

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5120962号  
(P5120962)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年11月2日(2012.11.2)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07C 241/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 241/04	
<b>C07C 243/38</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 243/38	
<b>B01J 23/08</b>	<b>(2006.01)</b>	B01J 23/08	Z
<b>B01J 31/22</b>	<b>(2006.01)</b>	B01J 31/22	Z
<b>C07D 307/52</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 307/52	

請求項の数 5 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-58632 (P2009-58632)
(22) 出願日	平成21年3月11日 (2009.3.11)
(65) 公開番号	特開2009-242390 (P2009-242390A)
(43) 公開日	平成21年10月22日 (2009.10.22)
審査請求日	平成22年6月22日 (2010.6.22)
(31) 優先権主張番号	特願2008-61261 (P2008-61261)
(32) 優先日	平成20年3月11日 (2008.3.11)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(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	100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(72) 発明者	ウーベ シュナイダー 東京都文京区小石川2-3-28-302
(72) 発明者	小西 英之 香川県高松市松並町674
(72) 発明者	アナーニャ チャクラバルティ 東京都文京区本郷5-3-12-202 最終頁に続く

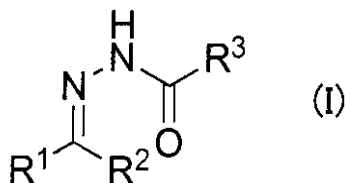
(54) 【発明の名称】 ホモアリアルヒドラジドの製造方法、及びそれに用いる不斉触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

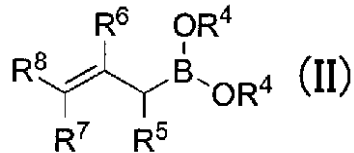
一価のインジウム塩存在下、式 I

【化1】



(式中、 $R^1$ は、脂肪族炭化水素基、置換基として2-メトキシ基、3-メトキシ基、4-メトキシ基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-メチル基、4-フェニル基、4-ニトロ基、4-ヒドロキシ基、4-クロロ基を有していてもよい芳香族炭化水素基、複素環式芳香族基又はアルコキシカルボニル基； $R^2$ は、水素原子又はアルキル基； $R^3$ は、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基)で表されるN-アシルヒドラゾンと、式 I I

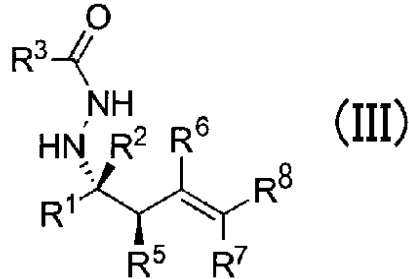
【化 2】



(式中、 $\text{R}^4$ はそれぞれ同じであっても異なってもよいアルキル基； $\text{R}^5$ は、水素原子、炭化水素基、ハロゲン基、又はアルコキシ基； $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ は、それぞれ同じであっても異なってもよい水素原子又はアルキル基)で表されるアリルポロネート又は -置換アリルポロネートを反応させる、式 I I I

10

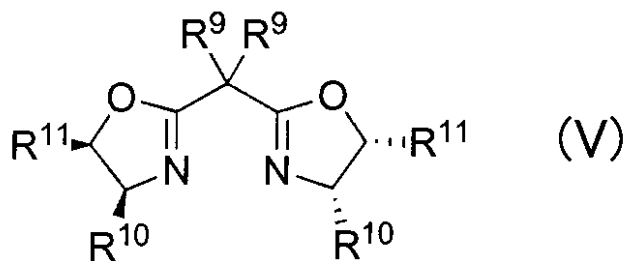
【化 3】



又はその鏡像体で表されるホモアリルヒドラジドの製造方法であって、さらに、式 V

20

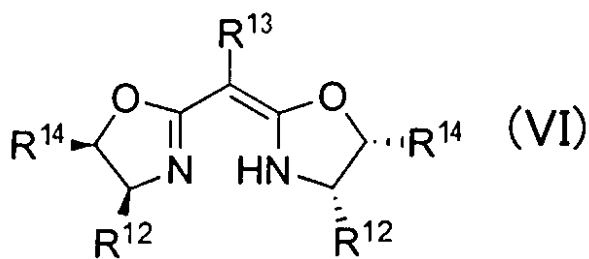
【化 5】



又は、式 V I

30

【化 6】



(式中、 $\text{R}^9$ は、水素原子又はアルキル基； $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{12}$ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基； $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{14}$ は、水素原子、それぞれ同じであっても異なってもよく、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基； $\text{R}^{13}$ はシアノ基またはアミノ基) 又はその鏡像体で表される不斉配位子の存在下で反応を行う、ホモアリルヒドラジドの製造方法。

40

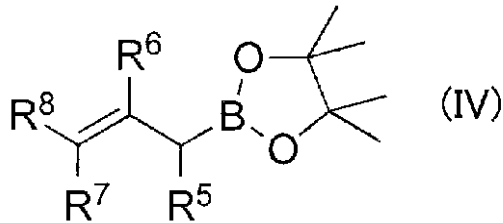
【請求項 2】

前記一価のインジウム塩の添加量が20 mol%以下である請求項 1 に記載のホモアリルヒドラジドの製造方法。

【請求項 3】

前記アリルポロネート又は -置換アリルポロネートは、式 I V

## 【化4】



で表される請求項 1 又は 2 に記載のホモアリルヒドラジドの製造方法。

## 【請求項 4】

10

前記 -置換アリルボロネートのR<sup>5</sup> がメチル基で表される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のホモアリルヒドラジドの製造方法。

## 【請求項 5】

前記 -置換アリルボロネートのR<sup>5</sup> がC1で表される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のホモアリルヒドラジドの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

この発明は、アリル化剤によってN-アシルヒドラゾンを実アリル化するホモアリルヒドラジドの製造方法及びそれに用いる不斉触媒に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

イミン類のアリル化は重要な炭素-炭素結合生成物であり（非特許文献1）、生成物のホモアリルアミン類は生理活性物質等の有用な中間体となる（非特許文献2）。イミンのアリル化は、通常はハロゲン化アリルをBarbier型反応条件で調製したアリルインジウム試薬を用いるが（非特許文献3）、最近ではアリルパラジウム（非特許文献4）やアリル水銀（非特許文献5）から金属交換反応でアリルインジウムを調製する方法も報告されている。

しかしながら、他のアリル化反応方法では毒性の高いアリルスズ（非特許文献6）や腐食性のあるアリルケイ素試薬（非特許文献7）、又は活性化されたイミン誘導体（非特許文献8）を用いる必要がある。一方、アシルヒドラゾン類は対応するカルボニル化合物から調製され、イミンに比べて非常に安定性が高い（非特許文献9）。しかしながらアシルヒドラゾンを用いる触媒的アリル化反応は、ごく限られた基質でしか報告されていない（非特許文献10）。

30

## 【0003】

一方、1価インジウムは低毒性であり、ハライドの形で市販されているが、一般的な有機溶媒に対する溶解度は極端に低い。また、特に1価インジウムはルイス酸性およびルイス塩基性の両方の性質を備え、ルイス塩基性の強い溶媒中では不均化が進行することがあり、0価と3価のインジウムへと変換される。特に水中かつ酸存在下ではこの傾向が顕著である。このようなことから、1価インジウム種を有機合成に用いた例は少ない。

40

特に、炭素-炭素結合生成反応を触媒量の1価インジウムを用いて行った例はこれまでに知られていない。

## 【0004】

【非特許文献1】 Kobayashi, S.; Ishitani, H. Chem. Rev. 1999, 99, 1069

【非特許文献2】 Ding, H.; Friestad, G. K. Synthesis 2005, 2815

【非特許文献3】 Loh, T.-P.; Ho, D. S.-C.; Xu, K.-C.; Sim, K.-Y. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 865

【非特許文献4】 Cooper, I. R.; Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; Sridharan, V.; Thornton-Pett, M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 403

【非特許文献5】 Chan, T. H.; Yang, Y. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3228

50

【非特許文献 6】 Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4242

【非特許文献 7】 Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. J. Org. Chem. 1999, 64, 2614

【非特許文献 8】 Ferraris, D.; Dudding, T.; Young, B.; Drury, W. J. III; Lectka, T. J. Org. Chem. 1999, 64, 2168

【非特許文献 9】 Oyamada, H.; Kobayashi, S. Synlett 1998, 249

【非特許文献 10】 Cook, G. R.; Maity, B. C.; Kargbo, R. Org. Lett. 2004, 6, 1741

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

従って、本発明は、一価インジウムを用いてN-アシルヒドラゾンをアリル化するホモアリルヒドラジドの製造方法、及びそれに用いる不斉触媒の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

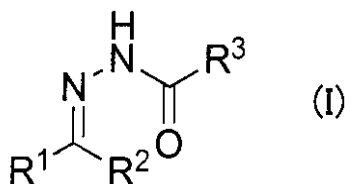
このような課題を解決するために、本発明者らは鋭意研究した結果、一価のインジウムでN-アシルヒドラゾンのアリル化反応が進行することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

即ち、本発明のホモアリルヒドラジドの製造方法は、一価のインジウム塩存在下、式 I

20

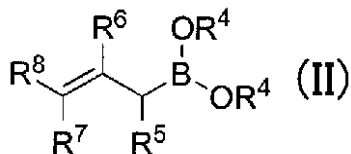
【化 1】



(式中、R<sup>1</sup>は、脂肪族炭化水素基、置換基として2-メトキシ基、3-メトキシ基、4-メトキシ基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-メチル基、4-フェニル基、4-ニトロ基、4-ヒドロキシ基、4-クロロ基を有していてもよい芳香族炭化水素基、複素環式芳香族基又はアルコキシカルボニル基；R<sup>2</sup>は、水素原子又はアルキル基；R<sup>3</sup>は、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基)で表されるN-アシルヒドラゾンと、式 I I

