

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年1月20日 (20.01.2005)

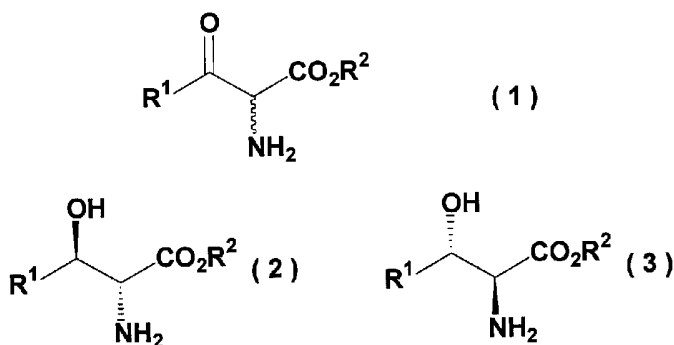
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/005371 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 227/32, 229/22, 229/28, C07B 53/00, B01J 31/24
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009829
- (22) 国際出願日: 2004年7月9日 (09.07.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-272637 2003年7月10日 (10.07.2003) JP  
特願2003-426226 2003年12月24日 (24.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 濱田 康正 (HAMADA, Yasumasa) [JP/JP]; 〒2630022 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-3-3 Chiba (JP). 牧野 一石 (MAKINO, Kazuishi) [JP/JP]; 〒2630024 千葉県千葉市稲毛区穴川3-1-7 8 ハイムシナ107 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 萼 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒1010062 東京都千代田区神田駿河台3丁目2番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 萼特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE  $\beta$ -HYDROXY- $\alpha$ -AMINOCARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法



represented by the general formula (1): [wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each as defined above] through catalytic asymmetric hydrogenation in the presence of an acid.

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a process for efficient production of optically active  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminocarboxylic acid derivatives of anti conformation useful as intermediates of drugs or agricultural chemicals. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A process for the production of optically active  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminocarboxylic acid derivatives represented by the general formula (2) or (3): [wherein R<sup>1</sup> is substituted or unsubstituted C<sub>1-20</sub> alkyl or a substituted or unsubstituted C<sub>4-12</sub> aromatic group; and R<sup>2</sup> is substituted or unsubstituted C<sub>1-20</sub> alkyl or a substituted or unsubstituted C<sub>4-12</sub> aromatic group], characterized by hydrogenating an  $\alpha$ -aminoacylacetate ester

WO 2005/005371 A1



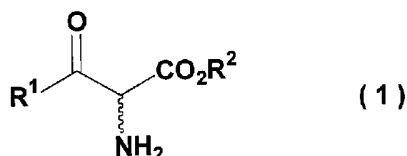
(57) 要約:

【要約】

【課題】医・農薬の中間体として有用である光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体の効率的な製造方法を提供する。

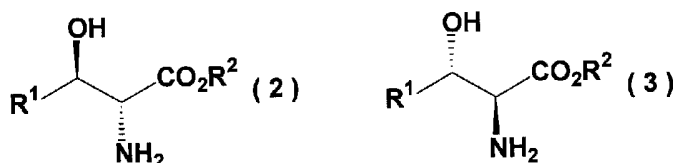
【解決手段】 式(1)

【化45】



[式中、 $\text{R}^1$ は、置換若しくは無置換の $\text{C}_{1-20}$ アルキル基又は置換若しくは無置換の $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基を意味し、 $\text{R}^2$ は、置換若しくは無置換の $\text{C}_{1-20}$ アルキル基又は置換若しくは無置換の $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基を意味する。]で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下において、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

【化46】



[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【選択図】 なし

## 明 細 書

光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医・農薬の中間体として有用である光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体は、医・農薬等の生理活性物質をはじめとする、種々のファインケミカル材料で有用な化合物の重要な中間体である。

光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法としては、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体触媒を用いた触媒的不斉水素化反応により、ラセミ体の  $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を不斉水素化し、シン選択的に光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法が知られていた(例えば非特許文献1及び2並びに特許文献1参照。)

一方、オレフィン、ケトン及びイミン類の遷移金属触媒による不斉水素化反応はよく知られていた。(例えば非特許文献3参照。)

特許文献1:特開平06-80617号公報

非特許文献1:J. Am. Chem. Soc. , 1989, 111, p. 9134-9135

非特許文献2:SYNTHESIS, 1992, p. 1248-1254

非特許文献3:R. Noyori ed. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, (1994) John Wiley & Sons, Inc, New York

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 非特許文献1及び2並びに特許文献1に記載の方法は、光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のシン体を選択的に製造する方法としては優れているのである。

しかし、逆に光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を直

接製造することはできないため、アンチ体を製造するためには、一旦シン体を製造し、一方の立体を反転させなければならなかった。

そのため、直接、光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法が望まれていた。

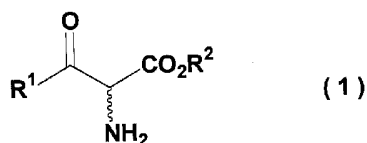
課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、直接光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法について鋭意検討を重ねた結果、アミノ基が無置換であるα-アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下において、触媒的不斉水素化反応により水素化することによって、容易にアンチ体の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体が選択的に得られることを見出し、本発明を完成させた。

[0005] 即ち、本発明は、

1. 式(1)

[化5]

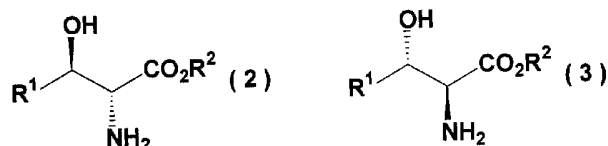


{式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1-20</sub>アルキル基〔該C<sub>1-20</sub>アルキル基はC<sub>4-12</sub>芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基又はCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基又はCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、又はC<sub>4-12</sub>芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基〔該C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基及びC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基は、C<sub>4-12</sub>芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。〕で任意に置換されていてもよい。〕又はCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で任意に置換

されていてもよい。)を意味し、

$R^2$ は、 $C_{1-20}$  アルキル基[該 $C_{1-20}$  アルキル基は $C_{4-12}$  芳香族基[該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。]、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。]、又は $C_{4-12}$  芳香族基[該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。]を意味する。}で表される $\alpha$ -アミノシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下において、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

[化6]



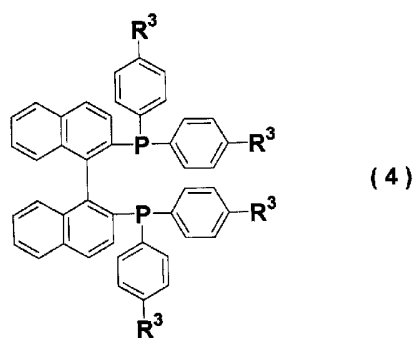
(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同じ意味を示す。)で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

2. 前記触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属の錯体である1. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

3. 前記周期表第VIII族の遷移金属がルテニウム、イリジウム又はロジウムであり、光学活性ホスフィン配位子が光学活性2座ホスフィン配位子である2. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

4. 前記周期表第VIII族の遷移金属がルテニウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が式(4)

[化7]



(式中、 $R^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)である3. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

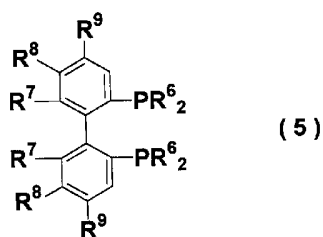
5. 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体が  $RuHX^1(R^3-BINAP)_2$ 、 $RuX^2_2(R^3-BINAP)_2$  又は  $Ru_2Cl_4(R^3-BINAP)_2(Et_3N)$  (式中、 $R^3-BINAP$ は前記式(4)で表される光学活性2座ホスフィン配位子を意味し、Etはエチル基を意味し、 $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ  $Cl$ 、 $ClO_4$ 、 $BF_4$ 、 $PF_6$ 、 $OCOCH_3$ 、 $OCOCF_3$ 、 $OCO-t-Bu$ 又は $OSO_2CF_3$ を意味するが、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である4. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

6. 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体が  $RuX^2_2(R^3-BINAP)_2$  (式中、 $X^2$ 及び $R^3-BINAP$ は前記と同じ意味を表わし、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である5. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

7. N, N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された  $RuX^2_2(R^3-BINAP)_2$  (式中、 $X^2$ がClを表わし、 $R^3-BINAP$ は前記と同じ意味を表わす。)を用いる6. に記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

8. 前記周期表第VIII族の遷移金属がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が  $R^3-BINAP$  ( $R^3-BINAP$ は、前記と同じ意味を表わす。)又は式(5)

[化8]



[式中、 $R^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $R^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $R^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $R^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又ジエチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。]で表される化合物である3. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

9. 反応系中に酢酸塩を加える8. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

10. 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体を調製する際、ヨウ素化合物を添加する9. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

11. 前記光学活性2座ホスフィン配位子が前記式(5)で表される化合物である10. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

12. 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体を調製する際、 $[Ir(cod)Cl]_2$ (式中、codは、1, 5-シクロオクタジエンを意味する。)を使用する11. 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

13. 前記酸が強酸である1. ~12. の何れか1つに記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

に関するものである。

[0006] 以下、更に詳細に本発明を説明する。

尚、本発明中「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「Pen」はペンチ

ル基を、「Hex」はヘキシル基を、「Hep」はヘプチル基を、「Ph」はフェニル基を、「Bn」はベンジル基を、「Bz」はベンゾイル基を、「Ac」はアセチル基を、「Ts」はパラトルエンスルホニル基を、「Boc」はターシャリーブトキシカルボニル基を意味する。

まず、置換基 $R^1$ 及び $R^2$ の各置換基における語句について説明する。

- [0007] ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。
- [0008]  $C_{1-6}$  アルキル基としては、直鎖、分枝鎖状のもの及び $C_{3-6}$  シクロアルキル基を含んでもよく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*c*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*c*-ブチル基、1-メチル-*c*-プロピル基、2-メチル-*c*-プロピル基、*n*-ペンチル基、1-メチル-*n*-ブチル基、2-メチル-*n*-ブチル基、3-メチル-*n*-ブチル基、1, 1-ジメチル-*n*-プロピル基、1, 2-ジメチル-*n*-プロピル基、2, 2-ジメチル-*n*-プロピル基、1-エチル-*n*-プロピル基、*c*-ペンチル基、1-メチル-*c*-ブチル基、2-メチル-*c*-ブチル基、3-メチル-*c*-ブチル基、1, 2-ジメチル-*c*-プロピル基、2, 3-ジメチル-*c*-プロピル基、1-エチル-*c*-プロピル基、2-エチル-*c*-プロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-*n*-ペンチル基、2-メチル-*n*-ペンチル基、3-メチル-*n*-ペンチル基、4-メチル-*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチル-*n*-ブチル基、1, 2-ジメチル-*n*-ブチル基、1, 3-ジメチル-*n*-ブチル基、2, 2-ジメチル-*n*-ブチル基、2, 3-ジメチル-*n*-ブチル基、3, 3-ジメチル-*n*-ブチル基、1-エチル-*n*-ブチル基、2-エチル-*n*-ブチル基、1, 1, 2-トリメチル-*n*-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-*n*-プロピル基、1-エチル-1-メチル-*n*-プロピル基、1-エチル-2-メチル-*n*-プロピル基、*c*-ヘキシル基、1-メチル-*c*-ペンチル基、2-メチル-*c*-ペンチル基、3-メチル-*c*-ペンチル基、1-エチル-*c*-ブチル基、2-エチル-*c*-ブチル基、3-エチル-*c*-ブチル基、1, 2-ジメチル-*c*-ブチル基、1, 3-ジメチル-*c*-ブチル基、2, 2-ジメチル-*c*-ブチル基、2, 3-ジメチル-*c*-ブチル基、2, 4-ジメチル-*c*-ブチル基、3, 3-ジメチル-*c*-ブチル基、1-*n*-プロピル-*c*-プロピル基、2-*n*-プロピル-*c*-プロピル基、1-*i*-プロピル-*c*-プロピル基、2-*i*-プロピル-*c*-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-*c*-プロピル基、1, 2, 3-トリメチル-*c*-プロピル基、2



, 2, 3-トリメチル-c-プロピル基、1-エチル-2-メチル-c-プロピル基、2-エチル-1-メチル-c-プロピル基、2-エチル-2-メチル-c-プロピル基及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル基等が挙げられる。

[0009] C<sub>1-20</sub> アルキル基としては直鎖、分枝鎖状のもの及びC<sub>3-20</sub> シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、1-メチル-1-エチル-n-ペンチル基、1-ヘプチル、2-ヘプチル基、c-ヘプチル基、1-エチル-1, 2-ジメチル-n-プロピル基、1-エチル-2, 2-ジメチル-n-プロピル基、1-オクチル基、3-オクチル基、c-オクチル基、4-メチル-3-n-ヘプチル基、6-メチル-2-n-ヘプチル基、2-プロピル-1-n-ヘプチル基、2, 4, 4-トリメチル-1-n-ペンチル基、1-ノニル基、2-ノニル基、2, 6-ジメチル-4-n-ヘプチル基、3-エチル-2, 2-ジメチル-3-n-ペンチル基、3, 5, 5-トリメチル-1-n-ヘキシル基、1-デシル基、2-デシル基、4-デシル基、3, 7-ジメチル-1-n-オクチル基、3, 7-ジメチル-3-n-オクチル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、n-オクタデシル基、n-ノナデシル基及びn-エイコシル基等が挙げられる。

[0010] C<sub>1-6</sub> アルコキシ基としては、直鎖、分枝鎖状のもの及びC<sub>3-6</sub> シクロアルコキシ基を含んでいてもよく、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、c-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、c-ブトキシ基、1-メチル-c-プロポキシ基、2-メチル-c-プロポキシ基、n-ペンチルオキシ基、1-メチル-n-ブトキシ基、2-メチル-n-ブトキシ基、3-メチル-n-ブトキシ基、1, 1-ジメチル-n-プロポキシ基、1, 2-ジメチル-n-プロポキシ基、2, 2-ジメチル-n-プロポキシ基、1-エチル-n-プロポキシ基、c-ペンチルオキシ基、1-メチル-c-ブトキシ基、2-メチル-c-ブトキシ基、3-メチル-c-ブトキシ基、1, 2-ジメチル-c-プロポキシ基、2, 3-ジメチル-c-プロポキシ基、1-エチル-c-プロポキシ基、2-エチル-c-プロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、1-メチル-n-ペンチルオキシ基、2-メチル-n-ペンチルオキシ基、3-メチル-n-ペンチルオキシ基、4-メチル-n-ペンチルオキシ基、1, 1-ジメチル-n-ブトキシ基、1, 2-ジメチル-n-ブトキシ基、1, 3-ジメチル-n-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-n-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-n-ブトキシ基、3, 3

