ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 、回転異性体の7.5：1混合物） δ 1.19（t， J ＝7.4 Hz，3H）、3.77（s，3H）、4.08－4.23（m，2H）、5.06（d， J ＝12.4 Hz，1H）、5.11（d， J ＝12.4 Hz，1H）、5.28－5.31（m，1H）、5.87－5.90（m，1H）、6.86（d， J ＝8.4 Hz，2H）、7.24－7.36（m，7H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 5.13－5.18（m，1H）、5.57－5.63（m，1H）、7.13－7.19（m，1H）； ^{13}C NMR（100 MHz， CDCl_3 ） δ 14.11，55.37，57.54，61.92，67.12，114.38，128.28，128.50，128.62，128.97，136.33，155.49，159.79，171.16；IR（ CHCl_3 ） γ 3354，1732，1715，1612，1587，1514，1455 cm^{-1} ；HRMS（DCI） $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ に対する計算値 m/z 344.1498、測定値 m/z 344.1501。

【0205】

エチル（N－ベンジルオキシカルボニル）－p－クロロフェニルアラニン（5j）

【化72】

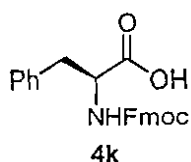


^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 、回転異性体の6.8：1混合物） δ 3.69（s，3H）、3.76（s，3H）、5.04（d， J ＝12.2 Hz，1H）、5.10（d， J ＝12.2 Hz，1H）、5.29－5.34（m，1H）、5.88－5.91（m，1H）、6.86（d， J ＝8.4 Hz，2H）、7.24－7.36（m，7H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 3.60－3.66（m，3H）、5.14－5.20（m，1H）、5.68－5.74（m，1H）、7.13－7.19（m，1H）； ^{13}C NMR（100 MHz， CDCl_3 ） δ 52.84，55.38，57.47，67.16，114.45，128.28，128.55，128.62，128.76，136.29，155.49，159.87，171.68；IR（ CHCl_3 ） γ 3357，1732，1714，1613，1586，1514，1452 cm^{-1} ；HRMS（DCI） $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ に対する計算値 m/z 330.1341、測定値 m/z 330.1331。

【0206】

（S）－N－（9－フルオレニルメトキシカルボニル）フェニルアラニン（4k）

【化73】

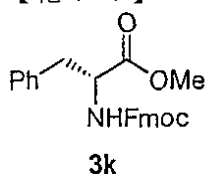


本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%)を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) ODカラムを使用、ヘキサン:IPA=80:20、1.0ml/分、λ=254nm、t (主要生成物、エチルエステル)=27.48分、t (微量生成物、エチルエステル)=17.22分) 分析から求められた単離収率は47%、エナンチオマー過剰率は96%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、-78℃において46時間攪拌したところ、転換率は51%に達した。[α]_D²⁰ = -35.2 (c = 1.27、DMF); s-エナンチオマーに関する文献値 [α]_D²⁰ = -37 (c = 1.0、DMF); ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆、回転異性体の6:1混合物) δ 3.04 (dd, J = 14.0および9.5Hz, 1H)、3.25 (dd, J = 14.0および4.9Hz, 1H)、4.15-4.24 (m, 1H)、4.24-4.34 (m, 1H)、4.49-4.57 (m, 1H)、6.72 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.19-7.26 (m, 1H)、7.26-7.36 (m, 5H)、7.36-7.44 (m, 2H)、7.58-7.70 (m, 2H)、7.85 (d, J = 7.9Hz, 2H); ¹H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.86-2.96 (m, 1H)、3.10-3.18 (m, 1H)、4.40-4.49 (m, 1H)、6.08-6.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ 38.13, 47.89, 56.16, 67.11, 120.72, 126.08, 126.16, 127.40, 127.87, 128.45, 129.13, 130.14, 138.40, 142.02, 144.94, 156.74, 173.29。

【0207】

(R)-メチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)フェニルアラニナート (3k)

【化74】



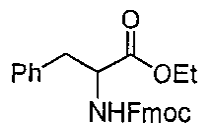
本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) OJカラムを使用、ヘキサン:IPA=80:20、1.0ml/分、λ=254nm、t (主要生成物)=24.91分、t (微量生成物)=19.70分) 分析から求められた単離収率は50%、エナンチオマー過剰率は92%であった。[α]_D²⁰ = -33.1 (c = 1.50、CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体の6:1混合物) δ 3.08-3.20 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、4.12-4.24 (m, 1H)、4.28-4.38 (m, 1H)、4.38-4.54 (m, 1H)、4.67 (dd, J = 14.0および6.1Hz, 1H)、5.26 (d, J = 8.5Hz, 1H)、7.04-7.14 (m, 2H)、7.20-7.35 (m, 5H)、7.35-7.44 (m, 2H)、7.49-7.60 (m, 2H)、7.76 (d, J = 7.3Hz, 2H); ¹H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.82-2.90 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、4.02-4.08 (m, 1H)、4.88-4.98 (m, 1H)、6.95-7.02 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 38.19, 47.12, 52.34, 54.73, 66.90, 119.96,

125.02, 125.08, 127.03, 127.14, 127.69, 128.59, 129.27, 135.66, 141.28, 143.70, 155.50, 171.90。

【0208】

エチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)フェニルアラニナート (5k)

【化75】



10

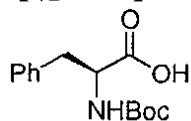
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.6:1混合物) δ 1.25 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)、3.05–3.18 (m, 2H)、4.08–4.26 (m, 3H)、4.30–4.40 (m, 1H)、4.40–4.52 (m, 1H)、5.28 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H)、7.06–7.16 (m, 2H)、7.22–7.37 (m, 5H)、7.37–7.46 (m, 2H)、7.50–7.62 (m, 2H)、7.77 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.82–2.92 (m, 2H)、4.89–4.99 (m, 1H)、6.97–7.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.09, 38.29, 47.15, 54.76, 61.54, 66.90, 119.97, 125.05, 127.04, 127.70, 128.54, 129.37, 135.76, 141.29, 143.73, 155.51, 171.46。

20

【0209】

(s)-(N-t-ブチルオキシカルボニル)フェニルアラニン (41)

【化76】



41

30

本生成物は、(DHQD)₂AQN (20モル%)を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel Chiralpak) ODおよびOJカラムを使用、ヘキサン:IPA=99:1、0.8 ml/分、 $\lambda=220\text{ nm}$ 、t (微量生成物、エチルエステル)=27.73分、t (主要生成物、エチルエステル)=33.26分) 分析から求められた単離収率は41%、エナンチオマー過剰率は98%であった。本反応において1.0等量のメタノールを使用し、-40℃において15時間攪拌したところ、転換率は59%に達した。5%の酢酸 (2 ml) を用いて反応を停止し、有機層を0.2 Nの塩酸 (2×1 ml) で洗浄、減圧下濃縮し、これを水/THF (v/v=1:4) の混合物に溶解し、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去して残渣をエーテル (10 ml) に溶解し、1 Nの Na_2CO_3 (3 ml) で抽出した。有機層を飽和ブライン (1 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮することにより、メチルエステルが白色固体として得られた。0.5 Nの塩酸を用いて塩基性水層のpHを4以下に調整し、酢酸エチル (3×4 ml) で抽出し、合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮することにより、酸が白色固体として得られた。 $[\alpha]_D = -4.2$ ($c=0.91$ 、AcOH); s-エナンチオマーに関する文献値 $[\alpha]_D = -4.0$ ($c=4.0$ 、AcOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の2:1混合物) δ 1.42 (s, 9H)、3.00–3.28 (m, 2H)、4.54–4.70 (m, 1H)、4.98 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H)、7.12–7.40 (m, 5H)、7.70–8.70 (br, 1H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 1.30 (s, 9H)、2.

40

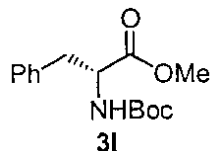
50

8.4 – 3.00 (m, 1H)、4.34 – 4.50 (m, 1H)、6.30 – 6.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 、主要回転異性体) δ 28.26, 37.79, 54.28, 80.29, 127.07, 128.58, 129.37, 135.82, 155.37, 176.46; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 、微量回転異性体、部分) δ 28.03, 39.06, 56.03, 81.52, 136.34, 156.24。

【0210】

(R) – メチル – (N – t – ブチルオキシカルボニル) フェニルアラニナート (31)

【化77】



10

本生成物は、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiralpak) ODおよびOJカラムを使用、ヘキサン：IPA = 99：1、0.8 ml / 分、 $\lambda = 220\text{ nm}$ 、t (主要生成物) = 36.73分、t (微量生成物) = 50.30分) 分析から求められた単離収率は56%、エナンチオマー過剰率は67%であった。 $[\alpha]_{\text{D}} = -27.7$ ($c = 1.11$ 、 CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.4：1混合物) δ 1.42 (s, 9H)、3.00 – 3.18 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、4.59 (dd, $J = 14.0$ および 6.1 Hz , 1H)、4.97 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H)、7.12 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H)、7.20 – 7.36 (m, 3H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.88 – 3.00 (m, 2H)、4.36 – 4.46 (m, 1H)、4.64 – 4.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.22, 38.27, 52.10, 54.37, 79.82, 126.94, 128.47, 129.22, 135.97, 155.02, 172.29。

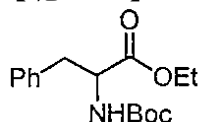
20

【0211】

エチル (N – t – ブチルオキシカルボニル) フェニルアラニナート (51)

30

【化78】



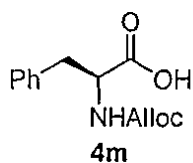
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 、回転異性体の5.6：1混合物) δ 1.23 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H)、1.42 (s, 9H)、3.00 – 3.16 (m, 2H)、4.16 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H)、4.56 (dd, $J = 13.4$ および 6.1 Hz , 1H)、4.98 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H)、7.14 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H)、7.20 – 7.36 (m, 3H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.88 – 3.00 (m, 2H)、4.30 – 4.44 (m, 1H)、4.64 – 4.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.08, 28.28, 38.39, 54.43, 61.29, 79.80, 126.94, 128.46, 129.34, 136.08, 155.07, 171.85。

40

【0212】

(S) – (N – アリルオキシカルボニル) フェニルアラニン (4m)

【化79】

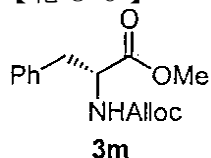


本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%)を用いて触媒した反応により、白色固体として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pak) ASおよびODカラムを使用、ヘキサン：IPA=97：3、1.0ml/分、λ=220nm、t (主要生成物、エチルエステル)=39.29分、t (微量生成物、エチルエステル)=45.34分) 分析から求められた単離収率は45%、エナンチオマー過剰率は91%であった。本反応において0.55等量のメタノールを使用し、-60℃において15時間攪拌したところ、転換率は51%に達した。[α]_D = +29.5 (c=0.77、CHCl₃) ; s-エナンチオマーに関する文献値 [α]_D = +35.8 (c=1.0、CDCl₃) ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体の5：1混合物) δ 3.06-3.28 (m, 2H)、4.48-4.64 (m, 2H)、4.64-4.76 (m, 1H)、5.10-5.36 (m, 3H)、5.83-5.96 (m, 1H)、7.18 (d, J=7.3Hz, 2H)、7.22-7.40 (m, 3H)、7.60-7.80 (br, 1H) ; ¹H NMR (微量回転異性体、部分) δ 2.92-3.06 (m, 1H)、4.40-4.48 (m, 1H)、5.74-5.83 (m, 1H) ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃、主要回転異性体) δ 37.70, 54.48, 66.00, 117.99, 127.26, 128.69, 129.30, 132.39, 135.43, 155.74, 176.39 ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃、微量回転異性体、部分) δ 55.55, 66.40。

【0213】

(R)-メチル-(N-アリルオキシカルボニル)フェニルアラニナート (3m)

【化80】

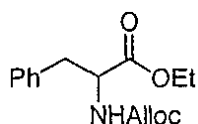


本生成物は、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel chiral pak) ODカラムを使用、ヘキサン：IPA=98.6：1.4、1.0ml/分、λ=220nm、t (微量生成物)=28.74分、t (主要生成物)=36.38分) 分析から求められた単離収率は44%、エナンチオマー過剰率は91%であった。[α]_D = -43.6 (c=0.97、CHCl₃) ; s-エナンチオマーに関する文献値 [α]_D = +43.3 (c=0.8、CDCl₃) ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.00-3.18 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、4.56 (d, J=5.5Hz, 2H)、4.65 (dd, J=14.0および6.1Hz, 1H)、5.14-5.34 (m, 3H)、5.80-5.96 (m, 1H)、7.12 (d, J=7.3Hz, 2H)、7.20-7.36 (m, 3H) ; ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 38.21, 52.26, 54.70, 65.76, 117.75, 127.11, 128.58, 129.21, 132.56, 135.69, 155.47, 171.98。

【0214】

エチル-(N-アリルオキシカルボニル)フェニルアラニナート (5m)

【化81】

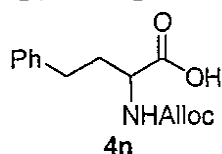


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)、3.00–3.18 (m, 2 H)、4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H)、4.56 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H)、4.63 (dd, $J=13.6$ および 6.3 Hz, 1 H)、5.16–5.34 (m, 3 H)、7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H)、7.20–7.36 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 38.29, 54.73, 61.42, 65.72, 117.73, 127.06, 128.52, 129.29, 132.61, 135.77, 155.46, 171.51。 10

【0215】

(*N*-アリルオキシカルボニル) ホモフェニルアラニン (4n)

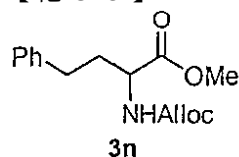
【化82】



本生成物は、(DHQD)₂AQN (10モル%) を用いて触媒した反応により、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (ダイセル キラルパック (Daicel Chiralpak) OJカラムを使用、ヘキサン:IPA:TF A=96:4:0.1、1.0 ml/分、 $\lambda=254$ nm、 t (微量生成物)=23.55分、 t (主要生成物)=27.96分) 分析から求められた単離収率は41%、エナンチオマー過剰率は96%であった。本反応において0.60等量のメタノールを使用し、 -60°C において36時間攪拌したところ、転換率は53%に達した。 $[\alpha]_D^{25}=+22.7$ ($c=0.67$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 回転異性体の3:1混合物) δ 1.96–2.10 (m, 1 H)、2.16–2.30 (m, 1 H)、2.64–2.80 (m, 2 H)、4.38–4.48 (m, 1 H)、4.59 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H)、5.18–5.28 (m, 1 H)、5.28–5.40 (m, 2 H)、5.82–5.98 (m, 1 H)、7.12–7.24 (m, 3 H)、7.24–7.34 (m, 2 H)、7.60–8.60 (br, 1 H); ^1H NMR (微量回転異性体、部分) δ 4.23–4.33 (m, 1 H)、6.44–6.54 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 主要回転異性体) δ 31.51, 33.95, 53.44, 66.05, 118.03, 126.25, 128.39, 128.52, 132.42, 140.36, 155.95, 176.97; ^{13}C NMR (微量回転異性体、部分) δ 53.64, 66.54; IR (CHCl_3) ν 3319, 3027, 2932, 1714, 1698, 1538, 1498, 1455, 1410, 1337 cm^{-1} 。 30

メチル (*N*-アリルオキシカルボニル) ホモフェニルアラニナート (3n)

【化83】

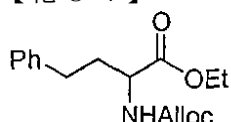


本生成物は、無色油状の物質として得られ、キラルHPLC (J. T. ベーカー (Baker) DNBPG (イオン性) + レギス (Regis) (R, R) - ウェルク (Wheeler) - O1カラムを使用、ヘキサン:IPA=98:2、0.75 ml/分、 $\lambda=22$ 40

0 nm、t（主要生成物）＝39.80分、t（微量生成物）＝38.21分）分析から求められた単離収率は54%、エナンチオマー過剰率は81%であった。 $[\alpha]_D = -31.7$ （ $c = 0.97$ 、 CHCl_3 ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 、回転異性体の6.3：1混合物） δ 1.92－2.04（m，1H）、2.12－2.24（m，1H）、2.62－2.74（m，2H）、3.72（s，3H）、4.36－4.46（m，1H）、4.59（d， $J = 5.5$ Hz，2H）、5.18－5.38（m，3H）、5.85－6.00（m，1H）、7.15－7.23（m，3H）、7.25－7.32（m，2H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 4.24－4.34（m，1H）、5.10－5.18（m，1H）； ^{13}C NMR（100 MHz， CDCl_3 ） δ 31.48，34.21，52.36，53.53，65.83，117.83，126.18，128.36，128.46，132.57，140.53，155.72，172.79；IR（直接） ν 3334，3028，2953，1731，1715，1520，1498，1455，1335 m^{-1}

エチル（N-アシルオキシカルボニル）ホモフェニルアラニナート（5n）

【化84】



^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 、回転異性体の6.8：1混合物） δ 1.28（t， $J = 7.3$ Hz，3H）、1.92－2.04（m，1H）、2.12－2.24（m，1H）、2.60－2.75（m，2H）、4.18（q， $J = 7.3$ Hz，2H）、4.35－4.45（m，1H）、4.59（d， $J = 5.5$ Hz，2H）、5.18－5.26（m，1H）、5.26－5.40（m，2H）、5.85－5.98（m，1H）、7.13－7.24（m，3H）、7.24－7.32（m，2H）； ^1H NMR（微量回転異性体、部分） δ 4.23－4.33（m，1H）、5.10－5.18（m，1H）； ^{13}C NMR（100 MHz， CDCl_3 ） δ 14.14，31.47，34.34，53.63，61.47，65.79，117.79，126.15，128.36，128.46，132.60，140.67，155.72，172.28；IR（直接） ν 3340，3025，2980，1731，1715，1522，1498，1455，1374 m^{-1}

