

(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2011-184394

(P2011-184394A)

(43) 公開日 平成23年9月22日(2011.9.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16 (2006.01)	C07D 207/16	4C069
B01J 31/24 (2006.01)	B01J 31/24 Z	4G169
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H039

審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2010-53301 (P2010-53301)
 (22) 出願日 平成22年3月10日 (2010.3.10)

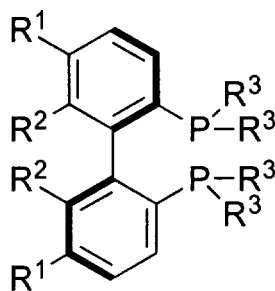
(71) 出願人 503360115
 独立行政法人科学技術振興機構
 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
 (74) 代理人 100079005
 弁理士 宇高 克己
 (72) 発明者 小林 修
 東京都千代田区神田司町2-19
 (72) 発明者 山下 恭弘
 東京都文京区弥生1-3-9
 Fターム(参考) 4C069 AA15 BA05 BA08 BD03 CC03
 4G169 AA06 BA27A BA27B BC31A BC32A
 BC32B BE27A BE27B CB25 CB38
 CB57 FA01 FB77
 4H039 CA42 CH40

(54) 【発明の名称】 光学活性プロリン類縁体の製造方法、及び触媒

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 光学活性なプロリン類縁体の提供。

【解決手段】 - アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法。前記反応は、下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物とで構成される物質の存在下で行われる。一般式 [I]



[一般式 [I] 中、R¹ , R² は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である。R¹ とR² とは、O , N又はSを介して繋がって環を形成する場合がある。R³ は、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基である。] 一般式 [I I] M X [一般式 [I I] 中、MはCu又はAgであり、Xは陰イオンである。]

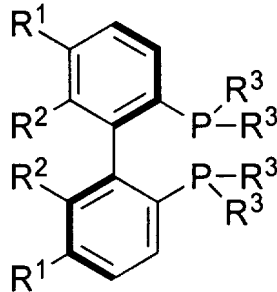
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物とで構成される物質の存在下で行われることを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法。

一般式 [I]



10

[一般式 [I] 中、 R^1 、 R^2 は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アラルキル基は、ヘテロ原子を有する場合と、ヘテロ原子を有さない場合とが有る。）である。 R^1 と R^2 とは、O、N又はSを介して繋がって環を形成する場合が有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。 R^3 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。全ての R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。

20

]

一般式 [I I]

$M X$

[一般式 [I I] 中、M は、Cu 又は Ag である。X は陰イオンである。]

【請求項 2】

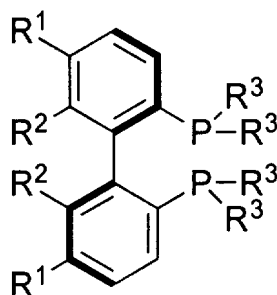
- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物と下記の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される物質の存在下で行われる

30

ことを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法。

一般式 [I]



40

[一般式 [I] 中、 R^1 、 R^2 は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基（アルキル基、アルケニル基、アラルキル基は、ヘテロ原子を有する場合と、ヘテロ原子を有さない場合とが有る。）である。 R^1 と R^2 とは、O、N又はSを介して繋がって環を形成する場合が有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。 R^3 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

50

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。全ての R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。]

一般式 [I I]

$M X$

[一般式 [I I] 中、 M は、 Cu 又は Ag である。 X は陰イオンである。]

一般式 [I I I]

$N Y$

[一般式 [I I I] 中、 N は、 Li 、 Na 、 K 、 Cs 、 Mg 、 Ca 、 Sr 又は Ba である。 Y は H 、 OR 、 NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ (R = 炭化水素基)である。]

10

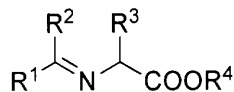
【請求項 3】

一般式 [I I] の X が ClO_4 、 BF_4 、 PF_6 、 NO_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 SO_4 、 R 、 $OCOR$ 、 OR 、 NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ (R = 炭化水素基)であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 の光学活性プロリン類縁体の製造方法。

