

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5329462号
(P5329462)

(45) 発行日 平成25年10月30日(2013.10.30)

(24) 登録日 平成25年8月2日(2013.8.2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 51/06 (2006.01)	C O 7 C 51/06
C O 7 C 55/02 (2006.01)	C O 7 C 55/02
C O 7 D 263/20 (2006.01)	C O 7 D 263/20
B O 1 J 31/26 (2006.01)	B O 1 J 31/26 Z
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0
請求項の数 13 (全 15 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2010-53300 (P2010-53300)
 (22) 出願日 平成22年3月10日 (2010. 3. 10)
 (65) 公開番号 特開2011-184393 (P2011-184393A)
 (43) 公開日 平成23年9月22日 (2011. 9. 22)
 審査請求日 平成23年4月14日 (2011. 4. 14)

(73) 特許権者 503360115
 独立行政法人科学技術振興機構
 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
 (74) 代理人 100079005
 弁理士 宇高 克己
 (72) 発明者 小林 修
 東京都千代田区神田司町2-19
 (72) 発明者 山下 恭弘
 東京都文京区弥生1-3-9
 (72) 発明者 ポワソン トーマス
 東京都台東区池之端2-5-46-207
 審査官 今井 周一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性ジカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

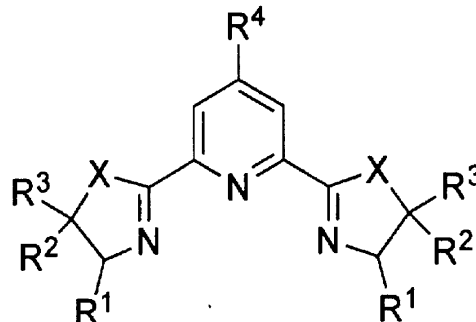
【請求項1】

下記一般式 [I I I] で表される , - 不飽和カルボニル化合物と、
 ジカルボン酸エステル及びジカルボン酸の群の中から選ばれるエノラート生成化合物とを、

下記一般式 [I] で表される化合物と下記一般式 [I I] で表される化合物から構成される化合物の存在下で反応させる

ことを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

一般式 [I]



【一般式 [I] 中、R¹ , R² , R³ は、H、アルキル基、アルケニル基、アリアル基

、又はアラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）である。R¹とR²とR³とは、全てが同一でも、異なるものでも良い。R⁴は、H、F、Cl、Br、I、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、O、S又はN（O、S、Nは、水素原子または置換基を有する。）である。XはOである。]

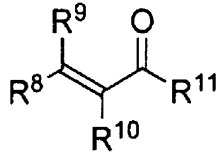
一般式 [I I]

M X₂

[一般式 [I I] 中、MはCa、Sr又はBaである。Xは陰イオンである。]

一般式 [I I I]

10



[一般式 [I I I] 中、R⁸、R⁹、R¹⁰は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。R¹¹は、炭化水素基（置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。]

20

【請求項 2】

エノラート生成化合物がマロン酸エステル又はマロン酸であることを特徴とする請求項 1 の光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

【請求項 3】

一般式 [I] で表される化合物と一般式 [I I] で表される化合物から構成される化合物が錯体であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 の光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

【請求項 4】

一般式 [I] で表される化合物が光学活性三座配位子であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 3 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

30

【請求項 5】

一般式 [I I] の X が ClO₄、BF₄、PF₆、NO₃、F、Cl、Br、I、SO₄R、OCOR、OR、NR₂ 又は N(SiR₃)₂ (R = 炭化水素基) であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 4 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

【請求項 6】

光学活性ジカルボン酸誘導体が光学活性 2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 5 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法。

40

【請求項 7】

請求項 1 ~ 請求項 6 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法における工程と

前記工程で得られた光学活性ジカルボン酸誘導体に加水分解を施して光学活性ジカルボン酸を製造する

ことを特徴とする光学活性ジカルボン酸の製造方法。

【請求項 8】

下記一般式 [I I I] で表される、 - 不飽和カルボニル化合物と、ジカルボン酸工

50

ステル及びジカルボン酸の群の中から選ばれるエノラート生成化合物とを反応させて光学活性ジカルボン酸誘導体の合成に用いられる触媒であって、

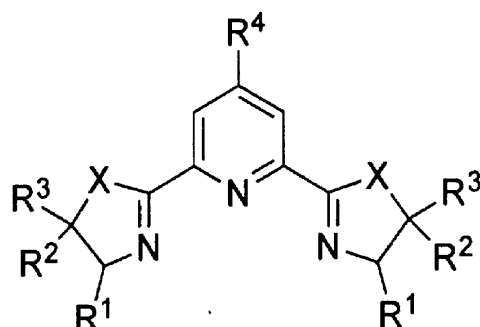
下記一般式 [I] で表される化合物と、

下記一般式 [I I] で表される化合物

とで構成される

ことを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

一般式 [I]



10

[一般式 [I] 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）である。 R^1 と R^2 と R^3 とは、全てが同一でも、異なるものでも良い。 R^4 は、H、F、Cl、Br、I、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、O、S又はN（O、S、Nは、水素原子または置換基を有する。）である。XはOである。]

