

(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2014-114284

(P2014-114284A)

(43) 公開日 平成26年6月26日(2014.6.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/40 (2006.01)	C07D 207/40 C S P	4C063
C07D 207/408 (2006.01)	C07D 207/408	4C069
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 405/06	4H006
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H039
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00 B	

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2013-241962 (P2013-241962)
 (22) 出願日 平成25年11月22日 (2013.11.22)
 (31) 優先権主張番号 201210520729.2
 (32) 優先日 平成24年12月6日 (2012.12.6)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 000230593
 日本化学工業株式会社
 東京都江東区亀戸9丁目11番1号
 (71) 出願人 507190994
 上海交通大学
 中華人民共和国上海市閔行区東川路800号
 (74) 代理人 100076532
 弁理士 羽鳥 修
 (74) 代理人 100101292
 弁理士 松嶋 善之
 (72) 発明者 張 万斌
 中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

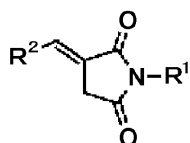
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C-3位置換キラルコハク酸イミド及びその製造方法

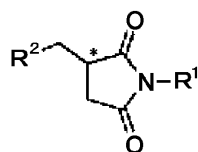
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】条件が温和で、かつ操作が簡易であり、良好な収率及び効率を達成可能であり、より良い適用効果を有しているC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法の提供。

【解決手段】溶媒中、水素雰囲気下で、イリジウムキラル触媒によって触媒し、下記一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドが不斉水素化反応を生じることにより、下記一般式(2)で表されるC-3位置換キラルコハク酸イミドに変換する。



(1)



(2)

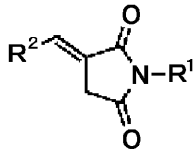
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

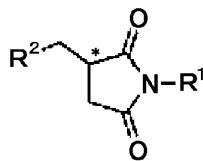
【請求項 1】

C - 3 位置換キラルコハク酸イミドの製造方法において、
 該 C - 3 位置換キラルコハク酸イミドは下記一般式 (2) で表され、
 該 C - 3 位置換キラルコハク酸イミドの製造方法は、水素雰囲気下における溶媒中、イリジウムキラル触媒によって触媒し、下記一般式 (1) で表される 3 - アルケニレン基置換コハク酸イミドが不斉水素化反応を生じることにより、下記一般式 (2) で表される C - 3 位置換キラルコハク酸イミドに変換することを特徴とする C - 3 位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【化 1】



(1)



(2)

(式中、R¹ はヒドロキシ基、置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、R² は置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。* はキラル中心である。)

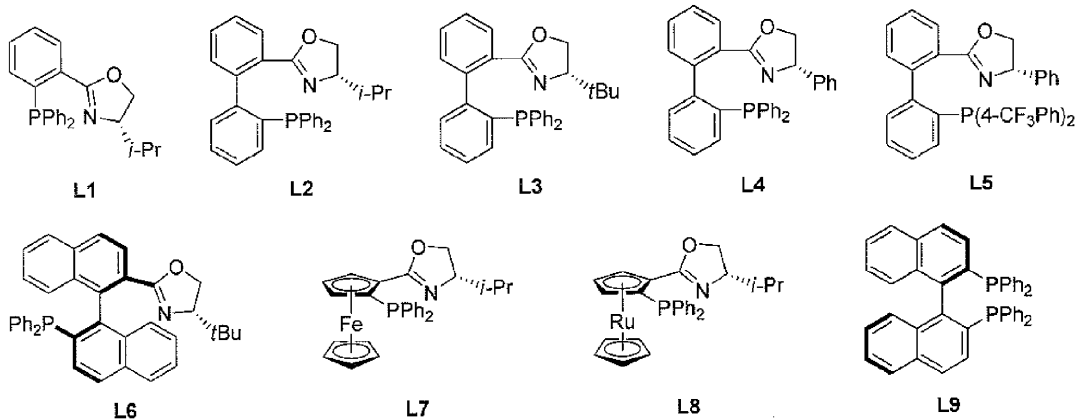
【請求項 2】

前記イリジウムキラル触媒は、イリジウム、シクロオクタジエン、及びキラル配位子からなる錯体とアニオンとによって形成されるイオン化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の C - 3 位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【請求項 3】

前記キラル配位子は、L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8 及び L 9 の中から選ばれるいずれか 1 種であり、L 1 ~ L 9 の構造式は下記に示す通りであることを特徴とする請求項 2 に記載の C - 3 位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【化 2】



40

【請求項 4】

前記アニオンは、塩素イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン及びテトラキス (3 , 5 -

50

ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ホウ酸イオンの中から選ばれる1種であることを特徴とする請求項2又は3に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【請求項5】

前記溶媒は、非極性溶媒、極性溶媒、またはプロトン性溶媒であることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【請求項6】

前記溶媒は、トルエン、ベンゾトリフルオリド、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン及びメタノールの中から選ばれるいずれか1種以上であることを特徴とする請求項1乃至5のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

10

【請求項7】

R¹は、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、n-ブチル基及びヒドロキシ基の中から選ばれるいずれか1種を表し、

R²は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、o-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基、4-ピペロニル基、o-フルオロフェニル基、m-フルオロフェニル基、p-フルオロフェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-プロモフェニル基、m-プロモフェニル基、p-プロモフェニル基、o-ニトロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-ニトロフェニル基、-ナフチル基、-ナフチル基及び-フリル基の中から選ばれるいずれか1種を表すことを特徴とする請求項1乃至6のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

20

【請求項8】

前記水素雰囲気の水素雰囲気圧力は1~100barであることを特徴とする請求項1乃至7のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【請求項9】

前記イリジウムキラル触媒と前記一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドとのモル比は1:20~1:10000であることを特徴とする請求項1乃至8のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

30

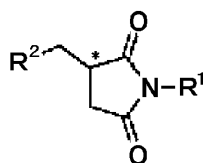
【請求項10】

反応温度は-10~40であり、反応時間は5分~72時間であることを特徴とする請求項1乃至9のいずれか1項に記載のC-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法。

【請求項11】

下記一般式(2)で表される化合物であるC-3位置換キラルコハク酸イミド。

【化3】



(2)

40

(式中、R¹はヒドロキシ基、置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表し、R²は置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表す。*はキラル中心である。)

50

【請求項 1 2】

R¹ は、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、n-ブチル基及びヒドロキシ基の中から選ばれるいずれか 1 種を表し、

R² は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、o-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基、4-ピペロニル基、o-フルオロフェニル基、m-フルオロフェニル基、p-フルオロフェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-プロモフェニル基、m-プロモフェニル基、p-プロモフェニル基、o-ニトロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-ニトロフェニル基、-ナフチル基、-ナフチル基及び-フリル基の中から選ばれるいずれか 1 種を表すことを特徴とする請求項 1 1 に記載の C-3 位置換キラルコハク酸イミド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学工業技術分野における製造方法及びその生成物に関する。具体的には、C-3 位置換キラルコハク酸イミド及びその製造方法である。ここで、製造方法は、3-アルケニレン基置換コハク酸イミドを、イリジウム触媒を用いて不斉水素化する反応方法である。

【背景技術】

【0002】

コハク酸イミド及びその類似物は、官能基の多様性のため、さらなる修飾誘導が容易であり、化学者らから幅広く注目されている。C-3 位にキラル炭素立体中心を有するコハク酸イミド誘導体は、非ペプチド系のニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニスト M LA、抗痙攣鎮痙薬であるプレガバリン、抗 HIV、HSV 活性のリグナン類似体等々の多くの生物活性化合物及び天然産物の重要な構成単位であるため、コハク酸イミド及びその類似体は、既に出発原料または合成中間体として、ある種の薬物及び天然産物の合成に用いられている。

