

(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2004-285059

(P2004-285059A)

(43) 公開日 平成16年10月14日(2004.10.14)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 C 67/46

C O 7 C 67/46

4 H O O 6

C O 7 B 53/00

C O 7 B 53/00

B

4 H O 3 9

C O 7 C 69/708

C O 7 C 69/708

Z

C O 7 C 231/18

C O 7 C 231/18

C O 7 C 233/48

C O 7 C 233/48

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-59897 (P2004-59897)

(22) 出願日 平成16年3月3日 (2004.3.3)

(31) 優先権主張番号 特願2003-56311 (P2003-56311)

(32) 優先日 平成15年3月3日 (2003.3.3)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 503360115

独立行政法人 科学技術振興機構

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(74) 代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

(72) 発明者 小林 修

東京都千代田区神田司町2-19

(72) 発明者 森 雄一朗

東京都世田谷区桜2-4-1-305

(72) 発明者 中村 昌幸

茨城県つくば市二の宮2-14-3-301

(72) 発明者 山下 恭弘

東京都文京区西片2-16-8 サンパレス203

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性なβ-ヒドロキシ-α-置換カルボン酸エステルの不斉合成方法

(57) 【要約】

【課題】 従来困難とされてきた、高いジアステレオ、エナンチオ選択性をもつての、光学活性なβ-ヒドロキシ-α-置換カルボン酸エステルの不斉合成方法を提供する。

【解決手段】 アルデヒド化合物を、アミノシリルエノールエーテル化合物またはβ-アルコキシケテンシリルアセタール化合物と、キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させて、光学活性なβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルまたは光学活性なβ-ジヒドロキシカルボン酸エステルを合成する。

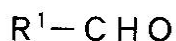
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式

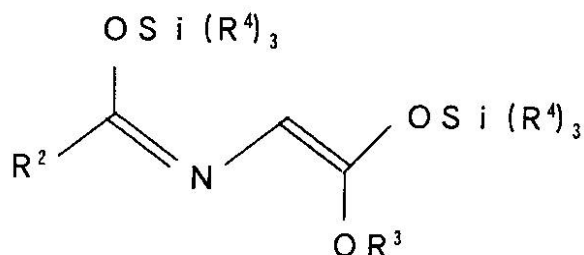
【化 1】



(R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるアルデヒド化合物を、次式

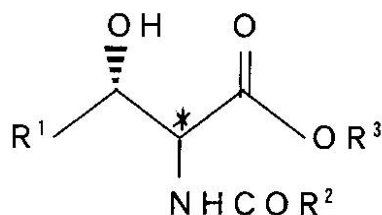
【化 2】



(R^2 , R^3 および R^4 は、各々、同一または別異なる、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるアミノシリルエノールエーテル化合物と、キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させて、次式

【化 3】



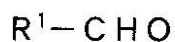
(R^1 , R^2 および R^3 は前記と同じものを示す)

で表わされる光学活性な - ヒドロキシ - - アミノ酸エステルを合成することを特徴とする光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法。

【請求項 2】

次式

【化 4】



(R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるアルデヒド化合物を、次式

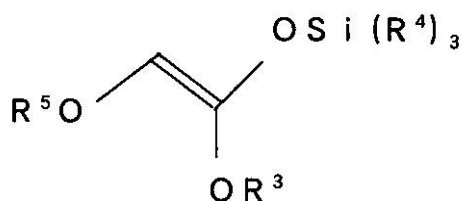
10

20

30

40

【化5】

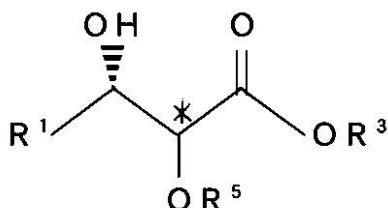


10

(R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、同一または別異なる、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされる α -アルコキシケテンシリルアセタール化合物と、キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させて、次式

【化6】



20

(R^1 、 R^3 および R^5 は前記と同じものを示す)

で表わされる光学活性な α -ジヒドロキシカルボン酸エステルを合成することを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸エステルの不斉合成方法。

【請求項3】

キラルジルコニウム触媒は、ジルコニウム化合物と光学活性ピナフトール化合物とを含むことを特徴とする請求項1または2の光学活性な α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸エステルの不斉合成方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、光学活性な α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸エステルの不斉合成方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、天然物合成の中間体、創薬化学の展開等にとって有用な、 α -アミノ置換並びに α -ヒドロキシ置換の光学活性な α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸エステルの新しい不斉合成方法に関するものである。

