

(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2006-28105

(P2006-28105A)

(43) 公開日 平成18年2月2日(2006.2.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 401/06 (2006.01)	CO7D 401/06	4CO23
BO1J 31/02 (2006.01)	BO1J 31/02 1O2Z	4CO63
CO7C 201/12 (2006.01)	BO1J 31/02 1O3Z	4G069
CO7C 205/44 (2006.01)	CO7C 201/12	4G169
CO7C 205/45 (2006.01)	CO7C 205/44	4H006
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L		(全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-210403 (P2004-210403)

(22) 出願日 平成16年7月16日 (2004.7.16)

(71) 出願人 504174180

国立大学法人高知大学

高知県高知市曙町二丁目5番1号

(72) 発明者 小槻 日吉三

高知県高知市小津町10-41-514

Fターム(参考) 4C023 EA11 JA01

4C063 AA01 CC12 DD03 EE05

4G069 AA06 AA08 BA21A BA21B BE13A

BE13B BE22A BE22B BE37A BE37B

BE38A BE38B CB25 CB57 CB59

FA01

4G169 AA06 AA08 BA21A BA21B BE13A

BE13B BE22A BE22B BE37A BE37B

BE38A BE38B CB25 CB57 CB59

FA01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体及びそれを用いた不斉合成方法

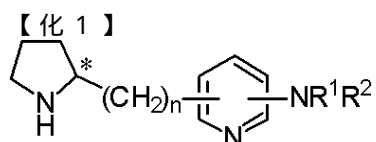
(57) 【要約】

【課題】

金属を含有せず、エナンチオ選択性のみならずジアステレオ選択性に優れた炭素 - 炭素結合形成反応の不斉合成触媒として使用でき、簡便かつ安価に得られる安定な光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体、及びそれを用いた不斉合成方法を提供する。

【解決手段】

下記化学式(1)



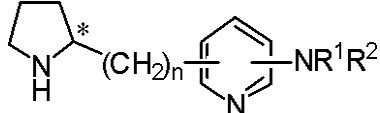
(式(1)中、 $-R^1$ 、 $-R^2$ は、アルキル基、アリアル基、アラルキル基、又は互いに連結されたアルキレン基若しくはアルケニレン基； n は、 $0 \sim 2$ ； $*$ は、光学活性炭素の表示)で示されるものである。不斉合成方法は、少なくとも前記式(1)で示される不斉合成触媒存在下、求核試薬と求電子試薬とによる炭素 - 炭素結合形成反応を行わせるというものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 (I)

【化 1】



(I)

10

(式 (I) 中、 $-R^1$ 、 $-R^2$ は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、又は互いに連結されたアルキレン基若しくはアルケニレン基； n は、 $0 \sim 2$ ； $*$ は、光学活性炭素の表示)

で示されることを特徴とする光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体。

【請求項 2】

少なくとも、請求項 1 に記載の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体が含まれていることを特徴とする不斉合成触媒。

【請求項 3】

有機酸が含まれていることを特徴とする請求項 2 に記載の不斉合成触媒。

【請求項 4】

請求項 2 又は 3 に記載の不斉合成触媒存在下、求核試薬と求電子試薬とによる炭素 - 炭素結合形成反応を行わせることを特徴とする不斉合成方法。

20

【請求項 5】

前記炭素 - 炭素結合形成反応が、マイケル付加反応であることを特徴とする請求項 4 に記載の不斉合成方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性化合物を光学収率よく不斉合成する際に、触媒として使用される光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体、及びそれを用いた不斉合成方法に関するものである。

30

【背景技術】

【0002】

化成品・医薬品には、光学活性化合物を原料にして製造されるものが数多くある。

【0003】

このような光学活性化合物をマイケル付加反応、アルドール縮合反応等の炭素 - 炭素結合形成反応により合成する際に、固体の金属含有不斉合成触媒が用いられていた。金属含有不斉合成触媒は、水や酸素に不安定である。またこの触媒を用いると、反応の生成物の精製過程で固体の触媒の除去処理や金属汚染防止処置等の煩雑で面倒な操作が必要となる。

