

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-238547

(P2007-238547A)

(43) 公開日 平成19年9月20日(2007.9.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 67/347 (2006.01)	C07C 67/347	4H006
C07C 69/757 (2006.01)	C07C 69/757	4H039
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00 A	

審査請求 有 請求項の数 8 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2006-65981 (P2006-65981)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構
(22) 出願日	平成18年3月10日 (2006.3.10)		埼玉県川口市本町4丁目1番8号
		(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
		(74) 代理人	100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
		(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	小川 知香子 東京都台東区池之端1-5-1 ベラカー サ池之端420
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AC48 AC81 BA51 BA67 BB31 BJ30 BR10 BR70 KA31 4H039 CA62 CF10

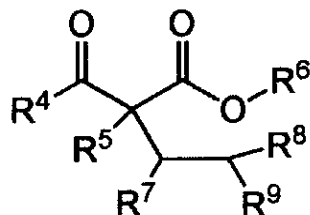
(54) 【発明の名称】 光学活性4級炭素含有化合物の製法

(57) 【要約】

【課題】 触媒的不斉マイケル付加反応により光学活性4級炭素含有化合物を製造する。

【解決手段】 - ケトエステル化合物と活性化された二重結合を有する化合物を反応基質として、ルイス酸と光学活性なピピリジン化合物とから成る不斉触媒を用いることにより、マイケル反応が高収率かつ高立体選択的に進行し、下式の光学活性な四級炭素化合物が製造される。

【化4】



(式中、R⁴及びR⁵は共同して5員環を形成する等、R⁶は炭素数1~6のアルキル基等、R⁷及びR⁸は水素原子等、R⁹はアルキル基等を表す。)

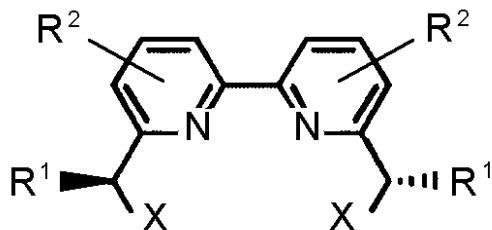
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

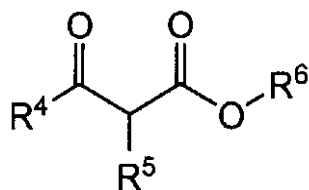
【化1】



10

(式中、 R^1 は、炭素数が3以上のアルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X は、 $-OH$ 、又は $-SH$ を表す。)で表される配位子又はその対称体と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(N(SO_2R^3)_2)_3$ (式中、 M は Sc 、 Y 、 Bi 又はランタノイド元素を表し、 R^3 は炭素数が1~6のパーフルオロアルキル基を表す。)で表されるルイス酸とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

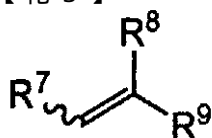
【化2】



20

(式中、 R^4 及び R^5 は置換基を有していてもよい炭素数1~12の炭化水素基を表し、又は R^4 と R^5 は共同して炭化水素基又はヘテロ原子を含む炭化水素基から成る環を形成し、 R^6 は炭素数1~7の炭化水素基を表す。)で表される β -ケトエステル化合物と下式(化3)

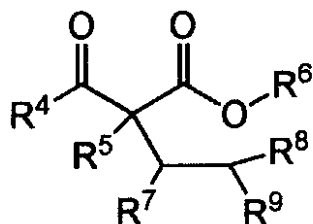
【化3】



30

(式中、 R^7 及び R^8 は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1~12の炭化水素基を表し、 R^7 と R^8 は共同して環を形成していてもよく、 R^9 はカルボニル基、ニトロ基、シアノ基又はスルホニル基を表す。)で表される活性化された二重結合を有する化合物を反応させることから成る、下式(化4)

【化4】



40

(R^4 ~ R^9 は上記と同様に定義される。)で表される光学活性4級炭素含有化合物の製法。

【請求項 2】

R^1 が $tert$ -ブチル基を表し、 R^2 が水素原子を表し、 X が $-OH$ を表す請求項1に記載の製法。

50

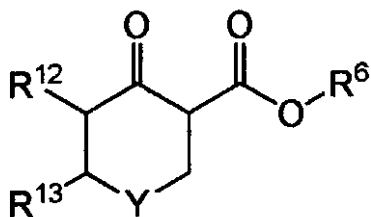
【請求項 3】

R³ がトリフルオロメチル基を表す請求項 1 又は 2 に記載の製法。

【請求項 4】

前記 - ケトエステル化合物が下式 (化 5)