参考文献の取り込み

本明細書に引用しているすべての特許および印刷物を参考として本明細書中に取り入れておく。

【0216】

等価性

当業者であれば、本明細書に記載している発明の特定の実施態様と同等の事項に関して、特別な実験を行うことなく認識し、確認することができる。そのような等価の事項も上記の請求項に包含されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に従う方法において使用したある種の触媒の構造および本明細書において使用している略号を示す

【図2】

本発明に従う方法において使用したある種の触媒の構造および本明細書において使用している略号を示す

【図3】

本発明に従う2種の実施態様を示す。

【図 4】

多様なジオキソランジオン類を出発物質とした場合における生成物の収量およびエナンチオマー過剰率、ならびに動力学的に分割した未反応出発物質について表にまとめている

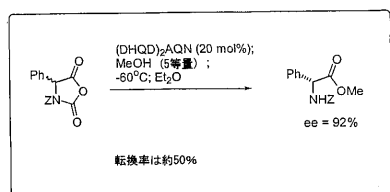
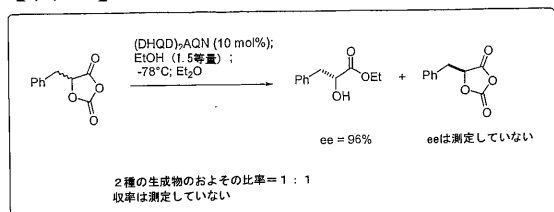
【図 5】

多様なジオキソランジオン類を出発物質とした場合における生成物の収量およびエナンチオマー過剰率、ならびに動力学的に分割した未反応出発物質について表にまとめている

【図 6】

多様なジオキソランジオン類を出発物質とした場合における生成物の収量およびエナンチオマー過剰率、ならびに動力学的に分割した未反応出発物質について表にまとめている

【図 3】



【図 4】

基質	触媒	転換率 (%)	生成物	%ee	選択性
	(DHQD) ₂ AQN	27		86	37
		32		85.4	
	(DHQD) ₂ AQN	38		96.2	156
		34		90.8	
	(DHQD) ₂ AQN	43		96.7	224
		38		96.6	

【図 5】

基質	触媒	転換率 (%)	生成物	%ee	選択性
	(DHQD) ₂ AQN	53.5(conv)		89.3	
				50	
	(DHQD) ₂ AQN	34		94	52
		40			
	(DHQD) ₂ AQN	48		92.3	70
				85.7	

【図 6】

基質	触媒	転換率 (%)	生成物	ee (%)	反応温度
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	65		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/10096 A1

(51) International Patent Classification: C07B 53/00

(74) Agents: GORDON, Dana, M. et al.; Foley, Hong & Eliot
LLP, Patent Group, One Post Office Square, Boston, MA
02109 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/23953

(22) International Filing Date: 31 July 2001 (31.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/222,145 31 July 2000 (31.07.2000) US
60/253,172 27 November 2000 (27.11.2000) US(71) Applicant: BRANDEIS UNIVERSITY [US/US]; 415
South Street, MS115, Waltham, MA 02454-9110 (US).(72) Inventors: DENG, Li; 28 Livingstone Lane, Waltham,
MA 02453 (US). HANG, Jianfeng; 59 South Street #2,
Waltham, MA 02453 (US). TANG, Liang; 59 South Street
#2, Waltham, MA 02453 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

[Continued on next page]

(54) Title: KINETIC RESOLUTIONS OF CHIRAL 2- AND 3-SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACIDS

Substrate	Catalyst	Yield (%)	Product	ee (%)	Temp
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	65		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78

(57) Abstract: One aspect of the present invention relates to a method for the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of chiral compounds. The critical elements of the method are: a non-racemic chiral tertiary-amine-containing catalyst, a racemic or diastereomeric mixture of a chiral substrate, e.g., a cyclic carbonate or cyclic carbamate; and a nucleophile, e.g., an alcohol, amine or thiol. A preferred embodiment of the present invention relates to a method for achieving the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of derivatives of α - and β -amino, hydroxy, and thio carboxylic acids. In certain embodiments, the methods of the present invention achieve dynamic kinetic resolution of a racemic or diastereomeric mixture of a substrate, i.e., a kinetic resolution wherein the yield of the resolved enantiomer or diastereomer, respectively, exceeds the amount present in the original mixture due to the in situ equilibration of the enantiomers or diastereomers under the reaction conditions prior to the resolution step.

WO 02/10096 A1

WO 02/10096 A1

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

KINETIC RESOLUTIONS OF CHIRAL 2- AND 3-SUBSTITUTED
CARBOXYLIC ACIDS

Background of the Invention

The demand for enantiomerically pure compounds has grown rapidly in recent years. One important use for such chiral, non-racemic compounds is as intermediates for synthesis in the pharmaceutical industry. For instance, it has become increasingly clear that enantiomerically pure drugs have many advantages over racemic drug mixtures. These advantages (reviewed in, e.g., Stinson, S.C., Chem Eng News, Sept. 28, 1992, pp. 46-79) include the fewer side effects and greater potency often associated with enantiomerically pure compounds.

Traditional methods of organic synthesis were often optimized for the production of racemic materials. The production of enantiomerically pure material has historically been achieved in one of two ways: use of enantiomerically pure starting materials derived from natural sources (the so-called "chiral pool"); and the resolution of racemic mixtures by classical techniques. Each of these methods has serious drawbacks, however. The chiral pool is limited to compounds found in nature, so only certain structures and configurations are readily available. Resolution of racemates, which requires the use of resolving agents, may be inconvenient and time-consuming. Furthermore, resolution often means that the undesired enantiomer is discarded, thus decreasing efficiency and wasting half of the material.

Summary of the Invention

One aspect of the present invention relates to a method for the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of chiral compounds. The critical elements of the method are: a non-racemic chiral tertiary-amine-containing catalyst; a racemic or diastereomeric mixture of a chiral substrate, e.g., a cyclic carbonate or cyclic carbamate; and a nucleophile, e.g., an alcohol, amine or thiol. A preferred embodiment of the present invention relates to a method for achieving the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of derivatives of α - and β -amino, hydroxy, and thio carboxylic

-2-

acids. In certain embodiments, the methods of the present invention achieve dynamic kinetic resolution of a racemic or diastereomeric mixture of a substrate, i.e., a kinetic resolution wherein the yield of the resolved enantiomer or diastereomer, respectively, exceeds the amount present in the original mixture due to the in situ equilibration of the enantiomers or diastereomers under the reaction conditions prior to the resolution step.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 depicts the structures of certain catalysts used in the methods of the present invention, and their abbreviations herein.

Figure 2 depicts the structures of certain catalysts used in the methods of the present invention, and their abbreviations herein.

Figure 3 depicts two embodiments of the methods of the present invention.

Figure 4 tabulates the yields and enantiomeric excesses of the products and unreacted starting materials of kinetic resolutions of various dioxolanediones.

Figure 5 tabulates the yields and enantiomeric excesses of the products and unreacted starting materials of kinetic resolutions of various dioxolanediones.

Figure 6 tabulates the yields and enantiomeric excesses of the products and unreacted starting materials of kinetic resolutions of various dioxolanediones.

Detailed Description of the Invention

The ability to selectively transform a racemic or diastereomeric mixture of a chiral compound to an enantiomerically- or diastereomerically-enriched or an enantiomerically- or diastereomerically-pure chiral compound has broad applicability in the art of organic chemistry, especially in the agricultural and pharmaceutical industries, as well as in the polymer industry. As described herein, the present invention relates to methods for the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of chiral compounds. As set forth in greater detail below, the primary constituents of the methods are: a non-racemic chiral tertiary-amine-containing catalyst; a racemic or diastereomeric mixture of a chiral substrate, e.g., a cyclic carbonate or cyclic carbamate; and a nucleophile, e.g., an alcohol or thiol. In the methods of the present invention, said nucleophile selectively attacks one of the diastereomeric transition states or intermediates formed from the catalyst and substrate,

WO 02/10096

PCT/US01/23953

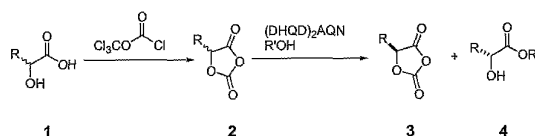
-3-

generating an enantiomerically- or diastereomerically-enriched or an enantiomerically- or diastereomerically-pure chiral product.

Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids

Racemic 5-alkyl-1,3-dioxolane-2,4-diones (**2**) can be prepared readily from the
 5 corresponding racemic α -hydroxy carboxylic acids (**1**). Toyooka, K. et al. Heterocycles
 1989, 29, 975-978. The successful development of an efficient kinetic resolution of **2** has
 lead to an attractive catalytic preparation of chiral non-racemic α -hydroxy carboxylic acid
 derivatives, which are versatile chiral building blocks in asymmetric synthesis (See Scheme
 1). Lee, J.B. et al. Tetrahedron 1967, 23, 359-363; Mori, K. et al. Tetrahedron 1979, 35,
 10 933-940; and Grieco, P.A. et al. J. Org. Chem. 1985, 50, 3111-3115.

Scheme 1



For example, we have investigated the kinetic resolution of 5-phenyl-1,3-dioxolane-
 2,4-dione (**5**), using cinchona-alkaloid-catalyzed alcoholysis. As illustrated in Scheme 2,
 15 we found that the racemic starting material (**5**) can be converted to a single product in 65%
 yield in excellent enantiomeric excess (97%). Apparently, the kinetic resolution of **5** occurs
 in the most desirable fashion, i.e., dynamic kinetic resolution. Rapid epimerization at the
 stereocenter of the starting material allows the establishment of an equilibrium between the
 two enantiomers of the starting material (**5a** and **5b**). The coupling of this equilibrium with
 20 a selective conversion of one of the two enantiomers leads to the conversion of the racemic
 mixture to a single product with a yield greater than 50% and in high enantiomeric excess.
 Acting as both a Bronsted base and a Lewis base, the cinchona alkaloid appears to catalyze
 both the epimerization and the alcoholysis reactions. Based on the observed enantiomeric
 excess of the product, the selectivity factor ($k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$) for the reaction is greater than 50. As
 25 demonstrated herein, the dynamic kinetic resolution overcomes traditional drawbacks

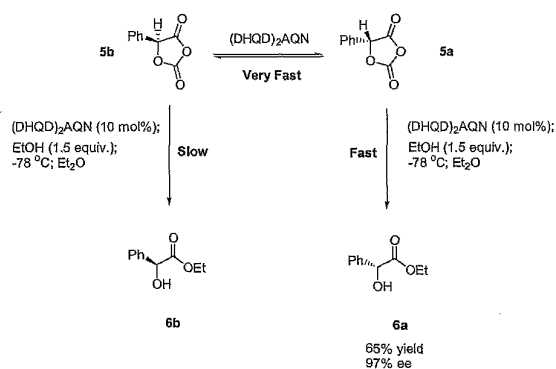
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-4-

associated with a standard kinetic resolution, such as a maximum yield of 50% and the eventual need to separate a mixture of compounds, e.g., the product from unreacted starting material. All signs indicate that this reaction can be developed into one of the most practical methods for the asymmetric synthesis of optically active α -hydroxy carboxylic acid derivatives. Kitamura, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629-631; Mashima, K. et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-3076; Burk, M.J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4345-4353; Wang, Z. et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5501-5504; Chiba, T. et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2351-2354; and Huerta, F.F. et al. Org. Lett. 2000, 2, 1037-1040.

Scheme 2



10

Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Carboxylic Acids

Acyl transfer reactions utilize cheap reagents to transform readily available starting materials into useful and easily purified products. These characteristics in combination with high enantioselectivity have enabled acyl transfer reactions catalyzed by enzymes such as lipase and esterase to become highly valuable methods for asymmetric synthesis. The

15

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-5-

development of synthetic catalysts to mimic lipase/esterase with the goal of further expanding the scope and synthetic utility of asymmetric acyl transfer catalysis is of both conceptual and practical significances for asymmetric catalysis. Although several effective synthetic catalysts for the kinetic resolution of racemic alcohols have recently emerged, efforts to develop small molecule-catalyzed kinetic resolutions of racemic carbonyl derivatives have met with limited success despite their great potential in asymmetric synthesis. We report here an exceedingly general and highly enantioselective kinetic resolution of urethane-protected α -amino acid N-Carboxy Anhydrides (UNCA) that generates optically active α -amino acids derivatives suitable for further synthetic elaborations such as peptide synthesis.

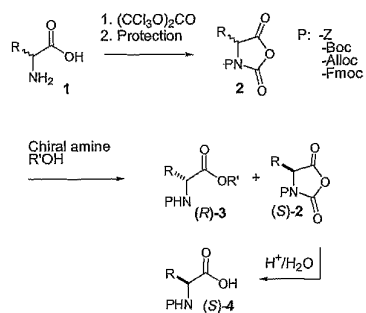
Encouraged by our discovery of highly enantioselective alcoholysis for the desymmetrization of meso anhydrides, we became particularly interested in the kinetic resolution of racemic carbonyl compounds such as the urethane-protected α -amino acid N-carboxy anhydrides (UNCA, 2) via cinchona alkaloid-catalyzed alcoholysis to generate optically active carbamate-protected α -amino acids derivatives (Scheme 3). UNCAs (2) are easily accessible from racemic amino acids (1), stable for long term storage. Their alcoholysis generates the carbamate-protected amino ester 3 and the environmentally benign CO₂. Moreover, the remaining enantiomerically enriched UNCA (2a) after the kinetic resolution can be converted to the carbamate-protected amino acid (4) by hydrolysis (Scheme 3). The reaction mixture, consisting of the Brønsted basic amine catalyst, the acidic amino acid (4) and the neutral amino ester (3), can be separated using simple procedures to give 3 and 4 as well as the recovered catalyst in desired chemical and optical purity.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-6-

Scheme 3



Racemic N-Cbz-phenylalanine NCA (**2a**), prepared from racemic phenyl alanine in 72 % yield for two steps, was employed as a model substrate in the initial evaluation of key reaction parameters to establish optimal conditions for the kinetic resolution. Reaction of **2a** with methanol (0.55 equiv) at room temperature in ether in the presence of (DHQD)₂AQN (10 mol %) and molecular sieves (4Å) provided the desired methyl ester **3a** in 82% ee at 40% reaction conversion, indicating that the kinetic resolution proceeded with a selectivity factor (*s*) of 16 (entry 1, Table 1). Following this promising lead, we subsequently found that the enantioselectivity of the kinetic resolution can be dramatically improved by carrying out the (DHQD)₂AQN-catalyzed alcoholysis at low temperature. At -60 °C the enantioselectivity of the kinetic resolution was found to reach a level (*s* = 79, entry 2, Table 1) comparable to that of an efficient enzyme-catalyzed kinetic resolution.

-7-

Table 1 Kinetic Resolution of UNCA **2a** with Cinchona Alkaloids^a

Entry	Catalyst	T/°C	Conv/% ^b	ee of 3a / % ^{c,d}	<i>s</i> ^e
1	A	25	42	80	16
2	A	-60	50	92	79
3	B	-60	45	91	47
4	C	-60	44	86	27

^a The reaction was performed with **2a** (0.1 mmol) in ether (7.0 mL). ^b Determined by GC analysis, see Supporting Information. ^c Determined by HPLC analysis, see Supporting Information. ^d The absolute configuration of **3a** was determined by comparison of its sign of optical rotation with the literature value; see Supporting Information. ^e The selectivity factor *s* was calculated using the equation $s = k_R/k_S = [\ln(1 - C(1 + ee))/\ln(1 - C(1 - ee))]$, where *ee* is the percent enantiomeric excess of the product (**3a**) and *C* is the conversion.

Catalyst A = (DHQD)₂AQN

Catalyst B = DHQD-PHN

Catalyst C = Quinidine

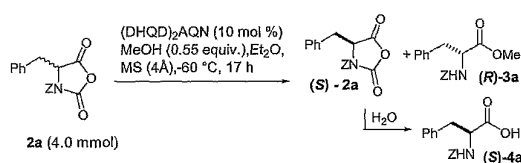
A variety of natural and modified cinchona alkaloids were screened for their abilities to mediate the kinetic resolution of **2a** via alcoholysis. The results are summarized in Table 1. While (DHQD)₂AQN, a modified bisquinchona alkaloid, stands as the most effective in our catalyst screening, a modified monochinchona alkaloid, DHQD-PHN, is also found to be a highly effective catalyst (entry 3, Table 1). Particularly notable, however, is the finding that an excellent enantioselectivity could be achieved with quinidine, a natural cinchona alkaloid (entry 4, Table 1). Interestingly, under the same condition, reactions with other

-8-

closely related chiral and achiral amines, including (DHQD)₂PYR, (DHQD)₂PHAL, DHQD-MEQ, DHQD-CLB and quinuclidine, gave only minuscule conversions (1-4 %).

The practical features of the kinetic resolution were demonstrated in a preparative scale resolution of 2a (4.0 mmol). The modified cinchona alkaloid-catalyzed alcoholysis of 2a proceeded cleanly to allow the isolation of both ester 3a and acid 4a in nearly quantitative yields and the quantitative recovery of the catalyst in pure form using a simple extractive procedure (Table 2). The recovered catalyst can be used directly for another preparative-scale resolution of 2a, showing no detectable deterioration in catalytic activity and selectivity (Table 2).

Table 2 Preparative Scale Kinetic Resolution of 2a with Recycled (DHQD)₂AQN



Cycle	Conv ^a	ee ^b (yield ^c) / %		s
		3a	4a	
1	51	93 (48)	97 (48)	114
2	52	91 (49)	98 (47)	97

^a The conversion, calculated using the equation: C = 100 X ee_{2a} / (ee_{3a} + ee_{2a}), is consistent with that determined experimentally, see supporting information

^b For ee analysis and absolute configuration determination, see Supporting Information. ^c Isolated yield.