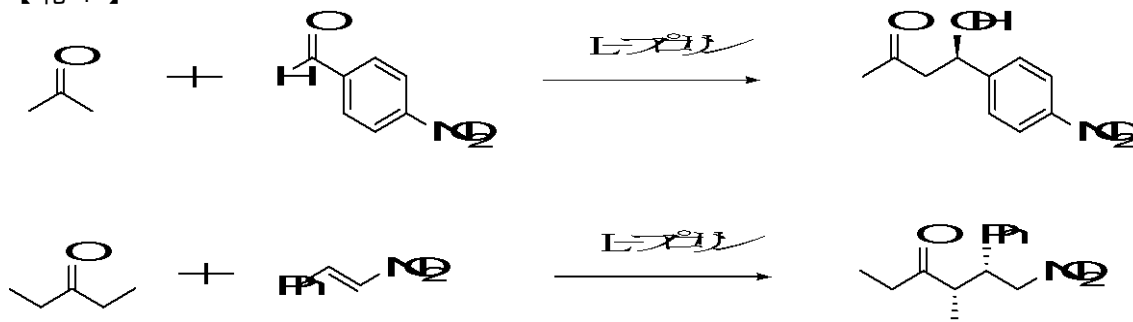
40

【0004】

そこで最近では、金属不含有の不斉合成触媒が用いられている。例えば、非特許文献 1 及び 2 には、下記化学反応式

【0005】

【化 1】



10

【0006】

で示されるように、L-プロリンを不斉合成触媒として用いたアルドール縮合反応やマイケル付加反応により、光学活性ケトン化合物を合成する方法が記載されている。

【0007】

【非特許文献 1】B. Listら, J. Am. Chem. Soc., 122, 2395 (2000)

【非特許文献 2】D. Ender, A. Seki, Synlett, 2002, No.1, 26.

【0008】

また、非特許文献 3 には、光学活性ピロリジン環含有アミン化合物を不斉合成触媒として用いたマイケル付加反応により、光学活性ケトン化合物を合成する方法が記載されている。

20

【0009】

【非特許文献 3】O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, Org. Lett., 5, 2559 (2003)

【0010】

しかし従来の金属不含有の不斉合成触媒をマイケル付加反応等の炭素-炭素結合形成反応に用いても、反応生成物のエナンチオ選択性及び/又はジアステレオ選択性がさほど高くないという問題があった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、金属を含有せず、エナンチオ選択性のみならずジアステレオ選択性に優れた炭素-炭素結合形成反応の不斉合成触媒として使用でき、簡便かつ安価に得られる安定な光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体、及びそれを用いた不斉合成方法を提供することを目的とする。

30

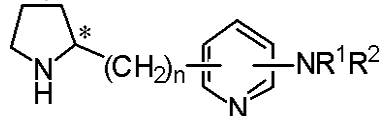
【課題を解決するための手段】

【0012】

前記の課題を解決するためになされた本発明の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体は、下記化学式 (I) の構造を有する。

【0013】

【化 2】



40

(I)

【0014】

(式 (I) 中、-R¹、-R² は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、又は互いに連結されたアルキレン基若しくはアルケニレン基； n は、0 ~ 2； * は、光学活性炭素の表示)

で示されるものである。

50

【0015】

式(I)中、 $-R^1$ 、 $-R^2$ は、各々同一若しくは異なり、例えば、炭素数1~6であって直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基；フェニル基のようなアリール基；ベンジル基のようなアラルキル基が挙げられる。また、 $-R^1$ 、 $-R^2$ は、互いに連結されており、アルキル基やアリーレン基が置換していてもよいアルキレン基例えばブチレン基；アルキル基やアリーレン基が置換していてもよく、主鎖の一部にアリーレン基を含んでいてもよいアルケニレン基が挙げられる。

【0016】

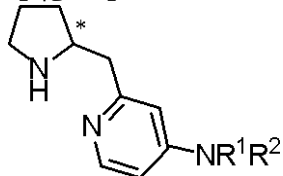
光学活性炭素は、S型であってもR型であってもよい。

【0017】

光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体は、ピロリジン環の2位に $-(CH_2)_n-$ 基を介してピロリジン環が結合していることが好ましい。下記化学式(II)

【0018】

【化3】



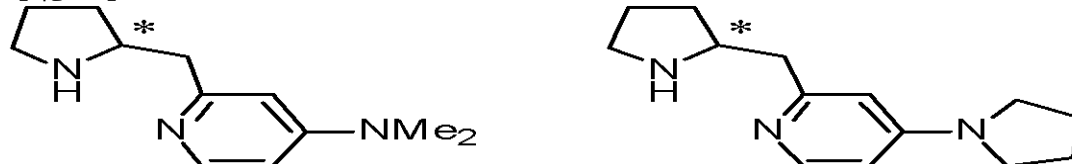
(II)

【0019】

(式(II)中、 $-R^1$ 、 $-R^2$ 、及び*は、前記と同じ)で示されるものであることが好ましい。その中でも、下記化学式(III)又は(IV)

【0020】

【化4】



(III)

(IV)

【0021】

で示されるものであるとなお一層好ましい。

【0022】

本発明の不斉合成触媒は、前記式(I)で示される光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を含有するというものである。

【0023】

不斉合成触媒は、さらに有機酸を含有していることが好ましい。有機酸は、例えば2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸のような有機スルホン酸が挙げられる。