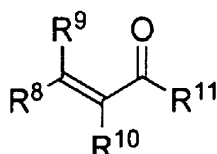
20

一般式 [I I]



[一般式 [I I] 中、MはCa、Sr又はBaである。Xは陰イオンである。]

一般式 [I I I]



30

[一般式 [I I I] 中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。 R^{11} は、炭化水素基（置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。]

【請求項 9】

エノラート生成化合物がマロン酸エステル又はマロン酸であることを特徴とする請求項 8 の光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

40

【請求項 10】

一般式 [I] で表される化合物と一般式 [I I] で表される化合物から構成される化合物が錯体である

ことを特徴とする請求項 8 又は請求項 9 の光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

【請求項 11】

一般式 [I] で表される化合物が光学活性三座配位子であることを特徴とする請求項 8 ~ 請求項 10 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

【請求項 12】

50

一般式 [I I] の X が ClO_4 , BF_4 , PF_6 , NO_3 , F , Cl , Br , I , SO_4R , OCOR , OR , NR_2 又は $\text{N}(\text{SiR}_3)_2$ (R = 炭化水素基) であることを特徴とする請求項 8 ~ 請求項 11 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

【請求項 13】

光学活性ジカルボン酸誘導体が光学活性 2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体であることを特徴とする請求項 8 ~ 請求項 12 いずれかの光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば 2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体と言った光学活性ジカルボン酸誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

光学活性な 2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体は、光学活性中間体として有用な化合物である。例えば、医薬品などのファインケミカルを合成する際の光学活性中間体として特に有用である。前記ジカルボン酸誘導体の合成方法として、特許文献 1 , 2 , 3 や非特許文献 1 , 2 , 3 , 4 に記載が有る。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2002 - 191393

【特許文献 2】WO2009/121066A1

【特許文献 3】EP0647647A1

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Tetrahedron Vol. 44, No. 22, 6941 - 6946, 1988

30

【非特許文献 2】J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 775 - 776

【非特許文献 3】Synthesis May, 1994, 526 - 532

【非特許文献 4】Tetrahedron 56 (2000) 2247 - 2257

【非特許文献 5】Organic Letters 2008, 10, 65 - 68

【非特許文献 6】J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9434 - 9453

【非特許文献 7】J. Org. Chem. 1992, 57, 1961 - 1963

【非特許文献 8】Tetrahedron Letters 2003, 44, 8805 - 8809

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、特許文献 1 ~ 3 や非特許文献 1 ~ 4 に提案の技術は特殊である。

【0006】

そして、本発明が解決しようとする課題は、2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体と言ったジカルボン酸誘導体を高エナンチオ選択的に合成する技術を提供することである。

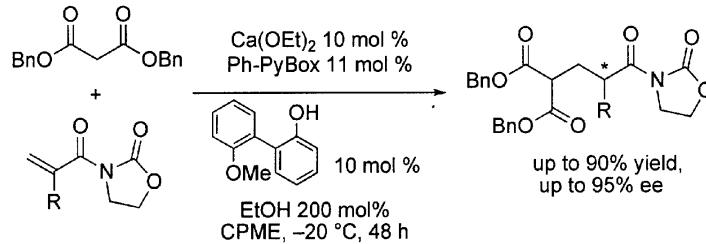
【課題を解決するための手段】

【0007】

前記課題を解決する為の研究が鋭意推し進められて行った。その結果、例えばカルシウ

50

ムアルコキシドと中性配位型の配位子であるキラルピリジンビスオキサゾリンから調製される不斉ブレンステッド塩基触媒を用い、そして、 α -不飽和カルボニル化合物にエノラートを付加（1,4-付加反応）させ、二次的に生成するエノラートを不斉プロトン化することにより、光学活性な2-アルキルペンタンジカルボン酸誘導体と言ったジカルボン酸誘導体が高収率で高エナンチオ選択性で効率的に合成されることが見出されるに至った。



【0008】

更に、このようにして得られた生成物を加水分解や脱炭酸処理することにより、光学活性なジカルボン酸が得られた。

【0009】

上記知見を基にして本発明が達成された。

【0010】

すなわち、前記の課題は、

α -不飽和カルボニル化合物と、

エノラート生成化合物とを、

下記一般式 [I] で表される化合物と下記一般式 [I I] で表される化合物から構成される化合物の存在下で反応させる

ことを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

【0011】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法であって、 α -不飽和カルボニル化合物が、好ましくは、下記一般式 [I I I] で表される化合物であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

【0012】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法であって、エノラート生成化合物が、好ましくは、ジカルボン酸エステル又はジカルボン酸、中でも、マロン酸エステル又はマロン酸であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

【0013】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法であって、下記一般式 [I] で表される化合物と下記一般式 [I I] で表される化合物から構成される化合物が、好ましくは、錯体であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

【0014】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法であって、下記一般式 [I] で表される化合物が、好ましくは、光学活性三座配位子であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

【0015】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法であって、下記一般式 [I I] の M が、好ましくは、Ca, Sr 又は Ba であり、下記一般式 [I I] の X が、好ましくは、ClO₄, BF₄, PF₆, NO₃, F, Cl, Br, I, SO₄R, OCOR, OR, NR₂ 又は N(SiR₃)₂ (R = 炭化水素基) であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法によって解決される。