10

The scope of the reaction was found to be highly general. Clean kinetic resolutions of extraordinarily high enantioselectivities were attainable with an extensive range of UNCAs (Table 3). Following the same extractive procedure used for the isolation of 3a and

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-9-

4a, the optically active α -amino esters 3 and amino acids 4 derived from kinetic resolutions of racemic 2 were routinely obtained in a combined yield of greater than 90%. Both α -alkyl- and aryl- substituted UNCAs were resolved with exceptional enantioselectivities. The presence of heteroatoms and heterocycle in the substrates has no negative effect on the efficiency of the kinetic resolution. Even with a substrate bearing a α -branched alkyl side chain, the resolution can be accomplished with a synthetically useful enantioselectivity at 0 °C (entry 8, Table 3). Furthermore, the reaction is remarkably tolerant of structural variations of the protecting group, thus permitting the efficient syntheses of CBz-, Alloc-, Boc-, and even the base-sensitive Fmoc-protected amino acids and esters in high optical purity and excellent yields. Among all the cases examined, (R)-3 and (S)-4 were obtained consistently from the (DHQD)₂AQN-catalyzed kinetic resolution of racemic-2 (a-c, e, g-m).

Table 3 Kinetic Resolution of UNCA (2)
via Modified Cinchona Alkaloids-Catalyzed Alcoholysis.^a

entry	UNCA 2		temp (°C)	Time (h)	conv (%)	ee ^b (yield)% ^c		s
	R	P				4	3	
1	a PhCH ₂ ^d	Z	-60	17	51	97 (48)	93 (48)	114
2	b 4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	31	50	92 (42)	92 (48)	79
3	c 4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-60	18	52	97(43)	88 (52)	59
4	d 4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	45	53	97 ^g (39)	87 ^g (51)	66
5	e 2-thienylmethyl	Z	-78	37	50	94 (47) ^h	94 (49) ^h	115
6	f CH ₃ (CH ₂) ₅	Z	-60	72	51	94 ^g (42)	91 ^g (49)	78
7	g BnOCH ₂	Z	-78	22	51	91 (44)	89 (49)	58
8	h (CH ₃) ₂ CH ^e	Z	0	16	59	96 (40)	67 (58)	19
9	i Ph ^f	Z	-78	85	46	84 (46)	97 (45)	170
10	j 4-MeO-C ₆ H ₄ ^f	Z	-78	25	56	95 (43) ^h	74 (56) ^h	23
11	k PhCH ₂	Fmoc	-78	46	51	96 (47)	92 (50)	93
12	l PhCH ₂	Boc	-40	15	59	98 (41)	67 (56)	22
13	m PhCH ₂	Alloc	-60	15	50	91 (45)	91 (45)	67
14	n PhCH ₂ CH ₂	Alloc	-60	36	54	96 ^g (41)	81 ^g (53)	35

^a Unless otherwise noted, the reaction was performed by treatment of **2** (0.1 mmol) with (DHQD)₂AGN (10 mol%) and methanol (0.52 - 1.0 eq.) in ether (7.0 mL). ^b For details of ee analysis and absolute configuration determination for **3** and **4**, see Supporting Information. ^c Unless otherwise noted, isolated yield using an extractive procedure. ^d The reaction was performed with 4.0 mmol of **2a**. ^e The reaction was catalyzed by DHQD-PHN (20 mol %). ^f 0.55 eq of ethanol was used. ^g The absolute configuration was not determined. ^h isolated yield using a chromatographic purification.

Importantly, our results indicate that we have discovered a practical method for the preparation of optically pure chiral α -amino acids. Moreover, we believe our method compares favorably to other catalytic methods for chiral amino acid synthesis. See Corey,

- 5 E. J. et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5347-5350; Corey, E. J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415; Ooi, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5228-5229; Ooi, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6519-6520; O'Donnell, M. J. et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8775-8778; Porter, J. R. et al. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 2657-2658; Krueger,

C. A. et al. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4284-4285; Sigman, M. S. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 5315-5316; Sigman, M. S. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4901-4902; Ishtani, H. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 3186-3188; Corey, E. J. et al. Org. Lett. 1999, 1, 157-160; Burk, M. J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 657-663; Ferratis, D. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4548-4549; and Fang, X. et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 4844-4849. Further, our method generates amino acids protected with a group that is commonly used in peptide synthesis, i.e., the so-called Z or Cbz group. Other catalytic methods developed for the preparation of optically active α -amino acids often require special protecting groups that must ultimately be converted to a more suitable protecting group, such as Cbz. Finally, the asymmetric catalyst, e.g., (DHQD)₂AQN, can be recycled via simple acid washing and extraction.

In sum, we have discovered the first effective and general nonenzymatic catalytic method for the asymmetric synthesis of α -amino acids via a kinetic resolution strategy. With its extraordinary enantioselectivity and generality, the kinetic resolution of UNCA (2) via asymmetric alcoholysis catalyzed by cinchona alkaloids provides a highly enantioselective and reliable catalytic method for the preparation of optically active amino acid derivatives that are suitably protected for direct further synthetic elaborations. The reaction utilizes readily accessible substrates, cheap reagents, commercially available as well as fully recyclable catalysts, and simple experimental protocols involving no chromatography.

Definitions

For convenience, certain terms employed in the specification, examples, and appended claims are collected here.

The term "nucleophile" is recognized in the art, and as used herein means a chemical moiety having a reactive pair of electrons. Examples of nucleophiles include uncharged compounds such as water, amines, mercaptans and alcohols, and charged moieties such as alkoxides, thiolates, carbanions, and a variety of organic and inorganic anions. Illustrative anionic nucleophiles include simple anions such as hydroxide, azide, cyanide, thiocyanate, acetate, formate or chloroformate, and bisulfite. Organometallic reagents such as organocuprates, organozincs, organolithiums, Grignard reagents, enolates, acetylides, and

-12-

the like may, under appropriate reaction conditions, be suitable nucleophiles. Hydride may also be a suitable nucleophile when reduction of the substrate is desired.

The term "electrophile" is art-recognized and refers to chemical moieties which can accept a pair of electrons from a nucleophile as defined above. Electrophiles useful in the method of the present invention include cyclic compounds such as epoxides, aziridines, episulfides, cyclic sulfates, carbonates, lactones, lactams and the like. Non-cyclic electrophiles include sulfates, sulfonates (e.g. tosylates), chlorides, bromides, iodides, and the like

The terms "electrophilic atom", "electrophilic center" and "reactive center" as used herein refer to the atom of the substrate that is attacked by, and forms a new bond to, the nucleophile. In most (but not all) cases, this will also be the atom from which the leaving group departs.

The term "electron-withdrawing group" is recognized in the art and as used herein means a functionality which draws electrons to itself more than a hydrogen atom would at the same position. Exemplary electron-withdrawing groups include nitro, ketone, aldehyde, sulfonyl, trifluoromethyl, -CN, chloride, and the like. The term "electron-donating group", as used herein, means a functionality which draws electrons to itself less than a hydrogen atom would at the same position. Exemplary electron-donating groups include amino, methoxy, and the like.

The terms "Lewis base" and "Lewis basic" are recognized in the art, and refer to a chemical moiety capable of donating a pair of electrons under certain reaction conditions. Examples of Lewis basic moieties include uncharged compounds such as alcohols, thiols, olefins, and amines, and charged moieties such as alkoxides, thiolates, carbanions, and a variety of other organic anions.

The terms "Lewis acid" and "Lewis acidic" are art-recognized and refer to chemical moieties which can accept a pair of electrons from a Lewis base.

The term "meso compound" is recognized in the art and means a chemical compound which has at least two chiral centers but is achiral due to an internal plane, or point, of symmetry.

The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. A "prochiral molecule" is an achiral molecule which has the potential to be converted to a chiral molecule in a particular process.

The term "stereoisomers" refers to compounds which have identical chemical constitution, but differ with regard to the arrangement of their atoms or groups in space. In particular, the term "enantiomers" refers to two stereoisomers of a compound which are non-superimposable mirror images of one another. The term "diastereomers", on the other hand, refers to the relationship between a pair of stereoisomers that comprise two or more asymmetric centers and are not mirror images of one another.

Furthermore, a "stereoselective process" is one which produces a particular stereoisomer of a reaction product in preference to other possible stereoisomers of that product. An "enantioselective process" is one which favors production of one of the two possible enantiomers of a reaction product. The subject method is said to produce a "stereoselectively-enriched" product (e.g., enantioselectively-enriched or diastereoselectively-enriched) when the yield of a particular stereoisomer of the product is greater by a statistically significant amount relative to the yield of that stereoisomer resulting from the same reaction run in the absence of a chiral catalyst. For example, an enantioselective reaction catalyzed by one of the subject chiral catalysts will yield an e.e. for a particular enantiomer that is larger than the e.e. of the reaction lacking the chiral catalyst.

The term "regioisomers" refers to compounds which have the same molecular formula but differ in the connectivity of the atoms. Accordingly, a "regioselective process" is one which favors the production of a particular regioisomer over others, e.g., the reaction produces a statistically significant preponderance of a certain regioisomer.

The term "reaction product" means a compound which results from the reaction of a nucleophile and a substrate. In general, the term "reaction product" will be used herein to refer to a stable, isolable compound, and not to unstable intermediates or transition states.

The term "substrate" is intended to mean a chemical compound which can react with a nucleophile, or with a ring-expansion reagent, according to the present invention, to yield at least one product having a stereogenic center.

The term "catalytic amount" is recognized in the art and means a substoichiometric amount relative to a reactant. As used herein, a catalytic amount means from 0.0001 to 90 mole percent relative to a reactant, more preferably from 0.001 to 50 mole percent, still more preferably from 0.01 to 10 mole percent, and even more preferably from 0.1 to 5 mole percent relative to a reactant.

As discussed more fully below, the reactions contemplated in the present invention include reactions which are enantioselective, diastereoselective, and/or regioselective. An enantioselective reaction is a reaction which converts an achiral reactant to a chiral product enriched in one enantiomer. Enantioselectivity is generally quantified as "enantiomeric excess" (ee) defined as follows:

% enantiomeric excess (ee) A = (% enantiomer A) - (% enantiomer B)

where A and B are the enantiomers formed. Additional terms that are used in conjunction with enantioselectivity include "optical purity" or "optical activity". An enantioselective reaction yields a product with an e.e. greater than zero. Preferred enantioselective reactions yield a product with an e.e. greater than 20%, more preferably greater than 50%, even more preferably greater than 70%, and most preferably greater than 80%.

A diastereoselective reaction converts a chiral reactant (which may be racemic or enantiomerically pure) to a product enriched in one diastereomer. If the chiral reactant is racemic, in the presence of a chiral non-racemic reagent or catalyst, one reactant enantiomer may react more slowly than the other. This class of reaction is termed a kinetic resolution, wherein the reactant enantiomers are resolved by differential reaction rate to yield both enantiomerically-enriched product and enantiomerically-enriched unreacted substrate.

Kinetic resolution is usually achieved by the use of sufficient reagent to react with only one reactant enantiomer (i.e. one-half mole of reagent per mole of racemic substrate). Examples of catalytic reactions which have been used for kinetic resolution of racemic reactants include the Sharpless epoxidation and the Noyori hydrogenation.

A regioselective reaction is a reaction which occurs preferentially at one reactive center rather than another non-identical reactive center. For example, a regioselective reaction of an unsymmetrically substituted epoxide substrate would involve preferential reaction at one of the two epoxide ring carbons.

5 The term "non-racemic" with respect to the chiral catalyst, means a preparation of catalyst having greater than 50% of a given enantiomer, more preferably at least 75%. "Substantially non-racemic" refers to preparations of the catalyst which have greater than 90% ee for a given enantiomer of the catalyst, more preferably greater than 95% ee.

The term "alkyl" refers to the radical of saturated aliphatic groups, including
10 straight-chain alkyl groups, branched-chain alkyl groups, cycloalkyl (alicyclic) groups, alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. In preferred embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has 30 or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₁-C₃₀ for straight chain, C₃-C₃₀ for branched chain), and more preferably 20 or fewer. Likewise, preferred cycloalkyls have from 4-10 carbon atoms in their ring
15 structure, and more preferably have 5, 6 or 7 carbons in the ring structure.

Moreover, the term alkyl as used throughout the specification and claims is intended to include both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, a halogen, a hydroxyl,
20 a carbonyl, an alkoxy, and ester, a phosphoryl, an amine, an amide, an imine, a thiol, a thioether, a thioester, a sulfonyl, an amino, a nitro, or an organometallic moiety. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. For instance, the substituents of a substituted alkyl may include substituted and unsubstituted forms of amines, imines, amides,
25 phosphoryls (including phosphonates and phosphines), sulfonyls (including sulfates and sulfonates), and silyl groups, as well as ethers, thioethers, selenoethers, carbonyls (including ketones, aldehydes, carboxylates, and esters), -CF₃, -CN and the like. Exemplary substituted alkyls are described below. Cycloalkyls can be further substituted with alkyls, alkenyls, alkoxy, thioalkyls, aminoalkyls, carbonyl-substituted alkyls, CF₃, CN, and the
30 like.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

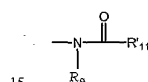
-16-

The terms "alkenyl" and "alkynyl" refer to unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one double or triple carbon-carbon bond, respectively.

Unless the number of carbons is otherwise specified, "lower alkyl" as used herein means an alkyl group, as defined above, but having from one to ten carbons, more preferably from one to six carbon atoms in its backbone structure. Likewise, "lower alkenyl" and "lower alkynyl" have similar chain lengths.

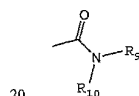
As used herein, the term "amino" means -NH_2 ; the term "nitro" means -NO_2 ; the term "halogen" designates -F , -Cl , -Br or -I ; the term "thiol" means -SH ; the term "hydroxyl" means -OH ; the term "sulfonyl" means $\text{-SO}_2\text{-}$; and the term "organometallic" refers to a metallic atom (such as mercury, zinc, lead, magnesium or lithium) or a metalloid (such as silicon, arsenic or selenium) which is bonded directly to a carbon atom, such as a diphenylmethylsilyl group.

an be represented by the general formula:



wherein R_9 is as defined above, and R'_{11} represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl or $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-R}_8$, where m and R_8 are as defined above.

The term "amido" is art recognized as an amino-substituted carbonyl and includes a moiety that can be represented by the general formula:



wherein R_9 , R_{10} are as defined above. Preferred embodiments of the amide will not include imides which may be unstable.

The term "alkylthio" refers to an alkyl group, as defined above, having a sulfur radical attached thereto. In preferred embodiments, the "alkylthio" moiety is represented by

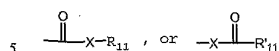
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-17-

one of -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, and -S-(CH₂)_m-R₈, wherein m and R₈ are defined above. Representative alkylthio groups include methylthio, ethyl thio, and the like.

The term "carbonyl" is art recognized and includes such moieties as can be represented by the general formula:



wherein X is a bond or represents an oxygen or a sulfur, and R₁₁ represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl, -(CH₂)_m-R₈ or a pharmaceutically acceptable salt, R'₁₁ represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl or -(CH₂)_m-R₈, where m and R₈ are as defined above.

Where X is an oxygen and R₁₁ or R'₁₁ is not hydrogen, the formula represents an "ester".

Where X is an oxygen, and R₁₁ is as defined above, the moiety is referred to herein as a carboxyl group, and particularly when R₁₁ is a hydrogen, the formula represents a "carboxylic acid". Where X is an oxygen, and R'₁₁ is hydrogen, the formula represents a "formate". In general, where the oxygen atom of the above formula is replaced by sulfur, the formula represents a "thiolcarbonyl" group. Where X is a sulfur and R₁₁ or R'₁₁ is not hydrogen, the formula represents a "thiolester." Where X is a sulfur and R₁₁ is hydrogen, the formula represents a "thiolcarboxylic acid." Where X is a sulfur and R'₁₁ is hydrogen, the formula represents a "thiolformate." On the other hand, where X is a bond, and R₁₁ is not hydrogen, the above formula represents a "ketone" group. Where X is a bond, and R₁₁ is hydrogen, the above formula represents an "aldehyde" group.

The terms "alkoxyl" or "alkoxy" as used herein refers to an alkyl group, as defined above, having an oxygen radical attached thereto. Representative alkoxyl groups include methoxy, ethoxy, propyloxy, tert-butoxy and the like. An "ether" is two hydrocarbons covalently linked by an oxygen. Accordingly, the substituent of an alkyl that renders that alkyl an ether is or resembles an alkoxyl, such as can be represented by one of -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-(CH₂)_m-R₈, where m and R₈ are described above.

The term "sulfonate" is art recognized and includes a moiety that can be represented by the general formula:

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-18-



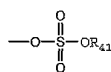
in which R₄₁ is an electron pair, hydrogen, alkyl, cycloalkyl, or aryl.

The terms triflyl, tosyl, mesyl, and nonaflyl are art-recognized and refer to trifluoromethanesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl, and

- 5 nonafluorobutanesulfonyl groups, respectively. The terms triflate, tosylate, mesylate, and nonaflate are art-recognized and refer to trifluoromethanesulfonate ester, p-toluenesulfonate ester, methanesulfonate ester, and nonafluorobutanesulfonate ester functional groups and molecules that contain said groups, respectively.

- The abbreviations Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms represent methyl, ethyl, phenyl, trifluoromethanesulfonyl, nonafluorobutanesulfonyl, p-toluenesulfonyl and methanesulfonyl, respectively. A more comprehensive list of the abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art appears in the first issue of each volume of the Journal of Organic Chemistry; this list is typically presented in a table entitled Standard List of Abbreviations. The abbreviations contained in said list, and all abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art are hereby incorporated by reference.

The term "sulfate" is art recognized and includes a moiety that can be represented by the general formula:



in which R₄₁ is as defined above.

