

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02009/054240

発行日 平成23年3月3日(2011.3.3)

(43) 国際公開日 平成21年4月30日(2009.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 303/16 (2006.01)	C O 7 C 303/16	4 G 1 6 9
C07C 271/22 (2006.01)	C O 7 C 271/22	4 H 0 0 6
C07C 309/38 (2006.01)	C O 7 C 309/38	4 H 0 3 9
C07C 269/06 (2006.01)	C O 7 C 269/06	
C07C 271/18 (2006.01)	C O 7 C 271/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2009-538039 (P2009-538039)	(71) 出願人 504139662 国立大学法人名古屋大学 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番
(21) 国際出願番号 PCT/JP2008/067854	(74) 代理人 110000017 特許業務法人アイテック国際特許事務所
(22) 国際出願日 平成20年10月1日(2008.10.1)	(72) 発明者 石原 一彰 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
(31) 優先権主張番号 特願2007-276589 (P2007-276589)	(72) 発明者 波多野 学 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
(32) 優先日 平成19年10月24日(2007.10.24)	(72) 発明者 牧 利克 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	
(31) 優先権主張番号 特願2007-276590 (P2007-276590)	
(32) 優先日 平成19年10月24日(2007.10.24)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジスルホン酸化合物の製法、不斉マンニッヒ触媒、β-アミノカルボニル誘導体の製法及び新規なジスルホン酸塩

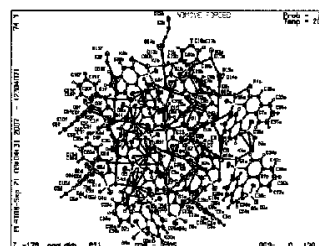
(57) 【要約】

(R) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジチオールと水酸化カリウムを入れた反応容器にヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)を加えた。次いで、酸素で容器内をパージして、7気圧の酸素下80で5日間撹拌した。室温まで冷却した後、精製し、(R) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸カリウムを得た。このジスルホン酸塩から得られる(R) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸と2, 6 - ジフェニルピリジンとをアセトニトリル中で撹拌した後、溶媒を減圧留去した。その後、硫酸マグネシウムと蒸留したCH₂Cl₂を加え、室温にて30分撹拌した。この溶液を0に冷却し、窒素がC b zで保護されたベンズアルデヒドイミン、次いでアセチルアセトン(1時間かけて滴下し、滴下後さらに0にて30分撹拌した。これにより、対応するβ-アミノカルボニル誘導体を収率91%、鏡像体過剰率90% eeで得た。

[XRD] 化合物 4 AA



X-ray analysis	Chemical Formula	C ₂₂ H ₁₆ O ₄ S ₂ K ₂	Space Group	P2 ₁ (#4)
Experimental Formula	(0.25.2)		Z value	2
Chemical Formula Weight	monoclinic		Dens	1.639 g/cm ³
Cystal System			Diffractometer	Broker SMART APEX CCD
Lattice Parameters	a = 15.154(4) Å		Radiation	MoKα (λ = 0.71073 Å)
	b = 8.887(2) Å		graphite monochromated	
	c = 15.525(3) Å		Temperature	-70.0°C
	α = 90.00 °		No. of Reflections Measured	Total: 10541
	β = 93.819(5) °		No. of Parameters	Total: 568
	γ = 90.00 °		Structure Solution	Direct Methods (Shelx/SHELXL)
	V = 2086.1(8) Å ³		Residuals: R; R _w	0.0425; 0.1073
			Goodness of fit ref.	1.012



AA COMPOUND 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

軸不斉を有する光学活性な 1, 1' - ビアリール - 2, 2' - ジチオール化合物を強塩基の存在下、加圧酸素で酸化することにより、対応する光学活性なジスルホン酸化合物の塩を得る、

ジスルホン酸化合物の製法。

【請求項 2】

前記強塩基は、アルカリ金属の水酸化物であり、前記ジチオール化合物に対して 3 当量以上用いる、

請求項 1 に記載のジスルホン酸化合物の製法。

10

【請求項 3】

前記加圧酸素は、5 気圧以上の酸素である、

請求項 1 又は 2 に記載のジスルホン酸化合物の製法。

【請求項 4】

前記 1, 1' - ビアリール - 2, 2' - ジチオール化合物を極性非プロトン溶媒中で酸化する、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のジスルホン酸化合物の製法。

【請求項 5】

反応温度を 50 ~ 100 とする、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のジスルホン酸化合物の製法。

20

【請求項 6】

前記ジスルホン酸化合物の塩をカラムを通して精製したあと陽イオン交換樹脂を通すことによりフリーの前記ジスルホン酸化合物を得る、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のジスルホン酸化合物の製法。

【請求項 7】

前記 1, 1' - ビアリール - 2, 2' - ジチオール化合物は、1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジチオール化合物である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のジスルホン酸化合物の製法。

【請求項 8】

光学活性な 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物と 2, 6 - 二置換ピリジン（置換基はアリール基又は分岐を有するアルキル基）とをモル比で 1 : 0.75 ~ 3 となるように混合した混合物である、

不斉マンニッヒ触媒。

30

【請求項 9】

前記モル比は 1 : 1 ~ 2.5 である、

請求項 8 に記載の不斉マンニッヒ触媒。

【請求項 10】

請求項 8 又は 9 に記載の不斉マンニッヒ触媒。

前記 2, 6 - 二置換ピリジンは、2, 6 位の置換基が、フェニル基であるか、分岐を有していてもよいアルキル基を有するフェニル基であるか、フェニル基を有するフェニル基である、

40

請求項 8 又は 9 に記載の不斉マンニッヒ触媒。

【請求項 11】

請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の不斉マンニッヒ触媒の存在下、Ar - CH = NR1 (Ar はアリール基であり、R1 は tert - ブトキシカルボニル (Boc)、ベンゾイルオキシカルボニル (Cbz) 又は 2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル (Troc)) で表されるアルジミン化合物とカルボニル化合物とのマンニッヒ反応により、光学活性な - アミノカルボニル誘導体を得る、

- アミノカルボニル誘導体の製法。

【請求項 12】

50

前記カルボニル化合物は、1,3-ジケトン又は1,3-ケトエステルである、
請求項11に記載の - アミノカルボニル誘導体の製法。

【請求項13】

前記マンニヒ反応では、反応溶媒としてハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒
又は環状エーテル系溶媒を用いる、

請求項11又は12に記載の - アミノカルボニル誘導体の製法。

【請求項14】

前記マンニヒ反応では、反応温度を - 40 ~ 50 に設定する、

請求項11 ~ 13のいずれか1項に記載の - アミノカルボニル誘導体の製法。

【請求項15】

前記マンニヒ反応は、乾燥剤の存在下で行われる、

請求項11 ~ 14のいずれか1項に記載の - アミノカルボニル誘導体の製法。

【請求項16】

光学活性な1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸化合物と2,6-二置換ピ
リジン（置換基はアリール基又は分岐を有するアルキル基）との塩である、
新規なジスルホン酸塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジスルホン酸化合物の製法、不斉マンニヒ触媒、 - アミノカルボニル誘
導体の製法及び新規なジスルホン酸塩に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸の有用性が知られている。
例えば、特許文献1には、光学活性アミンへの不斉補助基導入剤として利用できることが
開示されている。すなわち、(S)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸を
塩化チオニルによりジスルホン酸クロリドに誘導し、これとアセトニトリルに溶解させた
ラセミの1-フェニルエチルアミンとを反応させ、得られたN-(1-フェニルエチル)
-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸アミドのジアステレオマー混合物をN
MR測定したところ、各ジアステレオマーのアミド部分のフェニル基の 位プロトンに由
来する非等価なピークが検出されることを確認している。この特許文献1には、1,1'
-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸の製法として、1,1'-ビナフチルの2,2'
位に -SC(=O)NR₂が結合した化合物とN-プロモスクシミドとを第3級アルコー
ルの存在下で反応させて2,2'位に -SO₂Brが結合した化合物に誘導し、これを加
水分解処理する手順が記載されている。