【0024】

本発明の不斉合成方法は、前記の不斉合成触媒存在下、求核試薬と求電子試薬とによる炭素-炭素結合形成反応を行わせるというものである。

【0025】

不斉合成触媒は、求核試薬又は求電子試薬1モル当量に対して、例えば0.05~0.2モル当量用いられる。

【0026】

炭素-炭素結合形成反応は、マイケル付加反応であることが好ましい。

【0027】

求核試薬として、例えばシクロヘキサノンやテトラヒドロチオピラノンのようなケトン誘導体、アルデヒド誘導体が挙げられる。求電子試薬として、 $-$ ニトロスチレンのよう

10

20

30

40

50

な、 α -不飽和ニトロ誘導体、 β -不飽和ニトリル誘導体；ケイ皮酸のような、 α -不飽和カルボン酸誘導体、その酸アミド誘導体やエステル誘導体で例示される求核試薬受容体が挙げられる。

【発明の効果】

【0028】

本発明の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体は、マイケル付加反応等の炭素-炭素結合形成反応を行う際に、不斉合成触媒として用いられる。このピロリジン誘導体は、有害な金属を含有しておらず、環境汚染を引起こさない。このピロリジン誘導体を用いて炭素-炭素結合形成反応を行うと、ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に、高い光学純度の生成物を得ることができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

以下に、本発明を適用する光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体、及びそれを用いた不斉合成方法の詳細について説明する。

【0030】

光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体は、次のようにして合成される。

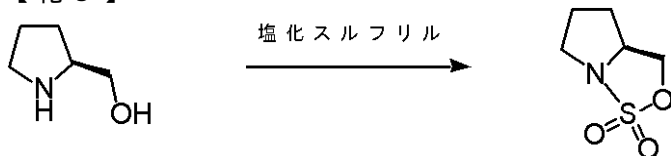
【0031】

D. Alker, K. J. Doyle, L. M. Harwood 及び A. McGregor, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 877 (1990)に記載された方法により、下記化学反応式で示すとおり、第3級アミン存在下、光学活性なL-プロリノール(V)に塩化スルフリルを反応させると、S型の環状スルファマート(VI)が誘導される。

20

【0032】

【化5】



(V)

(VI)

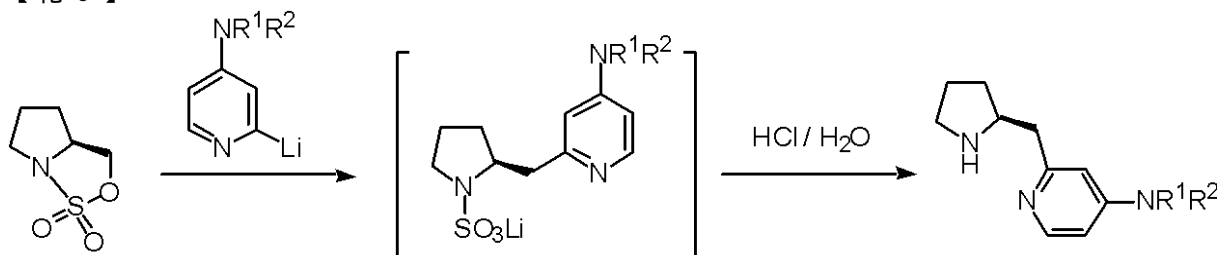
【0033】

次いで、下記化学反応式に示すように、この環状スルファマート(VI)と、4位に $-NR^1R^2$ 基を有した2-プロモピリジン誘導体がリチオ化した2-リチオピリジン誘導体とを、反応させた後、酸性条件下で加水分解させる。すると、(S)-2-(2-ピリジルメチル)ピロリジン骨格を有する所望の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体(IIs)が得られる。

30

【0034】

【化6】



(VI)

(IIs)

40

【0035】

また、L-プロリノールに代えてD-プロリノールから誘導した環状スルファマートを用いると、R型の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を合成できる。

【0036】

得られた光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を不斉合成触媒として共存さ

50

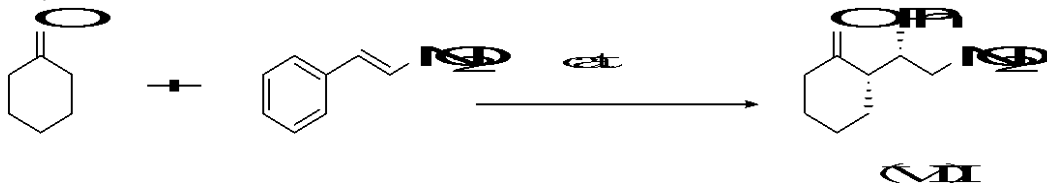
せて、マイケル付加反応のような炭素 - 炭素結合形成反応が行われる。

【0037】

不斉合成触媒 (cat.) として、(S)-2-(2-ピリジルメチル)ピロリジン骨格を有するS型の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 (IIs) を用い、下記化学反応式で示されるように、求核試薬であるシクロヘキサノンと、求電子試薬である -ニトロスチレンとのマイケル付加反応を行った例について、説明する。