-ジメチル-n-ブトキシ基、1-エチル-n-ブトキシ基、2-エチル-n-ブトキシ基、1、  
 1、2-トリメチル-n-プロポキシ基、1、2、2-トリメチル-n-プロポキシ基、1-エチル  
 -1-メチル-n-プロポキシ基、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシ基、c-ヘキシル  
 オキシ基、1-メチル-c-ペンチルオキシ基、2-メチル-c-ペンチルオキシ基、3-メ  
 チル-c-ペンチルオキシ基、1-エチル-c-ブトキシ基、2-エチル-c-ブトキシ基、3  
 -エチル-c-ブトキシ基、1、2-ジメチル-c-ブトキシ基、1、3-ジメチル-c-ブトキシ  
 基、2、2-ジメチル-c-ブトキシ基、2、3-ジメチル-c-ブトキシ基、2、4-ジメチル-c  
 -ブトキシ基、3、3-ジメチル-c-ブトキシ基、1-n-プロピル-c-プロポキシ基、2-n  
 -プロピル-c-プロポキシ基、1-i-プロピル-c-プロポキシ基、2-i-プロピル-c-プ  
 ロポキシ基、1、2、2-トリメチル-c-プロポキシ基、1、2、3-トリメチル-c-プロポキシ  
 基、2、2、3-トリメチル-c-プロポキシ基、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシ基、2  
 -エチル-1-メチル-c-プロポキシ基、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシ基及び2  
 -エチル-3-メチル-c-プロポキシ基等が挙げられる。

- [0011] C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分枝鎖状のもの及びC<sub>3-6</sub> シクロアルコ  
 キシカルボニル基を含んでもよく、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、  
 n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、c-プロポキシカルボニ  
 ル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基  
 、t-ブトキシカルボニル基、c-ブトキシカルボニル基、1-メチル-c-プロポキシカル  
 ボニル基、2-メチル-c-プロポキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基  
 、1-メチル-n-ブトキシカルボニル基、2-メチル-n-ブトキシカルボニル基、3-メチ  
 ル-n-ブトキシカルボニル基、1、1-ジメチル-n-プロポキシ  
 カルボニル基、1、2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル基、2、2-ジメチル-n-プロ  
 ポキシカルボニル基、1-エチル-n-プロポキシカルボニル基、c-ペンチルオキシカ  
 ルボニル基、1-メチル-c-ブトキシカルボニル基、2-メチル-c-ブトキシカルボニル  
 基、3-メチル-c-ブトキシカルボニル基、1、2-ジメチル-c-プロポキシカルボニル  
 基、2、3-ジメチル-c-プロポキシカルボニル基、1-エチル-c-プロポキシカルボニ  
 ル基、2-エチル-c-プロポキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、1-  
 メチル-n-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル

基、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル基、4-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、3, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル基、1-エチル-n-ブトキシカルボニル基、2-エチル-n-ブトキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル基、1, 2, 2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル基、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシカルボニル基、c-ヘキシルオキシカルボニル基、1-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル基、3-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル基、1-エチル-c-ブトキシカルボニル基、2-エチル-c-ブトキシカルボニル基、3-エチル-c-ブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、2, 4-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、3, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル基、1-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル基、2-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル基、1-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル基、2-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル基、1, 2, 2-トリメチル-c-プロポキシカルボニル基、1, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル基、2, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル基、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシカルボニル基、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル基及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシカルボニル基等が挙げられる。

- [0012] C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルオキシ基としては、直鎖、分枝鎖状のもの及びC<sub>3-6</sub> シクロアルキルカルボニルオキシ基を含んでいてもよく、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基、i-プロピルカルボニルオキシ基、c-プロピルカルボニルオキシ基、n-ブチルカルボニルオキシ基、i-ブチルカルボニルオキシ基、s-ブチルカルボニルオキシ基、t-ブチルカルボニルオキシ基、c-ブチルカルボニルオキシ基、1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、n-ペンチルカルボニルオキシ基、1-メチル-n-ブ

チルカルボニルオキシ基、2-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、3-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、c-ペンチルカルボニルオキシ基、1-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、2-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、3-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、n-ヘキシルカルボニルオキシ基、1-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ基、2-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ基、3-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ基、4-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、3, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、1-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、2-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、1, 2, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ基、c-ヘキシルカルボニルオキシ基、1-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ基、2-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ基、3-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ基、1-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、2-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、3-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、2, 4-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、3, 3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ基、1-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ基、1-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ基、

ルオキシ基、1, 2, 2-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、1, 2, 3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2, 2, 3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-エチル-1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基、2-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基及び2-エチル-3-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

[0013] C<sub>4-12</sub> 芳香族基としては、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、フェニル基、 $\alpha$ -ナフチル基、 $\beta$ -ナフチル基、o-ビフェニル基、m-ビフェニル基及びp-ビフェニル基等が挙げられる。

[0014] 次に、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各置換基における具体例について説明する。

[0015] R<sup>1</sup>の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、c-プロピル、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、c-ブチル基、1-メチル-c-プロピル基、2-メチル-c-プロピル基、n-ペンチル基、1-メチル-n-ブチル基、2-メチル-n-ブチル基、3-メチル-n-ブチル基、1, 1-ジメチル-n-プロピル基、1, 2-ジメチル-n-プロピル基、2, 2-ジメチル-n-プロピル基、1-エチル-n-プロピル基、c-ペンチル基、1-メチル-c-ブチル基、2-メチル-c-ブチル基、3-メチル-c-ブチル基、1, 2-ジメチル-c-プロピル基、2, 3-ジメチル-c-プロピル基、1-エチル-c-プロピル基、2-エチル-c-プロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-n-ペンチル基、2-メチル-n-ペンチル基、3-メチル-n-ペンチル基、4-メチル-n-ペンチル基、1, 1-ジメチル-n-ブチル基、1, 2-ジメチル-n-ブチル基、1, 3-ジメチル-n-ブチル基、2, 2-ジメチル-n-ブチル基、2, 3-ジメチル-n-ブチル基、3, 3-ジメチル-n-ブチル基、1-エチル-n-ブチル基、2-エチル-n-ブチル基、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-n-プロピル基、1-エチル-1-メチル-n-プロピル基、1-エチル-2-メチル-n-プロピル基、c-ヘキシル基、1-メチル-c-ペンチル基、2-メチル-c-ペンチル基、3-メチル-c-ペンチル基、1-エチル-c-ブチル基、2-エチル-c-ブチル基、3-エチル-c-ブチル基、1, 2-ジメチル-c-ブチル基、1, 3-ジメチル-c-ブチル基、2, 2-ジメチル-c-ブチル基、2, 3-ジメチル-c-ブチル基、2, 4-ジメチル-c-ブチル基、3, 3-ジメチル-

ル-c-ブチル基、1-n-プロピル-c-プロピル基、  
2-n-プロピル-c-プロピル基、1-i-プロピル-c-プロピル基、  
2-i-プロピル-c-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-c-プロピル基、1, 2, 3-トリメチル-c-プロピル基、2, 2, 3-トリメチル-c-プロピル基、1-エチル-2-メチル-c-プロピル基、2-エチル-1-メチル-c-プロピル基、2-エチル-2-メチル-c-プロピル基、2-エチル-3-メチル-c-プロピル基、  
c-ヘプチル基、c-オクチル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、  
3-チエニル基、フェニル基、o-メチルフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、o-メキシフェニル基、m-メキシフェニル基、p-メキシフェニル基、o-ベンジルオキシフェニル基、m-ベンジルオキシフェニル基、p-ベンジルオキシフェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-ブロモフェニル基、m-ブロモフェニル基、p-ブロモフェニル基、 $\alpha$ -ナフチル基、 $\beta$ -ナフチル基及びベンジル基等が挙げられ、特に、n-プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基、c-ペンチル基、c-ヘキシル基、c-ヘプチル基、フェニル基、p-ベンジルオキシフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、 $\beta$ -ナフチル基、p-ブロモフェニル基及び2-フリル基が挙げられる。

[0016] R<sup>2</sup>の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、c-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、c-ブチル基、1-メチル-c-プロピル基、2-メチル-c-プロピル基、n-ペンチル基、1-メチル-n-ブチル基、2-メチル-n-ブチル基、3-メチル-n-ブチル基、1, 1-ジメチル-n-プロピル基、1, 2-ジメチル-n-プロピル基、2, 2-ジメチル-n-プロピル基、1-エチル-n-プロピル基、c-ペンチル基、1-メチル-c-ブチル基、2-メチル-c-ブチル基、3-メチル-c-ブチル基、1, 2-ジメチル-c-プロピル基、2, 3-ジメチル-c-プロピル基、1-エチル-c-プロピル基、2-エチル-c-プロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-n-ペンチル基、2-メチル-n-ペンチル基、3-メチル-n-ペンチル基、4-メチル-n-ペンチル基、1, 1-ジメチル-n-ブチル基、1, 2-ジメチル-n-ブチル基、1, 3-ジメチル-n-ブチル基、2, 2-ジメチル-n-ブチル基、2, 3-ジメチル-n-ブチル基、3, 3-ジメチル-n-ブチル基、1-エチル-n-ブチル基、2-エチル-n-ブチル基、1, 1

, 2-トリメチル-n-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-n-プロピル基、1-エチル-1-メチル-n-プロピル基、1-エチル-2-メチル-n-プロピル基、c-ヘキシル基、1-メチル-c-ペンチル基、2-メチル-c-ペンチル基、3-メチル-c-ペンチル基、1-エチル-c-ブチル基、2-エチル-c-ブチル基、3-エチル-c-ブチル基、1, 2-ジメチル-c-ブチル基、1, 3-ジメチル-c-ブチル基、2, 2-ジメチル-c-ブチル基、2, 3-ジメチル-c-ブチル基、2, 4-ジメチル-c-ブチル基、3, 3-ジメチル-c-ブチル基、1-n-プロピル-c-プロピル基、2-n-プロピル-c-プロピル基、1-i-プロピル-c-プロピル基、2-i-プロピル-c-プロピル基、1, 2, 2-トリメチル-c-プロピル基、1, 2, 3-トリメチル-c-プロピル基、2, 2, 3-トリメチル-c-プロピル基、1-エチル-2-メチル-c-プロピル基、2-エチル-1-メチル-c-プロピル基、2-エチル-2-メチル-c-プロピル基、2-エチル-3-メチル-c-プロピル基、c-ヘプチル基、c-オクチル基、フェニル基及びベンジル基等が挙げられ、特に、メチル基及びベンジル基が挙げられる。

[0017] 好ましい式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物としては、以下のものが挙げられる。

1)  $R^1$ が $C_{1-20}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。)である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

2)  $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル基、又は $C_{4-12}$ 芳香族基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

3)  $R^1$ が $C_{1-20}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。)であり、 $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル基、又は $C_{4-12}$ 芳香族基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

4)  $R^1$ がn-プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基、c-ペンチル基、c-ヘキシル基、c-ヘプチル基、フェニル基、p-ベンジルオキシフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、 $\beta$ -ナフチル基、p-ブロモフェニル基又は2-フリル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

5)  $R^2$ がメチル基又はベンジル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

6)  $R^1$ がn-プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基、c-ペンチル基、c-ヘキシル基、c-ヘプチル基、フェニル基、p-ベンジルオキシフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、 $\beta$ -ナフチル基、p-ブロモフェニル基又は2-フリル基であり、 $R^2$ がメチル基又はベンジル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

[0018] 本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒としては、通常の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を使用することができる。(非特許文献3参照。)

[0019] 好ましい触媒としては、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属の錯体が挙げられる。

[0020] 周期表第VIII族の遷移金属としては、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、オスミウム、イリジウム及び白金が挙げられるが、ルテニウム、ロジウム及びイリジウムが好ましい。

[0021] 本発明に使用する光学活性ホスフィン配位子は全て光学活性体となる。

光学活性ホスフィン配位子としては、光学活性2座ホスフィン配位子が好ましい。

光学活性2座ホスフィン配位子としては、BINAP、BIPHEMP、RROPHOS、DEGUPHOS、DIOP、DIPAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGPHOS、CHIRAPHOS及びH<sub>8</sub>-BINAP等が挙げられる。

[0022] BINAPとしては、BINAPの誘導体も含まれ、具体例としては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-三級ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-m-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-3, 5-ジメチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロペンチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-ジ( $\beta$ -ナフチル)ホスフィノ-2'-ジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル及び2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジ(p-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ-1, 1'-ビナフチル等が

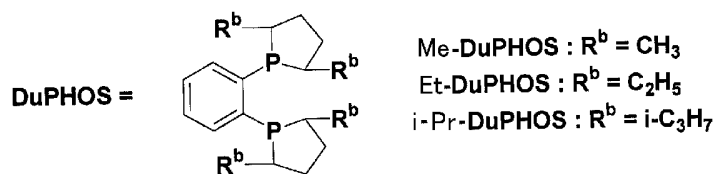
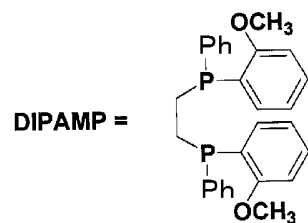
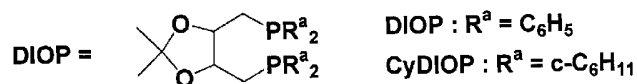
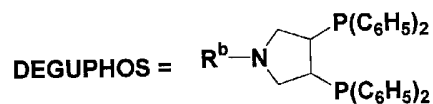
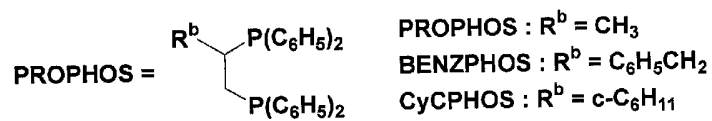


挙げられ、好ましくは、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル及び2, 2'-ビス(ジ-p-三級ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルが挙げられる。