- 20 The term "sulfonylamino" is art recognized and includes a moiety that can be represented by the general formula:



The term "sulfamoyl" is art-recognized and includes a moiety that can be represented by the general formula:

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-19-



The term "sulfonyl", as used herein, refers to a moiety that can be represented by the general formula:



- 5 in which R₄₄ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, or heteroaryl.

The term "sulfoxido" as used herein, refers to a moiety that can be represented by the general formula:



- 10 in which R₄₄ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aralkyl, or aryl.

A "selenoalkyl" refers to an alkyl group having a substituted seleno group attached thereto. Exemplary "selenoethers" which may be substituted on the alkyl are selected from one of -Se-alkyl, -Se-alkenyl, -Se-alkynyl, and -Se-(CH₂)_m-R₇, m and R₇ being defined

- 15 above.

Analogous substitutions can be made to alkenyl and alkynyl groups to produce, for example, alkenylamines, alkynylamines, alkenylamides, alkynylamides, alkenylimines, alkynylimines, thioalkenyls, thioalkynyls, carbonyl-substituted alkenyls or alkynyls, alkenoxyls, alkynoxyls, metalloalkenyls and metalloalkynyls.

- 20 The term "aryl" as used herein includes 4-, 5-, 6- and 7-membered single-ring aromatic groups which may include from zero to four heteroatoms, for example, benzene, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyridazine and pyrimidine, and the like. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycle". The aromatic ring can be
25 substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for

-20-

example, halogens, alkyls, alkenyls, alkynyls, hydroxyl, amino, nitro, thiol amines, imines, amides, phosphonates, phosphines, carbonyls, carboxyls, silyls, ethers, thioethers, sulfonyls, selenoethers, ketones, aldehydes, esters, or $-(CH_2)_m-R_7$, $-CF_3$, $-CN$, or the like.

The terms "heterocycle" or "heterocyclic group" refer to 4 to 10-membered ring structures, more preferably 5 to 7 membered rings, which ring structures include one to four heteroatoms. Heterocyclic groups include pyrrolidine, oxolane, thiolane, imidazole, oxazole, piperidine, piperazine, morpholine. The heterocyclic ring can be substituted at one or more positions with such substituents as described above, as for example, halogens, alkyls, alkenyls, alkynyls, hydroxyl, amino, nitro, thiol, amines, imines, amides, phosphonates, phosphines, carbonyls, carboxyls, silyls, ethers, thioethers, sulfonyls, selenoethers, ketones, aldehydes, esters, or $-(CH_2)_m-R_7$, $-CF_3$, $-CN$, or the like.

The terms "polycycle" or "polycyclic group" refer to two or more cyclic rings (e.g., cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocycles) in which two or more carbons are common to two adjoining rings, e.g., the rings are "fused rings". Rings that are joined through non-adjacent atoms are termed "bridged" rings. Each of the rings of the polycycle can be substituted with such substituents as described above, as for example, halogens, alkyls, alkenyls, alkynyls, hydroxyl, amino, nitro, thiol, amines, imines, amides, phosphonates, phosphines, carbonyls, carboxyls, silyls, ethers, thioethers, sulfonyls, selenoethers, ketones, aldehydes, esters, or $-(CH_2)_m-R_7$, $-CF_3$, $-CN$, or the like.

The term "heteroatom" as used herein means an atom of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorus and selenium.

For purposes of this invention, the chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover. Also for purposes of this invention, the term "hydrocarbon" is contemplated to include all permissible compounds having at least one hydrogen and one carbon atom. In a broad aspect, the permissible hydrocarbons include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, aromatic and nonaromatic organic compounds which can be substituted or unsubstituted.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-21-

The terms *ortho*, *meta* and *para* apply to 1,2-, 1,3- and 1,4-disubstituted benzenes, respectively. For example, the names 1,2-dimethylbenzene and *ortho*-dimethylbenzene are synonymous.

The terms *triflyl*, *tosyl*, *mesyl*, and *nonafllyl* are art-recognized and refer to trifluoromethanesulfonyl, *p*-toluenesulfonyl, methanesulfonyl, and nonafluorobutanesulfonyl groups, respectively. The terms *triflate*, *tosylate*, *mesylate*, and *nonaflate* are art-recognized and refer to trifluoromethanesulfonate ester, *p*-toluenesulfonate ester, methanesulfonate ester, and nonafluorobutanesulfonate ester functional groups and molecules that contain said groups, respectively.

The abbreviations Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, and Ms, represent methyl, ethyl, phenyl, trifluoromethanesulfonyl, nonafluorobutanesulfonyl, *p*-toluenesulfonyl and methanesulfonyl, respectively. A more comprehensive list of the abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art appears in the first issue of each volume of the *Journal of Organic Chemistry*; this list is typically presented in a table entitled Standard List of Abbreviations. The abbreviations contained in said list, and all abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art are hereby incorporated by reference.

The phrase "protecting group" as used herein means temporary substituents which protect a potentially reactive functional group from undesired chemical transformations. Examples of such protecting groups include esters of carboxylic acids, silyl ethers of alcohols, and acetals and ketals of aldehydes and ketones, respectively. The field of protecting group chemistry has been reviewed (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

As used herein, the term "substituted" is contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a broad aspect, the permissible substituents include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, aromatic and nonaromatic substituents of organic compounds. Illustrative substituents include, for example, those described hereinabove. The permissible substituents can be one or more and the same or different for appropriate organic compounds. For purposes of this invention, the heteroatoms such as nitrogen may have hydrogen substituents and/or any permissible substituents of organic compounds described herein which satisfy the valencies

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-22-

of the heteroatoms. This invention is not intended to be limited in any manner by the permissible substituents of organic compounds.

Catalysts of the Invention

The catalysts employed in the subject methods are non-racemic chiral tertiary amines, phosphines and arsines which present an asymmetric environment, causing differentiation between the two enantiomers or diastereomers of the substrate mixture, i.e., the chiral non-racemic catalyst preferentially reacts with one enantiomer or diastereomer of the substrate mixture. In preferred embodiments, catalysts employed in the subject methods are non-racemic chiral tertiary amines, e.g., cinchona alkaloids. In general, catalysts useful in the methods of the present invention can be characterized in terms of a number of features. For instance, in preferred embodiments, the catalysts comprise asymmetric bicyclic or polycyclic scaffolds incorporating a tertiary amine moiety which provide a rigid or semi-rigid environment near the amine nitrogen. This feature, through imposition of structural rigidity on the amine nitrogen in proximity to one or more asymmetric centers present in the scaffold, contributes to the creation of a meaningful difference in the energies of the corresponding diastereomeric transition states for the overall transformation. Furthermore, the choice of substituents on the tertiary amine may also effect catalyst reactivity; in general, bulkier substituents are found to provide higher catalyst turnover numbers.

A preferred embodiment for each of the embodiments described above provides a catalyst having a molecular weight less than 2,000 g/mol, more preferably less than 1,000 g/mol, and even more preferably less than 500 g/mol. Additionally, the substituents on the catalyst can be selected to influence the solubility of the catalyst in a particular solvent system. Figures 2 and 3 depict preferred embodiments of tertiary amine catalysts used in the methods of the present invention.

As mentioned briefly above, the choice of catalyst substituents can also effect the electronic properties of the catalyst. Substitution of the catalyst with electron-rich (electron-donating) moieties (including, for example, alkoxy or amino groups) may increase the electron density of the catalyst at the tertiary amine nitrogen, rendering it a stronger Bronsted and/or Lewis base. Conversely, substitution of the catalyst with electron-poor

-23-

moieties (for example, chloro or trifluoromethyl groups) can result in lower electron density of the catalyst at the tertiary amine nitrogen, rendering it a weaker Bronsted and/or Lewis base. To summarize this consideration, the electron density of the catalyst can be important because the electron density at the tertiary amine nitrogen will influence the Lewis basicity of the nitrogen and its nucleophilicity. Choice of appropriate substituents thus makes possible the "tuning" of the reaction rate and the stereoselectivity of the reaction.

Methods of the Invention -- Catalyzed Reactions

One aspect of the present invention provides a method for the kinetic resolution of racemic or diastereomeric mixtures of a substrate, yielding a single enantiomer or diastereomer, respectively, of the product or unreacted substrate or both. The critical elements of the method are: a non-racemic chiral tertiary-amine-containing catalyst; a racemic or diastereomeric mixture of a chiral substrate, e.g., a cyclic carbonate or cyclic carbamate; and a nucleophile, e.g., an alcohol or thiol. An advantage of this invention is that enantiomerically or diastereomerically enriched substrates, products or both can be prepared from racemic or diastereomeric mixtures of substrates.

In certain embodiments, the methods of the present invention achieve dynamic kinetic resolution of a racemic or diastereomeric mixture of a substrate, i.e., a kinetic resolution wherein the yield of the resolved enantiomer or diastereomer, respectively, exceeds the amount present in the original mixture due to the in situ equilibration of the enantiomers or diastereomers under the reaction conditions prior to the resolution step. An advantage of the dynamic kinetic resolution methods is that yield losses associated with the presence of an undesired enantiomer or diastereomer can be substantially reduced or eliminated altogether. Preferred embodiments of the present invention relate to methods for achieving the kinetic resolution of racemic and diastereomeric mixtures of derivatives of α - and β -amino, hydroxy, and thio carboxylic acids.

In general, the invention features a stereoselective ring opening process which comprises combining a nucleophile, e.g., an alcohol, thiol or amine, a racemic or diastereomeric mixture of a chiral cyclic substrate, e.g., prepared from an α - or β -heteroatom-substituted carboxylic acid, and a catalytic amount of non-racemic chiral tertiary-amine-containing catalyst. The cyclic substrate will include the carboxylate carbon

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-24-

of the precursor α - or β -heteroatom-substituted carboxylic acid, which carboxylate carbon is susceptible to tandem attack by the tertiary-amine-containing catalyst and nucleophile. The combination is maintained under conditions appropriate for the chiral tertiary-amine-containing catalyst to catalyze the kinetic resolution of the racemic or diastereomeric mixture of the substrate. The methods can also be applied to dynamic kinetic resolutions, e.g., wherein the yield of the enantiomerically pure product from a kinetic resolution of a racemic substrate exceeds 50% due to in situ equilibration of the enantiomers of the substrate prior to attack of the catalyst at said carboxylate carbon. Dynamic kinetic resolution methods are preferred.

10 In the non-dynamic kinetic resolution methods, as applied to a racemic substrate, one enantiomer can be recovered as unreacted substrate while the other is transformed to the desired product. Of course, one of ordinary skill in the art will recognize that the desired product of a kinetic resolution can be the enantiomer or diastereomer that reacts, the enantiomer or diastereomer that does not react, or both. One significant advantage of the methods of the present invention is the ability to use inexpensive racemic or diastereomeric mixtures of the starting materials, rather than expensive, enantiomerically or diastereomerically pure starting compounds.

20 The processes of this invention can provide optically active products with very high stereoselectivity, e.g., enantioselectivity or diastereoselectivity. In preferred embodiments of the subject kinetic resolutions, the enantiomeric excess of the unreacted substrate or product or both is preferably greater than 50%, more preferably greater than 75% and most preferably greater than 90%. The processes of this invention can also be carried out under reaction conditions suitable for commercial use, and typically proceed at reaction rates suitable for large-scale operations.

25 Further, the chiral products made available by the kinetic resolution methods of this invention can undergo further reaction(s) to afford desired derivatives thereof. Such permissible derivatization reactions can be carried out in accordance with conventional procedures known in the art. For example, potential derivatization reactions include esterification, N-alkylation of amides, and the like. The invention expressly contemplates the preparation of end-products and synthetic intermediates which are useful for the

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-25-

preparation or development of both of pharmaceuticals, e.g., cardiovascular drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, central nervous system agents, and antihistaminics.

In certain embodiments, the present invention relates to a method of performing a kinetic resolution of a racemic mixture or a diastereomeric mixture of a chiral substrate, comprising the step of combining a racemic mixture or a diastereomeric mixture of a chiral substrate with a nucleophile, in the presence of a chiral non-racemic catalyst, wherein said chiral non-racemic catalyst catalyzes the addition of said nucleophile to said chiral substrate to give a chiral product or unreacted chiral substrate or both enriched in one enantiomer or diastereomer.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said kinetic resolution is dynamic.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine, phosphine or arsine.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said substrate comprises a single asymmetric carbon.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-26-

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine, phosphine or arsine; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.

5 In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.

10 In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; 15 said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.

20 In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.

In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.

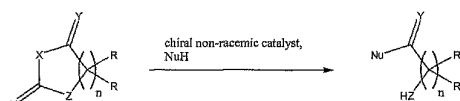
25 In certain embodiments, the present invention relates to the aforementioned method of performing a kinetic resolution, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.

In certain embodiments, the present invention relates to a method of kinetic resolution represented by Scheme 1:

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-27-



Scheme 1

wherein

X represents NR', O, or S;

Y represents independently for each occurrence O or S;

5 Z represents NR', O, or S;

R represents independently for each occurrence hydrogen, or optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl;

R' represents independently for each occurrence R, formyl, acyl, sulfonyl, -CO₂R, or -C(O)NR₂;

10 the substrate and the product are chiral;

NuH represents water, an alcohol, a thiol, an amine, a β-keto ester, a malonate, or the conjugate base of any of them;

chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine, phosphine, or arsine;

15 n is 1 or 2; and

when said method is completed or interrupted, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the unreacted substrate is greater than that of the substrate prior to the kinetic resolution, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the product is greater than zero, or both.

20 In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein Y is O.

25 In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein NuH represents an alcohol, a thiol, or an amine.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-28-

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein NuH represents an alcohol.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; and Y is O.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; and NuH represents an alcohol, a thiol, or an amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; and NuH represents an alcohol.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR,

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-29-

(DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; NuH represents an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; NuH represents an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein X is O; Y is O; NuH represents an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.

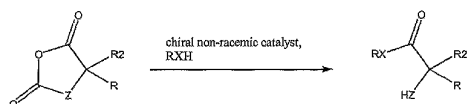
In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 1 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.

In certain embodiments, the present invention relates to a method of kinetic resolution represented by Scheme 2:

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-30-



Scheme 2

wherein

X represents NR', O, or S;

Z represents NR', O, or S;

5 R and R2 represent independently for each occurrence hydrogen, or optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl; provided that R and R2 are not the same;

R' represents independently for each occurrence R, formyl, acyl, sulfonyl, -CO₂R, or -C(O)NR₂;

10 chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine, phosphine, or arsine; and

when said method is completed or interrupted, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the unreacted substrate is greater than that of the substrate prior to the kinetic resolution, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the product is

15 greater than zero, or both.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein X represents O.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein Z represents NR' or O.

20 In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic

25 catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-
5 AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein X represents O; and Z represents NR' or O.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is
10 represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents NR' or O; and said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein X represents O; Z
15 represents NR' or O; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents NR' or O; and said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB,
20 DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.

25 In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.

In certain embodiments, the kinetic resolution method of the present invention is represented by Scheme 2 and the attendant definitions, wherein the enantiomeric or
30 diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-32-

Nucleophiles

Nucleophiles useful in the present invention may be determined by the skilled artisan according to several criteria. In general, a suitable nucleophile will have one or more of the following properties: 1) It will be capable of reaction with the substrate at the desired electrophilic site; 2) It will yield a useful product upon reaction with the substrate; 3) It will not react with the substrate at functionalities other than the desired electrophilic site; 4) It will react with the substrate at least partly through a mechanism catalyzed by the chiral catalyst; 5) It will not substantially undergo further undesired reaction after reacting with the substrate in the desired sense; and 6) It will not substantially react with or degrade the catalyst. It will be understood that while undesirable side reactions (such as catalyst degradation) may occur, the rates of such reactions can be rendered slow -- through the selection of appropriate reactants and conditions -- in comparison with the rate of the desired reaction(s).

Nucleophiles which satisfy the above criteria can be chosen for each substrate and will vary according to the substrate structure and the desired product. Routine experimentation may be necessary to determine the preferred nucleophile for a given transformation. For example, if a nitrogen-containing nucleophile is desired, it may be selected from ammonia, phthalimide, hydrazine, an amine or the like. Similarly, oxygen nucleophiles such as water, hydroxide, alcohols, alkoxides, siloxanes, carboxylates, or peroxides may be used to introduce oxygen; and mercaptans, thiolates, bisulfite, thiocyanate and the like may be used to introduce a sulfur-containing moiety. Additional nucleophiles will be apparent to those of ordinary skill in the art.

For anionic nucleophiles, the counterion can be any of a variety of conventional cations, including alkali metal cations, alkaline earth cations, and ammonium cations.

In certain embodiments, the nucleophile may be part of the substrate, thus resulting in an intramolecular reaction.

Substrates

As discussed above, a wide variety of racemic and diastereomeric mixtures serve as substrates in the methods of the present invention. The choice of substrate will depend on factors such as the nucleophile to be employed and the desired product, and an appropriate

WO 02/10096

PCT/US01/23953

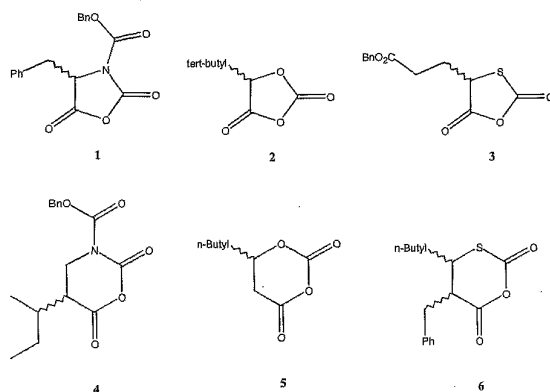
-33-

substrate will be apparent to the skilled artisan. It will be understood that the substrate preferably will not contain any functionalities that interfere with kinetic resolution of the present invention. In general, an appropriate substrate will contain at least one reactive electrophilic moiety at which a nucleophile may attack with the assistance of the catalyst.

