

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02003/076072

発行日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(43) 国際公開日 **平成15年9月18日(2003.9.18)**(51) Int. Cl.⁷

B01J 31/38
C07C 229/18
C07C 229/34
C07C 327/20
// C07B 61/00

F I

B O 1 J 31/38 Z
 C O 7 C 229/18
 C O 7 C 229/34
 C O 7 C 327/20
 C O 7 B 61/00 3 0 0

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 18 頁)

出願番号	特願2003-574331 (P2003-574331)	(71) 出願人	503360115
(21) 国際出願番号	PCT/JP2003/002860		独立行政法人科学技術振興機構
(22) 国際出願日	平成15年3月11日(2003.3.11)		埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(31) 優先権主張番号	特願2002-66122 (P2002-66122)	(74) 代理人	100093230
(32) 優先日	平成14年3月11日(2002.3.11)		弁理士 西澤 利夫
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	小林 修
(81) 指定国	EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), JP, US		東京都千代田区神田司町2-19

(54) 【発明の名称】 実用的キラルジルコニウム触媒

(57) 【要約】

長期保存においても高い触媒能を維持でき、安定で、反応後の回収、再利用も可能な実用性の高いキラルジルコニウム触媒として、キラルジルコニウム触媒がゼオライトに固定化されていることを特徴とする実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

空気中でも安定で、長期保存の可能な実用的キラルジルコニウム触媒であって、キラルジルコニウム触媒がゼオライトに固定化されていることを特徴とする実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 2】

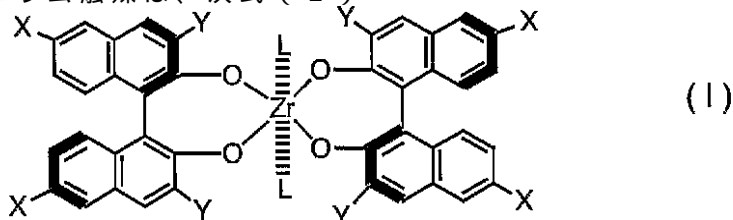
キラルジルコニウム触媒は、ジルコニウムと光学活性ピナフトール化合物を構成成分とする請求項 1 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 3】

キラルジルコニウム触媒は、配位化合物を構成成分とする請求項 1 または 2 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 4】

キラルジルコニウム触媒は、次式 (I)



(ただし、X および Y は、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基であり、L は配位子である)

で表される請求項 3 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 5】

フッ素化炭化水素基は、パーフルオロアルキル基である請求項 4 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 6】

フッ素化炭化水素基は、炭素数 1 ~ 6 のパーフルオロアルキル基である請求項 4 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 7】

ゼオライトは、モレキュラーシーブス 3 A、モレキュラーシーブス 4 A、およびモレキュラーシーブス 5 A からなる群より選択される請求項 1 ないし 6 のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 8】

キラルジルコニウム触媒は、静電的相互作用によりゼオライトに固定化されている請求項 1 ないし 7 のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 9】

不活性雰囲気下で減圧加熱乾燥したモレキュラーシーブスと次式 (II)



(ただし、R は置換基を有してもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (III)



(ただし、X および Y は、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基である)

10

20

30

40

50

で表される (R) - BINOL を混合して得られる実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 10】

ジルコニウムアルコキシドと (R) - BINOL に加え、さらに配位子化合物を混合して得られる請求項 9 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 11】

配位子化合物は、N - メチルイミダゾールである請求項 10 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 12】

イミンとケイ素エノールエーテルを、請求項 1 ないし 9 のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする不斉マンニッヒ反応方法。

10

【請求項 13】

請求項 1 ないし 9 のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするアザディールス - アルダー反応。

【請求項 14】

請求項 1 ないし 9 のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするストレッカー反応。

【発明の詳細な説明】

技術分野

この出願の発明は、空気中でも安定で、長期保存後も高い触媒能を維持できる実用的キラルジルコニウム触媒に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は不斉マンニッヒ反応、アザディールス - アルダー反応、ストレッカー反応などに有効に用いられる空気中でも安定で長期保存の可能な実用的キラルジルコニウム触媒に関するものである。

20

背景技術

天然物質やその類似体の有機合成においては、各種の不斉合成反応が有効である。これらの不斉合成反応に用いられる不斉触媒の中には、高活性で、目的の反応を高選択的に進行させるものも存在するが、多くは、酸素、水、光、あるいは熱などの外部刺激により分解や不活性化を起こしやすく、不安定である。そのため、ほとんどの不斉触媒は、安定な前駆体から使用直前に調製する必要があり、安定で、長期保存が可能であり、反応後に回収、再利用できるような不斉触媒は極めて稀であるのが実情である。

この出願の発明者らは、これまで、不斉マンニッヒ型反応等において有用なキラルジルコニウム触媒を開発し、報告している（例えば、特願平 9 - 197589 ; Ishitani, H., Ueno, M., Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8180 他）。しかし、このようなキラルジルコニウム触媒もまた、空気中や水存在下では不安定であり、長期保存して利用したり、反応後に回収、再利用したりすることはほとんど不可能であった。そのため、ほとんどの反応系において、反応毎に *in situ* で調製し、使用していたのが実情である。

