

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



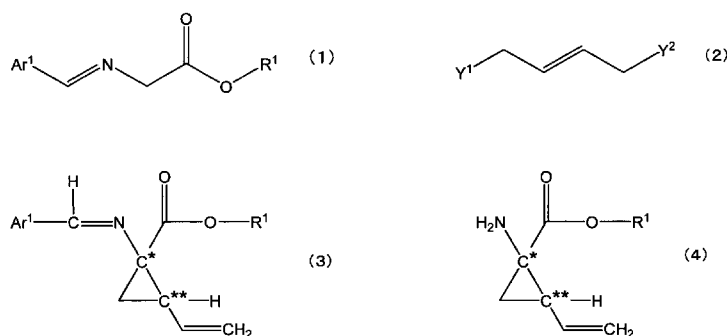
(43) 国際公開日  
2011年2月17日(17.02.2011)

(10) 国際公開番号  
WO 2011/019066 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 251/24 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)  
C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/063674
- (22) 国際出願日: 2010年8月5日(05.08.2010)
- (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 2009-185695 2009年8月10日(10.08.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社(SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相川利昭(AIKAWA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒5600021 大阪府豊中市本町8-7-20-205 Osaka (JP). 安岡順一(YASUOKA, Junichi) [JP/JP]; 〒6580073 兵庫県神戸市東灘区西岡本2-25-1-107 Hyogo (JP). 池本哲哉(IKEMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5610874 大阪府豊中市長興寺南1-2-9-501 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 中山亨, 外(NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番3
- (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, 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 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 1-AMINO-2-VINYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID ESTER

(54) 発明の名称: 光学活性な1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル製造方法



(57) Abstract: An optically active 1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid ester represented by formula (4), which is useful as an intermediate in synthesizing a medicine, can be produced by a method comprising a step for subjecting an optically active 1-N-(arylmethylene)amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid ester represented by formula (3), which is obtained by reacting an N-(arylmethylene)glycine ester represented by formula (1) with a compound represented by formula (2) in the presence of a base and an optically active quaternary ammonium salt, to imine hydrolysis.

(57) 要約: 要約書 式(1)で示されるN-(アリアルメチレン)グリシンエステルと、式(2)で示される化合物とを、塩基及び光学活性な4級アンモニウム塩の存在下に反応させて得られる光学活性な式(3)で示される1-N-(アリアルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを、イミン加水分解する工程を含む光学活性な式(4)で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル製造方法により、医薬品の合成中間体として有用な1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルが製造される。

WO 2011/019066 A1

## 明細書

## 発明の名称

5 光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法

## 技術分野

10 本発明は、光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法、並びに光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造中間体及びその製造方法に関する。

## 背景技術

光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルは、例えば、抗ウイルス剤などの医薬品の合成中間体として有用である。

15 光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルは、例えば、N-フェニルメチレングリシンエステルと (E)-1,4-ジブromo-2-ブテンとを、トルエン中、リチウム t-ブトキシドの存在下に反応させて 1-N-(フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを得、次いで、これを酸処理することでラセミ体の 1-ア  
20 ミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを合成し、合成した 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルのアミノ基を t-ブトキシカルボニル基で保護した後に酵素反応により光学分割し、t-ブトキシカルボニル基を除去することにより製造されることが知られている。(例えば、Journal of Organic Chemistry, 第7  
25 0巻, 5869-5879頁, 2005年、参照。)

しかしながら、上記の方法では、1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルが2個の不斉中心を有するため、酵素反応による光学分割後の不要な異性体をラセミ化して再利用することが困難であるという問題があった。

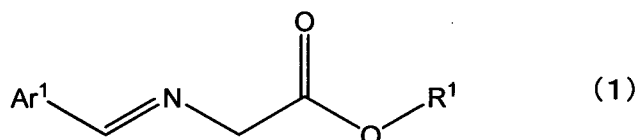
かかる状況下、光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを製造する新たな方法が求められていた。

### 発明の概要

- 5 本発明は、光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを製造する新たな方法を提供する。

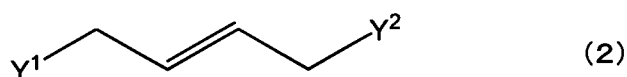
即ち本発明は以下の通りである。

[1] 式(1)



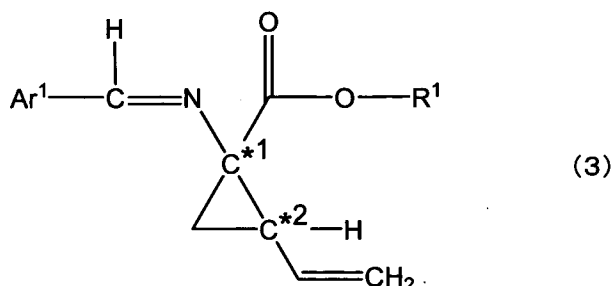
- 10 (式中、 $\text{Ar}^1$  は芳香族基を表し、 $\text{R}^1$  は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基を表す。)

で示される N-(アリアルメチレン)グリシンエステルと、式(2)



- 15 (式中、 $\text{Y}^1$  及び  $\text{Y}^2$  はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルカンスルホニルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 のペルフルオロアルカンスルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンスルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。)

- 20 で示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させる工程を含む光学活性な式(3)



(式中、 $Ar^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。 $C^{*1}$  及び  $C^{*2}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^{*1}$  が R 配置である場合は  $C^{*2}$  は S 配置であり、 $C^{*1}$  が S 配置である場合は  $C^{*2}$  は R 配置である。)

5 示される 1-(N-アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

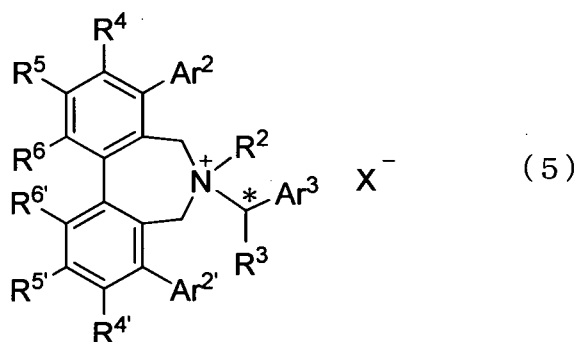
[2]  $Ar^1$  が、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 1~12 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1 種以上で置換されていてよいフェニル基である[1]に記載の製造方法。

10 [3]  $Ar^1$  がフェニル基又は 4-クロロフェニル基である[1]に記載の製造方法。

[4]  $R^1$  が炭素数 1~12 のアルキル基である[1]~[3]のいずれかに記載の製造方法。

15 [5] 式(1)で示される N-(アリールメチレン)グリシンエステルと式(2)で示される化合物との反応が、水と芳香族溶媒又はエーテル溶媒とを用いて行われる[1]~[4]のいずれかに記載の製造方法。

[6] 光学活性な 4 級アンモニウム塩が式(5)



20 (式中、 $Ar^2$  及び  $Ar^{2'}$  はそれぞれ独立に、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

$Ar^3$  は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有する炭素数 1~12 の直鎖状の炭化水素基、又は置換基を有していてもよい炭素数 3~12 の分岐鎖状若しくは環状の脂肪族炭化水素基を表す。

$R^2$  は、置換基を有していてもよい炭素数 1~12 の脂肪族炭化水素基を

表し、

$R^3$  は、炭素数 1 ~ 12 の直鎖状の炭化水素基を表すか、或いは、

$R^2$  と  $R^3$  とが一緒になって、炭素数 2 ~ 6 のアルキレン基を形成していてもよい。

- 5  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$  及び  $R^{6'}$  はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基又は炭素数 1 ~ 12 のアルコキシ基を表す。

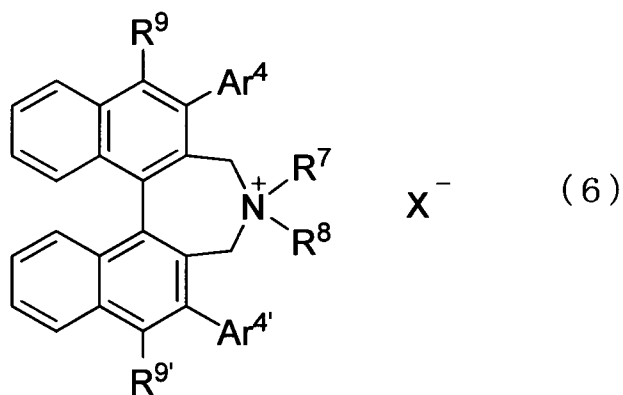
\* は、不斉炭素原子を表す。

$X^-$  は、1 価の陰イオンを表す。）

- 10 で示される化合物である〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の製造方法。

〔7〕  $Ar^2$  及び  $Ar^{2'}$  がそれぞれ独立に、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  がそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 12 のアルキル基であり、 $Ar^3$  がフェニル基又はナフチル基である前記〔6〕項記載の製造方法。

- 15 〔8〕 光学活性な 4 級アンモニウム塩が式 (6)



(式中、 $Ar^4$  及び  $Ar^{4'}$  はそれぞれ独立に、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

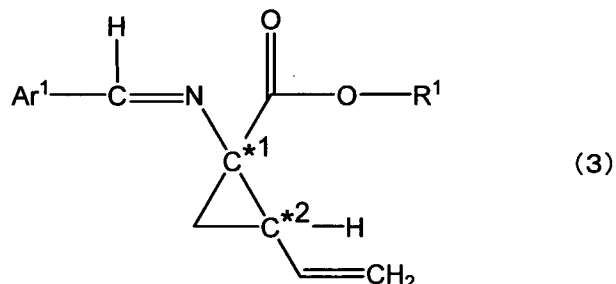
- 20  $R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基を表す。

$R^9$  及び  $R^{9'}$  はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基又は炭素数 1 ~ 12 のアルコキシ基を表す。

$X^-$  は、1価の陰イオンを表す。）

で示される化合物である前記〔1〕～〔5〕項のいずれか記載の製造方法。

〔9〕 光学活性な式（3）



5 (式中、 $Ar^1$  は芳香族基を表す。

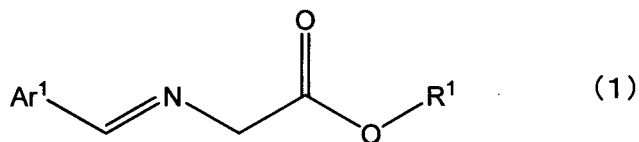
$R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基又は炭素数 2～12 のアルケニル基を表す。

$C^{*1}$  及び  $C^{*2}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^{*1}$  が R 配置である場合は  $C^{*2}$  は S 配置であり、 $C^{*1}$  が S 配置である場合は  $C^{*2}$  は R 配置である。）

10 で示される 1-N-(アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル。

〔10〕  $R^1$  が炭素数 1～12 のアルキル基であり、 $Ar^1$  がフェニル基又は 4-クロロフェニル基である前記〔9〕項記載の 1-N-(アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル。

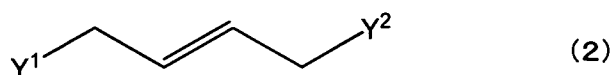
15 〔11〕 式（1）



(式中、 $Ar^1$  は、芳香族基を表し、 $R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基又は炭素数 2～12 のアルケニル基を表す。)

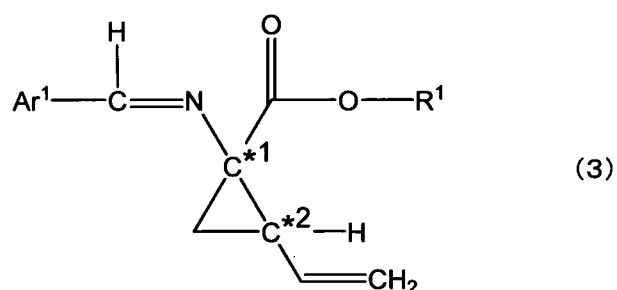
で示される N-(アリールメチレン)グリシンエステルと、

20 式（2）



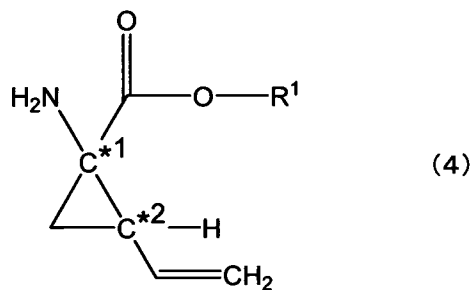
(式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルカンスルホニルオキシ基、炭素数 1～6 のペルフルオロアルカンスルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンスルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1～6 の

5 アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。) 示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させて得られる光学活性な式 (3)



(式中、 $Ar^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。 $C^{*1}$  及び  $C^{*2}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^{*1}$  が R 配置である場合は  $C^{*2}$  は S 配置であり、 $C^{*1}$  が S 配置である場合は  $C^{*2}$  は R 配置である。)

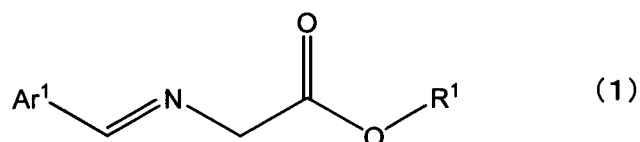
10 示される 1-N-(アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを、イミン加水分解する工程を含む光学活性な式 (4)



15 (式中、 $R^1$ 、 $C^{*1}$  及び  $C^{*2}$  は、上記と同義である。)

示される 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

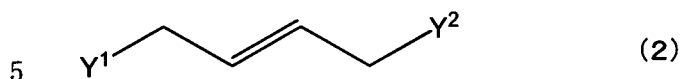
[12] 式 (1)



(式中、 $Ar^1$  は芳香族基を表す。

$R^1$  は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基を表す。)