30

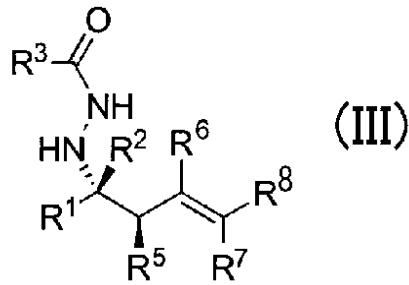
【化 2】



(式中、R<sup>4</sup>はそれぞれ同じであっても異なってもよいアルキル基；R<sup>5</sup>は、水素原子、炭化水素基、ハロゲン基、又はアルコキシ基；R<sup>6</sup>~R<sup>8</sup>は、それぞれ同じであっても異なってもよい水素原子又はアルキル基)で表されるアリルボロネート又は -置換アリルボロネートを反応させる、式 I I I

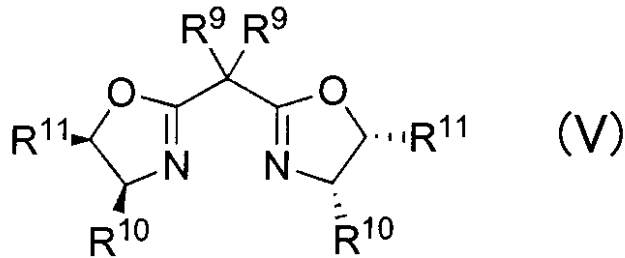
40

【化3】



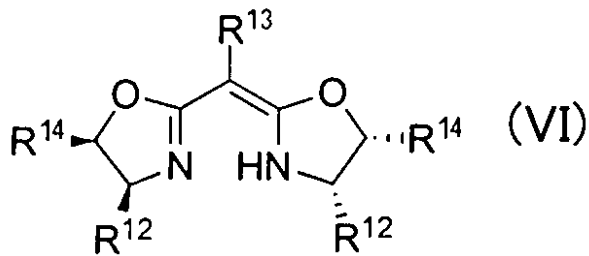
又はその鏡像体で表されるホモアリルヒドラジドの製造方法であって、さらに、式 V

【化5】



又は、式 V I

【化6】



(式中、R<sup>9</sup> は、水素原子又はアルキル基；R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>は、それぞれ同じであっても異なってもよく、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基；R<sup>11</sup>、R<sup>14</sup>は、水素原子、それぞれ同じであっても異なってもよく、脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基；R<sup>13</sup>はシアノ基またはアミノ基) 又はその鏡像体で表される不斉配位子の存在下で反応を行う。

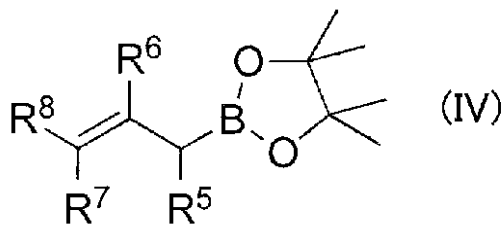
【0008】

前記一価のインジウム塩の添加量が20 mol%以下であることが好ましい。

【0009】

前記アリルポロネート又は -置換アリルポロネートは、式 I V

【化4】



で表されることが好ましい。

【0011】

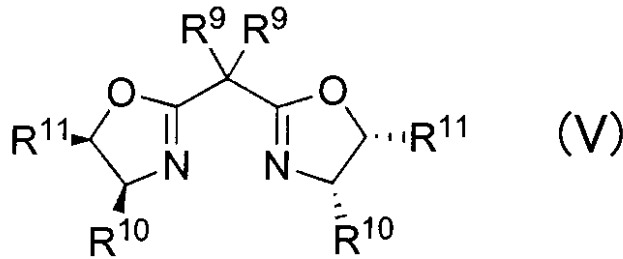
前記 -置換アリルポロネートのR<sup>5</sup> がメチル基で表されることが好ましい。

前記 -置換アリルポロネートのR<sup>5</sup> がC1で表されることが好ましい。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の不斉触媒は、一価のインジウムと、式 V

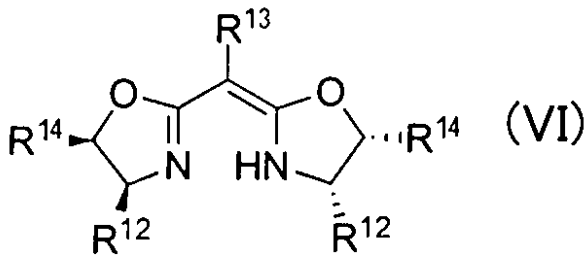
## 【化 5】



10

又は、式 V I

## 【化 6】



20

(式中、 $R^9$  は、水素原子又はアルキル基； $R^{10}$ 、 $R^{12}$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基； $R^{11}$ 、 $R^{14}$  は、水素原子、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基； $R^{13}$  はシアノ基またはアミノ基) 又はその鏡像体で表される不斉配位子とからなる不斉触媒であって、N-アシルヒドラゾンのアリル化に用いられる。

## 【発明の効果】

## 【 0 0 1 3 】

本発明によれば、一価インジウムを用いてN-アシルヒドラゾンをアリルポロネートによりアリル化することができる。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【 0 0 1 4 】

本発明は、一価インジウムの存在下、N-アシルヒドラゾンをアリルポロネートによりアリル化するものである。

## 【 0 0 1 5 】

N-アシルヒドラゾンのアリル化の触媒として、N-アシルヒドラゾンに対し 1 ~ 50 mol% の 1 価のインジウムを用い、好ましくは 1 ~ 20 mol%、より好ましくは 5 ~ 20 mol% である。

1 価のインジウムとしては、ヨウ化インジウム、臭化インジウム、塩化インジウム等のハロゲン化インジウム、またはインジウムトリフラートを好適に用いることができる。

40

## 【 0 0 1 6 】

本発明で用いるインジウムは、有機溶媒中に溶解又は分散させて用いることができ、有機溶媒としては、トルエンや塩化メチレンが特に望ましい。テトラヒドロフランを用いると、1 価のインジウムが不均化して 0 価と 3 価のインジウム種が生じることがある。

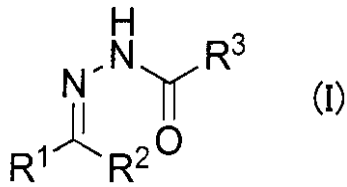
又、反応系に、添加剤としてアルコールやフェノールを加えると、収率および選択性が向上する。このようなアルコールとしては、例えばメタノール、イソプロピルアルコールが挙げられる。

## 【 0 0 1 7 】

N-アシルヒドラゾンは、式 I

50

【化 1】



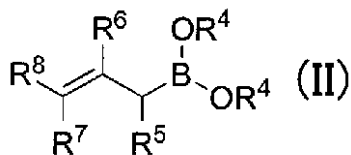
(式中、 $R^1$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又はアルコキシカルボニル基； $R^2$ は、水素原子又はアルキル基； $R^3$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基)で表される。

10

【0018】

アリルボロネート又は -置換アリルボロネートは、式 I I

【化 2】



(式中、 $R^4$ はそれぞれ同じであっても異なってもよいアルキル基； $R^5$ は、水素原子、炭化水素基、ハロゲン基、又はアルコキシ基； $R^6 \sim R^8$ は、それぞれ同じであっても異なってもよい水素原子又はアルキル基)で表される。

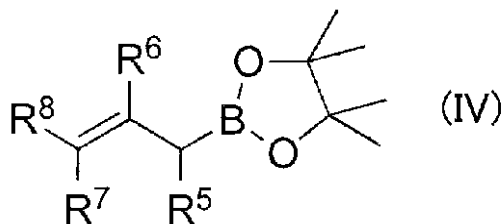
20

ここで、式 II において、 $R^5$ が水素原子の場合は (-無置換の)アリルボロネートであり、 $R^5$ が水素原子以外の場合は -置換アリルボロネートである。( -無置換の)アリルボロネートは、後述する不斉配位子を用いるエナンチオ選択的反応に主に利用されるので、後述する不斉配位子と併用するのが好ましい。 -置換アリルボロネートは、ジアステレオ選択的かつ 位選択的なアリル化反応に主に利用される。

【0019】

前記アリルボロネート又は -置換アリルボロネートとしては、式 I V

【化 4】

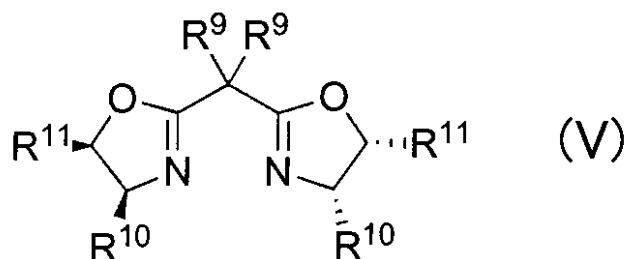


で表されるものを用いることができる。

【0020】

さらに、式 V

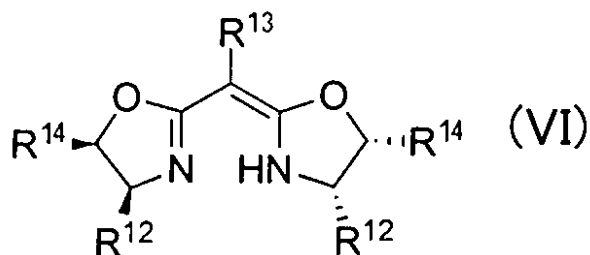
【化 5】



又は、式 V I

50

## 【化6】



(式中、 $R^9$  は、水素原子又はアルキル基； $R^{10}$ 、 $R^{12}$ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基； $R^{11}$ 、 $R^{14}$ は、水素原子、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基； $R^{13}$ はシアノ基またはアミノ基)又はその鏡像体で表される不斉配位子の存在下で反応を行うことが好ましい。

10

上記アミノ基は一つまたは二つの炭化水素基を有するものが好ましく、さらに好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはエチルアミノ基である。

$R^{10} \sim R^{12}$ としては、フェニル基が好ましい。 $R^{11}$ としては水素原子が望ましい。

上記式V、VIの不斉配位子は、一価インジウムと不斉触媒を構成するため、生成物をエナンチオ選択的に得られる。

20

## 【0021】

特に、 $R^{13}$ がシアノ基である式VIの不斉配位子(セミコリン配位子)と用いると、式Vの不斉配位子(ビスオキサゾリン配位子等)と同様高い収率及びエナンチオ選択性が得られる。