30

キラルジルコニウム触媒を予め調製し、長期保存することができれば、合成反応時の工程数が削減でき、例えば不斉マンニッヒ反応では、操作をより簡略化することが可能となる。また、触媒を回収、再利用できれば、合成反応のコスト削減につながるだけでなく、含金属廃液の量も大幅に削減でき、環境の面からも有用となることが期待される。

40

したがって、この出願の発明は、以上のとおりの問題点を解決し、長期保存においても高い触媒能を維持でき、安定で、反応後の回収、再利用も可能な実用性の高いキラルジルコニウム触媒を提供することを課題としている。

発明の開示

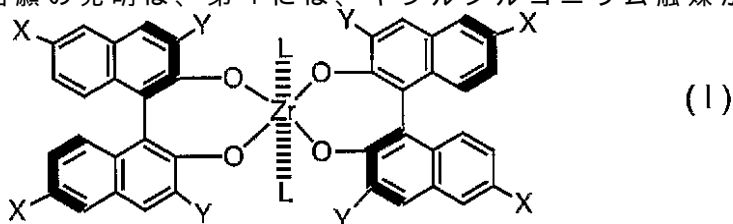
この出願の発明は、以上のとおりの課題を解決するものとして、第 1 には、空気中でも安定で、長期保存の可能な実用的キラルジルコニウム触媒であって、キラルジルコニウム触媒がゼオライトに固定化されていることを特徴とする実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

また、この出願の発明は、第 2 には、キラルジルコニウム触媒は、ジルコニウムと光学活性ピナフトール化合物を構成成分とする実用的キラルジルコニウム触媒を、第 3 には、キ

50

ラルジルコニウム触媒は、配位化合物を構成成分とする前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

さらに、この出願の発明は、第 4 には、キラルジルコニウム触媒が、次式 (I)



(ただし、X および Y は、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基であり、L は配位子である) で表される前記の実用的キラルジルコニウム触媒を、第 5 には、フッ素化炭化水素基が、パーフルオロアルキル基である前記の実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。この出願の発明は、第 6 には、フッ素化炭化水素基が、炭素数 1 ~ 6 のパーフルオロアルキル基である前記の実用的キラルジルコニウム触媒。

10

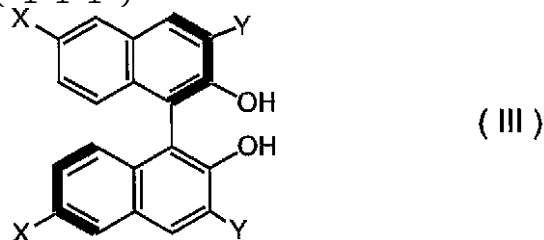
この出願の発明は、第 7 には、ゼオライトが、モレキュラーシーブス 3 A、モレキュラーシーブス 4 A、およびモレキュラーシーブス 5 A からなる群より選択される前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を、第 8 には、キラルジルコニウム触媒が、静電的相互作用によりゼオライトに固定化されている前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

20

さらに、この出願の発明は、第 9 には、不活性雰囲気下で減圧加熱乾燥したモレキュラーシーブスと次式 (II)



(ただし、R は置換基を有していてもよい炭化水素基である) で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (III)



30

(ただし、X および Y は、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基である) で表される (R) - BINOL を混合して得られる実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

この出願の発明は、第 10 には、ジルコニウムアルコキシドと (R) - BINOL に加え、さらに配位子化合物を混合して得られる前記の実用的キラルジルコニウム触媒を、第 11 には、配位子化合物が N - メチルイミダゾールである実用的キラルジルコニウム触媒を提供する。

40

さらに、この出願の発明は、第 12 には、イミンとケイ素エノールエーテルを前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする不斉マンニッヒ反応方法を提供する。

そして、この出願の発明は、第 13 には、前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするアザディールス - アルダー反応を、第 14 には、前記いずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするストレッカー反応をも提供する。

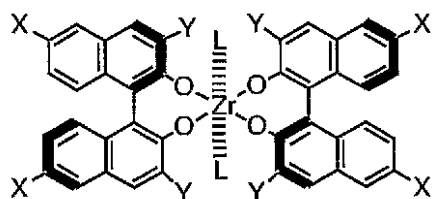
発明を実施するための最良の形態

この出願の発明者らは、鋭意研究により、これまでに報告しているキラルジルコニウム触媒について、種々の条件を検討したところ、保持剤としてゼオライトを用いることにより

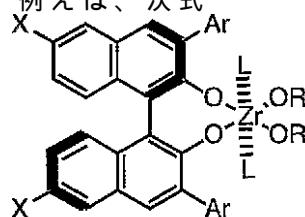
50

、反応終了後に触媒の回収、再利用が可能となり、再利用された触媒の触媒能が維持されることを見出し、本願発明に至ったものである。

すなわち、この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒は、キラルジルコニウム触媒がゼオライトに固定化されていることを特徴とするものである。このとき、キラルジルコニウム触媒の種類はとくに限定されないが、例えば、次式