【0003】

一方、アルジミン化合物とカルボニル化合物とのマンニヒ(Mannich)反応に
より、 -アミノカルボニル誘導体を得られることが知られている。 -アミノカルボ
ニル誘導体は、医薬品をはじめ多くの分野で利用されている。近年、1,1'-ビナフチル
-2,2'-ジオールから誘導される光学活性なリン酸誘導体を触媒としてマンニヒ反
応を行うことにより、光学活性な -アミノカルボニル誘導体を高い鏡像体過剰率(ee
)で得る方法も提案されている(非特許文献1参照)。具体的には、リン酸誘導体のナフ
タレン環が無置換の場合には反応生成物である光学活性な -アミノカルボニル誘導体の
鏡像体過剰率は12% eeと低い、リン酸誘導体のナフタレン環の3,3'-にフェニ
ル基を有する場合には56% eeまで上昇し、3,3'-にビフェニル基を有する場合や
3,3'-に4-(-ナフチル)フェニル基を有する場合にはそれぞれ90% ee、9
5% eeと高い値を得ている。

【特許文献1】特開2005-132815号公報

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., vol. 126(2004), No.17, p5356-5357

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

しかしながら、特許文献 1 には、1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸の製法が記載されているものの、臭素化反応を経由するため好ましいとは言い難い。また、この特許文献 1 には、反応に用いる各試薬の使用量や反応条件、収率に関して詳しい記載がないため、当業者といえども容易に再現できない。

【 0 0 0 5 】

一方、有機合成一般において、ジチオール酸によるジスルホン酸の合成例はあまり知られていない。例えば、酸化反応としては、クロム酸酸化や過ヨウ素酸酸化、ヨウ素酸酸化、オキソン (Oxone , デュポン (株) の商品名) ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$) 水溶液を用いる酸化などが考えられるが、これらを用いてジチオール酸によるジスルホン酸の合成に成功した例は、本発明者らは知らない。また、ジチオール酸の酸化に関し、例えば、ジチオール酸のヨウ素酸酸化を行ったときにはジスルフィドが収率 90% で得られることが報告されている (J. Org. Chem. , vol.58, p1748-1750(1993)) 。それ以外に、モノチオール酸をヨウ素酸酸化によりモノスルホン酸に誘導した例が報告されているが、この場合にもジスルフィドが副生成している (Tetrahedron , vol.21, p2271-2280(1965)) 。これらの事例をもとに類推すれば、1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジチオール酸のようにビナフチル骨格の 2, 2' 位という立体的に隣接する位置にチオール基がある場合には、酸化反応において 2, 2' 位の二つの硫黄原子が結合して分子内ジスルフィド体となる可能性が高いと類推される。実際に、本発明者らは 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジチオール酸のクロム酸酸化や過ヨウ素酸酸化、オキソン酸化を試してみたが、これらの酸化反応ではジスルホン酸はほとんど得られなかった。その一因として、分子内ジスルフィド体が生じていると思われるが、確認は行っていない。

10

20

【 0 0 0 6 】

また、上述した非特許文献 1 に記載されたリン酸誘導体をマンニッヒ反応の触媒として用いる場合、マンニッヒ反応の基質 (アルジミン化合物やカルボニル化合物) に対して最適な触媒を探索するチューニングを行おうとすると、リン酸誘導体のナフタレン環の 3, 3' - に種々の置換基を導入したものを検討する必要がある。しかしながら、こうした置換基の導入は容易ではないため、チューニングを行うことが難しいという問題があった。

【 0 0 0 7 】

本発明はこのような問題を解決するためになされたものであり、軸不斉を有する光学活性な 1, 1' - ビアリアル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物を高収率で得ることを目的とする。また、光学活性な α - アミノカルボニル誘導体が高い鏡像体過剰率で得られると共に基質に対するチューニングを容易に行うことができる不斉マンニッヒ触媒及びこれを用いた α - アミノカルボニル誘導体の製法を提供することを目的とする。

30

【 0 0 0 8 】

本発明者らは、光学活性な 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジチオールと水酸化カリウムを入れた反応容器にヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) を加え、加圧酸素で酸化したところ、対応するジスルホン酸のカリウム塩が高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明のジスルホン酸化合物の製法は、軸不斉を有する光学活性な 1, 1' - ビアリアル - 2, 2' - ジチオール化合物を強塩基の存在下、加圧酸素で酸化することにより、対応する光学活性なジスルホン酸化合物の塩を得るものである。

40

【 0 0 0 9 】

本発明のジスルホン酸化合物の製法によれば、光学活性な 1, 1' - ビアリアル - 2, 2' - ジチオール化合物を環境に優しい酸素で酸化することにより、光学活性を維持したままの 1, 1' - ビアリアル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物の塩を高収率で得ることができる。また、得られた塩は、例えばカラムを通して精製したあと陽イオン交換樹脂を通すことにより定量的にフリーのジスルホン酸化合物に導くことができる。このようにして得られるジスルホン酸化合物は、種々の用途に利用可能である。例えば、特許文献 1 に開示されているように光学活性アミンへの不斉補助基導入剤として利用することもできるし

50

、後述する実施例で示すようにアンモニウム塩とすることで不斉マンニッヒ触媒として利用することもできる。

【0010】

また、本発明者は、光学活性な1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸と2, 6-ジフェニルピリジンとをモル比で1:2となるように混合した混合物の存在下、窒素が保護されたベンズアルデヒドイミンとアセチルアセトンとのマンニッヒ反応により光学活性な α -アミノ β -アシルカルボニル誘導体が高い鏡像体過剰率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の不斉マンニッヒ触媒は、光学活性な1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸化合物と2, 6-二置換ピリジン（置換基はアリール基又は分岐を有するアルキル基）とをモル比で1:0.75~3となるように混合した混合物である。

10

【0011】

また、本発明の α -アミノカルボニル誘導体の製法は、前記不斉マンニッヒ触媒の存在下、 $Ar-CH=NR^1$ （ Ar はアリール基であり、 R^1 はtert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）又は2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc））で表されるアルジミン化合物とカルボニル化合物とのマンニッヒ反応により、光学活性な α -アミノカルボニル誘導体を得るものである。

【0012】

また、本発明の新規なジスルホン酸塩は、光学活性な1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸化合物と2, 6-二置換ピリジン（置換基はアリール基又は分岐を有するアルキル基）との塩である。

20

【0013】

本発明の不斉マンニッヒ触媒によれば、不斉マンニッヒ反応において光学活性な α -アミノカルボニル誘導体が高い鏡像体過剰率で得られる。また、反応基質であるアルジミン化合物とカルボニル化合物に対するチューニングを容易に行うことができる。具体的には、光学活性な1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸化合物と種々の2, 6-二置換ピリジンとを混合するだけで種々の構造を持つ触媒が得られるため、非特許文献1のようにナフタレン環に種々の置換基を導入することで種々の構造を持つ触媒を得る場合に比べて、構造の異なる触媒を容易に調製することができ、ひいては反応基質ごとにどのような構造の触媒が適するかを決めるチューニングを容易に行うことができる。この点は、工業的見地からみて非常に有利である。

30

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸カリウム塩のX線データである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

[ジスルホン酸化合物の製法]

本発明のジスルホン酸化合物の製法に用いられる光学活性な1, 1'-ビアリール-2, 2'-ジチオール化合物は、軸不斉を持つ1, 1'-ビアリールの立体化学によってR体とS体とが存在する。ここでは、(R)-1, 1'-ビアリール-2, 2'-ジチオール化合物を用いてもよいし、(S)-1, 1'-ビアリール-2, 2'-ジチオール化合物を用いてもよい。ここで、1, 1'-ビアリール-2, 2'-ジチオール化合物のビアリールは、芳香族炭化水素環骨格を有するものであればよく、例えばピフェニル、ピナフチル、ピフェナントリルなどが挙げられる。このうち、ピナフチルが好ましい。なお、ビアリールは、置換基を有していても有していなくてもよいが、例えばピナフチルが置換基を有する場合には3, 3', 6, 6'位の少なくとも1つに置換基を有していてもよい。

40

【0016】

本発明のジスルホン酸化合物の製法に用いられる強塩基は、特に限定されるものではないが、水酸化カリウムや水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属の水酸化物が好ましい。ま

50

た、強塩基の使用量は、ジチオール化合物に対して2当量を超える量であることが好ましく、3当量以上であることがより好ましく、6当量以上であることがジスルホン酸塩を再現性よく安定して高収率で得られる点で更に好ましい。なお、強塩基の使用量の上限は、特に限定されるものではないが、経済的な見地から10当量以下とすることが好ましい。

【0017】

本発明のジスルホン酸化合物の製法に用いられる加圧酸素は、特に限定されるものではないが、5気圧以上の酸素とすることがジスルホン酸塩を再現性よく安定して高収率で得られるため好ましい。特に7気圧以上の酸素を用いると、収率が一層向上するためより好ましい。なお、加圧酸素の圧力の上限は、特に限定されるものではないが、設備の安全性や経済的な見地から20気圧以下とすることが好ましく、10気圧以下とすることがより好ましい。

