

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年1月23日(23.01.2014)

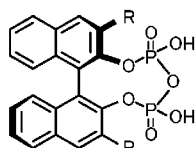


(10) 国際公開番号
WO 2014/014035 A1

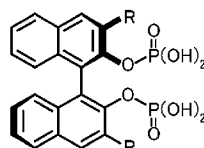
- (51) 国際特許分類:
C07F 9/12 (2006.01) *C07C 35/17* (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01) *C07C 231/14* (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01) *C07C 233/73* (2006.01)
C07F 19/00 (2006.01) *C07C 269/06* (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01) *C07C 271/20* (2006.01)
C07C 29/56 (2006.01) *C07F 7/08* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/069443
- (22) 国際出願日: 2013年7月17日(17.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-160092 2012年7月19日(19.07.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 石原 一彰 (ISHIHARA, Kazuaki); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 坂倉 彰 (SAKAKURA, Akira); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒
- 4600003 愛知県名古屋市中区錦二丁目16番2号SC伏見ビル Aichi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 規則 4.17 に規定する申立て:
 — 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PYROPHOSPHORIC ACID ESTER COMPOUND, BISPHOSPHORIC ACID ESTER COMPOUND, AND CATALYST

(54) 発明の名称: ピロリン酸エステル化合物、ビスリン酸エステル化合物及び触媒



...(1)



...(2)

(57) Abstract: The invention pertains to a novel pyrophosphoric acid ester compound represented by formula (1) and a bisphosphoric acid ester compound represented by formula (2). In the formulas, R is an aryl group, organic silyl group, or halogen atom. These compounds can adequately activate carbonyl compounds, imine compounds, and the like due to having higher acidity than conventional phosphoric acid ester compounds. Usefulness as a metal ligand is also expected.

(57) 要約: 本発明は、式(1)で表される新規なピロリン酸エステル化合物や式(2)で表されるビスリン酸エステル化合物に関するものである。式中、Rは、アリアル基、有機シリル基又はハロゲン原子である。こうした化合物は、従来のリン酸エステル化合物に比べて酸性度が高いため、カルボニル化合物やイミン化合物などを十分活性化することができる。また、金属の配位子としても有用性が期待される。



WO 2014/014035 A1

明 細 書

発明の名称：

ピロリン酸エステル化合物、ビスリン酸エステル化合物及び触媒

技術分野

[0001] 本発明は、新規なピロリン酸エステル化合物、ビスリン酸エステル化合物及び触媒に関する。

背景技術

[0002] 近年、リン酸エステル化合物をブレンステッド酸触媒として用いる反応が報告されている。例えば、特許文献1では、リン酸エステル化合物である3, 3'-ジアリール-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル ハイドロジェンホスフェートを、マンニッヒ反応やヒドロホスホリル化反応、アザディールスアルダー反応などの触媒として利用している。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2004/096753号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、これまでに知られているリン酸エステル化合物は、酸性度があまり高くなかったため、例えばアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物を十分活性化することができなかった。そのため、基質一般性が十分とはいえなかった。

[0005] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、新規なピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物を提供することを主目的とする。

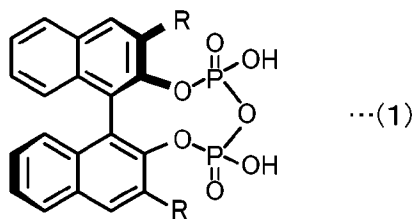
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、3, 3' 位に置換基を有するBINOL誘導体 (BINOL

Lは1, 1'-ビ-2-ナフトールの略) に対して、水素化ナトリウム及び塩化ジアリルリン酸を反応させた後、アリル保護基を除去することにより、新規なビスリン酸エステル化合物を得た。また、このビスリン酸エステル化合物を塩化オキサリルと反応させることにより、新規なピロリン酸エステル化合物を得た。このようにして得られた新規なピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物を触媒として分子内エン反応やマンニッヒ反応を行ったところ、従来のリン酸エステル化合物を触媒とした場合に比べて活性が高いことを確認し、本発明を完成するに至った。

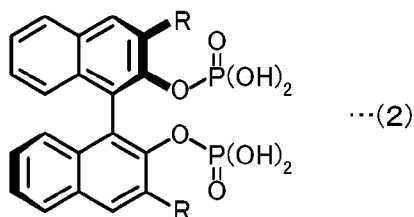
[0007] 本発明のピロリン酸エステル化合物は、式(1)で表されるものである。但し、式(1)中、Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である。

[0008] [化1]



[0009] 本発明のビスリン酸エステル化合物は、式(2)で表されるものである。但し、式(2)中、Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である。

[0010] [化2]



発明の効果

[0011] 本発明の新規なピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物は、分子内に複数のリン酸水酸基を有するため、従来のリン酸エステル化合物に比べて酸性度が高い。そのため、カルボニル化合物やイミン化合物などを

活性化する能力が高い。また、配位子としても有用性が期待される。更に、ビナフチル骨格を有するため、キラルなピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物とすることもできる。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明のピロリン酸エステル化合物は、上記式(1)で表されるものであり、Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である。また、本発明のビスリン酸エステル化合物は、上記式(2)で表されるものであり、Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である。

[0013] ここで、アリール基としては、例えば、フェニル基やナフチル基、アントラセニル基などが挙げられる。ナフチル基は、1-ナフチル基でもよいし、2-ナフチル基でもよい。アントラセニル基は、1-アントラセニル基でもよいし、2-アントラセニル基でもよいし、9-アントラセニル基でもよい。また、フェニル基やナフチル基、アントラセニル基は、少なくとも1つの水素原子が置換基で置換されていてもよい。置換基としては、例えば、アリール基、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ペルフルオロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子などが挙げられる。その場合、アリール基としては、フェニル基やナフチル基、アントラセニル基などのほか、これらの少なくとも1つの水素原子がアルキル基、アルコキシ基、ペルフルオロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子などで置換されていてもよい。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、sec-ブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブチトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。ペルフルオロアルキル基としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ

る。

[0014] このようなアリアル基としては、特に、2-ナフチル基、3, 5-ジフェニルフェニル基又は3, 5-ビス(2-ナフチル)フェニル基が好ましい。

[0015] 有機シリル基としては、例えば、トリアルキルシリル基、トリアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、アリアルジアルキルシリル基、トリス(トリアルキルシリル)シリル基、トリス(トリアリアルシリル)シリル基などが挙げられる。トリアルキルシリル基は、3つのアルキル基がすべて同じでもよいし、2つが同じでもよいし、すべて異なってもよい。トリアリアルシリル基は、3つのアリアル基がすべて同じでもよいし、2つが同じでもよいし、すべて異なってもよい。アルキルジアリアルシリル基は、2つのアリアル基が同じでもよいし異なってもよい。アリアルジアルキルシリル基は、2つのアルキル基が同じでもよいし異なってもよい。トリアルキルシリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジ-tert-ブチルメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。トリアリアルシリル基としては、例えばトリフェニルシリル基などが挙げられる。アルキルジアリアルシリル基としては、例えば、ジフェニルメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基などが挙げられる。アリアルジアルキルシリル基としては、例えば、ジメチルフェニルシリル基などが挙げられる。トリス(トリアルキルシリル)シリル基としては、例えば、トリス(トリメチルシリル)シリル基などが挙げられる。トリス(トリアリアルシリル)シリル基としては、例えば、トリス(トリフェニルシリル)シリル基などが挙げられる。

[0016] ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

[0017] 本発明のピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物の製法は、特に限定されるものではないが、一例を以下に示す。すなわち、ビスリン