## 【0022】

式IIの-置換アリルポロネートとして、 $R^5$ がメチル基で表されるものを用いると、収率、シアステレオ選択性(アンチ/シン選択性)、エナンチオ選択性がいずれも高いので好ましい。

また、式IIの-置換アリルポロネートとして、 $R^5$ がC1で表されるものを用いても、収率、エナンチオ選択性がいずれも高いので好ましい。なお、 $R^5$ がC1の-置換アリルポロネートを用いると、医薬品開発の有用な中間体となる生成物が得られる。

30

## 【0023】

本発明において、反応系の溶媒中の各成分の濃度はそれぞれ0.01~5mol/lであることが好ましい。

この反応の温度は、好ましくは-78~60 である。

この反応時間は、数分~数10時間程度である。

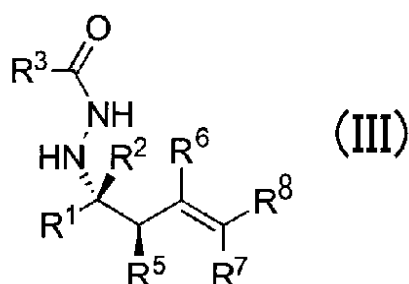
この反応系には上記成分のほか、適宜、触媒や界面活性剤等の公知の添加剤を添加してもよい。

## 【0024】

本発明の製造方法によって、式III

40

## 【化3】



で表されるホモアリルヒドラジドが、ジアステレオ選択的(アンチ選択的)に得られる。

50



又、上記した不斉触媒を用いた場合は、ホモアリルヒドラジドがエナンチオ選択的反応に得られる。

生成物は、抽出、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等の一般的精製法を利用して回収できる。

【実施例】

【0025】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

【0026】

なお、以下の各実施例において、1価のヨウ化インジウム(粉末, 99.999%、Aldrich社)は、アルゴン雰囲気下で保存し、精製せずに用いた。アリルボロネートである2-Allyl-4, 4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Aldrich社)は蒸留して使用した。-メチルアリルボロネートである2-(But-3-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane)及びその他のアリルボロネートは報告例に基づいて合成した(以下の報告例1~3)。添加剤は精製して用いた。他の試薬(東京化成社又はAldrich社)は精製せずに用いた。

10

報告例1; -メチルアリルボロネート、-アルコキシアリルボロネート: Hoffmann, R. W.; Wolff, J. J. Chem. Ber. 1991, 124, 563.

報告例2; -クロロアリルボロネート: Hoffmann, R. W.; Landmann, B. Chem. Ber. 1986, 119, 1039.

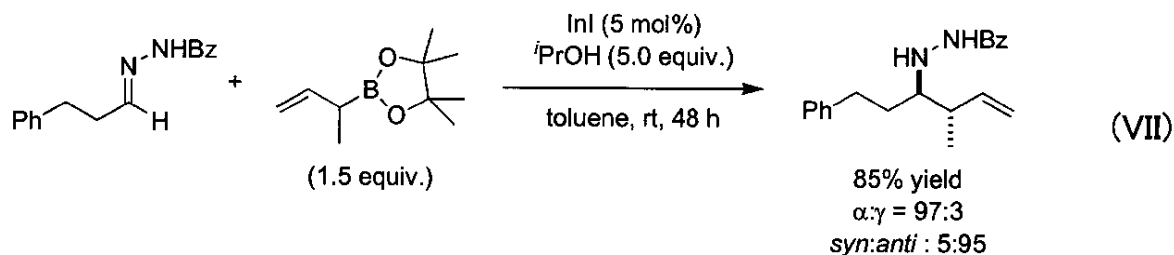
報告例3; -置換アリルボロネート合成の中間体: Matteson, D. S.; Majumdar, D. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7588.

20

【0027】

< 1価のヨウ化インジウムによる、-メチルアリルボロネートのN-アシルヒドラゾンへの付加反応の一般操作 >

【化7】



30

アルゴン雰囲気下、1価のヨウ化インジウム(3.0 mg, 0.0125 mmol)及び3-フェニルプロパナール由来のN-ベンゾイルヒドラゾン(63.1 mg, 0.250 mmol)をフラスコに加えた。次にトルエン(0.50 mL)およびイソプロピルアルコール(96 μL, 1.25 mmol)を加えた。さらに-メチルアリルボロネート(78 μL, 0.375 mmol)を加えて室温で48時間撹拌した。1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2.0 mL)を加えて反応を停止し、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、生成物であるN'-(4-methyl-1-phenylhex-5-en-3-yl)benzohydrazideを85%で与えた(65.5 mg, 0.213 mmol, α:γ = 97:3, syn:anti = 5:95)。生成物の分析データは、報告例(Kobayashi, S.; Hirabayashi, R. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6942.)のものとは一致した。

40

【0028】

上記式VIIにおいて、N-ベンゾイルヒドラゾンを種々に変えて同様に反応を行った(式XVII)。

N-ベンゾイルヒドラジンは、以下のいずれかの方法で調製した。

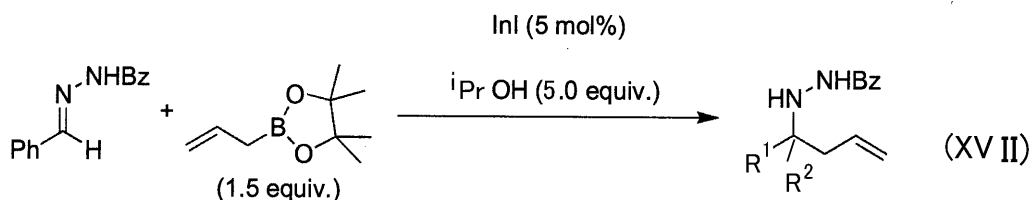
(1) N-ベンゾイルヒドラジンと小過剰量のアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液に、濃塩酸を数滴加え、N-ベンゾイルヒドラジンが消失するまで室温で撹拌した。沈殿が生じた場

50

合は、濾過し、洗浄した後に適当な溶媒（酢酸エチル、酢酸エチル/ヘキサン、塩化メチレン）から再結晶した。沈殿が生じなかった場合は、溶媒を減圧留去し、残さを再結晶かシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

(2) N-ベンゾイルヒドラジンと小過剰量のアルデヒドのジメチルホルムアミド溶液を数時間加熱還流した。室温に戻した後、(1)の方法で精製した。

【化17】



10

得られた生成物を以下の(1)~(8)に示す。

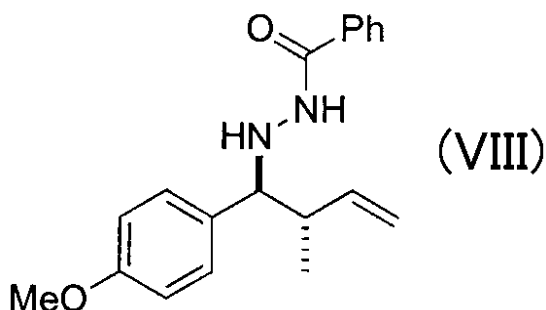
【0029】

(1) N'-(1-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enyl)benzohydrazide: (式XV I IでR<sup>1</sup>が4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup>がHのもの)

生成物の収率98%、 : = 99:1, syn:anti = 9:91であった。

【化8】

20



30

Mp 87.4-88.2 C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.76 (major, d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (minor, d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.35-2.48 (major, m, 1H), 2.57-2.63 (minor, m, 1H), 3.75 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.97-5.05 (minor, br, 1H), 5.22 (d, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.36-5.40 (major, br, 1H), 5.72-5.85 (minor, m, 1H), 5.86-5.99 (major, m, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.14-7.55 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.6 (minor), 17.8 (major), 41.9 (minor), 44.1 (major), 55.2, 68.0 (major), 68.1 (minor), 113.5 (minor), 113.8 (major), 116.6, 126.7, 128.6, 129.5, 131.6, 132.6, 132.9, 140.1 (minor), 141.5 (major), 159.1, 166.8; IR (KBr) 3291, 3065, 3033, 2961, 2932, 2907, 2836, 2247, 1639, 1613, 1579, 1512, 1461, 1304, 1249, 1177, 1037, 910, 827, 810, 733, 693 cm<sup>-1</sup>; HR-ESIMS: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 311.1754; Found: 311.1762.

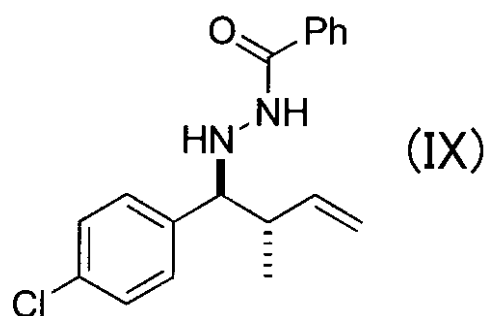
40

【0030】

(2) N'-(1-(4-chlorophenyl)-2-methylbut-3-enyl)benzohydrazide: (式XV I IでR<sup>1</sup>が4-Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup>がHのもの)

生成物の収率96%、 : = 99:1, syn:anti = 4:96であった。

## 【化9】



10

Mp 121.9-123.0 C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.78 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 3H), 2.41 (dq,  $J = 8.9, 6.9$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.35 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.92 (ddd,  $J = 18.5, 8.9, 3.2$  Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 17.7, 44.0, 67.9, 116.9, 126.7, 128.6, 128.6, 129.8, 131.8, 132.7, 133.3, 139.4, 141.0, 167.2; IR (KBr) 3435, 3290, 3066, 2976, 2928, 2870, 2248, 1639, 1603, 1578, 1530, 1489, 1458, 1312, 1091, 1027, 1014, 997, 908, 821, 794, 733, 693, 648  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-ESIMS: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 337.1078; Found: 337.1074.

