

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4570920号  
(P4570920)

(45) 発行日 平成22年10月27日(2010.10.27)

(24) 登録日 平成22年8月20日(2010.8.20)

(51) Int. Cl.

F I

<b>B O 1 J</b>	<b>31/02</b>	<b>(2006.01)</b>	B O 1 J	31/02	Z
<b>C O 7 C</b>	<b>29/40</b>	<b>(2006.01)</b>	B O 1 J	31/02	1 O 3 Z
<b>C O 7 C</b>	<b>33/20</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C	29/40	
<b>C O 7 C</b>	<b>33/30</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C	33/20	
<b>C O 7 F</b>	<b>9/53</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C	33/30	

請求項の数 6 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-220084 (P2004-220084)  
 (22) 出願日 平成16年7月28日 (2004.7.28)  
 (65) 公開番号 特開2006-35125 (P2006-35125A)  
 (43) 公開日 平成18年2月9日 (2006.2.9)  
 審査請求日 平成19年1月31日 (2007.1.31)

(73) 特許権者 503360115  
 独立行政法人科学技術振興機構  
 埼玉県川口市本町四丁目1番8号  
 (74) 代理人 100095577  
 弁理士 小西 富雅  
 (74) 代理人 100100424  
 弁理士 中村 知公  
 (74) 代理人 100114362  
 弁理士 萩野 幹治  
 (72) 発明者 石原 一彰  
 愛知県江南市般若町東山78番地  
 (72) 発明者 波多野 学  
 愛知県名古屋市昭和区元宮町4-79 ア  
 ルフ元宮102

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不斉触媒、光学活性アルコールの製造方法及びピナフトール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

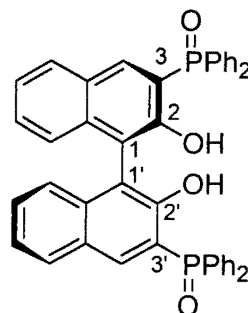
ピナフトール骨格の3位と3'位に配位ユニットを有するキラルな化合物からなる不斉触媒において、

前記配位ユニットはホスフィンオキシドユニット又はホスフィンスルフィドユニットであり、アルデヒドにアルキル基を不斉付加させて光学活性アルコールとする反応の触媒となることを特徴とする光学活性アルコール製造用不斉触媒。

【請求項2】

次式で示されるピナフトール誘導体からなる請求項1記載の光学活性アルコール製造用不斉触媒。

【化1】



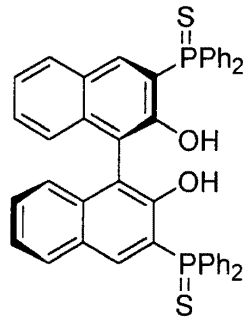
10

20

## 【請求項 3】

次式で示されるピナフトール誘導体からなる請求項 1 記載の光学活性アルコール製造用不斉触媒。

## 【化 2】



10

## 【請求項 4】

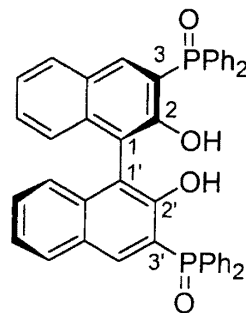
不斉触媒としてピナフトール骨格の 3 位と 3' 位に配位ユニットを有するキラルな化合物を用い、ジアルキル亜鉛をアルデヒドへ不斉付加させる光学活性アルコールの製造方法において、

前記配位ユニットはホスフィンオキシドユニット又はホスフィンスルフィドユニットであることを特徴とする光学活性アルコールの製造方法。

## 【請求項 5】

不斉触媒として次式で示されるピナフトール誘導体を用いることを特徴とする請求項 4 記載の光学活性アルコールの製造方法。

## 【化 3】

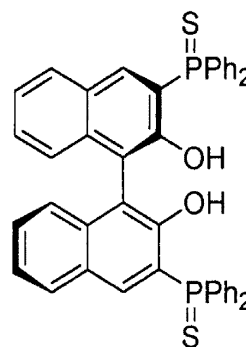


30

## 【請求項 6】

不斉触媒として次式で示されるピナフトール誘導体を用いることを特徴とする請求項 4 記載の光学活性アルコールの製造方法。

## 【化 4】



40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アルデヒドから光学活性アルコールを製造するための不斉触媒、及びその不

50

斉触媒を用いた光学活性アルコールの製造方法、不斉触媒に利用可能なビナフトール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

生理活性物質や機能性物質の中には、不斉炭素原子を持ったキラル分子であるものが多い。このため、望みの絶対配置をもつ光学異性体を選択的に合成する不斉合成反応の開発は、医薬品等の有機化学工業において、重要な課題となっている。