10

20

30

40

50

【0016】

前記の課題は、

前記光学活性ジカルボン酸誘導体の合成方法で得られた光学活性ジカルボン酸誘導体に加水分解を施して光学活性ジカルボン酸を製造することを特徴とする光学活性ジカルボン酸の製造方法によって解決される。

【0017】

前記の課題は、

、 - 不飽和カルボニル化合物とエノラート生成化合物とを反応させて光学活性ジカルボン酸誘導体の合成に用いられる触媒であって、

下記一般式 [I] で表される化合物と、

下記一般式 [II] で表される化合物

とで構成される

ことを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0018】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒であって、、 - 不飽和カルボニル化合物が、好ましくは、下記一般式 [III] で表される化合物であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0019】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒であって、エノラート生成化合物が、好ましくは、ジカルボン酸エステル又はジカルボン酸、中でも、マロン酸エステル又はマロン酸であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0020】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒であって、下記一般式 [I] で表される化合物と下記一般式 [II] で表される化合物から構成される化合物が、好ましくは、錯体であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0021】

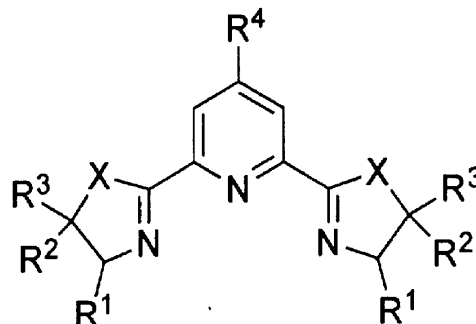
又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒であって、下記一般式 [I] で表される化合物が、好ましくは、光学活性三座配位子であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0022】

又、前記光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒であって、下記一般式 [II] の M が、好ましくは、Ca, Sr 又は Ba であり、下記一般式 [II] の X が、好ましくは、ClO₄, BF₄, PF₆, NO₃, F, Cl, Br, I, SO₄R, OCOR, OR, NR₂ 又は N(SiR₃)₂ (R = 炭化水素基) であることを特徴とする光学活性ジカルボン酸誘導体合成用触媒によって解決される。

【0023】

一般式 [I]



[一般式 [I] 中、R¹, R², R³ は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基 (アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換

10

20

30

40

50

基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。R¹とR²とR³とは、全てが同一でも、異なるものでも良い。R⁴は、H、F、Cl、Br、I、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基(アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)、O、S又はN(O、S、Nは、水素原子または置換基を有する。)である。XはO、S又はN(Nの場合は置換基を有する。)である。]

【0024】

一般式 [I I]

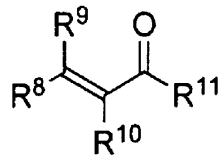
M X₂

[一般式 [I I] 中、Mはアルカリ土類金属である。Xは陰イオンである。]

10

【0025】

一般式 [I I I]



[一般式 [I I I] 中、R⁸、R⁹、R¹⁰は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基(アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。R¹¹は、炭化水素基(置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSである。]

20

【発明の効果】

【0026】

2-アルキルペンタンジカルボン酸誘導体と言った光学活性ジカルボン酸誘導体が、高収率で、高エナンチオ選択性で効率的に合成された。

【発明を実施するための形態】

【0027】

第1の発明は合成方法である。特に、光学活性なジカルボン酸誘導体の合成方法である。ジカルボン酸誘導体は、例えば2-アルキルペンタンジカルボン酸誘導体である。

30

【0028】

第2の発明は前記合成方法で合成された光学活性なジカルボン酸誘導体を加水分解などの工程を経ることにより光学活性なジカルボン酸を製造する方法である。

【0029】

第3の発明は前記合成方法に用いられる触媒である。

【0030】

前記合成方法では、基質として、 α,β -不飽和カルボニル化合物と、エノラート生成化合物とが用いられる。

【0031】

前記 α,β -不飽和カルボニル化合物は、好ましくは、前記一般式 [I I I] で表される化合物である。一般式 [I I I] 中、R⁸、R⁹、R¹⁰は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基である。前記アルキル基、アリール基、アラルキル基は、置換基(好ましい置換基は、炭素数が1~10のアルキル基などの炭化水素基)を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。好ましいアルキル基は炭素数が1~10のものである。更に好ましいアルキル基は炭素数が1~5のものである。好ましいアルケニル基は炭素数が2~10のものである。更に好ましいアルケニル基は炭素数が2~5のものである。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が4~14のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリール基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリール基である。アラルキル基(アリールアルキル基)は、好ま

40

50

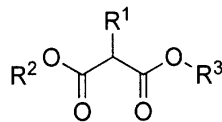
しくは、アリアル基の部分の炭素数が4～14であって、アルキル基の部分の炭素数が1～10のものである。R⁸、R⁹、R¹⁰は、置換基を有するO、置換基を有するN、又は置換基を有するSであっても良い。R⁸とR⁹とR¹⁰は、同一の場合と、異なる場合とが有る。特に好ましいR⁸はH、アルキル基、エステル基、又はアミド基である。中でもHは特に好ましい。特に好ましいR⁹はH又はアルキル基である。中でもHは特に好ましい。特に好ましいR¹⁰はH又はアルキル基である。中でもHは特に好ましい。