【0003】

先行技術文献の検索を行ったところ、C-3 位キラルコハク酸イミド誘導体のキラル合成に関する報告は少ないことが分かった。Nigel S. Simpkins らは非特許文献 1 に「A Novel Asymmetric Route to Succinimides and Derived Compounds: Synthesis of the Lignan Lactone (+)-Hinokinin」(コハク酸イミド及びその誘導体を合成する効果的なルート: リグナンラクトン(+)-ヒノキニンの合成)を公表した。該文献では、リチウム化アルキル化反応を通じ、キラルアルカリ spartiene を用いてキラル誘導して C-3 位三置換キラルコハク酸イミド誘導体が得られることが初めて報告された。Tamio Hayashi らは非特許文献 2 に「Rhodium-Catalyzed Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Stereocenters: Ligand-Dependent Regiocontrol in the 1,4-Addition to Substituted Maleimides」(全炭素立体中心のロジウム触媒不斉構築: 配位子制御されるマレイミドの 1,4-付加反応)を公表した。該文献では、配位子制御領域において選択的にロジウム触媒する不斉 1,4-付加反応により、C3-アリール基置換キラルコハク酸イミド誘導体の不斉合成を実現する例が報告された。しかしながら、他の C3-置換コハク酸イミド誘導体のキラル合成に関する報告は少なく、不斉触媒水素化によりこのような化合物を得る方法に関して更に報告されたことがない。

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】「Chemical Communications」(ケミカル・コミュニケーションズ)2004年第12巻1392-1393頁

【非特許文献2】「Journal of the American Chemical Society」(米国化学会誌)2006年第128巻5628-5629頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

10

本発明は、従来技術に存在する上記の不十分な点に着眼し、C-3位置換キラルコハク酸イミド及びその製造方法を提供する。言い換えると、本発明は、3-アルケニレン基置換コハク酸イミドをイリジウム触媒で不斉水素化する反応方法及びその反応生成物を提供し、該反応方法は、初めてイリジウム触媒で不斉水素化する方法によりC-3位置換キラルコハク酸イミド系化合物を製造した。本発明の製造方法は、条件が温和で、かつ操作が簡易であり、良好な収率及び効率を達成可能であり、より良い適用効果を有している。また、本発明に基づいて得られたC-3位置換キラルコハク酸イミドは、薬物及び天然産物の出発原料または合成中間体として非常に有用である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

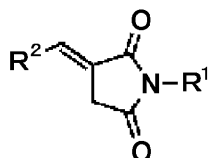
本発明は、下記のような技術手段により実現される。

本発明は、C-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法に関し、該C-3位置換キラルコハク酸イミドは下記一般式(2)で表され、該C-3位置換キラルコハク酸イミドの製造方法は、水素雰囲気下、溶媒中で、イリジウムキラル触媒によって触媒し、一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドが不斉水素化反応を生じることにより、一般式(2)で表されるC-3位置換キラルコハク酸イミドに変換することを特徴とする。

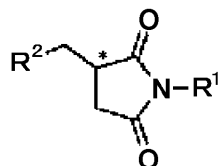
【0007】

【化1】

30



(1)



(2)

40

【0008】

(式中、R¹はヒドロキシ基、置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表し、R²は置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表す。*はキラル中心である。)

【0009】

本発明の製造方法において、イリジウムキラル触媒は、イリジウム、シクロオクタジエン、及びキラル配位子からなる錯体とアニオンとによって形成されるイオン化合物であることが好ましい。以下においては、該イリジウムキラル触媒を「L・Ir(COD)・X

50

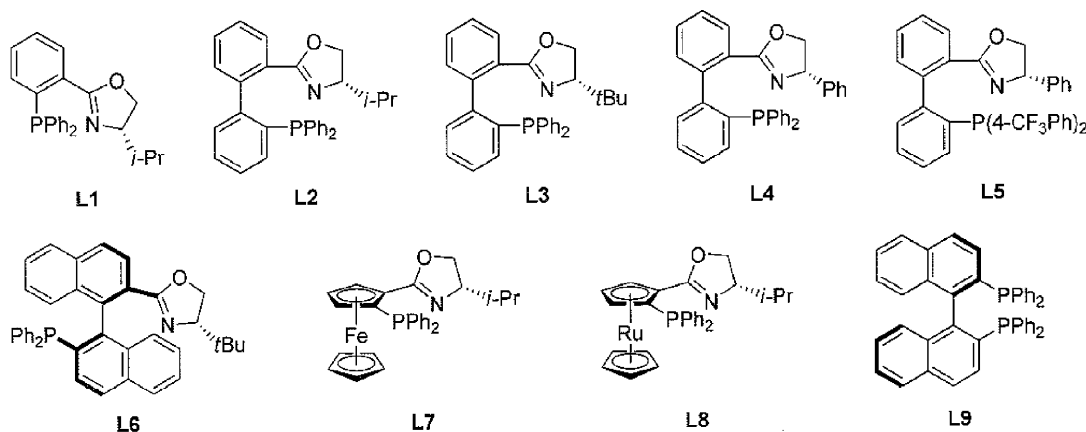
」と表し、ここで、Irはイリジウムを表し、CODはシクロオクタジエンを表し、Lはキラル配位子を表し、Xはアニオンを表す。

【0010】

本発明において、キラル配位子Lは、L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9の中から選ばれるいずれか1種であることが好ましい。ここで、L1は中心キラルPN配位子であり、L2～L5は軸不安定性PN配位子であり、L6は軸キラルPN配位子であり、L7～L8は面キラルPN配位子であり、L9は軸キラルPP配位子であり、それらの構造式は下記に示す通りである。

【0011】

【化2】



10

20

【0012】

また、本発明において、アニオンXは、塩素イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、及びテトラキス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ホウ酸イオン(BAr_Fとする)の中から選ばれる1種であることが好ましい。

【0013】

本発明において、前記溶媒は、非極性溶媒、極性溶媒またはプロトン性溶媒であることが好ましく、具体的には、トルエン、ベンゾトリフルオリド、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及びメタノールの中から選ばれるいずれか1種以上であることが好ましい。

30

【0014】

本発明の製造方法に関しては、一般式(1)及び一般式(2)において、R¹は、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、n-ブチル基及びヒドロキシ基の中から選ばれるいずれか1種を表すことが好ましく、また、R²は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、o-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基、4-ピペロニル基、o-フルオロフェニル基、m-フルオロフェニル基、p-フルオロフェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-プロモフェニル基、m-プロモフェニル基、p-プロモフェニル基、o-ニトロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-ニトロフェニル基、-ナフチル基、-ナフチル基及び-フリル基の中から選ばれるいずれか1種を表すことが好ましい。

40

【0015】

また、本発明の製造方法において、水素雰囲気の水素雰囲気圧力は1～100barであることが好ましい。

【0016】

また、本発明の製造方法において、反応温度は-10～40であり、反応時間は5

50

分～72時間であることが好ましい。

【0017】

また、本発明の製造方法において、使用されるイリジウムキラル触媒と一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドとのモル比は、1:20～1:10000であることが好ましい。

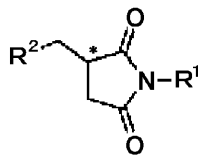
【0018】

本発明は更に、C-3位置換キラルコハク酸イミドに関し、該C-3位置換キラルコハク酸は下記一般式(2)で表される化合物であることを特徴とすることが好ましい。

【0019】

【化3】

10



(2)

【0020】

(式中、R¹はヒドロキシ基、置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1～8のアルキル基を表し、R²は置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1～8のアルキル基を表す。*はキラル中心である。)