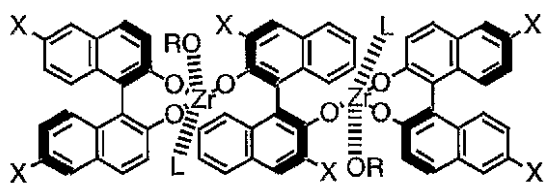


A

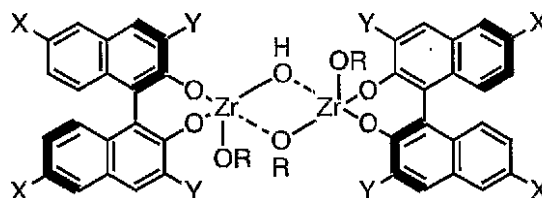


B

10

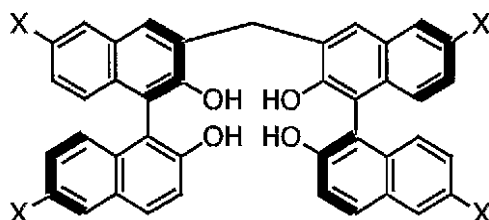


C

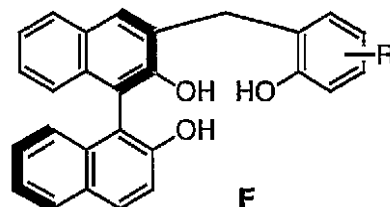


D

20



E



F

(ただし、XおよびYは、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、同一分子内ではX、Yのいずれかがハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基であり、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、Arは置換基を有していてもよい芳香族基、Lは配位子を示す)

のA～Fで表される各種の光学活性ピナフトール類が好ましく例示される。中でもAで表されるものが好ましく、Aにおける、配位子Lとしては、N-メチルイミダゾールや1,2-ジメチルイミダゾールが例示される。

この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒において、キラルジルコニウム触媒の固定化担体として使用されるゼオライトは特に限定されない。具体的には、脱水剤として使用されるモレキュラーシーブス(MS)3A、4A、5A等が安価で入手し易いことから好ましい。モレキュラーシーブスを固定化担体として用いる場合、その粒径や細孔径等はとくに限定されず、使用するキラルジルコニウム錯体の分子量や配位子、あるいは溶媒の種類に応じて適宜選択すればよい。これらは、吸着あるいは吸収している不純物や水分を除去するために、予め真空下で加熱乾燥した後に使用することが好ましい。また、ゼオライトに代わり、類似の酸化物もしくは複合酸化物のうち、同様の触媒効果の得られるものも含まれる。具体的には、ジビニルベンゼン架橋型ポリスチレン、硫酸カルシウム等から成るDrierite[®](W.A.Hammond Drierite Co.の登録商標)、SiO₂等からなる吸着剤Celite[®](Celite Corporation(World Minerals Inc.)の登録商標)等が含まれる。

この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒において、キラルジルコニウム触媒は、静電的相互作用によりゼオライトに固定化されてのものであり、キラルジルコニウム触媒を担体となるゼオライトとともに、例えば溶液中で混合することにより簡単に得られるものである。具体的には、不活性雰囲気下で減圧加熱乾燥したゼオライト(例えば前記のMS

30

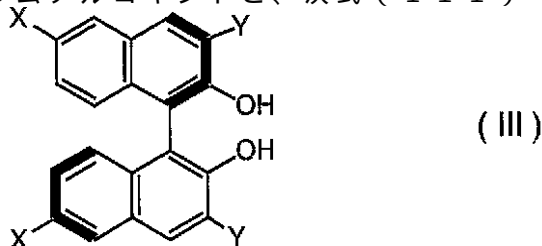
40

50

5 A) と次式 (I I)



(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)
で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (I I I)



10

(ただし、XおよびYは、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基である)

で表される (R) - B I N O L と、配位子をそれぞれベンゼンに添加し、混合すればよい。そして、溶媒を除去し、乾燥させれば、本願発明の実用的キラルジルコニウム触媒が得られる。得られた実用的キラルジルコニウム触媒は、空気 (湿気) 中、室温下での保存が可能であり、長期に渡り触媒活性がほとんど変化しない。さらに、乾燥させた触媒をアルゴンや窒素等の不活性雰囲気下で保存すれば、触媒の調製から数ヶ月経過後も高い触媒能を維持できる。

この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒は、ゼオライトに固定化された状態で反応中に添加、使用できるものである。すなわち、ゼオライトに固定化されたキラルジルコニウム触媒は、再び脱離させなくても、各種の有機合成反応における不斉触媒として作用するのである。また、このような実用的キラルジルコニウム触媒は、反応溶媒中に溶解することなく、ゼオライトに固定化された状態で反応系内にあることから、反応終了後には、ろ過や溶媒除去等の一般的で簡便な操作により回収できる。そして、回収された実用的キラルジルコニウム触媒は、再び長期保存されてもよいし、次の反応に用いられてもよい。このとき、触媒能は後述の実施例からも明らかのように、当初の状態とほとんど変わらず、再利用触媒を用いても高い収率および立体選択性での反応が進行する。