【0003】

こうした、不斉合成反応の一つとして、ジアルキル亜鉛によるアルデヒドへの不斉付加反応がある。この不斉付加反応では、不斉触媒が重要な役割を果たしている。すなわち、この反応において用いられる不斉触媒は、不斉な場を提供するだけでなく、触媒コア周辺部に亜鉛活性部位を新たに設けることにより、反応律速段階を促進する。このため、この反応によれば、高い化学収率と高い不斉収率で光学活性アルコールを製造することができる。

10

【0004】

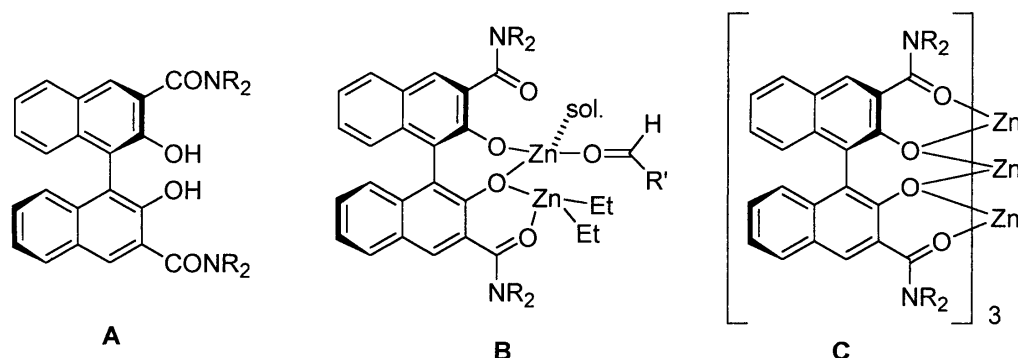
従来、ジアルキル亜鉛によるアルデヒドへの不斉付加反応における不斉触媒として、ビナフトール骨格を有する不斉触媒が知られている。この不斉触媒は、ビナフトール骨格の3位及び3'位に結合する配位ユニットが亜鉛活性部位を新たに設ける作用を奏し、これによって反応が促進されると考えられている。このため、ビナフトール骨格の3位及び3'位に様々な配位ユニットを導入した不斉触媒が合成され、その不斉触媒としての特性が調べられている。

20

【0005】

例えば、非特許文献1、2及び特許文献1には、配位ユニットとしてアミドを導入した下記化合物Aを不斉触媒として用いた、光学活性アルコールの合成が報告されている。

【化1】



30

40

【非特許文献1】H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki Bull. Chem. Soc. Jpn. 1997, 70, 207-217

【非特許文献2】H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki Chem. Lett. 1996, 343-344

【特許文献1】特開2002-316961号公報

【0006】

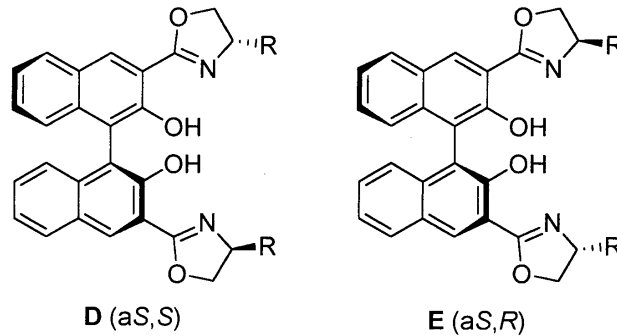
非特許文献1、2では、ジエチル亜鉛を用いた芳香族アルデヒドへの不斉付加反応において、化合物Aを10mol%使用すれば、化学収率88%、不斉収率91~99%で反応が進行する旨報告されている。また、X線構造解析によって上記錯体Cが検出されていることから、上記化合物Bのキレーションモデルが中間体として提唱されている。

50

## 【 0 0 0 7 】

また、非特許文献 3 には、配位ユニットとしてオキサゾリン誘導体を導入した、下記化合物 D 及び化合物 E による不斉合成が報告されている。

## 【 化 2 】



10

【非特許文献 3】K. Kodama, J. Ito, A. Nagaki, T. Ohta, I. Furukawa Appl. Organometal. Chem. 2000, 14, 709-714

20

【特許文献 2】特開 2 0 0 2 - 3 1 6 9 6 6 号公報

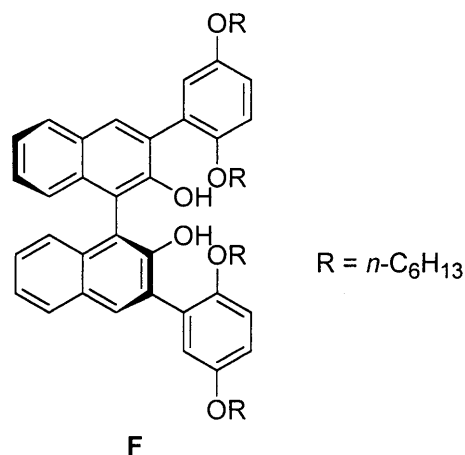
## 【 0 0 0 8 】

上記文献では、上記化合物 D 又は化合物 E を不斉触媒として用い、ジエチル亜鉛の芳香族アルデヒドへの不斉付加反応を行い、光学活性アルコールを得たと報告されている。