【請求項 4】

- アミノ酸類縁体が下記の一般式 [I V] で表される化合物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プロリン類縁体の製造方法。

一般式 [I V]



20

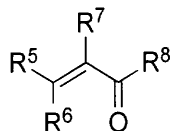
[一般式 [I V] 中、 R^1 は、アルキル基、アリアル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アリアル基、アルケニル基、アラルキル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。 R^2 は、 H 、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリアル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリアル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。 R^3 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリアル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリアル基は、置換基を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。)である。 R^4 は、アルキル基、アリアル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アリアル基、アルケニル基、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。]

30

【請求項 5】

- 不飽和カルボニル化合物が下記の一般式 [V] で表される化合物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プロリン類縁体の製造方法。

一般式 [V]



40

[一般式 [V] 中、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、 H 、アルキル基、アルケニル基、アリアル基、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。)、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^8 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。 R^5 または R^6 が R^8CO の構造を有していてもよい。 R^8CO の代わりにシアノ基やスルホニル基でもよい。]

【請求項 6】

50

一般式で表される化合物により構成される錯体の存在下で反応が行われ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プロリン類縁体の製造方法。

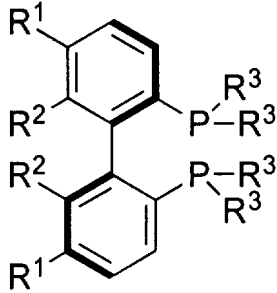
【請求項 7】

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物とで構成される

ことを特徴とする触媒。

一般式 [I]



10

[一般式 [I] 中、 R^1 、 R^2 は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基は、ヘテロ原子を有する場合と、ヘテロ原子を有さない場合とが有る。) である。 R^1 と R^2 とは、O、N 又は S を介して繋がって環を形成する場合が有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。 R^3 は、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。全ての R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。]

20

一般式 [I I]

$M X$

[一般式 [I I] 中、M は、Cu 又は Ag である。X は陰イオンである。]

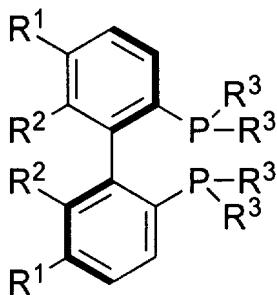
【請求項 8】

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物と下記の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される

ことを特徴とする触媒。

一般式 [I]



40

[一般式 [I] 中、 R^1 、 R^2 は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基は、ヘテロ原子を有する場合と、ヘテロ原子を有さない場合とが有る。) である。 R^1 と R^2 とは、O、N 又は S を介して繋がって環を形成する場合が有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。 R^3 は、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

50

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。全ての R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。
]

一般式 [I I]

$M X$

[一般式 [I I] 中、 M は、 Cu 又は Ag である。 X は陰イオンである。]

一般式 [I I I]

$N Y$

[一般式 [I I I] 中、 N は、 Li 、 Na 、 K 、 Cs 、 Mg 、 Ca 、 Sr 又は Ba である。 Y は H 、 OR 、 NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ (R = 炭化水素基)である。]

10

【請求項 9】

一般式 [I I] の X が ClO_4 、 BF_4 、 PF_6 、 NO_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 SO_4 、 R 、 $OCOR$ 、 OR 、 NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ (R = 炭化水素基)であることを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 の触媒。

【請求項 10】

錯体である

ことを特徴とする請求項 7 ~ 請求項 9 いずれかの触媒。

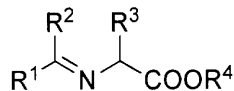
【請求項 11】

- アミノ酸類縁体が下記の一般式 [I V] で表される化合物である

ことを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 の触媒。

20

一般式 [I V]



[一般式 [I V] 中、 R^1 は、アルキル基、アリアル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アリアル基、アルケニル基、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^2 は、 H 、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリアル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリアル基は、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^3 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリアル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリアル基は、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^4 は、アルキル基、アリアル基、アルケニル基、又はアラルキル基 (アルキル基、アリアル基、アルケニル基、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。]

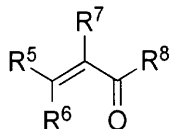
30

【請求項 12】

- 不飽和カルボニル化合物が下記の一般式 [V] で表される化合物である

ことを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 の触媒。

一般式 [V]