【0032】

一般式[III]中、R¹¹は、炭化水素基、置換基(好ましい置換基は、炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基)を有するO、置換基(好ましい置換基は、炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基)を有するN、又は置換基(好ましい置換基は、炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基)を有するSである。前記炭化水素基は、置換基(好ましい置換基は、炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基)を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。好ましいR¹¹は、炭素数が1～10のアルキル基を有するO、又は炭素数が1～10のアルキル基を有するNである。中でも炭素数が1～10のアルコキシ基は好ましい。特に、炭素数が1～5のアルコキシ基は好ましい。

【0033】

前記エノラート生成化合物は、好ましくは、例えば下記一般式で示されるマロン酸エステルと言ったジカルボン酸エステルである。



上記一般式中、R¹は、H、アルキル基、アルケニル基、アリアル基、又はアラルキル基(アルキル基、アルケニル基、アリアル基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。好ましいアルキル基は炭素数が1～10のものである。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基などの炭素数が1～5のアルキル基が更に好ましい。好ましいアルケニル基は炭素数が2～10のものである。例えば、ビニル基や1-プロペニル基などの炭素数が2～5のアルケニル基が更に好ましい。好ましいアリアル基は、骨格部分の炭素数が4～14のアリアル基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリアル基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリアル基である。アラルキル基(アリアルアルキル基)は、前記アリアル基が置換基としてアルキル基を有する場合である。従って、骨格(置換基を持たないアリアル基)部分の炭素数が4～14のアリアル基であって、これに置換基として炭素数が1～10のアルキル基を持つものは好ましいものとして挙げることが出来る。例えば、ベンジル基やアルキルナフチル基を好ましいものとして挙げることが出来る。尚、前記アルキル基、アルケニル基、アリアル基、アラルキル基が置換基を持つ場合、置換基としては炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基の他に、例えばハロゲン(F, Cl, Br, I)やアルコキシ基(炭素数1～10)が挙げられる。

上記一般式中、R²、R³は、アルキル基、アルケニル基、アリアル基、又はアラルキル基(アルキル基、アルケニル基、アリアル基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。好ましいアルキル基は炭素数が1～10のものである。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基などの炭素数が1～5のアルキル基が更に好ましい。中でもi-プロピル基は特に好ましい。好ましいアルケニル基は炭素数が2～10のものである。例えば、ビニル基や1-プロペニル基などの炭素数が2～5のアルケニル基が更に好ましい。好ましいアリアル基は、骨格部分の炭素数が4～14のアリアル基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリアル基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリアル基である。アラルキル基(アリアルアルキル基)は、前記アリアル基が置換基としてアルキル基を有する場合である。従って、骨格(置換基を持たないアリアル基)部分の炭素数が4～

10

20

30

40

50

14のアリール基であって、これに置換基として炭素数が1~10のアルキル基を持つものは好ましいものとして挙げることが出来る。例えば、ベンジル基やアルキルナフチル基を好ましいものとして挙げることが出来る。尚、前記アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基が置換基を持つ場合、置換基としては炭素数が1~10のアルキル基などの炭化水素基の他に、例えばハロゲン(F, Cl, Br, I)やアルコキシ基(炭素数1~10)が挙げられる。R²とR³とは、全てが同一でも、異なるものでも良い。

【0034】

合成に際して用いられる前記触媒は、前記一般式[I]で表される化合物と前記一般式[II]で表される化合物から構成される化合物である。特に、前記一般式[I]で表される化合物と前記一般式[II]で表される化合物との錯体である。前記一般式[I]で表される化合物は、特に、光学活性三座配位子である。

10

【0035】

一般式[I]中、R¹, R², R³は、H、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基(アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。好ましいアルキル基は炭素数が1~10のものである。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基などの炭素数が1~5のアルキル基が更に好ましい。中でもi-プロピル基は特に好ましい。好ましいアルケニル基は炭素数が2~10のものである。例えば、ビニル基や1-プロペニル基などの炭素数が2~5のアルケニル基が更に好ましい。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が4~14のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリール基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリール基である。アラルキル基(アリールアルキル基)は、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4~14であって、アルキル基の部分の炭素数が1~10のものである。例えば、ベンジル基やアルキルナフチル基を好ましいものとして挙げることが出来る。尚、前記アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基が置換基を持つ場合、置換基としては炭素数が1~10のアルキル基などの炭化水素基の他に、例えばハロゲン(F, Cl, Br, I)やアルコキシ基(炭素数1~10)が挙げられる。R¹とR²とR³とは、全てが同一でも、異なるものでも良い。

20

【0036】

一般式[I]中、R⁴は、H, F, Cl, Br, I、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基(アルキル基、アリール基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。好ましいアルキル基は炭素数が1~10のものである。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基などの炭素数が1~5のアルキル基が更に好ましい。中でもi-プロピル基は特に好ましい。好ましいアルケニル基は炭素数が2~10のものである。例えば、ビニル基や1-プロペニル基などの炭素数が2~5のアルケニル基が更に好ましい。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が4~14のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリール基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリール基である。アラルキル基(アリールアルキル基)は、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4~14であって、アルキル基の部分の炭素数が1~10のものである。例えば、ベン