## 【 0 0 0 9 】

さらに、非特許文献 4、5 及び特許文献 3、4 では、配位ユニットとしてポリフェノールあるいはポリフェノールエーテルを導入した、下記化合物 F による不斉合成が報告されている。

## 【 化 3 】



30

40

【非特許文献 4】W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu J. Org. Chem. 1998, 63, 1364-1365

【非特許文献 5】W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu J. Org. Chem. 1999, 64, 7940-7956

【特許文献 3】米国特許第 5 8 8 9 1 3 4 号

【特許文献 4】米国特許第 6 0 2 0 4 5 2 号

50

## 【0010】

ジアルキル亜鉛によるアルデヒドへの不斉付加反応において、この化合物Fを基質に対して5mol%存在させるだけで、チタン系の活性化剤を併用することなしに、99%という高い不斉収率で光学活性アルコールを得ることができると報告されている。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

しかし、上記従来のピナフトール骨格の3位と3'位に配位ユニットを有するキラルな化合物からなる不斉触媒では、以下のような問題があった。

## 【0012】

すなわち、配位ユニットとしてアミドを導入した不斉触媒では、最適条件下であっても、化学収率は88%と低い値である。また、ピナフトール骨格の3位と3'位へのアミドの導入は困難であり、合成が難しいという問題もある。

## 【0013】

また、オキサゾリン誘導体を配位ユニットとした不斉触媒では、化学収率及び不斉収率がともに低い。この欠点は、チタン系の活性化剤を共存させることによって、ある程度は解消可能であるが、チタン系の活性化剤が基質に対して等モル以上必要となるため、製造コストの高騰化を招来する。

## 【0014】

さらに、上記従来のピナフトール骨格の3位及び3'位に配位ユニットを導入した不斉触媒では、反応温度を高くすることによって反応を促進させようとする、化学収率や不斉収率が低下する。このため、低温で反応を進行させることが必要となり、反応時間が長くなるという問題があった。

## 【0015】

本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであって、下記課題の少なくとも1つを解決する不斉触媒及び光学活性アルコールの製造方法を提供することを目的とする。即ち、

化学収率及び不斉収率をともに高くすること。

チタン系の活性化剤を不要とすること。

加熱条件下であっても化学収率や不斉収率がそれほど下がることがないこと。

反応時間を大幅に短縮させることができること。

不斉触媒の使用量が少なくすむこと。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

発明者らは、ピナフトール骨格の3位と3'位に修飾すべき配位ユニットとして、従来検討されていなかったホスフィンオキシドユニットやホスフィンスルフィドユニットを選び、不斉合成触媒としての特性を調べた。その結果、それらの化合物は、ジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加において、上記課題を解決することができることを発見し、本発明をなすに至った。

## 【0017】

すなわち、本発明の不斉触媒は、ピナフトール骨格の3位と3'位に配位ユニットを有するキラルな化合物からなる不斉触媒において、前記配位ユニットはホスフィンオキシドユニット又はホスフィンスルフィドユニットであることを特徴とする。

## 【0018】

また、本発明の光学活性アルコールの製造方法は、不斉触媒としてピナフトール骨格の3位と3'位に配位ユニットを有するキラルな化合物を用い、ジアルキル亜鉛をアルデヒドへ不斉付加させる光学活性アルコールの製造方法において、前記配位ユニットはホスフィンオキシドユニット又はホスフィンスルフィドユニットであることを特徴とする。

## 【0019】

発明者らの試験結果によれば、ピナフトール骨格の3位及び3'位にホスフィンオキシ

10

20

30

40

50

ドユニットやホスフィンスルフィドユニットを修飾させた化合物をジアルキル亜鉛をアルデヒドへ不斉付加させる場合の不斉触媒として用いれば、不斉触媒が亜鉛に強く配位し、強力な亜鉛活性化部位を設けることができる。このため、チタン系の活性化剤を用いることなく高い不斉収率及び高い化学収率で光学活性アルコールを合成することができる。また、この不斉触媒は、亜鉛に強く配位して強固な不斉場が形成されるため、高温下においてもその不斉触媒としての能力がそれほど低下することはない。このため、加熱によって反応を促進させ、反応時間を大幅に短縮させることができ、不斉触媒の使用量も少なくすむ。

【0020】

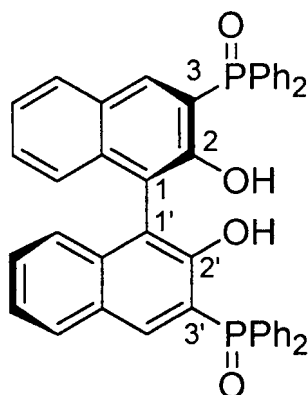
本発明の不斉触媒では、ピナフトール骨格の3位及び3'位に結合するホスフィンオキシドユニット又はホスフィンスルフィドユニットと、2位及び2'位に結合する水酸基とが触媒活性に大きな影響を与えているため、それらに限定されるが、それ以外の部位においては置換基を有していてもよい。