20

【発明の効果】

【0021】

本発明の製造方法に基づいて、一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドを基質とし、イリジウムキラル触媒によって不斉触媒水素化して、一般式(2)で表されるC-3位置換キラルコハク酸イミドが得られる。本発明の製造方法は、条件が温和で、かつ操作が簡易であるとともに、良好な収率及び効率を達成可能であり、より良い適用効果を有している。また、本発明に基づいて得られた一般式(2)で表されるC-3位置換キラルコハク酸イミドは、薬物及び天然産物の出発原料または合成中間体として非常に有用である。

30

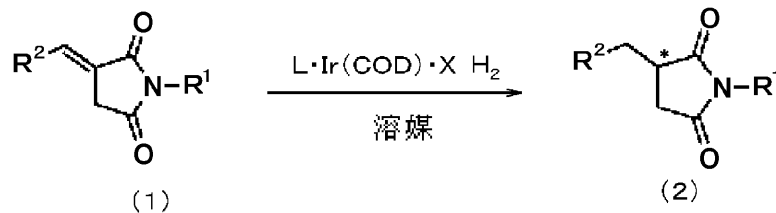
【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の製造方法は、以下の反応式で表すことができる。

【0023】

【化4】



40

【0024】

ここで、一般式(1)は本発明の基質である3-アルケニレン基置換コハク酸イミドを表し、一般式(2)は本発明の反応生成物であるC-3位置換キラルコハク酸イミドを表

50

す。

【0025】

上記の反応式から、本発明の製造方法において、一般式(1)及び一般式(2)における R^1 及び R^2 に変化が生じないことが分かる。

【0026】

一般式(1)及び一般式(2)において、 R^1 はヒドロキシ基、置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表し、 R^2 は置換基を有していても有していなくてもよいアリール基、または置換基を有していても有していなくてもよい炭素原子数1~8のアルキル基を表す。

10

ここで、 R^1 及び R^2 で表されるアルキル基が有していてもよい置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素原子数6~12のアリール基等が挙げられる。該アリール基は、更に炭素原子数1~8のアルキル基又は炭素原子数1~8のアルコキシ基によって置換されていてもよい。

具体的には、 R^1 及び R^2 で表される置換基を有していても有していなくてもよいアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などのアルキル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシ基置換基を有するアルキル基、クロロメチル基、クロロエチル基などのハロゲン化アルキル基、ベンジル基等のフェニル基で置換されたアルキル基等が挙げられる。

20

また、 R^1 及び R^2 で表されるアリール基が有していてもよい置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1~8のアルキル基、炭素原子数1~8のアルコキシ基等が挙げられる。

R^1 及び R^2 で表される置換基を有していても有していなくてもよいアリール基としては、具体的には、フェニル基、ヒドロキシ基置換フェニル基、アルキル基置換フェニル基、アルコキシ基置換フェニル基、ハロゲン化フェニル基などが挙げられる。

ここでアリール基が置換基を有している場合、置換基が互いに結合して環を形成してもよい。

【0027】

30

ここで、 R^1 は、フェニル基(以下Phとする)、ベンジル基(以下Bnとする)、フェネチル基、メチル基、エチル基(以下Etとする)、イソプロピル基(以下iPrとする)、*n*-プロピル基(以下nPrとする)、イソブチル基、*n*-ブチル基(以下nBuとする)、ヒドロキシ基、*m*-トリル基(*m*-CH₃C₆H₄-)、*p*-トリル基(*p*-CH₃C₆H₄-)、*m*-メトキシフェニル基(*m*-CH₃OC₆H₄-)、*p*-メトキシフェニル基(*p*-CH₃OC₆H₄-)、4-ピペロニル基(4-piperonyl)、*m*-フルオロフェニル基(*m*-FC₆H₄-)、*p*-フルオロフェニル基(*p*-FC₆H₄-)、*m*-クロロフェニル基(*m*-ClC₆H₄-)、*p*-クロロフェニル基(*p*-ClC₆H₄-)、*m*-ブromoフェニル基(*m*-BrC₆H₄-)、*p*-ブromoフェニル基(*p*-BrC₆H₄-)、*m*-ニトロフェニル基(*m*-O₂NC₆H₄-)、*p*-ニトロフェニル基(*p*-O₂NC₆H₄-)及び-ナフチル基の中から選ばれるいずれか1種を表すことが好ましく、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、*n*-ブチル基及びヒドロキシ基の中から選ばれるいずれか1種を表すことが更に好ましい。

40

【0028】

R^2 は、メチル基、エチル基(以下Etとする)、*n*-プロピル基(以下nPrとする)、イソプロピル基(以下iPrとする)、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基(以下tBuとする)、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、シクロヘキシル基(Cyclohexyl)、フェニル基(C₆H₄-)、*o*-トリル基(*o*-CH₃C₆H₄-)、*m*-トリル基(*m*-CH₃C₆H₄-)、*p*-トリル基(*p*-C

50

H₃C₆H₄-)、o-メトキシフェニル基(o-CH₃OC₆H₄-)、m-メトキシフェニル基(m-CH₃OC₆H₄-)、p-メトキシフェニル基(p-CH₃OC₆H₄-)、4-ピペロニル基(4-piperonyl)、o-フルオロフェニル基(o-FC₆H₄-)、m-フルオロフェニル基(m-FC₆H₄-)、p-フルオロフェニル基(p-FC₆H₄-)、o-クロロフェニル基(o-ClC₆H₄-)、m-クロロフェニル基(m-ClC₆H₄-)、p-クロロフェニル基(p-ClC₆H₄-)、o-ブロモフェニル基(o-BrC₆H₄-)、m-ブロモフェニル基(m-BrC₆H₄-)、p-ブロモフェニル基(p-BrC₆H₄-)、o-ニトロフェニル基(o-O₂NC₆H₄-)、m-ニトロフェニル基(m-O₂NC₆H₄-)、p-ニトロフェニル基(p-O₂NC₆H₄-)、-ナフチル基(-Naphthyl-)、-ナフチル基(-Naphthyl-)及び-フリル基(-furyl-)の中から選ばれるいずれか1種を表すことが好ましい。

【0029】

本発明の製造方法で使用される溶媒は特に制限はないが、基質を溶解し、かつ本発明の製造方法の反応条件下で反応が生じさえしなければよい。本発明の製造方法で使用される溶媒として、具体的には、非極性溶媒、極性溶媒またはプロトン性溶媒であってもよく、トルエン、ベンゾトリフルオリド、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及びメタノールの中から選ばれる溶媒であることが好ましい。これらの溶媒は、単独で使用してもよく、2種以上を混合して使用してもよい。触媒効果の観点から考えると、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、トルエンなどの弱極性溶媒であることがより好ましい。

【0030】

本発明の製造方法において、反応中に使用されるイリジウムキラル触媒と一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドとのモル比は好ましくは1:20~1:10000であり、反応効率から考えると、該モル比は1:50~1:5000であることが更に好ましく、1:50~1:2000であることがより好ましく、1:50~1:1000であることが一層好ましく、1:50~1:500であることが更に一層好ましく、1:100~1:200であることが特に好ましい。

【0031】

本発明の製造方法において、水素雰囲気の水素雰囲気圧力は好ましくは1~100bar(0.1~10.0MPa)であり、反応効率の観点から考えると、水素雰囲気の水素雰囲気圧力は5~70bar(0.5~7.0MPa)であることが更に好ましく、10~50bar(1.0~5.0MPa)であることがより好ましく、15~45bar(1.5~4.5MPa)であることが一層好ましく、20~40bar(2.0~4.0MPa)であることが更に一層好ましく、25~35bar(2.5~3.5MPa)であることが特に好ましい。

【0032】

本発明の製造方法において、反応温度は好ましくは-10~40であり、反応効率の観点から考えると、反応温度は0~30であることが更に好ましく、5~30であることがより好ましく、10~30であることが一層好ましく、20~30であることが更に一層好ましい。