【化 5】



10

(式中、R^{1 2} 及び R^{1 3} は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の炭化水素基を表し、又は共同してヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基から成る環を形成し、Y は共有結合、ヘテロ原子又はヘテロ原子を含んでいてもよい 2 価の炭化水素基を表し、R⁶ は上記と同様に定義される。) で表される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製法。

【請求項 5】

R⁴ と R⁵ が共同して 5 ~ 7 員環を形成する請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 6】

R⁷ と R⁸ が水素原子を表す請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製法。

20

【請求項 7】

R⁶ がメチル基又はエチル基を表す請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 8】

反応溶媒として水を用いる請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、マイケル反応により光学活性 4 級炭素含有化合物を製造する方法に関し、より詳細には、 - ケトエステル化合物と活性化された二重結合を有する化合物を反応基質としてキラルなピピリジン化合物を配位子とした触媒的不斉マイケル付加反応により光学活性 4 級炭素含有化合物を製造する方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

- ケトエステル化合物と活性化された二重結合を有する化合物を反応基質とする触媒的不斉マイケル付加反応は、不斉四級炭素を導入する有用な手法の一つである。環状 - ケトエステル化合物と、 - 不飽和ケトンを用いる不斉マイケル反応は、袖岡 (非特許文献 1) 及び中島 (非特許文献 2) によって報告されているが、これらの場合、高い立体選択性を得るためには - ケトエステル化合物が tert-ブチルエステルである必要があった。しかし、tert-ブチルエステルは酸性条件下での安定性に欠ける上、その合成には対応するメチルエステルからスズを用いるエステル交換反応を必要とするなど煩雑である。本発明者らも、BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) を不斉配位子とした銀触媒を用いる不斉マイケル反応を開発しているが、満足な立体選択性は得られていない (非特許文献 3)。

40

一方、本発明者らは、水溶液中で界面活性剤一体型ルイス酸触媒を用いることにより、 - ケトエステル化合物と活性化された二重結合を有する化合物とのマイケル付加反応が高収率で進行することを報告している (特許文献 1)。さらに近年、光学活性なピピリジン化合物を不斉配位子とした種々のルイス酸触媒を開発してきた (非特許文献 4 ~ 6)。

【0003】

【特許文献 1】特開 2001 - 253844

【非特許文献 1】J. Am. Chem. Soc. 124, 11240 (2002).

50

【非特許文献 2】Tetrahedron 2003, 59, 7307 (2003).

【非特許文献 3】J. Chem., 41, 247-249 (2001).

【非特許文献 4】J. Am. Chem. Soc. 126, 12236-12237 (2004).

【非特許文献 5】Org. Lett. 7, 4593-4595 (2005).

【非特許文献 6】Org. Lett. 7, 4729-4731 (2005).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで本発明は、本発明者らのこれまでの知見を踏まえ、 α -ケトエステル化合物と活性化された二重結合を有する化合物を反応基質として、高収率かつ高立体選択的に光学活性な四級炭素化合物を合成する方法を提供することを目的とする。 10

【課題を解決するための手段】

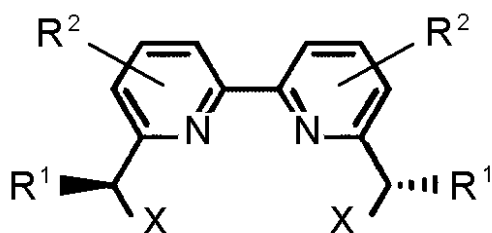
【0005】

本発明者らは、ルイス酸と光学活性なピピリジン化合物とから成る不斉触媒を用いることにより、水溶液中でマイケル反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出し、光学活性な四級炭素化合物の新規な製法を完成するに至った。

【0006】

即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

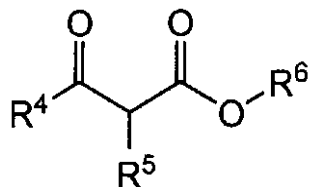
【化1】



20

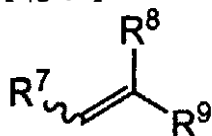
(式中、 R^1 は、炭素数が 3 以上のアルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、X は、 $-OH$ 、又は $-SH$ を表す。) で表される配位子又はその対称体と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(N(SO_2R^3)_2)_3$ (式中、M は Sc、Y、Bi 又はランタノイド元素を表し、 R^3 は炭素数が 1 ~ 6 のパーフルオロアルキル基を表す。) で表されるルイス酸とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2) 30