10

【0021】

本発明の不斉触媒としては、ピナフトール骨格の3位及び3'位に結合する配位ユニットとしてジフェニルホスフィンオキシドユニットを導入した、次式で示されるピナフトール誘導体を用いることができる。

【化4】



20

30

【0022】

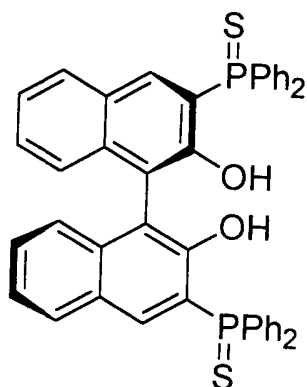
発明者らの試験結果によれば、この化合物は、電子吸引性置換基や電子供与性置換基を有する様々な芳香族アルデヒド類および脂肪族アルデヒド類のジアルキル亜鉛による不斉付加において、極めて高い不斉収率及び極めて高い化学収率で、光学活性アルコールを得ることができる。

【0023】

また、本発明の不斉触媒としては、ピナフトール骨格の3位及び3'位に結合する配位ユニットとしてジフェニルホスフィンスルフィドユニットを導入した、次式で示される化合物を用いることもできる。

40

## 【化5】



10

## 【0024】

発明者らの試験結果によれば、この化合物によっても、芳香族アルデヒド類のジアルキル亜鉛による不斉付加において、高い不斉収率及び高い化学収率で、光学活性アルコールを得ることができる。

20

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0025】

以下、本発明を具体化した実施例1～3を比較例1～3と比較しつつ説明する。

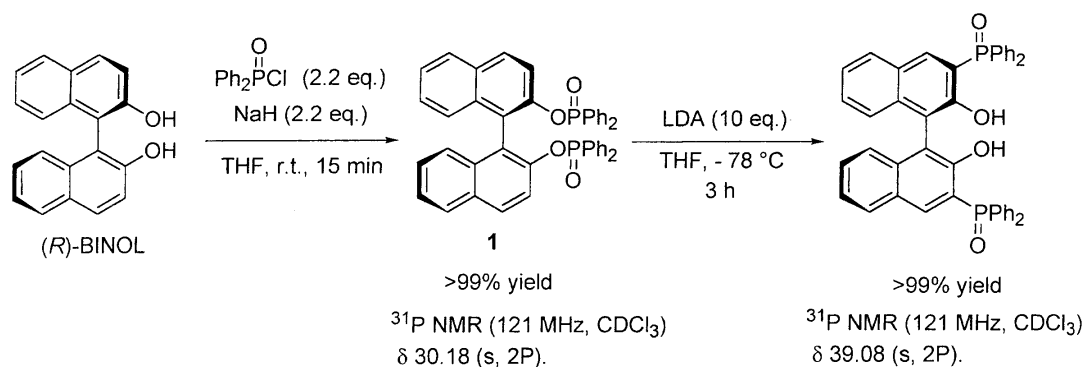
## 【0026】

## (実施例1)

実施例1では、ピナフトール骨格の3位と3'位に配位ユニットを有するキラルな化合物として、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを不斉触媒とした。この化合物は、下記に示す2段階の反応によって合成した。

## 【化6】

30



40

## 【0027】

すなわち、窒素置換した500 mL三口ナス型フラスコに、水素化ナトリウム(ca. 60% oil suspension)(0.880 g, 22 mmol)を入れ、0 °Cの氷浴下においてTHFを50 mL加えて5分間攪拌し、懸濁液とする。0 °C下、この懸濁液に(R)-BINOL(2.86 g, 10 mmol)を加えると、徐々に黄色の透明な溶液となる。次いでジフェニルホスフィン酸クロリド(4.19 mL, 22 mmol)を0 °C下でゆっくり滴下し、さらに0 °C下で15分間攪拌を行った後、室温下で3時間の攪拌を行う。TLCで反応終了を確認し、反応溶液を再び0 °Cとして、ジエチ

50

ルエーテル(100 mL)、純水(100 mL)の順にゆっくり加える。そして通常に分液処理を行ない、水層からジエチルエーテル抽出(30 mL)を2回行なう。抽出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、白色の固体として99%以上の収率で(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを得た。