20

したがって、この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒を用いることにより、触媒そのものの使用量だけでなく、触媒除去のための精製操作に使用される溶媒量をも削減でき、また、含金属廃液の量が大幅に減少することから、コスト面だけでなく、環境の面からも有用性が高い。また、これまでキラルジルコニウム触媒を用いる不斉マンニッヒ反応等の反応操作においては、まず、触媒を反応系内で調製する必要があったが、この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒を用いれば、そのような工程を省略でき、反応が簡略化される。

30

以下、実施例を示してこの出願の発明についてさらに詳細に説明する。もちろん、この出願の発明は、以下の実施例に限定されるものではないことはいうまでもない。

実施例

< 実施例 1 > 実用的キラルジルコニウム触媒 (ゼオライト固定化キラルジルコニウム触媒 ; Z i P) の調製

40

アルゴン雰囲気中、減圧下で加熱し、十分に乾燥させたモレキュラーシーブス 5 A (粉末状、A l d r i c h 社) (2 4 0 m g) 中にジルコニウムテトラ - t e r t - ブトキシド (以下 $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$; 1 5 . 3 m g , 0 . 0 4 m m o l) ベンゼン溶液 (0 . 5 m l) 、 (R) - 6 , 6 ' - (C 2 F 5) 2 B I N O L (3 5 . 5 m g , 0 . 0 8 m m o l) のベンゼン溶液 (1 . 0 m l) 、および N - メチルイミダゾール (以下 N M I ; 1 3 . 1 m g , 0 . 1 6 m m o l) のベンゼン溶液 (0 . 5 m l) を室温下で順次加え、8 0 にて 2 時間攪拌し、キラルジルコニウム錯体ベンゼン溶液を調製した。その後、減圧下で溶媒を留去し、5 0 にて真空 (0 . 2 m m H g) 下で 1 時間乾燥し、Z i P を定量的に得た (3 0 3 . 9 m g) 。

得られた Z i P の構造解析を N M R により行ったところ、 $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ 、 (R) -

50

6, 6' - (C₂F₅)₂ BINOL および NMI をジクロロメタン中で混合して *in situ* で調製したキラルジルコニウム触媒と良く似た明確なスペクトルが得られた。以下、乾燥後の取り扱いには空気中で行い、保存は特に記載されない限り容器にアルゴンを満たして行った。

<実施例 2> 実用的キラルジルコニウム触媒を用いたマンニッヒ反応 ((R) - Methyl 2, 2' - dimethyl - (2 - hydroxyphenyl) amino - 3 - phenylpropionate (3a) の合成)

ベンズアルデヒドと 2 - アミノフェノールより合成したイミン (1a) とイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (2a) によるエナンチオ選択的なマンニッヒ反応を行った。

10



実施例 1 で得られた ZiP (152.0 mg, 0.02 mmol) を反応容器に入れ、アルゴン雰囲気置換した後、NMI (0.04 mmol、イミン (1a) の 20 mol%) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) を加え、室温下で 30 分撹拌した。その後 -45 でベンズアルデヒドと 2 - アミノフェノールより合成したイミン (1a) (0.2 mmol) とイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (2a) (0.24 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.0 ml) を加え、18 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止した後、沈殿物をセライト濾過により濾別し、塩化メチレンで抽出した。

20

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣に THF : 1 N 塩酸水溶液 = 10 : 1 混合溶媒 8 ml を 0 で 0.5 時間作用させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製した。対応する (R) - Methyl 2, 2' - dimethyl - (2 - hydroxyphenyl) amino - 3 - phenylpropionate を得た (59.9 mg, quant.)。光学純度は、光学異性体分離カラム (ダイセル化学工業、CHIRALCEL) を用いた HPLC により決定した (90% ee)。

30

以上の反応より得られた化合物 3a の収率および光学純度を表 1 に示した (反応 3)。さらに、以上の反応を、NMI 量を 0 mol% (0 mmol; 反応 1)、12 mol% (0.024 mmol; 反応 2)、および 30 mol% (0.06 mmol; 反応 4) として行い、表 1 に示した。

表 1

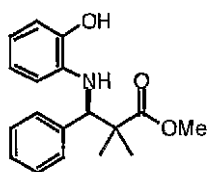
反応	NMI mol%	収率 %	ee%
1	0	quant	5*
2	12	94	87
3	20	quant	90
4	30	89	89

* 絶対配置は S であった。

また、反応 3 で得られた化合物 3a の同定結果を表 2 に示した。

40

表 2



(R)-Methyl 2,2'-dimethyl-(2-hydroxyphenyl)amino-3-phenylpropionate (3a)

$[\alpha]_D^{24} +1.4$ (c 1.15, CHCl_3)(87% ee).

mp 112.5-114 °C.

IR (KBr): 3401, 1709, 1611, 1514, 1453, 1391 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.36 - 6.76 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 19.9, 24.2, 47.3, 52.3, 64.3, 113.2, 114.1, 117.6, 120.8, 127.3, 127.9, 128.3, 135.6, 138.9, 144.0, 178.0.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexane/ i -PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min: t_R = 9.3 min (3*R*), t_R = 16.0 min (3*S*).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. found: C, 72.28; H, 7.20; N, 4.62.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M^+) 299.1522, found 299.1497.

