

(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2008-214218

(P2008-214218A)

(43) 公開日 平成20年9月18日(2008.9.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 45/72 (2006.01)	C07C 45/72	4G169
C07C 49/82 (2006.01)	C07C 49/82	4H006
C07C 49/84 (2006.01)	C07C 49/84 E	4H039
C07C 49/733 (2006.01)	C07C 49/733	
C07C 49/83 (2006.01)	C07C 49/83 Z	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-51427 (P2007-51427)
 (22) 出願日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(71) 出願人 503360115
 独立行政法人科学技術振興機構
 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
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、メ
 シュエン、プレザント バレー ストリー
 ト142、ビルド80 アパートメント3
 02

最終頁に続く

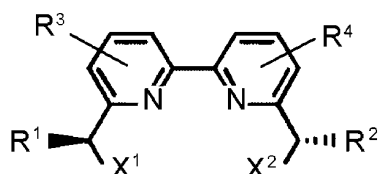
(54) 【発明の名称】 β -ヒドロキシカルボニル化合物の製法

(57) 【要約】

【課題】 基質一般性の問題が克服できる水中での不斉アルドール反応用の触媒を開発し、ホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物を反応基質として用いることのできる反応系を提供する。

【解決手段】 水中で下式(化1)

【化1】



(式中、 R^1 及び R^2 はイソプロピル基等、 R^3 及び R^4 は水素原子等、 X^1 及び X^2 は水酸基等を表す。) で表される配位子と $Sc(DS)_3$ 等のルイス酸とを混合させて得られる触媒の存在下で、ケイ素エノラートとホルムアルデヒド又はその他のアルデヒド化合物とを反応させることから成る β -ヒドロキシカルボニル化合物の製法である。

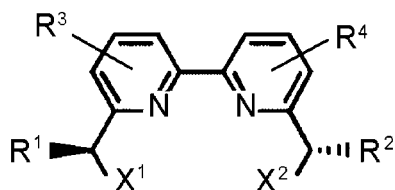
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

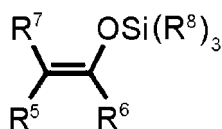
水中で下式(化1)

【化1】

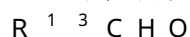


(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 $R^9 \sim R^{11}$ は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と $M(R^{12}X^3)_3$ で表されるルイス酸(式中、 M は Sc 、 Y 又はランタノイド元素を表し、 R^{12} は、炭素数が6以上の炭化水素基を表し、 X^3 は $-OSO_2-$ 、 $-OSO_3-$ 、 $-COO-$ 、 $-OPO_3-$ 又は $-O-$ を表す。)とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

【化2】



(式中、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表し、但し、 R^6 は水素原子ではなく、また R^5 及び R^6 は共に環を形成してもよく、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。)で表されるケイ素エノラートと下式



(式中、 R^{13} は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、若しくはこれらの混合基を表す。)で表されるアルデヒド化合物とを反応させることから成る α -ヒドロキシカルボニル化合物の製法。

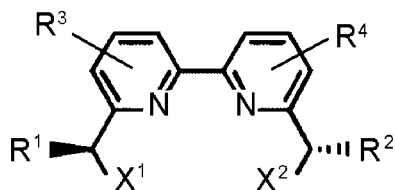
【請求項 2】

R^5 が水素原子又はアルキル基を表し、 R^6 がアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、 R^5 と R^6 は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子から成る5~6員環を形成してもよく、 R^7 が水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、又はアリール基を表し、 R^8 が、それぞれ同じであっても異なってもよく、アルキル基を表す請求項1に記載の製法。

【請求項 3】

下式(化1)

【化1】



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が3以上であり

10

20

30

40

50

、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、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^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 $R^9 \sim R^{11}$ は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と $M(R^{12}X^3)_3$ で表されるルイス酸 (式中、 M は Sc 、 Y 又はランタノイド元素を表し、 R^{12} は、炭素数が 6 以上の炭化水素基を表し、 X^3 は $-OSO_2-$ 、 $-OSO_3-$ 、 $-COO-$ 、 $-OPO_3-$ 又は $-O-$ を表す。)とを混合させて得られる触媒。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、不斉アルドール反応により α -ヒドロキシカルボニル化合物を製造する方法と触媒に関し、より詳細には、ホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物をも反応基質として用いることのできる α -ヒドロキシカルボニル化合物の製造方法及びそのための触媒に関する。