【0028】

こうして得られた上記化合物1を特に精製することなく用いて、次の操作を行った。すなわち、窒素置換した500 mL三口ナス型フラスコに、ジイソプロピルアミン(19.2 mL, 137 mmol)とTHFとを50 mL加える。これを-78°Cに冷却し、n-ブチルリチウム(1.58Nヘキサン溶液)(86.7 mL, 137 mmol)を加える。-78°C下で30分間攪拌を行った後、化合物1のTHF(100 mL)溶液をカニューラーでゆっくり滴下し、反応混合液を-78°Cで3時間攪拌する。TLCで反応終了を確認してから、-78°C下、ジエチルエーテル(50 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)、1N塩酸(200 mL)の順に加える。pHが1以下であることを確認した後、通常に分液処理を行なう。水層からさらにジエチルエーテル抽出(30 mL)を2回行なう。抽出した有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、白色の固体を得る。得られた粗生成物をトルエン/ヘキサン(ca. 1/5)混合溶媒によって再結晶を行なうことにより、99%以上の収率で純粋な(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを得た。

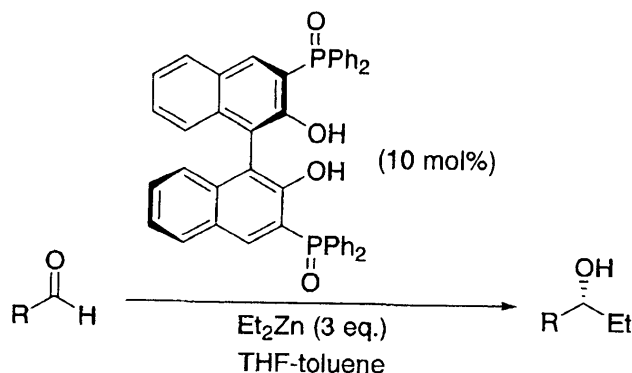
10

【0029】

こうして得られた(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを用いて、下記化学反応式に示すように、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った。

20

【化7】



30

【0030】

すなわち、20mLのシュレンク管を加熱減圧乾燥した後、窒素置換し、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOL(68.6mg, 0.10mmol)と、THF(3mL)と、ジエチル亜鉛の1.0Nトルエンもしくはヘキサン溶液(3.00mmol, 3mL)とを入れ、室温下で30分間攪拌する。混合液を-78°Cに冷却し、ベンズアルデヒド(1.00mmol, 106.0mg)を加える。充分攪拌した後、混合液を所定の温度に設定する。TLCによって反応が終了したことを確認した後、1Nの塩酸(10ml)を加え、室温下10分間の攪拌を行う。さらに、酢酸エチル(10mL)を加え、通常に分液処理を行う。水層からさらに酢酸エチル(10mL)で2回抽出する。抽出液を水及び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後、ろ過、減圧濃縮を行う。さらに、中性シリカゲルカラムにより、ヘキサン：酢酸エチル=5：1の混合溶媒で生成物を分取し、無色液体の1-フェニルプロパノールを得た。

40

【0031】

また、ベンズアルデヒドに替えて、各種の芳香族アルデヒドについて、同様の操作を行い、該当する不斉2級アルコールを得た。結果を表1に示す。

50



【表 1】

aldehyde	temperature (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	r.t.	4	79	94 (R)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	0	12	98	96 (R)
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	0	4	>99	96 (R)
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	0	1	96	96 (R)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	r.t.	24	92	90 (R)
1-naphthaldehyde	r.t.	6	82	80 (R)
2-naphthaldehyde	r.t.	4	95	95 (R)
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CHO	r.t.	12	55	91 (R)
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -CHO	r.t.	12	71	94 (R)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	r.t.	6	73	82 (R)
<i>trans</i> -PhCH=CHCHO	r.t.	12	87	94 (R)
PhC≡CCHO*	r.t.	1	94	84 (R)

\* Solvent was THF-hexane

10

## 【0032】

表 1 に示すように、不斉触媒として(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを用いることにより、電子吸引性置換基や電子供与性置換基を有する様々な芳香族アルデヒド類を原料として、チタン系の活性化剤を用いることなく、極めて高い不斉収率及び極めて高い化学収率で、光学活性アルコールを得ることができた。

20

## 【0033】

(実施例 2)

実施例 2 では、ジエチル亜鉛の不斉付加反応を 50 °C で行い、不斉触媒としての(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLの添加量を実施例 1 の場合の半分の 5 mol % とした。他の条件は実施例 1 と同様であり、説明を省略する。結果を表 2 に示す。

【表 2】

aldehyde	time (h)	yield (%)	ee (%)
PhCHO	2	84	88 (R)
PhCHO*	2	89	92 (R)
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	0.5	92	90 (R)
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	10 min.	98	90 (R)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	7	95	85 (R)
1-naphthaldehyde	3	94	77 (R)
2-naphthaldehyde	1.5	92	93 (R)
PhC≡CCHO	30 min.	94	75 (R)

\* Solvent was THF-hexane

30

40

## 【0034】

表 2 から分かるように、反応温度が 50 °C と高温であるにもかかわらず、いずれの芳香族アルデヒドからも、高い不斉収率及び高い化学収率で、該当する光学活性アルコールを合成することができた。また、不斉触媒の添加量を実施例 1 の半分としたにもかかわらず