< 実施例 3 > 実用的キラルジルコニウム触媒の貯蔵安定性

実施例 1 で得られた ZiP を、室温下空气中で 0 ~ 13 週間貯蔵し、実施例 2 と同様の反応 (表 1、反応 3) を行った。貯蔵時間と反応収率および光学純度を表 3 に示した。

表 3

貯蔵時間 week	収率 %	ee%
0	quant	90
2	quant	90
5	98	90
13	99	90

表 3 より、本願発明の実用的キラルジルコニウム触媒は、空気および湿気に対して高い安定性を示し、13 週間貯蔵後も触媒活性が保たれることが確認された。

$\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ 、(R)-6,6'-(C_2F_5) $_2$ BINOL および NMI を用いて得られた従来のジルコニウム触媒を室温下空气中で 1 日貯蔵した後、同様の反応に用いたところ、調製直後と比較して収率および光学純度に著しい低下が見られた。これより、このような高い貯蔵安定性は、本願発明の実用的キラルジルコニウム触媒の特徴であることが示された。

< 実施例 4 > 実用的キラルジルコニウム触媒を用いたマンニッヒ反応 ((S)-S-Ethyl 3-[(2-hydroxy-6-methylphenyl)amino]-5-methylhexane-thioate の合成)

Isovaleraldehyde、2-Amino-m-cresol、及び酢酸チオエステル由来のケイ素エノールエーテル (2b) によるエナンチオ選択的なマンニッヒ反応を行った。

実施例 1 で調製された ZiP (152.0 mg, 0.02 mmol) を反応容器に投じ、アルゴン雰囲気置換した後、N-メチルイミダゾール (0.04 mmol) 塩化メチレン溶液 (0.5 ml) を加え室温下 30 分撹拌した。その後 2-Amino-m-cresol

10

20

30

40

50

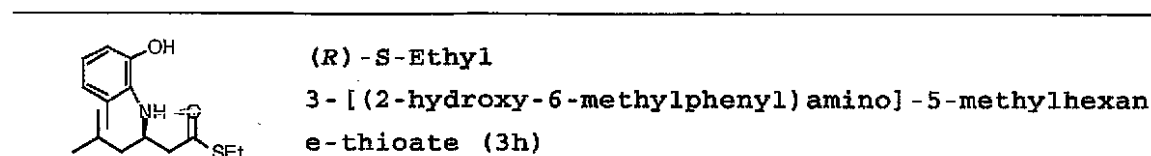
sol (0.2 mmol) を反応容器に直接投じ、isovaleraldehyde (0.3 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) を加え室温下 30 分撹拌した。

-45 下、実施例 2 で用いた酢酸チオエステル由来のケイ素エノラート (2b) (0.3 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) を加え、18 時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて反応を停止し、沈殿物をセライト濾過により濾別し、水層を塩化メチレンで抽出した (10 ml x 3)。無水硫酸ナトリウムを加え乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製すると、対応する (S)-S-Ethyl 3-[(2-hydroxy-6-methylphenyl)amino]-5-methylhexane-thioate を得た (35.4 mg, 60%)。

光学純度は、光学異性体分離カラム (ダイセル化学工業、CHIRALCEL) を用いた HPLC により決定した (92% ee)。

得られた化合物 3h の同定結果を表 4 に示した。

表 4



$[\alpha]_D^{26} +12.3$ (c 0.91, CHCl_3) (80% ee).

IR (neat): 3356, 2957, 2871, 1681, 1588, 1472, 1366 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.81 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.26 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.35 (dd, 2H, $J=6.6, 7.7$ Hz), 1.63 (7, 1H, $J=6.7$ Hz), 2.25 (s, 3H), 2.64 (dd, 1H, $J=8.0, 15.9$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J=4.2, 15.8$ Hz), 2.92 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.62 (dq, 1H, $J=4.2, 7.1$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $J=0.6, 7.4$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=1.4, 7.8$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J=7.7$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.6, 18.1, 22.0, 23.2, 23.6, 25.1, 44.5, 48.4, 52.5, 113.3, 121.8, 124.6, 131.2, 132.5, 151.9, 200.3.

HPLC: Daicel Chiralpak OD, hexane/ i PrOH = 60/1, flow rate = 1.0 ml/min: $t_R = 14.9$ min (3S), $t_R = 17.2$ min (3R).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.05; H, 8.53; N, 4.74. found: C, 65.28; H, 8.26; N, 4.93.