[一般式 [V] 中、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、 H 、アルキル基、アルケニル基、アリアル基、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。)、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^8 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

40

50

るSである。R⁵またはR⁶がR⁸COとの構造を有していてもよい。R⁸COの代わりにシアノ基やスルホニル基でもよい。]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば光学活性なプロリン類縁体に関する。

【背景技術】

【0002】

- アミノ酸エステルから誘導されるSchiff塩基と、
- 不飽和カルボニル化合物との不斉[3+2]付加環化反応は、光学活性なプロリン類縁体の合成に、有益である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Organic Letters 2005,7,4569-4572

【非特許文献2】Organic Letters 2005,7,5055-5058

【非特許文献3】J.Am.Chem.Soc.2002,124,13400-13401

【非特許文献4】J.Am.Chem.Soc.2008, 30,17250-17251

【非特許文献5】Organic Letters 2008,10,1747-1750

【非特許文献6】Organic Letters 2009,11,393-396

【非特許文献7】Organic Letters 2003,5,5043-5046

【非特許文献8】Organic Letters 2005,7,4241-4244

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

光学活性な - アミノ酸誘導体が様々な生理活性を示すことを鑑みると、不斉[3+2]付加環化反応は、創薬の観点から、興味深い。

しかしながら、これまで、汎用性が有るexo(エキソ:ジアステレオ:エナンチオ)選択的不斉反応の報告例は無かった。

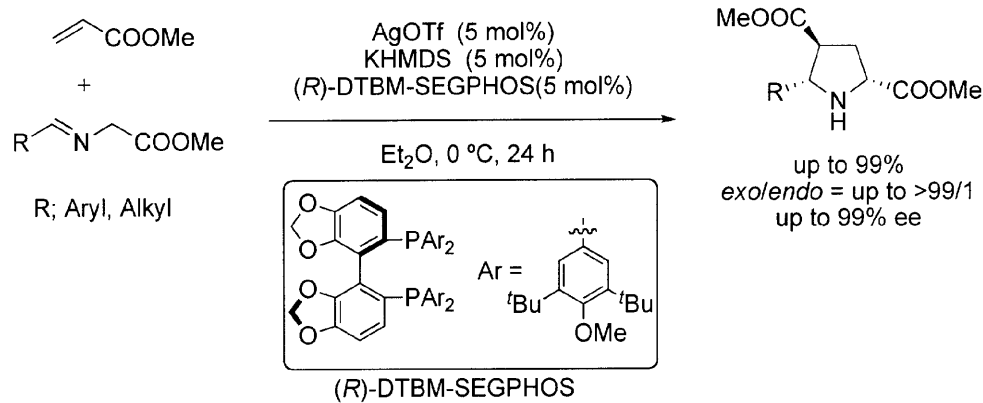
【0005】

従って、本発明が解決しようとする課題は、光学活性なプロリン類縁体を提供することである。特に、 - アミノ酸類縁体と、 - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

前記課題を解決する為の検討が、本発明者によって、鋭意、推し進められて行った。その結果、リン原子上の置換基が嵩高い(R)-DTBM-SEGPHOSと一価の銀塩とからなる錯体が不斉触媒として有効に機能することが判った。すなわち、下記に示される如く、高収率・高ジアステレオ選択的・高エナンチオ選択的に[3+2]付加環化反応が進行し、プロリンの触媒的不斉合成が効率良く行われることを見出すに至った。



10

【0007】

上記知見に基づいて本発明が達成されたものである。

【0008】

すなわち、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と ， - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物とで構成される物質の存在下で行われる

ことを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法によって解決される。

20

【0009】

特に、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と ， - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物とで構成される錯体の存在下で行われる

ことを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法によって解決される。

【0010】

又、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と ， - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物と下記の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される物質の存在下で行われる

ことを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法によって解決される。

30

【0011】

特に、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と ， - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法であって、

前記反応は、下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物と下記の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される錯体の存在下で行われる