酸エステル化合物は、例えば、3, 3' 位に置換基 R (R は前出のとおり) を有する BINOL 誘導体に対して、水素化ナトリウム及び塩化ジアリルリン酸を反応させた後、アリル保護基を除去することにより、得ることができる。また、ピロリン酸エステル化合物は、例えば、上述したビスリン酸エステル化合物を塩化オキサリルと反応させることにより、得ることができる。

[0018] 本発明のピロリン酸エステル化合物やビスリン酸エステル化合物の用途は、特に限定されるものではないが、反応触媒や配位子などが挙げられる。例えば、6-オクテナール誘導体 (シトロネラールなど) の分子内エン反応の触媒やマンニッヒ反応の触媒、フリーデルクラフツ反応の触媒として用いることができる。また、BINOL 骨格は C₂ 対称を持つため、キラルなピロリン酸エステル化合物やキラルなビスリン酸エステル化合物を容易に得ることができる。こうしたキラルな化合物は、不斉合成反応の触媒として用いることが期待される。なお、ビスリン酸エステル化合物は、ピロリン酸エステル化合物の合成中間体としても有用である。

実施例

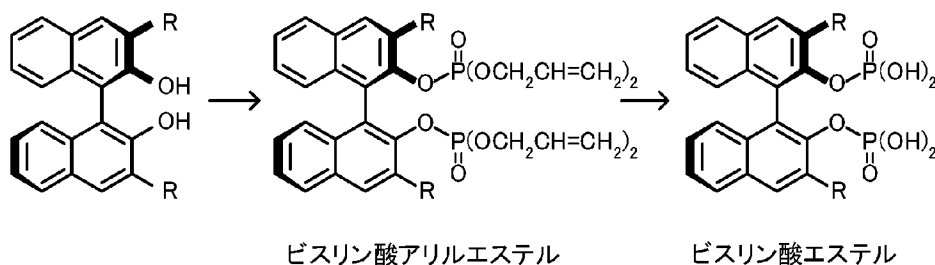
[0019] 1. ビスリン酸エステル化合物の合成

ビスリン酸エステル化合物を下記のスキーム 1 にしたがって合成した。以下の実施例 1 ~ 3 にその詳細を示す。

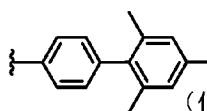
[0020]

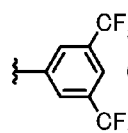
[化3]

[スキーム1]



実施例1: R=Ph (化合物B1)

実施例2: R=  (化合物B2)

実施例3: R=  (化合物B3)

[0021] [実施例1]

(R) - 3, 3' -ジフェニルBINOL (4.4 g, 10 mmol) の THF (50 mL) 溶液に 0°C にて 60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (0.89 g, 22 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この溶液に塩化ジアリルリン酸 (7.8 g, 40 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濃縮して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ー (シリカゲル, ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1 → 5 : 1) で精製し、BINOL ビスリン酸アリルエステル (6.6 g, 87%) を得た。そのスペクトルデータは、以下のとおり。³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -6.0 ppm.

[0022] 次に、BINOL ビスリン酸アリルエステル (5.4 g, 7.1 mmol) およびピロリジン (1.3 mL, 15.7 mmol) の DMF (72 mL) 溶液に、Pd (PPh₃)₄ (3.3 g, 2.9 mmol) を加え、0°C にて 4 時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。この溶液を濃縮して得られた粗生成物を Amberlite IR-120 (H form) に通した。次いで、DOWEX (Na form) に吸着させて洗浄した後、濃塩酸-THF (1:5) で溶出させた。溶媒を減圧濃縮した後、ジクロロメタンに溶解して水で洗浄した。ジクロロメタンを減圧濃縮することにより、目的とする BINOL ビスリン酸エステル (化合物 B1, 4.2 g, 98%) を得た。このビスリン酸エステルの構造は、NMR スペクトルおよびマススペクトルを測定することにより確定した。そのスペクトルデータは、以下のとおり。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, THF-d₈) δ 125.5 (2C), 125.9 (2C), 126.2 (2C), 126.9 (2C), 127.5 (2C), 128.1 (4C), 128.6 (2C), 130.6 (4C), 131.6 (2C), 132.2 (2C), 133.0 (2C), 136.3 (2C), 139.1 (2C), 146.9 (2C) ppm; ³¹P NMR (160 MHz, THF-d₈) δ -0.2 ppm; HRMS (FAB, negative mode) calcd for C₃₂H₂₃O₈P₂[M-H]⁻ 597.0868, found 597.0826.

[0023] [実施例 2]

実施例 1 で用いた (R)-3, 3'-ジフェニル BINOL の代わりに、(R)-3, 3'-ビス [4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)フェニル] BINOL を用いた以外は、実施例 1 と同様にしてビスリン酸エステル化合物 (化合物 B2) を得た。そのスペクトルデータは、以下のとおり。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 2.05 (s, 12H), 2.28 (s, 6H), 6.90 (s, 4H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.40 (dd, J = 6.9, 7.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 6.9, 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, THF-d₈) δ 20.6 (4C), 20.7 (2C), 125.2 (2C), 125.8 (2C), 126.1 (2C), 126.8 (2C), 128.2 (4C), 128.4 (2C), 129.0 (4C), 130.8 (4C), 131.1 (2C), 132.1 (2C), 133.0 (2C), 136.0 (4C), 136.3 (2C), 136.4 (2C), 137.1 (2C), 139.4 (2C), 140.5 (2C), 147.1 (2C) ppm; ³¹P NMR (160 MHz, THF-d₈) δ -1.3 ppm; H

RMS (FAB, negative mode) calcd for $C_{50}H_{43}O_8P_2[M-H]^-$ 833.2433, found 833.2427.

[0024] [実施例3]

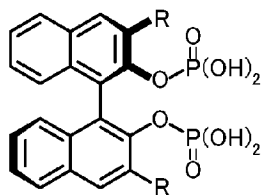
実施例1で用いた(R)-3,3'-ジフェニルBINOLの代わりに、(R)-3,3'-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]BINOLを用いた以外は、実施例1と同様にしてビスリン酸エステル化合物(化合物B3)を得た。そのスペクトルデータは、以下のとおり。 1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.46-7.61 (m, 6H), 8.02 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.30 (s, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 121.2 (2C), 124.1 (d, $J = 270.8$ Hz, 4C), 125.3 (2C), 126.0 (2C), 126.4 (2C), 127.9 (2C), 128.7 (2C), 131.1 (4C), 131.2 (d, $J = 32.4$ Hz, 4C), 131.9 (2C), 132.1 (2C), 132.8 (2C), 133.4 (2C), 141.0 (2C), 146.1 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -0.4 ppm; HRMS (FAB, negative mode) calcd for $C_{36}H_{19}F_{12}O_8P_2[M-H]^-$ 869.0364, found 869.0379.