【化2】



(式中、 R^4 及び R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の炭化水素基を表し、又は R^4 と R^5 は共同して炭化水素基又はヘテロ原子を含む炭化水素基から成る環を形成し、 R^6 は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基を表す。) で表される α -ケトエステル化合物と下式(化3) 40

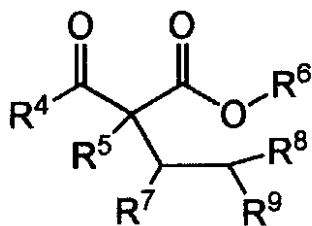
【化3】



(式中、 R^7 及び R^8 は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の炭化水素基を表し、 R^7 と R^8 は共同して環を形成していてもよく、 R^9 はカルボニル基、ニト 50

口基、シアノ基又はスルホニル基を表す。)で表される活性化された二重結合を有する化合物を反応させることから成る、下式(化4)

【化4】



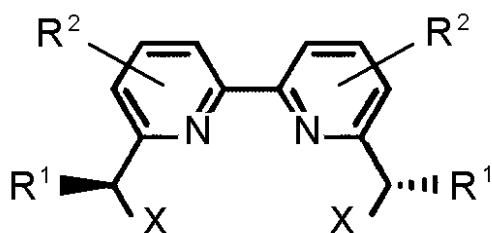
($R^4 \sim R^9$ は上記と同様に定義される。)で表される光学活性4級炭素含有化合物の製法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明で用いる触媒は、下記構造

【化1】



の配位子と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(OSO_3R^3)_3$ で表されるルイス酸とを混合させて得られる。

【0008】

R^1 は、アルキル基又はアリアル基を表す。このアルキル基は嵩高いこと、具体的には炭素数が3以上であることを要する。このアリアル基はメトキシ基やハロゲン原子等の置換基を有していてもよい。 R^1 は、好ましくはtert-ブチル基である。

R^2 は水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基、好ましくは水素原子を表す。

Xは-OH又は-SHを、好ましくは-OHを表す。

【0009】

一般式 $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(N(SO_2R^3)_2)_3$ で表されるルイス酸において、金属MはSc(3価)、Y(3価)、Bi(3価)又はランタノイド元素($^{57}La \sim ^{71}Lu$)(3価)、好ましくはScを表す。

R^3 は、炭素数が1~6のパーフルオロアルキル基、好ましくはトリフルオロメチル基を表す。

【0010】

触媒調整時の金属Mと配位子とのモル比は1:1~1:2付近が好ましく、より好ましくは1:1~1.0:1.2である。

溶媒は、種々の有機溶媒が使用可能であるが、好ましくは非プロトン性有機溶媒、より好ましくはクロロホルム、塩化メチレン又はジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、又はトルエン等の炭化水素、又はアセトニトリル等のニトリル類が挙げられる。

【0011】

触媒の調整温度に制限はないが室温付近が好ましく、調整時間は通常15分間~3時間程度である。

この配位子と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(N(SO_2R^3)_2)_3$ で表されるルイス酸とを溶媒中で混合すると、 M^{3+} が配位子に配位し、触媒を形成する。溶媒中のルイス酸の濃度は0.001~0.1mol/l程度が好ましい。

10

20

30

40

50

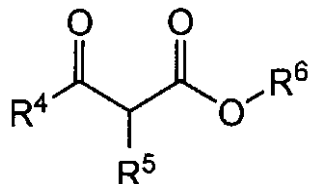
反応に用いる触媒の量は反応基質である α -ケトエステルに対して通常 0.1 ~ 5 モル % 程度であるが、多くの場合 1 モル % で良好な結果を与える。

反応温度は通常は 0 ~ 60 又は溶媒の沸点であり、好ましくは室温 ~ 40 付近である。反応温度を下げ過ぎると反応速度が低下し、上げ過ぎると立体選択性が低下する。反応時間は一般的には数時間 ~ 数十時間程度である。

【0012】

本発明で用いる α -ケトエステル化合物は下式 (式 2) で表される。

【化 2】



10

R^4 及び R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の炭化水素基を表す。

この炭化水素基としては、特に限定は無いが、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基及びアラルキル基が挙げられる。