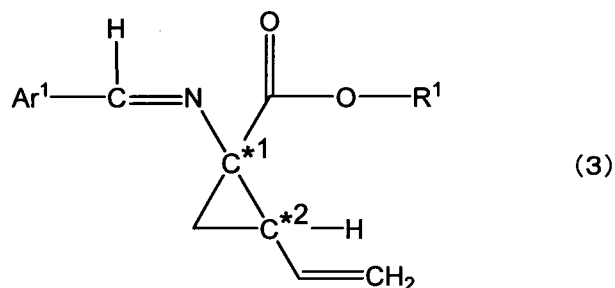
で示される N-(アリールメチレン) グリシンエステルと、式 (2)



(式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルカンスルホニルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 のペルフルオロアルカンスルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンスルホニルオキシ基に含まれる水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる少なくとも 1 種の置換基で置換されていてもよい。)

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

で示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させて得られる光学活性な式 (3)



15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

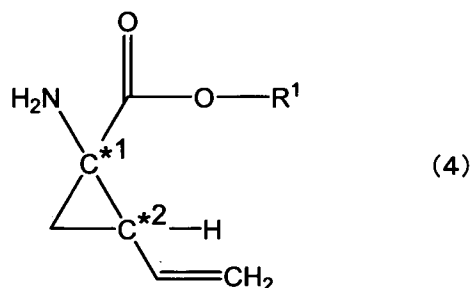
(式中、 $Ar^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。 $C^{*1}$  及び  $C^{*2}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^{*1}$  が R 配置である場合は  $C^{*2}$  は S 配置であり、 $C^{*1}$  が S 配置である場合は  $C^{*2}$  は R 配置である。)

で示される 1-N-(アリールメチレン) アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを、イミン加水分解する工程と、

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

イミン加水分解して得られる生成物とアキラルな酸との塩を形成し、当該塩を精製する工程とを含む光学活性な式 (4)





(式中、 $R^1$ 、 $C^{*1}$ 及び $C^{*2}$ は、上記と同義である。)

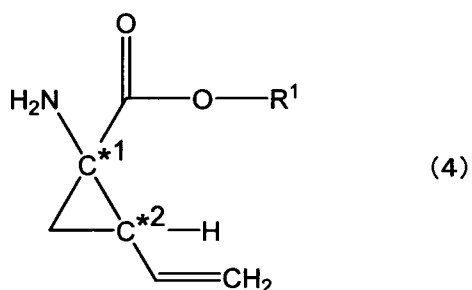
で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

- 5 [13] アキラルな酸が、硫酸又はハロゲン置換安息香酸である前記〔12〕項記載の製造方法。

[14] 前記塩を精製する工程が、イミン加水分解して得られる生成物と硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させ、遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する工程である前記〔12〕項記載の製造方法。

10

[15] 光学活性な式(4)



- 15 式中、 $R^1$ は、炭素数1~12のアルキル基又は炭素数2~12のアルケニル基を表す。 $C^{*1}$ 及び $C^{*2}$ は不斉炭素原子を表し、 $C^{*1}$ がR配置である場合は $C^{*2}$ はS配置であり、 $C^{*1}$ がS配置である場合は $C^{*2}$ はR配置である。)

で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを、

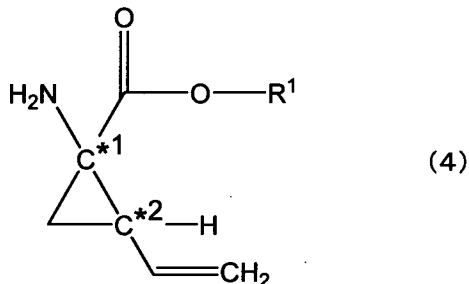
- 20 アキラルな酸との塩に導き、該塩を精製することにより、光学活性な1-ア

ミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの光学純度を向上させる方法。

〔16〕 アキラルな酸が、硫酸又はハロゲン置換安息香酸である前記〔15〕項記載の方法。

- 5 〔17〕 光学活性な式(4)で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルと硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させ、遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロ
- 10 ゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する前記〔15〕記載の方法。

〔18〕 光学活性な式(4)



- 15 (式中、R<sup>1</sup>は、炭素数1~12のアルキル基又は炭素数2~12のアルケニル基を表す。C\*<sup>1</sup>及びC\*<sup>2</sup>は不斉炭素原子を表し、C\*<sup>1</sup>がR配置である場合はC\*<sup>2</sup>はS配置であり、C\*<sup>1</sup>がS配置である場合はC\*<sup>2</sup>はR配置である。)

で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩。

- 20 〔19〕 R<sup>1</sup>が炭素数1~12のアルキル基であり、ハロゲン置換安息香酸が4-クロロ安息香酸である前記〔18〕記載の塩。

発明を実施するための形態

以下、本発明を詳細に説明する。

- 25 まず、上記式(1)で示されるN-(アリールメチレン)グリシンエステ

ル（以下、グリシン化合物（1）と記すことがある。）について説明する。

$Ar^1$  で表される芳香族基とは、置換基を有していてもよい芳香族性を有する同素環又は複素環の基である。具体的には、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、及び置換基を有していてもよい芳香族複素環基が挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントラセニル基、2-アントラセニル基、5-アントラセニル基、1-フェナントレニル基、2-フェナントレニル基、9-フェナントレニル基、3, 4-ジヒドロ-1-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基、9, 10-ジヒドロ-1-アントラセニル基及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-アントラセニル基等の炭素数6~14の芳香族炭化水素基が挙げられる。芳香族炭化水素基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。当該置換基の数は限定されず、好ましくは1~3個であり、複数の置換基を有する場合には、同一の置換基であってもよいし、異なる2種以上の置換基であってもよい。

芳香族炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、下記群P1から選ばれる置換基が挙げられる。

<群P1>

炭素数1~12のアルキル基、  
炭素数1~12のアルコキシ基、  
ハロゲン原子、  
ニトロ基、  
シアノ基

及び

トリフルオロメチル基。

群P1において、炭素数1~12のアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基及びドデシル基等の炭素数1~12の直鎖状若しくは

分岐鎖状のアルキル基、並びにシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等の炭素数3～12の環状のアルキル基が挙げられ、炭素数1～12のアルコキシ基としては例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基及びオクチルオキシ基等の炭素数1～12の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルコキシ基、並びにシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基及びシクロオクチルオキシ基等の炭素数3～12の環状のアルキルオキシ基が挙げられ、ハロゲン原子としては例えば、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

$Ar^1$  で表される置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基及び3,4,5-トリクロロフェニル基が挙げられる。

$Ar^1$  で表される置換基を有していてもよい芳香族複素環基において、芳香族複素環基としては、例えば、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、1-ピラゾリル基、3-イソオキサゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-ベンゾフラニル基、2-ベンゾチオフェニル基、3-ベンゾピラゾリル基、3-ベンゾイソオキサゾリル基、3-ベンゾイソチアゾリル基、

2-イミダゾリル基、2-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ピリジニル基、2-キノリニル基、1-イソキノリニル基、3-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、3-シンノリニル基、1-フタラジニル基、2-キナゾリニル基、2-キノキサリニル基、1-フェナンスリジニル基、1-カルバゾリル基及び2-プリニル基等の炭素数3~13の芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。当該置換基の数は限定されず、好ましくは1~3個であり、複数の置換基を有する場合には、同一の置換基であってもよいし、異なる2種以上の置換基であってもよい。

芳香族複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、上述した群P1から選ばれる置換基と同様のものが挙げられる。

$Ar^1$  で表される置換基を有していてもよい芳香族複素環基としては、例えば、フラニル基、チエニル基、3-メチルフラン-2-イル基、4-メチルフラン-2-イル基、5-メチルフラン-2-イル基、3-メトキシフラン-2-イル基、4-メトキシフラン-2-イル基、5-メトキシフラン-2-イル基、3-クロロフラン-2-イル基、4-クロロフラン-2-イル基及び5-クロロフラン-2-イル基が挙げられる。

$Ar^1$  は、好ましくは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり、より好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基であり、さらに好ましくはハロゲン原子を有していてもよいフェニル基であり、さらに一層好ましくはフェニル基又は4-クロロフェニル基である。

$R^1$  で表される炭素数1~12のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基及びドデシル基等の炭素数1~12の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基、並びにシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等の炭素数3~12の環状のアルキル基が挙げられる。

R<sup>1</sup> で表される炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基としては、例えば、エテニル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基及び3-メチル-2-ブテニル基等の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルケニル基、並びに1-シクロヘキセニル基等の環状のアルケニル基が挙げられる。

5 R<sup>1</sup> は、好ましくは炭素数 1 ~ 12 のアルキル基であり、より好ましくはエチル基又はt-ブチル基であり、さらに好ましくはエチル基である。

グリシン化合物(1)としては、例えば、N-フェニルメチレンジグリシンエチルエステル、N-ナフタレン-1-イルメチレンジグリシンエチルエステル、N-ナフタレン-2-イルメチレンジグリシンエチルエステル、N-フラン-2-イルメチレンジグリシンエチルエステル、N-(4-メチルフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-(4-メトキシフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-(4-フルオロフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレンジグリシンエチルエステル、N-(3-クロロフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシンエチルエステル、N-フェニルメチレンジグリシンt-ブチルエステル、N-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシンt-ブチルエステル、N-フェニルメチレンジグリシンメチルエステル及びN-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシンメチルエステルが挙げられる。

グリシン化合物(1)は、好ましくは、N-フェニルメチレンジグリシンエチルエステル、N-ナフタレン-1-イルメチレンジグリシンエチルエステル又はN-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシンエチルエステルである。

25 グリシン化合物(1)は、例えば、グリシンエチルエステル塩酸塩等を原料として、Journal of Organic Chemistry, 第70巻, 5869-5879頁, 2005年に記載される方法等により製造できる。また、N-フェニルメチレンジグリシンエチルエステル等の市販品を用いることもできる。

次に、上記式（２）で示される化合物（以下、化合物（２）と記すことがある。）について説明する。

Y<sup>1</sup> で表されるハロゲン原子及びY<sup>2</sup> で表されるハロゲン原子としては例えば、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、炭素数 1～6 のアルカンスルホニルオキシ基としては例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタ  
5 ンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、ペンタンスルホニルオキシ基及びヘキサンスルホニルオキシ基が挙げられ、炭素数 1～6 のペルフルオロアルカンスルホニルオキシ基としては例えば、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ペンタフルオロエタンス  
10 ルホニルオキシ基、ペルフルオロプロパンスルホニルオキシ基及びペルフルオロヘキサンスルホニルオキシ基が挙げられる。

Y<sup>1</sup> で表されるベンゼンスルホニルオキシ基及びY<sup>2</sup> で表されるベンゼンスルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、例えば、炭素  
15 数 1～6 のアルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。炭素数 1～6 のアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基及びtert-ブチルが挙げられ、ハロゲン原子としては例えば、フルオロ基、クロロ基及びブロモ基が挙げられる。かかる置  
20 換基を有するベンゼンスルホニルオキシ基としては例えば、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ基、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルオキシ基、4-フルオロベンゼンスル  
ホニルオキシ基及びペンタフルオロベンゼンスルホニルオキシ基が挙げられる。

Y<sup>1</sup> 及びY<sup>2</sup> はそれぞれ独立に、好ましくは塩素原子、臭素原子又はメ  
25 ンスルホニルオキシ基であり、より好ましくは臭素原子である。

化合物（２）としては例えば、(E)-1, 4-ジブロモ-2-ブテン、(E)-1, 4-ジクロロ-2-ブテン、(E)-1, 4-ジメタンスルホニルオキシ-2-ブテン及び(E)-1-ブロモ-4-クロロ-2-ブテンが挙げられる。化合物（２）は、好ましくは(E)-1, 4-ジブロモ-2

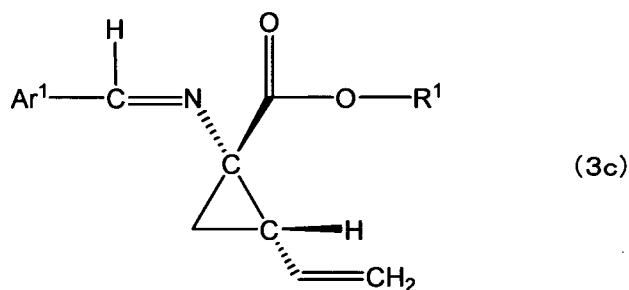
ーブテン又は (E) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテンであり、より好ましくは (E) - 1, 4 - ジブromo - 2 - ブテンである。

化合物 (2) は公知の方法により製造することができ、また、市販品を用いることもできる。

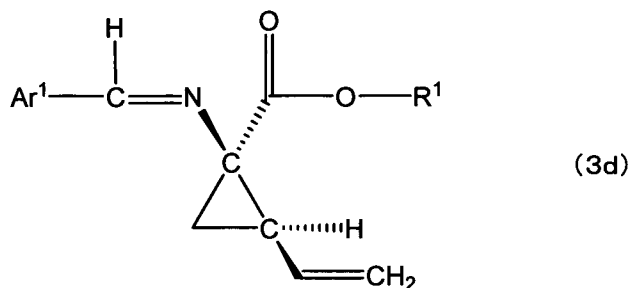
5 次に、光学活性な式 (3) で示される 1 - N - (アリールメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル (以下、光学活性化合物 (3) と記すことがある。) について説明する。光学活性化合物 (3) において、Ar<sup>1</sup> 及び R<sup>1</sup> は、上述のグリシン化合物 (1) における Ar<sup>1</sup> 及び R<sup>1</sup> と同義である。

10 光学活性化合物 (3) は、一方の鏡像異性体が他方の鏡像異性体よりも過剰に存在していればその光学純度は限定されない。光学活性化合物 (3) は、-N=CH-Ar<sup>1</sup> で示されるアリールメチリデンアミノ基と -CH=CH<sub>2</sub> で示されるエテニル基とを、シクロプロパン環平面に対して互いに異なる面側に有する化合物である。

15 光学活性化合物 (3) には、その光学異性体として、アリールメチリデンアミノ基とエテニル基とを、シクロプロパン環平面に対して同じ面側に有する式 (3c)