ことを特徴とする光学活性プロリン類縁体の製造方法によって解決される。

40

【0012】

又、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と ， - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記の一般式 [I] で表される化合物と下記の一般式 [I I] で表される化合物とで構成される

50

ことを特徴とする触媒によって解決される。

【0013】

特に、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物とで構成される錯体である

ことを特徴とする触媒によって解決される。

【0014】

又、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物と下記

の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される

ことを特徴とする触媒によって解決される。

【0015】

特に、前記の課題は、

- アミノ酸類縁体と , - 不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒であって、

下記的一般式 [I] で表される化合物と下記的一般式 [I I] で表される化合物と下記

の一般式 [I I I] で表される化合物とで構成される錯体である

ことを特徴とする触媒によって解決される。

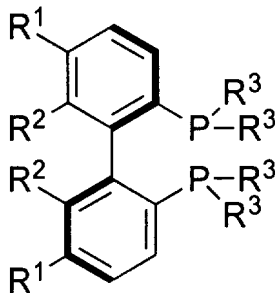
【0016】

上記発明において、前記 - アミノ酸類縁体は、好ましくは、下記的一般式 [I V] で表される化合物である。前記 , - 不飽和カルボニル化合物は、好ましくは、下記の一

般式 [V] で表される化合物である。

【0017】

一般式 [I]



[一般式 [I] 中、 R^1 , R^2 は、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基またはアラ

ルキル基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基は、ヘテロ原子を有する場合と、ヘ

テロ原子を有さない場合とが有る。) である。 R^1 と R^2 とは、O , N 又は S を介して繋

がって環を形成する場合が有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。

R^3 は、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 (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。全ての R^1 , R^2 , R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。

】

【0018】

一般式 [I I]

M X

[一般式 [I I] 中、M は、Cu 又は Ag である。X は陰イオンである。]

【0019】

10

20

30

40

50

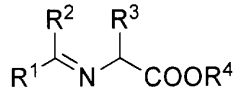
一般式 [I I I]

N Y

[一般式 [I I I] 中、N は、Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, Sr 又は Ba である。Y は H, OR, NR₂ 又は N(SiR₃)₂ (R = 炭化水素基) である。]

【 0 0 2 0 】

一般式 [I V]



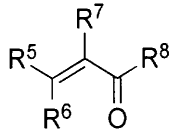
10

[一般式 [I V] 中、R¹ は、アルキル基、アリール基、アルケニル基またはアラルキル基 (アルキル基、アリール基、アルケニル基、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。R² は、H、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基は、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。R³ は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基 (アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基は、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。R⁴ は、アルキル基、アリール基、アルケニル基またはアラルキル基 (アルキル基、アリール基、アルケニル基、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。]

20

【 0 0 2 1 】

一般式 [V]



[一般式 [V] 中、R⁵, R⁶, R⁷ 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。R⁸ 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。R⁵ または R⁶ が R⁸CO の構造を有していてもよい。R⁸CO の代わりにシアノ基やスルホニル基でもよい。]

30

【 発明の効果 】

【 0 0 2 2 】

光学活性なプロリン類縁体が効率良く得られる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 3 】

本発明は光学活性なプロリン類縁体の製造方法である。特に、 α -アミノ酸類縁体と、 α,β -不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造する方法である。前記反応は、光学活性な下記一般式 [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が用いられて構成される物質 (例えば、錯体) の存在下で行われる。或いは、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下記一般式 [I I I] で表される化合物とが用いられて構成される物質 (例えば、錯体) の存在下で行われる。前記反応は、好ましくは、溶媒中で行なわれる。溶媒としては各種のものが用いられる。好ましい溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、トルエン、メチルtertブチルエーテル等が挙げられる。光学活性なプロリン類縁体の製造に用いられる α -アミノ酸類縁体 (基質) は、好ましくは、下記一般式 [I

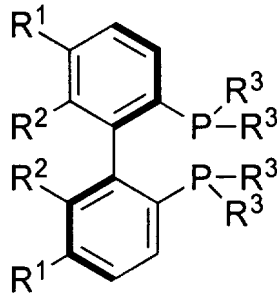
40

50

V]で表される化合物である。光学活性なプロリン類縁体の製造に用いられる、 α -不飽和カルボニル化合物(基質)は、好ましくは、下記一般式[V]で表される化合物である。