< 実施例 5 > 実用的キラルジルコニウム触媒の繰り返し利用 (1)

回収再使用の検討の時のみモレキュラーシーブス 5A を通常より多く (18.0 g / mmol) 用い ZiP を調製した。ZiP (392.0 mg, 0.02 mmol) を反応容器に直接入れ、アルゴン雰囲気置換した後、N-メチルイミダゾール (0.04 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) を加え、室温下で 30 分間撹拌した。その後、-45 でベンズアルデヒドと実施例 2 で用いたイミン (1a) (0.2 mmol) とケテンシリルアセタール (2a) (0.24 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.0 ml) を加え、18 時間撹拌した後、反応系の塩化メチレンを真空ポンプで留去しながら室温に昇温した。

3 時間後、ヘキサン (5.0 ml) を加えてよく洗い、1 分ほど静置した後反応系を解放し、パスツールピペットを用いて上澄みのペンタン層を抜き取った。この操作をさらに 2 回繰り返し、沈殿層の触媒を室温下 3 時間真空ポンプで乾燥し、次の反応に用いた。

一方、ろ液に内部標準として 2-Naphthol を加え、HPLC により ZiP から流出した (R)-6,6'-(C_2F_5)₂BINOL の量を定量した。流出した分の配位子の量から残っている ZiP の量を算出し、これを基にして次の反応に用いた。さらに、ろ液を濃縮し、得られた残渣をメスフラスコを用い 5.0 ml メタノール溶液に精量し、蛍

10

20

30

40

50

光 X 線測定により、Z i P から流出したジルコニウム金属を定量した。

測定後、回収し、濃縮した残渣に T H F : 1 N 塩酸水溶液 = 1 0 : 1 混合溶媒 8 m l を氷温下 0 . 5 時間作用させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製すると、対応する (R) - M e t h y l 2 , 2 ' - d i m e t h y l - (2 - h y d r o x y p h e n y l) a m i n o - 3 - p h e n y l p r o p i o n a t e が得られた。光学純度は、光学異性体分離カラム (ダイセル化学工業、C H I R A L C E L) を用いた H P L C により決定した。

2 回目以降の反応では、流出分を補正した Z i P に対し 1 . 5 当量の N M I を加えて触媒を調製し、以降の操作はこれまでと同様とした。

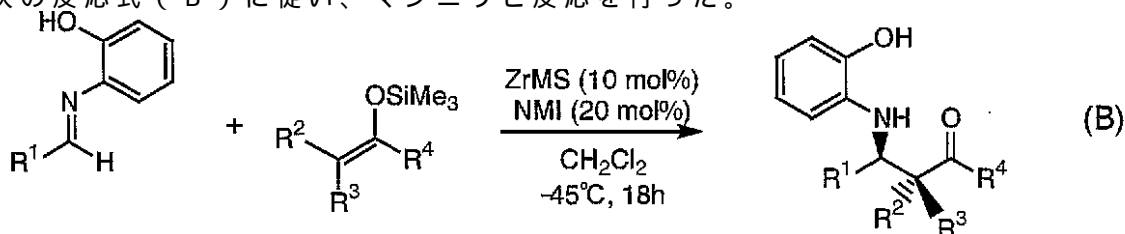
なお、H P L C による流出した (R) - 6 , 6 ' - (C ₂ F ₅) ₂ B I N O L の定量は、以下のとおりの方法により行った。

H P L C : D a i c e l C h i r a l p a k A D , h e x a n e / ⁱ P r O H = 9 / 1 , f l o w r a t e = 0 . 5 m l / m i n : t R = 1 4 . 3 m i n ((R) - 6 , 6 ' - (C ₂ F ₅) ₂ B I N O L) , t R = 2 0 . 7 m i n (2 - N a p h t o l) . 重量比 1 : 1 の時の吸光光度比 (R) - 6 , 6 ' - (C ₂ F ₅) ₂ B I N O L : 2 - N a p h t o l = 1 . 6 5 5 : 1 とし算出した。

また、蛍光 X 線測定によるジルコニウム金属の流出は、既知の濃度のジルコニウム標準溶液を用いて作成した検量線からジルコニウム原子の流出量を算出して行った。

< 実施例 6 > 実用的キラルジルコニウム触媒を用いた不斉マンニッヒ反応

次の反応式 (B) に従い、マンニッヒ反応を行った。



得られた生成物の収率、s y n / a n t i 選択性、および光学純度を表 5 に示した。

10

20

表 5

反応	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 %	選択性 syn/anti	ee%
1	Ph	Me	Me	OMe	quant	—	90
*					quant	—	89
2	1-NaPh	Me	Me	OMe	79	—	90
*					quant	—	89
3	(4-Cl)Ph	Me	Me	OMe	96	—	85
*					quant	—	88
4	Ph	H	H	SEt	89	—	90
*					99	—	89
5	1-NaPh	H	H	SEt	93	—	90
*					quant	—	88
6	(4-Cl)Ph	H	H	SEt	91	—	94
*					98	—	94
7	2-furyl	H	H	SEt	92	—	89
*					96	—	89
8 ^a	i-C ₄ H ₉	H	H	SEt	60	—	92
*					61	—	92
9 ^b	Ph	H	TBSO	O ⁱ Pr ^c	92	97/3	96
*					80	92/8	90
10	Ph	BnO	H	OPh ^d	70	8/92	89
*					74	5/95	93

* Ar下、ジクロロメタン中でin situに調製されたキラルジルコニウム触媒を使用。

^a イミンは、isovaleraldehydeと2-アミノ-m-クレゾールから合成(実施例4記載の2b)