30

40

【0037】

一般式[I]中、XはO, S又はN(Nの場合は置換基を有する。)である。尚、この場合の置換基としては、Me, Et, Bn等の炭化水素基(炭素数1~10)が好ましい

50

ものとして挙げられる。

【0038】

一般式 [I I] 中、Mはアルカリ土類金属である。好ましくは、Ca, Sr, Baである。中でもCaである。

【0039】

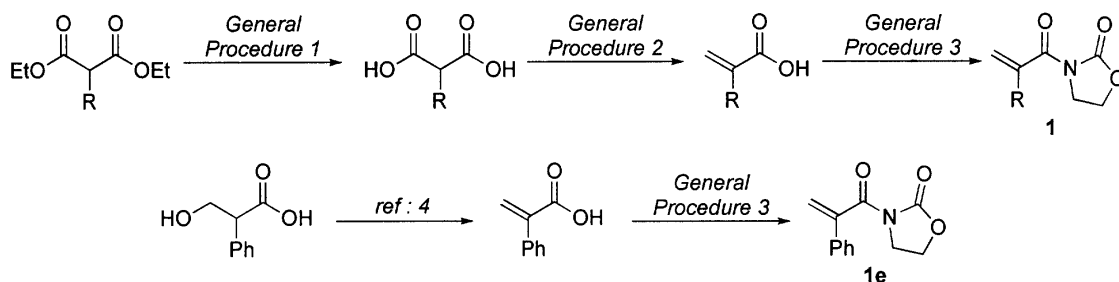
一般式 [I I] 中、Xは陰イオンである。好ましくは、ClO₄, BF₄, PF₆, NO₃, F, Cl, Br, I, SO₄R, OCOR, OR, NR₂又はN(SiR₃)₂ (R = 炭化水素基) である。この炭化水素基は、フッ素置換基を持つものでも良い。前記炭化水素基としてはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基が好ましいものとして挙げられる。好ましいアルキル基は炭素数が1~10のものである。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基などの炭素数が1~5のアルキル基が更に好ましい。好ましいアルケニル基は炭素数が2~10のものである。例えば、ビニル基や1-プロペニル基などの炭素数が2~5のアルケニル基が更に好ましい。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が4~14のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリール基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリール基である。アラルキル基(アリールアルキル基)は、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4~14であって、アルキル基の部分の炭素数が1~10のものである。例えば、ベンジル基やアルキルナフチル基は好ましいものとして挙げられる。尚、前記アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基が置換基を持つ場合、置換基としては炭素数が1~10のアルキル基などの炭化水素基の他に、例えばハロゲン(F, Cl, Br, I)やアルコキシ基(炭素数1~10)が挙げられる。前記基の中でも、特に好ましいXは、炭素数が1~10のアルコキシド基である。更には炭素数が3~10の分岐型のアルキル基(例えば、i-プロピル基とかt-ブチル基)を有するアルコキシド基が好ましい。

【0040】

以下、具体的な実施例を挙げて本発明を説明する。但し、本発明は前記した技術思想を逸脱しない範囲において如何なるものであっても良い。すなわち、以下の実施例によって何ら制約を受けるものではない。

【0041】

[不飽和アミド1 (, -ジカルボニル化合物: 前記一般式 [I I I]) の合成]



【0042】

[General Procedure 1]

2 Mの水酸化ナトリウム水溶液40 mLに、30 mmolのマロン酸エステルを加えた。そして、激しく攪拌しながら、2時間加熱環流した。反応混合物をヘキサンで2回洗浄し、水相を濃塩酸を用いて酸性(pH 1)にした。水相より酢酸エチルで二度抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、ジカルボン酸を得た。この生成物はこれ以上の精製操作をしないで次の反応に用いられた。

【0043】

[General Procedure 2]

General Procedure 1で得られたジカルボン酸(30 mmol)の酢酸エチル溶液(40 mL)に、0 で、ジエチルアミン(2.216 mL; 30.3 mmol)とパラホルムアルデヒド(1.351 g:ホルムアルデヒド45 mmol相当)とを加えた。そして

、2時間加熱環流した。この後、20 mLの水を加えた。更に、濃塩酸を用いて、0 で、酸性 (pH 1) にした。分液後、水相から酢酸エチルで2度抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、 - 不飽和カルボン酸を得た。この生成物はこれ以上の精製操作をしないで次の反応に用いられた。

【0044】

[General Procedure 3]

General Procedure 2で得られた , - 不飽和カルボン酸 (30 mmol) の無水塩化メチレン溶液 (120 mL) に、0 で、オギザリルクロリド (6.35 mL; 75 mmol) と数滴の DMF とを加えた。反応液を室温に自然昇温し、3時間攪拌した。この後、全ての揮発性物質を減圧下留去した。残渣を無水 THF (50 mL) に溶解し、対応する酸塩化物の THF 溶液を得た。