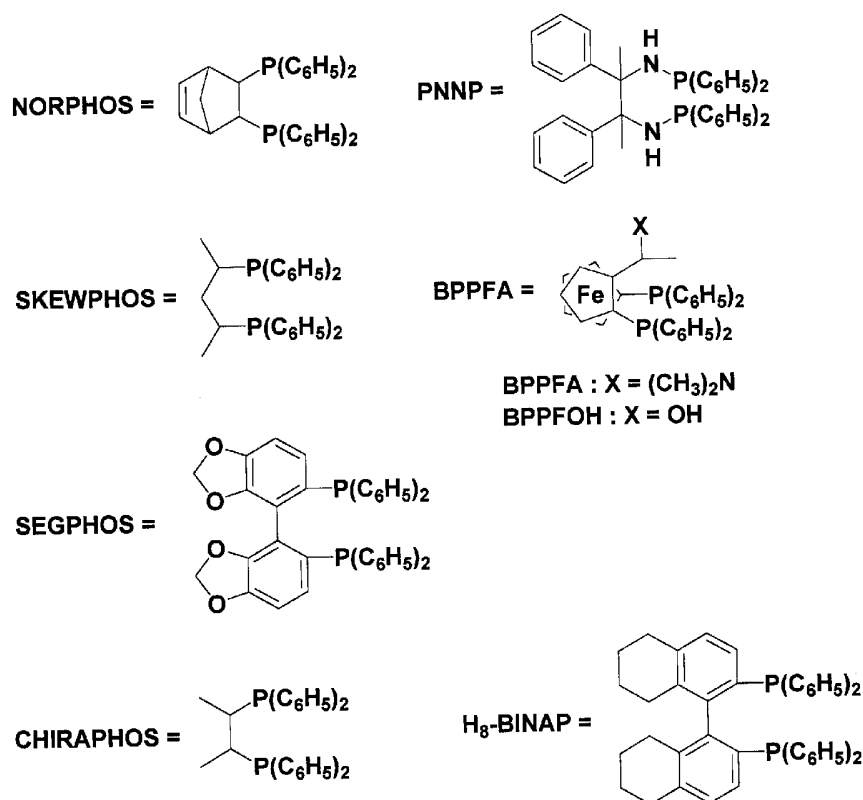
[0023] BIPHEMPとしては、BIPHEMPの誘導体も含まれ、具体例としては、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-4, 4'-ビス(ジメチルアミノ)-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 4, 4'-テトラメチル-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 3, 3'-テトラメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 4, 4'-テトラメチル-3, 3'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジ-p-三級ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル及び2, 2', 4, 4'-テトラメチル-3, 3'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニルが挙げられ、好ましくは2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニルが挙げられる。

[0024] その他の光学活性2座ホスフィン配位子及びその誘導体の例を以下に図示するが、これらに限定されるものではない。

[化9]



[化10]



[0025] 本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒は、遷移金属化合物及び光学活性ホスフィン配位子より調製することができるが、必要に応じて配位可能な添加物を加えることもできる。

[0026] 遷移金属化合物としては、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(シクロオクテン)2ロジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス(1, 5-シクロオクタジエン)2ロジウム及び1, 5-シクロオクタジエンビス(アセトニトリル)ロジウムテトラフルオロホウ酸塩等のロジウム化合物、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(シクロオクテン)2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス(1, 5-シクロオクタジエン)2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(エチレン)2イリジウム及び1, 5-シクロオクタジエンビス(アセトニトリル)イリジウムテトラフルオロホウ酸塩等のイリジウム化合物、テトラクロロ( $\eta$ -ベンゼン)2ルテニウム及びテトラクロロ[ $\eta$ -(p-シメン)]2ルテニウム等のルテニウム化合物等が挙げられる。

[0027] 添加物としては、配位可能な化合物で有れば特に限定はしないが、例えば、ルテニウム化合物を使用する場合は、N, N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、イリジウム化合物を使用する場合には、ヨウ素化合物が好ましい。

[0028] ヨウ素化合物の具体例としては、ヨウ化テトラメチルアンモニウム、ヨウ化テトラ $n$ -ブチルアンモニウム、ヨウ化ナトリウム及びヨウ化カリウム等が挙げられ、好ましくはヨウ化ナトリウムが挙げられる。

[0029] 光学活性ホスフィン配位子の使用量は、光学活性2座ホスフィン配位子として、遷移金属化合物に対して1等量以上、好ましくは1〜2等量加えられ、より好ましくは、1.1〜1.5等量加えられる。

但し、遷移金属化合物と光学活性2座ホスフィン配位子が1:2の組成となる触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒においては、上述の2倍の使用量が用いられる。

又、光学活性単座ホスフィン配位子を使用する場合は、価数の関係上、上述の2倍の使用量が用いられる。

添加物を加える場合の使用量としては、触媒の組成比により一概には決定できないが、通常、遷移金属化合物の使用量に対して1〜100等量の範囲、好ましくは、1〜10等量の範囲である。

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を調製する場合は、通常、アルゴン等の不活性ガスの存在下で行うことが好ましい。

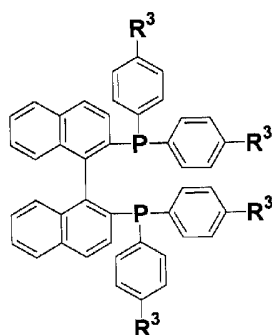
[0030] 触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、ルテニウム触媒について、更に詳細に説明する。

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、ルテニウム-BINAP錯体、ルテニウム-BIPHEMP錯体、ルテニウム-RROPHOS錯体、ルテニウム-DEGUPHOS錯体、ルテニウム-DIOP錯体、ルテニウム-DIPAMP錯体、ルテニウム-DuPHOS錯体、ルテニウム-NORPHOS錯体、ルテニウム-PNNP錯体、ルテニウム-SKEWPHOS錯体、ルテニウム-BPPFA錯体、ルテニウム-SEGPHOS錯体、ルテニウム-CHIRAPHOS錯体及びルテニウム- $H_8$ -BINAP錯体等が挙げられる。

[0031] 以下、ルテニウム-BINAP錯体について詳細を記載するが、同様に他の光学活性ホスフィン配位子を用いてもよい。

ルテニウム-BINAP錯体としては、 $RuHX^1(R^3-BINAP)_2$ 、 $RuX^2_2(R^3-BINAP)_2$ 及び $Ru_2Cl_4(R^3-BINAP)_2(EtN)_3$  [式中、 $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ $Cl$ 、 $ClO_4$ 、 $BF_4$ 、 $PF_6$ 、 $OCOCH_3$ 、 $OCOCF_3$ 、 $OCO-t-Bu$ 又は $OSO_2CF_3$ を意味し、 $R^3-BINAP$ は、

[化11]

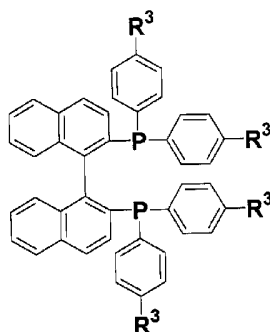


(式中、 $R^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。]が挙げられ、具体的には、 $RuHCl(BINAP)_2$ 、 $RuHCl(T-BINAP)_2$ 、 $RuHCl(t-Bu-BINAP)_2$ 、 $RuH(ClO_4)(BINAP)_2$ 、 $RuH(ClO_4)(T-BINAP)_2$ 、 $RuH(BF_4)(BINAP)_2$ 、 $RuH(BF_4)(T-BINAP)_2$ 、 $RuH(PF_6)(BINAP)_2$ 、 $RuH(PF_6)(T-BINAP)_2$ 、 $RuCl_2(BINAP)_2$ 、 $RuCl_2(T-BINAP)_2$ 、 $RuCl_2(t-Bu-BINAP)_2$ 、 $RuCl_2(BINAP)(dmf)_n$ 、 $RuCl_2(T-BINAP)(dmf)_n$ 、 $RuCl_2(t-Bu-BINAP)(dmf)_n$ 、 $RuCl_2(BINAP)(C_6H_6)_n$ 、 $RuCl_2(T-BINAP)(C_6H_6)_n$ 、 $RuCl_2(t-Bu-BINAP)(C_6H_6)_n$ 、 $Ru(ClO_4)_2(BINAP)_2$ 、 $Ru(ClO_4)_2(T-BINAP)_2$ 、 $Ru(ClO_4)_2(t-Bu-BINAP)_2$ 、 $Ru(BF_4)_2(BINAP)_2$ 、 $Ru(BF_4)_2(T-BINAP)_2$ 、 $Ru(BF_4)_2(t-Bu-BINAP)_2$ 、 $Ru(PF_6)_2(BINAP)_2$ 、 $Ru(PF_6)_2(T-BINAP)_2$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(BINAP)_2$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(T-BINAP)_2$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(t-Bu-BINAP)_2$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(BINAP)(ZnCl_2)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(BINAP)(AlCl_3)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(BINAP)(SnCl_4)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(BINAP)(TiCl_4)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(T-BINAP)(ZnCl_2)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(T-BINAP)(AlCl_3)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(T-BINAP)(SnCl_4)$ 、 $Ru(OCOCH_3)_2(T-BINAP)(TiCl_4)$ 、 $RuCl_4(BINAP)_2(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(T-BINAP)_2(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(t-Bu-BINAP)_2(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(BINAP)_2(ZnCl_2)(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(BINAP)_2(AlCl_3)(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(BINAP)_2(SnCl_4)(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(BINAP)_2(TiCl_4)(Et_3N)$ 、 $RuCl_4(T-BINAP)_2(Zn$

$\text{Cl}_2(\text{Et N})_3$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{AlCl}_3)_2(\text{Et N})_3$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{SnCl}_4)_2(\text{Et N})_3$  及び  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{TiCl}_4)_2(\text{Et N})_3$  [式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジ-p-t-ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、Etはエチル基を意味し、t-Buは、t-ブチル基を意味し、dmfは、N, N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。]等が挙げられる。

[0032] 好ましい、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、以下の1)、2)のものが挙げられる。

1)  $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$  又は  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et N})_3$  [式中、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれCl、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{BF}_4$ 、 $\text{PF}_6$ 、 $\text{OCOCH}_3$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{OCO-t-Bu}$  又は  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  を意味し、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は、  
 [化12]



(式中、 $\text{R}^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$  又は  $\text{ZnCl}_2$  で更に配位されていてもよい。]。

2)  $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$  又は  $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$  [式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又

はRの、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BI  
NAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジ-p-t-ブチルフェニルホスフィノ)-  
1, 1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N, N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又  
は2を意味する。]

[0033] 好ましい、1)のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、  
 $\text{RuX}_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$  (式中、 $\text{X}^2$ 及び $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は前記と同じ意味を表わし、該錯体  
は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 又は $\text{ZnCl}_2$ で更に  
配位されていてもよい。)が挙げられ、更に好ましいものとしては、N, N-ジメチルホ  
ルムアミド又はベンゼンで更に配位された $\text{RuX}_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$  (式中、 $\text{X}^2$ がClを表わ  
し、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は前記と同じ意味を表わす。)が挙げられる。

[0034] また、好ましい2)のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、  
 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 又は $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})$   
( $\text{dmf})_n$  [式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ  
)-1, 1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(  
ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置  
がS又はRの、2, 2'-ビス(ジ-p-t-ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル  
を意味し、dmfは、N, N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。]  
が挙げられ、更に好ましいものとしては、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$  [式中、BINAPは、  
絶対配置がS又はRの、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意  
味し、dmfは、N, N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。]が挙  
げられる。

[0035] 触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、イリジウム触媒について、更に詳  
細に説明する。

イリジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、イリジウム-BINAP錯体、イリジウム-  
BIPHEMP錯体、イリジウム-RROPHOS錯体、イリジウム-DEGUPHOS錯体、イ  
リジウム-DIOP錯体、イリジウム-DIPAMP錯体、イリジウム-DuPHOS錯体、イリジ  
ウム-NORPHOS錯体、イリジウム-PNNP錯体、イリジウム-SKEWPHOS錯体、  
イリジウム-BPPFA錯体、イリジウム-SEGPLHOS錯体、イリジウム-CHIRAPHOS

錯体及びイリジウム-H<sub>8</sub>-BINAP錯体等が挙げられる。

[0036] 好ましいイリジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、イリジウム-BINAP錯体又はイリジウム-BIPHEMP錯体が挙げられる。

イリジウム-BINAP錯体としては、BINAPが、BINAP、T-BINAP又はt-Bu-BINAPであるものが好ましく、また、前記錯体を調製する際、添加物としてヨウ素化合物を加えたものも好ましい。

また、イリジウム-BIPHEMP錯体としては、BIPHEMPが2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル(MeO-Biphep)であるものが好ましく、更に、前記錯体を調製する際、添加物としてヨウ素化合物を加えたもの、特に、ヨウ素化合物として、ヨウ素化ナトリウム又はヨウ素化テトラn-ブチルアンモニウムを加えたものも好ましい。

[0037] 更に、前記イリジウム-BINAP錯体又はイリジウム-BIPHEMP錯体を調製する際、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (式中、codは、1, 5-シクロオクタジエンを意味する。)を加えたものも好ましく、特に、その調製の際、イリジウムの使用量に対し、1-3等量のヨウ素化ナトリウムも添加物として使用したものが好ましい。

[0038] 触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、ロジウム触媒について、更に詳細に説明する。

ロジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、ロジウム-BINAP錯体、ロジウム-BIPHEMP錯体、ロジウム-RRPHOS錯体、ロジウム-DEGUPHOS錯体、ロジウム-DIOP錯体、ロジウム-DIPAMP錯体、ロジウム-DuPHOS錯体、ロジウム-NORPHOS錯体、ロジウム-PNNP錯体、ロジウム-SKEWPHOS錯体、ロジウム-BPPFA錯体、ロジウム-SEGPLHOS錯体、ロジウム-CHIRAPHOS錯体及びロジウム-H<sub>8</sub>-BINAP錯体等が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

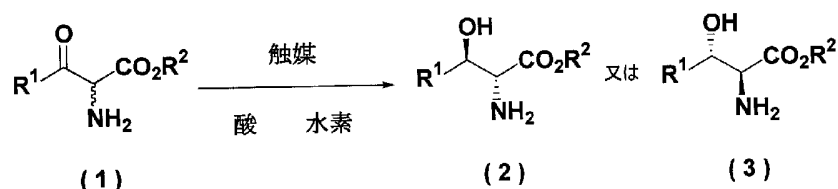
[0039] 本発明の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法について説明する。

以下の式に示すように、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物を触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒及び酸の存在下において、水素で還元する



ことにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体を製造することができる。

[化13]



[0040] 通常、上記反応は溶媒中で行われる。

溶媒の種類としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定はしないが、例えば1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン及び1, 2-ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、2-ブタノール及びエチレングリコール等のアルコール系溶媒、酢酸並びに上記の溶媒の任意の混合溶媒が挙げられる。

[0041] 好ましい溶媒としては、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、ハロゲン系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒、ハロゲン系溶媒とエーテル系溶媒の混合溶媒、酢酸、酢酸とアルコール系溶媒の混合溶媒及び酢酸とエーテル系溶媒の混合溶媒が挙げられ、例えば、メタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、2-ブタノール、エチレングリコール、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール-塩化メチレン、n-プロパノール-塩化メチレン、i-プロパノール-塩化メチレン、n-プロパノール-テトラヒドロフラン、酢酸、酢酸-i-プロパノール及び酢酸-テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましくは、塩化メチレン、n-プロパノール、n-プロパノール-塩化メチレン及び酢酸等が挙げられる。