(式中、Ar<sup>1</sup> 及び R<sup>1</sup> は、上記と同義である。) 及び式 (3d)





(式中、 $A r^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。) で示される異性体が存在する。以下これら異性体を総称して、ジアステレオマー(3c-d)と言う。

光学活性化合物(3)としては例えば、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、(1S, 2R)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸t-ブチルエステル、(1S, 2R)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸t-ブチルエステル、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル、(1S, 2R)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル、(1S, 2R)-1-(N-ナフタレン-1-イルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、(1R, 2S)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、(1R, 2S)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、(1R, 2S)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸t-ブチルエステル、(1R, 2S)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸t-ブチルエステル、(1R, 2S)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル、(1R, 2S)-1-[N-(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル及び(1R, 2S)-1-(N-ナフタレン-1-イルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルが挙げられる。

次に、光学活性な式(4)で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル(以下、光学活性アミノ化合物(4)と記すことがある。)について説明する。光学活性アミノ化合物(4)において、 $R^1$  は、

上述のグリシン化合物（１）における $R^1$ と同義である。光学活性アミノ化合物（４）は、一方の鏡像異性体が他方の鏡像異性体よりも過剰に存在していればその光学純度は限定されない。

光学活性アミノ化合物（４）としては例えば、（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸 $t$ －ブチルエステル、（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸 $t$ －ブチルエステル、（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル、（１Ｒ，２Ｓ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、（１Ｒ，２Ｓ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸 $t$ －ブチルエステル及び（１Ｒ，２Ｓ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルが挙げられる。

次に、本発明で用いられる光学活性な４級アンモニウム塩について説明する。

光学活性な４級アンモニウム塩としては、例えば、シンコナルカロイド誘導体（例えば、Tetrahedron Letters, 第４０巻, ８６７１～８６７４頁, １９９９年参照。）、酒石酸誘導体（例えば、Tetrahedron, 第６０巻, ７７４３～７７５４頁, ２００４年参照。）、軸不斉スピロ型４級アンモニウム塩（例えば、Journal of American Chemical Society, 第１２２巻, ５２２８～５２２９頁, ２０００年参照。）等が挙げられ、好ましい４級アンモニウム塩としては、上記式（５）で示される化合物（以下、光学活性４級アンモニウム塩（５）と記すことがある。）及び上記式（６）で示される化合物（以下、光学活性４級アンモニウム塩（６）と記すことがある。）が挙げられる。

式（５）において、 $Ar^2$ で表される置換基を有していてもよいフェニル基及び $Ar^2$ で表される置換基を有していてもよいフェニル基におけるフェニル基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。当該置換基の数は限定されず、好ましくは１～３個であり、複数の置換基を有する場合には、

同一の置換基であってもよく、異なる2種以上の置換基であってもよい。

フェニル基が有していてもよい置換基としては、例えば、上述した群P1から選ばれる置換基と同じものが挙げられる。

$Ar^2$  で表される置換基を有していてもよいフェニル基及び  $Ar^{2'}$  で表  
5 される置換基を有していてもよいフェニル基としては、例えば、フェニル基、  
2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3,  
5-ジメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、2-*t*-ブ  
チルフェニル基、3-*t*-ブチルフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、  
2-*t*-ブチルオキシフェニル基、3-*t*-ブチルオキシフェニル基、4-  
10 *t*-ブチルオキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェ  
ニル基、4-フルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4,  
5-トリフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル  
基、4-クロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-ト  
リクロロフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリ  
15 フルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基及び3, 5-ジフルオロ-4-  
(トリフルオロメチル)フェニル基が挙げられる。

$Ar^2$  及び  $Ar^{2'}$  はそれぞれ独立に、好ましくは3-フルオロフェニル  
基、4-フルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4, 5  
20 -トリフルオロフェニル基又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェ  
ニル基であり、より好ましくは3, 4, 5-トリフルオロフェニル基又は3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基であり、さらに好ましくは3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

式(5)において、 $Ar^3$  で表される置換基を有していてもよい芳香族炭化  
25 水素基における、芳香族炭化水素基は、ベンゼン環を有する環式炭化水素基  
を意味する。

芳香族炭化水素基としては、例えば、 $Ar^1$  で表される置換基を有してい  
てもよい芳香族炭化水素基における芳香族炭化水素基と同様のものが挙げら  
れる。芳香族炭化水素基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。

当該置換基の数は限定されず、好ましくは1～3個であり、複数の置換基を有する場合には、同一の置換基であってもよく、異なる2種以上の置換基であってもよい。

芳香族炭化水素基が有していてもよい置換基としては例えば、上述した群  
5 P1から選ばれる置換基と同様のものが挙げられる。

$A r^3$  で表される置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,4-ジブロモフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、3,5-ジブロモフェニル基及び3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基が  
10  
15 挙げられる。

式(5)において、 $A r^3$  で表される置換基を有する炭素数1～12の直鎖状の炭化水素基における、炭素数1～12の直鎖状の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基及びド  
20 デシル基等の炭素数1～12の直鎖状のアルキル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基及び1-ウンデセニル基等の炭素数2～12の直鎖状のアルケニル基、並びに、エチニル基、1-プロピ  
25 ニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1-ヘプチニル基、1-オクチニル及び1-ウンデシニル基等の炭素数2～12の直鎖状のアルキニル基が挙げられる。

炭素数1～12の直鎖状の炭化水素基は、置換可能な位置に置換基を有する。当該置換基の数は限定されず、好ましくは1～3個であり、複数の置換

基を有する場合には、同一の置換基であってもよく、異なる2種以上の置換基であってもよい。

炭素数1～12の直鎖状の炭化水素基が有する置換基としては、好ましくは下記群P2から選ばれる置換基が挙げられる。

5 <群P2>

炭素数1～12のアルコキシ基、  
炭素数3～12のアルケニルオキシ基、  
炭素数3～12のアルキニルオキシ基

及び

10 炭素数6～12の芳香族基

群P2において、炭素数1～12のアルコキシ基としては例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基及びドデシルオキシ基等の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルコキシ基、並びにシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基及びシクロオクチルオキシ基等の環状のアルコキシ基が挙げられ、炭素数3～12のアルケニルオキシ基としては例えば、2-プロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチル-2-ブテニルオキシ基及び3-メチル-2-ブテニルオキシ基が挙げられ、炭素数3～12のアルキニルオキシ基としては例えば、2-プロピニルオキシ基及び2-ブチニルオキシ基が挙げられる。

炭素数6～12の芳香族基としては例えば、フェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾピラゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリニル基及びイソキノリニル基等が挙げられる。

ここで、該芳香族基に含まれる1～3個の水素原子はそれぞれ独立に、例えば、下記群P3から選ばれる置換基で置換されていてもよい。

## &lt;群 P 3 &gt;

炭素数 1 ~ 12 の飽和炭化水素基、

炭素数 6 ~ 10 の芳香族基、

ハロゲン原子、

5 ニトロ基、

トリフルオロメチル基、

保護されたアミノ基

及び

保護された水酸基

- 10 群 P 3 において、炭素数 1 ~ 12 の飽和炭化水素基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、  
t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル  
基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、シクロプロピル基、シクロブチ  
ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロ  
15 オクチル基が挙げられ、炭素数 6 ~ 10 の芳香族基としては例えば、フェニ  
ル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ベンゾフラニル基、3-ベン  
ゾフラニル基、2-ベンゾチオフェニル基、2-ベンゾピラゾリル基、3-  
ベンゾイソキサゾリル基、3-ベンゾイソチアゾリル基、2-ベンゾイミ  
ダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-キ  
20 ノリニル基及び1-イソキノリニル基が挙げられ、ハロゲン原子としては例  
えば、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられ、保護されたアミノ基  
としては例えば、ベンジルアミノ基、2-メトキシベンジルアミノ基、2-  
4-ジメトキシベンジルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンジロキシカル  
ボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基及びアリロキシカルボ  
25 ニルアミノ基が挙げられ、保護された水酸基としては例えば、メトキシ基、  
エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ  
基、t-ブトキシ基、ペンチロキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチロキシ  
基、オクチロキシ基、ノニロキシ基、デシロキシ基、ウンデシロキシ  
基、ドデシロキシ基等の炭素数 1 ~ 12 の直鎖状若しくは分岐鎖状の

アルコキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等の炭素数3～12の環状のアルキルオキシ基、メトキシメトキシ基、ベンジルオキシ基並びにアセチルオキシ基が挙げられる。

5 Ar<sup>3</sup> で表される置換基を有する炭素数1～12の直鎖状の炭化水素基としては、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、1-ジフェニルエチル基、1, 1-ジフェニル-1-メトキシメチル基、1, 1-ジフェニル-1-(2-プロペニルオキシ)-メチル基及び1, 1-ジフェニル-1-(2-プロピニルオキシ)-メチル基が挙げられる。

10 式(5)において、Ar<sup>3</sup> で表される置換基を有していてもよい炭素数3～12の分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基における、炭素数3～12の分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシ  
15 クロオクチル基、2-メチル-2-ブテニル基及び3-メチル-2-ブテニル基が挙げられる。

炭素数3～12の分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。当該置換基の数は限定されず、好ましくは1～3個であり、複数の置換基を有する場合には、同一の置換基であっても  
20 よく、異なる2種以上の置換基であってもよい。かかる置換基としては、上述した群P2から選ばれる置換基と同様のものが挙げられる。

置換基を有していてもよい炭素数3～12の分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、  
25 シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基及び1-メチル-1-メトキシエチル基が挙げられる。

Ar<sup>3</sup> は、好ましくは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置

換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、3, 5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基又は *t*-ブチル基であり、さらに好ましくはフェニル基又は 1-ナフチル基である。

式 (5) において、 $R^2$  で表される置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基における、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基及びドデシル基等の炭素数 1 ~ 12 の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基、並びにシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等の炭素数 3 ~ 12 の環状のアルキル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基及び 3-メチル-2-ブテニル基等の炭素数 3 ~ 12 のアルケニル基、2-プロピニル基及び 2-ブチニル基等の炭素数 3 ~ 12 のアルキニル基が挙げられる。

炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に置換基を有していてもよい。当該置換基の数は限定されず、好ましくは 1 ~ 3 個であり、複数の置換基を有する場合には、同一の置換基であってもよく、異なる 2 種以上の置換基であってもよい。かかる置換基としては、好ましくは上述した群 P2 から選ばれる置換基と同様のものが挙げられる。

$R^2$  は、好ましくは炭素数 1 ~ 12 の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基であり、より好ましくは炭素数 1 ~ 8 の直鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

式 (5) において、 $R^3$  で表される炭素数 1 ~ 12 の直鎖状の脂肪族炭化水素基としては例えば、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基及びドデシル基等の炭素数 1 ~ 12 の直鎖状のアルキル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペ



ンテニル基、1-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基及び1-ウンデセニル基等の炭素数2~12の直鎖状のアルケニル基、並びに、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1-ヘプチニル基、1-オクチニル及び1-ウンデシニル基等の炭素数2~12の直鎖状のアルキニル基が挙げられる。

$R^3$  は、好ましくは炭素数1~12の直鎖状のアルキル基であり、より好ましくは炭素数1~8の直鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

$R^2$  と  $R^3$  とが一緒になって形成していてもよい炭素数2~6のアルキレン基としては例えば、トリメチレン基及びテトラメチレン基が挙げられる。

式(5)において、 $R^4$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基、 $R^{4'}$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基、 $R^5$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基、 $R^{5'}$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基、 $R^6$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基及び $R^{6'}$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基としては例えば、上述した $R^2$  で表される置換基を有していてもよい炭素数1~12の脂肪族炭化水素基における炭素数1~12の脂肪族炭化水素基と同様のものが挙げられる。

式(5)において、 $R^4$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基、 $R^{4'}$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基、 $R^5$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基、 $R^{5'}$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基、 $R^6$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基及び $R^{6'}$  で表される炭素数1~12のアルコキシ基としては例えば、群P2における炭素数1~12のアルコキシ基と同様のものが挙げられる。

式(5)における $R^4$  及び $R^{4'}$  はそれぞれ独立に、好ましくは炭素数1~12のアルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

式(5)における $R^5$  及び $R^{5'}$  はそれぞれ独立に、好ましくは炭素数1~12の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは炭素数1~8の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくはt-ブチル基である。

式(5)における $R^6$  及び $R^{6'}$  は、好ましくは共に水素原子である。

式（５）において、 $X^-$  で表される 1 価の陰イオンとしては、例えば、水酸化物イオン、

塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等のハロゲン化物イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、プロパンスルホン酸

5 イオン、ブタンスルホン酸イオン、ペンタンスルホン酸イオン、ヘキサンスルホン酸イオン等の炭素数 1～6 のアルカンスルホン酸イオン、

ベンゼンスルホン酸イオン

が挙げられ、該ベンゼンスルホン酸中の 1～3 の水素原子はそれぞれ独立に、

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル

10 基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1～6 のアルキル基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。

式（５）における  $X^-$  は、好ましくはハロゲン化物イオンであり、より好ましくは臭化物イオンである。

15 光学活性 4 級アンモニウム塩（５）の具体例としては、（*R*）-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-1-イルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*c*, *e*]-アゼピニウムブロミド、（*S*）-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-1-イルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*c*, *e*]-アゼピニウムブロミド、（*R*）-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-フェニルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*c*, *e*]-アゼピニウムブロミド、（*S*）-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-フェニルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*c*, *e*]-アゼピニウムブロミド、（*R*）-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-

20

25

1-イルエチル) - 4, 8-ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -  
6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [c, e] -アゼピニウムブロミド、(S)  
-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-  
-ナフタレン-1-イルエチル) - 4, 8-ビス (3, 4, 5-トリフルオ  
5 ロフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [c, e] -アゼピニウ  
ムブロミド、(R) - 2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6  
-メチル-6-(1-フェニルエチル) - 4, 8-ビス (3, 4, 5-トリ  
フルオロフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [c, e] -アゼ  
ピニウムブロミド及び (S) - 2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメト  
10 キシ-6-メチル-6-(1-フェニルエチル) - 4, 8-ビス (3, 4,  
5-トリフルオロフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [c, e]  
-アゼピニウムブロミドが挙げられる。