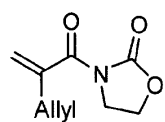
10

【0045】

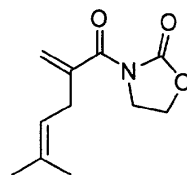
オキサゾリジノン (2.612 g; 29.7 mmol) の THF 溶液 (150 mL) を -78 に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (関東化学: 10.8 mL; 29.7 mmol) を30分掛けて滴下した。ここに、上述の酸塩化物の THF 溶液を -78 でゆっくり加えた。そして、2時間攪拌した。この後、室温まで自然昇温させた。この後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加えて反応を停止させた。そして、この混合物から酢酸エチルで3度抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、不飽和アミド 1 が得られた。得られた不飽和アミドの具体例 (1a ~ 1d) が下記に示される。

20

【0046】

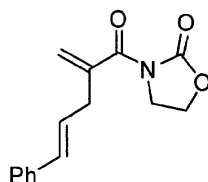


Compound **1a** was obtained as a pale yellow solid in 52% yield (over 3 steps), after flash chromatography (SiO₂, *n*-hexane / EtOAc, 3 : 2). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.87-5.78 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.12 (dd, 2H, *J* = 23.2 Hz, *J* = 5.7 Hz), 4.42 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.11 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 170.18, 152.71, 141.70, 133.96, 120.51, 117.58, 62.16, 42.76, 36.81. HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₉H₁₂NO₃: 182.0817, found : 182.0810 (-3.7 ppm).



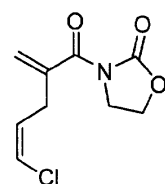
Compound **1b** was obtained as a white solid in 25% yield (over 3 steps), after flash chromatography (SiO₂, *n*-hexane / EtOAc, 3 : 2). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 5.38 (dapp, 2H), 5.17 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.42 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.04 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₁₁H₁₆NO₃: 20.1130, found : 21.1123 (-3.4 ppm).

30



Compound **1c** was obtained as a white solid in 64% yield (over 3 steps), after flash chromatography (SiO₂, *n*-hexane / EtOAc, 3 : 2). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (dd, 1H, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.5 Hz), 6.48 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 6.22 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.2 Hz), 5.51 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 4.41 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.27 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.43, 152.85, 141.96, 137.09, 132.93, 128.50, 127.33, 126.21, 125.63, 121.00, 62.26, 42.94, 36.19. HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₁₅H₁₆NO₃: 258.1130, found : 258.1123 (-2.6 ppm).

40

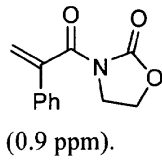


Compound **1d** was obtained as a white solid in 82% yield (over 3 steps), after flash chromatography (SiO₂, *n*-hexane / EtOAc, 3 : 2) and 56% after recrystallisation from boiling hexane. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 6.16 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.4 Hz), 5.84 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz), 5.48 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.43 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.30 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 170.03, 152.85, 140.49, 127.44, 120.93, 120.66, 62.35, 42.88, 30.68. HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₉H₁₁ClNO₃: 216.0427 found : 216.0431 (1.5 ppm).

【0047】

50

前記非特許文献 2 に記載の方法に準じて、 α -不飽和カルボン酸を得た後、前記 [General Procedure 3] に準じて行うことによっても、下記に示される不飽和アミド 1 e が得られた。

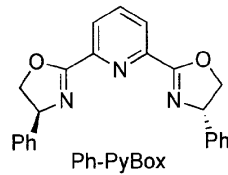
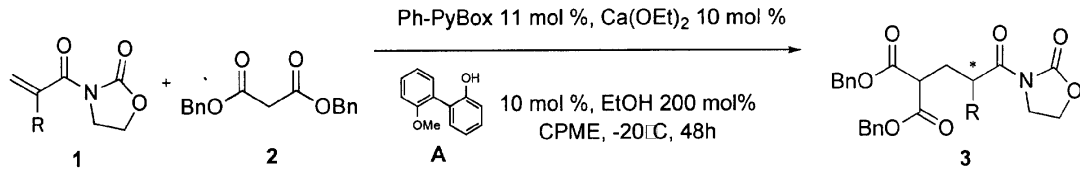


Compound 1e was obtained as a white solid in 68% yield (over 2 steps) after flash chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / EtOAc, 3 : 2). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.38-7.28 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.40 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J=7.9$ Hz). HRMS (DART): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3$: 218.0817, found: 218.0819 (0.9 ppm).

【 0 0 4 8 】

[光学活性ジカルボン酸誘導体の合成]

10



20

【 0 0 4 9 】

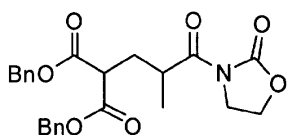
乾燥した反応容器内に、アルゴン雰囲気下で、カルシウムエトキシド ($\text{Ca}(\text{OEt})_2$: 2.6 mg; 0.020 mmol)、(S,S)-Ph-Pybox (8.1 mg; 0.022 mmol)、及び Phenol-A (4.0 mg; 0.020 mmol) を入れた。更に、無水シクロペンチルメチルエーテル (CPME: 0.5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この後、エタノール (EtOH : 24 μL ; 0.40 mmol) を加えた。そして、 -20°C に冷却した。この後、 α -不飽和アミド 1 (0.20 mmol) の CPME 溶液 (0.5 mL) を加えた。次いで、ジベンジルマロネート 2 (0.070 mL; 0.28 mmol) の CPME 溶液 (0.5 mL) を 10 時間以上掛けて滴下 (滴下速度 0.05 mL/h) した。48 時間に亘って攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) を加えて反応を停止させた。塩化メチレンを加えて有機層を分離した。更に水層より塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この後、濾過・濃縮を行い、粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィ (溶媒はジエチルエーテル) で精製し、光学活性 2-アルキルペンタンジカルボン酸誘導体 3 が得られた。キラルカラムを用いた HPLC 分析で決定された光学収率は 95% であった。