[0042] 又、ルテニウム触媒を用いる場合は、塩化メチレン、n-プロパノール、n-プロパノール-塩化メチレン等が好ましく、イリジウム触媒を用いる場合は、酢酸を用いるのが好ましい。

[0043] 触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒の使用量は、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.01-100モル%の範囲であるが

、反応効率及びコスト的な観点から好ましくは、0.01～20モル%の範囲、より好ましくは、0.1～10モル%の範囲、最も好ましくは、0.3～5モル%の範囲が挙げられる。

[0044] 式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を酸の存在する溶液に加えてもよいが、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加えることもできる。

$\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の安定性の観点から、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加える方が好ましい。

[0045] 使用する酸としては、好ましくは、強酸が挙げられる。

強酸の具体例としては、HCl、HBr、 $H_2SO_4$ 、 $HClO_4$ 、 $CH_3SO_3H$ 、 $PhSO_3H$ 、TsOH、 $CF_3SO_3H$ 及び $CF_3CO_2H$ 等が挙げられ、好ましくは、HCl及びTsOHが挙げられ、より好ましくは、HClが挙げられる。

酸の使用量は、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8～3モル等量の範囲であり、好ましくは、0.9～2モル等量の範囲、より好ましくは、0.9～1.5モル等量の範囲が挙げられる。

尚、上記の酸の使用量は、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製して加える場合は、その塩に含まれる酸の量を含んだ全量を意味する。

[0046] 又、反応系中に酢酸塩を添加することもできる。

酢酸塩としては、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム及び酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属及び酢酸アンモニウム等が挙げられ、好ましくは、酢酸アルカリ金属が挙げられ、例えば、酢酸ナトリウムが挙げられる。

酢酸塩を添加する場合の使用量としては、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8～5等量の範囲であり、好ましくは、0.8～2等量の範囲である。

特に、イリジウム触媒を用いる場合は酢酸塩を添加するのが好ましい。

[0047] 使用する水素は、通常水素ガスを使用する。

使用する水素の圧力は、通常1～150気圧の範囲であるが、好ましくは10～150気圧、より好ましくは30～100気圧の範囲である。

[0048] 反応温度としては、0℃から溶媒の沸点までの範囲で反応を行うことができ、好ましくは10～150℃の範囲であり、より好ましくは30～100℃の範囲である。

[0049] 反応時間は、反応温度により変化するため一概に決定できないが、例えば、反応温度が50℃の場合、4時間以上、100℃の場合、3時間以上行えば充分である。

[0050] 反応終了後は、溶媒を濃縮することにより、目的の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体を塩として得ることができる。

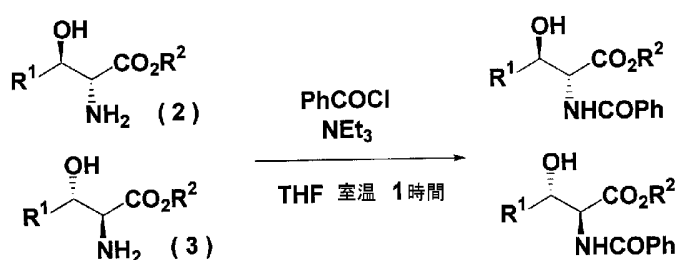
又、反応液を塩基性とし、適当な溶剤で抽出することにより目的の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体を得ることができる。

さらに、蒸留、再結晶及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって精製を行うことで、純度の高い純度の高い式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体を単離することができる。

[0051] 本発明で得られる、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体のジアステレオ選択性(de:シン体とアンチ体の選択性)及びエナンチオ選択性(ee)は、得られた光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体をベンゾイル化した後、機器分析を行うことにより決定できる。

[0052] ベンゾイル化の方法を以下に示す。

[化14]



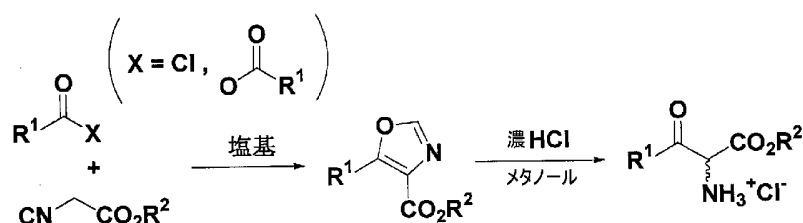
即ち、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体又はその塩をTHF(テトラヒドロフラン)中、NEt<sub>3</sub>(トリエチルアミン)の存在下において、PhCOCl(ベンゾイルクロリド)と反応させることにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体のベンゾイル化物を製造

することができる。

得られたベンゾイル化物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製した後、 $^1\text{H}$ -NMR等により、ジアステレオ選択性 (de: シン体とアンチ体の選択性) を、又、光学活性カラムを用いたHPLC分析等により、エナンチオ選択性 (ee) を決定することができる。

[0053] 原料となる、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

[化15]



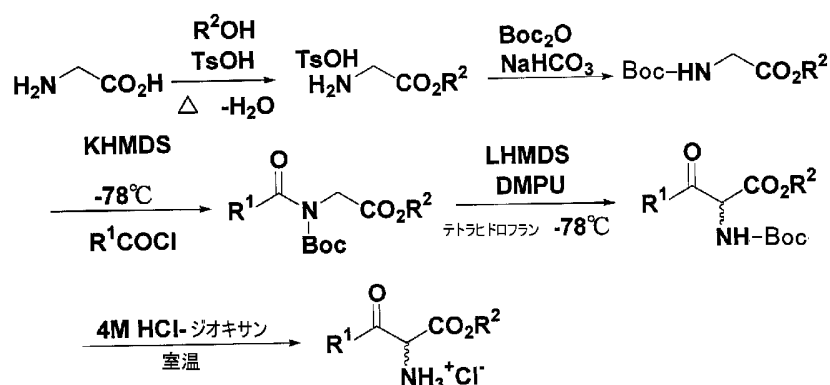
即ち、酸無水物又はアシルクロリドとイソニトリル酢酸エステルを塩基(塩基としては、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。)の存在下において、縮合させて、オキサゾール化合物とした後、濃塩酸でオキサゾール環を開裂させることにより、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

得られた塩酸塩はそのまま次の還元反応に使用することもできるが、塩基等で処理することにより、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物とすることもできる。

又、他の酸の塩を得るには、オキサゾール化合物を他の酸で開裂させるか又は塩酸塩を他の酸で塩交換する。

[0054] 式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩は、以下に示す方法でも製造することができる。

[化16]



即ち、グリシンをTsOH(p-トルエンスルホン酸)の存在下において、アルコールと脱水縮合させてエステルとした後、アミノ基をBoc<sub>2</sub>O(二炭酸ジ-t-ブチル)でBoc化(t-ブトキシカルボニル化)し、その後、KHMDS(カリウムヘキサメチルジシラジド)で処理し、アシルクロリドを加えてアミド化した後、LHMDS(リチウムヘキサメチルジシラジド)及びDMPU(1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-パーハイドロピリミジン-2-オン)で処理することにより転位反応を行いα-アミノアシル酢酸エステル化合物のBoc体を得た後、塩酸でBocを脱離させることにより、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

### 実施例

[0055] 以下、本発明について、実施例を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

[0056] 参考例1 2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソ-エチル-アンモニウム;クロリドの製造

[化17]



メチルイソシアノエート(3.11g)とシクロヘキサン酸無水物(8.20g, 1.1当量)のDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)(10.0mL)溶液にDBU(1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン)(4.7mL, 1.0当量)を0°C下で滴下した。室温で11時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で抽出を行ない

、有機層を分離した。その後、有機層を、飽和食塩水、1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、沈殿物をろ過し、そのろ液を減圧下において濃縮した。得られた粗物をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、生成物(5.00g, 75%)を得た。

融点97.5-101°C

IR(KBr) 2931, 2852, 1719, 1599, 1199 $\text{cm}^{-1}$ ;

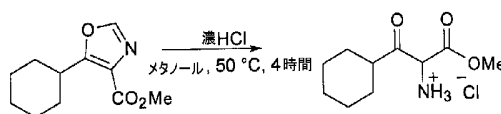
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26-1.89(m, 10H, c-Hex- $\text{CH}_2$ ), 3.45-3.48(m, 1H, c-Hex-H), 3.91(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.74(s, 1H, OCHN);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.7, 25.9, 30.6, 35.4, 51.9, 125.2, 148.6, 162.6, 164.1;

HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  の計算値: 210.1130 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

実測値: 210.1119.

[化18]



オキサゾール(10mmol)を濃塩酸(5.0mL)とメタノール(15.0mL)に溶解した。溶液を50°Cで4時間攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケトエステルをろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率:67%)

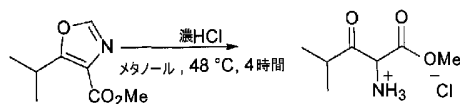
IR(KBr) 2931, 2856, 1752, 1719, 1560, 1508, 1458, 1276, 1144 $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19-1.50(m, 5H, c-Hex-H), 1.66-1.82(m, 4H, c-Hex-H), 2.18-2.20(m, 1H, c-Hex-H), 2.90-2.95(m, 1H, c-Hex-H), 3.91(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.50(s,  $\text{COCHNH}_3^+$ ), 8.92(br,  $\text{COCHNH}_3^+$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.0, 25.6, 25.7, 27.4, 29.2, 48.4, 54.2, 60.3, 163.8, 201.0; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  の計算値: 200.1287 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). 実測値: 200.1282.

[0057] 参考例2 1-メキシカルボニル-3-メチル-2-オキソ-ブチル-アンモニウム; クロリ

ドの製造

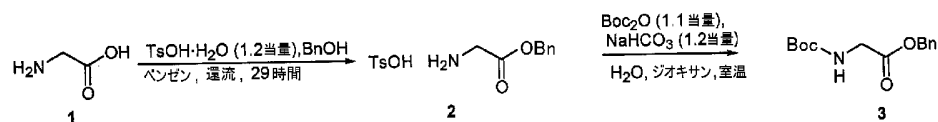
[化19]



参考例1と同様にして対応するオキサゾールから目的化合物を得た。(収率:79%)  
 IR(KBr) 2979, 2642, 1751, 1720, 1508, 1438, 1387, 1275, 1234, 1013  
 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1. 12(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ),  
 1. 24(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 3. 19–3. 28(sep,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 3. 92(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  17. 7, 19  
 . 1, 39. 8, 54. 6, 165. 3, 203. 6; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$  の計算値: 1  
 60. 0974 ( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 160. 0973.

[0058] 参考例3 t-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 ベンジルエステルの製造

[化20]



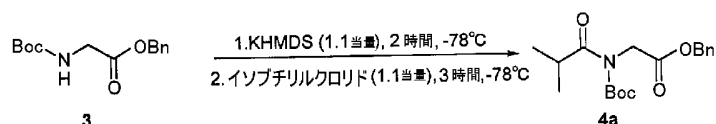
グリシン (35. 0g)、BnOH (ベンジルアルコール) (231mL)、 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (p-トル  
 エンスルホン酸1水和物) (106g, 1. 2当量) のベンゼン (469mL) 溶液を共沸脱水  
 条件下で29時間加熱還流させた。その後、反応液を室温まで冷却し、固体をろ取し  
 、ジエチルエーテルで洗浄後、目的物2 (168g) を得た。この固体を精製なしに次工  
 程に使用した。中間体2 (168g) をジオキサソール水に溶解し、炭酸水素ナトリウム (47g  
 , 1. 2当量)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (二炭酸ジ-t-ブチル) (112g, 1. 1当量) を加え、3時間攪拌  
 した後、濃縮した。残渣を1mol/L硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、酢酸エチル  
 で3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥させた後、ろ過し、濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル-ヘキサンで晶析  
 し、目的物3 (1回目54. 3g, 2回目51. 2g, 3回目7. 9g; 総量113. 4g, 427mmol  
 , 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 45(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 3. 96(d,  $J=5.7\text{Hz}$ ,

2H, CH<sub>2</sub>NH), 5.00 (br, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.34–7.38 (m, 5H, Ar–H).

[0059] 参考例4 4aの製造

[化21]



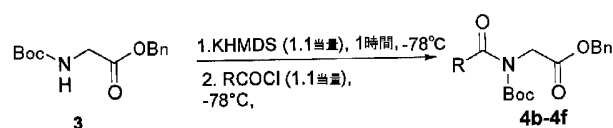
原料3(1.06g, 4.00mmol)をテトラヒドロフラン(8.0mL)に溶解し $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。続いてKHMDS(カリウムヘキサメチルジシラジド)(0.5M溶液9.0mL, 1.1当量)を10分かけて加えた後、同温度で2時間攪拌した。さらにイソブチリルクロリド(0.46mL, 1.1当量)を加え、同温度でさらに3時間攪拌した。その後、反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル–ヘキサン(5:1)で3回抽出した。その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物4a(1.26g, 94%)を無色油状物で得た。

IR(液膜(neat))2978, 1747, 1698, 1457, 1370, 1216, 1148, 1028 $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17(d, J=6.8Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.44(s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 3.72–3.76(m, 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH), 4.48(s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5.16(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.32–7.36(m, 5H, Ar–H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.6, 27.8, 34.6, 45.6, 66.9, 83.7, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 168.9, 180.2; HRMS(FAB, NBA)C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>の計算値:336.1811(M<sup>+</sup>+1). 実測値:336.1811.

[0060] 参考例5–9 4b–4fの製造

参考例4と同様の方法により4b–4fを製造した。

[化22]





[表1]

| 参考例<br>No. | R       | 反応時間<br>(時間) | 生成物 | 収率<br>(%) |
|------------|---------|--------------|-----|-----------|
| 5          | n-プロピル基 | 3            | 4 b | 8.8       |
| 6          | t-ブチル基  | 1.2          | 4 c | 9.3       |
| 7          | c-ペンチル基 | 2            | 4 d | 7.1       |
| 8          | c-ヘキシル基 | 1.2          | 4 e | 9.4       |
| 9          | c-ヘプチル基 | 2            | 4 f | 9.7       |

## 4b 無色油状物

IR(液膜(neat)) 2969, 1747, 1456, 1370, 1216, 1149, 1031 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.43(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.65–1.70(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.91(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.50(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.17(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32–7.36(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 18.4, 27.8, 39.8, 45.3, 66.9, 83.7, 128.4, 128.4, 128.6, 135.4, 152.2, 169.0, 175.6; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  の計算値: 336.1811 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 実測値: 336.1804.