^b NMIの代わりに1,2-ジメチルイミダゾールを、溶媒としてトルエンを用い、-78°Cで調製。

^c ケイ素エノールエーテルについて E/Z = >99 / <1

^d ケイ素エノールエーテルについて E/Z = <1 / >99

また、各々の反応を Zr(O^tBu)₄、(R)-6, 6'-(C₂F₅)₂BINOL およびNMIをジクロロメタン中で混合してin situで調製したキラルジルコニウム触媒を用いて行い、表5の*を記した欄に示した。

芳香族やヘテロ環状アルデヒド由来のイミンだけでなく、脂肪族アルデヒド由来のイミンでも本願発明の実用的キラルジルコニウム触媒の存在下で高い収率およびエナンチオ選択性でマンニッヒ反応が進行することが確認された。-TBSOエノレートを用いた場合にはsyn体が選択的に得られたものの、-BnOエノレートを用いた場合にはanti体がジアステレオおよびエナンチオ選択性高く得られた。

これらの結果は、in situで調製される従来のキラルジルコニウム触媒と同等であった。

<実施例7> 実用的キラルジルコニウム触媒の繰り返し利用(2)

実施例2において使用されたイミン(1a)とケテンシリルアセタール(2a)をジクロロメタン中、-45°Cで反応させ、18時間後に反応容器を室温まで昇温してモレキュラーシーブス5Aを加えた。

減圧下で3時間処理し、溶媒および未反応物を除去した後、ヘキサンを加えてデカンテーションを3回行った。生成物(3a)をヘキサンから分離した後(収率89%、光学純度92% ee)、残渣を減圧下で3時間処理し、2回目の反応に使用した。

反応収率および選択性は、ほぼ同等となった(2回目:収率94%、光学純度91% ee; 3回目:収率99%、光学純度90% ee)。

<実施例8> 実用的キラルジルコニウム触媒の調製とそれを用いた不斉マンニッヒ反応(a) 実施例1と同様の方法により、MS5Aの代わりにMS4Aを用いて、NMIを

10

20

30

40

50

加えずに Z i P を調製した。

得られた Z i P を用いて、実施例 2 と同様の方法によりイミン (1 a) とケテンシリルアセタール (2 a) の反応を行ったところ、89% の収率と 82% e e の光学純度で不斉マンニッヒ反応の生成物 (3 a) が得られた。

さらに、この Z i P を空气中、室温下で 53 日間貯蔵した後、同様の反応に用いたところ、高い収率 (95%) と光学純度 (80% e e) で生成物 (3 a) が得られた。

(b) 実施例 1 と同様の方法により、MS 5 A の代わりに MS 3 A を、(R) - 6 , 6 ' - (C₂F₅)₂ B I N O L の代わりに (R) - 3 , 3 ' - B r₂ B I N O L を用い、N M I を加えずに Z i P を得た。

得られた Z i P を用いて、実施例 2 と同様の方法によりイミン (1 a) とケテンシリルアセタール (2 a) の反応を行ったところ、80% の収率と 97% e e の光学純度で不斉マンニッヒ反応の生成物 (3 a) が得られた。

さらに、この Z i P を 12 日間貯蔵した後、同様の反応を行ったところ、収率 (79%) および光学純度 (96% e e) のいずれも保持されることが確認された。

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明により、空气中でも安定で、長期保存が可能な実用的キラルジルコニウム触媒が提供される。この発明の実用的キラルジルコニウム触媒を用いることにより、触媒そのものだけでなく、触媒除去のための精製用溶媒や含金属廃液を大幅に削減でき、経済性だけでなく、環境や人体への安全性の面からも有用性が高い。さらに、これまでキラルジルコニウム触媒を用いるほとんどの不斉マンニッヒ反応等の反応操作においては、i n s i t u での触媒の調製する必要があったが、この出願の発明の実用的キラルジルコニウム触媒を用いれば、そのような工程を省略でき、操作も簡略化される。

10

20

【手続補正書】

【提出日】平成 15 年 12 月 4 日 (2003.12.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

空气中でも安定で、長期保存の可能な実用的キラルジルコニウム触媒であって、ジルコニウムと光学活性ピナフトール化合物を構成成分とするキラルジルコニウム触媒がゼオライトに固定化されていることを特徴とする実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 2】

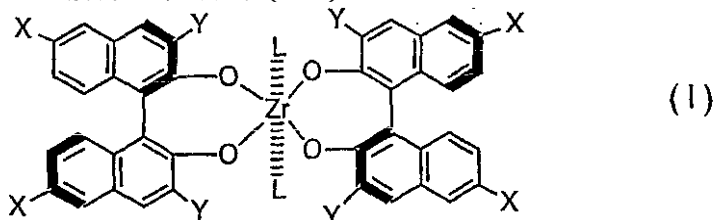
(削除)

【請求項 3】

キラルジルコニウム触媒は、配位化合物を構成成分とする請求項 1 の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項 4】

キラルジルコニウム触媒は、次式 (I)



(ただし、X および Y は、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基であり、L は配位子で

ある)

で表される化合物である請求項3の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項5】

フッ素化炭化水素基は、パーフルオロアルキル基である請求項4の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項6】

フッ素化炭化水素基は、炭素数1～6のパーフルオロアルキル基である請求項4の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項7】