光学活性4級アンモニウム塩 (5) は、例えば、光学活性な1-ナフチル  
エチルアミンを原料として、例えば、*Tetrahedron Letters*, 第44巻,  
15 *rs*, 第44巻, 5629~5632頁, 2003年に記載される方法等の  
任意の公知の方法により製造することができる。

式 (6) において、 $Ar^4$  で表される置換基を有していてもよいフェニル  
基及び  $Ar^4$  で表される置換基を有していてもよいフェニル基としては例  
えば、式 (5) における  $Ar^2$  で表される置換基を有していてもよいフェニ  
20 ル基と同様のものが挙げられる。

$Ar^4$  及び  $Ar^4$  はそれぞれ独立に、好ましくは3-フルオロフェニル  
基、4-フルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4, 5  
-トリフルオロフェニル基又は3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニ  
ル基であり、より好ましくは3, 4, 5-トリフルオロフェニル基又は3,  
25 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基であり、さらに好ましくは3,  
4, 5-トリフルオロフェニル基である。

式 (6) において、 $R^7$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基及  
び  $R^8$  で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基としては例えば、式  
(5) における  $R^2$  で表される置換基を有していてもよい炭素数1~12の

脂肪族炭化水素基と同様のものが挙げられる。

式(6)における $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立に、好ましくは炭素数1~12の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基であり、より好ましくは炭素数1~8の直鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくはブチル基である。

5 式(6)において、 $R^9$ で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基及び $R^{9'}$ で表される炭素数1~12の脂肪族炭化水素基としては例えば、式(5)における $R^2$ で表される置換基を有していてもよい炭素数1~12の脂肪族炭化水素基と同様のものが挙げられる。

10 式(6)において、 $R^9$ で表される炭素数1~12のアルコキシ基及び $R^{9'}$ で表される炭素数1~12のアルコキシ基としては例えば、群P2における炭素数1~12のアルコキシ基と同様のものが挙げられる。

式(6)における $R^9$ 及び $R^{9'}$ は、好ましくは共に水素原子である。

式(6)において、 $X^-$ で表される1価の陰イオンとしては、上述した式(5)における $X^-$ で表される1価の陰イオンと同様のものが挙げられる。

15 式(6)における $X^-$ は、好ましくはハロゲン化物イオンであり、より好ましくは臭化物イオンである。

光学活性4級アンモニウム塩(6)の具体例としては、(11bS)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニウムブロミド、(11bR)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニウムブロミド、(11bS)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニウム  
20 ブロミド、及び(11bR)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニウム  
25 ブロミドが挙げられる。

光学活性4級アンモニウム塩(6)は、例えば、Angewandte Chemie International Edition、第44巻、1

549～1551頁，2005年に記載される方法等の任意の公知の方法により製造することができる。

光学活性な4級アンモニウム塩は、良好な光学純度の光学活性化合物(3)を得る点と、ジアステレオマー(3c-d)の生成を抑制する点とにおいて、  
5 好ましくは光学活性4級アンモニウム塩(5)又は光学活性4級アンモニウム塩(6)であり、さらに良好な光学純度の光学活性化合物(3)を得る点と、ジアステレオマー(3c-d)の生成をさらに抑制する点とにおいて、より好ましくは光学活性4級アンモニウム塩(5)である。光学活性な4級アンモニウム塩は、さらに好ましくは(R)-2, 10-ジ-*t*-ブチル-  
10 3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-1-イルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[c, e]-アゼピニウムブロミド、(S)-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-1-イルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[c, e]-アゼピニウムブロミド、(R)-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-フェニルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[c, e]-アゼピニウムブロミド及び(S)-2, 10-ジ-*t*-ブチル-3, 9-  
15 ジメトキシ-6-メチル-6-(1-フェニルエチル)-4, 8-ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[c, e]-アゼピニウムブロミドである。

光学活性な4級アンモニウム塩の光学純度は限定されないが、良好な光学純度の光学活性化合物(3)を得る点において、好ましくは90%e.e.(以下、e.e.は鏡像体過剰率を表す。)以上であり、より好ましくは95%e.e.以上であり、さらに好ましくは98%e.e.以上であり、特に好ましくは99%e.e.以上である。

本発明に用いられる塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム及び炭酸

ナトリウム等のアルカリ金属炭酸化合物、並びにトリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミン等の第3アミンが挙げられる。

塩基は、好ましくはアルカリ金属水酸化物であり、より好ましくは水酸化カリウムである。

5 本発明における、光学活性化合物(3)の製造方法は、グリシン化合物(1)と化合物(2)とを、塩基及び光学活性な4級アンモニウム塩の存在下に反応させる工程を含む。以下、塩基及び光学活性な4級アンモニウム塩の存在下でのグリシン化合物(1)と化合物(2)との反応を本反応と記すことがある。

10 本反応は、溶媒の存在下で行われることが好ましい。溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素溶媒、芳香族溶媒、エーテル溶媒、アルコール溶媒、ニトリル溶媒、エステル溶媒、塩素化脂肪族炭化水素溶媒、非プロトン性極性溶媒及び水が挙げられる。これら溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。

15 脂肪族炭化水素溶媒としては例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、*t*-ブチルシクロヘキサン及び石油エーテルが挙げられ、芳香族溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエン、エチルベン  
20 ゼン、イソプロピルベンゼン、*t*-ブチルベンゼン、キシレン、メシチレン、モノクロロベンゼン、モノフルオロベンゼン、 $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロメチルベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、1,3-ジクロロベンゼン、1,2,3-トリクロロベンゼン及び1,2,4-トリクロロベンゼンが挙げられ、エーテル溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒド  
25 ロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール及びジフェニルエーテルが挙げられ、アルコ

ール溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-  
プロパノール、1-ブタノール、イソブチルアルコール、*t*-ブチルアル  
コール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンチルアルコール、  
1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、イソヘキシルアルコール、1-ヘプ  
5 タノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノール、イソペプチルアルコール、  
エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエ  
ーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモ  
ノイソプロピルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレ  
ングリコールモノイソブチルエーテル、エチレングリコールモノ*t*-ブチル  
10 エーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコー  
ルモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエ  
チレングリコールモノイソプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブ  
チルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル及びジエチレ  
ングリコールモノ*t*-ブチルエーテルが挙げられ、ニトリル溶媒としては例  
15 えば、アセトニトリル、プロピオニトリル及びベンゾニトリルが挙げられ、  
エステル溶媒としては例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピ  
ル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸*t*-ブチル、酢酸アミル及び酢酸イ  
ソアミルが挙げられ、塩素化脂肪族炭化水素溶媒としては例えば、ジクロロ  
メタン、クロロホルム及び1, 2-ジクロロエタンが挙げられ、非プロトン  
20 性極性溶媒としては例えば、ジメチルスルホキシド、スルホラン、*N*, *N*-  
ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチル  
プロピオンアミド、*N*-メチルピロリドン、 $\gamma$ -ブチロラクトン、炭酸ジメ  
チル、炭酸ジエチル、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、1,  
3-ジメチル-2-イミダゾリジノン及び1, 3-ジメチル-3, 4, 5,  
25 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリジノンが挙げられる。

溶媒は、水と、水以外の溶媒とを混合して用いることが好ましく、水と、  
芳香族溶媒又はエーテル溶媒とを混合して用いることがより好ましく、水と、  
トルエン又は*t*-ブチルメチルエーテルとを混合して用いることがさらに好  
ましい。

本反応において、化合物（２）の使用量は、グリシン化合物（１）１モルに対して、好ましくは０．８～２０モルの範囲であり、より好ましくは０．９～５モルの範囲である。

5 本反応において、光学活性な４級アンモニウム塩の使用量は限定されないが、グリシン化合物（１）１モルに対して、好ましくは０．００００１～０．５モルの範囲であり、より好ましくは０．００１～０．１モルの範囲である。

本反応において、塩基の使用量は、グリシン化合物（１）１モルに対して、好ましくは２～３０モルの範囲であり、より好ましくは４～１５モルの範囲である。

10 本反応が溶媒の存在下で行われる場合、溶媒の使用量は限定されず、グリシン化合物（１）１ｇに対して、好ましくは１～１００ｍＬの範囲であり、より好ましくは３～３０ｍＬの範囲である。

本反応の反応温度は、好ましくは－３０～７０℃の範囲、より好ましくは－１０～４０℃の範囲から選択される。

15 本反応の反応時間は、光学活性な４級アンモニウム塩の使用量や反応温度等により調節することができるが、好ましくは１～１２０時間の範囲である。

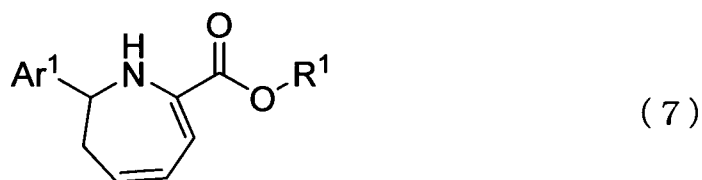
本反応の進行度合いは、例えば、ガスクロマトグラフィーや液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。

20 反応試剤の混合方法は規定されず、例えば、グリシン化合物（１）を必要に応じて溶媒と混合し、そこへ化合物（２）及び光学活性な４級アンモニウム塩を添加した後、得られる混合物を反応温度に調整し、反応温度に調整した混合物に塩基を添加する方法が挙げられる。

25 本反応の終了後、得られる光学活性化合物（３）の光学純度は、光学活性な４級アンモニウム塩として光学活性４級アンモニウム塩（５）又は光学活性４級アンモニウム塩（６）を用いた場合、例えば４０％e. e. 程度～９５％e. e. 程度の範囲である。

光学活性化合物（３）がジアステレオマー（３c-d）との混合物として得られる場合には、光学活性化合物（３）の精製を容易にする点において、ジアステレオマー（３c-d）を式（７）





(式中、 $Ar^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。) で示される 7 員環化合物 (以下、7 員環化合物 (7) と記すことがある。) へと変換することが好ましい。ジステレオマー (3c-d) から 7 員環化合物 (7) への変換は、  
5 上述した本反応の条件において行うことができる (非特許文献 1 参照。) が、ジステレオマー (3c-d) が 7 員環化合物 (7) へ変換されていない場合や 7 員環化合物 (7) への変換が不十分な場合には、例えば 50°C 程度 ~ 80°C 程度に加熱することにより、ジステレオマー (3c-d) を化合物 (7) へ変換することができる。加熱時間は、好ましくは 1 分程度 ~ 10 時間程度である。  
10

ジステレオマー (3c-d) から 7 員環化合物への変換後、光学活性化合物 (3) と 7 員環化合物 (7) との比は、例えば光学活性化合物 (3) : 7 員環化合物 (7) = 2 : 1 程度 ~ 40 : 1 程度の範囲である。光学活性な 4 級アンモニウム塩として光学活性 4 級アンモニウム塩 (5) 又は光学活性  
15 4 級アンモニウム塩 (6) を用いた場合、前記比は例えば 4 : 1 程度 ~ 40 : 1 程度の範囲である。

得られた光学活性化合物 (3) は、単離してもよいし、単離しなくてもよい。単離する場合には、反応終了後の反応混合物を、例えば、中和、抽出洗浄、水洗、濃縮等の後処理に付し、必要に応じて、活性炭処理、シリカ処理、  
20 アルミナ処理等の吸着処理、再結晶、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製処理に付せばよい。単離した光学活性化合物 (3) を、例えば再結晶により精製することで、光学活性化合物 (3) の純度及び光学純度を向上させてもよい。

かくして得られる光学活性化合物 (3) は、新規化合物である。

25 本反応により得られる光学活性化合物 (3) をイミン加水分解することで、光学活性アミノ化合物 (4) が得られる。本発明における、光学活性アミノ化合物 (4) の製造方法は、本反応により得られる光学活性化合物 (3) を

イミン加水分解する工程を含む。

本発明におけるイミン加水分解は、光学活性化合物（3）に含まれるアリールメチリデンアミノ基をアミノ基へと変換することを意味する。

イミン加水分解は、光学活性化合物（3）に含まれるエステル部位が加水分解されない方法であれば限定されず、好ましくは、光学活性化合物（3）と酸とを混合することにより行われる。

イミン加水分解用いられる酸としては例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸及び過塩素酸等の無機酸、パラトルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸等の芳香族スルホン酸、メタンスルホン酸及びカンファースルホン酸等の脂肪族スルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、りんご酸、コハク酸、乳酸、マレイン酸及びフマル酸等の脂肪族カルボン酸、並びに、フタル酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸及び4-クロロ安息香酸等の芳香族カルボン酸が挙げられる。

酸は、単独であってもよいし、後述する溶媒との混合物であってもよい。

酸は、好ましくは無機酸であり、より好ましくは塩酸である。酸として塩酸を用いる場合、水と混合する等によりその濃度を適宜調節して用いればよい。

イミン加水分解において、好ましくは、酸と混合後に得られる混合物が、 $\text{pH} 0 \sim \text{pH} 4$ の範囲となるように、酸の使用量を調節する。かかる範囲へ $\text{pH}$ を調節するためには、酸が塩酸である場合、光学活性化合物（3）1モルに対して、例えば0.8～1.5モルの酸を用いればよい。