【背景技術】

40

【0002】

光学活性な α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸化合物は、天然物合成の重要な中間体として、また、創薬化学におけるリード化合物の探索や最適化のためのビルディングブロック等として大変に有用な化合物であることが知られている。

【0003】

しかしながら、現状においては、光学活性なこの α -ヒドロキシ- β -置換カルボン酸類を、高いジアステレオ、エナンチオ選択性をもって不斉合成することのできる方法はいまだ実現されていないのが実情である。

【0004】

一方、この出願の発明者らは、不斉有機合成のための新しい手段についての検討を進め

50

てきており、この検討の過程において、ジルコニウムアルコキシドを用いたキラルジルコニウム触媒が、不斉向山アルドール反応において有効に機能することを見出している（非特許文献1）（特許文献1）。

【0005】

そこで、この出願の発明者らは、この新しいキラルジルコニウム触媒を用いることによって、光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸類の不斉合成を可能とすべく検討を行ってきた。

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 3292

【特許文献1】特許第3432476号公報

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

この出願の発明は、上記のとおり背景から、従来困難とされてきた、高いジアステレオ、エナンチオ選択性をもつての、光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸類の不斉合成方法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

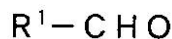
【0007】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式

【0008】

【化7】

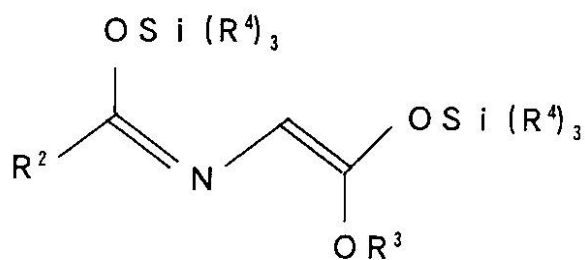
20



（ R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）
で表わされるアルデヒド化合物を、次式

【0009】

【化8】



30

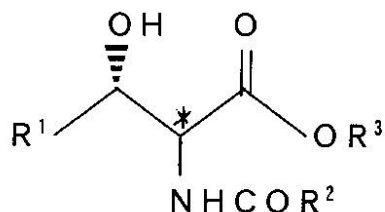
（ R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、同一または別異なる、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）

で表わされるアミノシリルエノールエーテル化合物と、キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させて、次式

40

【0010】

【化 9】

(R¹ , R² および R³ は前記と同じものを示す)

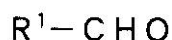
で表わされる光学活性な - ヒドロキシ - - アミノ酸エステルを合成することを特徴とする光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

また、この出願の発明は、第 2 には、次式

【 0 0 1 2 】

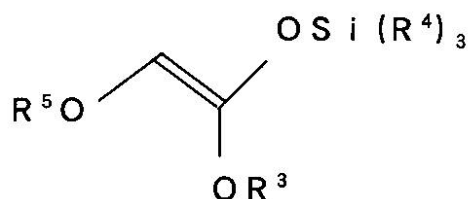
【化 1 0】

(R¹ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるアルデヒド化合物を、次式

【 0 0 1 3 】

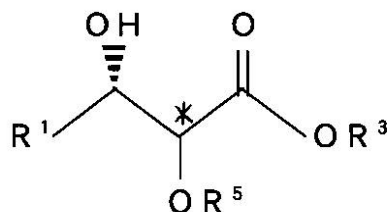
【化 1 1】

(R³ , R⁴ および R⁵ は、各々、同一または別異なる、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされる - アルコキシケテンシリルアセタール化合物と、キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させて、次式、

【 0 0 1 4 】

【化 1 2】

(R¹ , R³ および R⁵ は前記と同じのものを示す)

で表わされる光学活性な , - ジヒドロキシカルボン酸エステルを合成することを特徴とする光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法を提供す

10

20

30

40

50

る。

【0015】

そして、この出願の発明は、第3には、キラルジルコニウム触媒は、ジルコニウム化合物と光学活性ピナフトール化合物とを含むことを特徴とする上記のとおり、光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法を提供する。

【0016】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、従来困難とされてきた、高いジアステレオ、エナンチオ選択性をもつての、光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法が提供される。