[0025] [追加実施例]

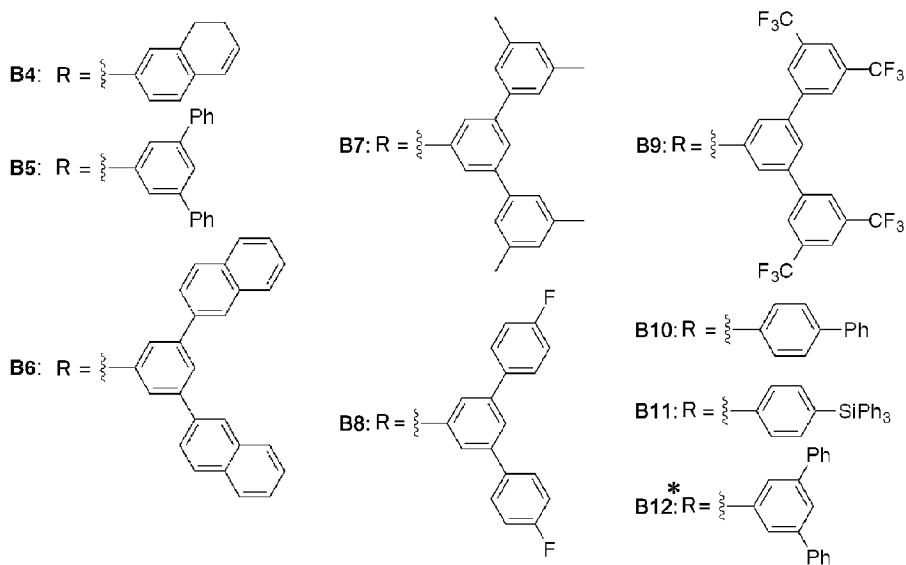
更に、下記のビスリン酸エステル化合物B4~B12も合成した。このうち、化合物B4~B10は、実施例1で用いた(R)-3,3'-ジフェニルBINOLの代わりに、化合物B4~B10に対応するBINOLを用いた以外は、実施例1と同様にして合成した。化合物B11, B12は、下記式に示す別法にしたがって合成した。

[0026]

[化4]

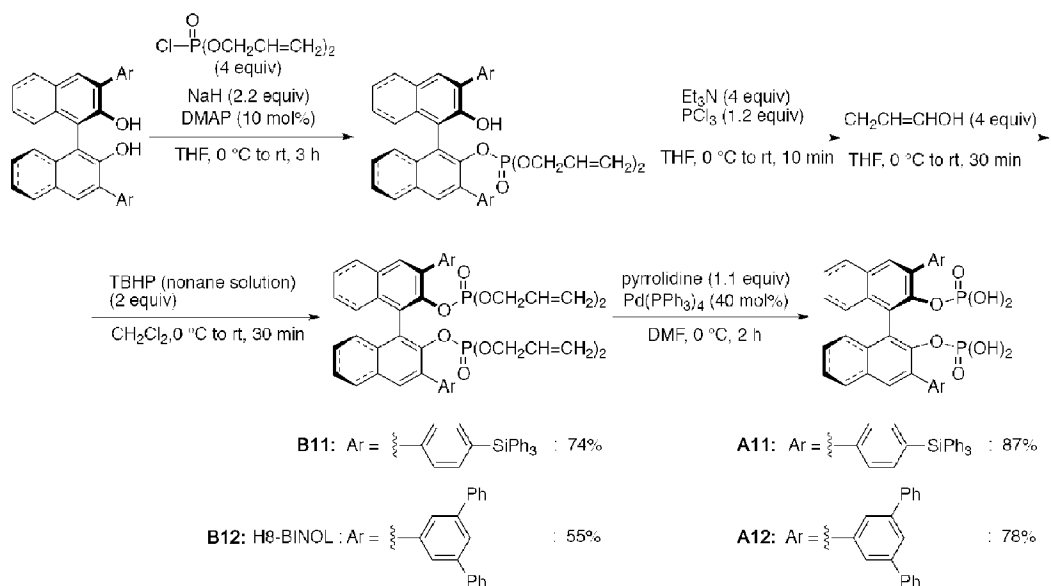


ビスリン酸エステル



* B12の母核部分は、BINOLではなく、H8-BINOLである。

[0027] [化5]



[0028] 化合物 B 1 1 , B 1 2 の合成手順を以下に説明する。1段階目の反応は、

実施例 1 に準じて行った。但し、ここでは 3, 3' 位の置換基が嵩高いため、リン酸基は 1 つしか導入されなかった。2 段階目以降の反応は以下のようにして行った。1 段階目の反応生成物の THF 溶液に対して、トリエチルアミン (4 当量) を加え、0 °C まで冷却し、三塩化リン (1.2 当量) を加えた後、室温まで昇温し、10 分間攪拌した。この混合溶液を再び 0 °C まで冷却しアリルアルコール (4 当量) を加え、室温まで昇温し、30 分間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで通常に分液操作を行い、有機層を減圧留去して得られた粗生成物に対して、ジクロロメタンを加えた。この溶液に TBHP (2 当量) のノナン溶液を 0 °C で加え、室温まで昇温し、30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルで通常に分液操作を行った。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 1) で生成し、目的のビスリン酸エステル化合物 B 1 1, B 1 2 を表記の収率で得た。

[0029] 化合物 B 4 ~ B 1 2 のスペクトルデータは、以下のとおり。

[0030] 化合物 B 4 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF- d_6) δ 7.42-7.51 (m, 8H), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.86-7.94 (m, 8H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.23 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, THF- d_6) δ 126.1 (2C), 126.2 (2C), 126.3 (4C), 126.7 (2C), 127.3 (2C), 127.8 (2C), 128.2 (2C), 128.9 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.9 (2C), 132.3 (2C), 132.6 (2C), 133.5 (2C), 133.7 (2C), 134.5 (2C), 136.5 (2C), 137.2 (2C), 147.6 (2C) ppm; $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, THF- d_6) δ -0.4 ppm.

[0031] 化合物 B 5 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF- d_6) δ 7.32 (t, J = 7.3, 4H), 7.38-7.49 (m, 12H), 7.56 (d, J = 8.2, 2H), 7.81 (d, J = 6.9 Hz, 8H), 7.87 (s, 2H), 8.01-8.03 (m, 6H), 8.23 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, THF- d_6) δ 125.7 (2C), 126.1 (2C), 126.5 (2C), 126.7 (2C), 127.6 (2C), 128.0 (4C), 128.2 (8C), 129.0 (4C), 129.1 (2C), 129.5 (8C), 132.5 (2C), 132.7 (2C), 133.6 (2C), 136.4 (2C), 140.4 (2C), 142.3 (4C), 142.4 (4C), 147.4 (2C) ppm; $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, THF- d_6) δ 0.02 ppm.

- [0032] 化合物 B 6 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.48–7.51 (m, 14H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 8.00–8.06 (m, 12H), 8.19 (s, 2H), 8.21 (s, 4H), 8.31 (s, 2H), 8.36 (s, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 126.0 (2C), 126.1 (2C), 126.4 (8C), 126.6 (4C), 126.8 (4C), 127.5 (2C), 128.2 (4C), 128.9 (6C), 129.0 (6C), 129.2 (4C), 132.4 (2C), 132.6 (2C), 133.5 (2C), 133.7 (4C), 134.8 (4C), 136.2 (2C), 139.5 (4C), 140.4 (2C), 142.1 (4C), 147.3 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ 0.2 ppm.
- [0033] 化合物 B 7 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 2.37 (s, 24H), 6.99 (s, 4H), 7.38–7.48 (m, 12H), 7.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.94 (s, 4H), 8.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.18 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 21.4 (8C), 125.6 (2C), 126.0 (10C), 126.3 (2C), 126.6 (2C), 127.3 (2C), 128.7 (4C), 128.9 (2C), 129.4 (4C), 132.3 (2C), 132.6 (2C), 133.5 (2C), 136.6 (2C), 138.6 (8C), 140.2 (2C), 142.3 (4C), 142.4 (4C), 147.4 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -0.5 ppm.
- [0034] 化合物 B 8 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.20 (t, $J = 5.4$ Hz, 8H), 7.40 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.82–7.85 (m, 10H), 7.99 (s, 4H), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.23 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 116.1 (d, 8C), 125.3 (2C), 126.0 (2C), 126.5 (d, 4C), 127.5 (2C), 128.8 (4C), 128.9 (2C), 129.9 (d, 8C), 132.3 (2C), 132.6 (2C), 133.5 (2C), 136.5 (2C), 138.5 (4C), 140.4 (2C), 141.1 (4C), 147.3 (2C), 162.2 (2C), 164.7 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ 0.3 ppm.
- [0035] 化合物 B 9 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.06 (s, 4H), 8.12 (s, 2H), 8.20 (s, 4H), 8.32 (s, 2H), 8.46 (s, 8H) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -0.7 ppm.
- [0036] 化合物 B 10 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.31 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H),