- 5 The catalyzed, stereoselective transformation of one enantiomer of a racemic mixture, or one diastereomer of a distereomeric mixture, is the basis of the kinetic resolutions of the present invention.

Most of the substrates contemplated for use in the methods of the present invention contain at least one ring having three to seven atoms. Small rings are frequently strained, enhancing their reactivity. However, in some embodiments a cyclic substrate may not be strained, and may have a larger electrophilic ring.

10 Examples of suitable cyclic substrates in the subject methods include compounds 1-6, depicted below. In certain embodiments, the substrate will be a racemic mixture. In certain embodiments, the substrate will be a mixture of diastereomers.



15

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-34-

Reaction Conditions

The asymmetric reactions of the present invention may be performed under a wide range of conditions, though it will be understood that the solvents and temperature ranges recited herein are not limitative and only correspond to a preferred mode of the process of the invention.

5 In general, it will be desirable that reactions are run using mild conditions that will not adversely effect the substrate, the catalyst, or the product. For example, the reaction temperature influences the speed of the reaction, as well as the stability of the reactants, products, and catalyst. The reactions will usually be run at temperatures in the range of -78 °C to 100 °C, more preferably in the range -20 °C to 50 °C and still more preferably in the range -20 °C to 25 °C.

In general, the asymmetric synthesis reactions of the present invention are carried out in a liquid reaction medium. The reactions may be run without addition of solvent, e.g., where the nucleophile is a liquid. Alternatively, the reactions may be run in an inert solvent, preferably one in which the reaction ingredients, including the catalyst, are substantially soluble. Suitable solvents include ethers such as diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diglyme, t-butyl methyl ether, tetrahydrofuran and the like; halogenated solvents such as chloroform, dichloromethane, dichloroethane, chlorobenzene, and the like; aliphatic or aromatic hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, pentane and the like; esters and ketones such as ethyl acetate, acetone, and 2-butanone; polar aprotic solvents such as acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and the like; or combinations of two or more solvents. Furthermore, in certain embodiments it may be advantageous to employ a solvent that is not inert to the substrate under the conditions employed, e.g., use of ethanol as a solvent when ethanol is the desired nucleophile. In 25 embodiments where water and hydroxide are not preferred nucleophiles, the reactions can be conducted under anhydrous conditions. In certain embodiments, ethereal solvents are preferred. In embodiments where water and hydroxide are preferred nucleophiles, the reactions are run in solvent mixtures comprising an appropriate amount of water and/or hydroxide.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-35-

The invention also contemplates reaction in a biphasic mixture of solvents, in an emulsion or suspension, or reaction in a lipid vesicle or bilayer. In certain embodiments, it may be preferred to perform the catalyzed reactions in the solid phase.

5 In some preferred embodiments, the reaction may be carried out under an atmosphere of a reactive gas. For example, kinetic resolutions with cyanide as nucleophile may be performed under an atmosphere of HCN gas. The partial pressure of the reactive gas may be from 0.1 to 1000 atmospheres, more preferably from 0.5 to 100 atm, and most preferably from about 1 to about 10 atm.

10 In certain embodiments it is preferable to perform the reactions under an inert atmosphere of a gas such as nitrogen or argon.

The asymmetric synthesis methods of the present invention can be conducted in continuous, semi-continuous or batch fashion and may involve a liquid recycle and/or gas recycle operation as desired. The processes of this invention are preferably conducted in batch fashion. Likewise, the manner or order of addition of the reaction ingredients,
15 catalyst and solvent are also not critical and may be accomplished in any conventional fashion.

The reaction can be conducted in a single reaction zone or in a plurality of reaction zones, in series or in parallel or it may be conducted batchwise or continuously in an elongated tubular zone or series of such zones. The materials of construction employed
20 should be inert to the starting materials during the reaction and the fabrication of the equipment should be able to withstand the reaction temperatures and pressures. Means to introduce and/or adjust the quantity of starting materials or ingredients introduced batchwise or continuously into the reaction zone during the course of the reaction can be conveniently utilized in the processes especially to maintain the desired molar ratio of the
25 starting materials. The reaction steps may be effected by the incremental addition of one of the starting materials to the other. Also, the reaction steps can be combined by the joint addition of the starting materials to the optically active metal-ligand complex catalyst. When complete conversion is not desired or not obtainable, the starting materials can be separated from the product and then recycled back into the reaction zone.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-36-

The processes may be conducted in glass lined, stainless steel or similar type reaction equipment. The reaction zone may be fitted with one or more internal and/or external heat exchanger(s) in order to control undue temperature fluctuations, or to prevent any possible "runaway" reaction temperatures.

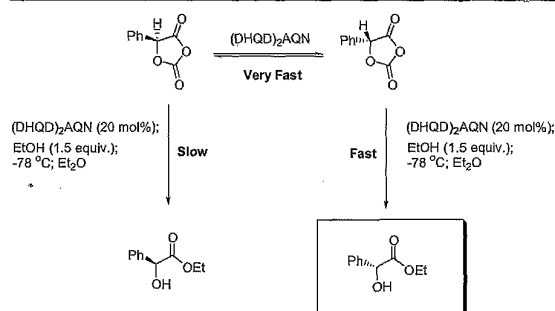
- 5 Furthermore, the chiral catalyst can be immobilized or incorporated into a polymer or other insoluble matrix by, for example, covalently linking it to the polymer or solid support through one or more of its substituents. An immobilized catalyst may be easily recovered after the reaction, for instance, by filtration or centrifugation.

Exemplification

- 10 The invention now being generally described, it will be more readily understood by reference to the following examples that are included merely for purposes of illustration of certain aspects and embodiments of the present invention, and are not intended to limit the invention.

Example 1

- 15 Dynamic Kinetic Resolution of 5-Phenyl-1,3-dioxolane-2,4-dione Using (DHQD)₂AQN



A solution of 5-phenyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (17.8 mg, 0.1 mmol) and (DHQD)₂AQN (18.2 mg, 0.02 mmol) in anhydrous diethyl ether (4 mL) was treated with absolute EtOH (9 μ L) at -78°C. The resulting reaction mixture was stirred for 8 hours at

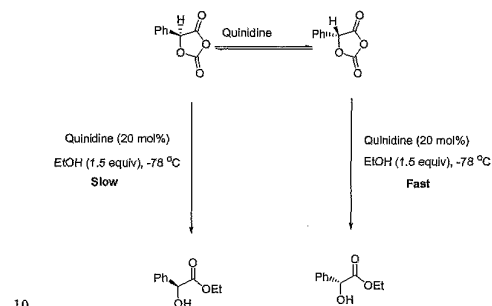
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-37-

this temperature. The reaction was then quenched with HCl (0.2 N, 5 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 2.0 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, Hexane/Ethyl Acetate = 2:1) to afford the mandelic ethyl ester as a colorless oil (12 mg, 67% yield). The enantiomeric excess of the mandelic ethyl ester was determined to be 97% by chiral HPLC analysis.

Example 2

Dynamic Kinetic Resolution of 5-Phenyl-1,3-dioxolane-2,4-dione Using Quinidine

10

A solution of 5-phenyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (17.8 mg, 0.1 mmol) and quinidine (6.5 mg, 0.02 mmol, 97% pure) with 10 mg dry 4 angstrom molecule sieves was treated with EtOH (9 μ L) in one portion at -78°C, then the reaction mixture was stirred for 8 hours at this temperature. The reaction was quenched with a large excess of methanol. The conversion was determined to be 52% by GC. The enantiomeric excess of the product was determined to be 85% via chiral HPLC.

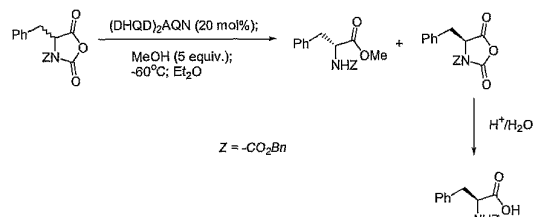
15

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-38-

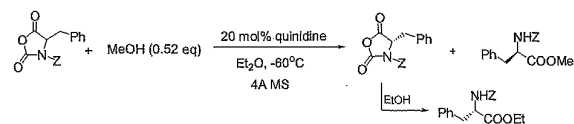
Example 3

Kinetic Resolution of Racemic 5-Benzyl-1-aza-3-oxolane-2,4-dione Using (DHQD)₂AQN

- To a solution of racemic Phenylalanine UNCA (15.3 mg, 0.047 mmol) and
- 5 (DHQD)₂AQN (7.7 mg, 0.009 mmol) in dry diethyl ether (3.5 mL) at -60°C was added dry methanol (0.25 mmol) in one portion. The resulting clear solution was stirred at -60°C for 5.5 hours. The reaction mixture was quenched with HCl (2 N, 2.0 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with ether (2 x 1.0 mL). The combined organic layers were washed with HCl (2 N, 2 x 1.0 mL), followed by NaOH (2 N, 1 x 3.0
- 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give the amino ester as a colorless oil (7.0 mg, 47% yield). The basic aqueous phase was acidified to pH < 3 with concentrated HCl, and extracted with ether (2 x 10 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give the amino acid (5.2 mg, 37% yield). The enantiomeric excess of the amino ester and the amino acid were determined to
- 15 be 93% and 94%, respectively, by HPLC analysis.

Example 4

Kinetic Resolution of Racemic 5-Benzyl-1-aza-3-oxolane-2,4-dione Using Quinidine



WO 02/10096

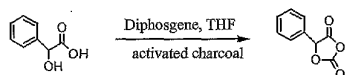
PCT/US01/23953

-39-

To a mixture of UNCA(Phe-Z) (16.3 mg, 0.05 mmol), (+)-quinidine (3.2 mg, 0.01 mmol) and 4Å molecular sieves (10 mg), anhydrous ether (3.5 mL) was added, the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, then cooled to -60 °C and methanol solution in ether (5% v/v), 21.1 µL, 0.026 mmol of methanol) was introduced. The resulting reaction mixture was stirred at -60 °C for 40 h. A small amount of reaction mixture (50 µL) was added to dry ethanol (200 µL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min., then passed through a silica gel plug with ether as the eluent. The solvent was removed under reduced pressure to give a mixture of methyl and ethyl esters for GC (HP-5 column, 200 °C, 4 min., raised to 250 °C at 10 °C/min and 250 °C, 8 min) and chiral HPLC (Daicel chiralpak OJ column, 4:1, Hexanes:IPA, 0.7 mL/min, λ = 220 nm) analysis. The conversion of the starting material was 43.8%, the enantiomeric excess of the product was 85.6%, and the enantiomeric excess of the starting material was 69.2%, as reflected by the ethyl ester. Based on these numbers, the selective factor ($s = k_{fast}/k_{slow}$) was calculated to be larger than 20.

Example 5

General Procedure for the Preparation of Dioxolanediones



Mandelic acid (0.5 g) was dissolved in 5 mL dry THF, and treated with diphosgene (0.8 mL), then added catalytic amount of activated charcoal (about 10 mg). The mixture was stirred at room temperature overnight, and filtered through Celite. The solvent was removed under vacuum to give the product in roughly quantitative yield (>95%).

Example 6

Preparation of α-Amino Acid N-Carboxy Anhydrides (NCAs and UNCAs)

25

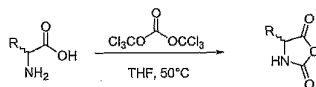
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-40-

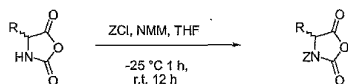
General Procedures

A. NCAs



- To a suspension of the racemic acid (3.0-25.0 mmol) in anhydrous THF (8-40 mL) at 50 °C was added triphosgene (1.0 eq.) in one portion. If a clear solution has not formed within one hour, 1-2 aliquots of triphosgene (0.1 eq/aliquot) were added to the reaction mixture at 45 min intervals. The reaction mixture was stirred at 50 °C for a total of 3 h, after which the insoluble material (if there is any) in the reaction mixture was removed by filtration. The filtrate was poured into hexanes (20-120 mL) and the resulting mixture was stored in a freezer (-20 °C) overnight. The white crystals formed during this time were collected and dried under vacuum to give the desired NCAs, which were used for the next step without further purification.

B. UNCAs



- To a solution of the racemic NCA (1.0-10.0 mmol) in dry THF (5.0-25.0 mL) at -25 °C, alkyl (benzyl, allyl and fluorenylmethyl) chloroformate (1.2-1.3 eq.) was added. A solution of N-methyl-morpholine (NMM) (1.25-1.5 eq.) in THF (1.0-5.0 mL) was introduced dropwise to the reaction mixture over a period of 15 min. The resulting mixture was stirred at -25 °C for 1 h, then allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was cooled to -25 °C and acidified by HCl (4.0 M in Dioxane) until the pH of the mixture is approximately 3. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The precipitation (NMM hydrochloride) was removed by filtration under N₂ atmosphere with the aid of dry Celite 521 (3.0 g) and washed with dry THF (2 x 20 mL). The filtrate was concentrated and the residue was subjected to recrystallization from TBME/THF/hexanes at -20 °C overnight. The white solid was collected and dried under

WO 02/10096

PCT/US01/23953

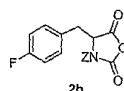
-41-

vacuum to give the desired UNCAs in yields ranging from 47 to 86% (average yield for 14 UNCAs listed in Table 3 is 67%) from racemic amino acid.

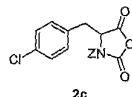
Specific Compounds Prepared



- 5 This product was obtained in 72% yield from the corresponding racemic amino acid.
 m.p. 105-106 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (dd, $J = 14.0$ and 2.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 14.0$ and 5.5 Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 5.5$ and 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 35.06, 60.98, 69.77, 128.22, 128.71, 128.83, 129.10, 129.13, 129.35, 131.92, 134.10, 145.52, 149.18, 165.37.



- This product was obtained 79% yield from the corresponding racemic amino acid.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23-3.30 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.45, 61.09, 70.10, 116.36 (d, $J = 21.2$ Hz), 127.91, 129.01, 129.07, 129.40, 131.30, 134.27, 145.64, 149.41, 161.73 (d, $J = 246$ Hz), 165.50; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1511, 1456 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for $(\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F} + \text{NH}_4)^+$ requires m/z 361.1200, found m/z 361.1212.



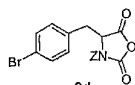
- 20 This product was obtained in 47% yield from the corresponding racemic amino acid.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (dd, $J = 14.3$ and 2.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 14.3$ and 5.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 2.2$ and 5.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, J

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-42-

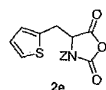
= 8.5 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.37, 60.69, 69.90, 128.79, 128.86, 129.20, 129.34, 130.44, 130.69, 134.01, 134.31, 145.37, 149.17, 165.18; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1493, 1456, 1362, 1264, 1015, 960 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5 + \text{NH}_4^+$) requires m/z 377.0904, found m/z 377.0921.



5

This product was obtained in 77% yield from the corresponding racemic amino acid.

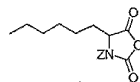
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20-3.26 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.66, 60.87, 70.15, 122.63, 128.99, 129.06, 129.39, 131.21, 132.48, 134.20, 145.59, 149.33, 165.38; IR (CHCl_3) γ 1873, 1809, 1744, 1489, 1456 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{Br} + \text{NH}_4^+$) requires m/z 421.0399, found m/z 421.0386.



2e

This product was obtained in 62% yield from the corresponding racemic amino acid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.52-3.57 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.68-6.69 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 29.43, 60.93, 69.91, 126.29, 127.71, 128.12, 128.73, 128.90, 129.12, 132.83, 134.17, 145.83, 149.10, 165.41; IR (CHCl_3) γ 1874, 1808, 1739, 1519, 1456 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S} + \text{NH}_4^+$) requires m/z 349.0858, found m/z 349.0844.



2f

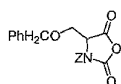
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-43-

This product was obtained in 54% yield from the corresponding racemic amino acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15-1.36 (m, 8H), 1.95-2.18 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 6.7 and 3.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.89, 22.33, 23.01, 28.44, 29.72, 31.22, 59.94, 69.64, 128.39, 128.77, 128.96, 134.02, 146.21, 148.97, 165.88; IR (CHCl₃) γ 2930, 2858, 1871, 1812, 1742, 1498, 1456, 1387, 1304 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₇H₂₁NO₅+NH₄⁺) requires m/z 337.1763, found m/z 337.1758.



2g

This product was obtained in 61% yield from the corresponding racemic amino acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 61.14, 65.47, 69.81, 73.59, 127.87, 128.35, 128.54, 128.78, 128.98, 129.13, 134.20, 136.72, 146.36, 149.10, 164.73; IR (CHCl₃) γ 1876, 1808, 1745, 1496, 1454 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₉H₁₇NO₆+NH₄⁺) requires m/z 373.1400, found m/z 373.1409.



2h

This product was obtained in 84% yield from the corresponding racemic amino acid.

m.p. 79-81 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 4.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.75, 17.92, 29.94, 64.98, 69.96, 128.51, 129.02, 129.04, 129.18, 134.25, 146.50, 149.44, 164.48.



2i

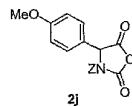
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-44-

This product was obtained in 60% yield from the corresponding racemic amino acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.24-7.46 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 63.38, 69.80, 126.55, 128.30, 128.64, 128.86, 129.52, 130.06, 131.48, 133.71, 146.10, 148.39, 163.73; IR (CHCl₃) γ 1874, 1812, 1746, 1498, 1456, 1354, 1242, 1008 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₇H₁₃NO₅+NH₄⁺) requires m/z 329.1137, found m/z 329.1125.



This product was obtained in 86% yield from the corresponding racemic amino acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.58, 63.20, 69.83, 115.02, 123.65, 128.37, 128.49, 128.78, 128.97, 134.02, 146.43, 148.65, 160.97, 164.46; IR (CHCl₃) γ 1873, 1814, 1749, 1611, 1586, 1515, 1455 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₈H₁₅NO₆+NH₄⁺) requires m/z 359.1243, found m/z 359.1227.