【0024】

一般式[I]



10

一般式[I]中、 R^1 、 R^2 は、ハロゲン(F、Cl、Br、I等)、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である。好ましいハロゲンはCl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。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。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(例えば、フェニル基やナフチル基)であって、アルキル基の部分の炭素数が1~10(特に、1~5)のものである。前記アルキル基やアラルキル基は、ヘテロ原子(例えば、O、N、S)を有する場合と、ヘテロ原子を有さない場合とが有る。 R^1 と R^2 とは、O、N又はSを介して、繋がる場合が有る。この場合、 R^1 と R^2 とによって環が構成される。 R^1 と R^2 とが繋がっている場合(環を構成する場合)は、好ましい。例えば、 R^1 と R^2 とによって、 $-W-(CH_m)_n-W-$ (但し、WはCH_m、O、S、又は置換基を有するN。m、nは1又は2。)が構成された場合は好ましい。 R^1 と R^2 とによって、 $-O-(CH_2)_n-O-$ (n=1、2)が構成された場合は特に好ましい。尚、 R^1 と R^2 とは繋がらない場合も有る。 R^1 と R^2 とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。全ての R^1 、 R^2 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。

20

30

一般式[I]中、 R^3 は、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基である。前記アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、置換基(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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4~14(例えば、フェニル基やナフチル基)であって、アルキル基の部分の炭素数が1~10(特に、1~5)のものである。特に好ましい R^3 は、パラ位と2箇所のメタ位に置換基を有するフェニル基である。中でも、パラ位にメトキシ基、2箇所のメタ位にtert-ブチル基を有するフェニル基は好ましい。全ての R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。

40

一般式[I]中、全ての R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一の場合と、異なる場合とが有る。

【0025】

一般式[II]

M X

一般式[II]中、Mは、Cu又はAgである。特に好ましくはAgである。

一般式[II]中、Xは陰イオンである。好ましくは、例えばClO₄、BF₄、PF₆

50

$6, NO_3, F, Cl, Br, I, SO_4R, OCOR, OR, NR_2$ 又は $N(SiR_3)_2$ である。前記 R は炭化水素基である。好ましい炭化水素基はアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基である。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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が 4 ~ 14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が 1 ~ 10（特に、1 ~ 5）のものである。前記アルキル基、アリール基またはアラルキル基は、F 原子を有する場合と、F 原子を有さない場合とがある。特に好ましい X は OR, NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ である。中でも $N(SiMe_3)_2$ は好ましい。

10

【0026】

一般式 [I I I]
 NY

一般式 [I I I] 中、N は、Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, Sr 又は Ba である。好ましくは K である。

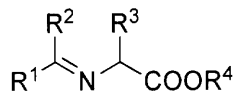
一般式 [I I I] 中、Y は、H, OR, NR_2 又は $N(SiR_3)_2$ である。好ましくは $N(SiR_3)_2$ である。前記 R は炭化水素基である。好ましい炭化水素基はアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基である。好ましいアルキル基は炭素数が 1 ~ 10 のものである。更に好ましいアルキル基は炭素数が 1 ~ 5 のものである。好ましいアルケニル基は炭素数が 2 ~ 10 のものである。更に好ましいアルケニル基は炭素数が 2 ~ 5 のものである。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が 4 ~ 14 のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフ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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が 4 ~ 14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が 1 ~ 10（特に、1 ~ 5）のものである。尚、特に好ましい Y は $N(SiMe_3)_2$ である。尚、N がアルカリ金属の場合、Y の個数は一つであるが、N がアルカリ土類金属の場合、Y の個数は二つである。

20

30

【0027】

一般式 [I V]



一般式 [I V] 中、 R^1 は、アルキル基、アリール基、アルケニル基、又はアラルキル基（アルキル基、アリール基、アルケニル基、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ある。）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。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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が 4 ~ 14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が 1 ~ 10（特に、1 ~ 5）のものである。特に好ましい R^1 はアルキル基である。