7.40–7.45 (m, 6H), 7.49 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.70–7.73 (m, 8H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.10 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 125.9 (2C), 126.3 (2C), 126.6 (2C), 127.0 (4C), 127.3 (2C), 127.6 (4C), 127.9 (2C), 128.9 (2C), 129.4 (4C), 131.4 (4C), 132.0 (2C), 132.6 (2C), 133.3 (2C), 136.2 (2C), 138.5 (2C), 140.6 (2C), 141.7 (2C), 147.2 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ 0.1 ppm.

[0037] 化合物 B 1 1 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.34–7.46 (m, 22H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.59–7.63 (m, 16H), 7.72 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.04 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 125.7 (2C), 126.2 (2C), 126.6 (2C), 127.3 (2C), 128.6 (12C), 128.9 (2C), 130.2 (6C), 130.5 (4C), 131.7 (2C), 132.5 (2C), 133.4 (4C), 135.3 (6C), 136.6 (2C), 136.6 (4C), 137.2 (12C), 140.7 (2C), 147.3 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -0.6 ppm.

[0038] 化合物 B 1 2 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 1.65–1.89 (m, 6H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.75–2.96 (m, 8H), 7.26 (s, 2H), 7.31 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 4.3 Hz, 8H), 7.76–7.81 (m, 14H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 23.8, (2C), 24.1 (2C), 28.1 (2C), 30.4 (2C), 125.2 (2C), 127.9 (4C), 128.1 (8C), 128.8 (4C), 129.4 (8C), 130.8 (2C), 132.7 (2C), 133.9 (2C), 135.1 (2C), 137.1 (2C), 140.9 (2C), 142.0 (4C), 142.5 (4C), 146.2 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ 0.3 ppm.

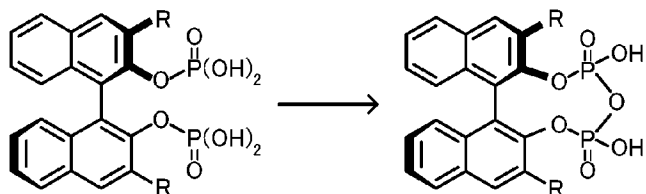
[0039] 2. ピロリン酸エステル化合物の合成

ピロリン酸エステル化合物を下記のスキーム 2 にしたがって合成した。以下の実施例 4～6 にその詳細を示す。

[0040]

[化6]

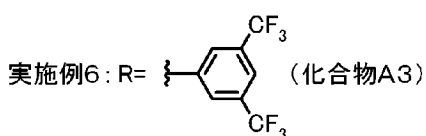
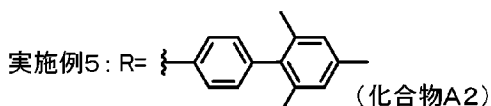
[スキーム2]



ビスリン酸エステル

ピロリン酸エステル

実施例4: R=Ph (化合物A1)



[0041] [実施例4]

BINOLビスリン酸エステル(化合物B1, 62 mg, 0.10 mmol)およびDMF(0.010 mL)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液に塩化オキサリル(0.030 mL, 0.35 mmol)を室温にて加えた後、速やかに40℃に昇温して30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、目的とするBINOLピロリン酸エステル(化合物A1, 5.9 mg, 100%)を得た。このピロリン酸エステルの構造は、NMRスペクトルおよびマスペクトルを測定することにより確定した。スペクトルデータは以下のとおり。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.02–7.20 (m, 8H), 7.30–7.40 (m, 6H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94–8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 2H)ppm; ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 125.0 (2C), 125.3 (2C), 126.4 (2C), 127.2 (2C), 128.1 (4C), 128.3 (2C), 129.6 (2C), 131.6 (2C), 131.7 (2C), 132.8 (2C), 137.8 (2C), 144.8 (2C), 164.2(2C)ppm; ³¹P NMR(160 MHz, CDCl₃) δ -21.2 ppm; HRMS(FAB, negative mode) calcd for C₃₂H₂₁O₇P₂[M-H]⁻ 579.0763, found 579.0772.

[0042] [実施例5]

実施例4で用いた化合物B1の代わりに、化合物B2を用いた以外は、実施例4と同様にしてピロリン酸エステル化合物(化合物A2)を得た。そのスペクトルデータは、以下のとおり。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 12H), 2.32 (s, 6H), 6.93 (s, 4H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2, 8.3 Hz, 2H), 7.50–7.63 (m, 6H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.8 (4C), 21.1 (2C), 125.2 (4C), 126.6 (2C), 127.3 (2C), 128.1 (4C), 128.3 (2C), 129.2 (4C), 129.5 (4C), 131.4 (2C), 131.7 (2C), 132.8 (2C), 134.4 (2C), 135.9 (6C), 136.5 (2C), 138.8 (2C), 140.1 (2C), 145.1 (2C) ppm; ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -21.7 ppm; HRMS (FAB, negative mode) calcd for C₅₀H₄₁O₇P₂[M-H]⁻ 815.2328, found 815.2347.

[0043] [実施例6]

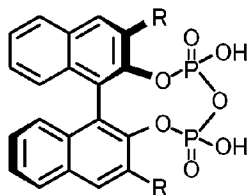
実施例4で用いた化合物B1の代わりに、化合物B3を用いた以外は、実施例4と同様にしてピロリン酸エステル化合物(化合物A3)を得た。そのスペクトルデータは、以下のとおり。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.92–8.14 (m, 8H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 121.1 (2C), 123.5 (d, J = 270.8 Hz, 4C), 125.4 (2C), 126.9 (2C), 128.3 (2C), 128.6 (2C), 129.8 (4C), 131.39 (d, J = 33.4 Hz, 4C), 131.42 (2C), 131.5 (2C), 132.1 (2C), 133.5 (2C), 140.3 (2C), 144.3 (2C), 165.4 (2C) ppm; ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -21.1 ppm; HRMS (FAB, negative mode) calcd for C₃₆H₁₇F₁₂O₇P₂[M-H]⁻ 851.0258, found 851.0251.