このアルキル基としては、直鎖状又は分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デカニル等の基が挙げられる。シクロアルキル基としては、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等が挙げられる。アリール基としては、フェニル、ビフェニル、テルフェニル、ナフチル基等が挙げられる。

20

これらは置換基として、任意の位置に、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキニル基、シクロアルキル基、アラルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子等を有してもよい。

【0013】

又は、 R^4 と R^5 は共同して炭化水素基又はヘテロ原子を含む炭化水素基から成る環、好ましくは環式炭化水素又は複素環、より好ましくはこれらの 5 ~ 7 員環を形成してもよく、これらの環はさらに置換基を有していても良く、又は他の環と縮環して多環構造を形成していても良い。環式炭化水素としてはシクロペンタン又はシクロヘキサン等のシクロアルカンが挙げられる。複素環としては、テトラヒドロピラン又はピペリジン等が挙げられる。

30

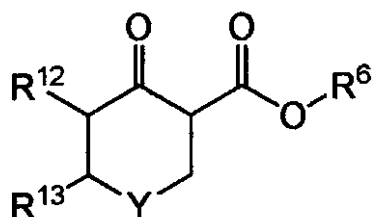
【0014】

R^6 は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基を表す。この炭化水素基は上記の炭化水素基の中から選択される。

【0015】

更に好ましくは、 α -ケトエステル化合物は下式 (化 5) で表される。

【化 5】



40

R^{12} 及び R^{13} は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 の炭化水素基を表し、又は共同してヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基から成る環を形成してもよい。

この置換基及び炭化水素基は、上記 R^4 及び R^5 で定義した置換基及び炭化水素基の中

50

から選択される。

Yは共有結合、ヘテロ原子又はヘテロ原子を含んでいてもよい2価の炭化水素基を表す。

このヘテロ原子としては - O -、 - S -、 - NH - 等が挙げられる。

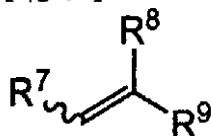
このヘテロ原子を含んでいてもよい2価の炭化水素基としては、 - (CH₂)_n - (n = 1 ~ 2)、 - CH₂ - O -、 - CH₂ - S -、 - CH₂ - NH - 等が挙げられる。

R⁶は上記と同様に定義される。

【0016】

また、本発明で用いる活性化された二重結合を有する化合物は下式(化3)で表される。

【化3】



R⁷及びR⁸は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1~12の炭化水素基、好ましくは両者とも水素原子を表す。波線はR⁷がR⁸に対してシス又はトランスのいずれかの位置にあることを示す。この置換基及び炭化水素基は、上記R⁴及びR⁵で定義した置換基及び炭化水素基の中から選択される。

また、R⁷とR⁸は共同して環を形成していてもよい。当該環は上記R⁴とR⁵が共同して形成する環から選択される。

R⁹はカルボニル基、ニトロ基、シアノ基又はスルホニル基を表し、カルボニル基の一方の置換基は水素原子、又は前記R⁴で定義した置換基及び炭化水素基の中から選択される。

【0017】

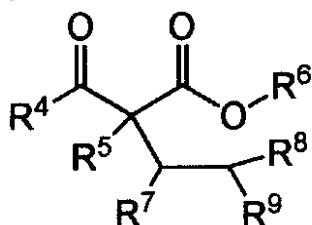
本発明に於いては、上記触媒と基質である - ケトエステル化合物及び活性化された二重結合を有する化合物を上記条件下、上記溶媒中で混合することにより、不斉マイケル反応が進行し、光学活性4級炭素含有化合物が高収率かつ高立体選択的に生成する。

本発明における不斉マイケル反応とは、上記不斉触媒存在下で電子吸引性基で活性化された二重結合に、活性メチン化合物から生成した炭素陰イオンが高立体選択的に付加する反応である。

【0018】

この反応の生成物である光学活性4級炭素含有化合物は下式(化4)で表される。

【化4】



式中、R⁴ ~ R⁹は上記と同様に定義される。

- ケトエステルを用いる従来の不斉マイケル付加反応に於いては、高い立体選択性を発現させるためにはエステル基がtert-ブチルエステルである必要があったが、tert-ブチルエステルは合成が煩雑な上、酸性条件下では不安定である。本発明によって、メチルエステルなど、合成が容易で且つ安定性の高い基質を用いても高収率、高立体選択的に目的物であるマイケル付加体を得ることが可能となった。