【背景技術】

【0002】

水は無害かつ低コストである環境に優しい溶媒として近年有機合成反応に盛んに取り入れられつつある。一方で不斉アルドール反応は光学活性 α -ヒドロキシカルボニル化合物を与える重要な反応であり、様々な光学活性触媒を用いる触媒的な反応が開発されているが、水のみを溶媒として用いる触媒的不斉アルドール反応の報告は少ない。近年プロリン誘導体を用いる水のみを溶媒として用いる反応が報告されている (非特許文献 1 など)。

本発明者らは、ピピリジル誘導体とスカンジウム化合物からなる光学活性スカンジウム触媒が水と有機溶媒の混合溶媒中で有効に機能し、高エナンチオ選択的に進行するホルムアルデヒドとエノラートの反応であるヒドロキシメチル化反応を開発した (特許文献 1、2)。

【0003】

【特許文献 1】WO2005/073156

【特許文献 2】WO2006/080425

【非特許文献 1】J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 734-735.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、これまでの不斉アルドール反応 (非特許文献 1 など) は、適用できる基質であるケトンやアルデヒドに限られ、一般の基質を用いることができないという問題があった。例えば、本発明者らが開発した不斉ヒドロキシメチル化反応 (特許文献 1) は高い不斉選択性を有するが、基質としてはホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物では収率および選択性がともに不十分であった。

そのため、本発明は、この基質一般性の問題が克服できる不斉アルドール反応用の触媒を開発し、ホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物を反応基質として用いることのできる不斉アルドール反応系を提供することを目的とした。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らの既に関連したヒドロキシメチル化化合物の製法 (特許文献 1) は、ピピリジン配位子と Sc などに基づくルイス酸を混合してなる触媒を使用するものであったが、このルイス酸に炭素数が一定以上の炭化水素基を含ませることにより、水中におけるホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物に対する反応性が劇的に改善されることを見出し、本願発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は、水中で下式(化 1)

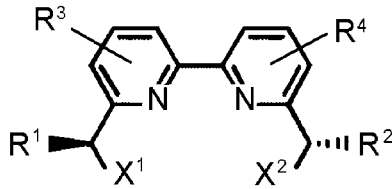
10

20

30

40

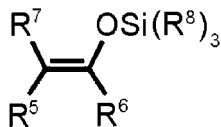
【化 1】



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が 3 以上であり、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、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^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 $R^9 \sim R^{11}$ は水素原子又はアルキル基を表す。) を表す。) で表される配位子又はその対称体と $M(R^{12}X^3)_3$ で表されるルイス酸 (式中、 M は Sc 、 Y 又はランタノイド元素を表し、 R^{12} は、炭素数が 6 以上の炭化水素基を表し、 X^3 は $-OSO_2-$ 、 $-OSO_3-$ 、 $-COO-$ 、 $-OPO_3-$ 又は $-O-$ を表す。) とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式 (式 2)

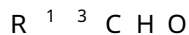
10

【化 2】



20

(式中、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表し、但し、 R^6 は水素原子ではなく、また R^5 及び R^6 は共に環を形成してもよく、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。) で表されるケイ素エノラートと下式



(式中、 R^{13} は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、若しくはこれらの混合基を表す。) で表されるアルデヒド化合物とを反応させることから成る α -ヒドロキシカルボニル化合物の製法である。

30

【発明の効果】

【0006】

本発明の触媒と製法により、有機溶媒を一切用いずに水のみを溶媒として、ホルムアルデヒド以外のアルデヒド化合物を原料とする不斉アルドール反応が可能となり、高立体選択的に α -ヒドロキシカルボニル化合物群を合成できる。その結果、有害な有機溶媒を使用しないことや副生成物が少なく廃棄物の低減化が可能なことから、環境に負荷をかけないプロセスの構築が可能となる。