40

一般式 [I V] 中、 R^2 は、H、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリ

50

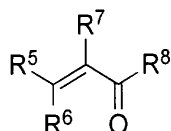
ール基（アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基は、置換基（好ましい置換基は、炭素数が1～10のアルキル基などの炭化水素基）を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）である。好ましいアルキル基は炭素数が1～10のものである。更に好ましいアルキル基は炭素数が1～5のものである。好ましいアルケニル基は炭素数が2～10のものである。更に好ましいアルケニル基は炭素数が2～5のものである。好ましいアリール基は、骨格部分の炭素数が4～14のアリール基である。骨格部分がフェニル基やナフチル基は更に好ましいアリール基である。骨格部分がフェニル基は特に好ましいアリール基である。アラルキル基（アリールアルキル基）は、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4～14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が1～10（特に、1～5）のものである。特に好ましいR²はH又はアルキル基である。中でもHが最も好ましい。

一般式[IV]中、R³は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアリール基（アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基は、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。）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。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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4～14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が1～10（特に、1～5）のものである。特に好ましいR³はアルキル基である。

一般式[IV]中、R⁴は、アルキル基、アリール基、アルケニル基、又はアラルキル基（アルキル基、アリール基、アルケニル基、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。）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。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、好ましくは、アリール基の部分の炭素数が4～14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が1～10（特に、1～5）のものである。特に好ましいR⁴はアルキル基である。

【0028】

一般式[V]



一般式[V]中、R⁵、R⁶、R⁷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

アリアル基である。アラルキル基（アリアルアルキル基）は、好ましくは、アリアル基の部分の炭素数が4～14（例えば、フェニル基やナフチル基）であって、アルキル基の部分の炭素数が1～10（特に、1～5）のものである。R⁵、R⁶、R⁷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。R⁵とR⁶とR⁷とは、同一の場合と、異なる場合とが有る。特に好ましいR⁵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R⁶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R⁷はH又はアルキル基である。中でもHは特に好ましい。

一般式[V]中、R⁸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）を有する場合と、置換基を有さない場合とが有る。）、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。好ましいR⁸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。例えば、tert-ブトキシ基は好ましい。

一般式[V]中、R⁵またはR⁶がR⁸COの構造を有していてもよい。R⁸COの代わりにシアノ基やスルホニル基（炭化水素基を有するスルホニル基）でもよい。

【0029】

本発明は触媒である。特に、光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒（不斉触媒）である。中でも、-アミノ酸類縁体と、-不飽和カルボニル化合物とを反応させて光学活性なプロリン類縁体を製造するに際して用いられる触媒（不斉触媒）である。この触媒は、上記一般式[I]と上記一般式[II]とが用いられて構成される。特に、上記一般式[I]と上記一般式[II]とによる錯体である。好ましくは上記一般式[III]で表される化合物が更に用いられて構成される。

【0030】

以下、具体的な実施例を挙げて本発明を説明する。但し、本発明は上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無い。

【0031】

[(2R,4S,5S)-2,4-ジメチル-5-フェニルピロリジン-2,4-ジカルボキシレート]の合成]

メチルアクリレート 銀トリフラート；東京化成社製

カリウムヘキサメチルジシラザン；Aldrich社製

(R)-DTBM-SEGPHOS；特開2000-16997号公報に準拠して合成
N-ベンジリデングリシンメチルエステル；Chun-Jiang Wang, Zhi-Yong Xue, Gang Liang and Zhou Lu. Chem Comm, 2009, 2905に準拠して合成

銀トリフラート(AgOTf：0.015 mmol, 3.9 mg)、カリウムヘキサメチルジシラザン(KHMDS：0.015 mmol, 3.0 mg)、(R)-DTBM-SEGPHOS(0.015 mmol, 18 mg)を、アルゴングローブボックス内において、アルミ箔により遮光した良く乾燥した試験管に取り、セプタムで栓をした。0.3 mLの無水ジエチルエーテルがシリンジを用いて反応容器に加えられた。得られた混合物は30分間室温で攪拌された。その後、N-ベンジリデングリシンメチルエステル(0.30 mmol, 53.2 mg)を0.2 mLの無水ジエチルエーテルに溶かしてシリンジで加えられた。そして、30分間室温で攪拌された。更に、メチルアクリレート(0.036 mmol, 32.4 μL)がシリンジで加えられ、氷浴中で24時間攪拌された。攪拌後、1 mLの含水テトラヒドロフラン溶液(テトラヒドロフラン：水 = 20 : 1)が加えられて反応は終了した。この後、反応混合物は中性シリカゲル・硫酸ナトリウム・セライトの混合物が載せられたガラスフィルタにより濾過が行われた。そして、残渣は、クロロホルム-メタノール混合液(メタノール：クロロホルム = 1 : 1)により、