【0033】

また、本発明の製造方法において、反応時間は好ましくは5分~72時間であり、反応率の観点から考えると、反応時間は10分~60時間であることが更に好ましく、1時間~48時間であることがより好ましく、6時間~36時間であることが一層好ましく、12時間~24時間であることが更に一層好ましい。

【0034】

本発明の製造方法の好ましい手順は以下の通りである。まず、イリジウムキラル触媒と一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドとを、前記のモル比で溶媒に溶かし、得られた溶液をオートクレーブ等の密閉耐圧容器に入れる。次いで該容器を

10

20

30

40

50

密閉し、容器内の雰囲気の水素で置換した後、容器内の圧力を前記の範囲に維持するとともに温度を前記の範囲に維持して、一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミドを不斉水素化反応させる。

【0035】

前記の一般式(2)で表される本発明のC-3位置換キラルコハク酸イミドの用途の具体的な例としては、抗HIV薬、抗HSV薬用の薬物を製造するための中間体が挙げられる。この薬物の例としては、ジベンジルブタンジオール系リグナン等が挙げられる。

【実施例】

【0036】

以下では本発明の実施例について詳細に説明し、本実施例は、本発明の技術手段を前提として実施し、詳細な実施形態及び具体的な操作プロセスを提供しているが、本発明の保護範囲は以下の実施例に限定されるものではない。

【0037】

以下の実施例において、一般式(1)で表される3-アルケニレン基置換コハク酸イミド(即ち、基質)はそれぞれ、1a、1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h、1i、1j、1k、1l、1m、1n、1o、1p、1q、1r、1s、1t、1u、1v、1w、1x、及び1yで表され、かつ、これらの基質をイリジウム触媒不斉水素化することにより得られる対応する反応生成物(即ち一般式(2)で表されるC-3位置換キラルコハク酸イミド)はそれぞれ、2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2l、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s、2t、2u、2v、2w、2x、及び2yで表される。本発明の実施例において、これら生成物2a~2yの状態を表すのに用いられる「固体」または「液体」とは、常温常圧の条件下での状態を指す。

【0038】

また、以下の実施例において、収率は以下の計算式に基づいて算出して得られた数値である。

【0039】

【数1】

$$\text{収率}\% = \frac{\text{(分離して得られた実際の生成物の質量)}}{\text{理論的に得られるべき生成物の質量}} \times 100\%$$

【0040】

また、理論的に、鏡像体過剰率(以下「ee値」とする)は以下の計算式によって算出して得られた数値である。

$$\text{鏡像体過剰率}\% = ([S] - [R]) \div ([R] + [S]) \times 100\%$$

ここで、[S]はメジャー鏡像体の生成物の量(任意単位)であり、[R]はマイナー鏡像体の生成物の量(任意単位)である。

【0041】

以下の実施例において、鏡像体過剰率(即ち、ee値)はHPLC(キラルカラム)によって測定した。HPLC分析を行うのに用いた機器は島津社のLC-201であり、具体的な操作条件は以下の通りである。日本ダイセル社製のDAICEL CHIRALPAK AD-H、DAICEL CHIRALCEL OD-HまたはDAICEL CHIRALPAK AS-Hキラルカラムを使用し、移動相が(n-ヘキサン/イソプロパノール=90/10~95/5)であり、移動相の流速が0.5mL/minであり、測定波長が210nmである。

また、以下の実施例において、合成後の各生成物に対していずれもNMR分析及び高分解能マススペクトル分析を行ったが、同一の生成物に対しては、便宜上、最初に現れたときのみ具体的に記載し、それ以降の記載は省略した。

【0042】

本発明の実施例において、NMR分析を行うのに用いた機器は、Varian社のMERCUY plus - 400 (400 MHz, ^1H ; 100 MHz, ^{13}C) spectrometerである。高分解能マススペクトル分析を行うのに用いた機器は、米国Waters社のQ-TOF Premierである。旋光度分析に用いられる機器は、米国ルドルフ社の高精度旋光計AUTOPOL VIであり、50 mmの長いチューブ内で589 nmの光を用いて測定した。

【0043】

〔実施例1〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、20 下で5分間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が99%であった。

10

【0044】

2a : 白色固体、融点90.7 ~ 91.5 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.35 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.90 (dd, $J = 13.2, 7.6$, 1H), 2.69 (dd, $J = 18.4, 9.0$, 1H), 2.44 (dd, $J = 18.4, 4.8$, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.2, 176.2, 137.1, 135.9, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.2, 42.6, 41.4, 36.5, 33.3。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 理論計算値280.1338; 実測値280.1339。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. $t_{R1} = 23.6$ min (主ピーク), $t_{R2} = 25.2$ min (次ピーク)]; ee = 99%, $[\alpha]_D^{20} = -74.6$ ($c = 0.40$, CHCl_3)。

20

30

【0045】

〔実施例2〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}1 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (19.2 mg, 0.0125 mmol) と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を15 barに維持し、0 下で48時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が99%で、ee値が90%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マススペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

40

【0046】

〔実施例3〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

50

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 3 · I r (C O D) · B A r F) (0 . 4 1 m g , 0 . 0 0 0 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を50 b a r に維持し、40 °C 下で72時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が35%で、e e 値が74%であった。

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 4 7 】

〔実施例 4〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 4 · I r (C O D) · B A r F) (4 . 1 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (3 . 4 6 g , 1 2 . 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を25 b a r に維持し、30 °C 下で48時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が85%で、e e 値が79%であった。

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 4 8 】

〔実施例 5〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 5 · I r (C O D) · B A r F) (2 . 2 m g , 0 . 0 0 1 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (3 . 4 6 g , 1 2 . 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を70 b a r に維持し、- 1 0 °C 下で72時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が22%で、e e 値が19%であった。

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 4 9 】

〔実施例 6〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 6 · I r (C O D) · B A r F) (8 . 6 m g , 0 . 0 0 5 0 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を40 b a r に維持し、10 °C 下で48時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が13%で、e e 値が5%であった。

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

〔実施例 7〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 7 · I r (C O D) · B A r F) (4 . 1 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 3 0 b a r に維持し、15 下で 1 2 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 8 7 % で、e e 値が 3 1 % であった。

10

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 5 1 】

〔実施例 8〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 8 · I r (C O D) · B A r F) (4 . 2 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 3 5 b a r に維持し、5 下で 6 0 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 9 3 % で、e e 値が 5 4 % であった。

20

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 5 2 】

〔実施例 9〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 9 · I r (C O D) · B A r F) (8 . 7 m g , 0 . 0 0 5 0 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 4 5 b a r に維持し、25 下で 1 0 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 2 7 % で、e e 値が 3 8 % であった。

30

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【 0 0 5 3 】

〔実施例 10〕

2 a (R ¹ = B n , R ² = P h) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 2 · I r (C O D) · P F ₆) (2 . 2 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 a (R ¹ = B n , R ² = P h) (6 9 . 3 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 2 0 b a r に維持し、20 下で 2 4 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン / 酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 1 3 % で、e e 値が 5 1 % であった。

40

¹ H N M R、¹³ C N M R、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成

50

物を確認した。

【0054】

〔実施例11〕

2a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot Cl$) (2.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、25 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が6%で、ee値が2%であった。

1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0055】

〔実施例12〕

2a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot BARF$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した $ClCH_2CH_2Cl$ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、20 下で1時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0056】

〔実施例13〕

2a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot BARF$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した $PhCH_3$ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、23 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が52%で、ee値が84%であった。

1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0057】

〔実施例14〕

2a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot BARF$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した $PhCF_3$ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、22 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が89%で、ee値が87%

であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0058】

〔実施例15〕

2a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した MeOH (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、21 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が6%で、ee値が3%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0059】

〔実施例16〕

2a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した Et₂O (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、19 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が12%で、ee値が2%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0060】