【発明の効果】

10

【0017】

この出願の発明によって、従来困難とされてきた、高いジアステレオ、エナンチオ選択性をもつての、光学活性な - ヒドロキシ - - 置換カルボン酸エステルの不斉合成方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

この出願の発明は、上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0019】

この出願の発明の不斉合成方法では、反応基質として前記の一般式で表わされるアルデヒド化合物とアミノシリルエノールエーテル化合物、あるいは - アルコキシケテンシリルアセタール化合物とを用いるが、これらを表示する前記一般式における符号 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 および R^5 については、いずれも置換基を有していてもよい炭化水素基とすることができる。この場合の炭化水素基は、鎖状または環状、飽和または不飽和のいずれであってもよく、環状の炭化水素基は、脂環式基、芳香族基、あるいは複素環とすることができる。もちろんこの環状炭化水素には、これらが組合わされて結合されたものや、鎖状の炭化水素基が結合されたものも含まれる。環は単環あるいは多環のいずれであってもよい。

20

【0020】

これらの炭化水素基には、この出願の発明の不斉合成反応を阻害しないもの、さらにはこの反応に寄与するものである限り各種の置換基を有していてもよい。置換基としては、たとえば、炭化水素基、複素環基、ハロゲン原子、アルコキシ基、エステル基、アシルオキシ基、ニトロ基、シアノ基等の各種のものが考慮されてよい。

30

【0021】

反応基質としてのアミノシリルエノールエーテル化合物と - アルコキシケテンシリルアセタール化合物については、これまでに知られている各種の方法により合成することができ、市販品であってもよい。たとえば、アミノシリルエノールエーテル化合物の場合には、N-置換アセチル-グリシンより導くことができ、これをシリルエノールエーテルとして反応に供することができる。

【0022】

アミノシリルエノールエーテル化合物や - アルコキシケテンシリルアセタール化合物のシリル基を構成する前記の符号 R^4 については、上記と同様に置換基を有していてもよい炭化水素基とすることができるが、合成反応における保護機能を有していることから、より低分子のアルキル基等の炭化水素基であることが実際的である。

40

【0023】

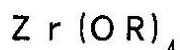
たとえば以上のとおりの反応基質としてのアルデヒド化合物とアミノシリルエノールエーテル化合物、あるいは - アルコキシケテンシリルアセタール化合物との不斉合成のための反応は、この出願の発明においてはキラルジルコニウム触媒の存在下に行うことになる。この場合のキラルジルコニウム触媒については、この出願の発明者らがすでに不斉向山アルドール反応の触媒として提案しているものをはじめとして各種のものであってよいが、なかでも、ジルコニウム化合物、たとえばその無機酸塩、有機酸塩、錯体、あるいは

50

その有機金属化合物と光学活性配位子化合物を含むものとするのが好適であり、特に、次式

【0024】

【化13】

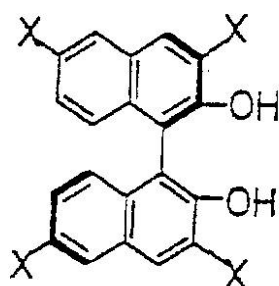


(Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるジルコニウムアルコキシドと、光学活性配位子化合物を含むものが好適なものとして例示される。光学活性配位子としては、すでに知られている各種のBINOL類が有効でもある。たとえば次式

【0025】

【化14】



(式中のXは電子吸引性基を示す)

で表わされ、Xの具体例としては、たとえば、ヨウ素原子、臭素原子、パーフルオロアルキル基が好適なものとして示される。特に、発明者らが、上記のとおり、すでに提案しているキラルジルコニウム触媒としてのジルコニウムアルコキシドと光学活性配位子化合物としてのBINOL類、そして、アルコールと水とを組合わせた系としての触媒はこの出願の発明の不斉合成法においても有効である。

【0026】

反応における上記の基質の使用割合については、特に限定されることはないが、通常は、アルデヒド化合物とアミノシリルエノールエーテル化合物もしくは - アルコキシケテンシリルアセタール化合物とのモル比として、0.1 : 1 ~ 1 : 0.1程度の割合とすることが考慮される。キラルジルコニウム触媒については、一般的には、ジルコニウム化合物が反応基質に対して2 ~ 40モル%、光学活性配位子化合物が2 ~ 50モル%程度であることが考慮される。さらに好適には、ジルコニウムアルコキシド5 ~ 25モル%、光学活性BINOL類10 ~ 30モル%、アルコール100 ~ 400モル%、水5 ~ 50モル%の範囲の組合わせからなる触媒系が例示される。