イミン加水分解は、好ましくは溶媒の存在下に行われる。イミン加水分解に用いられる溶媒としては例えば、上述の本反応に用いられる溶媒と同様のものが挙げられる。

溶媒は単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。

溶媒は、好ましくは水、芳香族溶媒又はエーテル溶媒である。

溶媒の使用量は、光学活性化合物（3）1gに対して、好ましくは1～100mLの範囲であり、より好ましくは3～30mLの範囲である。

イミン加水分解を行う温度は、例えば0～80℃の範囲、好ましくは5～

60℃の範囲、より好ましくは10～40℃の範囲から選択される。

イミン加水分解を行う時間は、用いる酸の種類・濃度やイミン加水分解を行う温度により調節できるが、好ましくは1分～20時間の範囲であり、より好ましくは10分～10時間の範囲である。

- 5 イミン加水分解における混合方法は限定されないが、例えば、光学活性化合物(3)と溶媒とを混合し、得られる混合物に酸を添加する方法が挙げられる。

10 イミン加水分解終了後、得られる光学活性アミノ化合物(4)の光学純度は、イミン加水分解に付した光学活性化合物(3)の光学純度と同程度である。即ち、本反応における光学活性な4級アンモニウム塩として、光学活性4級アンモニウム塩(5)又は光学活性4級アンモニウム塩(6)を用いた場合、得られる光学活性アミノ化合物(4)の光学純度は、例えば40%e.e.程度～95%e.e.程度の範囲である。

15 得られる光学活性アミノ化合物(4)は、単離してもよいし、単離しなくてもよい。単離する場合には、イミン加水分解により得られる反応混合物を、例えば、中和、抽出洗浄、水洗、濃縮等の後処理に付し、必要に応じて、活性炭処理、シリカ処理、アルミナ処理等の吸着処理、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製処理に付せばよい。

20 光学活性アミノ化合物(4)は、例えば、光学活性アミノ化合物(4)と塩を形成しうる酸との塩であってもよい。光学活性アミノ化合物(4)と塩を形成しうる酸としては、例えば、上述の加水分解で用いられる酸が挙げられ、酸は、好ましくは無機酸であり、より好ましくは塩酸又は硫酸である。

25 本発明における、光学活性アミノ化合物(4)の製造方法は、好ましくは、光学活性化合物(3)をイミン加水分解して得られる生成物とアキラルな酸との塩を形成し、当該塩を精製する工程を含む。当該塩を生成することにより光学活性化合物(4)の光学純度を向上させることができる。以下、当該塩を精製する工程を精製工程と記すことがある。

精製工程に付す前の光学活性アミノ化合物(4)の光学純度が40%e.e.程度～95%e.e.程度の範囲である場合、精製工程後に得られる光学活性ア

ミノ化合物（４）の光学純度は、例えば 80% e. e. 程度～100% e. e. の範囲である。

精製工程に用いられるアキラルな酸としては例えば、硫酸及びハロゲン置換安息香酸が挙げられる。

5     ハロゲン置換安息香酸としては例えば、安息香酸、2-ヨード安息香酸、3-ヨード安息香酸、4-ヨード安息香酸、2-クロロ安息香酸、3-クロロ安息香酸、4-クロロ安息香酸、2-ブロモ安息香酸、3-ブロモ安息香酸、4-ブロモ安息香酸、2,4-ジクロロ安息香酸、3,5-ジクロロ安息香酸及び4-クロロ-3-ヨード安息香酸が挙げられる。

10    精製工程に用いられるアキラルな酸は、好ましくは硫酸又は4-クロロ安息香酸である。

アキラルな酸の使用量は、光学活性化合物（３）１モルに対して、好ましくは0.3～2.0モルの範囲であり、より好ましくは0.4～1.5モルの範囲である。アキラルな酸が硫酸である場合、アキラルな酸の使用量は、  
15    光学活性化合物（３）１モルに対して、特に好ましくは0.4～0.6モルの範囲である。アキラルな酸がハロゲン置換安息香酸である場合、アキラルな酸の使用量は、光学活性化合物（３）１モルに対して、特に好ましくは0.8～1.2モルの範囲である。

精製工程は、例えば、下記方法１～５のいずれか記載の方法により行うことができる。  
20

方法１： 光学活性化合物（３）をイミン加水分解して得られる生成物と硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収する。

方法２： 光学活性化合物（３）をイミン加水分解して得られる生成物と  
25    ハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する。

方法３： 光学活性化合物（３）をイミン加水分解して得られる生成物と硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させる。遊離した1-アミノ-2-

ービニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する。

方法4： 光学活性化合物(3)をイミン加水分解して得られる生成物とハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶した後、再結晶により取得した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させる。遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルと硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収する。

方法5： 光学活性化合物(3)をイミン加水分解して得られる生成物と硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させる。遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶した後、再結晶により取得した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させる。さらに、遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルと硫酸との塩を形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収する。

精製工程は、好ましくは上記方法3~5のいずれか記載の方法、より好ましくは上記方法3記載の方法により行われる。

上記方法1等において用いる溶媒としては、例えば、上述した本反応で用いる芳香族溶媒、エーテル溶媒及びアルコール溶媒と同様のものが挙げられる。溶媒は1種であってもよいし、2種以上の混合溶媒であってもよい。

溶媒は、好ましくは芳香族溶媒及びアルコール溶媒からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒であり、より好ましくは芳香族溶媒とアルコール溶媒との混合溶媒であり、さらに好ましくはトルエンとエタノールとの混合溶媒である。

溶媒の使用量は、光学活性化合物(3) 1gに対して、好ましくは1~100mL、より好ましくは3~30mLである。

芳香族溶媒とアルコール溶媒との混合溶媒におけるこれらの混合比（重量比）は、例えば、芳香族溶媒：アルコール溶媒＝2：1～20：1であり、好ましくは芳香族溶媒：アルコール溶媒＝4：1～12：1である。

上記方法1等において、光学純度が低い塩を析出させる温度は、好ましくは－10～60℃の範囲、より好ましくは10～40℃の範囲から選択される。

上記方法2等において再結晶に用いる溶媒としては、例えば上述した本反応で用いる芳香族溶媒、エーテル溶媒及びアルコール溶媒と同様のものが挙げられる。かかる溶媒は1種であってもよいし、2種以上の混合溶媒であってもよい。

再結晶に用いる溶媒は、好ましくは芳香族溶媒及びエーテル溶媒からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒であり、より好ましくは芳香族溶媒であり、さらに好ましくはトルエンである。

再結晶に用いる溶媒の使用量は、光学活性化合物（3）1gに対して、好ましくは1～100mL、より好ましくは3～30mLである。

上記方法2等における再結晶は、好ましくは冷却晶析又は濃縮晶析により行われる。

上記方法2等において、再結晶は、好ましくは－20～60℃の範囲、より好ましくは－10～30℃の範囲から選択される条件で行うことができる。

上記方法2等における、光学活性化合物（3）をイミン加水分解して得られる生成物とハロゲン置換安息香酸との塩、即ち光学活性アミノ化合物（4）とハロゲン置換安息香酸との塩の再結晶を経ることにより、光学純度の高い光学活性アミノ化合物（4）を得ることが可能となる。

## 25 実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

合成例1：（E）－N－フェニルメチレングリシン エチルエステルの製造  
グリシンエチルエステル塩酸塩69.1g（495mmol）とトルエン215gとを混合し、そこにN－メチルピロリドン32.5gを室温で注ぎ

込んだ。得られた混合物にベンズアルデヒド 50.0 g (471 mmol) を滴下し、続いて、オルトギ酸トリメチル 52.5 g (495 mmol) を滴下した。滴下終了後、得られた混合物を 7°C に調整し、トリエチルアミン 52.4 g (518 mmol) とトルエン 26.5 g との混合溶液を 3 時間  
5 かけて滴下した。滴下終了後、7°C から室温の温度範囲で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 5°C まで冷却し、そこへ水 140 mL を滴下した。その後、攪拌を停止して分液を行い、得られた有機層を 20% 食塩水 95 g によって洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して (E)-N-フェニルメチレングリシン エチルエステルの  
10 トルエン溶液 104.5 g ((E)-N-フェニルメチレングリシン エチルエステル純分 86.9 g) を得た。収率 96%。

合成例 2 : (E)-N-(4-クロロフェニル)メチレングリシン エチル  
エステルの製造

15 ベンズアルデヒドの代わりに p-クロロベンズアルデヒドを用いた以外は合成例 1 で行った方法に従い、(E)-N-(4-クロロフェニル)メチレングリシン エチルエステルのトルエン溶液を得た。収率 99%。

合成例 3 : (E)-N-フェニルメチレングリシン t-ブチルエステルの  
20 製造

グリシンエチルエステル塩酸塩の代わりにグリシン t-ブチルエステル塩酸塩を用い、トリエチルアミンの使用量をベンズアルデヒドに対して 1.1 モル倍量から 1.3 モル倍量に変更した以外は合成例 1 で行った方法に従い、  
25 (E)-N-フェニルメチレングリシン t-ブチルエステルのトルエン溶液を得た。収率 96%。

合成例 4 : (E)-N-(4-クロロフェニル)メチレングリシン t-ブチル  
エステルの製造

ベンズアルデヒドの代わりに p-クロロベンズアルデヒドを用いた以外は

合成例 3 で行った方法に従い、(E)-N-(4-クロロフェニル)メチレンジグリシン t-ブチルエステルのトルエン溶液を得た。収率 96%。

実施例 1: (1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

5 合成例 1 で得た (E)-N-フェニルメチレンジグリシン エチルエステルのトルエン溶液 0.59 g ((E)-N-フェニルメチレンジグリシン エチルエステル純分: 0.49 g、2.57 mmol) とトルエン 5 mL とを混合し、そこに (E)-1,4-ジブromo-2-ブテン 0.50 g (2.34 mmol) と (R)-2,10-ジ t-ブチル-3,9-ジメトキシ-6-メチル-6-(1-ナフタレン-1-イルエチル)-4,8-ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ  
10 [c, e]-アゼピニウムブロミド 0.024 g (0.023 mmol) とを室温で加えた。得られた混合物を 0°C に冷却し、そこに 50% 水酸化カリウム水溶液 1.31 g (水酸化カリウム 11.7 mmol) を滴下し、0°C  
15 で攪拌することで (E)-N-フェニルメチレンジグリシン エチルエステルと (E)-1,4-ジブromo-2-ブテンとを反応させた。反応時間は 21 時間であった。反応終了後、得られた混合物に水 2 mL を加え、攪拌を停止して分液した。得られた有機層を 10% 塩化アンモニウム水溶液 2 mL で洗  
20 浄した。分液後、表題の (1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む有機層を得た。

得られた有機層に含まれる (1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを、下記の高  
25 速液体クロマトグラフィー分析条件により定量分析し、収率を算出した。収率 55%。

また、上記の分析結果から、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルと 7 員環化合物 (7) であるエチル 7-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-アゼピン-2-カルボキシレートとの比を算出した。(1S, 2R)-1-(N



ーフェニルメチレン) アミノー2ービニルシクロプロパンカルボン酸エチル  
エステル：エチル 7ーフェニルー6, 7ージヒドロー1Hーアゼピンー2  
ーカルボキシレート=9：1。

(1S, 2R)ー1ー(Nーフェニルメチレン) アミノー2ービニルシク  
5 ロプロパンカルボン酸エチルエステルのジアステレオマーは検出されなかつ  
た。

<高速液体クロマトグラフィー分析条件>

カラム：YMC Pack ODS-A-302 (4.6×150mm, 5  
μm)

10 移動相：A=40mMKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水(pH3.5-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、B=  
メタノール

A/B=10% (0min) → 10% (5min) → 70% (25min)  
→ 70% (45min)

流量：1.0mL/分

15 検出器：波長220nm

保持時間：11.7分((1S, 2R)ー1ー(Nーフェニルメチレン)  
アミノー2ービニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル)、31.2  
分(エチル 7ーフェニルー6, 7ージヒドロー1Hーアゼピンー2ーカル  
ボキシレート)

20 <光学純度の決定>

続いて、得られた有機層に1Mー塩酸水2mLを加えて、室温で2時間攪  
拌し加水分解反応を行い、反応終了後、分液して得られた有機層に水2mL  
を加え抽出を行った。得られた水層を合一し、(1S, 2R)ー1ーアミノ  
ー2ービニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を水溶液とし  
25 て得た。得られた水溶液を下記の光学純度分析条件により分析し、光学純度  
を求めた。光学純度73%e.e.。

<光学純度分析条件>

カラム：CHIRALCEL(ダイセル化学工業登録商標)AD-RH(4.  
6×150mm, 5μm)

移動相：A = 0. 1%ジエチルアミン-水、B = 0. 1%ジエチルアミン-メタノール、A/B = 60/40

流量：0. 7 mL/分

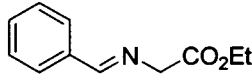
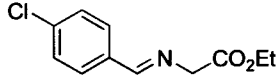
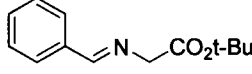
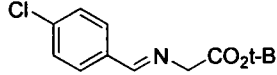
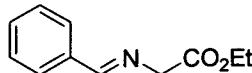
検出器：波長215 nm

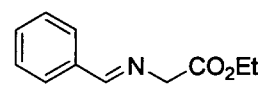
5 保持時間：(1R, 2S)体 = 6. 7分、(1S, 2R)体 = 10. 8分  
実施例2~7

表1に示す条件に従い、表1に示していない条件については実施例1に記載した方法に準じ、光学活性化合物(3)を得た。結果を表2に示す。表1  
10 中における使用量は、グリシン化合物(1) 1モルに対しての塩基の使用量を表す。

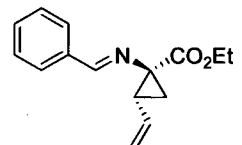
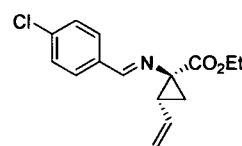
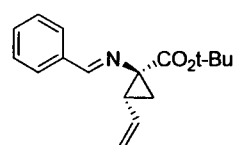
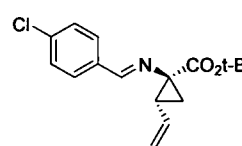
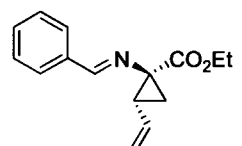
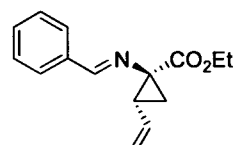
光学活性化合物(3)を含む有機層からは、光学活性化合物(3)のジアステレオマー(3c-d)は検出されなかった。