また本発明の方法により生成する α -ヒドロキシカルボニル化合物は各種化学品の合成中間体等として有用である。

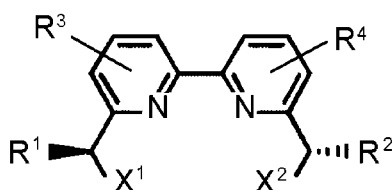
40

【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 $M(R^{12}X^3)_3$ で表されるルイス酸とを混合させて得られる。

50

【0008】

R¹ 及び R² は、水素原子、アルキル基又はアリール基、好ましくはアルキル基又はアリール基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。R¹ 及び R² の少なくとも一方は嵩高いこと、具体的には炭素数が3以上であることを要する。

R³ 及び R⁴ 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。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。

X¹ 及び X² は -OR⁹、-SR¹⁰、又は -NHR¹¹ (R⁹～R¹¹ は水素原子又はアルキル基、好ましくは水素原子を表し、アルキル基の炭素数は好ましくは1～3である。) を表し、好ましくは -OH 又は -OMe を表す。

10

【0009】

M は Sc、Y 又はランタノイド元素 (⁵⁷La～⁷¹Lu)、好ましくは Sc を表す。

R¹² は、炭化水素基であって、その炭素数は6以上、好ましくは8～30である。この炭化水素基は、脂肪族炭化水素基、及び芳香族炭化水素基から成る群から選択される少なくとも1種であってもよい。またこれらは、任意の置換基を有していてもよい。置換基としては、アルキル基、アリール基等の炭化水素基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。

X³ は、-OSO₂-、-OSO₃-、-COO-、-OPO₃- 又は -O- であるが、好ましくは -OSO₂- 又は -OSO₃- である。

20

このルイス酸は、有機酸のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩と上記金属のハロゲン化物とを水中で混合するか、あるいは有機酸と上記金属の酸化物又は水酸化物とを水中で混合することにより製造することができる。

【0010】

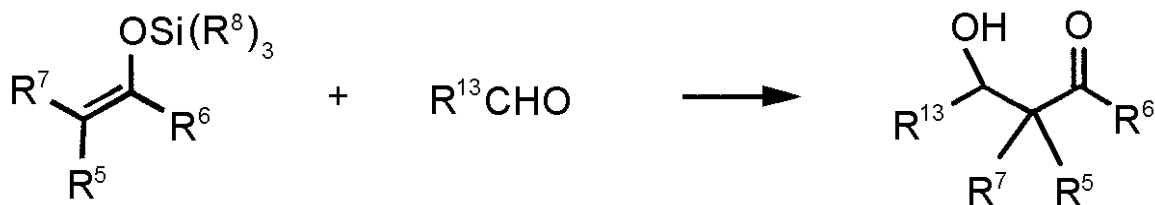
この配位子とルイス酸とを水中で混合すると、金属Mが配位子に配位し、触媒を形成する。水中の各濃度は0.01～0.1mol/l程度が好ましい。

【0011】

本発明においては、この触媒の存在下で、下式に示すように、アルデヒド化合物とケイ素エノラートとの不斉アルドール反応により、β-ヒドロキシカルボニル化合物を製造する。

30

【化3】



【0012】

R⁵～R⁷ は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表す。但し、R⁶ は水素原子ではない。なお、R¹³ が水素原子の場合(アルデヒド化合物がホルムアルデヒドの場合)は、R⁵ 及び R⁷ は同一ではないことが好ましい。また、R⁵ 及び R⁶ は共に環を形成してもよく、これらは置換基を有していてもよい。この炭化水素基あるいは複素環基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のアルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルビニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、シリルオキシ基等が例示される。またこれらの有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、チオエーテル基、炭化水素基等の各種のものであってもよい。

40

R⁵～R⁷ は好ましくは以下のとおりである。

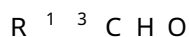
50

R⁵ は水素原子又はアルキル基を表し、R⁶ はアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、R⁵ と R⁶ は共に環を形成してもよく、環は任意にヘテロ原子又は芳香環の一部を含んでいてもよく、好ましくは炭化水素からなる5～7員環である。R⁷ は水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、アリール基、又はトリアルキルシリルオキシ基を表す。