【0027】

不斉合成反応には、溶媒が使用されてよく、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等の各種のものが考慮される。

【0028】

また、反応は、大気中もしくはアルゴンや空気等の不活性ガス雰囲気で行うこと、そして反応温度としては、一般的には、特に限定的ではなく、-80 ~ 40程度の範囲を考慮することができる。アルデヒド化合物とアミノシリルエノールエーテル化合物との反応による光学活性な - ヒドロキシ - - アミノカルボン酸エステルの合成の場合には、好適には、-30 ~ 20程度とすることが、また、 - アルコキシケテンシリルアセタール化合物との反応による光学活性な - ジヒドロキシカルボン酸エステルの合成

10

20

30

40

50

の場合には、好適には、-80 ~ 20 程度とすることが考慮されてよい。反応温度をより低くして、反応基質の添加混合をゆっくりと時間をかけて行う場合には、一般的に以下の実施例にも示すように *anti* 選択性が高まる傾向となる。これらのことも考慮して、反応基質の種類や反応条件をも考慮して、ジアステレオ選択性、そしてエナンチオ選択性を所望のものに制御することが可能となる。

たとえば、同じ立体配置の光学活性ピナフトール化合物を用いる場合でも、上記式における原料基質としてのシリルエノールエーテル化合物あるいはケテンシリルアセタール化合物の -OR³ で表わされるアルコキシ基の種類や反応温度等を相違させることによって *syn* 体の生成物と *anti* 体の生成体を作り分けることが可能となる。

【0029】

10

たとえば、上記アルコキシ基 (-OR³) が -OPh の場合には *syn* 体の生成物を、-OEt の場合には *anti* 体の生成物を合成することが可能となる。

【0030】

また、より具体的にも、光学活性な (R) 体ピナフトール化合物を使用する場合、原料基質の -OR³ が -OPh であるケテンシリルアセタール化合物を -20 程度の温度でアルデヒド化合物に加えて反応させると *syn* 選択的となり、-OEt であるケテンシリルアセタール化合物をさらに低温下でゆっくりと添加して反応させると *anti* 選択的となる。この選択性は、上記ピナフトール化合物の置換基 (X)、たとえばヨウ素の数や位置の選択でより向上させることもできる。光学活性な (S) 体のピナフトール化合物を用いることにより、以上とは鏡像体の生成物が得られることになる。このようなことから、4 種類の立体配置の化合物すべてを選択的に合成することも可能となる。

20

【0031】

この出願の発明の不斉合成方法によって、前記一般式で表わされたとおりの、光学活性な -ヒドロキシ- -置換カルボン酸エステルが、高いジアステレオ、エナンチオ選択性で合成されることになる。この出願の発明の方法によって合成された光学活性な -ヒドロキシ- -置換カルボン酸エステルは、エステル基を加水分解することによって容易に対応するカルボン酸を導くことができる。また、-アミノ置換基をも、その脱保護反応によって、アミノ基へ変換することができ、-ヒドロキシ置換基も、同様にヒドロキシル基に変換することができる。もちろん、これらは更に別の誘導基へ導いてもよい。

30

【0032】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。もちろん以下の例によって発明が限定されることはない。

【実施例】

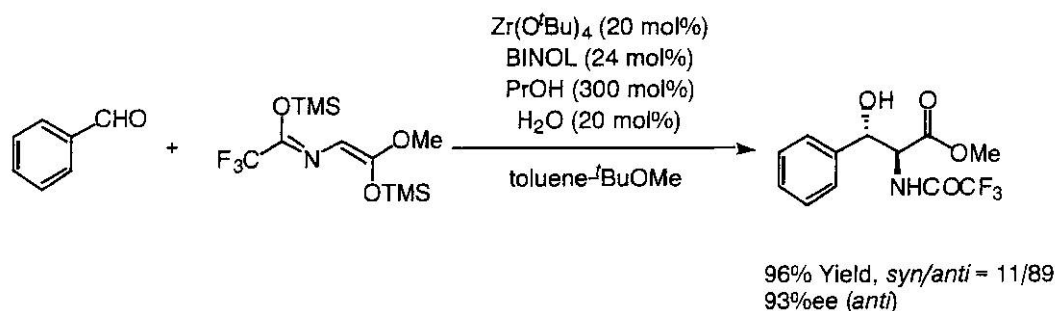
【0033】

< 実施例 1 >

次の反応式

【0034】

【化15】



40

に従って、ジルコニウムテトラ *t* e r t -ブトキシド: $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ と光学活性 B I