【0038】

【化7】



10

【0039】

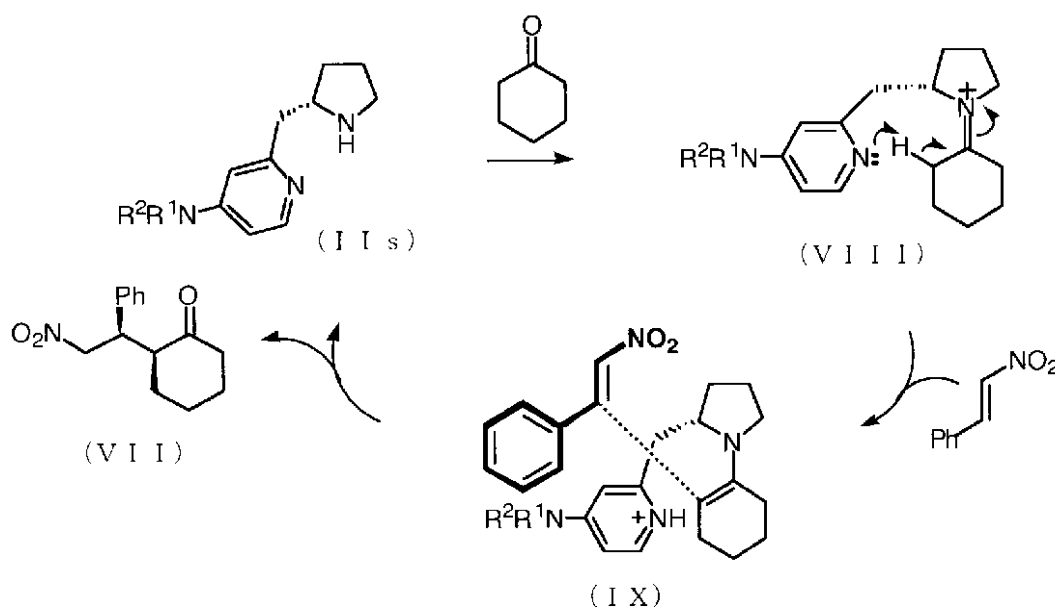
過剰量のシクロヘキサノンと、 -ニトロスチレン1モル当量と、光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 (IIs) の0.05~0.2モル当量とを混合して攪拌すると、主生成物としてsyn型の(2S, 1'R)-(2-ニトロ-1-フェニル)エチルシクロヘキサノン (VII) が、ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に、高い光学純度で得られた。

【0040】

光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体が、マイケル付加反応を行う際に、このような優れたジアステレオ選択性とエナンチオ選択性とを発現させる反応機構は、次の化学反応式に示すとおりであると考えられる。

【0041】

【化8】



30

40

【0042】

まず、シクロヘキサノンのカルボニル基のα位のプロトンが、光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 (IIs) のピリジン環に引き抜かれる結果、速やかにエナミン中間体 (VII) が形成される。これによって形成されたピリジニウム環は、エナミン中間体 (VII) の二重結合の一方の面を立体的に遮蔽している。次いで -ニトロスチレンがその非遮蔽面側から接近し、遷移状態 (IX) を経て、マイケル付加反応が進行する結果、(2S, 1'R)型の生成物 (VII) がジアステレオ選択的かつエナンチ

50

オ選択的に、高い光学純度で得られる。一方、光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 (I I s) は、遊離し再びマイケル付加反応の触媒として働く。

【実施例】

【0043】

次に、光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体の合成例、及びそれを用いてマイケル付加反応を行った実施例について、説明する。

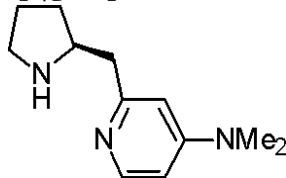
【0044】

(合成例1)

n - ブチルリチウムの 1 . 5 9 Mヘキサン溶液 7 m l (n - ブチルリチウム : 1 1 m m o l) を、 - 7 8 にて、乾燥したテトラヒドロフラン (T H F) の 1 2 m l に溶解させた 2 - プロモ - 4 - ジメチルアミノ - ピリジン 1 . 0 5 m l (1 1 m m o l) に加え、一時間攪拌した。次いで、 - 7 8 にて T H F 1 0 m l に溶解させた S 型の環状スルファマート (V I) の 1 . 3 7 g (8 . 4 m m o l) を滴下し、室温に戻して一夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、ベージュ色の泡状物を得た。これに、 2 N 塩酸 1 6 m l とエタノール 1 6 m l を加え、一晚攪拌した。反応混合物を 5 0 % 水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / イソプロピルアミン = 1 9 / 1) にかけて、下記化学式で示される淡黄色油状物の (S) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イルメチル] ピロリジン (I I I s) を収率 8 0 % で得た。それについて、薄層クロマトグラフ分析、施光度測定、赤外分光分析 (F T - I R) 、核磁気共鳴分析 (N M R) を行った。その分析結果を以下に示す。分光学的データはこの構造を支持している。