[0044] [追加実施例]

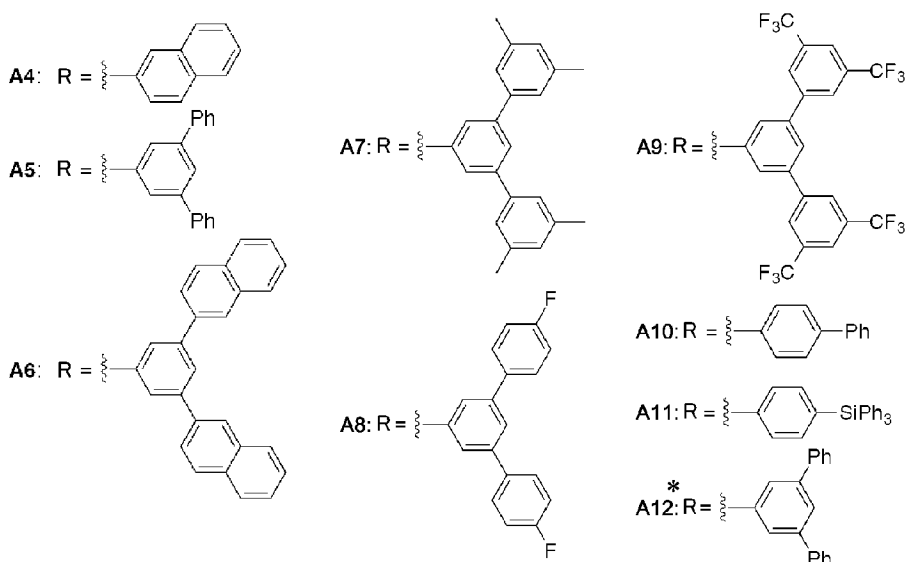
更に、下記のピロリン酸エステル化合物A4～A12も合成した。化合物A4～A12は、実施例4で用いた化合物B1の代わりに化合物B4～B12を用いた以外は、実施例4と同様にして合成した。

[0045]

[化7]



ピロリン酸エステル



* A12の母核部分は、BINOLではなく、H8-BINOLである。

[0046] 化合物A4～A12のスペクトルデータは、以下のとおり。

[0047] 化合物A4 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 7.12 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.39–7.49 (m, 6H), 7.71–7.81 (m, 6H), 7.90 (s, 4H), 8.02–8.06 (m, 4H), 8.15 (s, 2H) ppm; $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, THF-d_8) δ -19.5 ppm.

[0048] 化合物A5 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29–7.32 (m, 4H), 7.39–7.48 (m, 12H), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 8H), 7.85 (s, 2H), 7.99 (s, 4H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.30 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, THF-d_8) δ 125.4 (2C), 125.9 (2C), 126.1 (2C), 126.6 (2C), 127.7 (2C), 127.8 (4C), 128.0 (8C), 128.2 (4C), 128.9 (2C), 129.3 (8C), 132.2 (2C), 132.5 (2C), 134.0 (2C), 135.2 (2C), 140.3 (2C), 142.1 (4C), 142.3 (4C), 146.4 (2C) ppm; $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, THF-d_8) δ -20.1

ppm.

[0049] 化合物 A 6 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.46 (br, 12H), 7.85–8.08 (m, 16H), 8.14 (s, 2H), 8.20 (s, 4H), 8.36 (s, 4H), 8.39 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 125.9 (2C), 126.2 (2C), 126.5 (4C), 126.6 (4C), 126.7 (8C), 127.8 (2C), 128.2 (4C), 128.6 (4C), 129.0 (12C), 132.4 (2C), 132.6 (2C), 133.6 (4C), 134.1 (2C), 134.7 (4C), 135.2 (2C), 139.4 (4C), 140.6 (2C), 142.2 (4C), 146.6 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.1 ppm.

[0050] 化合物 A 7 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 2.35 (s, 24H), 6.97 (s, 4H), 7.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 8H), 7.46 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.94 (s, 4H), 8.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.29 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 21.4 (8C), 126.0 (10C), 126.3 (2C), 126.6 (2C), 127.7 (2C), 128.0 (4C), 128.9 (4C), 129.4 (4C), 132.3 (2C), 132.6 (2C), 134.1 (2C), 135.6 (2C), 138.6 (8C), 140.3 (2C), 142.3 (4C), 142.6 (4C), 146.4 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.3 ppm.

[0051] 化合物 A 8 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.14–7.19 (m, 8H), 7.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.80–7.83 (m, 8H), 7.90 (s, 2H), 7.95 (s, 4H), 8.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.30 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 116.1 (d, 8C), 125.3 (2C), 125.9 (2C), 126.7 (2C), 127.9 (2C), 128.1 (6C), 128.8 (2C), 129.0 (4C), 129.9 (d, 8C), 132.3 (2C), 132.6 (2C), 134.1 (2C), 135.1 (2C), 138.4 (d, 4C), 140.5 (2C), 141.4 (4C), 146.3 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.1 ppm.

[0052] 化合物 A 9 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.06 (s, 6H), 8.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.19 (s, 4H), 8.40 (s, 2H), 8.49 (s, 8H) ppm; ^{31}P

NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.0 ppm.

[0053] 化合物 A 1 O : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.29–7.34 (m, 4H), 7.39–7.48 (m, 8H), 7.59–7.72 (m, 10H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 125.8 (2C), 126.7 (2C), 127.1 (4C), 127.5 (4C), 127.7 (2C), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.4 (4C), 130.8 (4C), 131.4 (2C), 132.0 (2C), 132.6 (2C), 133.9 (2C), 135.3 (2C), 138.4 (2C), 140.2 (2C), 141.6 (2C), 146.2 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.2 ppm.

[0054] 化合物 A 1 1 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7.08 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 7.31–7.38 (m, 20H), 7.54–7.61 (m, 16H), 7.67 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.13 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 125.7 (2C), 126.1 (2C), 126.8 (2C), 127.7 (2C), 128.6 (12C), 129.0 (2C), 129.9 (4C), 130.2 (6C), 132.2 (2C), 132.6 (2C), 133.3 (2C), 133.8 (2C), 135.2 (6C), 136.8 (4C), 137.1 (12C), 140.6 (2C), 146.1 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.4 ppm.

[0055] 化合物 A 1 2 : ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 2.01–2.07 (m, 4H), 2.46–2.52 (m, 4H), 2.84–2.93 (m, 8H), 7.29–7.35 (m, 6H), 7.42 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 7.76–7.81 (m, 14H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 23.5 (2C), 23.8 (2C), 27.9 (2C), 30.4 (2C), 125.1 (2C), 127.8 (4C), 128.0 (4C), 128.1 (8C), 129.3 (8C), 131.1 (2C), 132.6 (2C), 133.1 (2C), 135.8 (2C), 136.9 (2C), 140.6 (2C), 142.2 (4C), 142.3 (4C), 144.7 (2C) ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, THF- d_8) δ -20.4 ppm.

[0056] 3. 各種反応例

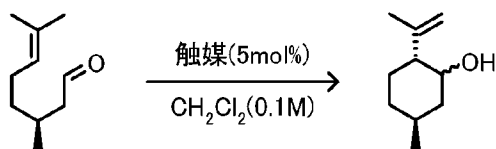
3-1. 分子内エン反応 (その1)

シトロネラルの分子内エン反応について、化合物 A 1 ~ A 3 を触媒に用いた場合と、従来公知のリン酸エステル化合物 C (表 1 の欄外参照) を触媒に用いた場合との活性を比較した。化合物 A 1 を触媒に用いた場合の具体的手順を以下に説明する。

[0057] 直前に調製した化合物A1 (0.01 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に対して、 -78°C にてシトロネラル (0.036 mL, 0.2 mmol) を加えて、24時間攪拌した。反応溶液に対してトリエチルアミン (0.1 mL) を加えて反応を停止した後、減圧下で溶媒を除去した。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ー (ヘキサン-酢酸エチル=20:1) で精製することにより、環化生成物 (25.6 mg, 83%収率) を得た。この環化生成物は既知化合物である。その構造は、NMRスペクトルを文献記載のデータと比較することにより確認した。