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例1】

10

20

30

40

50

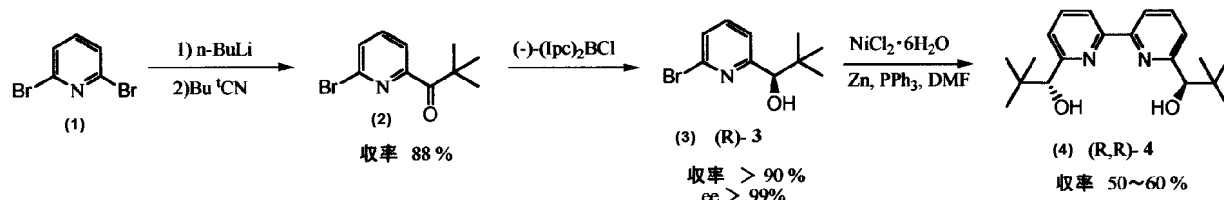
【0019】

本実施例では、反応溶媒としてイオン交換水を使用し、アルゴン雰囲気下で実施した。¹H NMR 及び¹³C NMR は JEOL JNM-LA400 (400 MHz) を、赤外吸収スペクトルは JASCO FT/R-610 を、旋光度は JASCO P-1010 を、質量分析には Bruker Daltonics BioTOF II を用いて測定した。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC (Shimadzu VP-series) により決定した。

【0020】

まず、キラルピピリジン配位子(化6(4))を、既報(Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Synthesis 2005, 2176-2182.)に従って合成した。合成経路を下式(化6)に示す。

【化6】



10

【0021】

2,6-ジブロムピリジン(1)をエーテル中でn-ブチルリチウムで処理した後、ピバロニトリルによりアシル化して化合物(2)を得た。化合物(2)のカルボニル基をRuCl[(S,S)-Tsdpen](p-cymene)により立体選択的に還元して(S)-体のアルコール(3)を ee > 99.5% で得た。アルコール(3)をパラジウム触媒によるホモカップリング反応を行うことにより、C2対称の2,2'-ピピリジン体(4)(S,S)(以下「キラルピピリジン配位子」という。)を得た。

20

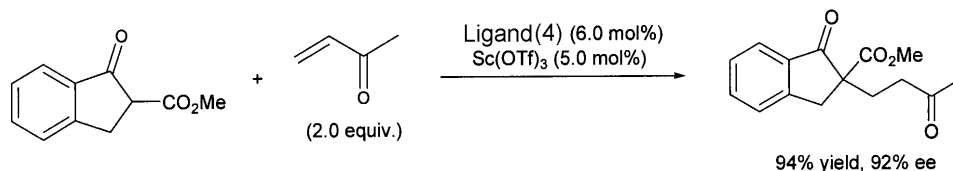
【0022】

スカンジウムトリフラート(9.5 mg)に上記で得たキラルピピリジン配位子(7.7 mg)のジクロロエタン溶液(3 mL)を混合し、60℃にて1時間攪拌した。ジクロロエタン溶液(12 mL)を加えて反応濃度を希釈し20分程攪拌しながら40℃まで反応温度を下げた。インダノン由来のメチルエステル(73.3 mg)のジクロロエタン溶液(2 mL)を滴下し、メチルビニルケトン(64 μL)を加えた後、最後にジクロロエタン(1 mL)で洗い流した。同温度にて50時間攪拌し、水を加えて反応を終止した。有機相を分離し水と1規定塩酸、最後に飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過し、残渣を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、methyl 2,3-dihydro-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-1H-indene-2-carboxylateを得た(94.0 mg、収率94%、92% ee)。

30

本反応を下式に示す。

【化7】



40

生成物の分析値を以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃): 2.12 (3H, s), 2.19-2.27 (2H, m), 2.45-2.76 (2H, m), 3.04 (1H, d, J=17.8Hz), 3.67 (1H, d, J=17.8Hz), 3.70 (3H, s), 7.39-7.79 (4H, m). ¹³C NMR (CDCl₃): 28.6, 29.8, 37.8, 38.7, 52.7, 59.1, 124.8, 126.4, 127.9, 135.0, 135.5, 152.5, 171.5, 202.2, 207.3. 190.