【0045】

【化9】



(I I I s)

【0046】

R_f 0.19 (CHCl₃ / i-PrNH₂ = 9 : 1).

[_D²²] - 7.9 (c 0.76, CHCl₃).

FTIR (neat) 3327, 1602, 1542, 1507, 1374, 995, 805, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43 (1H, ddt, J = 12.0, 9.3, 7.6 Hz), 1.67-1.93 (3H, m), 2.47 (1H, br), 2.74 (1H, dd, J = 13.2, 8.0 Hz), 2.81-2.86 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 2.98 (6H, s), 2.95-3.06 (1H, m), 3.46 (1H, quintet, J = 6.6 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 6.1, 2.7 Hz), 6.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 6.1 Hz).

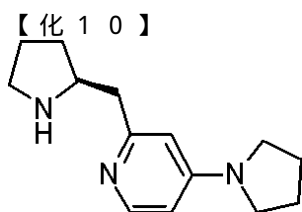
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 24.82, 31.18, 39.02 (x 2), 44.80, 46.11, 58.92, 104.53, 105.93, 149.19, 154.71, 159.98.

【0047】

(合成例2)

2 - プロモ - 4 - ジメチルアミノピリジンに代えて 2 - プロモ - 4 - ピロリジノピリジンを用いたこと以外は、合成例1と同様にして、下記化学式で示される淡黄色油状物の (S) - 2 - [4 - (ピロリジノ) ピリジン - 2 - イルメチル] ピロリジン (I V s) を収率 5 0 % で得た。

【0048】



(I V s)

【 0 0 4 9 】

この化合物のその分析結果を以下に示す。分光学的データはこの構造を支持している。

R_f 0.50 ($\text{CHCl}_3/i\text{-PrNH}_2 = 9 : 1$).

10

$[\alpha]_D^{24} - 12.5$ (c 0.56, CHCl_3).

FTIR (neat) 3330, 1602, 1541, 1502, 1485, 1457, 1389 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.43 (1H, ddt, $J = 12.0, 9.5, 7.6$ Hz), 1.67-1.92 (3H, m), 2.00 (4H, m), 2.37 (1H, br), 2.72 (1H, dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz), 2.80-2.84 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 13.2, 5.6$ Hz), 3.03 (1H, ddd, $J = 10.0, 7.6, 5.1$ Hz), 3.29 (4H, m), 3.45 (1H, quintet, $J = 6.4$ Hz), 6.23 (1H, dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 24.87, 25.26 ($\times 2$), 31.22, 44.80, 46.15, 46.87 ($\times 2$), 58.97, 104.89, 106.21, 149.11, 152.16, 159.86.

【 0 0 5 0 】

20

次に、シクロヘキサンと α -ニトロスチレンとのマイケル付加反応について、本発明を適用する光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を不斉合成触媒として用いた実施例と、本発明を適用外の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を触媒として用いた比較例とについて説明する。

【 0 0 5 1 】

(実施例 1)

シクロヘキサノン 0.5 ml と、 α -ニトロスチレン 38 mg (0.25 mmol; 1 モル当量) と、不斉合成触媒として合成例 1 で得た光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 (I I I s) 4 mg (0.025 mmol; 0.1 モル当量) とを、クロロホルム 2 ml に加えた。これを、薄層クロマトグラフィーにより反応が完結したかを確認しながら、24 時間室温で撹拌した。次いで、反応液を 0 にて 1 N 塩酸 2 ml でクエンチし、ジクロロメタン 3 ml で 2 回抽出を行った。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。炉液から溶媒を減圧留去し、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にかき、前記式 (V I I) で示す主生成物とその異性体混合物である白色固形物を、単離収率 78% で得た。

30

【 0 0 5 2 】

異性体混合物の *syn* 体と *anti* 体とのジアステレオ比 (*dr*) を、 ^1H -NMR により測定したところ、95 : 5 であった。*syn* 体の光学純度 (*ee*) を、分析用キラル HPLC (Chiralpak AD カラム 0.46 \times 25 cm; ヘキサン/2-プロパノール = 90/10; 0.5 cm^3 /分) により測定し、 R_t [(2R, 1'S)] 13.5 分; R_t [(2S, 1'R)] 15.4 分のピークの面積比から算出したところ、88 *ee* (%) であった。それらの結果をまとめて表 1 に示す。