10

【0018】

本発明のジスルホン酸化合物の製法では、必要に応じて反応溶媒を用いてもよい。反応溶媒としては、極性非プロトン溶媒が好ましい。極性非プロトン溶媒としては、例えばヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)などのリン酸アミド系溶媒やN,N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド系溶媒、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのテトラアルキル尿素系溶媒などが挙げられるが、HMPAが好ましい。

【0019】

本発明のジスルホン酸化合物の製法では、反応温度は特に限定されるものではないが、反応温度が低すぎると酸化反応の進行が遅くなり過ぎるおそれがあり、反応温度が高すぎると副生成物が多く発生するおそれがあることを考慮して、50~100とすることが好ましい。反応時間は、ジチオール化合物が消失するか反応の進行が止まるまでの時間とすればよいが、通常は数時間~数日間の範囲で設定する。

20

【0020】

本発明のジスルホン酸化合物の製法では、1,1'-ピアリール-2,2'-ジチオール化合物の酸化によって得られるジスルホン酸化合物の塩を、カラムを通して精製したあと陽イオン交換樹脂を通すことによりフリーのジスルホン酸化合物に誘導してもよい。ここで、カラムとしては、例えばシリカゲルを用いることができ、カラムを通すときの溶離液としては、例えばクロロホルム、メタノールを用いることができる。陽イオン交換樹脂としては、例えばアンパーライト(ローム&ハース社)を用いることができ、陽イオン交換樹脂を通すときの溶離液としては、例えば水、メタノールを用いることができる。

30

【0021】

[不斉マンニツヒ触媒]

本発明の不斉マンニツヒ触媒に用いられる光学活性な1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸化合物は、不斉軸(キラル軸)を持つ1,1'-ピナフチルの立体化学によってR体とS体とが存在する。ここでは、(R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸を用いてもよいし、(S)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸を用いてもよいし、これらのナフタレン環に置換基を有するものを用いてもよい。こうした光学活性な1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸化合物は、例えば、光学活性な1,1'-ピナフトールを出発物質とし、そのジオール部位をジチオールに変換した後、そのジチオールをジスルホン酸に酸化することにより得られる。ジチオールの酸化は、重クロム酸カリウムなどの重金属を含む酸化剤を用いても進行する可能性があるが、こうした酸化剤は環境への負荷が高く廃液処理上の問題があるため好ましくない。一方、一般的に使用される種々の酸化剤によるジチオールの酸化を試みたところ、空気酸化(O₂酸化)を除き、ほとんど反応が進行しないか多数の生成物が得られ単離できなかった。このため、ジチオールは空気酸化によりジスルホン酸に変換することが好ましい。なお、1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸のナフタレン環は置換基を有していてもよいが、触媒の構造をできるだけシンプルにすることを考慮すればナフタレン環は無置換であることが好ましい。

40

【0022】

50

本発明の不斉マンニッヒ触媒に用いられる2, 6-二置換ピリジンは、ピリジンの2, 6位にそれぞれ置換基が結合したものである。ここで、置換基としては、アリアル基であってもよいし、分岐を有するアルキル基であってもよい。アリアル基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラニル基などの無置換の芳香族炭化水素基であってもよいし、これらの芳香族炭化水素基の環上に置換基を有するものであってもよい。芳香族炭化水素基の環上の置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリアル基、アルコキシ基などが挙げられる。ここで、アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、ブテニル基、スチリル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基やシクロヘキシル基などが挙げられる。アリアル基としては、フェニル基、ピフェニル基、ナフチル基、ピナフチル基、アントリル基などが挙げられる。

10

【0023】

こうした2, 6-二置換ピリジンのうち、置換基がアリアル基の場合(2, 6-ジアリアルピリジン)の具体例としては、例えば、2, 6-ジフェニルピリジンのほか、2, 6-ジ(4-メチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-エチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-n-プロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-イソプロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-n-ブチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-tert-ブチルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(4-アルキルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(4-フェニルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(4-アリアルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(4-メトキシフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(4-エトキシフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(4-アルコキシフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(3-メチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-エチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-n-プロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-イソプロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-n-ブチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-tert-ブチルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(3-アルキルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(3-フェニルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(3-アリアルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(3-メトキシフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(3-エトキシフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(3-アルコキシフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(2-メチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-エチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-n-プロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-イソプロピルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-n-ブチルフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-tert-ブチルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(2-アルキルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(2-フェニルフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(2-アリアルフェニル)ピリジン類；2, 6-ジ(2-メトキシフェニル)ピリジン、2, 6-ジ(2-エトキシフェニル)ピリジンなどの2, 6-ジ(2-アルコキシフェニル)ピリジン類；2, 6-ビス(3, 4-ジメチルフェニル)ピリジン、2, 6-ビス(3, 4-ジエチルフェニル)ピリジン、2, 6-ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン、2, 6-ビス(3, 5-ジエチルフェニル)ピリジン、2, 6-ビス(3, 5-ジメトキシフェニル)ピリジン、2, 6-ビス(3, 5-ジエトキシフェニル)ピリジンなどの2, 6-ビス2置換フェニルピリジン類などが挙げられる。このような2, 6-ジアリアルピリジンのうち、2, 6位のアリアル基が、フェニル基であるか、アルキル基(分岐を有していてもよい)が結合したフェニル基であるか、フェニル基が結合したフェニル基であることが好ましい。これらを用いた場合には、不斉マンニッヒ反応の収率が比較的高いうえに鏡像体過剰率も良好であるため、好ましい。また、2, 6-二置換ピリジンのうち置換基が分岐を有するアルキル基のものの具体例としては、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、2, 6-ジ-sec-ブチルピリジン、2, 6-ジイソブチルピリジン、2, 6-ジイソプロピルピリジン、2, 6-ジ(2, 4, 6-メシチル)ピリジンなどが挙げられる。

20

30

40

【0024】

50

本発明の不斉マンニツヒ触媒において、光学活性な 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物に対する 2, 6 - 二置換ピリジンのモル比は 0.75 ~ 3 に設定する必要がある。このモル比が 0.75 未満になると光学活性な - アミノカルボニル誘導体の鏡像体過剰率が低下するため好ましくなく、このモル比が 3 を超えると酸性度が低下して - アミノカルボニル誘導体の収率が低下するため好ましくない。 - アミノカルボニル誘導体の収率と鏡像体過剰率の両方をより良好にするためには、このモル比を 1 ~ 2.5 に設定することが好ましい。

【0025】

本発明の不斉マンニツヒ触媒は、光学活性な 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物と 2, 6 - 二置換ピリジンとを溶媒中で混合した混合液として提供してもよいし、混合液の溶媒を蒸発留去して得られる混合物として提供してもよい。例えば、不斉マンニツヒ反応の溶媒と同じ溶媒を用いる場合には混合液のまま提供してもよく、不斉マンニツヒ反応の溶媒と異なる溶媒を用いる場合には混合液の溶媒を蒸発留去したあと不斉マンニツヒ反応の溶媒に置き換えてもよい。触媒調製時の溶媒としては、1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸化合物と 2, 6 - 二置換ピリジンとが溶解可能なものであれば特に限定されるものではないが、例えば、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒やジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒が挙げられる。

【0026】

[- アミノカルボニル誘導体の製法]

本発明の - アミノカルボニル誘導体の製法で用いられる不斉マンニツヒ触媒の使用量は特に限定されるものではないが、例えば反応基質に対して 0.1 ~ 10 モル% とすることが好ましい、1 ~ 5 モル% とすることがより好ましい。0.1 モル% 未満では鏡像体過剰率が低下するおそれがあるため好ましくなく 10 モル% を超えても収率や鏡像体過剰率が大きく向上することがなく経済的でないため好ましくない。但し、反応基質と不斉マンニツヒ触媒との組み合わせによってはこの数値を外れても良好な結果が得られることがある。