10

20

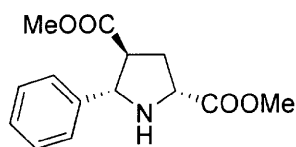
30

40

50

洗浄・抽出された。得られた溶液は集められて減圧留去された。残渣がシリカゲル薄層クロマトグラフィ（溶出液ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 混合溶液）にて精製された。そして、目的化合物（71.8mg，収率91%）が得られた。ジアステレオ比は粗生成物の¹H NMR分析で、光学純度はキラルカラムを装備した高速液体クロマトグラフィを用いて決定された。

(2*R*,4*S*,5*S*)-2,4-dimethyl-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate



収率91%，exo/endo = 99/1，98% ee (exo)

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H) 7.35–7.27 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s,

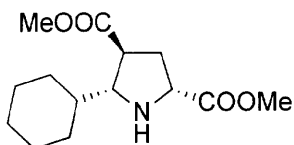
3H), 2.92 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H) 2.62 (br, 1H), 2.52 (td, *J* = 8.6, 13.6 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.6, 173.8, 155.6, 147.9, 141.1, 128.6, 127.8, 126.9, 66.7, 59.2, 52.3, 51.9, 35.2, 34.5; HPLC Chiral pak AS-H, *i*PrOH/hexane 10:90, flow rate 0.8 ml/min, 210nm, *t*_R = 14.7 min (2*R*,4*S*,5*S*)-isomer, 8.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-isomer.

10

【 0 0 3 2 】

上記実施例に準じて行われた。その結果が下記に示される。

(2*R*,4*S*,5*S*)-2,4-dimethyl-5-cyclohexylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate



収率 67%，exo/endo = >99/1，97% ee (exo)

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.81 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H),

2.32–2.24 (m, 2H), 2.11 (ddd, *J* = 13.6, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.75–1.61 (m, 4H), 1.40–0.95 (m, 6H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 173.8, 173.5, 80.7, 70.3, 53.2, 52.1, 46.3, 39.0, 35.2, 32.0, 31.6, 26.0, 25.4, 25.2; HPLC Chiral pak AS-H, *i*PrOH/hexane 1:99, flow rate 0.3 ml/min, 210nm, *t*_R = 31.4 min (2*R*,4*S*,5*S*)-isomer, 37.4 min (2*S*,4*R*,5*R*)-isomer.

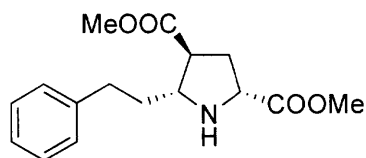
20

30

【 0 0 3 3 】

上記実施例に準じて行われた。その結果が下記に示される。

(2*R*,4*S*,5*S*)-2,4-Dimethyl-5-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate.



収率 70%，exo/endo = >99/1，92% ee (exo)

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.17 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.4Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (td, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H),

2.80 (td, *J* = 7.2, 6.9 Hz, 2H), 2.42 (td, *J* = 8.8, 13.5 Hz, 1H), 2.34–2.28 (m, 1H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 175.2, 174.0, 160.2, 152.9, 150.3, 133.4, 132.8, 130.2, 81.4, 70.2, 52.7, 51.3, 35.6, 33.0, 32.5, 30.1, 26.0, ; HPLC Chiral pak AS-H, *i*PrOH/hexane 1:99, flow rate 0.3 ml/min, 210nm, *t*_R = 29.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-isomer, 34.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-isomer.

40

フロントページの続き

【要約の続き】

【選択図】なし