This product was obtained in 73% yield from the corresponding racemic amino acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.00-3.16 (m, 2H), 4.34 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.5 and 3.1 Hz, 1H), 4.72-4.84 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.40-7.40 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.74, 46.47, 60.87, 69.56, 120.16, 120.23, 124.91, 124.98, 127.42, 127.49, 128.18, 128.23, 129.12, 129.34, 131.85, 141.33, 141.39, 142.71, 142.77, 145.54, 149.05, 165.25.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-45-



2l

D,L-phenylalanine NCA (1.615 g, 8.45 mmol) was dissolved in THF (23 mL). The solution was then cooled to -15°C with stirring and Boc_2O (2.40 g, 11.0 mmol), pyridine (1.38 mL, 17.0 mmol) and flamed-dried powdered 4Å molecular sieves (0.2 g) were added successively. The flask was sealed and stored in a freezer at -15°C for 6 days. For other procedure, see the typical procedure. This product was obtained in 63% yield from the corresponding racemic amino acid. m.p. $101-103^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (s, 9H), 3.33 (dd, $J = 14.3$ and 2.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, 14.3 and 5.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 5.6$ and 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.92, 35.27, 60.75, 86.02, 128.24, 129.13, 129.43, 132.26, 145.76, 147.62, 165.78.



2m

This product was obtained in 61% yield from the corresponding racemic amino acid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (dd, $J = 14.2$ and 2.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, 14.2 and 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.92 (m, 2H), 4.98 (dd, 5.6 and 2.4 Hz, 1H), 5.37-5.55 (m, 2H), 5.95-6.06 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 35.16, 60.93, 68.66, 120.51, 128.34, 129.21, 129.44, 130.24, 132.02, 145.51, 149.16, 165.34; IR (CHCl_3) γ 3032, 1872, 1808, 1743, 1497, 1455, 1374, 1266 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for $(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5 + \text{NH}_4^+)$ requires m/z 293.1137, found m/z 193.1147.



2n

This product was obtained in 64% yield from the corresponding racemic amino acid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42-2.55 (m, 2H), 2.67-2.84 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

WO 02/10096

PCT/US01/23953

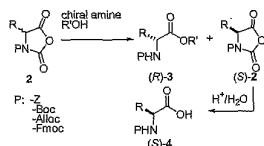
-46-

δ29.74, 30.98, 59.31, 68.62, 120.63, 126.79, 128.32, 128.77, 130.16, 138.67, 145.91, 148.87, 165.63; IR (CHCl₃) γ 3028, 2940, 1870, 1808, 1743, 1497, 1455, 1376, 1307 cm⁻¹.

Example 7

General Method for the Kinetic Resolution of Urethane-Protected α-Amino Acid N-

5 Carboxy Anhydrides (UNCAs)



A mixture of an UNCA 2 (0.10 mmol) and 4Å molecular sieves (10 mg) in anhydrous diethyl ether (7.0 mL) was stirred at room temperature for 15 minutes, then cooled to the temperature indicated in Table 3, after which the modified cinchona alkaloid (0.01 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was stirred for another 5 minutes and then a solution of methanol in ether (v/v = 1/19, 0.052-0.10 mmol of methanol, in entry 9 and 10, 0.055 mmol of ethanol was used) was introduced dropwise via a syringe. The resulting reaction mixture was stirred at that temperature for 15-85 h. The reaction was quenched by HCl in ether (1 N, 1.0 mL). After 15 minutes, aq. HCl (2 N, 2.0 mL) was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The organic phase was collected, washed with aq. HCl (2 N, 2 x 1 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was dissolved in H₂O/THF (v/v: 1/4, 5.0 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. The solution was then concentrated and the residue was dissolved in ether (3.0 mL). The resulting resolution was extracted with aq. Na₂CO₃ (1 N, 2 x 3.0 mL). The organic layer was washed with water (1.0 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to give amino esters 3 in NMR-pure form and in yields indicated in Table 3. The aqueous phases were combined and then acidified with conc. HCl till pH < 3, then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄), and concentrated to give amino acids 4 in NMR-pure form and in yields

-47-

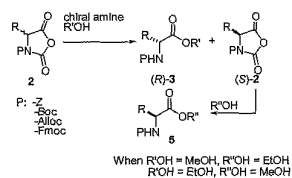
indicated in Table 3. This procedure described above is used for the kinetic resolution of 2a-d, f-i, k-n.

For kinetic resolutions of 2e and 2j, chromatographic purification was used for the isolation of amino esters 3e, 3j and amino acids 4e, 4j as following: After the reaction was quenched and the catalyst was converted to the corresponding ammonium salt with aq. HCl as described above, the residue obtained from concentration of the organic phase (instead of being subjected to exhaustive hydrolysis in H₂O/THF) was subjected to flash chromatography (SiO₂) with first ether/hexanes (v/v = 1/5) as eluent to give the desired esters 3 (e, j) and then ether/AcOH (v/v = 100/1) as eluent to give the desired amino acids 4 (e, j) in NMR-pure form and in yields indicated in Table 3.

Example 8

General Method for Determining the Extent of Conversion of a Kinetic Resolution of

Urethane-Protected α -Amino Acid N-Carboxy Anhydrides (UNCAs)



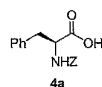
A small aliquot (50 μ L) of a reaction mixture was added to dry ethanol (200 μ L). The resulting mixture was stirred at r.t. for 30min, then was allow to pass through a plug of silica gel with ether. The solution was concentrated and then subjected to GC analysis (HP-5 column, 200 C, 4 min., 10 C/min to 250 C, 250 C, 8-12 min). For kinetic resolutions of UNCA 2i and 2j using ethanol as the nucleophile (entries 9 and 10, Table 3), the aliquot of the reaction mixture was added to dry methanol. The experimentally-determined conversions and the calculated conversions, as indicated below, are consistent with each other.

Example 9

General Procedure for Determining the Enantiomeric Excesses of the Products and Unreacted Starting Materials of the Kinetic Resolutions

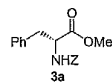
The enantiomeric excesses of esters 3 were determined by HPLC analyses following conditions specified below. The enantiomeric excesses of the unreacted UNCAs 2 were determined by converting 2 to esters 5 as described above and measuring enantiomeric excesses of ester 5 by HPLC analyses following conditions specified below. The enantiomeric excesses of amino acids 4 were determined by HPLC analyses and were found to be, without exception, consistent with the enantiomeric excesses of the corresponding esters 5.

(S)-(N-Benzyloxycarbonyl)phenylalanine (4a)



In a large scale (4 mmol) reaction, this product was obtained as a white solid in 48% isolated yield and 97% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 80:20, 0.7 mL/min, λ 220 nm, t(major, ethyl ester) = 18.47 min, t(minor, ethyl ester) = 21.42 min], m.p. $[\alpha]_D = +4.8$ (c 2.21, AcOH); (Literature, $[\alpha]_D = +5.1$ (c 2.0, AcOH), for S-enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 4:7:1 mixture of rotamers) δ 3.02-3.24 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10-7.38 (m, 10H); $^1\text{H NMR}$ (minor rotamer, partial) δ 2.92-3.04 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 37.70, 54.52, 67.16, 127.28, 128.11, 128.26, 128.54, 128.71, 129.31, 135.38, 136.02, 155.84, 175.89.

(R)-Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)phenylalaninate (3a)



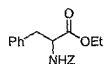
This product was obtained as a colorless oil in 48% isolated yield and 93% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 80:20, 0.7

WO 02/10096

PCT/US01/23953

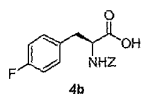
-49-

mL/min, λ 220 nm, $t(\text{minor}) = 24.78$ min, $t(\text{major}) = 37.56$ min]. $[\alpha]_D = +13.9$ (c 1.60, MeOH); (Literature, $[\alpha]_D^{19} = -15.6$ (c 1.02, MeOH), for S-enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.5:1 mixture of rotamers) δ 3.02-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (dd, $J = 14.0$ and 6.1 Hz, 1H), 5.02-5.14 (m, 2H), 5.21 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H),
 5 7.20-7.40 (m, 8H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.92-3.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.92-5.02 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.22, 52.28, 54.78, 66.95, 127.13, 128.06, 128.17, 128.50, 128.59, 129.24, 135.66, 136.24, 155.60, 171.94.
 Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)phenylalaninate (5a):



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.6:1 mixture of rotamers) δ 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J = 14.0$ and 6.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.18-7.40 (m, 8H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.92-3.04 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 38.27, 54.81, 61.46, 66.90, 127.06, 128.05, 128.14, 128.49, 128.52,
 15 129.31, 135.74, 136.26, 155.58, 171.46.

(S)-(N-Benzyloxycarbonyl)-p-fluorophenylalanine (4b)



This product was obtained as a white solid in 42% isolated yield and 92% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column,
 20 Hexanes:IPA, 95:5, 1.0 mL/min, λ 220 nm, $t(\text{minor, ethyl ester}) = 25.98$ min, $t(\text{major, ethyl ester}) = 17.47$ min] from a reaction catalyzed by $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -78°C for 31 h when the reaction conversion reached 50%. $[\alpha]_D = +$ (c 0.92, EtOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 3.0:1 mixture of rotamers) δ 3.00-3.08 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.01-7.12
 25 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.60 (s, br., 1H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.85-2.94

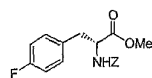
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-50-

(m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.18, 54.85, 67.43, 115.74 (d, $J = 21.3$ Hz), 128.44 (d, $J = 19.0$ Hz), 128.77, 131.02, 131.10, 131.43, 136.19, 156.05, 162.26 (d, $J = 244$ Hz), 176.15.

(R)-Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)-p-fluorophenylalaninate (3b)



5

This product was obtained as a white solid in 48% isolated yield and 92% ee as

determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column, Hexanes:IPA, 95:5, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(major) = 29.19 min, t(minor) = 22.49 min]. $[\alpha]_D = -$ (c 1.21, CHCl_3);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 7.4:1 mixture of rotamers) δ 3.00-3.16 (m, 2H), 3.72 (s, 3H),

10 4.60-4.68 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.21-5.28 (m, 1H),

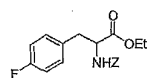
6.91-7.00 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H); ^1H NMR (minor rotamer, partial)

δ 2.90-3.02 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ

37.66, 52.58, 55.01, 67.21, 115.65 (d, $J = 21.0$ Hz), 128.38 (d, $J = 12.9$ Hz), 128.74, 130.93,

131.01, 131.65, 136.39, 155.76, 162.22 (d, $J = 244$ Hz), 172.00.

15 Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)-p-fluorophenylalaninate (5b)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.7:1 mixture of rotamers) δ 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H),

3.00-3.15 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12 (d,

$J = 12.0$ Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m,

20 5H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.90-3.02 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl_3) δ 14.28, 37.70, 55.02, 61.75, 67.14, 115.55 (d, $J = 21.3$ Hz), 128.35 (d, J

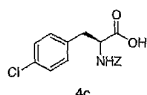
$= 11.4$ Hz), 128.71, 130.98, 131.06, 131.71, 136.41, 155.74, 162.18 (d, $J = 244$ Hz), 171.52.

(S)-(N-Benzyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalanine (4c)

WO 02/10096

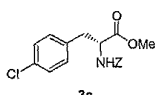
PCT/US01/23953

-51-



This product was obtained as a white solid in 43% isolated yield and 97% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 90:10, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t (minor, ethyl ester) = 21.10 min, t (major, ethyl ester) = 24.92 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -60 °C for 18 h when the reaction conversion reached 53%. $[\alpha]_D^{25} = +4.1$ (c 0.92, EtOH); ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) δ 3.01 (dd, J = 14.0 and 9.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 14.0 and 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.54 (m, 1H), 5.00 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24–7.40 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-d₆) δ 37.42, 55.95, 66.62, 128.49, 128.57, 129.11, 131.89, 132.80, 137.35, 138.11, 156.81, 173.02; IR (KBr) γ 3324, 3036, 2936, 1714, 1691, 1534, 1490, 1456, 1420, 1263, 1057 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₇H₁₇ClNO₄+NH₄⁺) requires m/z 334.0846, found m/z 334.0856.

(R)- Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalaninate (3c)



This product was obtained as a white solid in 52% isolated yield and 88% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 90:10, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t (major) = 31.25 min, t (minor) = 37.17 min]. $[\alpha]_D^{25} = -46.4$ (c 1.21, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 8.5:1 mixture of rotamers) δ 3.03 (dd, 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0 and 5.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26–7.40 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.88–2.98 (m, 2H), 3.67 (br s, 3H), 4.44–4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.59, 52.39, 54.63, 67.00, 128.08, 128.23, 128.52, 128.70, 130.58, 133.02, 134.21, 136.13, 155.51,

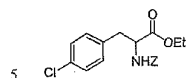
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-52-

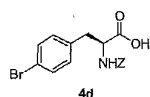
171.67; IR (CHCl₃) γ 3345, 2956, 2930, 1731, 1715, 1520, 1494, 14371209, 1046 cm⁻¹; ;
 HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₈H₁₉ClNO₄+NH₄⁺) requires m/z 348.1003, found m/z
 348.1006.

Ethyl (N-Benzoyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalaninate (5c)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6:2:1 mixture of rotamers) δ 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H),
 3.03 (dd, J = 13.7 and 6.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7 and 5.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz,
 2H), 4.56-4.66 (m, 1H), 5.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.9
 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.40 (m, 7H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ
 10 2.88-2.98 (m, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.08, 37.64, 54.65,
 61.61, 66.96, 128.08, 128.21, 128.63, 130.66, 132.96, 134.29, 136.17, 155.51, 171.20.

(S)-(N-Benzoyloxycarbonyl)-p-bromophenylalanine (4d)



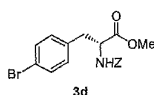
This product was obtained as a white solid in 39% isolated yield and 97% ee (as a
 15 ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column,
 Hexanes:IPA, 80:20, 0.7 mL/min, λ 220 nm, t(minor, ethyl ester) = 20.06 min, t(major,
 ethyl ester) = 24.19min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This
 reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -78 °C for 45 h when the
 reaction conversion reached 53%. [α]_D = + (c 0.92, EtOH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 20 δ 2.75-2.83 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.34 (s, br., 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H),
 7.19-7.36 (m, 6H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz,
 DMSO-d₆) δ 35.84, 55.24, 65.24, 119.59, 127.46, 127.71, 128.28, 131.00, 131.40, 136.99,
 137.36, 155.97, 173.10.

(R)-Methyl-(N-Benzoyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalaninate (3d)

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-53-

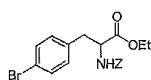


This product was obtained as a white solid in 51% isolated yield and 87% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 80:20, 0.7 mL/min, λ 220 nm, t (major) = 27.90 min, t (minor) = 34.17 min]. $[\alpha]_D^{25}$ = - (c 1.21, CHCl_3);

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 6.8:1 mixture of rotamers) δ 3.00 (dd, J = 13.6 and 2.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.6 and 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.60-4.68 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 7H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.91-3.00 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.83, 52.61, 54.78, 67.20, 121.31, 128.28,

10 128.42, 128.72, 131.15, 131.85, 134.94, 136.33, 155.72, 171.86.

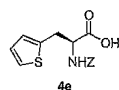
Ethyl (N-Benzoyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalaninate (5d)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.5:1 mixture of rotamers) δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.01 (dd, J = 14.0 and 2.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.0 and 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.88-2.96 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 37.92, 54.81, 61.84, 67.18, 121.28, 128.30, 128.43, 128.73, 131.24, 131.80, 135.04, 136.38, 155.72, 171.40; IR (CHCl_3) γ 3338, 1732, 1715, 1592, 1515, 1455 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass

20 calcd for ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Br}+\text{NH}_4^+$) requires m/z 406.0654, found m/z 406.0653.

(S)-(N-Benzoyloxycarbonyl)-3-(2-thienyl)alanine (4e)



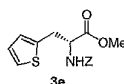
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-54-

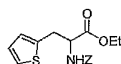
This product was obtained as a white solid in 45% isolated yield and 94% ee (as an ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column, Hexanes:IPA, 92.3:7.7, 0.8 mL/min, λ 220 nm, t (minor, ethyl ester) = 23.12 min, t (major, ethyl ester) = 16.42 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -78 °C for 25 h when the reaction conversion reached 50%. $[\alpha]_D^{25} = +48$ (c 0.85, CHCl₃); Lit. (S, 99.8% ee) $[\alpha]_D^{25} = +54$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7:1:1 mixture of rotamers) δ 3.35-3.42 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 5.44-5.48 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 10.69 (s, br., 1H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.18-3.26 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.16, 54.66, 67.45, 125.19, 127.14, 127.26, 128.28, 128.43, 128.71, 136.99, 156.09, 175.84.

(R)-Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)-3-(2-thienyl)alaninate (3e)



This product was obtained as a colorless oil in 49% isolated yield and 94% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 90:10, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t (major) = 25.94 min, t (minor) = 20.23 min]. $[\alpha]_D^{25} = -49$ (c 1.30, CHCl₃); Lit. (S, 96.5% ee) $[\alpha]_D^{25} = +46$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6:1:1 mixture of rotamers) δ 3.35-3.37 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.64-4.68 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.41-5.45 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.25-3.33 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.48, 52.66, 54.82, 67.17, 125.07, 126.98, 127.19, 128.22, 128.34, 128.68, 136.36, 137.23, 155.78, 171.50.

Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl) 3-(2-thienyl)alaninate (5e)



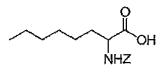
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-55-

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.3:1 mixture of rotamers) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.36-3.38 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.26-3.32 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.28, 32.53, 54.82, 61.91, 67.16, 125.02, 127.02, 127.14, 128.24, 128.34, 128.69, 136.43, 137.32, 155.79, 171.03; IR (CHCl₃) γ 3343, 1732, 1715, 1586, 1514, 1457 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₇H₁₉NO₄S+H⁺) requires m/z 334.1113, found m/z 334.1123.