【0027】

本発明の - アミノカルボニル誘導体の製法で用いられるアルジミン化合物は、 $Ar-CH=NR^1$ (Ar はアリアル基であり、 R^1 は *tert*-ブトキシカルボニル (*Boc*)、ベンジルオキシカルボニル (*Cbz*) 又は 2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル (*Troc*)) で表されるものである。ここで、アリアル基とは、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基である。芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラニル基などが挙げられる。また、芳香族炭化水素基が置換基を有する場合、その置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリアル基、アルコキシ基などが挙げられる。ここで、アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、ブテニル基、スチリル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基やシクロヘキシル基などが挙げられる。アリアル基としては、フェニル基、ピフェニル基、ナフチル基、ビナフチル基、アントリル基などが挙げられる。 R^1 は保護基であり、保護基として *Boc* を採用した場合にはトリフルオロ酢酸や塩酸 - 酢酸エチル溶液などの強酸性条件下で脱保護が可能であり、*Cbz* を採用した場合にはパラジウムを触媒とした水素添加反応やパーチ還元により脱保護が可能であり、*Troc* を採用した場合には亜鉛粉末 - 酢酸などを作用させることにより脱保護が可能である。なお、保護基としてベンゾイル基を採用した場合には、鏡像体過剰率が極めて低くなる。一方、本発明の - アミノカルボニル誘導体の製法で用いられるカルボニル化合物は、位に水素原子を有するカルボニル化合物であれば特に限定されないが、例えば 1, 3 - ジケトンや 1, 3 - ケトエステル、1, 3 - ケトアミドなどの 1, 3 - ジカルボニ

を加えた。この混合液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。その後、ジメチルチオカルバモイルクロリド (13.6 g, 110 mmol) を加え、85 °C で2時間攪拌した。反応終了をTLCで確認のうえ、室温に冷却した後、1重量%水酸化カリウム水溶液 (300 mL) を加え、生じた白色沈殿をろ別し、ろ別した固体を水で洗浄し、減圧下乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム又はヘキサン/酢酸エチル) を通して精製し、次いで再結晶 (クロロホルム, ヘキサン) を行い、(R)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル-0, 0'-ビス(N, N-ジメチルチオカーバメート) (化合物1) を収率88% (20.2 g) で得た。

【0033】

反応容器に化合物1 (8.0 g, 17.3 mmol) を入れ、200 °C にて300 W出力のマイクロウェーブを20分間照射した。反応終了をTLCで確認のうえ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム又はヘキサン/酢酸エチル) を通して精製し、(R)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル-S, S-ビス(N, N-ジメチルチオカーバメート) (化合物2) を収率75% (5.97 g) で得た。

10

【0034】

窒素雰囲気下、還流管を装着させた反応容器に水素化リチウムアルミニウム (0.68 g, 18 mmol) を加えた。反応容器を0 °C に冷却した後、脱水したテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) を加えた。次いで、化合物2 (1.38 g, 3.0 mmol) のTHF溶液 (10 mL) を滴下した。滴下後、0 °C で12時間攪拌した後、更に50 °C で12時間攪拌した。反応終了をTLCで確認のうえ、0 °C に冷却した後に激しく攪拌しながら飽和硫酸ナトリウム水溶液を注意深く滴下した。滴下後0 °C で30分間攪拌した後、セライトを用いてろ過を行い、残渣をジエチルエーテルで洗浄した後、併せた有機層を減圧留去した。得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム又はヘキサン/酢酸エチル) を通して精製し、(R)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジチオール (化合物3) を収率95% (0.907 g) で得た。

20

【0035】

化合物3 (0.477 g, 1.5 mmol) と水酸化カリウム (0.504 g, 9.0 mmol) を入れた反応容器にヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) (10 mL) を加えた。次いで、酸素で容器内をパージして、7気圧の酸素下80 °C で5日間攪拌した。室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール = 1/1) を通して精製し、(R)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸カリウム (化合物4) を収率82% (0.602 g) で得た。化合物4のX線データを図1に、NMRデータを以下に示す。なお、NMRの化学シフトの単位はppmである (以下、同じ)。

30

【0036】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 6.98 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 2H), 7.18 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 0.9$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H). HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{K}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.9428, found 490.9423.

【0037】

5%メタノール水溶液に溶解した化合物4 (0.735 g, 1.5 mmol) を陽イオン交換樹脂 (アンパーライトIR120H) (100 cm^3) に通した。次いで、回収液から溶媒 (水、メタノール) を減圧留去し、トルエンにて共沸脱水を行った。その後、1-2 Torr にて減圧乾燥し、(R)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジスルホン酸 (化合物5) を収率100% (0.621 g) で得た。化合物5のスペクトルデータを以下に示す。

40

【0038】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) 6.40 (br, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.$

50

1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H). HRMS calcd for $C_{20}H_{13}O_6S_2$ $[M-H]^-$ 413.0154, found 413.0154. HRMS calcd for $C_{20}H_{14}O_6S_2$ $[M]^+$ 414.0232, found 414.0230.

【0039】

[実施例 A - 2]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、化合物 3 に対して 6 当量の水酸化カリウムを用いる代わりに 3 当量の水酸化カリウムを用いた以外は、実施例 A - 1 と同様にして反応を行った。そうしたところ、化合物 4 が収率 66% で得られた。

【0040】

[実施例 A - 3]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、7 気圧の酸素下の代わりに 5 気圧の酸素下という条件を採用した以外は、実施例 A - 1 と同様にして反応を行った。そうしたところ、化合物 4 が収率 55% で得られた。

【0041】

[比較例 A - 1]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、7 気圧の酸素下で 5 日間という条件の代わりに 1 気圧の酸素下で 8 日間という条件を採用した以外は、実施例 A - 1 と同様にして反応を行った。この実験を繰り返し行ったところ、化合物 4 が収率 42% で得られたときもあったが、5% 未満しか得られないときもあった。なお、この酸化条件は、Tetrahedron, vol. 21, p2271-2280(1965)におけるモノチオール酸化の条件と略同じである。

【0042】

[比較例 A - 2]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、酸素を用いる代わりにオキソン (Oxone, デュポン (株) の商品名) を用いた。すなわち、アセトニトリルと水との混合溶媒 (体積比 2 : 1) に、化合物 3 とオキソン (化合物 3 に対して 20 当量) とを加え、室温で 24 時間反応させた。そうしたところ、化合物 4 は約 10% しか得られなかった。

【0043】

[比較例 A - 3]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、酸素を用いる代わりにクロム酸 (CrO_3) を用いた。すなわち、酢酸と水との混合溶媒 (体積比 2 : 1) に、化合物 3 とクロム酸 (化合物 3 に対して 10 当量) とを加え、室温で 14 時間反応させた。そうしたところ、反応生成物は多数の混合物となり、化合物 4 を単離することはできなかった。

【0044】

[比較例 A - 4]

実施例 A - 1 の化合物 3 から化合物 4 への酸化において、酸素を用いる代わりに過ヨウ素酸ナトリウム ($NaIO_4$) を用いた。すなわち、四塩化炭素とアセトニトリルと水との混合溶媒 (体積比 2 : 2 : 3) に、化合物 3 と過ヨウ素酸ナトリウム (化合物 3 に対して 10 当量) と三塩化ルテニウム ($RuCl_3$) (化合物 3 に対して 5 mol%) を加え、室温で 24 時間反応させた。そうしたところ、反応生成物は多数の混合物となり、化合物 4 を単離することはできなかった。

【0045】

B. 不斉マンニツヒ触媒及び - アミノカルボニル誘導体の製法

[実施例 B - 1]

不斉マンニツヒ触媒を以下のようにして調製し、単離した (化 2 参照)。すなわち、窒素雰囲気下、化合物 5 (0.414 g, 1 mmol) と 2, 6 - ジフェニルピリジン (0.462 g, 2 mmol) を入れた反応容器に脱水したアセトニトリル (10 mL) を加え、この溶液を室温にて 2 時間攪拌した。その後、溶媒を減圧留去し、1 - 2 Torr に