50

ず、反応時間を大幅に短縮させることができた。このことから、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLが室温以上の高温下においても失活することなく、強い結合力で複核亜鉛による精密な不斉場を構築していることが示唆される。また、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLの亜鉛錯体結晶を合成し、X線回折による結晶構造を調べたところ、図1に示す構造を有していることが分かった。なお、図1Aはすべての原子を含んだ実測図であり、図1Bは錯体の中心部をピックアップした模式図である。

【0035】

上記の結晶構造から、ホスフィンオキシドが亜鉛活性化部位の形成に有効であるとしたキレーション構造仮説が実証された。また、その構造は、従来知られていた3核亜鉛錯体ではなく、4核亜鉛錯体であり、一分子内のナフトール部位のキレーション構造(ArO-Zn-OAr)を含まない、特異な超分子構造であることが明らかとなった。

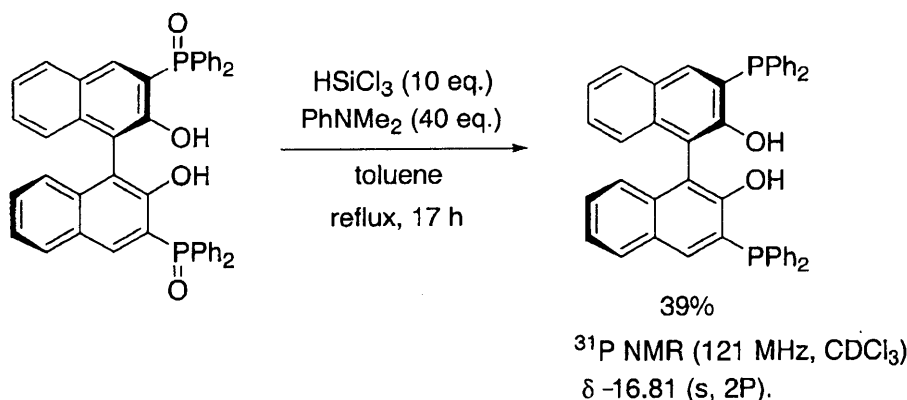
10

【0036】

(比較例1)

比較例1では、オキシド部位を持たない(R)-3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLを用いて、実施例1と同様な操作により、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った。(R)-3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLは、実施例1において合成した(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを下記化学反応により還元して合成した。

【化8】



20

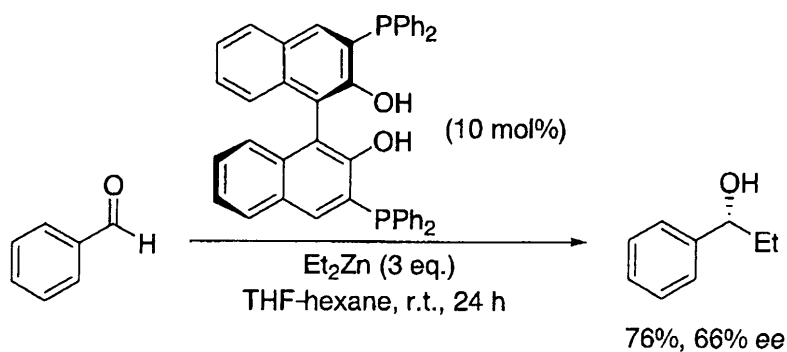
30

【0037】

すなわち、窒素置換したコンデンサーを装着した20 mL二つ口ナス型フラスコに(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOL (85.2 mg, 0.124 mmol)、ジメチルアニリン(0.629 mL, 4.96 mmol)、トルエン(2 mL)を加える。混合液を0°Cに冷却し、トリクロロシラン(0.125 mL, 1.24 mmol)を加え、0°C下、30分攪拌する。次いで反応混合液を130°Cで17時間加熱する。TLCで反応終了を確認し、0°C下、塩化メチレン(2mL)、少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。処理により生成する白色固体をろ過し、ろ液を濃縮後、中性シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて成物を分取し、黄白色固体として39%の収率で(R)-3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLを得た。この化合物を用い、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った結果、下記反応式中に示すように、不斉収率が6.6%と著しく低くなることが分かった。

40

## 【化9】



10

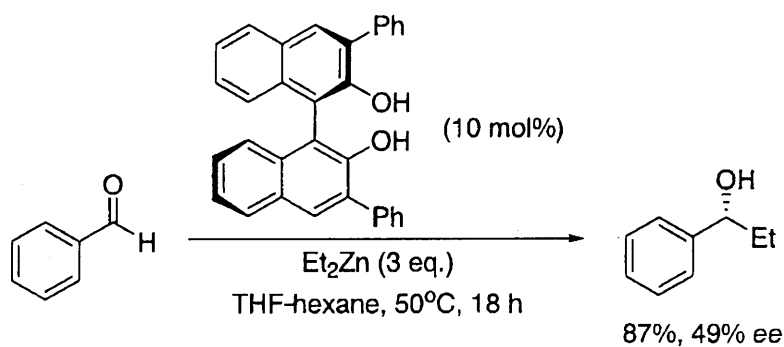
## 【0038】

(比較例2)