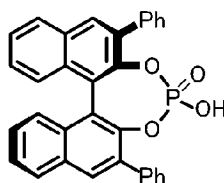
[0058] 同様の分子内エン反応を、化合物A2, A3, Cを触媒に用いて行った。それらの結果を表1に示す。なお、表1には反応条件も記載した。表1から、化合物A1~A3を触媒に用いた場合には、化合物Cを触媒に用いた場合に比べて活性がかなり高いことがわかる。

[0059] [表1]



エントリー	触媒	温度($^{\circ}\text{C}$)	時間(h)	収率(%)
1	A1	rt	1	>99
2	A2	rt	1	>99
3	A3	rt	1	>99
4	C [*]	rt	1	35
5	A1	-78	24	83
6	C [*]	-78	24	10

※化合物C:

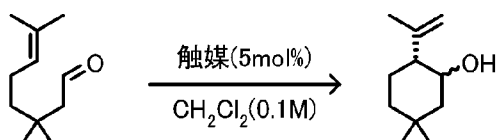


[0060] 3-2. 分子内エン反応 (その2)

上記3-1のシトロネラルの代わりに、3,3,7-トリメチル-6-オクテナルを用いた以外は、上記3-1と同様にして分子内エン反応を行った。それらの結果を表2に示す。なお、表2には反応条件も記載した。表2から明らかのように、化合物A1~A3は優れた触媒活性を示したのに対

して、化合物Cを触媒に用いた場合には生成物がほとんど得られなかった。また、反応温度を -78°C としたところ、触媒活性は化合物A2, A3が化合物A1よりも高い触媒活性を示した。このことから、BINOLの3, 3'位に無置換のフェニル基が結合している場合よりも置換基を有するフェニル基が結合している場合の方が高い触媒活性を示すことが示唆された。

[0061] [表2]



エントリー	触媒	温度($^{\circ}\text{C}$)	時間(h)	収率(%)
1	A1	rt	1	>99
2	A1	-78	24	34
3	A2	-78	24	61
4	A3	-78	24	76
5	C	rt	1	trace

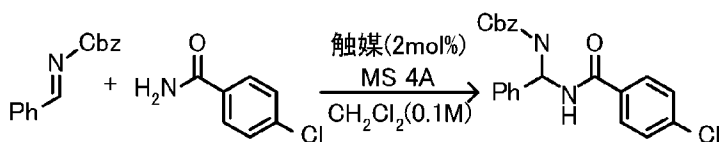
[0062] 3-3. マンニッヒ反応

イミンに対するアミドのマンニッヒ反応について、化合物A1, B1を触媒に用いた場合と、従来公知のリン酸エステル化合物Cを触媒に用いた場合との活性を比較した。化合物A1を触媒に用いた場合の具体的手順を以下に説明する。

[0063] 直前に調製した化合物A1 (0.03 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) にモレキュラーシーブス4A (323 mg) を加え、 0°C に冷却した。この溶液に、4-クロロベンズアミド (32 mg, 0.2 mmol) およびN-(ベンジルオキシカルボニル) ベンズアルジミン (74 mg, 0.3 mmol) を加え、 0°C にて30分間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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ー (クロロホルム-酢酸エチル=50:1 \rightarrow 30:1) で精製することにより、目的とする付加体 (78.5 mg, >99%収率) を得た。この付加体は既知化合物である。その構造は、NMRスペクトルを文献記載のデータと比較することにより確認した。

[0064] 同様のマンニッヒ反応を、化合物B 1, Cを触媒に用いて行った。それらの結果を表3に示す。なお、表3には反応条件も記載した。表3から、化合物Cに比べて化合物A 1, B 1の触媒活性、特に化合物A 1の触媒活性が高かった。このことから、ビスリン酸エステル化合物よりもピロリン酸エステル化合物の方が高い触媒活性を示すことが示唆された。

[0065] [表3]



エントリー	触媒	温度(°C)	時間(h)	収率(%)
1	A1	0	0.5	>99
2	B1	0	0.5	49
3	C	0	0.5	25

[0066] 3-4. フリーデルクラフツ反応 (その1)

アルジミンとクレゾールとのフリーデルクラフツ反応について、化合物A 1~A 6を触媒に用いた場合と、従来公知のリン酸エステル化合物Cを触媒に用いた場合との活性を比較した。化合物A 1を触媒に用いた場合(表4のエントリー2)の具体的手順を以下に説明する。

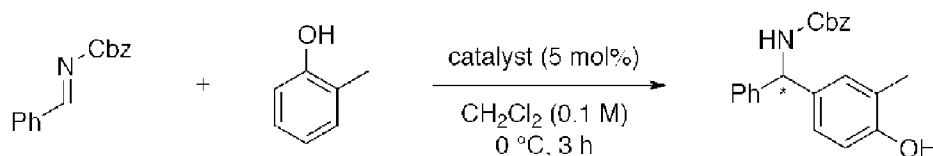
[0067] 直前に調製した化合物A 1 (0.01 mmol)の塩化メチレン溶液(1 mL)に対して、N-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)アルジミン(2 mmol)を室温で溶解させた後、o-クレゾール(3 mmol)の塩化メチレン溶液を0°Cで添加し、3時間攪拌した。反応溶液に対して水(2 mL)を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで分液し、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=10:1→5:1)で精製することにより、パラ位に選択的なフリーデルクラフツ反応の生成物を収率85%、光学収率4% eeで得た。この生成物のスペクトルデータは以下のとおり。

[0068] ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 2.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 10H)

ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 15.9 (1C), 58.4 (1C), 67.1 (1C), 114.9 (1C), 124.3 (1C), 125.8 (1C), 127.1 (2C), 127.3 (2C), 128.2 (2C), 128.5 (4C), 129.8 (1C), 133.2 (1C), 136.1 (1C), 141.8 (1C), 153.5 (1C), 155.2 (1C) ppm.

[0069] 同様のフリーデルクラフツ反応を、化合物A 2～A 6, Cを触媒に用いて行った。それらの結果を表4に示す。表4から、化合物Cに比べて化合物A 1～A 6の触媒活性がかなり高く、フェノールの4位で付加した生成物が選択的に得られた。また、化合物A 4～A 6 (特にA 5)を用いた場合に良好なエナンチオ選択性が発現することがわかった。更に、触媒に化合物A 5を用い、溶媒にクロロホルムを用いた場合 (表4のエントリー7)、より高いエナンチオ選択性を示した。なお、溶媒に二塩化エチレン、トルエン、トリフルオロメチルベンゼン、ニトロエタンを用いたところ、いずれもフリーデルクラフツ反応の生成物が得られたが、クロロホルムを用いた場合の成績が最も良かった。

[0070] [表4]



エントリー	触媒	収率 (%)	ee (%)
1	C	trace	—
2	A1	85	4
3	A2	47	5
4	A3	81	10
5	A4	79	53
6	A5	74	58
7 *	A5	72	70
8	A6	68	47

* 溶媒としてクロロホルムを使用。

[0071] 3-5. フリーデルクラフツ反応 (その2)

化合物A 5を触媒に用いて、各種の保護基を有するアルジミンとクレゾー

ルとのフリーデルークラフツ反応を行った。メトキシカルボニルを保護基とするアルジミンを用いた場合（表5のエントリー1）の具体的手順を以下に説明する。

[0072] 直前に調製した化合物A5（0.01 mmol）のクロロホルム溶液（1 mL）に対して、N-メトキシカルボニルアルジミン（2 mmol）を室温で溶解させた後、*o*-クレゾール（3 mmol、アルジミンの1.5当量）のクロロホルム溶液を0℃で添加し、3時間攪拌した。反応溶液に対して水（2 mL）を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで分液し、減圧下で溶媒を除去した。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ー（ヘキサン-酢酸エチル=10:1→5:1）で精製することにより、パラ位に選択的なフリーデルークラフツ反応の生成物を得た。この生成物のスペクトルデータは以下のとおり。