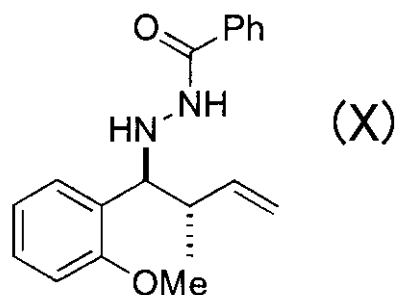
20

## 【0031】

(3) N'-(1-(2-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enyl)benzohydrazide: (式XVIIで  $\text{R}^1$  が2-MeO  $\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^2$  がHのもの)

生成物の収率75%、 $\text{syn}:\text{anti} = 99:1$ ,  $\text{syn}:\text{anti} = 6:94$ であった。

## 【化10】



30

Mp 89.1-90.8 C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.85 (major, d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.07 (minor, d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.53 (major, dd,  $J = 16.0, 9.2$  Hz, 1H), 2.70-2.77 (minor, m, 1H), 3.72 (major, s, 3H), 3.76 (minor, s, 3H), 4.43 (major, br d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.56 (minor, br d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J = 17.2, 1.2$  Hz, 1H), 5.42 (br d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.97-6.06 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.0, 6.8$  Hz, 1H), 7.20-7.58 (m, 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.4 (minor), 17.5 (major), 40.4 (minor), 43.5 (major), 55.2 (minor), 55.4 (major), 61.0 (major), 61.6 (minor), 110.6 (minor), 110.7 (major), 114.7 (minor), 116.1 (major), 120.2 (minor), 120.8 (major), 126.7, 128.0, 128.2, 128.5, 129.0, 131.5, 133.1 (minor), 133.2 (major), 141.0 (minor), 141.8 (major), 157.8 (minor), 158.5 (major), 166.6 (minor), 166.7 (major); IR (KBr) 3445, 3292, 3065, 2962, 2932, 2837, 2249, 1652, 1612, 1579, 1512, 1457, 1442, 1420, 1304, 1249, 1176, 1068, 1037, 998, 909, 827, 734, 693, 648  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-ESIMS: Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 311.1754; Found: 311.1746.

40

## 【0032】

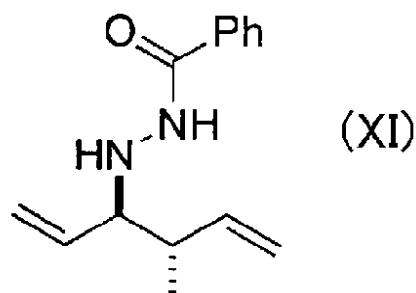
(4) N'-(4-methylhexa-1,5-dien-3-yl)benzohydrazide: (式XVIIで  $\text{R}^1$  が $\text{CH}_2=\text{C}$

50

H; R<sup>2</sup> がHのもの)

生成物の収率85%、 : = 99:1, syn:anti = 9:91であった。

【化11】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.24 (dq, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12-5.29 (m, 5H), 5.66 (ddd, J = 16.8, 10.0, 8.8 Hz, 1H), 5.84 (ddd, J = 16.8, 10.0, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.77 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 17.3, 41.5, 67.9, 116.4, 119.5, 126.8, 128.7, 131.7, 133.0, 137.7, 160.9, 166.9; IR (neat) 3446, 3290, 3080, 2978, 2929, 2871, 2249, 1645, 1604, 1578, 1531, 1457, 1419, 1315, 1066, 1027, 996, 909, 734, 694, 648 cm<sup>-1</sup>; HR-ESIMS: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>) 253.1311; Found: 253.1299.

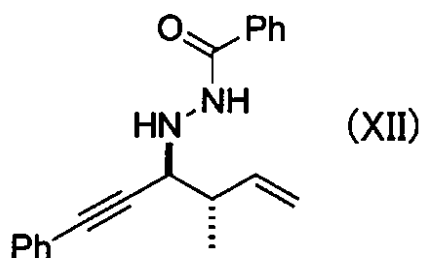
20

【0033】

(5) N'-(4-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-yl)benzohydrazide: (式XVIIでR<sup>1</sup>がPhC; R<sup>2</sup>がHのもの)

生成物の収率99%、 : = 99:1, syn:anti = 5:95であった。

【化12】



30

Mp 101.8-104.3 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 3H), 2.53 (dq, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.89 (ddd, J = 18.3, 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.18 (br d, J = 6.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16.7, 41.7, 57.8, 85.1, 87.3, 116.4, 122.7, 126.9, 128.2, 128.6, 131.7, 131.8, 132.7, 140.1, 167.1; IR (KBr) 3299, 3065, 3034, 2975, 2931, 2902, 2860, 2248, 1646, 1602, 1579, 1506, 1490, 1457, 1442, 1372, 1339, 1313, 1169, 1087, 1070, 1027, 1010, 995, 908, 862, 840, 798, 760, 733, 690, 650 cm<sup>-1</sup>; HR-ESIMS: Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 305.1648; Found: 305.1645.

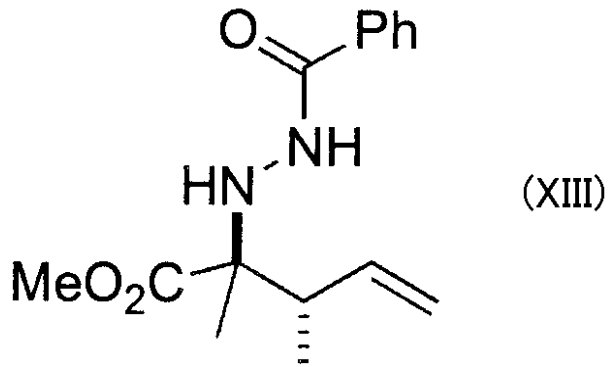
40

【0034】

(6) Methyl 2,3-dimethyl-2-(2-(phenylcarbonyl)hydrazinyl)pent-4-enoate: (式XVIIIでR<sup>1</sup>がMeO<sub>2</sub>C; R<sup>2</sup>がMeのもの)

生成物の収率95%、 : = 91:9, syn:anti = 8:92であった。

【化 1 3】



10

Mp 61.8-63.7 C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.11 (major, d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.12 (minor, d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.35 (major, s, 3H), 1.36 (minor, s, 3H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.10-5.20 (m, 3H), 5.80-5.92 (m, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71-7.85 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.3 (minor), 14.8 (major), 18.1 (minor), 18.7 (major), 43.6 (minor), 44.0 (major), 52.1 (minor), 52.2 (major), 67.7 (major), 68.0 (minor), 116.6 (minor), 117.6 (major), 126.8, 128.6, 131.7, 132.8 (minor), 132.9 (major), 137.7 (major), 138.6 (minor), 166.4 (major), 166.6 (minor), 175.2 (minor), 175.3 (major); IR (KBr) 3282, 3067, 2981, 2950, 2877, 2840, 1733, 1644, 1603, 1579, 1541, 1457, 1381, 1312, 1261, 1191, 1130, 1071, 1027, 997, 922, 793, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-ESIMS: Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 277.1547; Found: 277.1540.

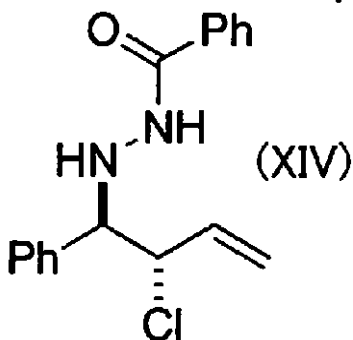
20

【 0 0 3 5】

(7)  $N'$ -(2-chloro-1-phenylbut-3-enyl)benzohydrazide: (式 X V I I で  $\text{R}^1$  が Ph;  $\text{R}^2$  が H のもの、但し、式 X V I I のボロネートの代わりに式 I V のボロネート ( $\text{R}^5=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{R}^8=\text{H}$ ) を用いた)

生成物の収率 9.2%、 : = 95:5, major:minor = >95:<5であった。

【化 1 4】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 9.2, 6.4$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.35 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 6.00 (ddd,  $J = 17.2, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 8H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 64.4, 68.4, 119.5, 126.9, 128.4, 128.4, 128.6, 128.8, 131.9, 132.5, 135.2, 137.6, 167.4; IR (neat) 3282, 3062, 3032, 1644, 1603, 1578, 1531, 1494, 1455, 1420, 1356, 1313, 1266, 1073, 1027, 989, 933, 801, 738, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-ESIMS: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 301.1102; Found: 301.1110.

40

【 0 0 3 6】

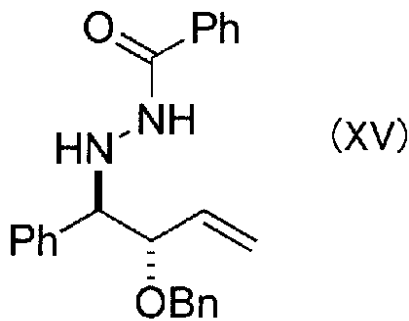
(8)  $N'$ -(2-(benzyloxy)-1-phenylbut-3-enyl)benzohydrazide: (式 X V I I で  $\text{R}^1$  が

50

Ph; R<sup>2</sup> がHのもの、但し、式XVIIのボロネートの代わりに式IVのボロネート (R<sup>5</sup>=ベンジルオキシ, R<sup>6</sup>=R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=H) を用いた)

生成物の収率 > 99%, : = 97:3, major:minor = >94:<6であった。

【化15】



10

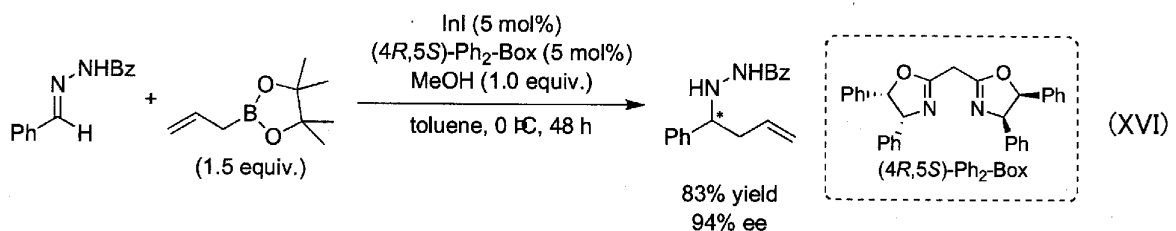
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.97 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.43 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.93 (ddd, J = 19.6, 9.6, 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 8H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (br d, J = 4.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 67.3, 70.2, 82.8, 120.4, 126.7, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 131.6, 132.8, 135.0, 138.1, 138.5, 166.4; IR (neat) 3440, 3065, 3032, 2870, 2250, 1654, 1604, 1579, 1523, 1496, 1455, 1387, 1362, 1306, 1205, 1091, 1071, 1027, 994, 909, 792, 734, 701cm<sup>-1</sup>; HR-ESIMS: Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 373.1911; Found: 373.1927.