10

20

30

40

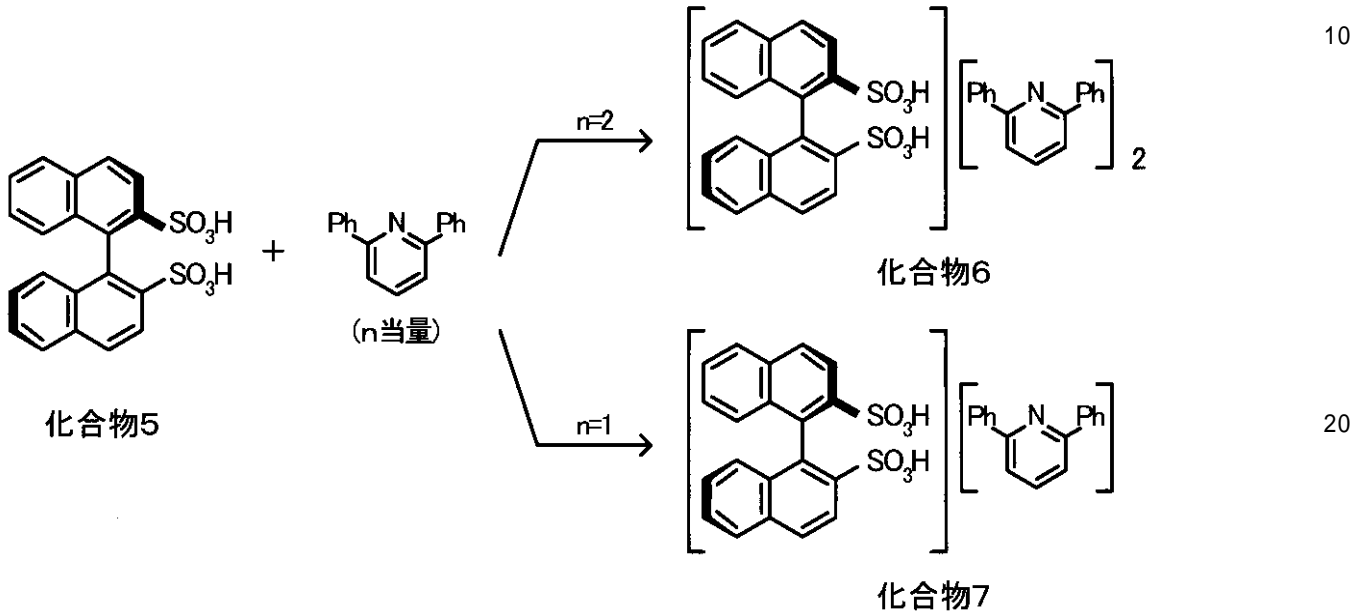
50

減圧乾燥することにより、光学活性 1, 1'-ピナフチル-2, 2'-ジスルホン酸アンモニウム塩（化合物 6）を収率 100%（0.87g）で得た。化合物 6 のスペクトルデータを以下に示す。

【0046】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) 6.00 (br, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 14H), 7.92-8.23 (m, 20H). LRMS calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 877, found 877.

【化 2】



【実施例 B - 2】

実施例 B - 1 の 2, 6 - ジフェニルピリジンの使用量を 1 mmol とした以外は、実施例 B - 1 と同様にして不斉マンニッヒ触媒（化合物 7）を単離した（化 2 参照）。化合物 7 のスペクトルデータを以下に示す。

【0047】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) 6.00 (br, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 8H), 7.92-8.23 (m, 13H). LRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 646, found 646.

【0048】

【実施例 B - 3】

- アミノカルボニル誘導体を不斉マンニッヒ反応により合成した（化 3 参照）。すなわち、窒素雰囲気下、(R) - 1, 1'-ピナフチル-2, 2'-ジスルホン酸（5.2 mg, 0.0125 mmol）と 2, 6 - ジフェニルピリジン（5.8 mg, 0.025 mmol）を入れたシュレンク反応管に、蒸留したアセトニトリル（2 mL）を加え、室温にて 15 分撹拌した。その後、溶媒を減圧留去し、1 - 2 Torr にて 1 時間乾燥した。その後、蒸留した CH_2Cl_2 （1.5 mL）を加え、室温にて 30 分撹拌した。この溶液を 0 に冷却し、窒素が Cbz で保護されたベンズアルデヒドイミン（化合物 8）（59.8 mg, 0.25 mmol in 0.5 mL of CH_2Cl_2 ）、次いでアセチルアセトン（27.5 mg, 0.275 mmol in 0.5 mL of CH_2Cl_2 ）を 1 時間かけて滴下し、滴下後さらに 0 にて 30 分撹拌した。反応終了を TLC で確認の上、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）を加え、室温に戻した。この溶液から酢酸エチル（15 mL \times 2）で抽出を行い、抽出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥後の有機層をセライトを用いてろ過した後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1）を通して精製し、化 3 に示す - アミノカ

40

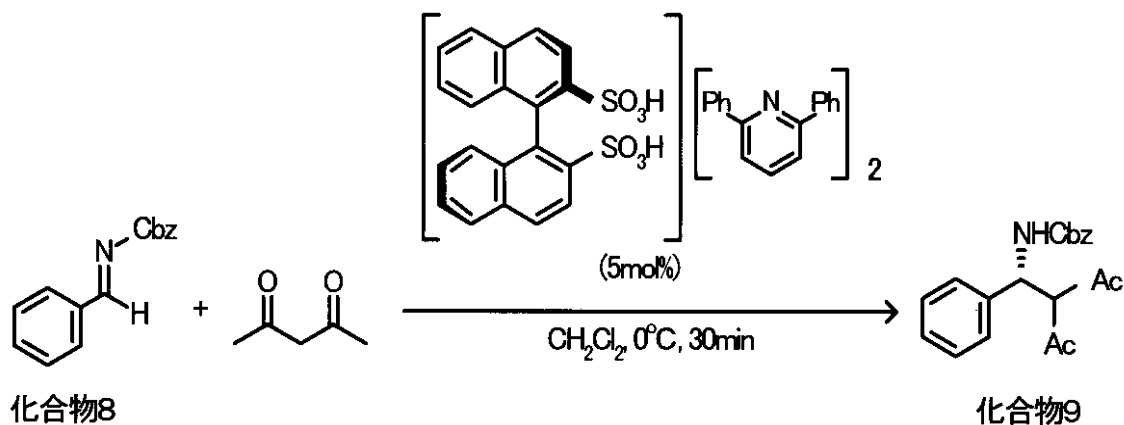
50

ルボニル誘導体（化合物 9）を収率 74% で得た。さらに、キラルカラム（AD-H）を充填した高速液体クロマトグラフィ（ヘキサン/エタノール = 9/1, 1.0 mL/min）により、生成物の鏡像体過剰率を 92% ee と決定した。化合物 9 のスペクトルデータを以下に示す。

【 0 0 4 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.10 (s, 3H), 2.19 (brs, 3H), 4.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.55 (br, 1H), 6.11 (br, 1H), 7.23-7.36 (m, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 30.0, 30.4, 54.2, 67.0, 71.4, 126.3 (2C), 127.8 (2C), 127.9, 128.1, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 136.0, 139.3, 155.7, 202.2, 204.4. IR (KBr) 3362, 1730, 1692, 1530, 1254, 1026, 757, 701 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{23.7} = -3.2$ (c 0.5, CHCl_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362.1368, found 362.1374. HPLC (Daicel Chiralpack AD-H, Hexane: EtOH = 9:1, flow rate = 1 mL/min) $t_{\text{R}} = 47.3$ min (minor, S), 52.3 min (major, R).