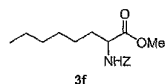
(N-Benzoyloxycarbonyl)-2-aminocaprylic acid (4f)



10

This product was obtained as a colorless oil in 42% isolated yield and 94% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column, Hexanes:IPA, 98.4:1.6, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(major, ethyl ester) = 18.28 min, t(minor, ethyl ester) = 28.54 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.56 eq. of methanol and was stirred at -60 °C for 37 h when the reaction conversion reached 49%. [α]_D = +4.1 (c 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3.4:1 mixture of rotamers) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 8H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 2H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.20-4.30 (m, 1H), 6.20-6.30 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major rotamer) δ 14.00, 22.49, 25.08, 28.77, 31.50, 32.35, 53.73, 67.12, 128.11, 128.23, 128.53, 136.08, 156.02, 177.70; ¹³C NMR (minor rotamer, partial) δ 54.27, 67.54.

Methyl (N-Benzoyloxycarbonyl)-2-aminocaprylate (3f)



3f

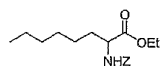
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-56-

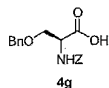
This product was obtained as a light yellow oil in 49% isolated yield and 91% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column, Hexanes:IPA, 98.4:1.6, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t_{minor} = 22.56 min, t_{major} = 32.41 min]. $[\alpha]_D^{25}$ = -7.9 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6:1:1 mixture of rotamers) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18-1.40 (m, 8H), 1.56-1.74 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.37 (dd, J = 12.9 and 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.67 (s, 3H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.97, 24.46, 25.06, 28.76, 31.50, 32.63, 52.24, 53.84, 66.92, 128.07, 128.12, 128.48, 136.26, 155.83, 173.10.

10 Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)-2-aminocaprylate (5f)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 13:1 mixture of rotamers) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 11H), 1.56-1.72 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 12.9 and 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.96-5.06 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.98, 14.14, 22.47, 25.01, 28.79, 31.52, 32.69, 53.90, 61.30, 66.89, 128.07, 128.12, 128.49, 136.30, 155.82, 172.61; IR (CHCl₃) γ 3346, 2929, 2859, 1732, 1714, 1520, 1455, 1343, 1211, 1046 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₈H₂₇NO₄+NH₄⁺) requires m/z 322.2018, found m/z 322.2016.

20 (S)-(N-Benzyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalanine (4g)



This product was obtained as a colorless oil in 44% isolated yield and 91% ee (as an ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD + OJ column, Hexanes:IPA, 80:20, 0.6 mL/min, λ 220 nm, t_{minor} (ethyl ester) = 50.43 min, t_{major} (ethyl ester) = 44.19 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -78 °C for 72 h when the

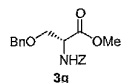
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-57-

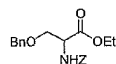
reaction conversion reached 51%. $[\alpha]_D = +18.1$ (c 0.95, EtOH); Lit. (D) $[\alpha]_D = -17.0$ (c 0.35, EtOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 6.5:1 mixture of rotamers) δ 3.68-3.74 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.52-4.57 (m, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 10H), 10.10 (s, br., 1H); $^1\text{H NMR}$ (minor rotamer, partial) δ 3.81-3.89 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 6.11-6.17 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 54.37, 67.42, 69.67, 73.66, 127.90, 128.14, 128.31, 128.43, 128.68, 128.74, 136.26, 137.33, 156.37, 175.43.

(R)- Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)p-chlorophenylalanine (3g)



This product was obtained as a white solid in 49% isolated yield and 89% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 85:15, 1.0 mL/min, λ 220 nm, $t(\text{major}) = 33.32$ min, $t(\text{minor}) = 38.49$ min]. $[\alpha]_D = -9.0$ (c 1.45, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68-3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.63-5.67 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.75, 54.60, 67.23, 69.93, 73.47, 127.80, 128.06, 128.28, 128.37, 128.63, 128.72, 136.43, 137.63, 156.19, 170.99; IR (CHCl_3) γ 3344, 1732, 1715, 1586, 1515, 1454 cm^{-1} ; HRMS (DCI) exact mass calcd for ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}^+$) requires m/z 344.1498, found m/z 344.1505.

Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)p-chlorophenylalanine (5g)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.70 (dd, $J = 9.2$ and 2.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 8.8$ and 2.8 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.45-4.56 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 54.64, 61.84, 67.17, 70.02, 73.45, 127.78, 128.02, 128.26, 128.34, 128.60, 128.71, 136.48, 137.67, 156.19, 170.46.

(S)-(N-Benzyloxycarbonyl)valine (4h)

WO 02/10096

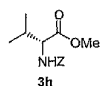
PCT/US01/23953

-58-



This product was obtained as a white solid in 40% isolated yield and 96% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak AS and OJ column, Hexanes:IPA, 90:10, 0.8 mL/min, λ 220 nm, t (major, ethyl ester) = 17.26 min, t (minor, ethyl ester) = 19.49 min] from a reaction catalyzed by DHQD-PHN (20 mol%). This reaction employed 0.8 eq. of methanol and was stirred at 0 °C for 22h when the reaction conversion reached 59%. $[\alpha]_D = -0.62$ (c 1.43, EtOH); (Literature, $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ (c 5.0, EtOH), for S-enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 4:1 mixture of rotamers) δ 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.12-2.32 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 8.5 and 4.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.29 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 9.20-10.20 (br, 1H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.14-4.24 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.18 (br d, J = 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.31, 18.99, 31.00, 58.81, 67.20, 128.14, 128.24, 128.54, 136.08, 156.35, 177.05.

Methyl (R)-(N-Benzyloxycarbonyl)valinate (3h)



This product was obtained as a white solid in 58% isolated yield and 67% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak AS and OJ column, 9:1, Hexanes:IPA, 0.8 mL/min, λ 220 nm, t (minor) = 24.08 min, t (major) = 25.92 min]. $[\alpha]_D = +11.1$ (c 1.40, MeOH); (Literature, $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ (c 1.0, MeOH), for S-enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 7:1 mixture of rotamers) δ 0.96 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.06-2.20 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (dd, J = 8.5 and 4.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.32 (br dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.68 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.48, 18.87, 31.23, 52.06, 58.97, 66.97, 128.07, 128.12, 128.47, 136.21, 156.17, 172.49.

Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)valinate (5h)

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-59-



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.04-2.22 (m, 1H), 4.21 (q, 7.3 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 8.5 and 4.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 3H), 5.31 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.16, 17.43, 18.88, 31.29, 58.95, 61.18, 66.94, 128.08, 128.12, 128.48, 136.26, 156.18, 171.97.

(S)-(N-Benzyloxycarbonyl)phenylglycine (4i)



This product was obtained as a white solid in 46% isolated yield and 84% ee (as a methyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Regis (R,R)Whelk-O 1 Reversible Column, Hexanes:IPA, 90:10, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(minor, methyl ester) = 16.69 min, t(major, methyl ester) = 24.76 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of ethanol and was stirred at -78 °C for 16h when the reaction conversion reached 46%. [α]_D = +95.6 (c 0.79, 95%EtOH); (Literature, [α]_D²⁵ = +116.4 (c 1.0, 95% EtOH), for S-enantiomer); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (s, 2H), 5.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 10H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-d₆) δ 58.05, 65.60, 127.75, 127.84, 127.93, 128.35, 128.43 (two carbons on the aromatic ring were overlapped), 136.92, 137.10, 155.87, 172.08.

(R)-Ethyl-(N-benzyloxycarbonyl)phenylglycinate (3i)



This product was obtained as a white solid in 45% isolated yield and 97% ee as determined by chiral HPLC analysis [Regis (R, R) Whelk-O 1 Reversible Column, Hexanes:IPA, 90:10, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(major) = 14.04 min, t(minor) = 22.80 min]. [α]_D = -93.1 (c 0.95, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5:1 mixture of rotamers) δ 1.20 (t,

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-60-

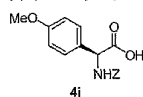
$J = 7.3$ Hz, 3H), 4.04-4.24 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 10H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 5.18-5.30 (m, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.96, 57.97, 61.91, 67.08, 127.07, 128.15 (br, 2Cs), 128.88, 136.14, 136.77, 155.32, 170.76.

Methyl (N-Benzoyloxycarbonyl) phenylglycinate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5:1 mixture of rotamers) δ 3.72 (s, 3H), 5.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 10H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.66 (s, 3H), 5.20-5.28 (m, 1H), 5.64-5.74 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.79, 57.90, 67.11, 121.12, 128.15, 128.19, 128.51, 128.58, 128.95, 136.10, 136.57, 155.31, 171.26.

(S)-(N-Benzoyloxycarbonyl)-p-chlorophenylalanine (4j)



- 15 This product was obtained as a white solid in 41% isolated yield and 95% ee (as an ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD + Hypersil column, Hexanes:IPA, 96.8:3.2, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t (minor, methyl ester) = 52.49 min, t (major, methyl ester) = 61.61 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of ethanol and was stirred at -78 °C for 85 h when
- 20 the reaction was quenched at the conversion of 56%. $[\alpha]_D^{25} = +105$ (c 1.14, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 1.9:1 mixture of rotamers) δ 3.71 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.17-7.33 (m, 7H), 8.76 (s, br., 1H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.75 (s, 3H), 4.93-5.08 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.36, 57.38, 67.35, 114.46,
- 25 127.74, 128.24, 128.31, 128.37, 128.62, 136.07, 155.80, 159.85, 174.73; ^{13}C NMR (minor rotamer, partial) δ 57.95, 67.67, 114.29, 129.27, 135.07, 156.92, 159.73, 173.92; IR

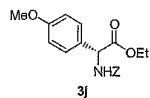
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-61-

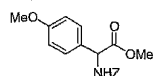
(CHCl₃) γ 3348, 1732, 1715, 1611, 1586, 1513, 1455 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₇H₁₇NO₅+H⁺) requires m/z 316.1185, found m/z 316.1173.

(R)-Methyl-(N-Benzyloxycarbonyl)p-chlorophenylalanine (3j)



5 This product was obtained as a colorless oil in 55% isolated yield and 74% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD + Hypersil column, Hexanes:IPA, 96.8:3.2, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(major) = 43.45 min, t(minor) = 48.95 min]. $[\alpha]_D = -68$ (c 1.61, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.5:1 mixture of rotamers) δ 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08-4.23 (m, 2H), 5.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 5.13-5.18 (m, 1H), 5.57-5.63 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.11, 55.37, 57.54, 61.92, 67.12, 114.38, 128.28, 128.50, 128.62, 128.97, 136.33, 155.49, 159.79, 171.16; IR (CHCl₃) γ 3354, 1732, 1715, 1612, 1587, 1514, 1455 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₉H₂₁NO₅+H⁺) requires m/z 344.1498, found m/z 344.1501.

Ethyl (N-Benzyloxycarbonyl)p-chlorophenylalanine (5j)



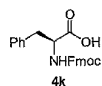
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.8:1 mixture of rotamers) δ 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 3.60-3.66 (m, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.68-5.74 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 52.84, 55.38, 57.47, 67.16, 114.45, 128.28, 128.55, 128.62, 128.76, 136.29, 155.49, 159.87, 171.68; IR (CHCl₃) γ 3357, 1732, 1714, 1613, 1586, 1514, 1452 cm⁻¹; HRMS (DCI) exact mass calcd for (C₁₈H₁₉NO₅+H⁺) requires m/z 330.1341, found m/z 330.1331.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-62-

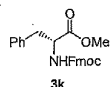
(S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)phenylalanine (4k)



This product was obtained as a white solid in 47% isolated yield and 96% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column,

- 5 Hexanes:IPA, 80:20, 1.0 mL/min, λ 254 nm, t (major, ethyl ester) = 27.48 min, t (minor, ethyl ester) = 17.22 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -78 °C for 46 h when the reaction conversion reached 51%. $[\alpha]_D^{20}$ = -35.2 (c 1.27, DMF); (Literature, $[\alpha]_D^{20}$ = -37 (c 1.0, DMF), for S-enantiomer); ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆, 6:1 mixture of rotamers) δ
- 10 3.04 (dd, J = 14.0 and 9.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.0 and 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.86-2.96 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-d₆) δ 38.13, 47.89, 56.16, 67.11, 120.72,
- 15 126.08, 126.14, 127.40, 127.87, 128.45, 129.13, 130.14, 138.40, 142.02, 144.94, 156.74, 173.29.

(R)-Methyl-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)phenylalaninate (3k)



- This product was obtained as a white solid in 50% isolated yield and 92% ee as
- 20 determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA, 80:20, 1.0 mL/min, λ 254 nm, t (major) = 24.91 min, t (minor) = 19.70 min] $[\alpha]_D^{20}$ = -33.1 (c 1.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6:1 mixture of rotamers) δ 3.08-3.20 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.38-4.54 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 2H),
- 25 7.49-7.60 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.82-2.90

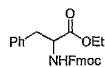
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-63-

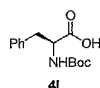
(m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.19, 47.12, 52.34, 54.73, 66.90, 119.96, 125.02, 125.08, 127.03, 127.14, 127.69, 128.59, 129.27, 135.66, 141.28, 143.70, 155.50, 171.90.

Ethyl N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)phenylalaninate (5k)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.6:1 mixture of rotamers) δ 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 4.08-4.26 (m, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.82-2.92 (m, 2H), 4.89-4.99 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.09, 38.29, 47.15, 54.76, 61.54, 66.90, 119.97, 125.05, 127.04, 127.70, 128.54, 129.37, 135.76, 141.29, 143.73, 155.51, 171.46.

(S)-(N-*t*-Butyloxycarbonyl)phenylalanine (4l)



This product was obtained as a white solid in 41% isolated yield and 98% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD and OJ column, Hexanes:IPA, 99:1, 0.8 mL/min, λ 220 nm, $t(\text{minor, ethyl ester}) = 27.73$ min, $t(\text{major, ethyl ester}) = 33.26$ min] from a reaction catalyzed by $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (20 mol%). This reaction employed 1.0 eq. of methanol and was stirred at -40°C for 15 h when the reaction conversion reached 59%. The reaction was quenched with 5% HOAc (2 mL) and the organic layer was washed with 0.2 N HCl (2 X 1 mL), concentrated under reduced pressure, dissolved in a mixture of $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (v/v: 1/4) and stirred at room temperature overnight. The solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in ether (10 mL) and extracted with 1N Na_2CO_3 (3 mL). The organic layer was washed with saturated brine (1 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to give methyl ester as a white solid. The basic aq. phase was acidified with 0.5 N HCl till pH<4, then

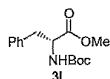
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-64-

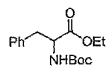
extracted with ethyl acetate (3 × 4 mL), the combined extract was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give the acid as a white solid. $[\alpha]_D = -4.2$ (c 0.91, AcOH); (Literature, $[\alpha]_D = -4.0$ (c 4.0, AcOH), for S-enantiomer) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 2:1 mixture of rotamers) δ 1.42 (s, 9H), 3.00-3.28 (m, 2H), 4.54-4.70 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H), 7.70-8.70 (br, 1H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 1.30 (s, 9H), 2.84-3.00 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major rotamer) δ 28.26, 37.79, 54.28, 80.29, 127.07, 128.58, 129.37, 135.82, 155.37, 176.46; ^{13}C NMR (minor rotamer, partial) δ 28.03, 39.06, 56.03, 81.52, 136.34, 156.24.

10 (R)-Methyl-(N-t-Butyloxycarbonyl)phenylalaninate (31)



This product was obtained as a white solid in 56% isolated yield and 67% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD and OJ column, Hexanes:IPA, 99:1, 0.8 mL/min, λ 220 nm, $t(\text{major}) = 36.73$ min, $t(\text{minor}) = 50.30$ min]. $[\alpha]_D = -27.7$ (c 1.11, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.4:1 mixture of rotamers) δ 1.42 (s, 9H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.59 (dd, $J = 14.0$ and 6.1 Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.88-3.00 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.22, 38.27, 52.10, 54.37, 79.82, 126.94, 128.47, 129.22, 135.97, 155.02, 172.29.

20 Ethyl (N-t-Butyloxycarbonyl)phenylalaninate (51)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5.6:1 mixture of rotamers) δ 1.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.00-3.16 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 13.4$ and 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.88-3.00 (m, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (100

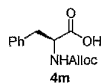
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-65-

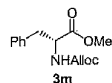
MHz, CDCl₃) δ 14.08, 28.28, 38.39, 54.43, 61.29, 79.80, 126.94, 128.46, 129.34, 136.08, 155.07, 171.85.

(S)-(N-Allyloxycarbonyl)phenylalanine (4m)



- 5 This product was obtained as a white solid in 45% isolated yield and 91% ee (as a ethyl ester) as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak AS and OD column, Hexanes:IPA, 97:3, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(major, ethyl ester) = 39.29 min, t(minor, ethyl ester) = 45.34 min] from a reaction catalyzed by (DHQD)₂AQN (10 mol%). This reaction employed 0.55 eq. of methanol and was stirred at -60 °C for 15 h when the reaction
- 10 conversion reached 51%. [α]_D = +29.5 (c 0.77, CHCl₃); (Literature, [α]_D = +35.8 (c 1.0, CHCl₃), for S-enantiomer) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5:1 mixture of rotamers) δ 3.06-3.28 (m, 2H), 4.48-4.64 (m, 2H), 4.64-4.76 (m, 1H), 5.10-5.36 (m, 3H), 5.83-5.96 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.60-7.80 (br, 1H); ¹H NMR (minor rotamer, partial) δ 2.92-3.06 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 5.74-5.83 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ
- 15 37.70, 54.48, 66.00, 117.99, 127.26, 128.69, 129.30, 132.39, 135.43, 155.74, 176.39; ¹³C NMR (minor rotamer, partial) δ 55.55, 66.40.