R⁸ は炭化水素基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。R⁸ は好ましくはアルキル基、より好ましくは炭素数が1～3のアルキル基、最も好ましくはメチル基である。

【0013】

アルデヒド化合物は、下式で表される。



R¹⁻³ は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、若しくはこれらの混合基であり、好ましくは、水素原子、又は炭素数が1～20、好ましくは1～8のアルキル基、アラルキル基、若しくはアリール基である。置換基としては、ハロゲン基、アルコキシ基、炭化水素基等が挙げられる。

なお、このアルデヒド化合物は三量体構造(R¹⁻³CHO)₃をとっていてもよい。

【0014】

また、反応系に界面活性剤を添加することで反応がより円滑に進行する添加する界面活性剤は特に限定されないが、好ましくは中性の界面活性剤である。

この界面活性剤は、通常反応溶媒(水)中で0.01～1.0Mで使用される。

【0015】

この反応は、水中において行われる。水は、通常は、原料物質と触媒の使用量に対して、たとえばこれらの2～50重量倍の割合で使用される。

反応液中のアルデヒド化合物/ケイ素エノラートのモル比は好ましくは0.1～1.0、より好ましくは0.5～5程度である。また触媒は、反応系のモル%として好ましくは1～50モル%、より好ましくは5～20モル%使用する。

反応温度は通常-20～40、より好ましくは4～30である。

反応時間は、適宜定めればよく、例えば、0.5～60時間である。

この反応により、-ヒドロキシカルボニル化合物が高い収率と選択性で合成される。

【実施例1】

【0016】

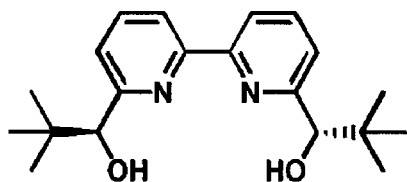
以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。以下の実施例において、¹H NMR及び¹³C

NMRは溶媒としてCDCl₃を内部標準としてテトラメチルシランを用い、日本電子株式会社製JNM-ECX400により測定した。

製造例1

下式の構造の配位子を合成した。

【化4】



2,6-ジプロムピリジンを経済的エーテル中で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を得た。この化合物のカルボニル基を(-)-DIP-クロリドにより立体選択的に還元して(R)-体のアルコールを

ee > 99% で得た。このアルコールを0価のニッケルを用いた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(R,R)(化4)を得た。

【0017】

10

20

30

40

50

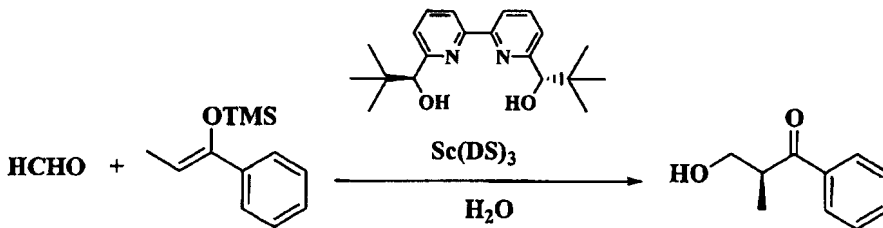
実施例 1

本実施例では、(S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-オンを合成した。

10 mLのフラスコにスカンジウムドデシルサルフェート ($\text{Sc}(\text{DS})_3$ 、添川化学社製) (25.2 mg, 10mol%) と製造例 1 で得た配位子 (光学活性ピピリジン、11.8 mg, 12mol%) を水 (0.3 mL) 中、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に非イオン性界面活性剤 (アルドリッチ社製 Triton X-705、70% 水溶液、300 mg) を加え、10 分間攪拌した。さらにこの溶液にホルムアルデヒド (36% 水溶液、125.1 mg、国産化学社製) ついでプロピオフェノン (東京化成社製) とトリメチルシリルクロリド (東京化成社製) より合成した (Z)-1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシプロペン (61.9 mg) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水 (5 mL)、飽和食塩水 (5 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (20 mL x3) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL x3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、減圧下濃縮した。残渣を分取用 TLC (溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製し表題化合物 (35.5 mg) を無色液体として得た。反応式を下式に示す。