【表1】

	グリシン化合物(1)	塩基 (使用量)	反応温度/反応時間
実施例2		50%水酸化カリウム水溶液 (4. 5モル)	室温/12時間
実施例3		50%水酸化カリウム水溶液 (4. 5モル)	0°C/20時間
実施例4		50%水酸化カリウム水溶液 (5. 5モル)	0°C/36時間、その後、室温/19時間
実施例5		50%水酸化カリウム水溶液 (6. 4モル)	0~10°C/25時間
実施例6		水酸化カリウム (2. 7モル)	0°C/20時間

実施例 7		水酸化セシウム 1 水和物 (2.7モル)	0 °C / 20 時間
-------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	--------------

【表 2】

	光学活性化合物 (3)	収率	光学純度	光学活性化合物 (3) : 7 員環化合物 (7)
実施例 2		48%	48% e. e.	9.1 : 1
実施例 3		48%	70% e. e.	1.1 : 1
実施例 4		56%	54% e. e.	1.2 : 1
実施例 5		46%	53% e. e.	未測定
実施例 6		58%	67% e. e.	9.3 : 1
実施例 7		57%	67% e. e.	9.7 : 1

(1S, 2R) - 1 - (N-フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロ  
プロパンカルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 8.36 (1H, S), 7.77-7.73 (2H, m), 7.44-7.39 (3H, m),  
5 5.81-5.72 (1H, m); 5.27 (1H, dd,  $J=1.5, 17.1$  Hz), 5.12 (1H, dd,  $J=1.5, 10.3$  Hz), 4.24 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.23 (1H, m), 2.00 (1H, dd,  $J=5.4, 7.8$  Hz), 1.70 (1H, dd,  $J=5.6, 9.3$  Hz), 1.30 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

10

(1S, 2R) - 1 - [N-(4-クロロフェニル)メチレン] アミノ - 2 -  
ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 8.33 (1H, S), 7.68 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.81-5.72 (1H, m), 5.37 (1H, dd,  $J=1.5, 17.1$  Hz), 5.12 (1H, dd,  $J=1.5, 10.3$  Hz), 4.24 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.23 (1H, m), 2.01 (1H, dd,  $J=5.4, 7.8$  Hz), 1.70 (1H, dd,  $J=5.4, 9.3$  Hz), 1.30 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

20

(1S, 2R) - 1 - (N-フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロ  
プロパンカルボン酸 *t*-ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 8.39 (1H, S), 7.79-7.71 (2H, m), 7.43-7.36 (3H, m),  
25 5.83-5.73 (1H, m), 5.27 (1H, dd,  $J=1.5, 17.1$  Hz), 5.11 (1H, dd,  $J=1.5, 10.3$  Hz), 2.28-2.20 (1H, m), 1.92 (1H, dd,  $J=5.4, 8.8$  Hz), 1.61 (1H, dd,  $J=5.4, 9.3$  Hz), 1.50 (9

H, s)

(1S, 2R) - 1 - [N - (4 - クロロフェニル) メチレン] アミノ - 2 -  
- ビニルシクロプロパンカルボン酸 t - ブチルエステル

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 8.36 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 5.81-5.71 (1H, m), 5.26 (2H, dd,  $J=1.5, 17.1\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, dd,  $J=1.5, 10.3\text{ Hz}$ ), 2.10  
10 28-2.20 (1H, m), 1.94 (1H, dd,  $J=5.4, 7.8\text{ Hz}$ ), 1.62 (1H, dd,  $J=5.4, 9.4\text{ Hz}$ ), 1.50 (9  
H, s)

#### 実施例 8 ~ 20

15 表 3 及び表 4 に示す条件に従い、表 3 及び表 4 に示していない条件については実施例 1 に記載した方法に従い、光学活性化合物 (3) を得た。結果を表 6 及び表 7 に示す。表 3 及び表 4 中における使用量は、グリシン化合物 (1) 1 モルに対しての光学活性な 4 級アンモニウム塩又は塩基の使用量を表す。

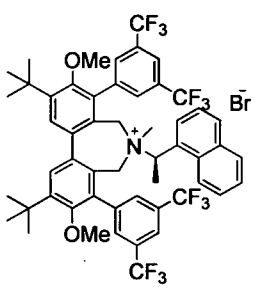
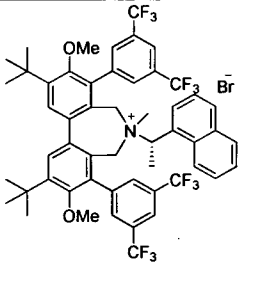
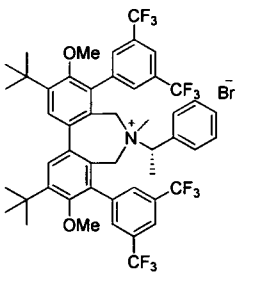
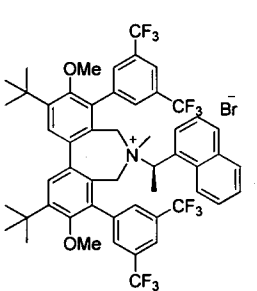
光学活性化合物 (3) を含む有機層からは、光学活性化合物 (3) のジア  
20 ステレオマー (3c-d) は検出されなかった。

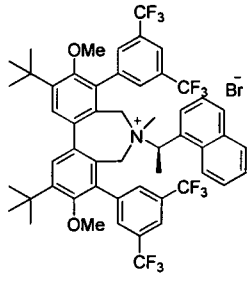
#### 参考例 1 ~ 3

表 5 に示す条件に従い、表 5 に示していない条件については実施例 1 に記載した方法に従って行った。結果を表 8 に示す。表 5 中における使用量は、  
25 グリシン化合物 (1) 1 モルに対しての 4 級アンモニウム塩又は塩基の使用量を表す。

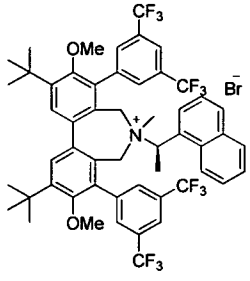
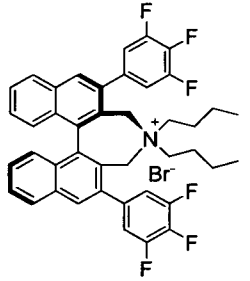
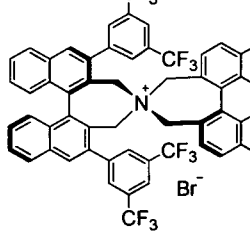
光学活性化合物 (3) を含む有機層からは、光学活性化合物 (3) のジア  
ステレオマー (3c-d) は検出されなかった。

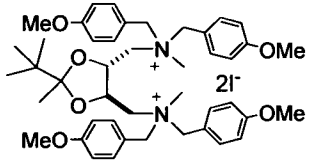
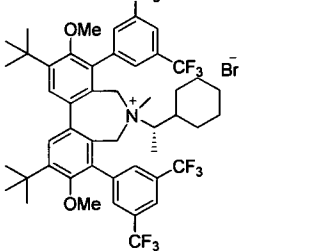
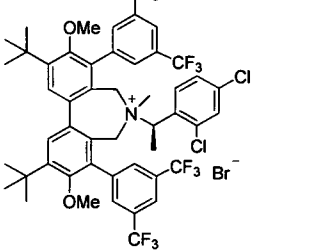
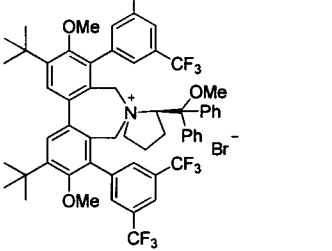
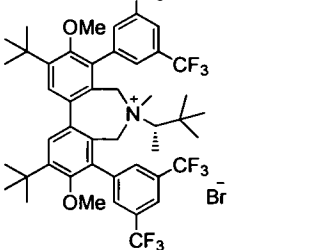
【表 3】

	4級アンモニウム塩 (使用量)	塩基 (使用量)	反応温度/時間
実施例 8	 (0.01モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 8時間
実施例 9	 (0.01モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 14時間
実施例 10	 (0.01モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 16時間
実施例 11	 (0.005モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 24時間

<p>実施例 1 2</p>	 <p>(0.002モル)</p>	<p>50%水酸化カリ ウム水溶液 (9.1モル)</p>	<p>0°C / 32時間</p>
--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	-------------------

【表 4】

	4級アンモニウム塩 (使用量)	塩基 (使用量)	反応温度 / 時間
<p>実施例 1 3</p>	 <p>(0.001モル)</p>	<p>50%水酸化カリ ウム水溶液 (9.1モル)</p>	<p>0°C / 36時間</p>
<p>実施例 1 4</p>	 <p>(0.01モル)</p>	<p>50%水酸化カリ ウム水溶液 (4.5モル)</p>	<p>0°C / 24時間</p>
<p>実施例 1 5</p>	 <p>(0.01モル)</p>	<p>50%水酸化カリ ウム水溶液 (4.5モル)</p>	<p>0°C / 48時間</p>

実施例 1 6	 (0.01モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (4.5モル)	0°C / 21時間、その後、室温 / 6時間
実施例 1 7	 (0.003モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 24時間
実施例 1 8	 (0.003モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル倍)	0°C / 24時間
実施例 1 9	 (0.01モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 20時間
実施例 2 0	 (0.005モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (9.1モル)	0°C / 21時間

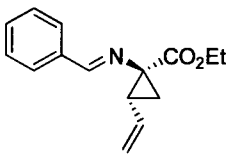
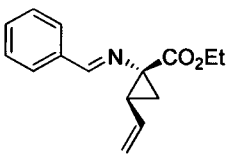
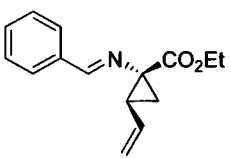
【表5】

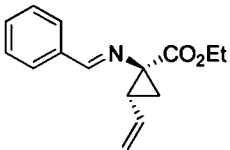
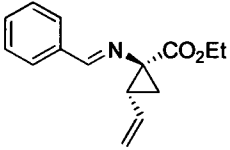
	4級アンモニウム塩	塩基	反応温度 / 時間
--	-----------	----	-----------



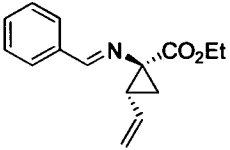
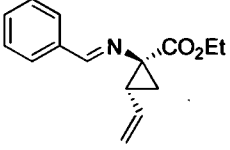
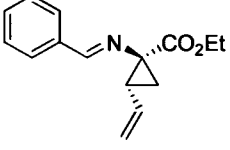
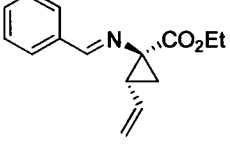
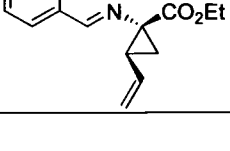
	(使用量)	(使用量)	
参考例 1	テトラブチルアンモニウムブロミド (0.001モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (4.5モル)	0℃、その後、室温 / 5時間
参考例 2	ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.1モル)	50%水酸化カリウム水溶液 (5.5モル)	0℃、その後、室温 / 17時間
参考例 3	ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.03モル)	水酸化カリウム (2.7モル)	0℃

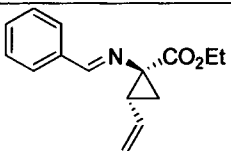
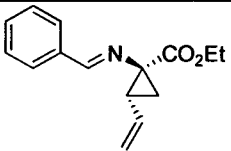
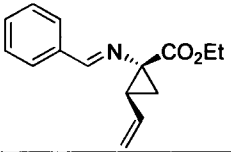
【表 6】

	光学活性化合物 (3)	収率	光学純度	光学活性化合物 (3) : 7員環化合物 (7)
実施例 8		59%	74% e. e.	10 : 1
実施例 9		61%	73% e. e.	11 : 1
実施例 10		57%	73% e. e.	11 : 1

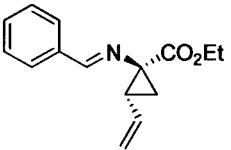
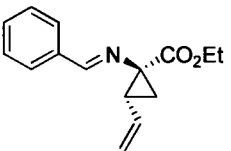
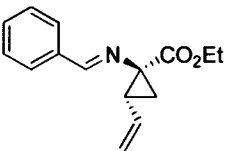
実施例 1 1		63%	73% e. e.	10 : 1
実施例 1 2		62%	67% e. e.	8.4 : 1

【表 7】

	光学活性化合物 (3)	収率	光学純度	光学活性化合物 (3) : 7員環化合物 (7)
実施例 1 3		55%	51% e. e.	6.7 : 1
実施例 1 4		51%	46% e. e.	5.8 : 1
実施例 1 5		42%	7% e. e.	5.8 : 1
実施例 1 6		34%	5% e. e.	5.3 : 1
実施例 1 7		59%	50% e. e.	6.7 : 1

実施例 1 8		60%	68% e. e.	8.6 : 1
実施例 1 9		43%	24% e. e.	4.2 : 1
実施例 2 0		61%	65% e. e.	15 : 1

【表 8】

	光学活性化合物 (3)	収率	光学純度	光学活性化合物 (3) : 7員環化合物 (7)
比較例 1	 及びその鏡像異性 体	35%	0% e. e. (ラセミ 体)	2.9 : 1
比較例 2	 及びその鏡像異性 体	29%	0% e. e. (ラセミ 体)	6 : 1
比較例 3	 及びその鏡像異性 体	40%	0% e. e. (ラセミ 体)	3.8 : 1