〔実施例17〕

2a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した THF (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、16 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が2%で、ee値が10%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0061】

〔実施例18〕

2a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CHCl₃ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、16 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し

、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 62% で、 e_e 値が 98% であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0062】

〔実施例 19〕

2 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BArf}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (1 mL) と PhCH_3 (1 mL) との混合溶媒に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、16 下で 12 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 100% で、 e_e 値が 98% であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0063】

〔実施例 20〕

2 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BArf}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 1 bar に維持し、40 下で 6 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 100% で、 e_e 値が 96% であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0064】

〔実施例 21〕

2 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BArf}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 5 bar に維持し、30 下で 1 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 a が得られ、収率が 100% で、 e_e 値が 98% であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0065】

〔実施例 22〕

2 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BArf}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートク

レーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を10 barに維持し、10 下で1時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0066】

〔実施例23〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol)と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol)とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を50 barに維持し、30 下で10分間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0067】

〔実施例24〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol)と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (69.3 mg, 0.25 mmol)とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を100 barに維持し、-10 下で36時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が95%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0068】

〔実施例25〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol)と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (138.6 mg, 0.50 mmol)とを乾燥した CH_2Cl_2 (3 mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、29 下で1時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0069】

〔実施例26〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$)

10

20

30

40

50

(4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (346.6 mg, 1.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (6 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、27 °Cで1時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0070】

〔実施例27〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BAr}_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (693.3 mg, 2.50 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (12 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、28 °Cで1.5時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0071】

〔実施例28〕

2a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BAr}_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1a ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$) (1.39 g, 5.00 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (20 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、28 °Cで24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2aが得られ、収率が100%で、ee値が98%であった。

^1H NMR、 ^{13}C NMR、及び高分解能マスペクトル分析の結果に基づいて生成物を確認した。

【0072】

〔実施例29〕

2b ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ph}$) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BAr}_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1b ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ph}$) (65.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を15 barに維持し、0 °Cで6時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2bが得られ、収率が100%で、ee値が96%であった。

【0073】

2b: 白色固体、融点 130.3 ~ 131.2 °C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (t, $J = 7.8$, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 6.4$, 1H), 7.22 (d,

10

20

30

40

50

$J = 7.2, 2H$), 7.17 (d, $J = 7.2, 2H$), $3.36 - 3.29$ (m, $1H$), 3.25 (dd, $J = 13.6, 4.4, 1H$), 3.08 (dd, $J = 13.6, 8.0, 1H$), 2.88 (dd, $J = 18.4, 8.8, 1H$), 2.65 (dd, $J = 18.4, 4.8, 1H$);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $178.5, 175.4, 136.9, 132.1, 129.4, 129.4, 129.1, 128.8, 127.5, 126.7, 41.5, 36.8, 33.5$ 。

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier): $C_{17}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺ 理論計算値 266.1181 ; 実測値 266.1178 。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. $t_{R1} = 49.5$ min (次ピーク), $t_{R2} = 54.9$ min (主ピーク)]; ee = 96%, $[\alpha]_D^{20} = -113.2$ (c = 0.30, $CHCl_3$)。 10

【0074】

〔実施例30〕

2c ($R^1 = nBu, R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot BAr_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1c ($R^1 = nBu, R^2 = Ph$) (60.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、 20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2c が得られ、収率が 100% で、ee 値が 98% であった。 20

【0075】

2c: 無色液体。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $7.33 - 7.20$ (m, $3H$), 7.15 (d, $J = 6.7, 2H$), 3.44 (t, $J = 7.6, 2H$), 3.18 (dd, $J = 13.4, 4.0, 1H$), 3.10 (ddd, $J = 13.4, 8.9, 4.4, 1H$), 2.89 (dd, $J = 13.4, 8.3, 1H$), 2.66 (dd, $J = 18.5, 8.9, 1H$), 2.42 (dd, $J = 18.5, 4.4, 1H$), $1.52 - 1.42$ (m, $2H$), $1.28 - 1.16$ (m, $2H$), 0.89 (t, $J = 7.2, 3H$); 30

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $179.5, 176.6, 137.2, 129.3, 129.0, 127.3, 41.3, 38.8, 36.7, 33.3, 29.9, 20.2, 13.8$ 。

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier): $C_{15}H_{20}NO_2$ (M+H)⁺ 理論計算値 246.1494 ; 実測値 246.1490 。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. $t_{R1} = 15.6$ min (主ピーク), $t_{R2} = 16.5$ min (次ピーク)]; ee = 98%, $[\alpha]_D^{20} = -63.9$ (c = 0.35, $CHCl_3$)。 40

【0076】

〔実施例31〕

2d ($R^1 = CH_2CH_2Ph, R^2 = Ph$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($L2 \cdot Ir(COD) \cdot BAr_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1d ($R^1 = CH_2CH_2Ph, R^2 = Ph$) (72.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、 20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっ 50

くりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 d が得られ、収率が 100% で、*e e* 値が 95% であった。

2 d : 白色固体、融点 61.5 ~ 62.0 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.13 (m, 10H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 13.6, 4.4, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 3H), 2.62 (dd, *J* = 18.4, 9.0, 1H), 2.38 (dd, *J* = 18.4, 4.4, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 179.2, 176.3, 138.0, 137.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 127.3, 126.9, 41.4, 40.0, 36.7, 33.7, 33.4。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): C₁₇H₁₆NO₂ (M + H)⁺ 理論計算値 294.1494; 実測値 294.1496。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. *t*_{R1} = 25.1 min (主ピーク), *t*_{R2} = 27.7 min (次ピーク)]; *e e* = 95%, [*α*]_D²⁰ = -71.9 (c = 0.40, CHCl₃)。

【0077】

〔実施例 32〕

2 e (R¹ = Bn, R² = 3-Me-C₆H₄) の製造
室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BARF) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 e (R¹ = Bn, R² = 3-Me-C₆H₄) (72.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で 24 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 e が得られ、収率が 100% で、*e e* 値が 98% であった。

【0078】

2 e : 白色固体、融点 69.8 ~ 70.9 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.26 (m, 5H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 18.4, 4.8 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 179.2, 176.3, 138.7, 137.1, 135.9, 130.1, 128.9, 128.1, 128.0, 126.3, 42.5, 36.4, 33.4, 21.6。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): C₁₉H₂₀NO₂ (M + H)⁺ 理論計算値 294.1494; 実測値 294.1488。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL/min. *t*_{R1} = 22.9 min (主ピーク), *t*_{R2} = 24.8 min (次ピーク)]; *e e* = 98%, [*α*]_D²⁰ = -74.4 (c = 0.40, CHCl₃)。

【0079】

〔実施例 33〕

2 f (R¹ = Bn, R² = 4-Me-C₆H₄) の製造
室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BARF) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 f (R¹ = Bn, R² = 4-Me-C₆H

4) (72.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 °C 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 f が得られ、収率が 100% で、ee 値が 99% であった。

【0080】

2 f : 白色固体、融点 91.8 ~ 92.7 °C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.33 - 7.26 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 18.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 18.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.3, 176.3, 136.8, 135.9, 133.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.1, 42.6, 41.4, 36.0, 33.3, 21.2。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (M+H)⁺ 理論計算値 294.1494; 実測値 294.1488。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AS-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. $t_{R1} = 35.4$ min (主ピーク), $t_{R2} = 40.6$ min (次ピーク)]; ee = 99%, $[\alpha]_D^{20} = -77.9$ (c = 0.20, CHCl_3)。

【0081】

[実施例 34]

2 g ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 g ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) (76.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 °C 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 g が得られ、収率が 100% で、ee 値が 84% であった。