10

【化 5】



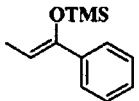
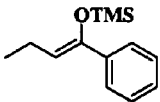
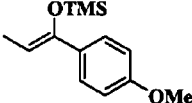
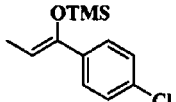
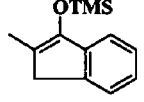
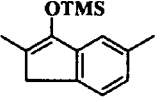
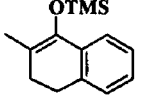
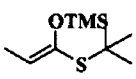
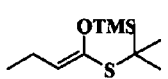
20

実施例 2 ~ 9

実施例と同様にして、各種ケイ素エノラートとホルムアルデヒドを反応させて 3-ヒドロキシカルボニル化合物を合成した。

実施例 1 ~ 9 で用いたケイ素エノラートと収率を下表に示す。

【表 1】

Example	Aldehyde	Silicone enolate	Yield (%)	E.e. (%)	
1	HCHO		72	80	
2	HCHO		58	90	
3	HCHO		65	79	10
4	HCHO		71	75	
5	HCHO		79	81	
6	HCHO		81	91	20
7	HCHO		65	90	
8	HCHO		53	91	
9	HCHO		48	90	30

【0018】

実施例 10

本実施例では、1,5-ジフェニル-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-1-オンを合成した。

20 mLのフラスコにSc(DS)₃ (33.6 mg, 10mol%)と製造例1で得た配位子(光学活性ピピリジン、15.8 mg,

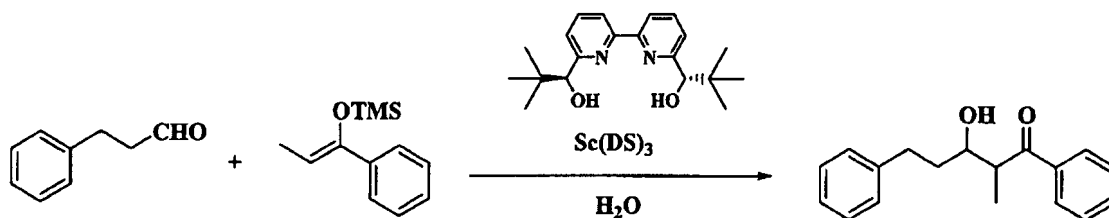
12mol%)を水(2.4 mL)中、室温で1時間攪拌した。3-フェニルプロピオンアルデヒド(53.7 mg、東京化成社製)についてプロピオフェノン(東京化成社製)とトリメチルシリルクロリド(東京化成社製)より合成した(Z)-1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシプロペン(123.8

mg)を加えた。反応液を室温で24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(5 mL)、飽和食塩水(5 mL)を加えた。水層をジクロロメタン(20 mL

x3)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(10 mL x3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、減圧下濃縮した。残渣を分取用TLC(溶出液:ベンゼン/ジエチルエーテル=5/1)で精製し表題化合物(62.5

mg、58%、ジアステレオマー選択比91:9、92% ee(主生成物)のジアステレオマー混合物を無色液体として得た。反応式を下式に示す。

【化6】



実施例 1 1 ~ 1 4

実施例 1 0 と同様にして、各種ケイ素エノラートとアルデヒド化合物を反応させて - 10
 ヒドロキシカルボニル化合物を合成した。

実施例 1 0 ~ 1 4 で用いたケイ素エノラートとアルデヒド化合物及び収率を下表に示す

【表 2】

Example	Aldehyde	Silicone enolate	Yield(%)	R.r. (<i>syn/anti</i>)	E.e.(%) (<i>syn/anti</i>)
10			58	91/9	92/42
11			58	87/13	85/35
12			67	90/10	90/36
13			74	52/48	74/0
14			49	86/14	83/29

【0019】

以下、上記実施例の生成物の分析値を示す。

実施例 1 ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.15
 (brs, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 6.8,
 11.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2,
 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.5, 42.9, 64.5,
 128.3, 128.7, 133.3, 136.1, 204.4; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/i-PrOH

= 19/1, flow rate 1.0 mL/min) tR = 17.6 min (major, S), tR = 20.7 min (minor, R)