40

【 0 0 5 3 】

(実施例 2 ~ 5)

不斉合成触媒、反応時間、反応温度を表 1 に記載の条件としたこと以外は、実施例 1 と同様にして、マイケル付加反応を行った。得られた生成物について、単離収率、*syn* 体と *anti* 体とのジアステレオ比 (*dr*)、*syn* 体の光学純度 (*ee*) を実施例 1 と同様にして求めた。それらの結果をまとめて表 1 に示す。

【 0 0 5 4 】

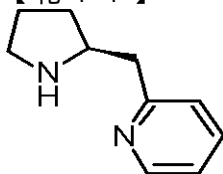
[比較例 1 ~ 3]

50

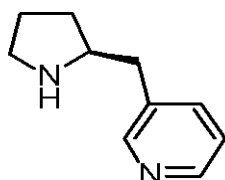
比較例 1 ~ 3 は、各々下記化学式 (X) ~ (X I I)

【 0 0 5 5 】

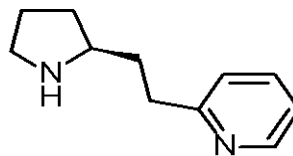
【 化 1 1 】



(X)



(X I)



(X I I)

【 0 0 5 6 】

を用い、反応時間、反応温度を表 1 に記載の条件としたこと以外は、実施例 1 と同様に
して、マイケル付加反応を行った。得られた生成物について、単離収率、syn 体と anti
体とのジアステレオ比 (dr)、syn 体の光学純度 (ee) を実施例 1 と同様に
求めた。それらの結果をまとめて表 1 に示す。

【 0 0 5 7 】

【 表 1 】

	不斉合成触媒 (光学活性アミノピリジル基含有 ピロリジン誘導体、及び有機酸)	反応温 度	反応 時間 (時 間)	単離収 率 (%)	ジアステレオ比 (syn 体:anti 体)	syn 体の 光学純度 ee (%)
実施例 1	(IIIs : 合成例1) (10mol%)	室温	36	78	95 : 5	88
実施例 2	(IIIs : 合成例1) (10mol%) 及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (10mol%)	0°C	36	99	97 : 3	94
実施例 3	(IIIs : 合成例1) (10mol%) 及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (5mol%)	0°C	20	98	98 : 2	95
実施例 4	(IVs : 合成例2) (10mol%) 及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (10mol%)	0°C	24	97	97 : 3	95
実施例 5	(IVs : 合成例2) (10mol%) 及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (5mol%)	0°C	24	95	98 : 2	99
比較例 1	(X) (10mol%)	室温	24	82	95 : 5	63
比較例 2	(XI) (10mol%)	室温	48	66	91 : 9	56
比較例 3	(XII) (10mol%)	室温	48	55	92 : 8	55

【 0 0 5 8 】

表 1 から明らかとなり、実施例 1 ~ 5 のマイケル付加反応のように、ピリジン環の 4
位にジメチルアミノ基、又はピロリジノ基を有する光学活性アミノピリジル基含有ピロリ
ジン誘導体を不斉合成触媒として用いた場合、その生成物は、単離収率が 7 8 ~ 9 9 %
で、syn 体と anti 体とのジアステレオ選択性が 9 5 : 5 ~ 9 8 : 2 と優れているうえ
、syn 体の光学純度が 8 8 ~ 9 9 ee (%) と高いものであった。中でも実施例 5 は、
0 有機酸を共存させた場合に、9 5 % の単離収率で、syn 体と anti 体とのジア

10

20

30

40

50

スレテオ選択性が 98 : 2 であり、syn 体の光学純度が 99 ee (%) と、特に優れている。

【0059】

それに対し、比較例 1 ~ 3 のようにピリジン環にジメチルアミノ基もピロリジノ基も有しない光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を触媒として用いた場合、生成物は、単離収率、ジアステレオ比、光学純度の全てがさほど高くないものであった。

【0060】

次に、種々のケトン誘導体又はアルデヒド誘導体と、種々の、 α -不飽和ニトロ化合物とのマイケル付加反応について、本発明を適用する光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体を不斉合成触媒として用いた実施例について説明する。

10

【0061】

(実施例 6 ~ 19)