【0082】

2 g : 白色固体、融点 82.0 ~ 83.1 °C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.36 - 7.26 (m, 5H), 7.22 (td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 2H), 2.62 (dd, $J = 18.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.6, 176.8, 157.7, 136.1, 131.0, 128.9, 128.8, 128.6, 125.9, 120.9, 110.6, 55.4, 42.5, 40.5, 33.7, 31.4。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (M+H)⁺ 理論計算値 310.1443; 実測値 310.1448。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL/min. $t_{R1} = 34.8$ min (主ピーク), $t_{R2} = 37.5$ min (次ピーク)]; ee = 84%, $[\alpha]_D^{20} = -59.9$ (c

= 0.25, CHCl₃)。

【0083】

〔実施例35〕

2h (R¹ = Bn, R² = 3-MeO-C₆H₄) の製造
 室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BAr_F)
 (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1h (R¹ = Bn, R² = 3-MeO-C₆H₄)
 (76.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶
 かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力
 を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体を
 ゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2h が得られ、収率が 100 %
 で、ee 値が 97 % であった。

10

【0084】

2h : 黄色液体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.26 (m, 5H), 7.
 15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8
 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.74 (s
 , 3H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.6
 9 (dd, J = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 18.4, 4.8
 Hz, 1H);

20

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 179.1, 176.2, 160.
 0, 138.7, 135.9, 130.0, 128.8, 128.8, 128.1, 12
 1.5, 115.0, 112.5, 55.3, 42.6, 41.4, 36.5, 33.3

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier) : C₁₉H₂₀NO₃ (M + H)
)⁺ 理論計算値 310.1443; 実測値 310.1439。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH
 = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL / min. t_{R1} = 36.5 min (主ピーク),
 t_{R2} = 40.9 min (次ピーク)]; ee = 97%, [α]_D²⁰ = -78.0 (c
 = 0.15, CHCl₃)。

30

【0085】

〔実施例36〕

2i (R¹ = Bn, R² = 4-MeO-C₆H₄) の製造
 室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BAr_F)
 (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1i (R¹ = Bn, R² = 4-MeO-C₆H₄)
 (76.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶
 かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力
 を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体を
 ゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2i が得られ、収率が 100 %
 で、ee 値が 99 % であった。

40

【0086】

2i : 白色結晶、融点 86.3 ~ 87.0 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.27 (m, 5H), 7.
 01 - 6.97 (m, 2H), 6.96 - 6.71 (m, 2H), 4.60 (s, 2H
), 3.76 (s, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m
 , 1H), 2.68 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J =
 18.4, 4.4 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 179.3, 176.3, 158.
 8, 135.9, 130.3, 128.9, 128.8, 128.8, 128.1, 11

50

4.4, 55.4, 42.6, 41.5, 35.5, 33.2。

高分解能マススペクトル(Q-TOF Premier): $C_{19}H_{20}NO_3$ (M+H)⁺ 理論計算値310.1443; 実測値310.1445。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/i-PrOH = 92/8, 210nm, 0.5mL/min. $t_{R1} = 36.3$ min (主ピーク), $t_{R2} = 41.0$ min (次ピーク)]; ee = 99%, $[\alpha]_D^{20} = -82.0$ (c = 0.40, CHCl₃)。

【0087】

〔実施例37〕

2j ($R^1 = Bn$, $R^2 = 4$ -Piperonyl)の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒(L2·Ir(COD)·BARF)(4.0mg, 0.0025mmol)と、1j ($R^1 = Bn$, $R^2 = 4$ -Piperonyl)(80.3mg, 0.25mmol)とを乾燥したCH₂Cl₂(2mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20barに維持し、20下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2jが得られ、収率が100%で、ee値が99%であった。

【0088】

2j: 白色固体、融点92.0~92.6。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.32-7.25(m, 5H), 6.66(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.60(d, J = 1.6Hz, 1H), 6.53(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 5.93(d, J = 1.0Hz, 1H), 5.92(d, J = 1.0Hz, 1H), 4.62(d, J = 1.2Hz, 2H), 3.11-3.02(m, 2H), 2.88-2.83(m, 1H), 2.69(dd, J = 18.4, 8.8Hz, 1H), 2.45(dd, J = 18.4, 4.8Hz, 1H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) 179.1, 176.2, 148.1, 146.8, 135.9, 130.6, 128.8, 128.8, 128.1, 122.4, 109.6, 108.7, 101.2, 42.6, 41.5, 36.1, 33.2。

高分解能マススペクトル(Q-TOF Premier): 理論計算値 $C_{19}H_{18}NO_4$ (M+H)⁺: 324.1236; 実測値324.1231。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/i-PrOH = 92/8, 210nm, 0.5mL/min. $t_{R1} = 52.2$ min (主ピーク), $t_{R2} = 58.1$ min (次ピーク)]; ee = 99%, $[\alpha]_D^{20} = -75.9$ (c = 0.40, CHCl₃)。

【0089】

〔実施例38〕

2k ($R^1 = Bn$, $R^2 = 4$ -F-C₆H₄)の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒(L2·Ir(COD)·BARF)(4.0mg, 0.0025mmol)と、1k ($R^1 = Bn$, $R^2 = 4$ -F-C₆H₄)(64.8mg, 0.25mmol)とを乾燥したCH₂Cl₂(2mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20barに維持し、20下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2kが得られ、収率が100%で、ee値が99%であった。

【0090】

2k: 白色結晶、融点97.7~98.2。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.31-7.26(m, 5H), 7

. 06 - 7.01 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 18.4, 4.8 Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.0, 176.0, 162.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 243.9$ Hz), 135.8, 132.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz), 128.9, 128.9, 128.2, 115.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz), 42.6, 41.3, 35.6, 33.2。

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{F}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 理論計算値 298.1243; 実測値 298.1243。 10

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL / min. $t_{\text{R}1} = 28.4$ min (主ピーク), $t_{\text{R}2} = 32.2$ min (次ピーク)]; ee = 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.5$ (c = 0.40, CHCl_3)。

【0091】

〔実施例 39〕

2l ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1l ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) (77.9 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2l が得られ、収率が 100% で、ee 値が 82% であった。 20

【0092】

2l: 白色固体、融点 87.2 ~ 88.0。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.27 (m, 6H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.4, 4.8 Hz, 1H); 30

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 178.9, 176.1, 135.9, 135.4, 134.4, 131.2, 130.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.4, 42.7, 40.2, 34.2, 33.6。

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Cl}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 理論計算値 314.0948; 実測値 314.0940。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AS-H, hexane / i-PrOH = 93 / 7, 210 nm, 0.5 mL / min. $t_{\text{R}1} = 52.8$ min (次ピーク), $t_{\text{R}2} = 55.7$ min (主ピーク)]; ee = 82%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.7$ (c = 0.40, CHCl_3)。 40

【0093】

〔実施例 40〕

2m ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1m ($\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) (77.9 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆ 50

っくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 m が得られ、収率が 100% で、*ee* 値が 98% であった。

【0094】

2 m : 白色固体、融点 69.4 ~ 70.8 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.99 - 7.96 (m, 1H), 4.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 18.4, 4.8 Hz, 1H)

10

;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 178.7, 175.8, 139.3, 135.8, 134.8, 130.3, 129.4, 128.9, 129.9, 128.2, 127.5, 127.4, 42.7, 41.2, 36.1, 33.3。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): C₁₈H₁₇NO₂Cl (M + H)⁺ 理論計算値 314.0948; 実測値 314.0945。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL / min. t_{R1} = 22.9 min (主ピーク), t_{R2} = 24.8 min (次ピーク)]; *ee* = 98%, [α]_D²⁰ = -59.4 (c = 0.40, CHCl₃)。

20

【0095】

〔実施例 41〕

2 n (R¹ = Bn, R² = 4-Cl-C₆H₄) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BARF) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 n (R¹ = Bn, R² = 4-Cl-C₆H₄) (77.9 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で 3 回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で 24 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 n が得られ、収率が 100% で、*ee* 値が 98% であった。