50

NOL、プロピルアルコールおよび水の混合によって構成した系をキラルジルコニウム触媒として、不斉合成を行った。

【0035】

すなわち、アルゴン雰囲気下、(R)-3,3',6,6'-I₄BINOL (19.0 mg, 0.024 mmol) のトルエン (0.2 ml) 懸濁液に、Zr(O^tBu)₄ (7.7 mg, 0.020 mmol) のトルエン溶液 (0.5 ml) を加えて室温にて3時間攪拌した後、プロパノール (36.0 mg, 0.60 mmol) と H₂O (0.36 mg, 0.020 mmol) のトルエン溶液 (0.3 ml) を加えさらに室温にて1時間攪拌した。反応溶液を -20 に冷却し、ベンズアルデヒド (21.2 mg, 0.20 mmol) の ^tBuOMe 溶液 (0.3 ml) を加えた。シリルエノールエーテル (98.8 mg, 0.30 mol) の ^tBuOMe 溶液 (0.7 ml) を、シリンジポンプを用いて8時間かけて滴下した後、さらに -20 にて5時間攪拌した。

10

【0036】

反応溶液に 0.5 M KHSO₄ 水溶液を加えた後、酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機層を順次飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。

【0037】

得られた粗生成物に塩酸 - THF (1 : 20) 溶液を加え 0 にて1時間攪拌した。反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムで精製した。

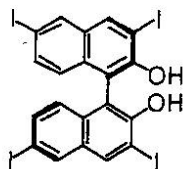
20

【0038】

なお、上記の光学活性 BINOL は、次式で表わされる。

【0039】

【化16】



(R)-3,3',6,6'-I₄-BINOL

30

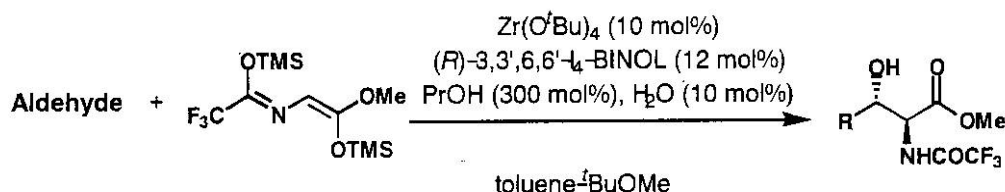
以上の反応の結果、前記反応式のとおり、反応収率 96%、Syn/anti = 11/89、93% ee (anti) で、光学活性な α -ヒドロキシ- β -アミノ酸化合物を得た。

<実施例2>

実施例1と同様にして、次式に従って、各種のアルデヒド化合物を反応基質として、各々、15時間の反応を行った。

【0040】

【化17】

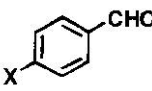
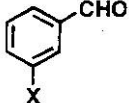
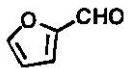
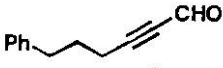


40

その結果を表1および表2に示した。

【0041】

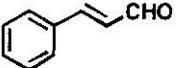
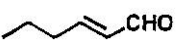
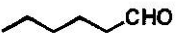
【表 1】

Aldehyde	X	yield (%)	syn/anti	ee (%) (anti)
	Me	87	15/85	94
	Cl	91	16/84	94
	OMe	41	32/68	68
	Me	83	9/91	93
	Cl	93	8/92	96
	OMe	93	9/91	95
		71	13/87	90
		76	20/80	85