30

【 0 0 5 0 】

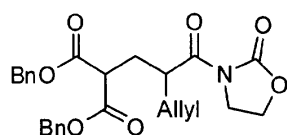
上記合成方法によって、下記の光学活性 2-アルキルペンタンジカルボン酸誘導体 3 a ~ 3 f が得られた。

40



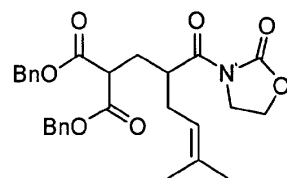
Compound **3a** (**R** = **Me**) was obtained as a syrup in 90% yield (79 mg), and 95% ee (determined by HPLC using chiral column), after PTLC (SiO₂, Et₂O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.24-7.18 (m, 10H), 5.04 (dt, 4H, *J* = 27.0 Hz, *J* = 8.2 Hz), 4.25 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, *J* = 9.1 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, *J* = 9.1 Hz), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.46 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 6.5 Hz), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.13 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : 175.91, 168.84, 168.58, 152.91, 135.25, 135.15, 128.48, 128.26, 128.23, 128.13, 128.07, 67.25, 67.18, 61.79, 49.62, 42.56, 35.23, 31.70, 17.79. HPLC : Daicel Chiralcel OD-H, hexane / isopropanol 4 : 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers : 29.9 min (*major*), 38.3 min (*minor*). HRMS (DART®) : calcd for [M+H] C₂₄H₂₆NO₇ : 440.1709, found : 440.1713 (0.8 ppm).

10



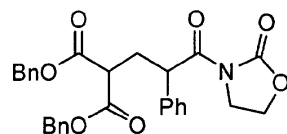
Compound **3b** (**R** = **allyl**) was obtained as a syrup in 86% yield (80 mg) and 96% ee (determined by HPLC using chiral column) after PTLC (SiO₂, *n*-hexane / Et₂O, 1/4). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.31-7.24 (m, 10H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 6H), 4.29 (td, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.2 Hz), 4.21 (td, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.0 Hz), 3.96 (ddd, 1H, *J* = 13.9 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.3 Hz), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.0 Hz), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : 174.80, 168.74, 168.59, 153.04, 135.21, 135.15, 134.21, 128.51, 128.28, 128.20, 128.10, 117.87, 67.32, 67.23, 61.78, 49.64, 42.51, 39.93, 37.02, 29.60. HPLC : Daicel Chiralcel OD-H, hexane / isopropanol 4 : 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers : 25.2 min (*major*), 34.3 min (*minor*). HRMS (DART®) : calcd for [M+H] C₂₆H₂₈NO₇ : 466.1865, found : 466.1857 (-1.8 ppm).

20



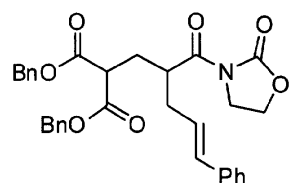
Compound **3c** (**R** = **prenyl**) was obtained as an oil in 85% yield (84 mg) and 93% ee (determined by HPLC using chiral column) after PTLC (SiO₂, *n*-hexane / Et₂O, 1/4). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : 7.24-7.18 (m, 10H), 5.09-4.97 (m, 5H), 4.22 (q, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.13 (q, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.2 Hz), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : 175.18, 168.79, 168.65, 152.97, 135.24, 135.16, 134.73, 128.46, 128.23, 128.21, 128.15, 128.03, 119.78, 67.24, 65.78, 61.72, 49.73, 42.57, 40.46, 31.22, 29.50, 25.72, 17.74. HPLC : Daicel Chiralcel OD-H, hexane / isopropanol 4 : 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers : 18.8 min (*major*), 22.6 min (*minor*). HRMS (DART®) : calcd for [M+H] C₂₈H₃₂NO₇ : 494.2178, found : 494.2155 (-4.7 ppm).

30



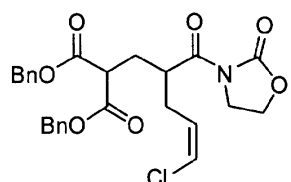
Compound **3d** (**R** = **Ph**) was obtained as a viscous oil in 77% yield (77 mg) and 49% ee (determined by HPLC using chiral column) after PTLC (SiO₂, *n*-hexane / Et₂O, 1/4). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.32-7.22 (m, 15H), 5.17-5.01 (m, 5H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.93 (ddd, 1H, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 4.4 Hz), 3.84 (ddd, 1H, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 4.5 Hz), 3.38 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : 172.75, 168.64, 168.45, 152.63, 137.05, 135.20, 135.11, 128.71, 128.68, 128.48, 128.26, 128.17, 128.11, 127.72, 67.23, 65.79, 61.61, 49.73, 45.91, 42.64, 32.46. HPLC : Daicel Chiralcel AD-H (2 columns), hexane / isopropanol 9 : 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers : 179.3 min (*major*), 188.8 min (*minor*). HRMS (DART®) : calcd for [M+H] C₂₉H₂₈NO₇ : 502.1865, found : 501.1846 (-1.9 ppm).