## 実施例 2 1

合成例 1 と同様にして得た (E) - N - フェニルメチレンジグリシン エチルエステルのトルエン溶液 0.95 g ( (E) - N - フェニルメチレンジグリシンエチルエステル純分 : 0.49 g、2.57 mmol ) とトルエン 20 mL とを混合し、そこに (E) - 1, 4 - ジブromo - 2 - ブテン 0.50 g ( 2.34 mmol ) と (8S, 9R) - ( - ) - N - ベンジルシンコニジニウムクロリド 0.099 g ( 0.23 mmol、10 mol % ) とを室温で加えた。得られた混合物を 0 °C に冷却し、そこに 50 % 水酸化カリウム水溶液を 4 mL 滴下し、0 °C で 23 時間反応を行った。反応終了後、得られた混合物に水 2 mL を加え、攪拌を停止して分液した。得られた有機層を 10 % 塩化アンモニウム水溶液 2 mL で洗浄することにより、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液を得た。

この溶液を実施例 1 と同条件で分析することにより、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル含量を定量し、収率を求めた。収率 66 %。(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル : エチル 7 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - アゼピン - 2 - カルボキシレート = 7.5 : 1。(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液からは、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルのジアステレオマーは検出されなかった。

得られた溶液に 1 M - 塩酸水 2 mL を加え、得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌してイミン加水分解を行った。イミン加水分解終了後、得られた混合物から水層を分取し、有機層に水 2 mL を加えて抽出した。抽出後に得られた水層と、先に分取した水層とを合一し、(1S, 2R) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を含む水溶液を得た。

実施例 1 と同条件で分析することにより、(1S, 2R) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩の光学純度を求めた。光学純度 3 % e. e.。

## 5 実施例 2 2

実施例 1 において、(E) - 1, 4 - ジブロモ - 2 - ブテンの代わりに (E) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテンを用い、15 時間反応させた以外は実施例 1 に従って行い、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液を得た。

10 収率 50 %。光学純度 74 % e. e.。(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル : エチル 7 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - アゼピン - 2 - カルボキシレート = 5. 2 : 1。

15 (1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液からは、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルのジアステレオマーは検出されなかった。

## 20 実施例 2 3 : (1S, 2R) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

合成例 1 と同様にして得た (E) - N - フェニルメチレングリシンエチルエステルのトルエン溶液 131. 5 g (N - フェニルメチレングリシンエチルエステル純分 : 65. 7 g、343. 6 mmol) とトルエン 490 mL とを混合し、そこに (E) - 1, 4 - ジブロモ - 2 - ブテン 70. 0 g (327. 3 mmol) と (R) - 2, 10 - ジt - ブチル - 3, 9 - ジメトキシ - 6 - メチル - 6 - (1 - ナフタレン - 1 - イルエチル) - 4, 8 - ビス (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, e] - アゼピニウムブロミド 1. 02 g (0. 98 mmol) とを室温で加えた。得られた混合物を 0 °C に冷却し、そこに 50 % 水酸化カ

リウム水溶液 367 g (水酸化カリウム、3273 mmol) を 3.5 時間かけて滴下し、0°C で 38.5 時間反応を行った。反応終了後、得られた混合物に水 210 mL を加えた後、分液した。得られた有機層を 10% 塩化アンモニウム水溶液 140 g で洗浄することにより、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチル

5 エステルを含む溶液を得た。

この溶液を実施例 1 と同条件で分析することにより、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル含量を定量し、収率を求めた。収率 63%。(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチル

10 エステル：エチル 7-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-アゼピン-2-カルボキシレート = 9.5 : 1。(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液からは、(1S, 2R)-1-(N-フェニルメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチル

15 エステルのジアステレオマーは検出されなかった。

得られた溶液に水 95 mL を流入した後、35% 塩酸水溶液 34.1 g を加えて室温で 2 時間攪拌しイミン加水分解を行った。イミン加水分解終了後、水層を分取し、有機層に水 70 mL を加えて抽出した。抽出により得られた

20 水層と、先に分取した水層とを合一し、(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を水溶液として得た。得られた水溶液を実施例 1 と同条件で分析することにより、光学純度を求めた。光学純度 73% e. e.。

25 実施例 24 : (1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩の製造

合成例 1 と同様にして得た (E)-N-フェニルメチレングリシンエチルエステルのトルエン溶液 68.3 g (N-フェニルメチレングリシンエチルエステル純分 : 32.5 g、170 mmol) とトルエン 484 mL とを混

合し、そこに (E) - 1, 4 - ジブromo - 2 - ブテン 69. 1 g (323 mmol) と (S) - 2, 10 - ジt - ブチル - 3, 9 - ジメトキシ - 6 - メチル - 6 - (1 - ナフタレン - 1 - イルエチル) - 4, 8 - ビス (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, e] - アゼピニウムブロミド 1. 01 g (0. 97 mmol) とを室温で加えた。得られた混合物を 0°C に冷却し、そこに 50% 水酸化カリウム水溶液 362 g (水酸化カリウム、3230 mmol) を 1 時間かけて滴下し、0°C で 2 時間反応を行った。その混合物に (E) - N - フェニルメチレングリシンエチルエステルのトルエン溶液 68. 3 g (N - フェニルメチレングリシンエチルエステル純分: 32. 5 g、170 mmol) を 0°C で 1. 5 時間かけて滴下を行った後、0°C で 13. 5 時間反応を継続した。反応終了後、得られた混合物に水 205 mL を加えた後、水層を分液して得られた有機層に 20% 塩化ナトリウム水溶液 138 g を流入して洗浄し、(1R, 2S) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液を得た。

得られた溶液を実施例 1 と同条件で分析することにより、(1R, 2S) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの含量を定量し、収率を求めた。収率 61%。(1R, 2S) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル: エチル 7 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - アゼピン - 2 - カルボキシレート = 7. 9 : 1。(1R, 2S) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを含む溶液からは、(1S, 2R) - 1 - (N - フェニルメチレン) アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルのジアステレオマーは検出されなかった。

続いて、得られた溶液に室温で水 93 mL を流入した後、35% 塩酸水溶液 32. 0 g を室温で 1 時間かけて滴下し、室温で 2 時間イミン加水分解を行った。イミン加水分解終了後、水層を分取した後、有機層に 0. 5% 塩酸水溶液 58. 8 g を室温で流入し、抽出した。抽出により得られた水層と、

先に分取した水層とを合一し、(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を水溶液として235g得た。収率60%(1, 4-ジブロモ-2-ブテンからの通算収率)。得られた水溶液を実施例1と同条件で分析することにより、光学純度を求めた。光学純度71%e.e.。

得られた(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩水溶液235gから46.6g((1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩6.0g、38.7mmol)を分取し、分取した水溶液にトルエン40mLを流入した。この混合物を氷浴で冷却し、混合物に48%水酸化ナトリウム水溶液4.68gを滴下して中和を行った。中和完了後、有機層を分取し、得られた水層にトルエン20mLを流入して抽出を行った。抽出により得られた有機層と、先に分取した有機層とを合一して、硫酸マグネシウムで脱水処理を行った後、この有機層に硫酸1.9g(19.3mmol)、エタノール10mL及び、トルエン10mLの混合物を室温で1時間かけて滴下をした。得られた混合物106.7gを38.7gまで減圧濃縮した後、濃縮残渣にエタノール4.6gを流入して、混合物の溶媒組成をトルエン：エタノール=8：1(重量比)に調整した。この混合物中で光学純度の低い(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩を結晶化させ、得られた結晶を濾別することで、光学純度の高い(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩を含む溶液を得た。(E)-1, 4-ジブロモ-2-ブテンからの通算収率40%。光学純度94.5%e.e.。

濾別した結晶の通算収率18%。光学純度14%e.e.。

(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 5.88-5.75 (1H, m), 5.38 (1H, dd,  $J=1.5, 17.1\text{Hz}$ ), 5.



1.7 (1H, dd, J = 1.5, 10.3 Hz), 4.26 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.56 – 2.47 (1H, m), 1.86 (1H, dd, J = 6.4, 10.2 Hz), 1.70 (1H, dd, J = 6.4, 8.3 Hz), 1.30 (3H, t, J = 6.8 Hz)

5  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 169.0, 133.3, 119.6, 63.5, 41.2, 31.6, 20.0, 14.5

#### 実施例 25 : (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 4 – クロロ安息香酸塩の製造

10 実施例 24 と同様にして得た 94% e. e. の (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩を含む溶液 246 g ((1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩純分: 16.1 g、78.9 mmol) と水 82 g とを混合し、そこに 48% 水酸化ナトリウム水溶液 3.42 g を 5°C  
15 で加えた後、得られた混合物を室温へ昇温して分液した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで脱水処理した後、そこへ室温で 4 – クロロ安息香酸 11.8 g (75.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 30 分攪拌した後、混合物を減圧濃縮して 152 g の溶媒を留去した。こうして得られたスラリーを室温で 1 時間攪拌した後、3°C で 2 日間冷蔵保存し、5°C でろ過して結  
20 晶を得た。その結晶をトルエン 12 g で洗浄し、減圧乾燥することで (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 4 – クロロ安息香酸塩を 17.7 g (56.7 mmol) を得た。収率 72%。得られた (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 4 – クロロ安息香酸塩を実施例 1 と同様の条件に  
25 より分析することで、光学純度を求めた。光学純度 > 99% e. e.。

#### 実施例 26 : (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩の製造

実施例 25 で得られた (1R, 2S) – 1 – アミノ – 2 – ビニルシクロプロ

ロパンカルボン酸エチルエステル 4-クロロ安息香酸塩 8.0 g (25.7 mmol) にテトラヒドロフラン 80 g を流入し攪拌後、96%硫酸 1.31 g (12.8 mmol) とテトラヒドロフラン 80 g との混合液を 2.5 時間かけて滴下した。得られた混合物を、1 時間室温で攪拌した後、2.5 時間かけて 1°C まで冷却して、その温度でろ過して固体を得た。得られた固体をテトラヒドロフラン 8 g とトルエン 4 g の混合液で洗浄した後、減圧乾燥することで光学純度 > 99% e. e. の (1R, 2S) -1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルヘミ硫酸塩 3.98 g (19.5 mmol) を得た。収率 76%。

10

#### 産業上の利用可能性

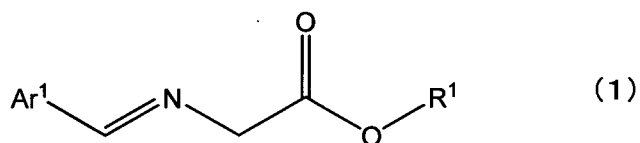
光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルは、例えば、抗ウイルス剤などの医薬品の合成中間体として有用である。

本発明は、式 (3) で示される光学活性な 1-N-(アリーレンメチレン) アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法、及び該化合物より光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを製造する方法を提供することから、医薬品の製造において有用である。

## 請求の範囲

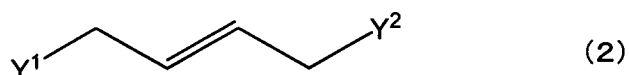
## 【請求項 1】

式 (1)



5 (式中、 $\text{Ar}^1$  は芳香族基を表し、 $\text{R}^1$  は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基を表す。)

で示される N-(アリアルメチレン)グリシンエステルと、  
式 (2)

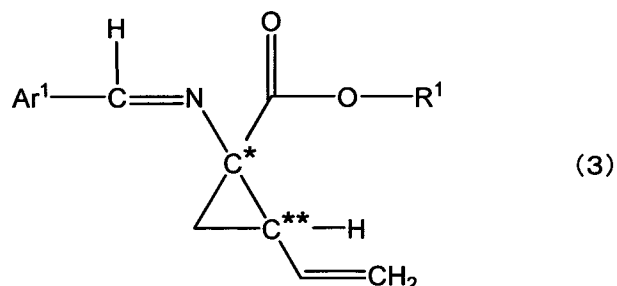


10

(式中、 $\text{Y}^1$  及び  $\text{Y}^2$  はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルカンスルホニルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 のペルフルオロアルカンスルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンスルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 6 の

15

アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。) 20  
で示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させる工程を含む光学活性な式 (3)



(式中、 $\text{Ar}^1$  及び  $\text{R}^1$  は、上記と同義である。  $\text{C}^*$  及び  $\text{C}^{**}$  は不斉炭素原子を表し、 $\text{C}^*$  が R 配置である場合は  $\text{C}^{**}$  は S 配置であり、 $\text{C}^*$  が S 配置である場合は  $\text{C}^{**}$  は R 配置である。)

20

で示される 1-N-(アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

【請求項 2】

Ar<sup>1</sup> が、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 1~12 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1 種以上で置換されていてよいフェニル基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

Ar<sup>1</sup> がフェニル基又は 4-クロロフェニル基である請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

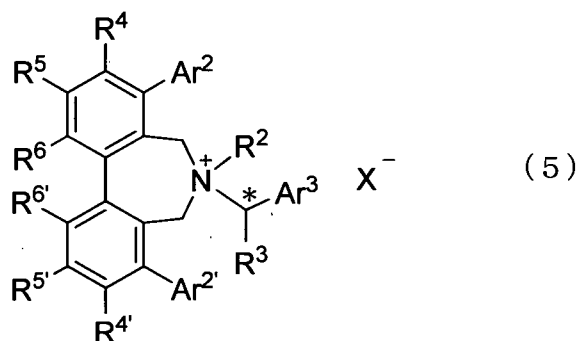
R<sup>1</sup> が炭素数 1~12 のアルキル基である請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 5】

式 (1) で示される N-(アリールメチレン)グリシンエステルと式 (2) で示される化合物との反応が、水と芳香族溶媒又はエーテル溶媒とを用いて行われる請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 6】

光学活性な 4 級アンモニウム塩が式 (5)



(式中、Ar<sup>2</sup> 及び Ar<sup>2'</sup> はそれぞれ独立に、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

Ar<sup>3</sup> は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有する炭素数 1~12 の直鎖状の炭化水素基、又は置換基を有していてもよい炭素