## 4c 無色油状物

IR(液膜(neat)) 2974, 1747, 1694, 1456, 1336, 1148, 1010 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCON}$ ), 1.44(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 4.33(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.16(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.33–7.36(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1, 27.8, 27.9, 43.1, 48.3, 66.0, 66.9, 83.2, 127.6, 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 135.4, 152.7, 169.1, 184.6; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$  の計算値: 350.1967 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 実測値: 350.1976.

## 4d

IR(KBr) 2971, 2871, 1746, 1695, 1455, 1370, 1148, 1048, 1027 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 1.53–1.94(m, 8H, c-Pen- $\text{CH}_2$ ), 3.80–3.85(m, 1H, c-Pen-CH), 4.49(s, 2H,  $\text{CH}_2$

N), 5. 16(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7. 31–7. 37(m, 5H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25. 9, 27. 8, 30. 4, 45. 2, 45. 7, 66. 9, 83. 5, 128. 4, 128. 5, 135. 4, 152. 1, 169. 0, 179. 1; HRMS(FAB, NBA) C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> の計算値: 362. 1967(M<sup>+</sup>+1). 実測値: 362. 1932.

4e 白色固体

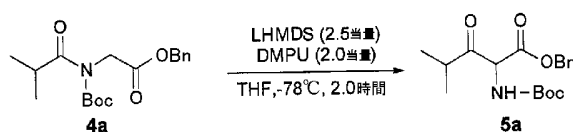
IR(KBr) 2931, 2853, 1737, 1691, 1450, 1368, 1323, 1193, 1146cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 21–1. 42(m, 4H, c-Hex-CH<sub>2</sub>), 1. 67–1. 80(m, 4H, c-Hex-CH<sub>2</sub>), 1. 91–2. 05(m, 2H, c-Hex-CH<sub>2</sub>), 3. 46(tt, J=3. 3, 11. 2Hz, CHCON), 4. 47(s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5. 15(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7. 32–7. 36(m, 5H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25. 7, 25. 9, 27. 8, 29. 7, 44. 4, 45. 7, 66. 9, 83. 6, 128. 4, 128. 5, 135. 4, 152. 1, 169. 0, 179. 1; HRMS(FAB, NBA) C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> の計算値: 376. 2124(M<sup>+</sup>+1). 実測値: 376. 2148.

4f 白色固体

IR(液膜(neat)) 2929, 2857, 1741, 1698, 1457, 1339, 1149, 1043cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 44–1. 66(m, 17H, c-Hep-H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1. 72–1. 78(m, 2H, c-Hep-H), 1. 90–1. 97(m, 2H, c-Hep-H), 3. 64–3. 71(m, 1H, CHCON), 4. 47(s, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5. 16(s, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 7. 30–7. 38(m, 5H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26. 5, 27. 8, 31. 6, 45. 2, 45. 6, 66. 9, 83. 5, 128. 4, 128. 5, 135. 4, 152. 1, 169. 0, 180. 1; HRMS(FAB, NBA) C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub> の計算値: 390. 2280(M<sup>+</sup>+1). 実測値: 390. 2266.

[0061] 参考例10 5aの製造

[化23]



4aのTHF(テトラヒドロフラン)溶液を-78°Cまで冷却した。この溶液にDMPU(1,

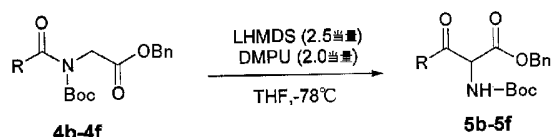
3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン) (2.0当量)とLHMDS(リチウムヘキサメチルジシラジド) (2.5当量)を10分間かけて加え、同温度で2時間攪拌した後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。その後、酢酸エチルーヘキサン(5:1)で3回抽出し、その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトフィーで精製し、目的物5aを無色油状物で得た。(収率:85%)

IR(液膜(neat))3431, 2977, 1759, 1715, 1496, 1367, 1251, 1162 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.14(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.44(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.94–2.99(m, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 5.15–5.29(m, 3H,  $\text{CHNH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHNH}$ ), 7.31–7.38(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.4, 18.7, 28.2, 38.4, 62.1, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.8, 166.7, 205.1; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  の計算値:336.1811 ( $M^+$ +1). 実測値:336.1816.

[0062] 参考例11–15 5b–5fの製造

参考例10と同様の方法により5b–5fを製造した。

[化24]



[表2]

| 参考例<br>No. | R       | 反応時間<br>(時間) | 生成物 | 収率<br>(%) |
|------------|---------|--------------|-----|-----------|
| 1 1        | n-プロピル基 | 1.5          | 5 b | 8.7       |
| 1 2        | t-ブチル基  | 2            | 5 c | 7.5       |
| 1 3        | c-ペンチル基 | 2            | 5 d | 9.0       |
| 1 4        | c-ヘキシル基 | 6            | 5 e | 8.4       |
| 1 5        | c-ヘプチル基 | 2            | 5 f | 9.9       |

5b 無色油状物

IR(液膜(neat)) 3432, 2970, 1759, 1715, 1496, 1368, 1253, 1163 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.44(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 1.52–1.62(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.52–2.60(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.05(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 5.16(d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.29(d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.74(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7.31–7.38(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 16.8, 19.5, 27.8, 28.2, 42.4, 63.7, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.9, 166.6, 201.0; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  の計算値: 336.1811( $M^+ + 1$ ). 実測値: 336.1788.

5c

IR(液膜(neat)) 3376, 2977, 1758, 1713, 1504, 1368, 1326, 1252, 1162 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}$ ), 1.43(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 5.15(d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.20(d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.52(m, 2H, COCHNH), 7.29–7.37(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.1, 28.2, 44.7, 57.0, 67.7, 80.6, 128.3, 128.5, 128.6, 154.8, 167.6, 208.0; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$  の計算値: 350.1967( $M^+ + 1$ ). 実測値: 350.1913.

5d

IR(液膜(neat)) 3430, 2967, 2871, 1759, 1714, 1489, 1367, 1254, 1162 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34–1.94(m, 17H, c-Pen- $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 3.14–3.18(m, 1H, CHCOCHNH), 5.13–5.17(m, 2H, CHNH,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.29(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.76(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7.35–7.38(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.0, 26.0, 28.2, 28.5, 30.3, 48.8, 63.5, 67.9, 80.5, 128.6, 134.8, 154.8, 166.8, 203.7; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_5$  の計算値: 362.1967( $M^+ + 1$ ). 実測値: 362.1933.

5e

IR(液膜(neat)) 3431, 2978, 2932, 2856, 1755, 1713, 1495, 1453, 1368

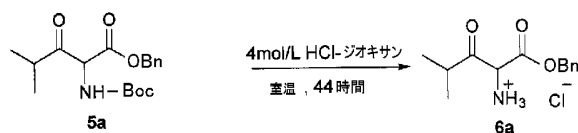
, 1337, 1251, 1161 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05–1.92(m, 19H,  $\text{c-Hex-CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 2.64–2.68(m, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.14(d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.18(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.31(d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHNH}$ ), 7.31–7.36(m, 5H,  $\text{Ar-H}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.0, 25.5, 25.7, 27.6, 28.3, 29.1, 48.2, 62.3, 68.0, 80.5, 128.6, 128.7, 134.8, 154.9, 166.7, 204.0; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$  の計算値: 376.2124( $\text{M}^+$ +1). 実測値: 376.2118.

5f

IR(液膜(neat)) 3429, 2978, 2928, 2858, 1754, 1713, 1492, 1367, 1338, 1254, 1163 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.93(m, 21H,  $\text{c-Hep-CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.88(s, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.14(d, 1H,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.18(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.30(d, 1H,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 7.35–7.38(m, 5H,  $\text{Ar-H}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.2, 26.5, 28.0, 28.1, 28.2, 29.1, 30.3, 49.4, 62.4, 67.9, 80.4, 128.5, 128.6, 134.8, 154.9, 166.7, 204.4; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$  の計算値: 390.2280( $\text{M}^+$ +1). 実測値: 390.2263.

[0063] 参考例16 6aの製造

[化25]



5aを4mol/Lの塩酸-ジオキサンに溶解し、室温下で44時間攪拌した後、その反応液を濃縮した。残渣をジエチルエーテル中で粉砕し、目的物6aをろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率:97%)

IR(KBr) 3403, 2972, 2936, 2654, 1762, 1736, 1523, 1267 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.22(d,  $J=6.7$

Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 3.03–3.09(m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 5.24(d, J=11.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33(d, J=12.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.47(s, 1H, COCHN), 7.32–7.38(m, 5H, Ar-H), 9.00(br);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.1, 18.9, 38.9, 60.4, 67.0, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.1, 163.3, 202.1; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  の計算値: 236.1287( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 236.1272.

[0064] 参考例17–21 6b–6fの製造

参考例16と同様の方法により6b–6fを製造した。

[化26]



[表3]

| 参考例<br>No. | R       | 反応時間<br>(時間) | 生成物 | 収率<br>(%) |
|------------|---------|--------------|-----|-----------|
| 17         | n-プロピル基 | 48           | 6b  | 80        |
| 18         | t-ブチル基  | 62.5         | 6c  | 91        |
| 19         | c-ペンチル基 | 63           | 6d  | 定量的       |
| 20         | c-ヘキシル基 | 72           | 6e  | 定量的       |
| 21         | c-ヘプチル基 | 24           | 6f  | 定量的       |

6b

IR(KBr) 2968, 2935, 2599, 1750, 1725, 1459, 1280, 1226, 1147 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.84(t, J=7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.50–1.62(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.64–2.80(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.32(d, J=11.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.41(d, J=12.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.36–7.46(m, 5H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  13.6, 17.6, 43.4, 70.2, 129.8, 130.1, 135.8, 164.7, 199.2; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5$  の計算値: 236.1287( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 236.1275.

6c

IR(KBr) 2971, 2900, 2867, 1747, 1718, 1543, 1508, 1265, 1239 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 20(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 5. 25(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 62(s, 1H,  $\text{COCHN}$ ), 7. 30–7. 37(m, 5H, Ar–H), 9. 00(br);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26. 6, 44. 9, 56. 7, 69. 2, 128. 6, 128. 7, 128. 9, 134. 0, 163. 6, 204. 4; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  の計算値: 250. 1443( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 250. 1438.

6d

IR(KBr) 2951, 1746, 1720, 1508, 1458, 1269, 1207 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 44–2. 02(m, 8H, c–Pen–H), 1. 96–2. 02(m, 1H, c–Pen–H), 5. 24(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 33–5. 36(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{COCHNH}_3$ ), 7. 26–7. 39(m, 5H, Ar–H), 9. 00(br,  $\text{COCHNH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25. 9, 26. 0, 28. 3, 30. 6, 49. 1, 61. 6, 69. 2, 128. 6, 128. 7, 128. 8, 134. 2, 163. 3, 200. 7; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  の計算値: 262. 1443( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 262. 1445.

6e

IR(KBr) 2931, 2854, 1747, 1719, 1509, 1266 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 97–1. 36(m, 5H, c–Hex–H), 1. 48–1. 62(m, 3H, c–Hex–H), 1. 69–1. 72(m, 1H, c–Hex–H), 2. 11–2. 14(m, 1H, c–Hex–H), 2. 78(tt,  $J=3.2, 11.6\text{Hz}$ , 1H, c–Hex–H), 5. 21(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 38(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 53(s, 1H,  $\text{COCHNH}_3$ ), 7. 30–7. 39(m, 5H, Ar–H), 8. 93(br,  $\text{COCHNH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24. 9, 25. 5, 25. 6, 27. 2, 29. 1, 48. 3, 60. 6, 69. 2, 128. 6, 128. 8, 128. 9, 134. 2, 163. 3, 200. 8; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  の計算値: 276. 1600( $\text{M}^+-\text{Cl}$ ). 実測値: 276. 1602.

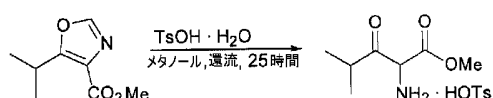
6f

IR(KBr) 2927, 2624, 1746, 1720, 1509, 1459, 1281, 1198, 1119 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 15–1. 18(m, 1H, c–Hep–H), 1. 45–1. 57(m, 10H, c–Hep–H), 2. 93–2. 97(m, 1H, c–Hep–H), 5. 21(d,  $J=12.0$

Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.38(d, J=13.2Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.40(s, 1H, COCHNH<sub>3</sub>), 7.31–7.39(m, 5H, Ar-H), 9.01(br, COCHNH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR(100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.1, 26.5, 27.9, 28.1, 28.8, 30.3, 49.5, 60.7, 69.2, 128.6, 128.8, 128.9, 134.2, 163.3, 201.1; HRMS(FAB, NBA) C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> の計算値: 290.1756 (M<sup>+</sup>-Cl). 実測値: 290.1765.

[0065] 参考例22

[化27]

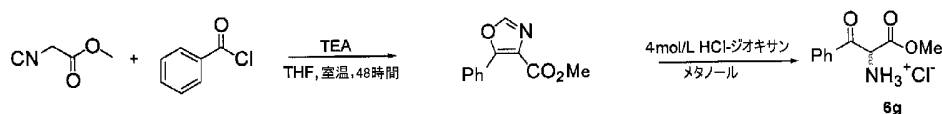


オキサゾール(102.8mg)のメタノール(3.0mL)溶液にTsOH·H<sub>2</sub>O(p-トルエン  
スルホン酸1水和物)(230.0mg)を加え、25時間加熱還流した。この溶液を濃縮し  
た後、ジエチルエーテル中で粉砕した。この粗物を精製せずに次工程に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03(d, J=6.8Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.11(d, J=7.1Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.34(s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.06(sep, J=7.0Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 5.36(s, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 7.13(d, J=8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.70(d, J=8.2Hz, 2H, Ar-H), 8.46(s, 2H, CHNH<sub>2</sub>).

[0066] 参考例23 6gの製造

[化28]



メチルイソシアノエート(2.97g, 30mmol), ベンゾイルクロリド(2.97g, 30mmol), TEA(トリエチルアミン)(12.6ml, 90mmol)をTHF(テトラヒドロフラン)(50ml)に加え、室温下で48時間攪拌した。その後、減圧下において溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(100ml)を加え、水、1mol/L HCl(50ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、沈殿物を濾去し、減圧下において溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100g, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で精製し、



オキサゾール化合物(4.07g, 20mmol, 67%)を無色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.96(s, 3H), 7.45~7.53(3H, m, Ar-H), 7.92(s, 1H, oxazole-H), 8.00~8.12(2H, m, Ar-H)

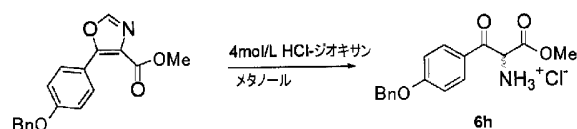
FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3108, 1717, 1582, 1561, 1516, 1495, 1433, 1354, 1325, 1312, 1221, 1195, 1109, 1087, 1068, 1010, 936, 767, 688.