30

【0096】

2 n : 白色結晶、融点 117.9 ~ 118.6 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.26 (m, 5H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 18.4, 4.8 Hz, 1H);

40

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 178.8, 175.9, 135.8, 135.3, 133.2, 130.6, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 42.6, 41.1, 35.7, 33.2。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): C₁₈H₁₇NO₂Cl (M + H)⁺ 理論計算値 314.0948; 実測値 314.0948。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL / min. t_{R1} = 29.4 min (主ピーク), t_{R2} = 32.2 min (次ピーク)]; *ee* = 98%, [α]_D²⁰ = -71.5 (c = 0.10, CHCl₃)。

【0097】

〔実施例 42〕

2 o (R¹ = Bn, R² = 4-Br-C₆H₄) の製造

50

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 2 · I r (C O D) · B A r F) (4 . 0 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 o (R ¹ = B n , R ² = 4 - B r - C ₆ H ₄) (7 7 . 9 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 bar に維持し、20 °C 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 o が得られ、収率が100%で、e e 値が95%であった。

【0098】

10

2 o : 白色固体、融点 1 2 7 . 8 ~ 1 2 8 . 4 °C 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 3 3 - 7 . 2 7 (m , 7 H) , 6 . 9 7 - 6 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 6 1 (s , 2 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 4 (m , 2 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 7 1 (d d , J = 1 8 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 4 0 (d d , J = 1 8 . 4 , 4 . 8 H z , 1 H) ;

¹³C NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 7 8 . 8 , 1 7 5 . 8 , 1 3 5 . 8 , 1 3 5 . 8 , 1 3 2 . 1 , 1 3 1 . 0 , 1 2 8 . 9 , 1 2 8 . 8 , 1 2 8 . 2 , 1 2 1 . 3 , 4 2 . 7 , 4 1 . 0 , 3 5 . 8 , 3 3 . 2 。

高分解能マスペクトル (Q - T O F P r e m i e r) : C ₁₈ H ₁₇ N O ₂ B r (M + H) ⁺ 理論計算値 3 5 8 . 0 4 4 3 ; 実測値 3 5 8 . 0 4 4 3 。

H P L C [D A I C E L C H I R A L P A K A D - H , h e x a n e / i - P r O H = 9 2 / 8 , 2 1 0 n m , 0 . 5 m L / m i n . t _{R1} = 3 0 . 5 m i n (主ピーク) , t _{R2} = 3 3 . 0 m i n (次ピーク)] ; e e = 9 5 % , [α] _D²⁰ = - 6 8 . 6 (c = 0 . 2 9 , C H C l ₃) 。

20

【0099】

〔実施例43〕

2 p (R ¹ = B n , R ² = 4 - O ₂ N - C ₆ H ₄) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L 2 · I r (C O D) · B A r F) (4 . 0 m g , 0 . 0 0 2 5 m m o l) と、1 p (R ¹ = B n , R ² = 4 - O ₂ N - C ₆ H ₄) (8 0 . 6 m g , 0 . 2 5 m m o l) とを乾燥した C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 bar に維持し、20 °C 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 p が得られ、収率が100%で、e e 値が95%であった。

30

【0100】

2 p : 淡黄色粉末固体、融点 1 3 8 . 5 ~ 1 3 9 . 7 °C 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 0 5 - 8 . 0 1 (m , 2 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 4 . 6 0 (d , J = 0 . 4 H z , 2 H) , 3 . 2 3 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 7 8 (d d , J = 1 8 . 2 , 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 4 4 (d d , J = 1 8 . 2 , 4 . 8 H z , 1 H) ;

40

¹³C NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 7 8 . 3 , 1 7 5 . 4 , 1 4 7 . 3 , 1 4 4 . 5 , 1 3 5 . 7 , 1 3 0 . 1 , 1 2 9 . 1 , 1 2 8 . 8 , 1 2 8 . 3 , 1 2 4 . 1 , 4 2 . 7 , 4 0 . 7 , 3 6 . 2 , 3 3 . 3 。

高分解能マスペクトル (Q - T O F P r e m i e r) : C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₄ (M + H) ⁺ 理論計算値 : 3 2 5 . 1 1 8 8 ; 実測値 : 3 2 5 . 1 1 8 9 。

H P L C [D A I C E L C H I R A L P A K A D - H , h e x a n e / i - P r O H = 8 5 / 1 5 , 2 1 0 n m , 0 . 5 m L / m i n . t _{R1} = 4 2 . 3 m i n (主ピーク) , t _{R2} = 4 5 . 1 m i n (次ピーク)] ; e e = 9 5 % , [α] _D²⁰ = - 6 2 . 1 (c = 0 . 4 0 , C H C l ₃) 。

50

【0101】

〔実施例44〕

2 q ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = -\text{Naphthyl}$) の製造
 室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BAr}_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 q ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = -\text{Naphthyl}$) (81.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 q が得られ、収率が 100% で、*ee* 値が 79% であった。

10

【0102】

2 q : 白色結晶、融点 123.2 ~ 124.6 。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 7H), 4.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 18.4, 9.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 18.4, 5.0$ Hz, 1H);

20

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.3, 176.2, 136.0, 134.2, 133.8, 131.7, 129.3, 129.0, 128.9, 128.2, 128.2, 127.1, 126.8, 126.2, 125.7, 123.4, 42.7, 40.9, 34.4, 34.3。

高分解能マスペクトル (Q-TOF Premier) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)
 + 理論計算値: 330.1494; 実測値: 330.1486。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / *i*-PrOH = 92 / 8, 210 nm, 0.5 mL / min, $t_{R1} = 35.1$ min (主ピーク), $t_{R2} = 38.4$ min (次ピーク)]; *ee* = 79%, [^2_0D] = -38.1 ($c = 0.40$, CHCl_3)。

30

【0103】

〔実施例45〕

2 r ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = -\text{Naphthyl}$) の製造
 室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BAr}_F$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1 r ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = -\text{Naphthyl}$) (81.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2 r が得られ、収率が 100% で、*ee* 値が 97% であった。

40

2 r : 白色結晶、融点 123.6 ~ 124.8 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 6H), 4.63 (s, 2H), 3.36 (dd, $J = 13.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 18.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 179.1, 176.1, 135.8, 134.6, 133.6, 132.6, 128.8, 128.8, 128.8, 12

50

8.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 126.5, 126.1, 42.6, 41.4, 36.7, 33.4。

高分解能マススペクトル(Q-TOF Premier) $C_{22}H_{20}NO_2$ (M+H)⁺ 理論計算値: 330.1494; 実測値: 330.1494。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/i-PrOH = 92/8, 210nm, 0.5mL/min. t_{R1} = 36.3min (主ピーク), t_{R2} = 40.7min (次ピーク)]; ee = 97%、 $[\alpha]_D^{20} = -72.7$ (c = 0.40, CHCl₃)。

【0104】

〔実施例46〕

2s ($R^1 = Bn$, $R^2 = -Furyl$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒(L2·Ir(COD)·BARF) (4.0mg, 0.0025mmol)と、1s ($R^1 = Bn$, $R^2 = -Furyl$) (66.8mg, 0.25mmol)とを乾燥したCH₂Cl₂ (2mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20barに維持し、20下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2sが得られ、収率が100%で、ee値が97%であった。

【0105】

2s: 黄色固体、融点123.4~124.7。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.35-7.27 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 1.6, 0.8Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.2, 1.6Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 3.2, 0.8Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 16.4, 8.5Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 18.4, 8.5Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 18.4, 4.8Hz, 1H);

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) 178.8, 176.1, 151.1, 142.3, 135.9, 129.0, 128.8, 128.1, 110.5, 107.9, 42.7, 39.4, 33.6, 30.0。