数 3 ~ 12 の分岐鎖状若しくは環状の脂肪族炭化水素基を表す。

$R^2$  は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基を表し、

$R^3$  は、炭素数 1 ~ 12 の直鎖状の炭化水素基を表すか、或いは、

5  $R^2$  と  $R^3$  とが一緒になって、炭素数 2 ~ 6 のアルキレン基を形成していてもよい。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$  及び  $R^{6'}$  はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基又は炭素数 1 ~ 12 のアルコキシ基を表す。

10 \* は、不斉炭素原子を表す。

$X^-$  は、1 価の陰イオンを表す。）

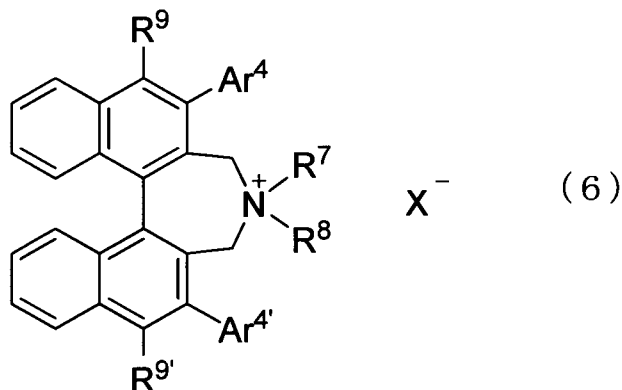
で示される化合物である請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 7】

15  $Ar^2$  及び  $Ar^{2'}$  がそれぞれ独立に、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  がそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 12 のアルキル基であり、 $Ar^3$  がフェニル基又はナフチル基である請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

光学活性な 4 級アンモニウム塩が式 (6)



20

(式中、 $Ar^4$  及び  $Ar^{4'}$  はそれぞれ独立に、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基を表す。

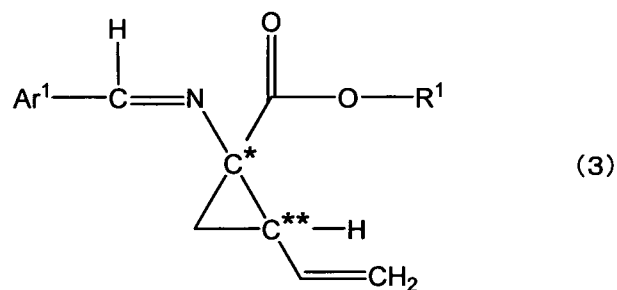
$R^9$  及び  $R^{9'}$  はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 12 の脂肪族炭化水素基又は炭素数 1 ~ 12 のアルコキシ基を表す。

5  $X^-$  は、1 価の陰イオンを表す。）

で示される化合物である請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 9】

光学活性な式 (3)



10 (式中、 $Ar^1$  は芳香族基を表す。

$R^1$  は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基を表す。

$C^*$  及び  $C^{**}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^*$  が R 配置である場合は  $C^{**}$  は S 配置であり、 $C^*$  が S 配置である場合は  $C^{**}$  は R 配置である。）

15 で示される 1-N-(アリールメチレン)アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル。

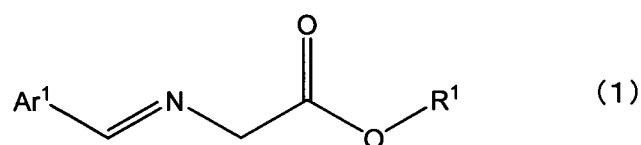
【請求項 10】

$R^1$  が炭素数 1 ~ 12 のアルキル基であり、 $Ar^1$  がフェニル基又は 4-クロロフェニル基である請求項 9 記載の 1-N-(アリールメチレン)アミ

20 ノー 2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステル。

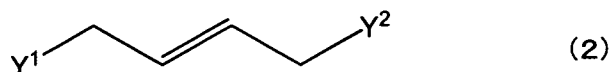
【請求項 11】

式 (1)



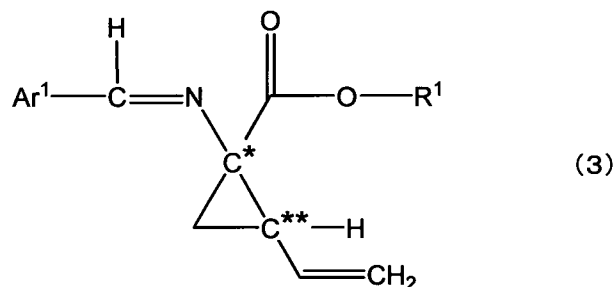
(式中、 $Ar^1$  は芳香族基を表し、 $R^1$  は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 12 のアルケニル基を表す。)

で示される N-(アリールメチレン) グリシンエステルと、式 (2)



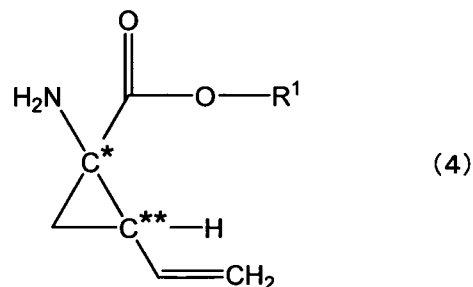
- 5 (式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルカンシルホニルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 のペルフルオロアルカンシルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンスルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。)

- 10 で示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させて得られる光学活性な式 (3)



- 15 (式中、 $Ar^1$  及び  $R^1$  は、上記と同義である。 $C^*$  及び  $C^{**}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^*$  が R 配置である場合は  $C^{**}$  は S 配置であり、 $C^*$  が S 配置である場合は  $C^{**}$  は R 配置である。)

で示される 1-N-(アリールメチレン) アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを、イミン加水分解する工程を含む光学活性な式 (4)

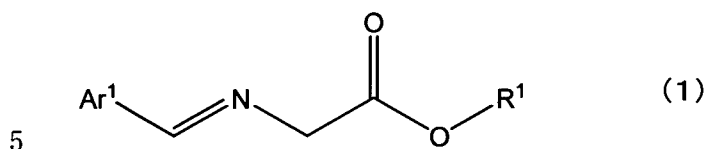


(式中、 $R^1$ 、 $C^*$  及び  $C^{**}$  は、上記と同義である。)

で示される 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

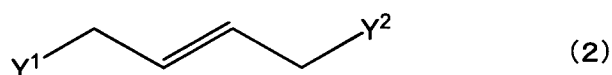
【請求項 12】

式 (1)



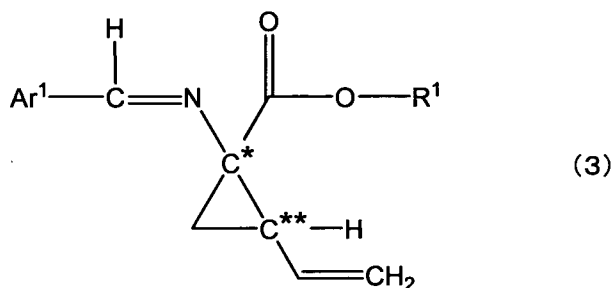
(式中、Ar<sup>1</sup> は芳香族基を表し、R<sup>1</sup> は炭素数 1～12 のアルキル基又は炭素数 2～12 のアルケニル基を表す。)

で示される N-(アリールメチレン) グリシンエステルと、式 (2)



10 (式中、Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> はそれぞれ独立に、ハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルカンシルホニルオキシ基、炭素数 1～6 のペルフルオロアルカンシルホニルオキシ基又はベンゼンシルホニルオキシ基を表す。ここで、該ベンゼンシルホニルオキシ基中の 1 以上の水素原子はそれぞれ独立に、炭素数 1～6 のアルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよい。)

15 で示される化合物とを、塩基及び光学活性な 4 級アンモニウム塩の存在下に反応させて得られる光学活性な式 (3)



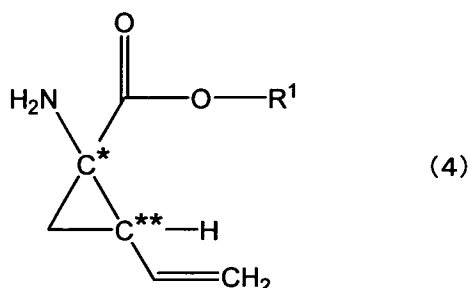
20 (式中、Ar<sup>1</sup> 及び R<sup>1</sup> は、上記と同義である。C\* 及び C\*\* は不斉炭素原子を表し、C\* が R 配置である場合は C\*\* は S 配置であり、C\* が S 配置である場合は C\*\* は R 配置である。)

で示される 1-N-(アリールメチレン) アミノ-2-ビニルシクロプロパ



ンカルボン酸エステルを、イミン加水分解する工程と、

イミン加水分解して得られる生成物とアキラルな酸との塩を形成し、当該塩を精製する工程とを含む光学活性な式 (4)



(式中、 $R^1$ 、 $C^*$ 及び $C^{**}$ は、上記と同義である。)

で示される1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

【請求項13】

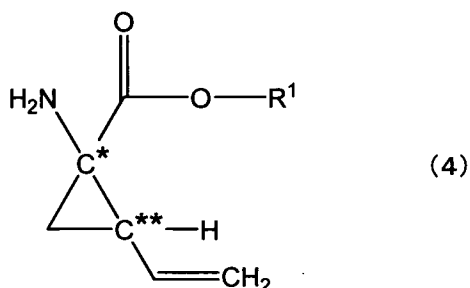
10 アキラルな酸が、硫酸又はハロゲン置換安息香酸である請求項12記載の製造方法。

【請求項14】

15 前記塩を精製する工程が、イミン加水分解して得られる生成物と硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させ、遊離した1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する工程である請求項12記載の製造方法。

【請求項15】

20 光学活性な式 (4)



式中、 $R^1$  は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基を表す。 $C^*$  及び  $C^{**}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^*$  が R 配置である場合は  $C^{**}$  は S 配置であり、 $C^*$  が S 配置である場合は  $C^{**}$  は R 配置である。）

5 示される 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルをアキラルな酸との塩に導き、該塩を精製することにより、光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルの光学純度を向上させる方法。

【請求項 16】

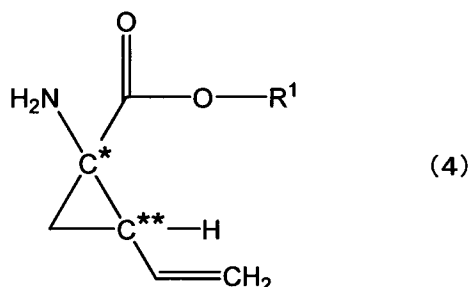
10 アキラルな酸が、硫酸又はハロゲン置換安息香酸である請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

15 光学活性な式 (4) で示される 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルと硫酸との塩を溶媒中で形成し、光学純度が低い塩を析出させた後に、溶媒に溶解している塩を回収し、次いで、回収した塩から 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルを遊離させ、遊離した 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩を形成し、当該塩を再結晶する請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

光学活性な式 (4)



20 (式中、 $R^1$  は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基を表す。 $C^*$  及び  $C^{**}$  は不斉炭素原子を表し、 $C^*$  が R 配置である場合は  $C^{**}$  は S 配置であり、 $C^*$  が S 配置である場合は  $C^{**}$  は R 配置である。) 示される 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エステルとハロゲン置換安息香酸との塩。

25

**【請求項 19】**

R<sup>1</sup> が炭素数 1 ~ 12 のアルキル基であり、ハロゲン置換安息香酸が 4 - クロロ安息香酸である請求項 18 記載の塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063674

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C251/24(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07C251/24, C07B53/00, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(15), p.5869-5879	9, 10, 15
P, X	Organic Process Research & Development, 2010, 14(3), p.692-700	1-5, 9, 10, 12, 15
A	Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(23), p.8864-8875	1-8, 11-14, 16-19
A	Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(21), p.5228-5229	1-8, 11-14, 16-19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 August, 2010 (25.08.10)Date of mailing of the international search report  
07 September, 2010 (07.09.10)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063674

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-522554 A (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.), 23 July 2002 (23.07.2002), claims; paragraphs [0237] to [0243] & US 2002/0037998 A1 & EP 1105413 A1 & WO 2000/009543 A2	1-8, 11-14, 16-19
A	JP 2001-48866 A (Nagase & Co., Ltd.), 20 February 2001 (20.02.2001), claims & EP 1277755 A1 & WO 2001/081349 A1	1-8, 11-14, 16-19
A	JP 2007-515405 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 14 June 2007 (14.06.2007), claims; paragraphs [0140] to [0147] & US 2005/0143316 A1 & EP 1684745 A1 & WO 2005/054430 A2	1-8, 11-14, 16-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07C251/24(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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. C07C251/24, C07B53/00, C07B61/00

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  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2010年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2010年

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)  
 CPlus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(15), p.5869-5879	9, 10, 15
P, X	Organic Process Research & Development, 2010, 14(3), p.692-700	1-5, 9, 10, 12, 15
A	Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(23), p.8864-8875	1-8, 11-14, 16-19

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献                  「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

国際調査を完了した日 25.08.2010	国際調査報告の発送日 07.09.2010
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福島 芳隆 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(21), p. 5228-5229	1-8, 11-14, 16-19
A	JP 2002-522554 A (ベーリンガー インゲルハイム (カナダ) リ ミテッド) 2002. 07. 23, 特許請求の範囲、段落【0237】～【0243】 & US 2002/0037998 A1 & EP 1105413 A1 & WO 2000/009543 A2	1-8, 11-14, 16-19
A	JP 2001-48866 A (長瀬産業株式会社) 2001. 02. 20, 特許請求の範囲 & EP 1277755 A1 & WO 2001/081349 A1	1-8, 11-14, 16-19
A	JP 2007-515405 A (ブリストル-マイヤーズ スクイブ カンパニ ー) 2007. 06. 14, 特許請求の範囲、段落【0140】～【0147】 & US 2005/0143316 A1 & EP 1684745 A1 & WO 2005/054430 A2	1-8, 11-14, 16-19