実施例 2 (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - フェニルブタン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.97(t, J = 7.6 Hz, 3H),
 1.66-1.80 (m, 2H), 2.37 (brs, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H),
 3.96-3.98 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C
 NMR (100 MHz, CDCl₃) 11.8, 22.3, 49.5, 62.6, 128.3, 128.7, 133.2,
 136.8, 204.6; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/i-PrOH = 19/1, flow rate

1.0 mL/min) tR = 15.2 min (major), tR = 18.8 min (minor)

実施例 3 (3 - (ヒドロキシ) - 2 - メチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 50

1 - オン) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.46 (brs, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.94 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 14.8, 42.4, 55.5, 64.7, 113.9, 129.1, 130.8, 163.7, 203.0; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 30.3$ min (major), $t_R = 38.4$ min (minor)

【 0 0 2 0 】

実施例 4 (3 - (ヒドロキシ) - 2 - メチル - 1 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オン) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.28 (brs, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 7.6, 11.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 14.5, 43.0, 64.5, 129.1, 129.9, 134.5, 139.8, 203.1; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 17.7$ min (major), $t_R = 26.3$ min (minor)

実施例 5 (2 , 3 - ジヒドロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルインダン - 1 - オン) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (s, 3H), 2.53 (brs, 1H), 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 20.6, 37.9, 50.8, 67.8, 124.2, 126.8, 127.4, 135.2, 135.8, 153.3, 211.2; HPLC (Daicel Chiralpak OB-H, n-hexane/*i*-PrOH = 100/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 38.4$ min (major), $t_R = 47.5$ min (minor)

実施例 6 (2 , 3 - ジヒドロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 6 - ジメチルインダン - 1 - オン) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 4.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.82 (d, 16.8 Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.0, 10.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.8, 10.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 20.6, 21.0, 37.5, 51.2, 67.7, 124.0, 126.2, 135.9, 136.4, 137.3, 150.7, 211.2; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 14.0$ min (major), $t_R = 17.6$ min (minor)

【 0 0 2 1 】

実施例 7 (3 , 4 - ジヒドロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルナフタレン - 1 (2 H) - オン) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.23 (s, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.00-8.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 18.2, 25.0, 31.3, 46.3, 69.0, 126.7, 127.7, 128.7, 131.4, 133.6, 143.4, 204.0; HPLC (Daicel Chiralpak OD, n-hexane/*i*-PrOH = 100/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 31.7$ min (major), $t_R = 38.1$ min (minor)

実施例 8 ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - チオプロピオン酸 - S - tert - ブチルエステル) :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.00 (brs, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 7.6, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

14.4, 29.8, 48.2, 50.7, 64.9; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH =

10

20

30

40

50

100/1, flow rate 1.0 mL/min)tR = 27.8 min (major, S), tR = 35.1 min (minor, R)
 実施例 9 (3 - ヒドロキシ - 2 - エチル - チオプロピオン酸 - S - t e r t - ブチルエス
 テル) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49
 (s, 9H), 1.51-1.75 (m, 2H), 1.92 (brs, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.65 (dd, J =
 7.6, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H); HPLC (Daicel Chiralpak
 AD-H, n-hexane/i-PrOH = 100/1, flow rate 1.0 mL/min)tR = 30.3 min (minor), tR =
 48.1 min (major)

【 0 0 2 2 】

実施例 1 0 (1 , 5 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 1 - オン) :

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 0.27H),
 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 2.73 H), 1.70-1.72 (m, 1H), 1.71-1.98 (m, 1H), 2.69-2.74
 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 0.91H), 3.51-3.54 (m, 0.09 H),
 3.79-3.81 (m, 0.09 H), 4.07-4.10 (m, 0.91 H), 7.16-8.30 (m, 5H), 7.45-7.49 (m,
 2 H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 2H); HPLC (Daicel Chiralpak AS,
 n-hexane/i-PrOH = 60/1, flow rate 1.0 mL/min)tR = 17.4 min (minor), tR = 30.1
 min (major) (syn), 19.8 min (minor), 48.6 min (major) (anti)