比較例2では、明らかに亜鉛活性化能(配位能)をもたないと考えられる、3,3'位をフェニル基で置換した触媒を用い、実施例1と同様な操作により、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った。その結果、下記反応式に示すように、不斉収率が49%と、さらに著しく低下することが分かった。このことから、嵩高さだけに頼った立体制御のみでは、不斉収率の向上に限界があることが分かった。

20

## 【化10】



30

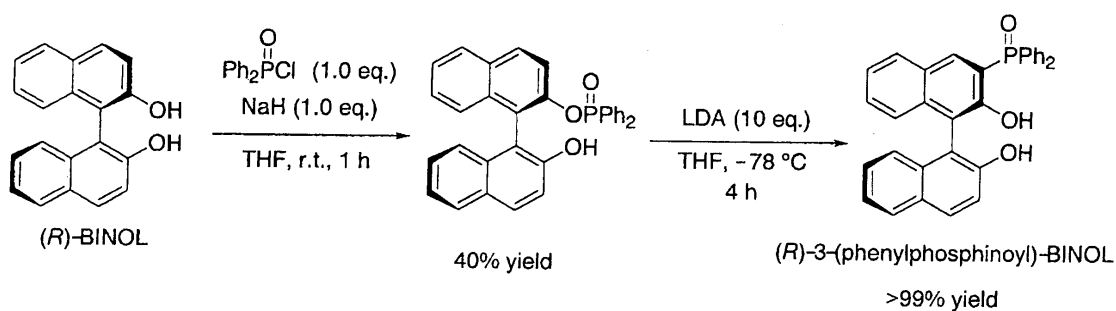
## 【0039】

(比較例3)

比較例3では、下記反応式に示すように、(R)-BINOLを出発原料として、3,3'位の片方のみをジフェニルホスフィンオキシドユニットで置換した触媒を2段階で合成し、実施例1と同様な操作により、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った。

40

## 【化11】

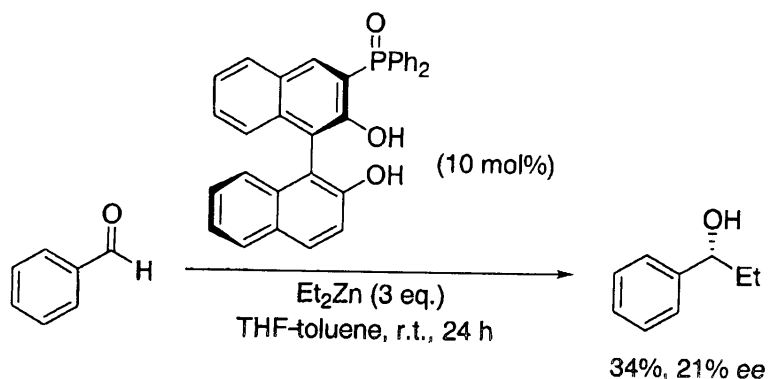


10

## 【0040】

その結果、下記反応式に示すように、化学収率が34%、不斉収率が21%と、劇的に低下することが分かった。このことから、ジフェニルホスフィンオキシドユニットは、ピナフトールの3,3'位の両方に結合していなければ、不斉触媒としての能力は劣ったものになってしまうことが分かった。

## 【化12】



20

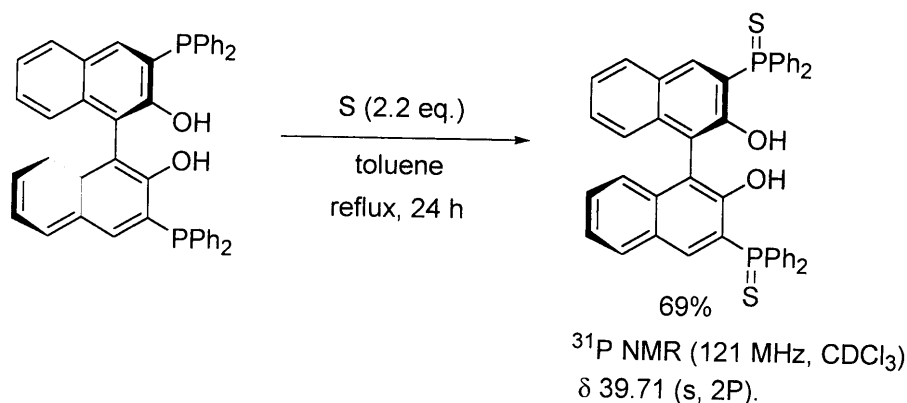
30

## 【0041】

## (実施例3)

実施例3では、ピナフトール骨格の3位と3'位の配位ユニットとしてジフェニルホスフィンスルフィドを導入した、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLを不斉触媒として用いた。この化合物は、下記に示す反応によって合成した。