クロロホルム 2 ml に、種々の、 α -不飽和ニトロ化合物の 0.25 mmol と、その表 2 に記載の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体 10 mol %、及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 5 mol % と、種々のケトン誘導体又はアルデヒド誘導体 20 容量% とを加え 0 で、表 2 に記載の時間、反応させたこと以外は、実施例 1 と同様にして、マイケル付加反応を行った。得られた生成物について、単離収率、syn 体と anti 体とのジアステレオ比 (dr)、syn 体の光学純度 (ee) を実施例 1 と同様にして求めた。それらの結果をまとめて表 2 に示す。

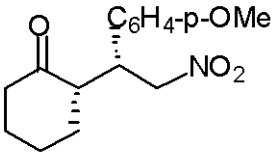
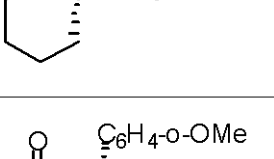
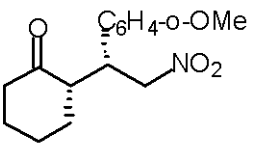
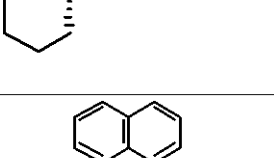
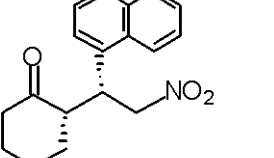
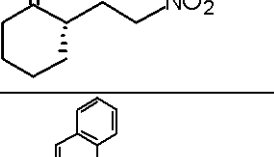
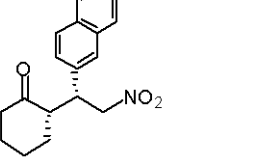
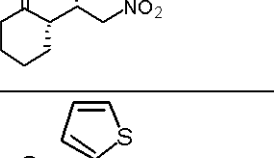
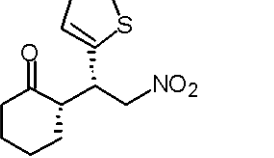
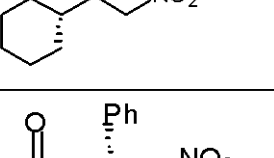
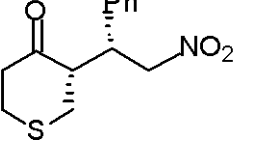
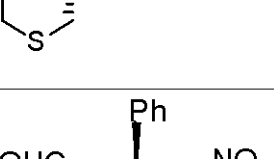
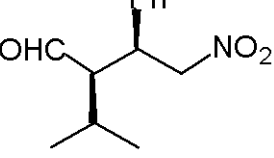
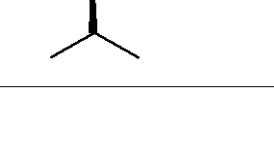
【0062】

なお、主生成物の絶対構造は、前記非特許文献 2 に記載の方法と同様にして推定した。

20

【0063】

【表 2】

	光学活性アミルリン 基 含有ピロリジン誘導 体	反応 時間	生成物	単離収 率 (%)	ジアステロ比 dr (syn体:anti 体)	syn体の 光学純 度 (%)
実施例 6	(III _s : 合成例1)	46時 間		97	97 : 3	93
実施例 7	(IV _s : 合成例2)	24時 間		100	97 : 3	96
実施例 8	(III _s : 合成例1)	21時 間		100	98 : 2	92
実施例 9	(IV _s : 合成例2)	24時 間		99	98 : 2	93
実施例 10	(III _s : 合成例1)	50時 間		92	97 : 3	98
実施例 11	(IV _s : 合成例2)	36時 間		100	97 : 3	93
実施例 12	(III _s : 合成例1)	24時 間		99	99 : 1	94
実施例 13	(IV _s : 合成例2)	8時間		99	98 : 2	93
実施例 14	(III _s : 合成例1)	29時 間		92	94 : 6	88
実施例 15	(IV _s : 合成例2)	48時 間		98	93 : 7	90
実施例 16	(III _s : 合成例1)	68時 間		95	99 : 1	96
実施例 17	(IV _s : 合成例2)	24時 間		98	98 : 2	92
実施例 18	(III _s : 合成例1)	6日		45	97 : 3	7
実施例 19	(IV _s : 合成例2)	6日		42	96 : 4	9

10

20

30

40

【0064】

表 2 から明らかとなり、実施例 6 ~ 15 のようにシクロヘキサノン系を求核試薬とし種々の - ニトロスチレンタイプ誘導体を求電子試薬とするマイケル付加反応では、単離収率がほぼ定量的であり、syn 体と anti 体とのジアステロ比が最高で 99 : 1、光学純度が最高で 98 e e (%) であって優れたエナンチオ選択性のみならずジアステロ選択性を示していた。また、実施例 16 ~ 17 のようにテトラヒドロピリジン - 4 - オン系を求核試薬とし - ニトロスチレンを求電子試薬とするマイケル付加反応でも、同様に優れたエナンチオ選択性のみならずジアステロ選択性を示した。さらに、実施例 18 ~