(R)- Methyl -(N-Allyloxycarbonyl)phenylalaninate (3m)



- 20 This product was obtained as a colorless oil in 44% isolated yield and 91% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OD column, Hexanes:IPA, 98.6:1.4, 1.0 mL/min, λ 220 nm, t(minor) = 28.74 min, t(major) = 36.38 min]. [α]_D = -43.6 (c 0.97, CHCl₃); (Literature, [α]_D = +43.3 (c 0.8, CHCl₃), for S-enantiomer) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.00-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 5.14-5.34 (m, 3H), 5.80-5.96 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m,

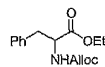
WO 02/10096

PCT/US01/23953

-66-

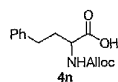
3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.21, 52.26, 54.70, 65.76, 117.75, 127.11, 128.58, 129.21, 132.56, 135.69, 155.47, 171.98.

Ethyl (N-Allyloxycarbonyl)phenylalaninate (5m)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.00-3.18 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J = 13.6$ and 6.3 Hz, 1H), 5.16-5.34 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 38.29, 54.73, 61.42, 65.72, 117.73, 127.06, 128.52, 129.29, 132.61, 135.77, 155.46, 171.51.

(N-Allyloxycarbonyl)homophenylalanine (4n)



10 This product was obtained as a colorless oil in 41% isolated yield and 96% ee as determined by chiral HPLC analysis [Daicel chiralpak OJ column, Hexanes:IPA:TFA, 96:4:0.1, 1.0 mL/min, λ 254 nm, $t(\text{minor}) = 23.55$ min, $t(\text{major}) = 27.96$ min] from a reaction catalyzed by (DHQD) $_2$ AQN (10 mol%). This reaction employed 0.60 eq. of

15 methanol and was stirred at -60°C for 36 h when the reaction conversion reached 53%. $[\alpha]_D^{25} = +22.7$ (c 0.67, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 3:1 mixture of rotamers) δ 1.96-2.10 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.18-5.28 (m, 1H), 5.28-5.40 (m, 2H), 5.82-5.98 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.60-8.60 (br, 1H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.23-4.33 (m, 1H), 6.44-

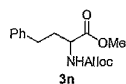
20 6.54 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major rotamer) δ 31.51, 33.95, 53.44, 66.05, 118.03, 126.25, 128.39, 128.52, 132.42, 140.36, 155.95, 176.97; ^{13}C NMR (minor rotamer, partial) δ 53.64, 66.54; IR (CHCl_3) γ 3319, 3027, 2932, 1714, 1698, 1538, 1498, 1455, 1410, 1337 cm^{-1} .

Methyl (N-Allyloxycarbonyl)homophenylalaninate (3n)

WO 02/10096

PCT/US01/23953

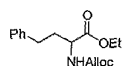
-67-



This product was obtained as a colorless oil in 54% isolated yield and 81% ee as determined by chiral HPLC analysis [J. T. Baker DNBPG (ionic) + Regis (R,R)-Whelk-O1, Hexanes:IPA, 98:2, 0.75 mL/min, λ 220 nm, $t(\text{major})$ = 39.80 min, $t(\text{minor})$ = 38.21 min].

- 5 $[\alpha]_D^{25}$ = -31.7 (c 0.97, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 6.3:1 mixture of rotamers) δ 1.92-2.04 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.18-5.38 (m, 3H), 5.85-6.00 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.24-4.34 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 31.48, 34.21, 52.36, 53.53, 65.83, 117.83, 126.18, 128.36, 128.46, 132.57, 140.53, 155.72, 172.79; IR (neat) γ 3334, 3028, 2953, 1731, 1715, 1520, 1498, 1455, 1335 cm^{-1} .

Ethyl (N-Allyloxycarbonyl)homophenylalaninate (5n)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 6.8:1 mixture of rotamers) δ 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.18-5.26 (m, 1H), 5.26-5.40 (m, 2H), 5.85-5.98 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H); ^1H NMR (minor rotamer, partial) δ 4.23-4.33 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.14, 31.47, 34.34, 53.63, 61.47, 65.79, 117.79, 126.15, 128.36, 128.46, 132.60, 140.67, 155.72, 172.28; IR (neat) γ 3340, 3025, 2980, 1731, 1715, 1522, 1498, 1455, 1374 cm^{-1} .

Incorporation by Reference

All of the patents and publications cited herein are hereby incorporated by reference.

Equivalents

- 25 Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are encompassed by the following claims.

Claims:

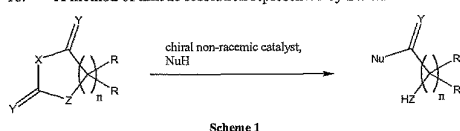
1. A method of performing a kinetic resolution of a racemic mixture or a diastereomeric mixture of a chiral substrate, comprising the steps of:
 - 5 combining a racemic mixture or a diastereomeric mixture of a chiral substrate with a nucleophile, in the presence of a chiral non-racemic catalyst, wherein said chiral non-racemic catalyst catalyzes the addition of said nucleophile to said chiral substrate to give a chiral product or unreacted chiral substrate or both enriched in one enantiomer or diastereomer.
- 10 2. The method of claim 1, wherein said kinetic resolution is dynamic.
3. The method of claim 1, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol.
4. The method of claim 1, wherein said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine, phosphine or arsine.
5. The method of claim 1, wherein said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine.
- 15 6. The method of claim 1, wherein said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.
7. The method of claim 1, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-
- 20 AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.
8. The method of claim 1, wherein said substrate comprises a single asymmetric carbon.
9. The method of claim 1, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine, phosphine or arsine; and said substrate
- 25 comprises a single asymmetric carbon.
10. The method of claim 1, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-69-

11. The method of claim 1, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.
12. The method of claim 1, wherein said nucleophile is an alcohol, amine or thiol; said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN; and said substrate comprises a single asymmetric carbon.
13. The method of claim 1, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.
14. The method of claim 1, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.
15. The method of claim 1, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.
16. A method of kinetic resolution represented by Scheme 1:



wherein

- X represents NR', O, or S;
- Y represents independently for each occurrence O or S;
- 20 Z represents NR', O, or S;
- R represents independently for each occurrence hydrogen, or optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl;
- R' represents independently for each occurrence R, formyl, acyl, sulfonyl, -CO₂R, or -C(O)NR₂;
- 25 the substrate and the product are chiral;

NuH represents water, an alcohol, a thiol, an amine, a β -keto ester, a malonate, or the conjugate base of any of them;

chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine, phosphine, or arsine;

5 n is 1 or 2; and

when said method is completed or interrupted, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the unreacted substrate is greater than that of the substrate prior to the kinetic resolution, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the product is greater than zero, or both.

10 17. The method of claim 16, wherein X is O.

18. The method of claim 16, wherein Y is O.

19. The method of claim 16, wherein NuH represents an alcohol, a thiol, or an amine.

20. The method of claim 16, wherein NuH represents an alcohol.

21. The method of claim 16, wherein said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

22. The method of claim 16, wherein said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

23. The method of claim 16, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN,

20 (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.

24. The method of claim 16, wherein X is O; and Y is O.

25. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; and NuH represents an alcohol, a thiol, or an amine.

25 26. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; and NuH represents an alcohol.

27. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.

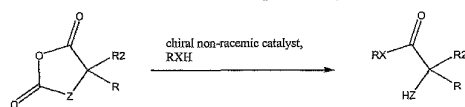
28. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-71-

29. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; and said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.
30. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; NuH is an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is a tertiary amine.
31. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; NuH is an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.
32. The method of claim 16, wherein X is O; Y is O; NuH is an alcohol; and said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.
33. The method of claim 16, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.
34. The method of claim 16, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.
35. The method of claim 16, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.
36. A method of kinetic resolution represented by Scheme 2:



Scheme 2

wherein

X represents NR', O, or S;

Z represents NR', O, or S;

- R and R2 represent independently for each occurrence hydrogen, or optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl; provided that R and R2 are not the same;

WO 02/10096

PCT/US01/23953

-72-

R' represents independently for each occurrence R, formyl, acyl, sulfonyl, -CO₂R, or -C(O)NR₂;

chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine, phosphine, or arsine; and

- 5 when said method is completed or interrupted, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the unreacted substrate is greater than that of the substrate prior to the kinetic resolution, the enantiomeric excess or diastereomeric excess of the product is greater than zero, or both.
37. The method of claim 36, wherein X represents O.
- 10 38. The method of claim 36, wherein Z represents NR' or O.
39. The method of claim 36, wherein said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.
40. The method of claim 36, wherein said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.
- 15 41. The method of claim 36, wherein said chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.
42. The method of claim 36, wherein X represents O; and Z represents NR' or O.
- 20 43. The method of claim 36, wherein X represents O; Z represents NR' or O; and said chiral non-racemic catalyst is a chiral non-racemic tertiary amine.
44. The method of claim 36, wherein X represents O; Z represents NR' or O; and said chiral non-racemic catalyst is a cinchona alkaloid.
45. The method of claim 36, wherein X represents O; Z represents NR' or O; and said
- 25 chiral non-racemic catalyst is quinidine, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, or DHQD-PHN.
46. The method of claim 36, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 50%.

WO 02/10096

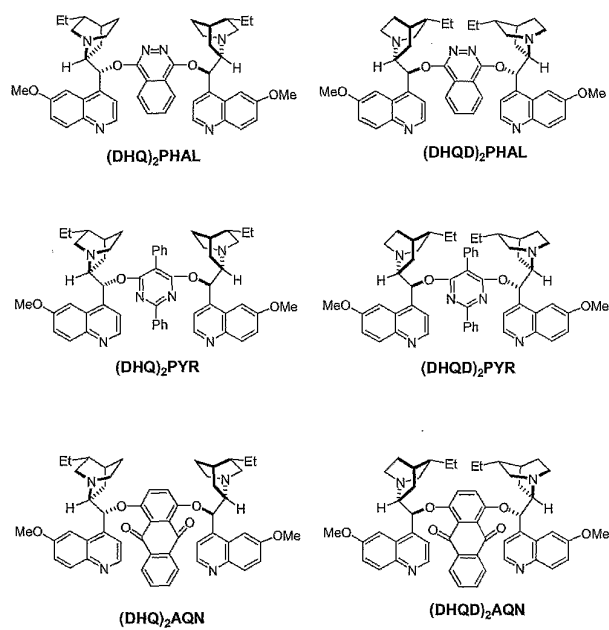
PCT/US01/23953

-73-

47. The method of claim 36, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 70%.

48. The method of claim 36, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess of the product or unreacted substrate is greater than about 90%.

Figure 1



WO 02/10096

PCT/US01/23953

2/6

Figure 2

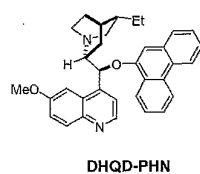
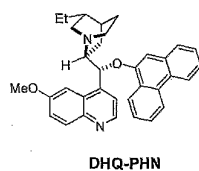
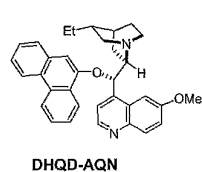
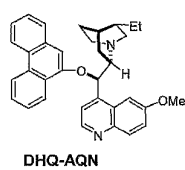
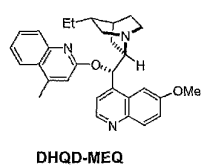
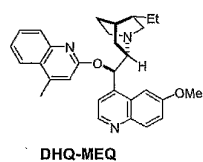
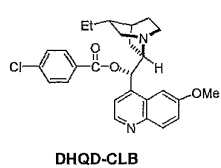
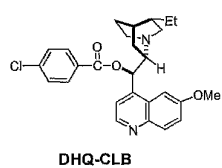


Figure 3

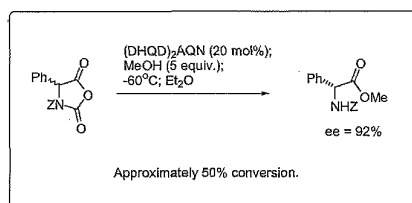
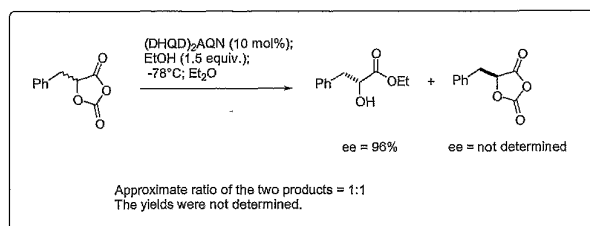


Figure 4

Substrate	Catalyst	Conv (%)	Product	%ee	Selectivity
	(DHQD) ₂ AQN	27		86	37
		32		85.4	
	(DHQD) ₂ AQN	38		96.2	156
		34		90.8	
	(DHQD) ₂ AQN	43		96.7	224
		38		96.6	

WO 02/10096

PCT/US01/23953

5/6

Figure 5

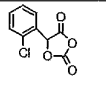
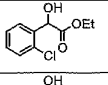
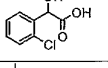
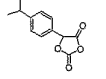
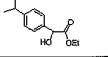
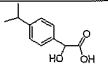
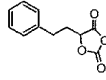
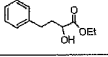
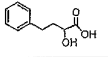
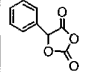
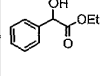
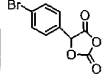
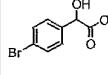
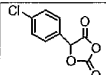
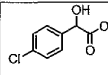
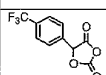
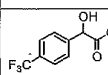
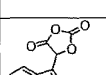
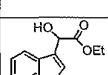
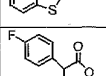
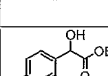
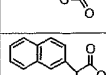
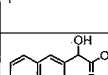
Substrate	Catalyst	Conv (%)	Product	%ee	Selectivity
	(DHQD) ₂ AQN	53.5(conv)		89.3	
				50	
	(DHQD) ₂ AQN	34		94	52
		40			
	(DHQD) ₂ AQN	48		92.3	70
				85.7	

Figure 6

Substrate	Catalyst	Yield (%)	Product	ee (%)	Temp
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	65		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC1/US 01/23953
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07B53/00		
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) IPC 7 C07B		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 09463 A (TOKUNAGA MAKOTO ; HARVARD COLLEGE (US); JACOBSEN ERIC N (US); LARRO) 24 February 2000 (2000-02-24) claim 1	1-3
X	US 5 929 232 A (JACOBSEN ERIC N ET AL) 27 July 1999 (1999-07-27) claim 1	1-3
X	WO 96 28402 A (HARVARD COLLEGE) 19 September 1996 (1996-09-19) claim 1	1-3
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 (see specification) *C* document relating 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2001		Date of mailing of the international search report 02/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5616 Patenthaus 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-3040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 540-3016		Authorized officer Baston, E

Form PCT/IS/C19 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No.
PC11/US 01/23953

O (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEEBACH D ET AL: "Resolution of Racemic Carboxylic Acid Derivatives by Ti-TADDOLate Mediated Esterification Reactions - A General Method for the Preparation of Enantiopure Compounds" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 22, 2 June 1997 (1997-06-02), pages 7539-7556, XP004105750 ISSN: 0040-4020 the whole document	1-48
A	LAING J ET AL: "DYNAMIC KINETIC RESOLUTIONS CATALYZED BY A PLANAR-CHIRAL DERIVATIVE OF DMAP: ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF PROTECTED ALPHA-AMINO ACIDS FROM RACEMIC AZLACTONES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 63, 1998, pages 3154-3155, XP000985952 ISSN: 0022-3263 the whole document	1-48
A	GOTTWALD K ET AL: "Ring Opening with Kinetic Resolution of Azlactones by Ti-TADDOLates" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 3, 15 January 1999 (1999-01-15), pages 723-738, XP004151195 ISSN: 0040-4020 the whole document	1-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 Inter-
 national Application No.
 PCT/US 01/23953

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0009463	A	24-02-2000	US 6262278 B1 17-07-2001 AU 5673299 A 06-03-2000 EP 1104395 A1 06-06-2001 WO 0009463 A1 24-02-2000
US 5929232	A	27-07-1999	US 5665890 A 09-09-1997 US 6262278 B1 17-07-2001 AU 708622 B2 05-08-1999 AU 5363996 A 02-10-1996 CA 2213007 A1 19-09-1996 CZ 9702870 A3 16-09-1998 EP 0817765 A1 14-01-1998 HU 9801419 A2 28-10-1998 JP 11502198 T 23-02-1999 NO 974234 A 13-11-1997 PL 327632 A1 21-12-1998 WO 9628402 A1 19-09-1996
WO 9628402	A	19-09-1996	US 5665890 A 09-09-1997 AU 708622 B2 05-08-1999 AU 5363996 A 02-10-1996 CA 2213007 A1 19-09-1996 CZ 9702870 A3 16-09-1998 EP 0817765 A1 14-01-1998 HU 9801419 A2 28-10-1998 JP 11502198 T 23-02-1999 NO 974234 A 13-11-1997 PL 327632 A1 21-12-1998 WO 9628402 A1 19-09-1996 US 6262278 B1 17-07-2001 US 5929232 A 27-07-1999

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 263/44	C O 7 D 263/44	
C O 7 D 317/36	C O 7 D 317/36	
C O 7 D 333/24	C O 7 D 333/24	
C O 7 D 413/06	C O 7 D 413/06	
// C O 7 B 61/00	C O 7 B 61/00	3 0 0
C O 7 M 7:00	C O 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ハン, ジャンフェン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 3 ウォルサム サウス ストリート ナンバー
 2 5 9
 (72)発明者 タン, リャン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 3 ウォルサム サウス ストリート ナンバー
 2 5 9

F ターム(参考) 4C023 EA11

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF01 BA04 BA07 BB08 BC08
 4C063 AA01 BB03 CC92 DD52
 4H006 AA02 AC41 AC48 AC56 AC81 BA50 BA51 BA53 BJ50 BN10
 KA01 KA19 RA06 RB00
 4H039 CA66 CH70