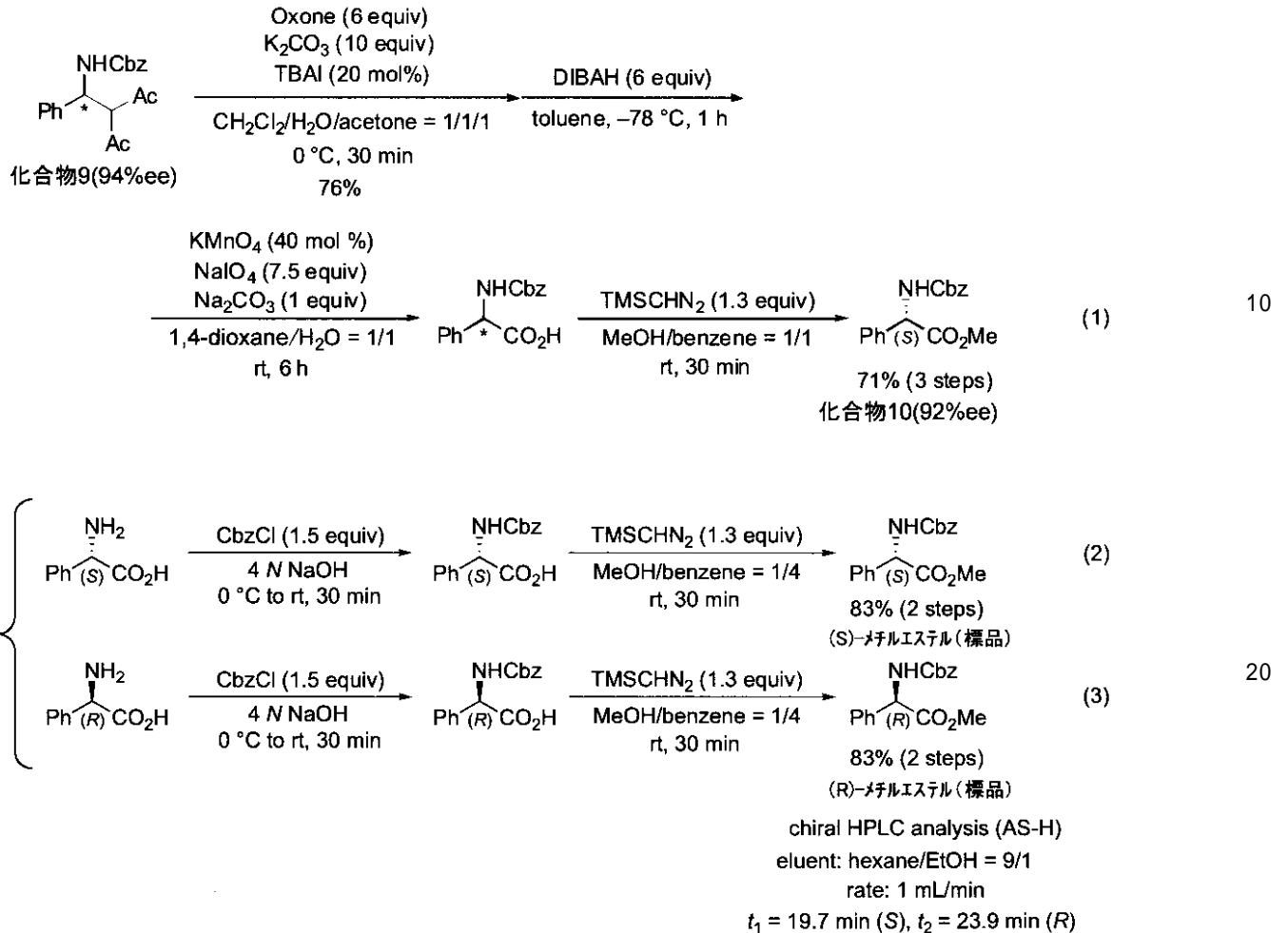
【 化 3 】



【 0 0 5 0 】

なお、化合物 8 は、J. Am. Chem. Soc., vol.124, p12964-12965(2002), J. Org. Chem., vol.59, p1238-1240(1994) に記載された方法に準じて合成した。また、化合物 9 は、化 4 の式 (1) にしたがってメチルエステル体（化合物 10）に誘導した。一方、市販の (S)-フェニルグリシンから (S)-メチルエステル体を、市販の (R)-フェニルグリシンから (R)-メチルエステル体をそれぞれ式 (2) 及び式 (3) にしたがって調製し、これらを標品とした。そして、化合物 10 と (S)-メチルエステル体（標品）と (R)-メチルエステル体（標品）とをキラル高速液体クロマトグラフィによって分析し、化合物 10 を (S)-メチルエステル体（92% ee）と決定した。遡って、化合物 9 の絶対立体配置を R 体と決定した。なお、化 4 は J. Am. Chem. Soc., vol.126, p5356(2004) を参考にした。

【化4】



【0051】

[実施例B-4]

実施例B-3ではアルジミン化合物として窒素がCbzで保護されたベンズアルデヒドイミン(化合物8)を用いたが、その代わりに、窒素がBocで保護されたベンズアルデヒドイミンを用いた以外は、実施例B-3と同様にして不斉マンニッヒ反応を行った。その結果、対応する-アミノカルボニル誘導体(化合物9のCbzの代わりにBocが窒素に結合したものを)を収率83%、鏡像体過剰率85% eeで得た。化合物11のスペクトルデータを以下に示す。

【0052】

$^1H\ NMR$ (300 MHz, $CDCl_3$) 1.40 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.20 (brs, 3H), 4.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.80 (br, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H). $^{13}C\ NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$) 28.2 (3C), 30.1, 30.5, 53.7, 71.6, 80.1, 126.3 (2C), 127.7, 128.8 (2C), 139.8, 155.1, 202.6, 204.7. IR (KBr) 3397, 2976, 2926, 1730, 1692, 1517, 1362, 1288, 1169, 1048, 754, 704 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{22.9} = +20.8$ (c 0.5, $CHCl_3$). HRMS calcd for $C_{17}H_{23}NNaO_4\ [M+Na]^+$ 328.1525, found 328.1525. HPLC (Daicel Chiralpack AD-H, Hexane:EtOH = 9:1, flow rate = 1 mL/min) $t_R = 11.5\ min$ (minor, S), 14.8 min (major, R).

【0053】

[実施例B-5]

実施例B-3ではアルジミン化合物として窒素がCbzで保護されたベンズアルデヒドイミン(化合物8)を用いたが、その代わりに、窒素がTrochで保護されたベンズアルデヒドイミンを用いると共に2,6-ジフェニルピリジンを用いた以外は、実施例B-3と同様にして不斉マ

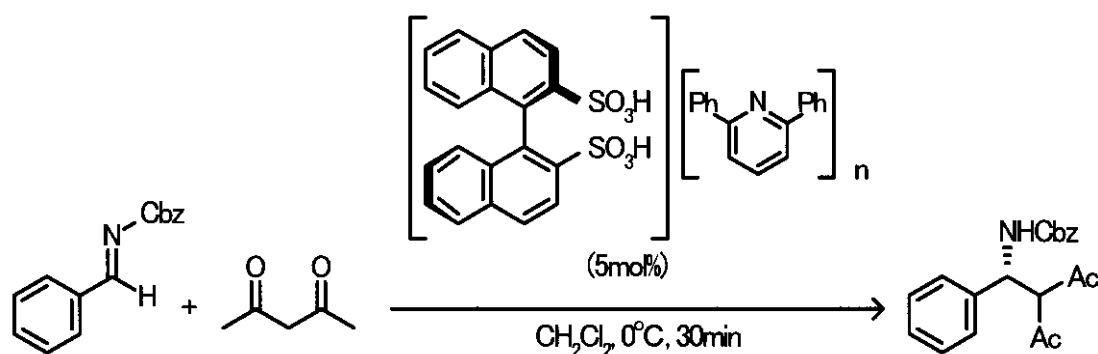
ンニヒ反応を行った。その結果、対応する α -アミノカルボニル誘導体（化合物 9 の C b z の代わりに T r o c が窒素に結合したものを）を収率 87%、鏡像体過剰率 58% ee で得た。

【0054】

[比較例 B - 1 ~ 3 , 実施例 B - 6 ~ 10]

実施例 B - 3 では 1, 1'-ビナフチル - 2, 2'-ジスルホン酸に対して 2, 6-ジフェニルピリジンを 2 当量用いたが、比較例 B - 1 ~ 3 , 実施例 B - 6 ~ 10 ではこの当量数 n を表 1 に示す値として不斉マンニヒ反応を行った。その結果を表 1 に示す（表 1 には実施例 B - 3 の結果も加えた）。表 1 から明らかなように、1, 1'-ビナフチル - 2, 2'-ジスルホン酸のみを用いた場合（比較例 B - 1）や当量数 n が 0.25 や 0.5 の場合（比較例 B - 2, 3）には、 α -アミノカルボニル誘導体が高収率で得られるものの鏡像体過剰率はきわめて低かった。これに対して、当量数 n が 0.75 以上 3 以下の場合（実施例 B - 3, 6 ~ 10）には、 α -アミノカルボニル誘導体が高い収率で得られ、しかも鏡像体過剰率も高かった。なお、当量数 n が 3 の場合（実施例 B - 10）には、収率が低下する傾向が見られた。その原因は、アミン（2, 6-ジフェニルピリジン）が多すぎて酸性度が低下したことにあると推察される。

【表 1】



	n	収率	ee
比較例1	0	81%	17%ee
比較例2	0.25	82%	17%ee
比較例3	0.5	83%	34%ee
実施例6	0.75	81%	79%ee
実施例7	1	82%	84%ee
実施例8	1.5	84%	90%ee
実施例3	2	74%	92%ee
実施例9	2.5	76%	95%ee
実施例10	3	68%	86%ee

【0055】

[実施例 B - 11 , 12]

実施例 B - 3 では不斉マンニヒ反応の溶媒として塩化メチレンを用いたが、実施例 B - 11 では T H F、実施例 B - 12 ではアセトニトリルを用いた。その結果、表 2 に示すように、いずれも α -アミノカルボニル誘導体が高い収率で得られ、しかも鏡像体過剰率も高かった。