オキサゾール化合物(2.26g, 11.1mmol)を4mol/L塩酸-ジオキサソ(18ml)及びメタノール(18ml)に溶解し、60°Cで24時間攪拌した。その溶液を室温まで冷却した後、濃縮した。残渣をメタノールに溶解した後、再度濃縮した。この操作を5回繰り返す、完全に残留塩酸を除去した後、得られた固体をエーテルで洗浄し、ろ取した。この固体を酢酸エチルとメタノールから再結晶し、化合物6g(1.42g, 6.2mmol, 56%)を無色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.77(s, 3H), 7.60(t, J=7.6Hz, 2H), 7.77(t, J=7.6Hz, 1H) 8.17(dd, J=1.6, 8.8Hz 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 54.6, 130.1, 131.0, 134.9, 136.3, 165.4, 190.0; FABMS (NBA) m/z: 194 ( $\text{M}-\text{Cl}^-$ ) $^+$ ; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3441, 2840, 1739, 1688, 1597, 1274, 1217, 684.

[0067] 参考例24 6hの製造

[化29]

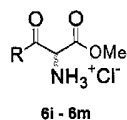


参考例23と同様にして対応するオキサゾールから目的化合物(6h)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.77(s, 3H), 5.23(s, 2H), 6.04(s, 1H), 7.1~7.5(m, 7H, Ar-H), 8.14(d, J=7.2Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 54.5, 58.4, 71.5, 116.2, 127.8, 128.7, 129.3, 129.7, 133.6, 137.7, 165.8, 166.0, 187.9; FABMS (NBA) m/z: 300 ( $\text{M}-\text{Cl}^-$ ) $^+$ ; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3445, 2969, 1759, 1685, 1603, 1509, 1276, 1254, 1222, 1176, 1075, 832, 743, 697.

[0068] 参考例25-29 6i-6mの製造

[化30]



参考例23と同様の操作を行うことにより化合物6i-6mを製造した。

尚、各化合物の構造は、以下の通りとなる。

6i: R=p-メチルフェニル基

6j: R=m-メチルフェニル基

6k: R=β-ナフチル基

6l: R=2-フリル基

6m: R=p-ブロモフェニル基

各化合物の機器データを以下に示す。

6i

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.09(s, 1H), 7.42(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.05(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  21.8, 54.5, 58.7, 130.7, 131.2, 132.4, 148.0, 165.6, 189.3; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2995, 2826, 2626, 1739, 1685, 1604, 1505, 1434, 1276, 1220, 1179, 1074, 968, 942, 863.

6j

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.45(s, 3H), 3.81(s, 3H), 6.11(s, 1H), 7.4-7.6(2H, Ar-H), 7.9-8.0(2H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  21.3, 54.6, 58.8, 128.3, 130.0, 131.2, 135.0, 137.0, 140.3, 165.5, 190.1; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3004, 2813, 2626, 1737, 1685, 1602, 1511, 1434, 1275, 1228, 1168, 1072, 948, 889, 866, 785, 685.

6k

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.75(s, 3H), 6.30(s, 1H), 7.6-7.75(2H, Ar-H), 7.9-8.15(4H, ArH), 8.82(1H, s, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100

MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 54. 6, 58. 7, 125. 0, 128. 5, 129. 0, 129. 9, 131. 0, 131. 2, 132. 2, 133. 8, 134. 3, 137. 8, 165. 6, 189. 9; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3440, 2819, 1739, 1688, 1622, 1594, 1502, 1434, 1280, 1236, 1174, 1008, 937, 811, 760.

6l

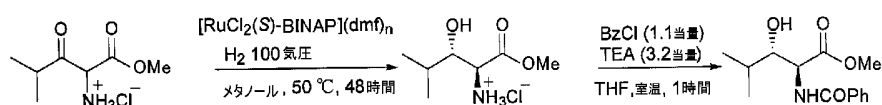
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3. 82(s, 3H), 5. 78(s, 1H), 6. 80(1H, d, J=1. 6, 4. 0Hz, Ar-H), 7. 71(1H, d, J=4. 0Hz, Ar-H), 8. 00(1H, d, J=1. 6Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 54. 7, 58. 4, 114. 6, 124. 1, 151. 2, 151. 3, 165. 5, 177. 1; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3430, 2973, 2637, 1752, 1679, 1590, 1570, 1504, 1464, 1404, 1285, 1252, 1155, 1088, 1079, 1036, 1023, 991, 951, 910, 876, 841, 769.

6m

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3. 78(s, 3H), 6. 11(s, 1H), 7. 79(2H, Ar-H), 8. 05(2H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 54. 7, 58. 9, 131. 5, 132. 6, 133. 4, 133. 9, 165. 2, 189. 3; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 2810, 1738, 1689, 1586, 1497, 1433, 1405, 1275, 1213, 1176, 1134, 1175, 966, 940, 864, 816, 764, 676.

[0069] 実施例1 β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造

[化31]



アルゴン雰囲気下において、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  (10. 1mg)と(S)-BINAP(25. 3 mg)およびDMF(N, N-ジメチルホルムアミド)400 μLをシュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気した後、100°Cで10分攪拌した。混合溶液の温度を室温まで下げた後、50°Cで2. 5時間減圧乾燥させ、赤茶色の $[\text{RuCl}_2(\text{S})\text{-BINAP}](\text{dmf})_n$ を、触媒として得た。参考例2で製造した1-メトキシカルボニル-3-メチル-2-オキソブチルアンモニウム;クロリド(169. 2mg)をメタノール(2. 0mL)に溶解し、

脱気した後、その溶液を、上記触媒にアルゴン置換したカニューラで加えた。(残渣をメタノール1.0mlで洗浄し、同様に加えた)溶液を、水素(100atm)中で50℃において48時間攪拌した。その後、反応液を濃縮し、目的物を得た。

得られた粗物を、ベンゾイル化し、機器分析することによりde及びeeを決定した。deは、<sup>1</sup>H-NMRにより決定し、eeは、HPLCにより決定した。

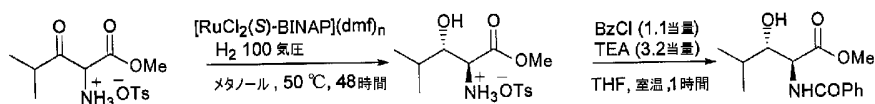
#### ベンゾイル化

得られた粗物をTHF(テトラヒドロフラン)(1.7mL)に溶解した。続いてBzCl(ベンゾイルクロリド)(110μL)とTEA(トリエチルアミン)(380μL)を0℃で溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水、酢酸エチル及びヘキサンを加え、反応を停止させた。つづいて分液を行い、その有機層を1mol/L塩酸溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、ろ過し、濃縮を行った。続いてこの残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で分取精製し、目的物(162.1mg, 2工程71%, de98%, 56%ee)を得た。HPLC分析条件, カラム:CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業株式会社), 移動相:n-ヘキサン/i-プロパノール=85/15, 流速:0.5mL/分, 保持時間:2R, 3R体 10.6分, 2S, 3S体 15.6分。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 35.4(0.99, \text{CHCl}_3)$ ; IR(液膜(neat)) 3417, 2962, 1747, 1633, 1538, 1455, 1372, 1062, 1011 $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02(d, J=6.8Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.05(d, J=6.6Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.77(sep, J=6.6Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.91(d, J=8.2Hz, 1H, CHOH), 3.62(dt, J=3.3, 8.6Hz, 1H, CHOH), 3.82(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.97(dd, J=3.3, 7.3Hz, 1H, CHNH), 7.14(d, J=6.6Hz, 1H, NH), 7.44–7.48(m, 2H, Ar-H), 7.52–7.56(m, 1H, Ar-H), 7.82–7.85(m, 2H, Ar-H); HRMS(FAB, NBA) C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> の計算値: 266.1392(M<sup>+</sup>+1). 実測値: 266.1408.

#### [0070] 実施例2

#### [化32]

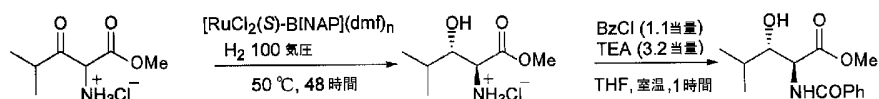


原料の塩酸塩を参考例22で製造したトシル酸塩に変更し、触媒の使用量を6.7 mol%とした事以外は実施例1と同様の操作を行うことにより目的物を得た。(収率:72%(2工程合計)、de:94%、ee:22%)

[0071] 実施例3-11 溶媒の効果

溶媒を種々変更した事以外は実施例1と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して3.8-4.6mol%の範囲であった。又、収率は2工程の合計で示した。

[化33]

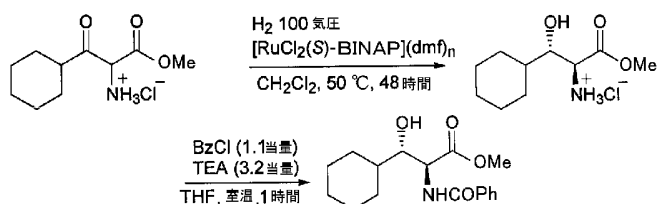


[表4]

| 実施例<br>No. | 溶媒                                       | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |
|------------|------------------------------------------|-----------|------------|------------|
| 3          | メタノール/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 80        | >99        | 70         |
| 4          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>          | 38        | 98         | 95         |
| 5          | n-プロパノール                                 | 69        | 98         | 69         |
| 6          | n-プロパノール/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 92        | 98         | 82         |
| 7          | n-プロパノール/テトラヒドロフラン                       | 91        | 95         | 81         |
| 8          | i-プロパノール                                 | 81        | 98         | 81         |
| 9          | i-プロパノール/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 72        | 95         | 80         |
| 10         | 2-ブタノール                                  | 91        | 91         | 74         |
| 11         | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>        | 84        | 91         | 57         |

[0072] 実施例12

[化34]



基質を参考例1で製造した2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソエチルアンモニウム;クロリドに変更し、溶媒を塩化メチレンに変更した事以外は実

施例1と同様の操作を行うことにより、目的物を得た(収率:84%(2工程合計)、de:95%、ee:96%)。

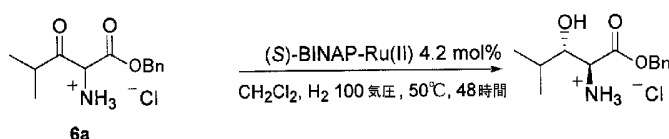
$[\alpha]_D^{26} + 35.5$  (1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); 融点  $94-97^\circ\text{C}$ ; IR (KBr) 3545, 3493, 3281, 2927, 2854, 1739, 1630, 1542, 1363, 1230,  $1209\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-1.30 (m, 5H, c-Hex-H), 1.42-1.51 (m, 1H, c-Hex-H), 1.65-1.84 (m, 4H, c-Hex-H), 2.03-2.06 (m, 1H, c-Hex-H), 2.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 3.68 (dt,  $J=3.2, 8.8\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.97 (dd,  $J=3.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7.18 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , NH), 7.44-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.82-7.84 (m, 2H, Ar-H); HRMS (FAB, NB A)  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$  の計算値: 306.1705 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 実測値: 306.1724.

HPLC分析条件, カラム: CHIRALCEL OD-H (ダイセル化学工業株式会社), 移動相: n-ヘキサン/i-プロパノール = 85/15, 流速: 0.5mL/分, 保持時間: 2R, 3R体 11.2分, 2S, 3S体 15.3分.

### [0073] 実施例13

#### [化35]

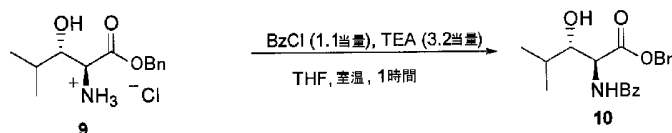


アルゴン雰囲気下において、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$  (10.3mg) と (S)-BINAP (27.3mg) および DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) 400  $\mu\text{L}$  をシュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気した後、 $100^\circ\text{C}$  で10分攪拌した。混合溶液の温度を室温まで下げた後、 $50^\circ\text{C}$  で2.5時間減圧乾燥させ、赤茶色の (S)-BINAP-Ru (II) を、触媒として得た。6a (271.8mg) を塩化メチレン (2.5mL) に溶解し、脱気した後、上記触媒にアルゴン置換したカニューラで加えた。(残渣を塩化メチレンで0.5mlで洗浄し、同様に加えた) 溶液を、水素 (100atm) 中で  $50^\circ\text{C}$  において48時間攪拌した。その後、反応液を濃縮し、目的物を得た。

得られた粗物を、ベンゾイル化し、機器分析することにより de 及び ee を決定した。de

は、 $^1\text{H-NMR}$ により決定し、eeは、HPLCにより決定した。

[化36]



ベンゾイル化

得られた粗物をTHF(テトラヒドロフラン)(2.0mL)に溶解した。続いてBzCl(ベンゾイルクロリド)(130 $\mu\text{L}$ )とTEA(トリエチルアミン)(440 $\mu\text{L}$ )を0 $^{\circ}\text{C}$ で溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を水、酢酸エチル及びヘキサンを加え、反応を停止させた。続いて分液を行い、その有機層を1mol/L塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、ろ過し、濃縮を行った。続いてこの残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で分取精製し、目的物を得た(収率:87%(2工程合計)、de:>99%、ee:96%)。

HPLC分析条件, カラム:CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業株式会社), 移動相:n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速:0.5mL/分, 保持時間:2R, 3R体 21.6分, 2S, 3S体 30.3分。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 33.9$ (1.00,  $\text{CDCl}_3$ ); 融点95.5–96 $^{\circ}\text{C}$ ; IR(KBr)3414, 2961, 2935, 2858, 1749, 1647, 1519, 1192, 1064 $\text{cm}^{-1}$ ;

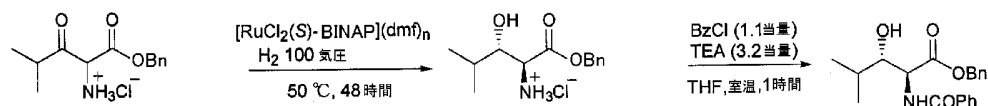
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(d, J=6.6Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.13(d, J=6.6Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.71(m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.92(d, J=8.4Hz, 1H, CHOH), 3.63(dt, J=3.1, 8.4Hz, 1H, CHOH), 4.99(dd, J=3.3, 7.3Hz, 1H, CHNH), 5.23(d, J=12Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.29(d, J=12Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.14(d, J=7.3Hz, 1H, CHNH), 7.34–7.39(m, 5H, Ar-H), 7.43–7.47(m, 2H, Ar-H), 7.52–7.56(m, 1H, Ar-H), 7.81–7.83(m, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.9, 19.0, 31.5, 56.2, 67.6, 78.9, 127.2, 128.4, 128.6, 128.7, 132.0, 133.4, 134.9, 167.5, 170.8; HRMS(FAB, NBA) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}$ の計算値:342.1705( $\text{M}^+ + 1$ )。実測値:342.1682。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ の元素分析計算値:C, 70.36; H, 6.79; N,

4. 10. 実測値:C, 70. 26;H, 6. 82;N, 4. 06.