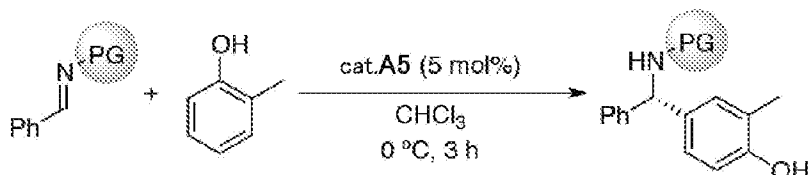
[0073] ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 2.20 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.23–7.34 (m, 5H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8) δ 15.9 (1C), 52.4 (1C), 58.3 (1C), 114.9 (1C), 124.3 (1C), 125.7 (1C), 127.1 (1C), 127.3 (2C), 128.5 (2C), 129.8 (1C), 133.2 (1C), 141.9 (1C), 153.6 (1C), 156.5 (1C) ppm.

[0074] 保護基がBoc（*tert*-ブトキシカルボニル）基やBz（ベンゾイル）基であるアルジミンを用いたフリーデルークラフツ反応を、上述した手順と同様にして行った。それらの結果を表5のエントリー2, 3に示す。なお、表5のエントリー1~3では、*o*-クレゾールをアルジミンの1.5当量用い、触媒使用量、濃度、収率はアルジミンを基準として算出した。

[0075] 一方、表5のエントリー4では、表5のエントリー1の濃度を10 mMに変更した以外は、このエントリー1と同様にして反応を行った。そうしたところ、81% eeまでエナンチオ選択性が向上し、収率も97%まで向上した。更に、表5のエントリー5では、表5のエントリー4の触媒使用量を1 mol%に変更した以外は、このエントリー4と同様にして反応を行った。

そうしたところ、触媒使用量が1 mol%であっても、79% eeという高いエナンチオ選択性を示した。なお、表5のエントリー4, 5では、N-メトキシカルボニルアルジミンをo-クレゾールの1.5当量用い、触媒使用量、濃度、収率はo-クレゾールを基準として算出した。

[0076] [表5]



エントリー	保護基PG	触媒使用量(mol%)	濃度(mM)	収率(%)	ee(%)
1 ^{*1}	CO ₂ Me	5	100	91	70
2 ^{*1}	Boc	5	100	83	48
3 ^{*1}	Bz	5	100	81	14
4 ^{*2}	CO ₂ Me	5	10	97	81
5 ^{*2}	CO ₂ Me	1	10	78	79

*1 触媒使用量、濃度、収率はアルジミンを基準として算出した。また、o-クレゾールはアルジミンの1.5当量用いた。

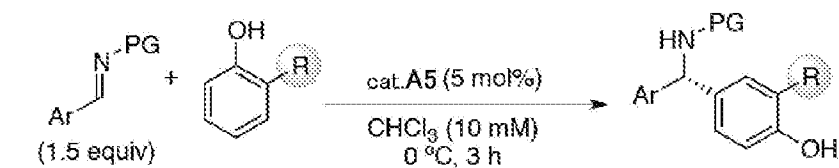
*2 触媒使用量、濃度、収率はo-クレゾールを基準として算出した。また、アルジミンはo-クレゾールの1.5当量用いた。

[0077] 3-6. フリーデルクラフツ反応 (その3)

化合物A5を触媒に用いて、各種の保護基を有するアルジミンと各種の置換基を有するクレゾールとのフリーデルクラフツ反応を行った。ここでは、表5のエントリー4の手順に準じて反応を行った。その結果を表6に示す。表6のエントリー1~5に示すように、いずれも反応生成物を高エナンチオ選択的に高収率で得ることができた。

[0078]

[表6]



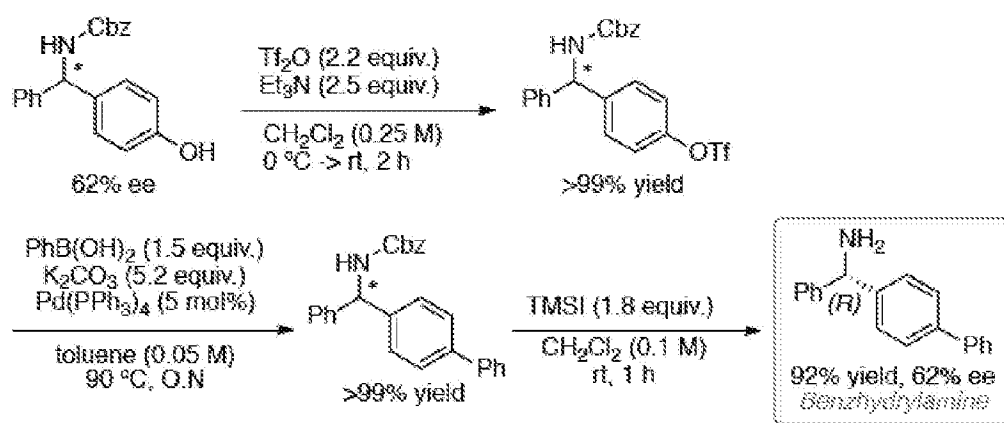
エントリ-	PG	Ar	R	収率 (%)	ee (%)
1 ^{*1}	CO ₂ Me	Ph	Me	97	81
2 ^{*1}	CO ₂ Me	Ph	Allyl	66	74
3 ^{*1}	CO ₂ Me	Ph	^t Bu	77	60
4 ^{*1}	CO ₂ Me	Ph	TMS	55	60
5 ^{*1}	Cbz	1-Naphthyl	Me	74	78

*1 触媒使用量、濃度、収率はo-クレゾールを基準として算出した。また、アルジミンはo-クレゾールの1.5当量用いた。

[0079] 4. 応用例

化合物A5を触媒に用いて、PhCH=NCbzと置換基を持たないフェノールとのフリーデルクラフツ反応を行ったところ、対応する反応生成物を62% eeで得ることができた。また、下記式に示す手順にしたがって、この反応生成物を抗真菌剤であるビフォナゾール (Bifonazol)へ誘導することができた。

[0080] [化8]



[0081] 本出願は、2012年7月19日に出願された日本国特許出願第2012-160092号を優先権主張の基礎としており、引用によりその内容の全てが本明細書に含まれる。

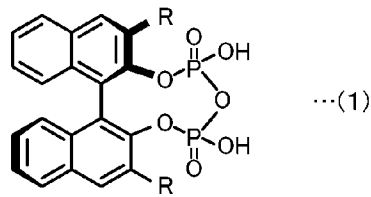
産業上の利用可能性

[0082] 本発明は、主に化学産業に利用可能であり、例えば医薬品や農薬、化粧品及びそれらの中間体などを製造する際に利用したり、金属の配位子として利用したりすることができる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表される、ピロリン酸エステル化合物。

[化1]



(Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である)

[請求項2] 前記アリール基は、少なくとも1つの置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基又はアントラセニル基であり、前記置換基は、アリール基、ペルフルオロアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基又はハロゲン原子である、