20

【0037】

< 1価のヨウ化インジウムと不斉配位子 (ビスオキサゾリン) からなる不斉触媒による、アリルポロネートのN-アシルヒドラゾンへの不斉付加反応の一般操作 >

【化16】



30

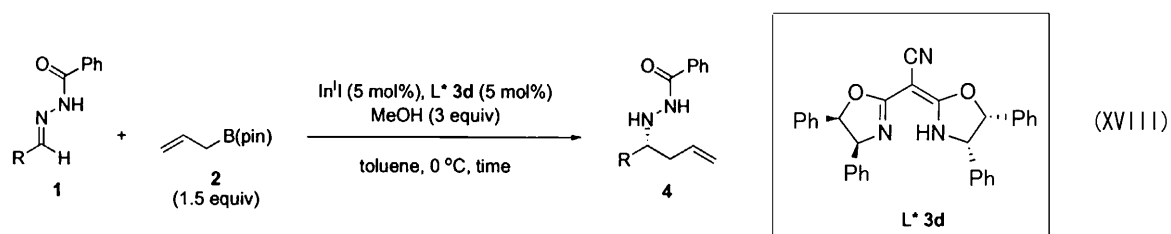
アルゴン雰囲気下、1価のヨウ化インジウム(3.0 mg, 0.0125 mmol) 及び ベンズアルデヒド由来の N-ベンゾイルヒドラゾン(56.1 mg, 0.250 mmol)および不斉配位子である2, 2'-methylenebis[(4R,5S)-4,5-diphenyl-2-oxazoline] (Ph<sub>2</sub>-Box, 5.7 mg, 0.0125 mmol) をフラスコに加えた。次にトルエン (0.50 mL) およびメタノール(10 μL, 0.25 mmol)を加え、反応容器を0度に冷却した。さらにアリルポロネート(70 μL, 0.375 mmol)をゆっくり加えて0度で48時間撹拌した。1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液(2.0 mL)を加えて反応を停止し、温度を室温まで上げ、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、生成物であるN'-(1-phenylbut-3-enyl)benzohydrazideを83%収率(55.4 mg、0.208 mmol)、94% eeで与えた。

40

【0038】

< 1価のヨウ化インジウムと不斉配位子 (セミコリン) からなる不斉触媒による、アリルポロネートのN-アシルヒドラゾンへの不斉付加反応の一般操作 >

## 【化 1 8】



アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した5ml-スクリー管瓶に、ヨウ化インジウム (I) (5 mol%) 及び不斉配位子L\*3d (式XVIIIの構造式参照) (5 mol%)を秤量した。メタノール (3当量) を加えた後、トルエン溶媒中、室温で1時間攪拌して触媒調製を行った。ヒドラゾン1(0.2 - 0.3mmol; 1.0等量)を加えた後、アルゴンで置換し、0 °Cまで冷却した。表1に示した種々のヒドラゾンアリルポロネート2 (0.30-0.45mmol; 1.5等量) を滴下して加え、それぞれ表1に示した時間攪拌を行った。反応終了後、ジクロロメタンで(by factor 10)希釈し、炭酸カリウム水溶液 (1 M) を加え、反応を停止し、室温に戻した。有機相を分離した後、ジクロロメタンで有機相を抽出する操作を3回繰り返し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた粗製化合物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 19:1-4:1)、目的のホモアリルヒドラジド4(それぞれ実験例1 ~ 16の4a ~ 4pに相当)を得た。

得られた結果を表1に示す。

## 【0039】

## 【表1】

実験例	ヒドラゾン 1: R	時間 (h)	4: 収率(%) <sup>[d]</sup>	er
1	<b>1a:</b> Ph	12	<b>4a:</b> 99	98:2
2 <sup>[a]</sup>	<b>1b:</b> 2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>4b:</b> quant	91:9
3	<b>1c:</b> 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	<b>4c:</b> quant	97:3
4	<b>1d:</b> 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	<b>4d:</b> quant	98:2
5	<b>1e:</b> 4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>4e:</b> 88	95:5
6	<b>1f:</b> 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	<b>4f:</b> 96	97:3
7 <sup>[a]</sup>	<b>1g:</b> 4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>4g:</b> 98	98:2
8	<b>1h:</b> 4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>4h:</b> 95	92:8
9 <sup>[b]</sup>	<b>1i:</b> 4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>4i:</b> quant	98:2
10	<b>1j:</b> 2-naphthyl	24	<b>4j:</b> 90	98:2
11	<b>1k:</b> 2-furyl	24	<b>4k:</b> quant	89:11
12	<b>1l:</b> 3-furyl	48	<b>4l:</b> 97	95:5
13	<b>1m:</b> 3-pyridyl	36	<b>4m:</b> 91	93:7
14	<b>1n:</b> 4-pyridyl	36	<b>4n:</b> 98	92:8
15	<b>1o:</b> 2-thienyl	24	<b>4o:</b> 99	97:3
16 <sup>[c]</sup>	<b>1p:</b> <sup>c</sup> Hex	36	<b>4p:</b> 87	65:35

<sup>[a]</sup> -20 °C. <sup>[b]</sup> Without catalyst preformation. <sup>[c]</sup> Use of methanol as sole solvent.

<sup>[d]</sup> Isolated yields after purification on silica gel (PTLC).

## 【0040】

実験例1 ~ 16の生成物4a ~ 4pのうち、4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4h, 4k, 4m, 4o, 4pは既知化合物であった。なお、生成物4a, 4b, 4c, 4d, 4h, 4kの分析値は、それぞれ文献A (R. Berger, P. M. A. Rabbat, J. L. Leighton, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9596-9597.)、文献B (U. Schneider, I-H. Chen, S. Kobayashi, Org. Lett. 2008, 10, 737-740.)、文献C (F. Garcia-Flores, L. S. Flores-Michel, E. Juaristi, Tetrahedron Le

10

20

30

40

50

tt. 2006, 47, 8235-8238.)、文献D (S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiu ra, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6610-6611.)、文献E (D. Hui, G. K. Friestad, S ynthesis 2004, 2216-2221.)、文献F (K. L. Tan, E. N. Jacobsen, Angew. Chem. Int . Ed. 2007, 46, 1315-1317.) の値と一致した。

また、生成物4e,4mの分析値は、上記非特許文献2の値と一致した。生成物4f,4pの分析 値は、上記非特許文献4の値と一致した。生成物4oの分析値は、上記非特許文献6の値と 一致した。

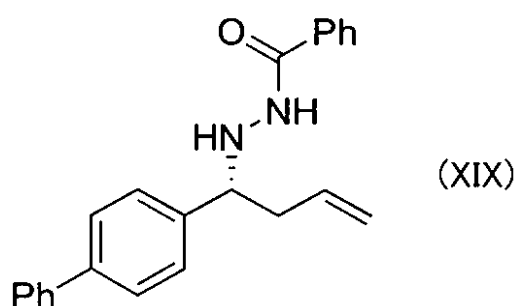
【0041】

一方、生成物4g,4i,4j,4l,4nは、それぞれ新規の化合物であり、これらの化合物のデー タを以下に示す。

【0042】

生成物4g (N-[(R)-1-(4-phenylphenyl)but-3-enyl]benzohydrazide、式XIX、実験例 7)

【化19】

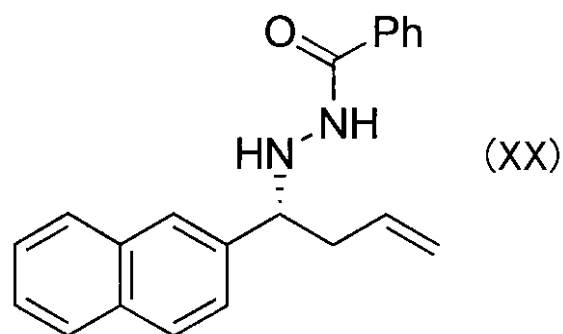


生成物4gのデータ：白色固体(収率：98%；er = 98:2)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 2.47-2.60 (m, 2H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11-5.30 (m, 3H), 5.80-5.92 (m, 1H), 7.31-7.46 (m, 8H), 7.55-7.70 (m, 7H)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): = 40.3, 63.5, 118.1, 126.7 (2C), 126.9 (3C), 127.1 (2C), 127.2, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 128.7 (2C), 131.7, 132.6, 134.3, 140.4, 140.6, 167.1；HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 9:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 13.0 (R), 16.6 (S).

【0043】

生成物4j (N-[(R)-1-(naphthalene-2-yl)but-3-enyl]benzohydrazide、式XX、実験例 10)

【化20】



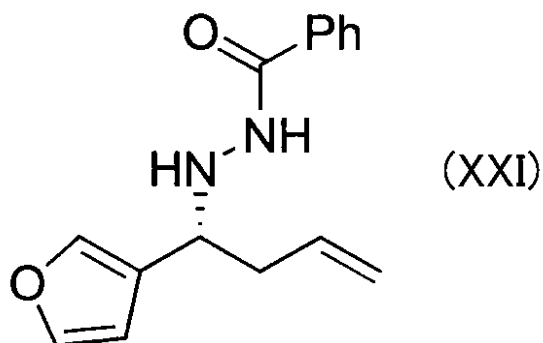
生成物4jのデータ：薄黄色固体(収率：90%；er = 98:2)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): = 2.51-2.63 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 6.8 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 5.09-5.21 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 5.79-5.89 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.78-7.85 (m, 4H)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): = 40.3, 64.0, 118.1, 125.4, 125.8, 126.0, 126.7 (3C), 127.6, 127.8, 128.3, 128.5 (2C), 131.7, 132.6, 133.0, 133.3, 134.3, 139.0, 167.1；HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 9:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 18.8 (R), 21.7 (S).