10

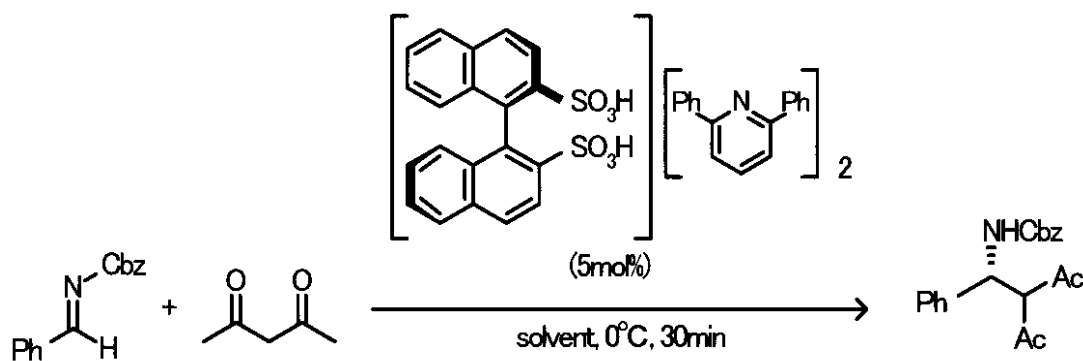
20

30

40

50

【表 2】



10

	solvent	収率	ee
実施例3	CH ₂ Cl ₂	74%	92%ee
実施例11	THF	85%	97%ee
実施例12	CH ₃ CN	80%	95%ee

20

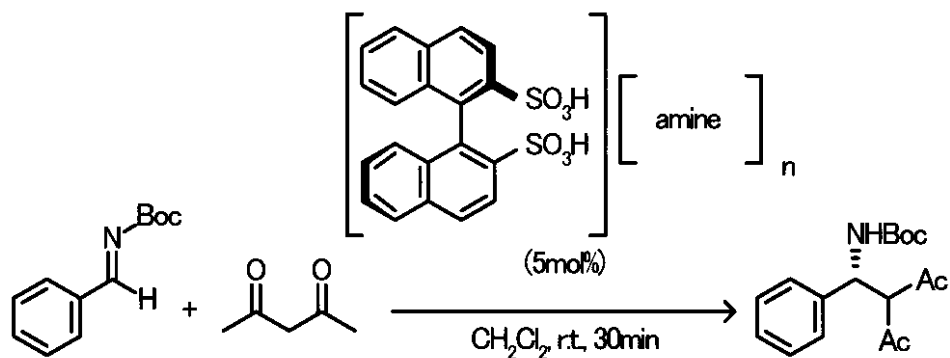
【 0 0 5 6 】

[実施例 B - 1 3 ~ 2 1]

実施例 B - 4 では 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジスルホン酸と 2 当量の 2, 6 - ジフェニルピリジンを用いて不斉マンニッヒ触媒を調製したが、実施例 B - 1 3 ~ 2 1 では表 3 に示す種々のアミンを n 当量用いて不斉マンニッヒ触媒を調製した以外は、実施例 B - 4 と同様にして、窒素が Boc で保護されたベンズアルデヒドイミンを基質とする不斉マンニッヒ反応を行った。その結果を表 3 に示す。表 3 から明らかなように、実施例 B - 1 3 ~ 2 1 によれば - アミノカルボニル誘導体が高い収率で得られ、また鏡像体過剰率も良好であった。

30

【表 3】



10

実施例	アミン	収率 [ee]	実施例	アミン	収率 [ee]
13	 (n=22)	95% [70%ee]	18	 (n=25)	93% [60%ee]
14	 (n=3.4)	93% [73%ee]	19	 (n=2.7)	86% [48%ee]
15	 (n=2.8)	91% [61%ee]	20	 (n=2.5)	92% [61%ee]
16	 (n=3)	89% [57%ee]	21	 (n=2.5)	92% [53%ee]
17	 (n=2.5)	85% [56%ee]			

20

30

40

【 0 0 5 7 】

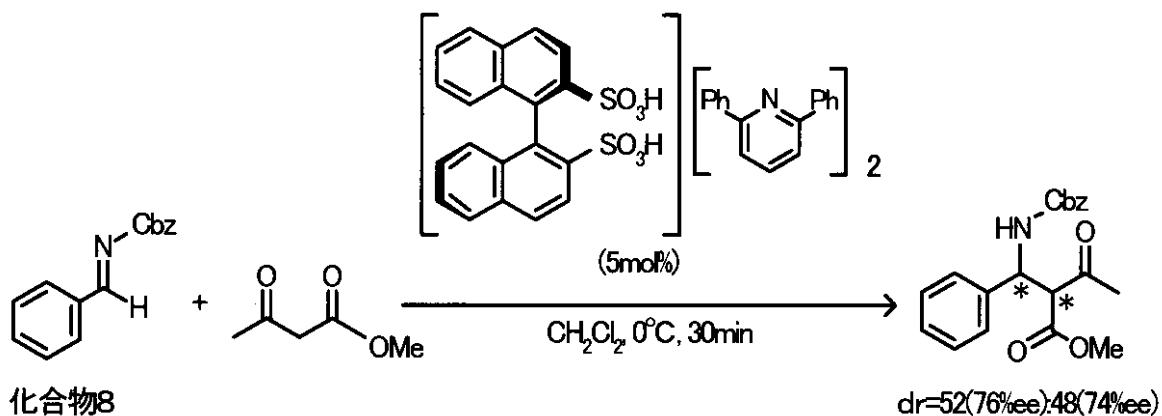
[実施例 B - 2 2]

実施例 B - 3 のアセチルアセトンの代わりにアセト酢酸メチルを用いた以外は、実施例 B - 3 と同様にして、窒素が Cbz で保護されたベンズアルデヒドイミンを基質とする不斉マンニッヒ反応を行った（化 5 参照）。その結果、対応する α -アミノカルボニル誘導

50

体が収率 58% で得られた。このときのジアステレオ比 (dr) と鏡像体過剰率 (ee) を化 5 に示す。

【化 5】



10

【0058】

[実施例 B - 23]

(R)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸 (0.0025 mmol) と 2,6-ジフェニルピリジン (0.005 mmol) とをアセトニトリル中で撹拌した後、溶媒を減圧留去した。その後、硫酸マグネシウム (0.42 mmol) と蒸留した CH_2Cl_2 を加え、室温にて 30 分撹拌した。この溶液を 0 に冷却し、窒素が Cbz で保護されたベンズアルデヒドイミン (0.375 mmol in 0.5 mL of CH_2Cl_2)、次いでアセチルアセトン (0.25 mmol in 0.5 mL of CH_2Cl_2) を 1 時間かけて滴下し、滴下後さらに 0 にて 30 分撹拌した。これにより、対応する α -アミノカルボニル誘導体を収率 91%、鏡像体過剰率 90% ee で得た。

20

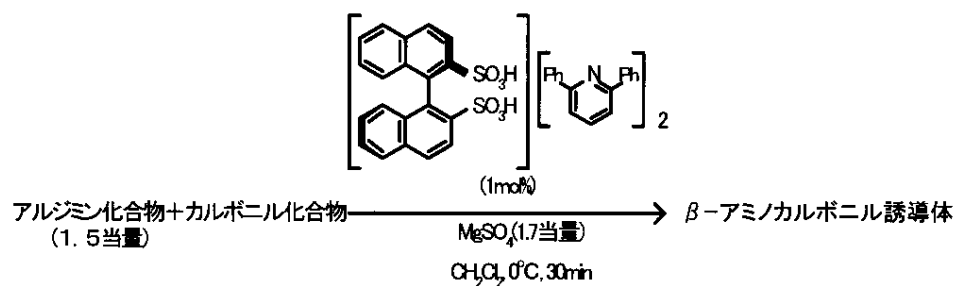
【0059】

[実施例 B - 24 ~ 32]

実施例 B - 23 に準じて実施例 B - 24 ~ 32 の反応を行った。すなわち、表 4 に示す各種の基質 (アルジミン化合物及びカルボニル化合物) を用いて不斉マンニッヒ反応を行った。その結果を表 4 に示す (表 4 には、実施例 B - 23 の結果も併せて示した)。なお、収率はカルボニル化合物を基準に算出した。表 4 から明らかなように、いずれの実施例においても、対応する α -アミノカルボニル誘導体が高い収率で得られ、しかも鏡像体過剰率も高かった。

30

【表 4】



実施例	アルジミン化合物	カルボニル化合物	β -アミノカルボニル誘導体	収率 [ee]
23				91% [90%ee]
24				99% [84%ee]
25				99% [96%ee]
26				99% [89%ee]
27				95% [96%ee]
28				92% [96%ee]
29				99% [96%ee]
30				95% [95%ee]
31				>99% [84%ee]
32				98% [dr = 83 : 17 (91%ee, 96%ee)]