[0074] 実施例14-16 溶媒の効果

溶媒の種類及び触媒の使用量を変更した事以外は実施例13と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2工程の合計で示した。

[化37]



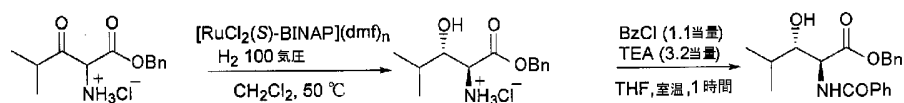
[表5]

| 実施例<br>No. | 溶媒        | 触媒<br>(mol %) | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |
|------------|-----------|---------------|-----------|------------|------------|
| 14         | n-プロパノール  | 4.1           | 83        | 93         | 79         |
| 15         | i-プロパノール  | 4.2           | 94        | 95         | 76         |
| 16         | モノクロロベンゼン | 6.2           | 85        | 67         | 86         |

[0075] 実施例17-20 反応時間の検討

反応時間を変更した事以外は実施例13と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して3.9-4.1mol%の範囲であった。又、収率は2工程の合計で示した。

[化38]



[表6]

| 実施例<br>No. | 反応時間<br>(時間) | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |
|------------|--------------|-----------|------------|------------|
| 17         | 24           | 88        | >99        | 92         |
| 18         | 13           | 81        | >99        | 98         |
| 19         | 6            | 84        | >99        | 98         |
| 20         | 3            | 55        | 89         | 98         |



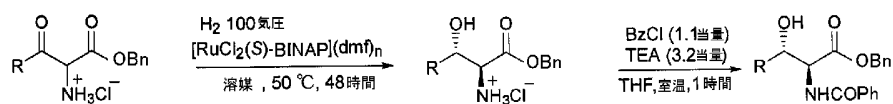
## [0076] 実施例21

溶媒をジクロロエタン( $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ )に、反応温度を $100^\circ\text{C}$ に、反応時間を3時間に変更した事以外は実施例13と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2工程の合計で示した(収率:90%(2工程合計)、de:93%、ee:92%)。

## [0077] 実施例22-32

基質及び溶媒を変更した事以外は実施例13と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2工程の合計で示した。

## [化39]



## [表7]

| 実施例 No. | R       | 溶媒                                       | 収率 (%) | d e (%) | e e (%) |
|---------|---------|------------------------------------------|--------|---------|---------|
| 22      | n-プロピル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                 | 8.8    | 8.7     | 7.4     |
| 23      | n-プロピル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-プロパノール}$ | 8.8    | 6.4     | 7.8     |
| 24      | n-プロピル基 | n-プロパノール                                 | 5.3    | 8.1     | 5.8     |
| 25      | t-ブチル基  | n-プロパノール                                 | 8.9    | 9.2     | 7.9     |
| 26      | c-ペンチル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                 | 7.7    | 9.6     | 5.6     |
| 27      | c-ペンチル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-プロパノール}$ | 8.2    | 9.7     | 9.4     |
| 28      | c-ペンチル基 | n-プロパノール                                 | 8.5    | 9.5     | 9.5     |
| 29      | c-ヘキシル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                 | 8.5    | 9.9     | 9.4     |
| 30      | c-ヘキシル基 | n-プロパノール                                 | 8.0    | 9.6     | 5.4     |
| 31      | c-ヘプチル基 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                 | 9.4    | 9.4     | 7.9     |
| 32      | c-ヘプチル基 | n-プロパノール                                 | 8.6    | 9.4     | 9.7     |

R=n-プロピル基

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 14.8$  (1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); 融点  $97-99^\circ\text{C}$ ; IR (KBr) 3354, 2958, 2867, 1737, 1629, 1578, 1534, 1254,  $1221\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.28-1.56 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.29 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 4.05-4.10 (m, 1H, CHOH), 4.93 (dd,  $J=3.2, 6.8\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 5.21 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.31 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.14 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7

. 26–7. 56(m, 8H, Ar–H), 7. 82–7. 84(m, 2H, Ar–H);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100M Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13. 8, 18. 9, 35. 3, 58. 3, 67. 7, 73. 1, 127. 2, 128. 2, 128. 4, 128. 7, 132. 1, 133. 3, 134. 9, 168. 0, 170. 3; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}$  の計算値: 342. 1705 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 実測値: 342. 1699.

HPLC分析条件, カラム: CHIRALCEL OD-H (ダイセル化学工業株式会社), 移動相: n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速: 0. 5mL/分, 保持時間: 2R, 3R体 26. 6分, 2S, 3S体 32. 3分.

R=t-ブチル基

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 23. 9$  (1. 00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(液膜(neat)) 3373, 3064, 3033, 2958, 2908, 2872, 1731, 1644, 1538, 1487, 1177, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR(400M Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 95(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 3. 33(d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 3. 67(dd,  $J=3. 2, 9. 6\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 5. 02(dd,  $J=3. 2, 7. 6\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 5. 20(d,  $J=12. 4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 24(d,  $J=12. 4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7. 10(d,  $J=7. 6\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7. 34–7. 40(m, 5H, Ar–H), 7. 43–7. 47(m, 2H, Ar–H), 7. 51–7. 55(m, 1H, Ar–H), 7. 78–7. 81(m, 2H, Ar–H);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26. 0, 35. 4, 54. 5, 67. 6, 81. 1, 127. 1, 128. 5, 128. 6, 132. 0, 133. 4, 134. 6, 167. 3, 171. 1; HRMS (FAB, NBA)  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$  の計算値: 356. 1862 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 実測値: 356. 1827.

HPLC分析条件, カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業株式会社), 移動相: n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速: 1. 0mL/分, 保持時間: 2R, 3R体 26. 8分, 2S, 3S体 17. 8分.

R=シクロペンチル基

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 20. 5$  (1. 00,  $\text{CHCl}_3$ ); 融点 109–111 $^{\circ}\text{C}$ ; IR(KBr) 3414, 3342, 2938, 2867, 1746, 1644, 1521, 1488, 1195  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 38–1. 88(m, 9H, c-Pen–H), 2. 95(d,  $J=8. 0\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 3. 78(dt,  $J=2. 8, 8. 8\text{Hz}$ , 1H, CHOH), 4. 92(dd,  $J=2. 8, 7. 2\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 5. 21(d,  $J=12. 4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5. 31(d,  $J=12. 4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7. 19(d,  $J=6. 4\text{Hz}$ , 1H, CHNH), 7. 34–7. 39(m, 5H, Ar–H), 7. 43–7. 47(m,

2H, Ar-H), 7.51–7.56(m, 1H, Ar-H), 7.81–7.84(m, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.1, 25.5, 29.0, 29.8, 43.5, 57.3, 67.5, 78.0, 127.2, 128.4, 128.6, 132.0, 133.4, 135.0, 167.6, 170.5; HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$  の計算値:368.1862( $\text{M}^++1$ ). 実測値368.1870.

HPLC分析条件, カラム:CHIRALPAK AD(ダイセル化学工業株式会社), 移動相:n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速:1.0mL/分, 保持時間:2R, 3R体 25.2分, 2S, 3S体 28.9分.

R=シクロヘキシル基

融点125–127°C;IR(KBr)3403, 2929, 2849, 1742, 1647, 1521, 1483, 1211 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.95–1.78(m, 10H, c-Hex- $\text{CH}_2$ ), 1.99(d, J=12.1Hz, 1H,  $\text{CHC}(\text{OH})\text{CHNH}$ ), 2.78(d, J=8.8Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.66(dt, J=3.2, 8.8Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.99(dd, J=2.9, 7.3Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.18(d, J=12.2Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.34(d, J=12.2Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.17(d, J=6.8Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 7.32–7.56(m, 8H, Ar-H), 7.81–7.83(m, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.6, 26.1, 29.0, 29.2, 40.9, 55.7, 67.5, 77.9, 127.2, 128.5, 128.6, 131.9, 133.5, 135.0, 167.4, 170.8HRMS(FAB, NBA)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}$  の計算値:382.2018( $\text{M}^++1$ ). 実測値:382.1993.

HPLC分析条件, カラム:CHIRALPAK AD(ダイセル化学工業株式会社), 移動相:n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速:1.0mL/分, 保持時間:2R, 3R体 18.7分, 2S, 3S体 32.3分.

R=シクロヘプチル基

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+12.9(1.00, \text{CHCl}_3)$ ;IR(液膜(neat))3418, 3064, 3033, 2925, 2854, 1734, 1646, 1539, 1190, 1082 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.64(m, 11H, c-Hep-H), 1.76–1.89(m, 2H, c-Hep-H), 2.79(dd, J=5.6, 8.4Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.70(dt, J=3.2, 8.8Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.01(dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.18(d, J=12.0Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )

, 5. 32(d, J=12. 0Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7. 13(d, J=7. 0Hz, CHNH), 7. 32-7. 40(m, 5H, Ar-H), 7. 42-7. 46(m, 2H, Ar-H), 7. 51-7. 55(m, 1H, Ar-H), 7. 80-7. 82(m, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26. 1, 26. 2, 28. 2, 28. 9, 30. 6, 42. 3, 55. 8, 67. 5, 77. 6, 127. 2, 128. 5, 128. 6, 131. 9, 133. 5, 135. 0, 167. 4, 170. 9; HRMS(FAB, NBA) C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> の計算値: 396. 2175(M<sup>+</sup>+1). 実測値: 396. 2195.

HPLC分析条件, カラム: CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業株式会社), 移動相: n-ヘキサン/i-プロパノール=90/10, 流速: 0. 5mL/分, 保持時間: 2R, 3R体 30. 5分, 2S, 3S体 34. 7分.

[0078] 実施例33-43

基質を参考例1で製造した2-シクロヘキシル-1-メキシカルボニル-2-オキソエチルーアンモニウム; クロリドに変更し、種々の反応条件を検討した。

転化率は、反応液をHPLCで分析し、基質と生成物のピーク面積を以下の式に当てはめることにより算出した値を意味する。尚、式中の、4. 37という数字は、測定波長における基質と生成物の感度比を補正するために用いた値である。

$$\text{転化率} = \text{生成物の面積} / (\text{生成物の面積} + \text{基質の面積} / 4. 37) \times 100$$

転化率の分析条件

分析方法: HPLC(島津LC10Avp)、逆相アイソクラチック分析

カラム: L-column ODS(化学物質評価技術研究機構) φ 4. 6mm×250mm + C  
APCELLPAKSCX UG80(株式会社 資生堂) φ 4. 6mm×250mm

移動相: アセトニトリル / 100mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 緩衝溶液 = 2 / 8 (v / v)

流速: 1. 0ml / 分.

検出: UV215nm

保持時間: 基質 21. 8分、生成物 23. 4分.

eeは、生成物をベンゾイル化した化合物をHPLCで分析することにより決定した。e  
eの分析条件

分析方法: HPLC(島津LC10Avp)、順相アイソクラチック分析

カラム: CHIRALCEL OD-H (ダイセル化学工業株式会社)

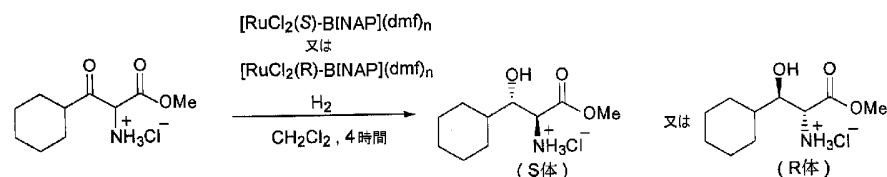
移動相:n-ヘキサン/イソプロパノール=85/15(v/v)

流速:0.5ml/分.

検出:UV254nm

保持時間:R体 11.2分、S体 15.3分.

[化40]

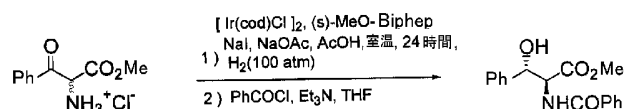


[表8]

| 実施例<br>No. | 圧力<br>(kgf.cm <sup>-2</sup> ) | 反応温度<br>(°C) | 触媒   |    | 転化率<br>(%) | e e<br>(%) | 立体<br>(R又はS) |
|------------|-------------------------------|--------------|------|----|------------|------------|--------------|
|            |                               |              | mol% | 立体 |            |            |              |
| 33         | 30                            | 50           | 4    | S  | 95         | —          | —            |
| 34         | 30                            | 50           | 4    | R  | 98         | 95.3       | R            |
| 35         | 20                            | 50           | 4    | R  | 95         | 96.8       | R            |
| 36         | 10                            | 50           | 4    | R  | 90         | 97.1       | R            |
| 37         | 30                            | 90           | 5    | S  | 99         | 95.1       | S            |
| 38         | 30                            | 70           | 5    | S  | 98         | 95.2       | S            |
| 39         | 30                            | 50           | 5    | S  | 97         | 96.4       | S            |
| 40         | 30                            | 50           | 5    | S  | 98         | 96.7       | S            |
| 41         | 30                            | 50           | 0.5  | R  | 92         | 94.8       | R            |
| 42         | 30                            | 50           | 0.1  | R  | 90         | 82.6       | R            |
| 43         | 30                            | 50           | 0.01 | R  | 84         | —          | —            |

[0079] 実施例44 [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>-(S)-MeO-Biphep-NaIを触媒とする製造法。

[化41]



[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5mg, 0.0037mmol)、(S)-MeO-Biphep (5.8mg, 0.01mmol) 及びヨウ化ナトリウム (2.3mg, 0.015mmol) を塩化メチレン (1.0mL) に加えた溶液を凍結融解法 (freeze-thaw method) により脱気した。

溶液をアルゴン雰囲気下において、室温で10分攪拌した。

得られた黄色の触媒を真空下で乾燥させた。該触媒に参考例23で製造した6g(57.4mg, 0.25mmol)、NaOAc(酢酸ナトリウム)(20.5mg, 0.25mmol)及び脱気したAcOH(酢酸)(1.2mL)をアルゴン雰囲気下で加えた。混合溶液を室温下において、水素圧100気圧で攪拌した。24時間攪拌した後、反応溶液を1mol/L塩酸(3.0mL)に加え、ジエチルエーテル5mLで洗浄した。得られた水層を40°C以下で減圧下において濃縮乾固し、残渣に無水エタノールを加えて粉碎した。白色固体を濾去し、得られた透明の濾液を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(テトラヒドロフラン)(3mL)に溶解し、その後、PhCOCl(ベンゾイルクロリド)(35.2mg, 0.25mmol)及びEt<sub>3</sub>N(トリエチルアミン)(75.9mg, 0.75mmol)を0°Cにて加えた。室温で1時間攪拌した後、水及び酢酸エチル(10mL)を加え、その有機層を、1mol/L塩酸(5mL)、飽和重曹水(5mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、沈殿物を濾去した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20g, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精製し、N-ベンゾイル体(57.8mg, 0.19mmol, 77%, >99%de, 89.6%ee)を無色固体で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 3.79(3H, s), 4.56(1H, d, J=5.6Hz), 5.24(1H, dd, J=3.6, 6.8Hz), 5.40(1H, dd, J=3.6, 5.6Hz), 6.87(1H, br d), 7.2-7.4(5H, m, Ar-H), 7.4-7.5(2H, m, Ar-H), 7.5-7.6(1H, m, Ar-H), 7.7-7.8(2H, m, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 52.6, 59.4, 75.1, 125.9, 127.1, 128.0, 128.3, 128.6, 132.1, 133.0, 139.1; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3338, 1744, 1644, 1525, 1229, 1173, 693.; FABMS (NBA) m/z: 300(M+1);

HPLC分析条件, カラム: CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業株式会社), 移動相: n-ヘキサン/i-プロパノール=85/15, 流速: 1.0mL/分, 保持時間: 2R, 3R体 8.6分, 2S, 3S体 12.0分.