10

【 0 0 4 2 】

【表 2】

Aldehyde	yield (%)	syn/anti	ee (%) (anti)
	43	36/64	78
	20	35/65	73
	12	31/69	40

20

以上の例から、高いジアステレオ、エナンチオ選択性で、光学活性な α -ヒドロキシ- β -アミノ酸エステルの不斉合成が実現されていることがわかる。

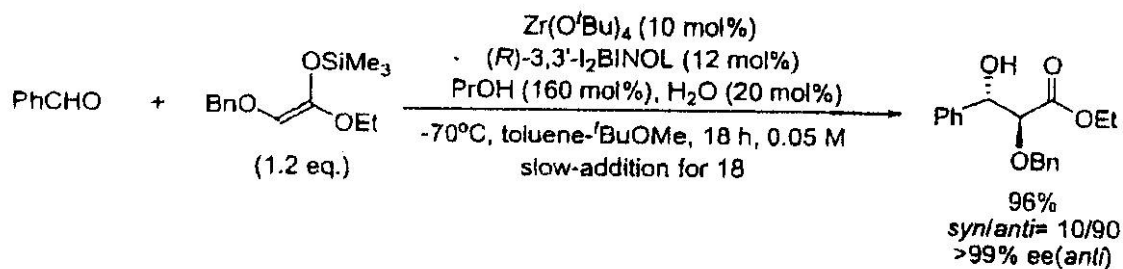
30

< 実施例 3 >

次の反応式

【 0 0 4 3 】

【化 1 8】



40

に従って、(R)-3,3'-I₂BINOLを配位子とするキラルジルコニウム触媒の存在下に-70で反応を行った。 α -ベンジルオキシケテンシリルアセタール化合物は18時間かけてゆっくりと添加した。

【 0 0 4 4 】

収率96%、syn/anti=10/90、>99% ee(anti)の成績で、光学活性な α -ジヒドロキシカルボン酸エステルを得た。なお、65% ee(syn)でも

50

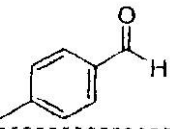
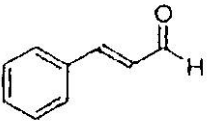
あった。

【0045】

同様に、表3のアルデヒド化合物を用いて反応を行い、anti選択的に、対応する光学活性な、-ジヒドロキシカルボン酸エステルを合成した。表3にはその結果も示した。

【0046】

【表3】

	yield (%) (syn/anti)	ee (%) (syn/anti)
	quant. (5/95)	94/>99
	95 (15/85)	84/>99

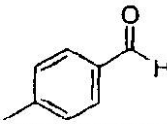
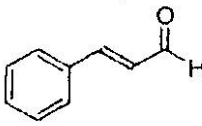
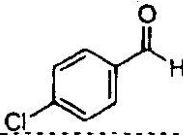
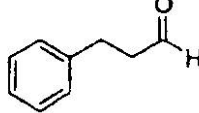
10

一方、反応温度を-40として、-ベンジルオキシケテンシリルアセタール化合物を8時間かけて添加したところ、次の表4の反応成績が得られた。

20

【0047】

【表4】

	yield (%) (syn/anti)	ee (%) (syn/anti)
	96 (15/85)	78/99
	quant. (23/77)	81/99
	87 (68/32)	64/93
	90 (94/6)	85/-

30

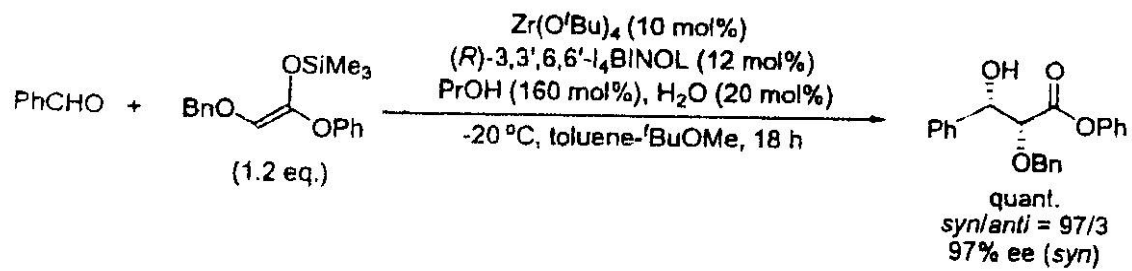
40

< 実施例4 >

次の反応式

【0048】

【化 19】



に従って、配位子として (R)-3,3',6,6'-I₄BINOL を使い、-20 °C に
 おいて反応を行った。定量的な反応収率で、*syn* 選択的に、97% ee (*syn*) の成績で対
 応する光学活性な、 β -ジヒドロキシカルボン酸エステルを得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 B 61/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC41 AC48 AC81 BA10 BA29 BA45 BB11 BB14 BB15
BB31 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BN10 BP10 BP30 BV22
KA37
4H039 CA60 CA66 CA71 CF90 CG90