実施例 1 1 (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルペンタン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.98-1.24 (m, 3 H), 1.25-1.28
 (m, 3 H), 1.47-1.67 (m, 3 H), 2.35 (brs, 0.13 H), 3.07 (brs, 0.87 H), 3.49-3.53
 (m, 0.87 H), 3.54-3.57 (m, 0.13 H), 3.51-3.54 (m, 0.13 H), 3.94-3.96 (m, 0.87
 H), 7.47-7.53 (m, 2 H), 7.54-7.60 (m, 1 H), 7.93-7.97 (m, 2 H); HPLC (Daicel
 Chiralpak ASH, n-hexane/i-PrOH = 60/1, flow rate 0.5 mL/min)tR = 31.0 min
 (minor), tR = 50.7 min (major) (syn), 34.1 min (minor), 104.5 min (major)
 (anti)

20

実施例 1 2 (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルオクタン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.88-0.92 (m, 3 H), 1.25-1.62
 (m, 11 H), 2.87 (d, J = 6.8 Hz, 0.10 H), 3.07 (d, J = 2.8 Hz, 0.90 H), 3.49 (dq
 J = 2.8, 7.2, 0.90 H), 3.57 (dq, J = 6.8, 6.8 Hz, 0.10 H), 3.84-3.88 (m, 0.10
 H), 4.01-4.06 (m, 0.90 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 7.58-7.61 (m, 1 H), 7.94-7.97
 (m, 2 H); HPLC (Daicel Chiralpak ASH + AS, n-hexane/i-PrOH = 60/1, flow rate
 0.6 mL/min)tR = 37.2 min (minor), tR = 56.6 min (major) (syn), 41.4 min
 (minor), 125.1 min (major) (anti)

30

【 0 0 2 3 】

実施例 1 3 ((E) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 , 5 - ジフェニルペント - 4 - エ
 ン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 1.44 H),
 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 1.56 H), 2.97-2.99 (m, 0.48 H), 3.36-3.38 (m, 0.52H),
 3.63-3.71 (m, 1 H), 4.56-4.62 (m, 0.48 H), 4.76-4.80 (m, 0.52 H), 6.22-6.30 (m,
 1 H), 6.64-6.73 (m, 1 H), 7.21-7.61 (m, 8 H), 7.95-7.99 (m, 2 H); HPLC (Daicel
 Chiralpak AS, n-hexane/i-PrOH = 30/1, flow rate 1.0 mL/min)tR = 18.4 min
 (minor), tR = 32.2 min (major) (syn), 41.6 min (minor), 56.8 min (major) (anti)

40

実施例 1 4 (3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 5 - フェニ
 ルペンタン - 1 - オン) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43-1.45 (m, 3 H), 1.66-1.68
 (m, 0.86 H), 1.89-1.93 (m, 0.14 H), 1.94-1.95 (m, 1 H), 2.68-2.73 (m, 2 H),
 2.87-2.89 (m, 2 H), 3.35-3.39 (m, 2 H), 3.47-3.52 (m, 1.72 H), 3.70-3.74 (m,
 0.28 H), 3.86 (s, 2.58 H), 3.88 (s, 0.42 H), 4.03-4.06 (m, 2H), 6.92-6.6.98 (m,
 2 H), 7.16-7.29 (m, 5 H), 7.78-7.91 (m, 2 H); HPLC (Daicel Chiralpak AD,
 n-hexane/i-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min)tR = 32.4 min (major), tR = 36.2

50

min (minor) (syn), 41.9 min (major), 47.1 min (minor) (anti)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 49/835 (2006.01)	C 0 7 C 49/835	
C 0 7 C 327/22 (2006.01)	C 0 7 C 327/22	
B 0 1 J 31/22 (2006.01)	B 0 1 J 31/22	Z
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 小久保 雅也

東京都文京区千石 2 - 2 - 7 - 2 0 3

Fターム(参考) 4G169 AA06 BA27A BA27B BA44A BC39A BC39B BC40A BE20A BE20B BE21A
 BE21B BE38A BE38B CB25 CB57 CB70
 4H006 AA02 AC41 AC44 BA08 BA36 BA47 BA67 TN30
 4H039 CA60 CA62 CL25