ゼオライトは、モレキュラーシーブス3A、モレキュラーシーブス4A、およびモレキュラーシーブス5Aからなる群より選択される請求項1、3、4、5または6のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項8】

キラルジルコニウム触媒は、静電的相互作用によりゼオライトに固定化されている請求項1、3、4、5、6または7のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒。

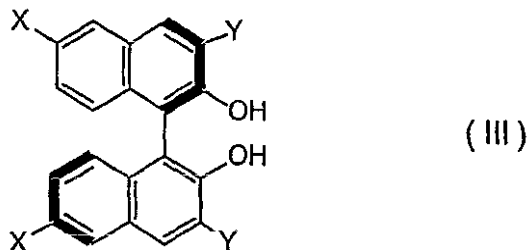
【請求項9】

不活性雰囲気下で減圧加熱乾燥したモレキュラーシーブスと次式(II)



(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式(III)



(ただし、XおよびYは、同一または別異に水素原子、ハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基で、いずれか一方はハロゲン原子またはフッ素化炭化水素基である)

で表される(R)-BINOLを混合して得られる実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項10】

ジルコニウムアルコキシドと(R)-BINOLに加え、さらに配位子化合物を混合して得られる請求項9の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項11】

配位子化合物は、N-メチルイミダゾールである請求項10の実用的キラルジルコニウム触媒。

【請求項12】

イミンとケイ素エノールエーテルを、請求項1、3、4、5、6、7、8または9のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする不斉マンニッヒ反応方法。

【請求項13】

請求項1、3、4、5、6、7、8または9のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするアザディールス-アルダー反応。

【請求項14】

請求項1、3、4、5、6、7、8または9のいずれかの実用的キラルジルコニウム触媒を用いることを特徴とするストレッカー反応。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ B01J31/38, C07C227/12, 229/34, 327/22, C07D307/52, C07B61/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ B01J21/00-38/74, C07B61/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Noriyuki SUZUKI et al., "Silica Hyomen e Kotei-ka Shita Metallocene Sakutai ni yoru Olefin no Rittai Kisoku-sei Jugo", Shokubai, Vol.41, No.6, 1999, pages 392 to 394	1, 7
P, X	Masaharu UENO et al., "Choki Hozon Kano na Shinki Zeolite Kotei-ka Chiral Zirconium Shokubai", CSJ: The Chemical Society of Japan Koen Yokoshu, Vol.81, No.2, 2002, page 1244	1, 8, 12
P, X	Masaharu UENO et al., Air-Stable, Storable, and Highly Selective Chiral Lewis Acid Catalyst, Org. Lett., Vol.4, No.20, 2002, pages 3395 to 3397	1-8, 12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 09 June, 2003 (09.06.03)	Date of mailing of the international search report 24 June, 2003 (24.06.03)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02860

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-252569 A (Japan Science and Technology Corp.), 18 September, 2001 (18.09.01), Full description (Family: none)	1-3, 7, 13
Y	WO 01/21625 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION), 29 March, 2001 (29.03.01), Full description & AU 7590600 A	1-3, 7, 13
A	US 2001-12906 A1 (BAYER CORP. PATENT DEPARTMENT), 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; Par. Nos. [0014], [0030] & JP 2001-253855 A Claims; Par. Nos. [0014], [0030] & DE 10005601 A & EP 1123916 A1 & SK 1992001 A	1-14

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO3/02860
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁷ B01J 31/38, C07C 227/12, 229/34, 327/22, C07D 307/52, C07B 61/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁷ B01J 21/00-38/74, C07B 61/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1996年		
日本国公開実用新案公報 1971-2003年		
日本国登録実用新案公報 1994-2003年		
日本国実用新案登録公報 1996-2003年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
JSTPlus (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	鈴木教之, 外7名, シリカ表面へ固定化したメタロセン錯体によるオレフィンの立体規則性重合, 触媒, Vol. 41, No. 6, 1999, p. 392-394	1, 7
PX	上野雅晴, 外1名, 長期保存可能な新規ゼオライト固定化キラルジルコニウム触媒, 日本化学会講演予稿集, Vol. 81, No. 2, 2002, p. 1244	1, 8, 12
PX	Masaharu Ueno, et al., Air-Stable, Storable, and Highly Selective Chiral Lewis Acid Catalyst, Org Lett, Vol. 4, No. 20, 2002, p. 3395-3397	1-8, 12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	の日の後に公表された文献
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日	09.06.03	国際調査報告の発送日 24.06.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JJP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 関 美 祝	4G 9045
	電話番号 03-3581-1101 内線 3416	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/02860

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-252569 A(科学技術振興事業団)2001.09.18, 明細書全文(ファミリーなし)	1-3, 7, 13
Y	WO 01/21625 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION)2001.03.29, 明細書全文 &AU 7590600 A	1-3, 7, 13
A	US 2001-12906 A1 (BAYER CORPORATION PATENT DEPARTMENT)2001.08.09, 特許請求の範囲, 第0014, 0030段落, &JP 2001-253855 A, 特許請求の範囲, 第0014, 0030段落 &DE 10005601 A&EP 1123916 A1&SK 1992001 A	1-14

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。