50

19のようにイソバレルアルデヒドを求核試薬とし、4-ニトロスチレンを求電子試薬とするマイケル付加反応では優れたジアステレオ選択性を示した。

【産業上の利用可能性】

【0065】

本発明の光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体は、マイケル付加反応等の炭素-炭素結合形成反応を行う際に、不斉合成触媒として用いられる。これを用いて炭素-炭素結合形成反応を行わせる不斉合成方法によれば、化成品・医薬品の原料として有用な光学活性化合物を高い単離収率で、ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に、高い光学純度で合成することができる。さらに、光学活性アミノピリジル基含有ピロリジン誘導体自体は、化成品・医薬品の原料として使用することも可能である。

10

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月6日(2004.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

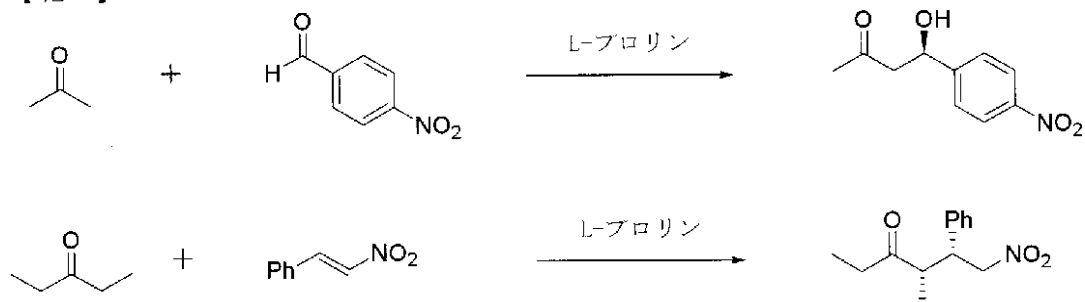
【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

【化1】



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

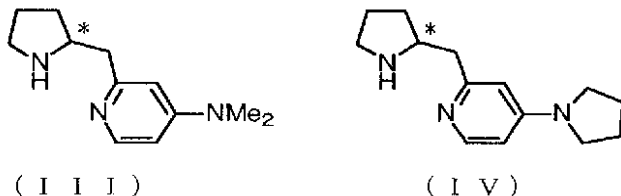
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

【化4】



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

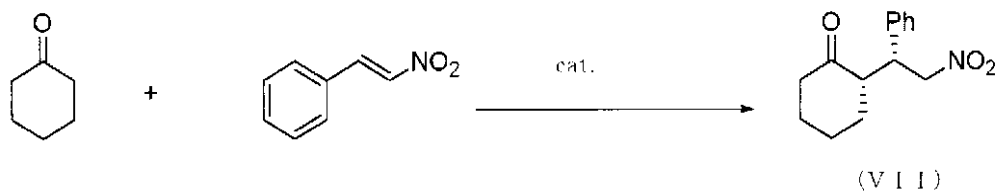
【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

【化 7】



【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

【表 2】

表 2

	光学活性アミド基 含有ピロリジン誘導体	反応時間	生成物	単離収率 (%)	ジアステラ比 dr (syn 体:anti 体)	syn 体の 光学純度 ee (%)
実施例 6	(IIIs: 合成例 1)	46 時間		97	97 : 3	93
実施例 7	(IVs: 合成例 2)	24 時間		100	97 : 3	96
実施例 8	(IIIs: 合成例 1)	21 時間		100	98 : 2	92
実施例 9	(IVs: 合成例 2)	24 時間		99	98 : 2	93
実施例 10	(IIIs: 合成例 1)	50 時間		92	97 : 3	98
実施例 11	(IVs: 合成例 2)	36 時間		100	97 : 3	93
実施例 12	(IIIs: 合成例 1)	24 時間		99	99 : 1	94
実施例 13	(IVs: 合成例 2)	8 時間		99	98 : 2	93
実施例 14	(IIIs: 合成例 1)	29 時間		92	94 : 6	88
実施例 15	(IVs: 合成例 2)	48 時間		98	93 : 7	90
実施例 16	(IIIs: 合成例 1)	68 時間		95	99 : 1	96
実施例 17	(IVs: 合成例 2)	24 時間		98	98 : 2	92
実施例 18	(IIIs: 合成例 1)	6 日		45	97 : 3	7
実施例 19	(IVs: 合成例 2)	6 日		12	96 : 4	9

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 C 205/45		4 H 0 3 9
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	B	
C 0 7 D 333/12	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0	
C 0 7 D 335/02	(2006.01)	C 0 7 D 333/12		
		C 0 7 D 335/02		
		C 0 7 M 7:00		

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC23 AC81 BA51
4H039 CA40 CA41 CF10