## 【 0 0 4 4 】

生成物4l (N-[(R)-1-(furan-3-yl)but-3-enyl]benzohydrazide、式 X X I、実験例 1 2 )

## 【化 2 1】



10

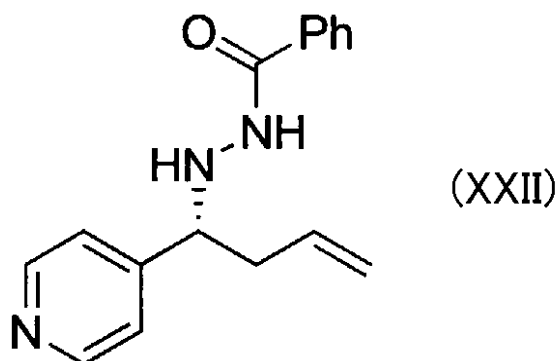
生成物4lのデータ：白色固体(収率：97%；er = 95:5)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)：= 2.32-2.47 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.95-5.15 (m, 3H), 5.68-5.78 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)：= 38.9, 55.4, 109.0, 117.9, 125.4, 126.7, 128.5 (2C), 131.8, 132.6, 134.3, 140.3 (2C), 143.2, 167.1；HPLC (DAICEL CHIRA LPAK IC, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 9:1, 1.0 mL/min)：t<sub>R</sub> (min) = 10.6 (R), 12.5 (S).

20

## 【 0 0 4 5 】

生成物4n (N-[(R)-1-(pyridin-4-yl)but-3-enyl]benzohydrazide、式 X X I I、実験例 1 4 )

## 【化 2 2】



30

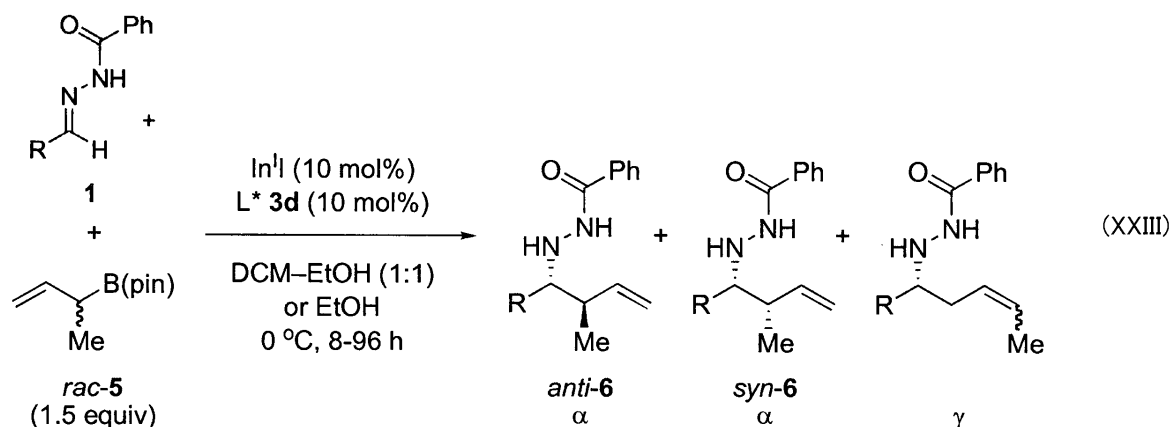
生成物4lのデータ：薄黄色固体(収率：98%；er = 92:8)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)：= 2.41-2.54 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 6.8 Hz J = 7.3 Hz, 1H), 5.12-5.26 (m, 3H), 5.76-5.86 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.34-8.45 (m, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)：= 39.8, 63.0, 118.8, 122.9 (2C), 126.9 (2C), 128.5 (2C), 131.8, 132.5, 133.3, 149.6 (2C), 151.2, 167.6；HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 9:1, 1.0 mL/min)：t<sub>R</sub> (min) = 25.5 (R), 29.7 (S).

40

## 【 0 0 4 6 】

< 位がメチル基の -置換アリルボロネートを用いたN-アシルヒドラゾンへの不斉付加反応の一般操作 >

## 【化23】



10

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した5ml-スクリュウ管瓶に、ヨウ化インジウム (I) (10 mol%) 及び不斉配位子 L\* 3d (式 X V I I I の構造式参照) (10 mol%) を秤量した。それぞれ実験例 2 1 ~ 3 1 に対応するよう、表 2 に示す溶媒を加えた後、室温で1時間攪拌して触媒調製を行った。ヒドラゾン1(0.2 - 0.3mmol; 1.0等量)を加えた後、アルゴンで置換し、所定温度まで冷却した。表 1 に示した種々のヒドラゾンアリルポロネート rac-5 (0.3 0-0.45mmol; 1.5等量) を滴下して加え、0 で 8 ~ 96時間 (各実験例で異なる) 攪拌を行った。反応終了後、ジクロロメタンで (by factor 10) 希釈し、炭酸カリウム水溶液 (1 M) を加え、反応を停止し、室温に戻した。有機相を分離した後、ジクロロメタンで有機相を抽出する操作を 3 回繰り返す、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた粗製化合物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 19:1-4:1)、目的のホモアリルヒドラジド6(それぞれ実験例 2 1 ~ 3 1 の6a ~ 6rに相当)を得た。

20

得られた結果を表 2 に示す。

## 【0047】

## 【表2】

実験例	ヒドラゾン 1	$\alpha$ : $\gamma$	$\alpha$ - 付加物 6: R	収率 (%) <sup>[d]</sup>	<i>anti</i> -6: <i>syn</i> -6	<i>er</i> ( <i>anti</i> -6)
21 <sup>[a]</sup>	<b>1a</b>	>99:1	<b>6a</b> : Ph	95	8.1:1	97:3
22	<b>1c</b>	>99:1	<b>6c</b> : 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	6.1:1	94:6
23	<b>1d</b>	>99:1	<b>6d</b> : 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	13:1	96:4
24	<b>1e</b>	>99:1	<b>6e</b> : 4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	2.8:1	94:6
25 <sup>[b]</sup>	<b>1f</b>	>99:1	<b>6f</b> : 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	quant	5.2:1	96:4
26 <sup>[c]</sup>	<b>1i</b>	>99:1	<b>6i</b> : 4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	8.1:1	93:7
27	<b>1j</b>	>32:1	<b>6j</b> : 2-naphthyl	94	11:1	97:3
28 <sup>[a]</sup>	<b>1k</b>	49:1	<b>6k</b> : 2-furyl	85	4.5:1	96:4
29 <sup>[c]</sup>	<b>1l</b>	>99:1	<b>6l</b> : 3-furyl	quant	4.9:1	96:4
30	<b>1o</b>	>99:1	<b>6o</b> : 2-thienyl	quant	11:1	94:6
31	<b>1q</b>	>99:1	<b>6q</b> : 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	13:1	92:8

30

<sup>[a]</sup> -40 °C. <sup>[b]</sup> -20 °C. <sup>[c]</sup> Use of L\* 3c: the opposite enantiomer was obtained as the major isomer.

<sup>[d]</sup> Combined isolated yields after purification on silica gel (PTLC).

40

## 【0048】

生成物6a ~ 6rのジアステレオマー比 ( -付加物の*anti*:*syn*比) の値、構造異性体比 ( : 比) の値、は<sup>1</sup>H NMR 分析により決定した。

生成物6a ~ 6rのうち、6a, 6dは既知化合物であり、それぞれ上記非特許文献 1 , 4 の値と一致した。

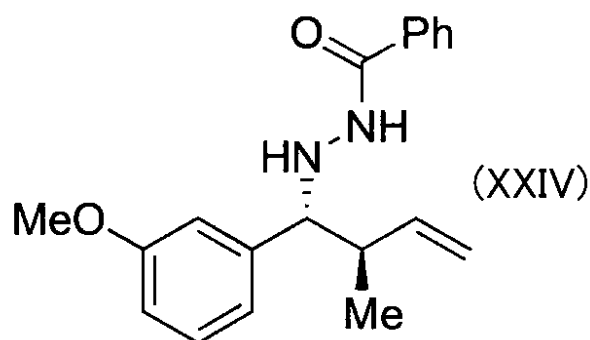
50

一方、生成物6c,6e,6f,6i,6j,6k,6l,6o,6pのエナンチオマーはそれぞれ新規の化合物である。各生成物の絶対配置は6a,6dの文献値との比較により決定した。これらの化合物のデータを以下に示す。

【 0 0 4 9 】

生成物6c (N-[(1R,2R)-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 X X I V、実験例 2 2 )

【 化 2 4 】



**anti-(R,R)-6c**

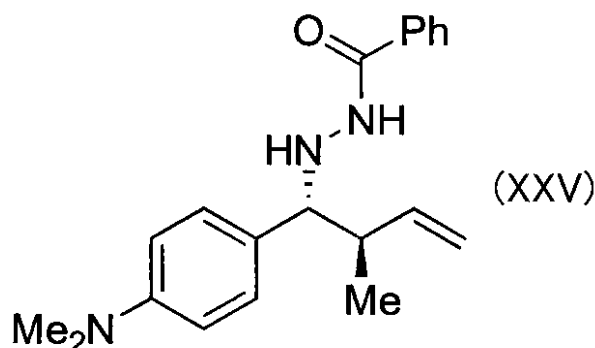
生成物6cのデータ：薄黄色液体(収率：90%； $\alpha_D^{25}$ ： $\Rightarrow 99:1$ ;anti:syn=6.1:1(-adduct);  
er = 94:6(anti-diastereoisomer));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 0.80 (anti; d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.39-2.49 (anti; m, 1H), 2.63-2.68 (syn; m, 1H), 3.79 (anti; s, 3H), 3.81 (syn; s, 3H), 5.02-5.06 (syn; m, 4H), 5.21-5.32 (anti; m, 3H), 5.39 (anti; br s, 1H), 5.80-5.89 (syn; m, 1H), 5.90-5.99 (anti; m, 1H), 6.81-6.95 (m, 4H), 7.22-7.55 (m, 6H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH,  $^n\text{hexane-}^i\text{PrOH} = 19:1$ , 1.0 mL/min):  $t_R$  (min) = 14.5 (anti-R,R), 18.5 (anti-S,S), 22.7 (syn, major enantiomer), 27.4 (syn, minor enantiomer).