高分解能マススペクトル(Q-TOF Premier) $C_{16}H_{16}NO_3$ (M+H)⁺ 理論計算値270.1130; 実測値: 270.1127。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/i-PrOH = 92/8, 210nm, 0.5mL/min. t_{R1} = 27.8min (主ピーク), t_{R2} = 31.7min (次ピーク)]; ee = 97%、 $[\alpha]_D^{20} = -36.1$ (c = 0.30, CHCl₃)。

【0106】

〔実施例47〕

2t ($R^1 = Bn$, $R^2 = Cyclohexyl$) の製造

室温(25)の条件下で、イリジウムキラル触媒(L2·Ir(COD)·BARF) (4.0mg, 0.0025mmol)と、1t ($R^1 = Bn$, $R^2 = Cyclohexyl$) (70.8mg, 0.25mmol)とを乾燥したCH₂Cl₂ (2mL)中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20barに維持し、20下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2tが得られ、収率が100%で、ee値が88%であった。

【0107】

2t: 白色固体、融点73.0~73.8。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.37-7.34 (m, 2H), 7

10

20

30

40

50

. 32 - 7.24 (m, 3H), 4.63 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.08 (m, 10H), 0.99 - 0.84 (m, 2H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) = 180.4, 176.6, 136.1, 129.0, 128.8, 128.1, 42.5, 39.3, 37.9, 35.6, 35.2, 34.0, 32.4, 26.6, 26.4, 26.2.

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) C₁₈H₂₄NO₂ (M+H)⁺ 理論計算値 286.1807; 実測値: 286.1803.

HPLC [DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/i-PrOH = 95/5, 210 nm, 0.5 mL/min. t_{R1} = 31.0 min (主ピーク), t_{R2} = 33.5 min (次ピーク)]; ee = 88%, [α]_D²⁰ = -12.3 (c = 0.40, CHCl₃).

10

【0108】

〔実施例48〕

2u (R¹ = Bn, R² = tBu) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BAr_F) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1u (R¹ = Bn, R² = tBu) (64.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 °C 下で 48 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2u が得られ、収率が 79% で、ee 値が 40% であった。

20

【0109】

2u: 無色液体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 4.64 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 18.2, 9.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 18.2, 4.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 1.27 (dd, J = 13.8, 11.0 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H);

30

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) = 180.7, 176.6, 136.1, 129.0, 128.8, 128.1, 46.0, 42.7, 37.6, 37.6, 31.1, 29.8.

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier): C₁₆H₂₂NO₂ (M+H)⁺ 理論計算値: 260.1651; 実測値 260.1645.

HPLC [DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/i-PrOH = 95/5, 210 nm, 0.5 mL/min. t_{R1} = 30.5 min (次ピーク), t_{R2} = 32.6 min (主ピーク)]; ee = 40%, [α]_D²⁰ = -2.8 (c = 0.34, CHCl₃).

40

【0110】

〔実施例49〕

2v (R¹ = Bn, R² = nPr) の製造

室温 (25 °C) の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BAr_F) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1v (R¹ = Bn, R² = nPr) (60.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 °C 下で 24 時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2v が得られ、収率が 100% で、ee 値が 9

50

5%であった。

2v: 無色液体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 17.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 5H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 180.0, 176.6, 136.1, 128.9, 128.8, 128.1, 42.5, 40.1, 34.6, 31.2, 29.0, 22.6, 14.1。

10

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (M+H)⁺ 理論計算値 246.1494; 実測値: 246.1489。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AS-H, hexane / i-PrOH = 93 / 7, 210 nm, 0.5 mL / min. $t_{R1} = 22.4$ min (次ピーク), $t_{R2} = 23.5$ min (主ピーク)]; ee = 95%, $[\alpha]_D^{20} = -10.8$ (c = 0.23, CHCl_3)。

【0111】

〔実施例50〕

2w ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{iPr}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1w ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{iPr}$) (60.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を 20 bar に維持し、20 下で24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物 2w が得られ、収率が 100% で、ee 値が 88% であった。

20

【0112】

2w: 白色固体、融点 52.6 ~ 53.7 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 21.4, 8.2$ Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);

30

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 180.3, 176.5, 136.1, 128.9, 128.8, 128.1, 42.5, 40.7, 38.6, 35.1, 26.3, 23.3, 21.7。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (M+H)⁺ 理論計算値: 246.1494; 実測値: 246.1488。

40

HPLC [DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane / i-PrOH = 95 / 5, 210 nm, 0.5 mL / min. $t_{R1} = 28.0$ min (次ピーク), $t_{R2} = 30.6$ min (主ピーク)]; ee = 88%, $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ (c = 0.40, CHCl_3)。

【0113】

〔実施例51〕

2x ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Et}$) の製造

室温 (25) の条件下で、イリジウムキラル触媒 ($\text{L}2 \cdot \text{Ir}(\text{COD}) \cdot \text{BARF}$) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1x ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Et}$) (57.3 mg, 0.25 mmol) とを乾燥した CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶かし、オートクレー

50

ープ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、20 °Cで24時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2xが得られ、収率が100%で、ee値が97%であった。

【0114】

2x：白色固体、融点39.6~40.8 °C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 4.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 180.0, 176.6, 136.1, 128.9, 128.8, 128.1, 42.5, 40.0, 34.6, 33.6, 20.2, 14.0。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) C₁₄H₁₈NO₂ (M+H)⁺ 理論計算値: 232.1338; 実測値: 232.1342。

HPLC [DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane / i-PrOH = 95 / 5, 210 nm, 0.5 mL/min. t_{R1} = 31.2 min (主ピーク), t_{R2} = 32.8 min (次ピーク)]; ee = 97%, [α]_D²⁰ = -5.2 (c = 0.23, CHCl₃)。

【0115】

[実施例52]

2y (R¹ = OH, R² = Ph) の製造

室温の条件下で、イリジウムキラル触媒 (L2 · Ir (COD) · BARF) (4.0 mg, 0.0025 mmol) と、1y (R¹ = OH, R² = Ph) (50.8 mg, 0.25 mmol) とを乾燥したCH₂Cl₂ (2 mL) 中に溶かし、オートクレーブ内に置いた。オートクレーブを閉じ、水素で3回置換し、最終圧力を20 barに維持し、20 °Cで10時間反応させた。その後オートクレーブの気体をゆっくりと放出し、溶媒を回転蒸発除去し、リグロイン/酢酸エチルを移動相としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、分離して生成物2yが得られ、収率が100%で、ee値が96%であった。

【0116】

2y：白色固体、融点138.5~139.5 °C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.17 - 7.15 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.2, 1H), 3.18 - 7.12 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 14.0, 9.4, 1H), 2.68 (dd, J = 18.2, 8.2, 1H), 2.43 (dd, J = 18.2, 3.8, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 175.1, 172.5, 136.8, 129.2, 129.2, 127.4, 38.6, 36.4, 30.8。

高分解能マススペクトル (Q-TOF Premier) C₁₁H₁₂NO₃ (M+H)⁺ 理論計算値: 206.0817; 実測値: 206.0818。

HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane / i-PrOH = 90 / 10, 210 nm, 0.5 mL/min. t_{R1} = 37.1 min (次ピーク), t_{R2} = 44.2 min (主ピーク)]; ee = 96%, [α]_D²⁰ = -68.5 (c = 0.43, CHCl₃)。

フロントページの続き

(72)発明者 劉 媛媛

中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

(72)発明者 楊 国強

中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC75 DD04

4C069 AC30 AC32 BA01 BA08 BB02 BB08 BB12 BB13 BB16 BC12

CC03 CC07

4H006 AA02 AC81 BA22 BA47 BA48 BE20

4H039 CA19 CB10