[0080] 実施例45-49

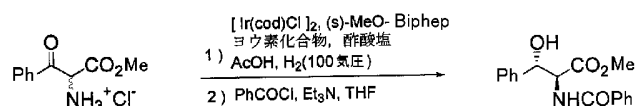
添加物(ヨウ素化合物)、酢酸塩、温度及び反応時間を変更した事以外は実施例44と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2工程の合計で示した。

尚、触媒の使用量は、基質に対してイリジウムの使用量は3mol%であり、(S)-Me

O-Biphepの使用量は、イリジウムの使用量に対して1.33当量(4/3)である。

又、表中、ヨウ素化合物の量は、イリジウムの使用量に対する当量数を表し、酢酸塩の量は、基質に対する当量数を表し、TBAIは、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウムを意味する。

[化42]



[表9]

| 実施例<br>No. | ヨウ素化合物<br>種類 | 酢酸塩<br>種類 | 温度<br>(°C) | 時間<br>(h) | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |     |    |
|------------|--------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-----|----|
| 45         | 0            | 酢酸ナトリウム   | 1          | 室温        | 3         | 79         | >99        | 77  |    |
| 46         | TBAI         | 2         | 酢酸ナトリウム    | 1         | 室温        | 24         | 77         | >99 | 87 |
| 47         | KI           | 2         | 酢酸カリウム     | 1         | 室温        | 24         | 57         | 96  | 87 |
| 48         | NaI          | 2         | 酢酸ナトリウム    | 1         | 40        | 24         | 79         | 96  | 87 |
| 49         | TBAI         | 1.1       | 酢酸ナトリウム    | 1         | 室温        | 24         | 83         | >99 | 87 |

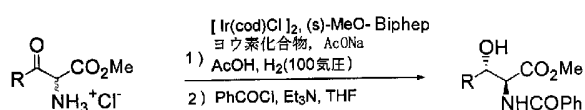
[0081] 実施例49-56

基質、添加物(ヨウ素化合物)、温度及び反応時間を変更した事以外は実施例44と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2工程の合計で示した。

尚、基質の使用量:イリジウムの使用量:(S)-MeO-Biphepの使用量:添加物(ヨウ素化合物)の使用量=100:3:4:6であり、酢酸塩(酢酸ナトリウム)は、基質に対して1当量使用した。

表中、OBnはベンジルオキシ基を、Phはフェニル基を、Meはメチル基を、Prはプロピル基を、β-Napはβ-ナフチル基を、TBAIは、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウムを意味する。

[化43]



[表10]

| 実施例<br>No. | R            | ヨウ素化合物<br>種類 | 温度<br>(°C) | 時間<br>(h) | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |
|------------|--------------|--------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 49         | p-OBn-Ph     | TBAI         | 室温         | 48        | 51        |            | 90         |
| 50         | p-Me-Ph      | TBAI         | 室温         | 48        | 64        | >99        | 86         |
| 51         | p-OBn-Ph     | NaI          | 30         | 96        | 64        |            | 93         |
| 52         | p-Me-Ph      | NaI          | 30         | 96        | 76        | >99        | 94         |
| 53         | m-Me-Ph      | NaI          | 30         | 96        | 93        | >99        | 87         |
| 54         | $\beta$ -Nap | NaI          | 30         | 96        | 95        | 97         | 86         |
| 55         | p-Br-Ph      | NaI          | 30         | 96        | 87        | >99        | 75         |
| 56         | i-Pr         | NaI          | 30         | 96        | 50        | >99        | 82         |

## [0082] 実施例57-74

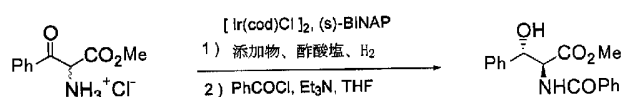
実施例44の配位子を(s)-BINAPに変更し、種々の条件を変更して目的化合物を製造した。収率は2工程の合計で示した。

尚、基質の使用量:イリジウムの使用量:(s)-BINAPの使用量=100:3:4である。表中、添加物の量は、イリジウムの使用量に対する当量数を表し、酢酸塩の量は、基質に対する当量数を表し、又、溶媒の種類は、以下の記号を意味する。

- A エタノール
- B n-プロパノール
- C i-プロパノール
- D メタノール:ベンゼン=1:2
- E n-プロパノール:テトラヒドロフラン=1:2
- F i-プロパノール:酢酸=1:1
- G テトラヒドロフラン:酢酸=1:1
- H 酢酸

又、Phtaは、フタルイミドを意味し、TBABは、臭化テトラn-ブチルアンモニウムを、TBAIは、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウムを意味する。

## [化44]





[表11]

| 実施例<br>No. | 溶媒 | 添加物  |   | 酢酸塩      |     | 圧力<br>atm | 時間<br>(h) | 収率<br>(%) | d e<br>(%) | e e<br>(%) |
|------------|----|------|---|----------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
|            |    | 種類   | 量 | 種類       | 量   |           |           |           |            |            |
| 57         | A  |      | 0 |          | 0   | 100       | 48        | 87        | 86         | 41         |
| 58         | B  |      | 0 |          | 0   | 50        | 48        | 84        | 88         | 50         |
| 59         | C  |      | 0 |          | 0   | 100       | 48        | 83        | 88         | 58         |
| 60         | D  |      | 0 |          | 0   | 50        | 48        | 81        |            | 40         |
| 61         | E  |      | 0 |          | 0   | 100       | 48        | 37        | 92         | 66         |
| 62         | H  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 48        | 83        | 98         | 69         |
| 63         | H  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 48        | 79        | >99        | 69         |
| 64         | H  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 3         | 90        | >99        | 69         |
| 65         | H  |      | 0 | 酢酸アンモニウム | 1.1 | 100       | 3         | 66        | 98         | 68         |
| 66         | H  |      | 0 | 酢酸リチウム   | 1.1 | 100       | 3         | 58        | >99        | 69         |
| 67         | H  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 3   | 100       | 3         | 79        | 96         | 68         |
| 68         | F  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 48        | 58        | 86         | 57         |
| 69         | G  |      | 0 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 48        | 57        | 97         | 54         |
| 70         | H  | Phta | 2 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 3         | 79        | >99        | 69         |
| 71         | H  | TBAI | 2 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 3         | 32        | >99        | 78         |
| 72         | H  | TBAI | 2 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 12        | 65        | >99        | 79         |
| 73         | H  | TBAI | 2 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 24        | 70        | >99        | 79         |
| 74         | H  | TBAB | 2 | 酢酸ナトリウム  | 1   | 100       | 24        | 65        | >99        | 75         |

## [0083] 実施例75

配位子を(S)-T-BINAPに変更した事以外は、実施例64と同様の操作を行うことにより目的物を得た。(収率:85%(2工程合計)、de:>99%、ee:71%)

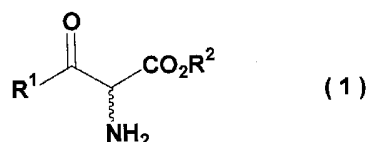
産業上の利用可能性

[0084] 本発明により、医・農薬の中間体として有用である光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を効率的に製造することができる。

## 請求の範囲

[1] 式(1)

[化1]

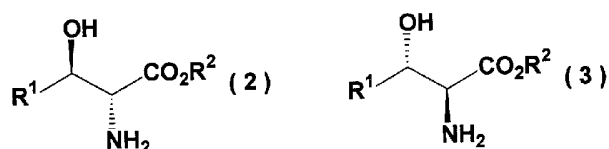


{式中、 $\text{R}^1$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基〔該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基〔該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基及び $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基は、 $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。〕で任意に置換されていてもよい。〕又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕を意味し、

$\text{R}^2$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基〔該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。〕、又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基〔該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基

を意味する。)で任意に置換されていてもよい。]を意味する。}で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下において、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

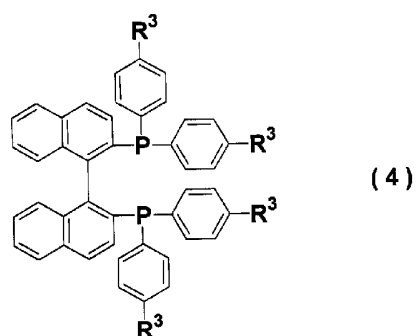
[化2]



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同じ意味を示す。)で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

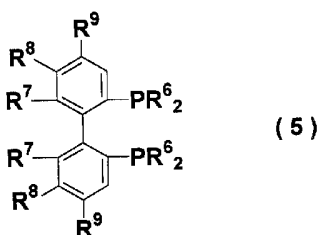
- [2] 前記触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属の錯体である請求項1記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [3] 前記周期表第VIII族の遷移金属がルテニウム、イリジウム又はロジウムであり、光学活性ホスフィン配位子が光学活性2座ホスフィン配位子である請求項2記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [4] 前記周期表第VIII族の遷移金属がルテニウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が式(4)

[化3]



(式中、 $R^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)である請求項3記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

- [5] 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体が $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ 又は $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ (式中、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は前記式(4)で表される光学活性2座ホスフィン配位子を意味し、Etはエチル基を意味し、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれCl、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{BF}_4$ 、 $\text{PF}_6$ 、 $\text{OCOCH}_3$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{OCO-t-Bu}$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を意味するが、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 又は $\text{ZnCl}_2$ で更に配位されていてもよい。)である請求項4記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [6] 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体が $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ (式中、 $\text{X}^2$ 及び $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は前記と同じ意味を表わし、該錯体は、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 又は $\text{ZnCl}_2$ で更に配位されていてもよい。)である請求項5記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [7] N, N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ (式中、 $\text{X}^2$ がClを表わし、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は前記と同じ意味を表わす。)を用いる請求項6に記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [8] 前記周期表第VIII族の遷移金属がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が $\text{R}^3\text{-BINAP}$ ( $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は、前記と同じ意味を表わす。)又は式(5)
- [化4]



[式中、 $\text{R}^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基又は $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $\text{R}^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $\text{R}^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $\text{R}^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。]で表される化合物である請求項3記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカ

- ルボン酸誘導体の製造方法。
- [9] 反応系中に酢酸塩を加える請求項8記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [10] 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体を調製する際、ヨウ素化合物を添加する請求項9記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [11] 前記光学活性2座ホスフィン配位子が前記式(5)で表される化合物である請求項10記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [12] 前記周期表第VIII族の遷移金属の錯体を調製する際、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (式中、codは、1, 5-シクロオクタジエンを意味する。)を使用する請求項11記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。
- [13] 前記酸が強酸である請求項1~12の何れか1項に記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009829

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07C227/32, 229/22, 229/28, C07B53/00, B01J31/24                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 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)<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07C227/00, 229/00, C07B53/00, B01J31/00                |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>REGISTRY (STN), CASREACT (STN), CA (STN) |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| Category*                                                                                                                                                                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                             |
| X                                                                                                                                                                        | JP 2-172956 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.),<br>04 July, 1990 (04.07.90),<br>Pages 2 to 4<br>(Family: none)                                                                                                                               | 1-13                                              |
| A                                                                                                                                                                        | JP 6-80617 A (Takasago International Corp.),<br>22 March, 1994 (22.03.94),<br>Pages 4 to 7<br>(Family: none)                                                                                                                                     | 1-13                                              |
| A                                                                                                                                                                        | JP 63-310847 A (Takasago International Corp.),<br>19 December, 1988 (19.12.88),<br>Pages 3 to 6<br>& EP 295109 A1 & US 4933482 A                                                                                                                 | 1-13                                              |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                 | "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                                              |                                                   |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                 | "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                                                                     |                                                   |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                | "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 |                                                   |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |                                                   |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| Date of the actual completion of the international search<br>05 October, 2004 (05.10.04)                                                                                 | Date of mailing of the international search report<br>26 October, 2004 (26.10.04)                                                                                                                                                                |                                                   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                           | Authorized officer                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |
| Facsimile No.                                                                                                                                                            | Telephone No.                                                                                                                                                                                                                                    |                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                             |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                 |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07C227/32, 229/22, 229/28, C07B53/00, B01J31/24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                             |                                 |
| B. 調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |                                 |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |                                 |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07C227/00, 229/00, C07B53/00, B01J31/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                 |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |                                 |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                             |                                 |
| REGISTRY (STN), CASREACT (STN), CA (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                             |                                 |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                             |                                 |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                           | 関連する<br>請求の範囲の番号                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 2-172956 A(住友製薬株式会社)1990.07.04 第2-4頁<br>(ファミリーなし)                        | 1-13                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 6-80617 A(高砂香料工業株式会社)1994.03.22 第4-7頁<br>(ファミリーなし)                       | 1-13                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 63-310847 A(高砂香料工業株式会社)1988.12.19 第3-6頁<br>& EP 295109 A1 & US 4933482 A | 1-13                            |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                             |                                 |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                             |                                 |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 05.10.2004                                                                  | 国際調査報告の発送日<br><b>26.10.2004</b> |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>前田 憲彦                                                   | 4H 8318                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                             | 電話番号 03-3581-1101 内線 3443       |