なお、実験例 2 2 は反応時間24時間で行った。

【 0 0 5 0 】

生成物6e (N-[(1R,2R)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 X X V、実験例 2 4 )

【 化 2 5 】



**anti-(R,R)-6e**

生成物6eのデータ：薄黄色液体(収率：72%； $\alpha_D^{25}$ ： $\Rightarrow 99:1$ ;anti:syn=2.8:1(-adduct);  
er = 94:6(anti-diastereoisomer));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 0.78 (anti; d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.41-2.49 (anti; m, 1H), 2.59-2.65 (syn; m, 1H), 2.94 (anti; s, 6H), 2.95 (syn; s, 6H), 3.70 (anti; d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (syn; d, J = 5.6 Hz, 3H), 5.01-5.06 (syn; m, 2H), 5.19-5.32 (anti; m, 2H), 5.77-5.86 (syn; m, 1H), 5.90-6.00 (anti; m, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.18-7

10

20

30

40

50

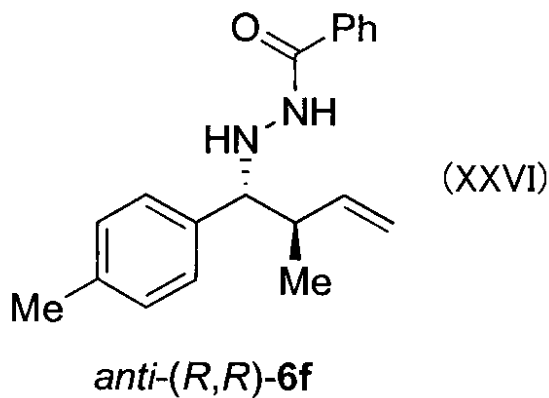
.22 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 15.7 (syn), 17.9 (anti), 40.6 (2C), 41.9 (syn), 44.0 (anti), 68.1 (anti), 68.2 (syn), 112.2 (syn), 112.5 (anti), 114.8 (syn), 116.3 (anti), 126.7 (2C), 128.5 (2C), 129.2 (2C), 131.5, 132.9 (syn), 133.0 (anti), 140.3 (syn), 141.7 (anti), 149.7 (syn), 149.9 (anti), 166.6 (anti), 166.8 (syn); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH,  $^n\text{hexane-}^i\text{PrOH} = 9:1$ , 1.0 mL/min):  $t_R$  (min) = 8.8 (anti-R,R), 10.8 (anti-S,S), 13.2 (syn, major enantiomer), 20.0 (syn, minor enantiomer).

なお、実験例 2 4 は反応時間84時間で行った。

【 0 0 5 1 】

生成物6f (N-[(1R,2R)-2-methyl-1-p-tolylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 XXVI、  
実験例 2 5 )

【化 2 6 】



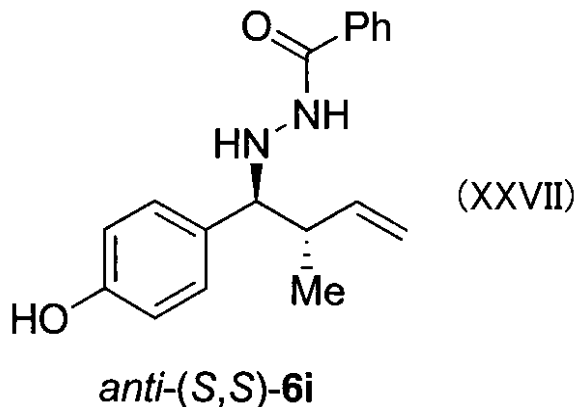
生成物6fのデータ：薄黄色液体(収率:quant;  $\alpha$  :  $\beta$  =>99:1;anti:syn=5.2:1(-adduct);  
er = 96:4(anti-diastereoisomer));  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 0.78 (anti; d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.33 (syn; s, 3H), 2.35 (anti; s, 3H), 2.43-2.47 (anti; m, 1H), 2.61-2.65 (syn; m, 1H), 3.78 (anti; d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (syn; d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.99-5.05 (syn; m, 2H), 5.20-5.31 (anti; m, 2H), 5.38 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.77-5.86 (syn; m, 1H), 5.90-5.99 (anti; m, 1 H), 7.11-7.57 (m, 9H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH,  $^n\text{hexane-}^i\text{PrOH} = 19:1$ , 1.0 mL/min):  $t_R$  (min) = 10.2 (anti-R,R), 11.7 (anti-S,S), 15.9 (syn, major enantiomer), 18.0 (syn, minor enantiomer).

なお、実験例 2 5 は反応時間24時間で行った。

【 0 0 5 2 】

生成物6i (N-[(1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式  
XXVII、実験例 2 6 )

【化 2 7 】



生成物6iのデータ：薄黄色液体(収率:98%;  $\alpha$  :  $\beta$  =>99:1;anti:syn=8.1:1(-adduct); e

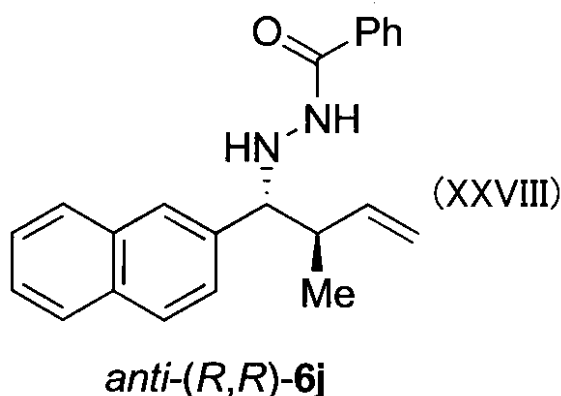
r = 93:7(anti-diastereoisomer));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.75 (anti; d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (syn; d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.39-2.51 (anti; m, 1H), 2.57-2.65 (syn; m, 1H), 3.72 (anti; d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (syn; d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96-5.03 (syn; m, 2H), 5.17-5.31 (anti; m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 5.70-5.78 (syn; m, 1H), 5.85-5.96 (anti; m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.14-7.56 (m, 7H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH,  $^n\text{hexane-}^i\text{PrOH}$  = 9:1, 1.0 mL/min):  $t_R$  (min) = 21.0 (anti, major), 30.8 (anti, minor), 40.1 (syn, major), 50.9 (syn, minor).

なお、実験例 2 6 は反応時間8時間で行った。

【 0 0 5 3 】

生成物6j (N-[(1R,2R)-2-methyl-1-(naphthalen-2-yl)but-3-enyl]benzohydrazide、式 X X V I I I、実験例 2 7 )

【化 2 8 】



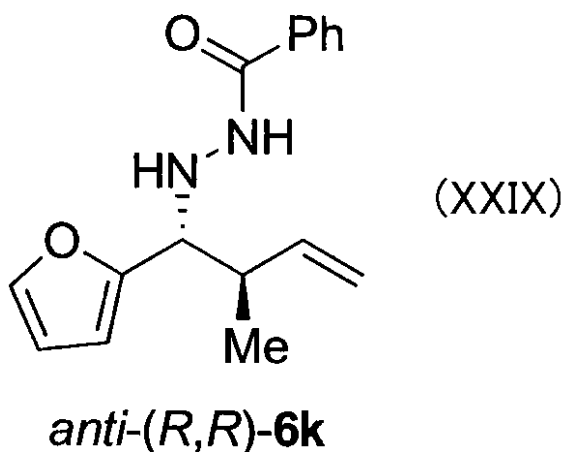
生成物6jのデータ：薄黄色液体(収率:94%;  $\delta$  =>32:1;anti:syn=11:1(  $\delta$ -adduct); er = 97:3(anti-diastereoisomer));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.80 (anti; d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.51-2.60 (anti; m, 1H), 2.65-2.76 (syn; m, 1H), 4.99-5.06 (syn; m, 2H), 5.24-5.36 (anti; m, 2H), 5.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.80-5.88 (syn; br s, 1H), 5.95-6.04 (anti; m, 1H), 7.25-7.57 (m, 8H), 7.77-7.87 (m, 4H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH,  $^n\text{hexane-}^i\text{PrOH}$  = 9:1, 0.8 mL/min):  $t_R$  (min) = 10.5 (anti-R,R), 11.9 (anti-S,S), 14.5 (syn, major enantiomer), 17.7 (syn, minor enantiomer).

なお、実験例 2 7 は反応時間24時間で行った。

【 0 0 5 4 】

生成物6k (N-[(1R,2R)-1-(furan-2-yl)-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 X X I X、実験例 2 8 )

【化 2 9 】



生成物6kのデータ：薄黄色固体(収率:85%; : = 49:1;anti:syn=4.5:1(-adduct); er = 96:4(anti-diastereoisomer)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 0.88 (anti; d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.63-2.70 (anti; m, 1H), 2.72-2.80 (syn; m, 1H), 3.96 (anti; d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.96 (anti; d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (syn; br, 1H), 5.04-5.15 (syn; m, 2H), 5.19-5.31 (anti; m, 2H), 5.84-5.96 (syn + anti; m, 1H), 6.25-6.35 (m, 2H), 7.25-7.64 (m, 8H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK OD H, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 40:1, 0.8 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 32.7 (anti-R,R), 41.0 (anti-S,S), 46.0 (syn, major enantiomer), 66.4 (syn, major enantiomer).