## 【化13】



10

## 【0042】

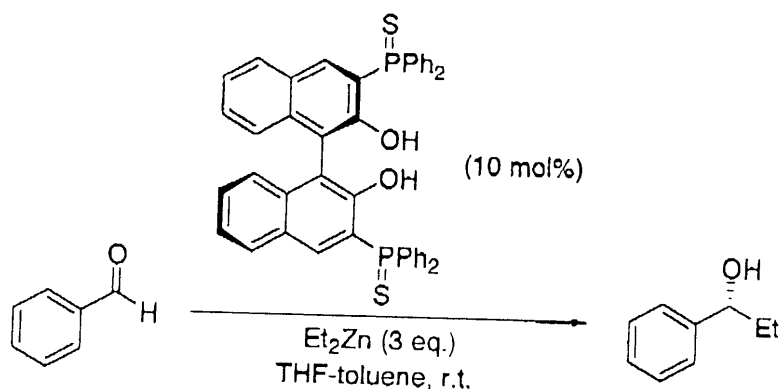
すなわち、コンデンサーを装着した20 mL二つ口ナス型フラスコ内を窒素置換した後、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoxy)-BINOL (65.4 mg, 0.10 mmol)と、硫黄(7.0 mg, 0.22 mmol)と、凍結脱気処理したベンゼン(5 mL)とを入れる。そして、反応混合液を110 °Cにおいて24時間加熱する。TLCで反応終了を確認し、反応混合物を濃縮後、中性シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて生成物を分取し、白色固体として69%の収率で3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLを得た。

20

## 【0043】

こうして得られた3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLを用い、実施例1と同様な操作により、ジエチル亜鉛によるベンズアルデヒドへの不斉付加を行った(下記反応式参照)。また、パラクロロベンズアルデヒド及びパラメトキシベンズアルデヒドに対しても、同様の不斉付加反応を行った。

## 【化14】



30

40

## 【0044】

その結果、表3に示すように、触媒量10mol%、室温下において、対応する光学活性アルコールを高い不斉収率で得ることができた。このことから、3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLは、(R)-3,3'-bis(diphenylphosphanyl)-BINOLと同様、亜鉛活性化部位を形成し、高い化学収率と高い不斉収率を実現できることが分かった。

【表 3】

aldehyde	time (h)	yield (%)	ee (%)
PhCHO	8	66	83 (R)
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	6	48	85 (R)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	24	61	85 (R)

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【0045】

本発明の不斉触媒を用いて、本発明の光学活性アルコールの製造方法を実施することにより、光学活性アルコールを高い化学収率及び高い不斉収率で製造することができる。また、その際チタン系の活性化剤を用いる必要はなく、さらには、加熱下で反応させることにより、化学収率や不斉収率をそれほど下げることなく、反応時間を大幅に短縮させることができ、不斉触媒の使用量も少なくすることができる。

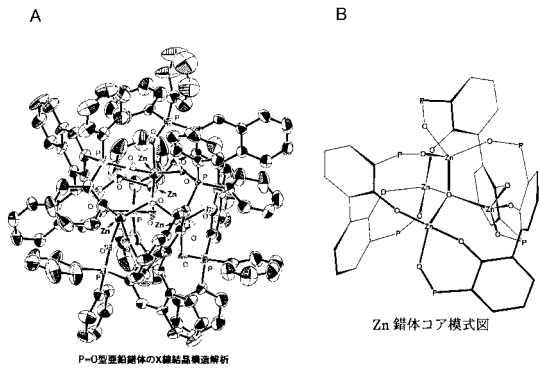
20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0046】

【図1】図1は(R)-3,3'-bis(diphenylphosphinoyl)-BINOLの亜鉛錯体結晶の構造を示し、図1Aは全ての原子を含んだ実測図であり、図1Bは錯体の中心部の原子をピックアップした模式図である。

【図1】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 F 9/53  
C 0 7 B 61/00 3 0 0

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献 特開2002-114749(JP,A)  
特開2001-348392(JP,A)  
特開2000-191677(JP,A)  
特開2002-316961(JP,A)  
特開2002-316966(JP,A)  
米国特許第05889134(US,A)  
米国特許第06020452(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
B 0 1 J 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4  
C 0 7 C 2 9 / 0 0 - 2 9 / 9 4  
3 3 / 0 0 - 3 3 / 5 0  
C 0 7 F 9 / 0 0 - 9 / 9 4  
C 0 7 B 6 1 / 0 0  
J S T P l u s ( J D r e a m I I )  
J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I )