10

20

30

40

[実施例 B - 3 3]

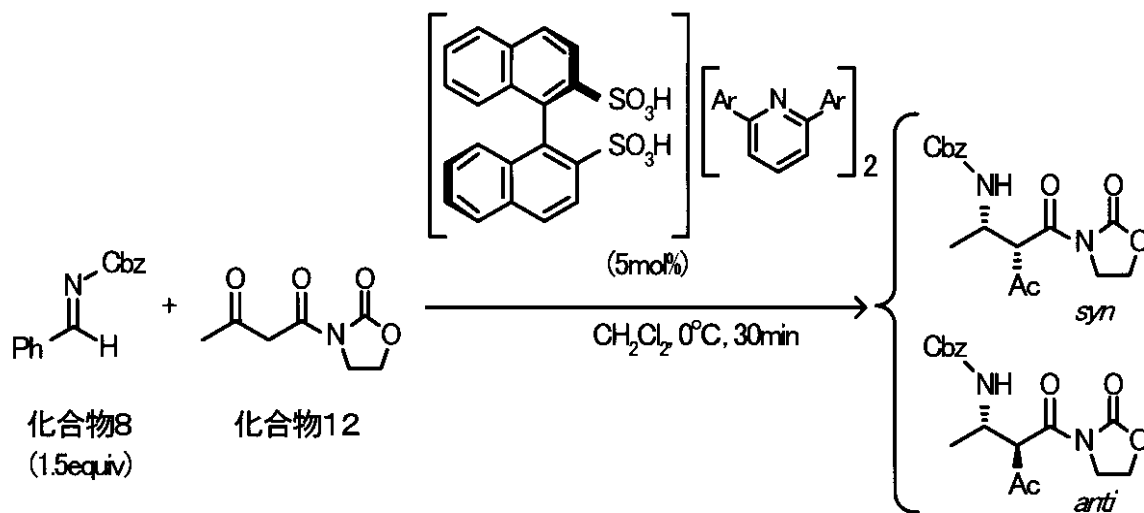
実施例 B - 3 の 2 , 6 - ジフェニルピリジンの代わりに 2 , 6 - ジ - tert - ブチルピリジンをを用いた以外は、実施例 B - 3 と同様にして不斉マンニッヒ反応を行った。その結果、対応する α - アミノカルボニル誘導体 (化合物 9) を収率 3 2 % 、鏡像体過剰率 7 6 % ee で得た。

【 0 0 6 1 】

[実施例 B - 3 4 , 3 5]

表 5 に併せて示した式のように、ベンズアルデヒドイミン (化合物 8) とオキサゾリジノン誘導体 (ケトアミド、化合物 1 2) との反応を行った。前者は後者の 1 . 5 当量使用した。また、実施例 B - 3 4 では、(R) - 1 , 1 ' - ビナフチル - 2 , 2 ' - ジスルホン酸 (5 m o l %) と 2 , 6 - ジフェニルピリジン (1 0 m o l %) を使用し、実施例 B - 3 5 では、(R) - 1 , 1 ' - ビナフチル - 2 , 2 ' - ジスルホン酸 (5 m o l %) と 2 , 6 - ジ (2 , 4 , 6 - メシチル) ピリジン (1 0 m o l %) を使用した。その結果を表 5 に示す。

【 表 5 】



	Ar	収率	ee
実施例35	Ph	86% (dr=53:47)	72%ee(syn) 20%ee(anti)
実施例36	2,4,6-メシチル	81% (dr=60:40)	93%ee(syn) 90%ee(anti)

【 0 0 6 2 】

本出願は、2007年10月24日出願された日本国特許出願第2007-276589号及び2007年10月24日出願された日本国特許出願第2007-276590号を優先権主張の基礎としており、引用によりそれらの内容の全てが本明細書に含まれる。

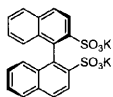
【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 6 3 】

本発明のジスルホン酸化合物の製法によって得られる 1 , 1 ' - ジアリール - 2 , 2 ' - ジスルホン酸は、例えば、光学活性アミンへの不斉補助基導入剤として利用したり、不斉マンニッヒ触媒の合成中間体として利用したりすることができる。また、本発明の不斉マンニッヒ触媒は、主に薬品化学産業に利用可能であり、例えば医薬品や農薬、化粧品の中間体として利用される種々の α - アミノカルボニル化合物を製造する際に利用することができる。

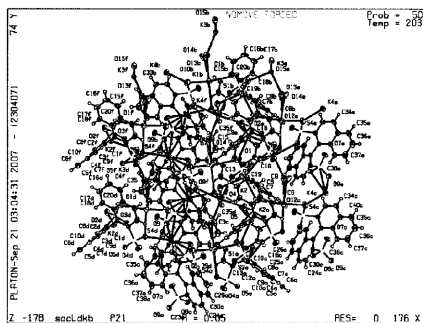
【 図 1 】

化合物 4

*X-ray analysis*

Experimental Formula $C_{14}H_{10}K_2O_6S_4$
 Chemical Formula Weight 1029.23
 Crystal System monoclinic
 Lattice Parameters
 $a = 15.154(4) \text{ \AA}$
 $b = 8.887(2) \text{ \AA}$
 $c = 15.525(3) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90.00^\circ$
 $\beta = 93.895(5)^\circ$
 $\gamma = 90.00^\circ$
 $V = 2086.1(8) \text{ \AA}^3$

Space Group $P2_1$ (#4)
 Z value 2
 D_{calc} 1.639 g/cm^3
 Diffractometer Bruker SMART APEX CCD
 Radiation MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
 graphite monochromated
 Temperature -70.0°C
 No. of Reflections Measured Total: 10441
 No. of Parameters Total: 568
 Structure Solution Direct Methods (Sir97/SHELXL)
 Residuals: R; Rw 0.0455; 0.1073
 Goodness of fit ref. 1.012



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C303/16(2006.01)i, B01J31/22(2006.01)i, C07C269/06(2006.01)i, C07C271/18(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07C309/38(2006.01)i, C07D213/06(2006.01)i, C07D263/26(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, 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) C07C303/00, B01J31/00, C07C269/00, C07C271/00, C07C309/00, C07D213/00, C07D263/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-132815 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 26 May, 2005 (26.05.05), (Family: none)	1-16
A	WO 2005/070875 A1 (Takasago International Corp.), 04 August, 2005 (04.08.05), & US 2007/0142639 A1	1-16
A	JP 6-271520 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 27 September, 1994 (27.09.94), (Family: none)	1-16
<input 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 application or patent 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 10 December, 2008 (10.12.08)		Date of mailing of the international search report 22 December, 2008 (22.12.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/067854

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07B61/00(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 8 / 0 6 7 8 5 4	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C303/16(2006.01)i, B01J31/22(2006.01)i, C07C269/06(2006.01)i, C07C271/18(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07C309/38(2006.01)i, C07D213/06(2006.01)i, C07D263/26(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n			
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. C07C303/00, B01J31/00, C07C269/00, C07C271/00, C07C309/00, C07D213/00, C07D263/00			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008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) CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 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	
A	JP 2005-132815 A (住友化学株式会社) 2005.05.26, (ファミリーなし)	1-16	
A	WO 2005/070875 A1 (高砂香料工業株式会社) 2005.08.04, & US 2007/0142639 A1	1-16	
A	JP 6-271520 A (ダイセル化学工業株式会社) 1994.09.27, (ファミリーなし)	1-16	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <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ー		の日の後に公表された文献	
「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	
「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	
「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	
「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	
「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 10.12.2008		国際調査報告の発送日 22.12.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 前田 憲彦	4H 8318
		電話番号 03-3581-1101	内線 3443

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
B 0 1 J 23/04 (2006.01)	B 0 1 J 23/04	Z
B 0 1 J 31/02 (2006.01)	B 0 1 J 31/02	1 0 3 Z
B 0 1 J 37/14 (2006.01)	B 0 1 J 37/14	
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

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4G169 AA02 AA06 AA08 AA09 BA21A BA21B BA21C BA47A BA47C BB05A
 BB05B BB05C BC01A BC01C BC03B BE16A BE16B BE21C BE22A BE22B
 BE37B CB07 CB57 CB59 CB79 FA01 FB04 FB27 FB29 FB37
 FB40 FB57 FB58 FC02 FC04 FC07 FC08 FC10
 4H006 AA02 AC52 AC61 AC81 AD17 BA36 BB12 BB21 BB25 BC10
 BC11 BE10 BE30
 4H039 CA71 CF40

(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。