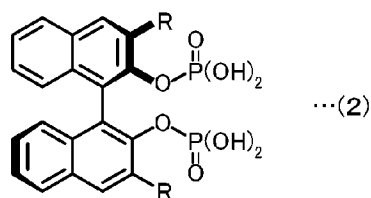
請求項1に記載のピロリン酸エステル化合物。

[請求項3] Rは、2-ナフチル基、3,5-ジフェニルフェニル基又は3,5-ビス(2-ナフチル)フェニル基である、

請求項1に記載のピロリン酸エステル化合物。

[請求項4] 式(2)で表される、ビスリン酸エステル化合物。

[化2]



(Rは、アリール基、有機シリル基又はハロゲン原子である)

[請求項5] 前記アリール基は、少なくとも1つの置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基又はアントラセニル基であり、前記置換基は、アリール基、ペルフルオロアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基又はハロゲン原子である、

請求項4に記載のビスリン酸エステル化合物。

[請求項6] Rは、2-ナフチル基、3,5-ジフェニルフェニル基又は3,5-

ービス（2-ナフチル）フェニル基である、

請求項4に記載のビスリン酸エステル化合物。

[請求項7] 請求項1～3のいずれか1項に記載のピロリン酸エステル化合物を含む分子内エン反应用触媒。

[請求項8] 請求項1～3のいずれか1項に記載のピロリン酸エステル化合物を含むマンニッヒ反应用触媒。

[請求項9] 請求項1～3のいずれか1項に記載のピロリン酸エステル化合物を含むフリーデル-クラフツ反应用触媒。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F9/12(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07F9/6574(2006.01)i,
C07F19/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n, C07C29/56(2006.01)n,
C07C35/17(2006.01)n, C07C231/14(2006.01)n, C07C233/73(2006.01)n,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F9/12, B01J31/02, C07F9/6574, C07F19/00, C07B61/00, C07C29/56,
C07C35/17, C07C231/14, C07C233/73, C07C269/06, C07C271/20, C07F7/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamIII), JMEDPlus (JDreamIII),
JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	Ryo OKAMOTO et al., "Synthesis of Chiral Binaphthyl Pyrophosphate and Development to Chiral Bronsted Acid Catalysts", 93rd Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2013) Koen Yokoshu IV, 08 March 2013 (08.03.2013), page 1365	1-3, 9 4-8
A	Takahiro HORIBE et al., "Chiral Dai Ichi, Ni Zoku Kinzoku Binaphtholate Shokubai o Mochiiru Aldimine eno Chokusetsuteki Fusei Mannich-gata Hanno Oyobi α , β -Fuhowa Ketone eno Fusei Hydrophosphonyl-ka Hanno", Dai 101 Kai Symposium on Organic Synthesis, Japan Yoshishu, 30 May 2012 (30.05.2012), pages 81 to 84	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 October, 2013 (09.10.13)Date of mailing of the international search report
22 October, 2013 (22.10.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069443

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Ryota USAMI et al., "Chiral Cho Bunshi Shokubai o Mochiiru α -Chikan Acrolein ni Taisuru Ijo na Ko End Sentakuteki Fusei Diels-Alder Hanno", 91st Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2011) Koen Yokoshu IV, 2011, page 1252	1-9
A	WO 2011/111677 A1 (Tohoku University), 15 September 2011 (15.09.2011), & US 2012/0330038 A1 & EP 2546257 A1	1-9
A	WO 2007/114445 A1 (Kuraray Co., Ltd.), 11 October 2007 (11.10.2007), & US 2009/0259073 A1 & EP 2003138 A1	1-9
A	JP 2006-35125 A (Japan Science and Technology Agency), 09 February 2006 (09.02.2006), (Family: none)	1-9
A	WO 2004/096753 A1 (Toagosei Co., Ltd.), 11 November 2004 (11.11.2004), & US 2006/0276329 A1 & EP 1623971 A1	1-9
A	JP 50-69090 A (The Regents of the University of California), 09 June 1975 (09.06.1975), & US 4001279 A	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069443

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C269/06(2006.01)n, C07C271/20(2006.01)n, C07F7/08(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. C07F9/12(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07F9/6574(2006.01)i, C07F19/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n, C07C29/56(2006.01)n, C07C35/17(2006.01)n, C07C231/14(2006.01)n, C07C233/73(2006.01)n, C07C269/06(2006.01)n, C07C271/20(2006.01)n, C07F7/08(2006.01)n</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. C07F9/12, B01J31/02, C07F9/6574, C07F19/00, C07B61/00, C07C29/56, C07C35/17, C07C231/14, C07C233/73, C07C269/06, C07C271/20, C07F7/08</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 1 3 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 1 3 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 1 3 年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年	日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年		
日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年											
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年											
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年											
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年											
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamIII), JMEDPlus(JDreamIII), JST7580(JDreamIII)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X P, A</td> <td>岡本遼、外3名, 1, 1' - ビナフチルピロリン酸ジエステル合成とキラル Bronsted 酸触媒への展開, 日本化学会第93春季年会(2013) 講演予稿集 I V, 2013.03.08, p.1365</td> <td>1-3, 9 4-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>堀部貴大、外2名, キラル第一、二族金属ビナフトレート触媒を用いるアルジミンへの直截的不斉 Mannich 型反応及び α, β-不飽和ケトンへの不斉ヒドロホスホニル化反応, 第101回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2012.05.30, p.81-84</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	P, X P, A	岡本遼、外3名, 1, 1' - ビナフチルピロリン酸ジエステル合成とキラル Bronsted 酸触媒への展開, 日本化学会第93春季年会(2013) 講演予稿集 I V, 2013.03.08, p.1365	1-3, 9 4-8	A	堀部貴大、外2名, キラル第一、二族金属ビナフトレート触媒を用いるアルジミンへの直截的不斉 Mannich 型反応及び α, β -不飽和ケトンへの不斉ヒドロホスホニル化反応, 第101回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2012.05.30, p.81-84	1-9	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
P, X P, A	岡本遼、外3名, 1, 1' - ビナフチルピロリン酸ジエステル合成とキラル Bronsted 酸触媒への展開, 日本化学会第93春季年会(2013) 講演予稿集 I V, 2013.03.08, p.1365	1-3, 9 4-8										
A	堀部貴大、外2名, キラル第一、二族金属ビナフトレート触媒を用いるアルジミンへの直截的不斉 Mannich 型反応及び α, β -不飽和ケトンへの不斉ヒドロホスホニル化反応, 第101回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2012.05.30, p.81-84	1-9										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>0 9 . 1 0 . 2 0 1 3</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>2 2 . 1 0 . 2 0 1 3</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P）</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>上村 直子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>	<table border="1"> <tr> <td>4H</td> <td>4508</td> </tr> </table>	4H	4508								
4H	4508											

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	宇佐美良太、外4名、キラル超分子触媒を用いる α -置換アクロレインに対する異常な高エンド選択的不斉ディールス・アルダー反応, 日本化学会第91春季年会(2011) 講演予稿集IV, 2011, p. 1252	1-9
A	WO 2011/111677 A1 (国立大学法人東北大学) 2011.09.15, & US 2012/0330038 A1 & EP 2546257 A1	1-9
A	WO 2007/114445 A1 (株式会社クラレ) 2007.10.11, & US 2009/0259073 A1 & EP 2003138 A1	1-9
A	JP 2006-35125 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2006.02.09, (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2004/096753 A1 (東亜合成株式会社) 2004.11.11, & US 2006/0276329 A1 & EP 1623971 A1	1-9
A	JP 50-69090 A (ザ・レーゲンツ・オブ・ザ・ユニバーシテイ・オブ・カリフォルニア) 1975.06.09, & US 4001279 A	1-9