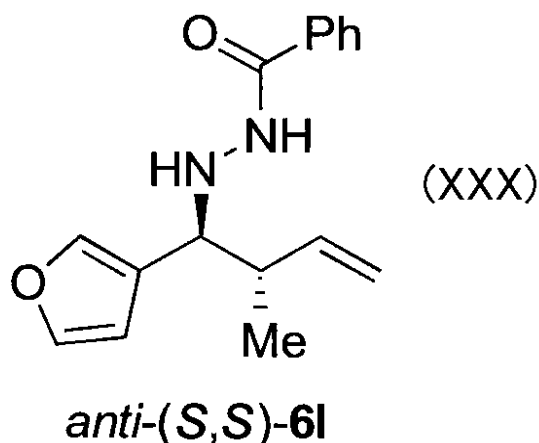
なお、実験例 2 8 は反応時間96時間で行った。

【 0 0 5 5 】

10

生成物6l (N-[(1R,2R)-1-(furan-3-yl)-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 X X X、実験例 2 9 )

【化 3 0】



20

生成物6lのデータ：無色液体(収率:quant; : =>99:1;anti:syn=4.9:1(-adduct); er = 96:4(anti-diastereoisomer)); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ODH, <sup>n</sup>hexane:<sup>i</sup>PrOH = 19:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 12.8 (anti-S,S), 16.9 (anti-R,R), not visible (syn, minor enantiomer), 21.4 (syn, major enantiomer).

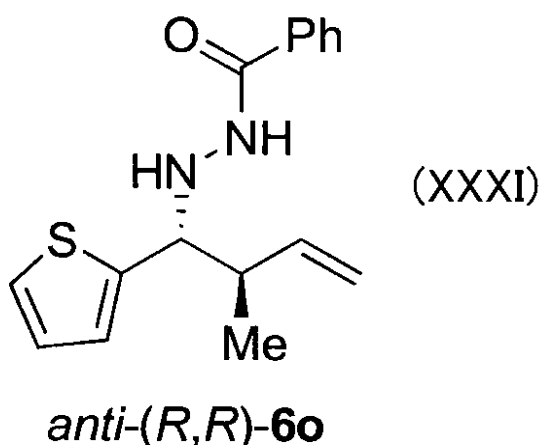
なお、実験例 2 9 は反応時間24時間で行った。

【 0 0 5 6 】

30

生成物6o (N-[(1R,2R)-2-methyl-1-(thiophen-2-yl)but-3-enyl]benzohydrazide、式 X X X I、実験例 3 0 )

【化 3 1】



40

生成物6oのデータ：薄黄色固体(収率:quant; : =>99:1;anti:syn=11:1(-adduct); er = 94:6(anti-diastereoisomer)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 0.89 (anti; d, J =

50

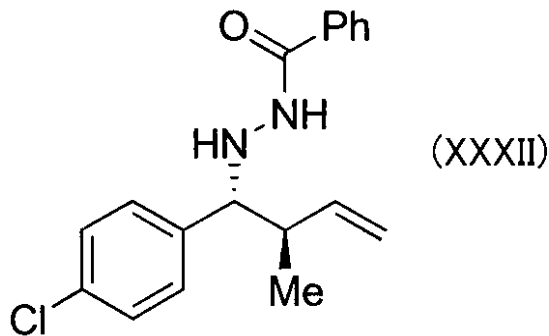
6.8 Hz, 3H), 1.12 (syn; d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.42-2.49 (anti; m, 1H), 2.64-2.67 (syn; m, 1H), 4.17 (anti; d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.41 (syn; d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.11-5.18 (syn; m, 2H), 5.21-5.32 (anti; m, 2H), 5.43 (br, 1H), 5.89-5.96 (syn + anti; m, 1H), 6.96 (br, 2H), 7.25-7.60 (m, 6H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ODH, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 19:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 11.6 (anti-S,S), 15.6 (anti-R,R), 23.3 (syn, minor enantiomer), 25.8 (syn, major enantiomer).

なお、実験例 30 は反応時間24時間で行った。

【0057】

生成物6q (N-[(1R,2R)-1-(4-chlorophenyl)-2-methylbut-3-enyl]benzohydrazide、式 XXXII、実験例 31)

【化32】



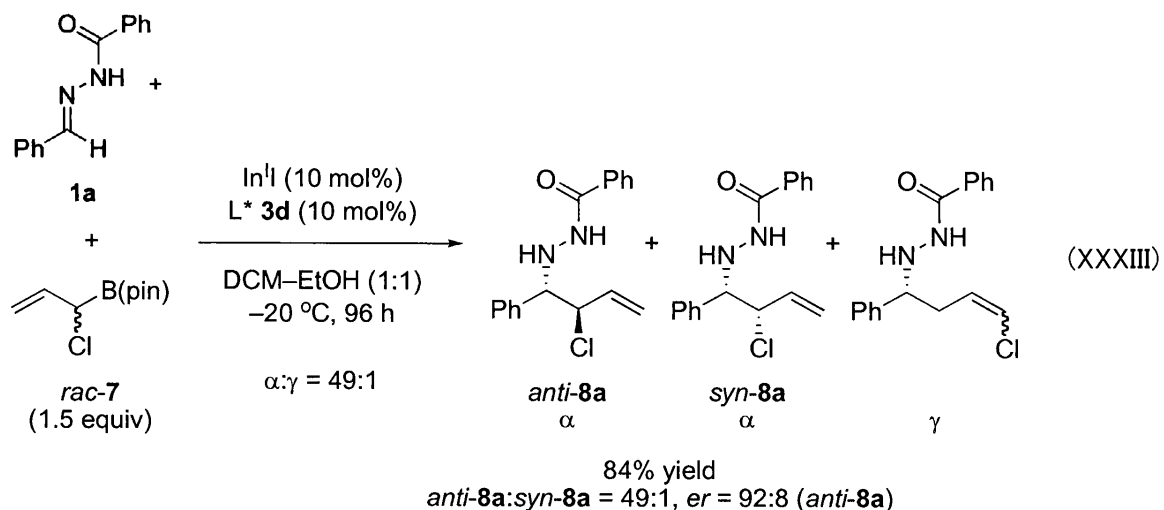
生成物6qのデータ：薄黄色固体(収率:83%; α:γ = 99:1; anti:syn=13:1(α-adduct); er = 92:8(anti-diastereoisomer)); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): α = 15.7 (syn), 17.9 (anti), 40.6 (2C), 41.9 (syn), 44.0 (anti), 68.1 (anti), 68.2 (syn), 112.2 (syn), 112.5 (anti), 114.8 (syn), 116.3 (anti), 126.7 (2C), 128.5 (2C), 129.2 (2C), 131.5, 132.9 (syn), 133.0 (anti), 140.3 (syn), 141.7 (anti), 149.7 (syn), 149.9 (anti), 166.6 (anti), 166.8 (syn); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ADH, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 9:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 8.8 (anti-R,R), 10.8 (anti-S,S), 13.2 (syn, major enantiomer), 20.0 (syn, minor enantiomer).

なお、実験例 31 は反応時間84時間で行った。

【0058】

< 位がClのα-置換アリルポロネートを用いたN-アシルヒドラゾンへの不斉付加反応の一般操作 >

【化33】



アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した5ml-スクリー管瓶に、ヨウ化インジウム (I) (10

10

20

30

40

50

mol%) 及び不斉配位子L<sup>\*</sup>3d (式XVIIIIの構造式参照) (10 mol%)を秤量した。溶媒としてジクロロメタン-エタノール (1:1) を加えた後、室温で1時間攪拌して触媒調製を行った。ヒドラゾン1a(0.2 - 0.3mmol;1.0等量)を加えた後、アルゴンで置換し、所定温度まで冷却した。アリルポロネートrac-7 (0.30-0.45mmol;1.5等量)を滴下して加え、-20で96時間攪拌を行った。反応終了後、ジクロロメタンで(by factor 10)希釈し、炭酸カリウム水溶液 (1 M) を加え、反応を停止し、室温に戻した。有機相を分離した後、ジクロロメタンで有機相を抽出する操作を3回繰り返し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた粗製化合物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 19:1-4:1)、目的のホモアリルヒドラジド8aを得た。

生成物8aのジアステレオマー比( -付加物のanti:syn比)の値、構造異性体比( : 比)の値、は<sup>1</sup>H NMR 分析により決定した。生成物8aの絶対配置は、N - boc保護基のホモアリルヒドラジドのX線解析によって決定した。

生成物8aは新規の化合物であり、そのデータを以下に示す。

生成物8a (N-[(1S,2R)-2-chloro-1-phenylbut-3-enyl]benzohydrazide) のデータ: 薄黄色固体(収率:84%; : =49:1;anti:syn=49:1( -adduct); er = 92:8(anti-diastereoisomer)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): = 4.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 6.8 Hz, J = 9.1 Hz, 1H), 5.30-5.41 (m, 3H), 5.98-6.08 (m, 1H), 7.31-7.51 (m, 9H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): ( = 64.3, 68.4, 119.6, 126.7 (2C), 128.4 (3C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 131.9, 132.4, 135.1, 137.6, 167.2; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ODH, <sup>n</sup>hexane-<sup>i</sup>PrOH = 19:1, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> (min) = 29.4 [min or enantiomer: anti-(R,S)], 35.9 [major enantiomer: anti-(S,R)], other signals were not detected.

10

20



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 213/42</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 213/42	
<b>C 0 7 D 333/20</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	B

審査官 岩井 好子

(56) 参考文献 特開2004-262873 (JP, A)  
特開2001-011006 (JP, A)  
特開2008-255094 (JP, A)  
ORGANIC LETTERS, 2008年 2月 7日, VOL.10, No.5, P.737-740

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

- C 0 7 C 2 4 1 / 0 4
- B 0 1 J 2 3 / 0 8
- B 0 1 J 3 1 / 2 2
- C 0 7 C 2 4 3 / 3 8
- C 0 7 D 2 1 3 / 4 2
- C 0 7 D 3 0 7 / 5 2
- C 0 7 D 3 3 3 / 2 0
- C 0 7 B 5 3 / 0 0
- C 0 7 B 6 1 / 0 0
- CA / REGISTRY (STN)