40



Compound **3e** (R = cinnamyl) was obtained as a viscous oil in 85% yield (92 mg) and 94% ee (determined by HPLC using chiral column) after PTLC (SiO₂, *n*-hexane / Et₂O, 1/4). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28-7.16 (m, 15H), 6.35 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.14-5.01 (m, 4H), 4.15 (dt, 2H, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.3 Hz), 4.04 (tt, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.1 Hz), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.0 Hz), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.36 (tt, 2H, *J* = 15.6 Hz, *J* = 5.4 Hz), 2.24-2.19 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 174.74, 168.67, 168.52, 153.07, 139.90, 135.14, 135.07, 132.75, 128.45, 128.43, 128.23, 128.14, 128.04, 127.26, 126.08, 125.73, 67.29, 67.18, 61.73, 49.63, 42.46, 40.28, 36.38, 29.72. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, hexane / isopropanol 4: 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers: 40.3 min (*major*), 69.4 min (*minor*). HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₃₂H₃₂NO₇: 542.2178, found: 542.2163 (-2.8 ppm).

10

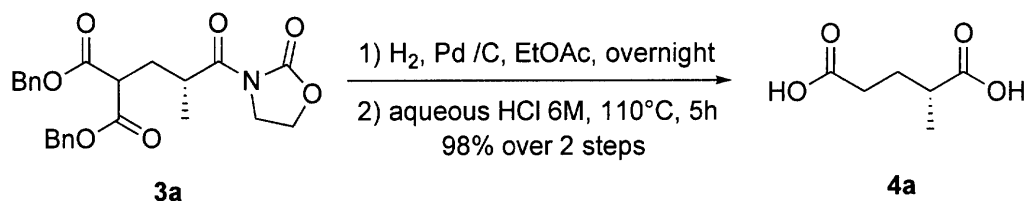


Compound **3f** (R = CH₂CHCl) was obtained as an oil in 96% yield (96 mg) and 95% ee (determined by HPLC using chiral column) after PTLC (SiO₂, *n*-hexane / Et₂O, 1/4). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28-7.21 (m, 10H), 6.05 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.68 (q, 1H, *J* = 7.4 Hz), 5.07 (dt, *J* = 34.6 Hz, *J* = 15.2 Hz), 4.28 (dt, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 7.4 Hz), 4.19 (dt, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 6.6 Hz), 3.94 (td, 1H, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.0 Hz), 3.85 (dtd, 2H, *J* = 23.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.1 Hz), 3.48 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.0 Hz), 2.50 (tt, 2H, *J* = 21 Hz, *J* = 7.2 Hz), 2.35 (dt, 1H, *J* = 17.6 Hz, *J* = 6.0 Hz), 2.18 (m, 1H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 174.07, 168.67, 168.44, 152.99, 135.13, 135.05, 128.58, 128.47, 128.37, 128.28, 128.25, 128.17, 128.06, 127.23, 10.70, 67.31, 67.22, 61.85, 49.53, 42.58, 39.45, 29.74, 29.31. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, hexane / isopropanol 4: 1, flow rate 1 mL / min, 210 nm, retention time of enantiomers: 32.9 min (*major*), 38.9 min (*minor*). HRMS (DART®): calcd for [M+H] C₂₆H₂₇ClNO₇: 500.1476, found: 500.1476 (-0.03 ppm).

20

【 0 0 5 1 】

[光学活性ジカルボン酸の合成]



30

【 0 0 5 2 】

上記光学活性 2 - アルキルペンタンジカルボン酸誘導体 **3a** (64 mg; 0.14 mmol; 95% ee) の酢酸エチル溶液に、Pd / C (和光純薬工業: 5% w; 30 mg; 0.014 mmol) を加えた。そして、水素雰囲気 (1 気圧) の室温下で終夜攪拌した。反応溶液をセライト濾過・減圧濃縮した。得られた残渣に 6 M 塩酸 4 mL を加え、5 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。濾過、濃縮後、(R)-(-)-methyl glutamic acid (**4a**) を得た (21 mg, 2ステップ 98%)。このものは無色固体であった。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 53/00 (2006.01) C 0 7 B 53/00 B

(56)参考文献 Journal of American Chemical Society , 2 0 0 8 年 , Vol.130 , p.2430-2431
Tetrahedron Letters , 2 0 0 6 年 , Vol.47 , p.1291-1293
Tetrahedron: Asymmetry , 1 9 9 8 年 , Vol.9 , p.1-45

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 B 5 3 / 0 0
C 0 7 D 2 6 3 / 2 0
C 0 7 C 5 5 / 0 2
C 0 7 C 5 1 / 0 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)