

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-92066

(P2012-92066A)

(43) 公開日 平成24年5月17日(2012.5.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 207/33</b> (2006.01)	C O 7 D 207/33	4 C O 6 9
<b>C O 7 D 209/18</b> (2006.01)	C O 7 D 209/18	4 C 2 0 4
<b>C O 7 D 207/337</b> (2006.01)	C O 7 D 207/337	4 H O 3 9
<b>C O 7 B 61/00</b> (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁)

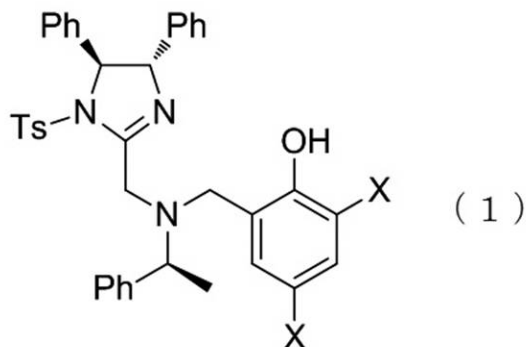
(21) 出願番号	特願2010-241731 (P2010-241731)	(71) 出願人	304021831 国立大学法人 千葉大学 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号
(22) 出願日	平成22年10月28日 (2010.10.28)	(72) 発明者	荒井 孝義 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学 理学部内
		(72) 発明者	阿波田 篤子 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学 理学部内
		Fターム(参考)	4C069 AC07 BA01 BB02 BB13 BB49 CC13 CC18 CC19 4C204 AB01 BB10 CB03 DB18 EB02 FB01 GB01 GB24 GB25 4H039 CA19 CF10

(54) 【発明の名称】 ピロール及びインドール誘導体とその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 3置換ニトロアルケンを用いたFriedel-Crafts/プロトン化反応およびそれにより得られるピロールおよびインドール誘導体の提供。

【解決手段】 下記式(1)で示される配位子を用いて調製される金属触媒を用いて、ピロールおよびインドール誘導体を合成する。



(ここで、Xは臭素、フッ素、ニトロ基、又はスルホニル基であり、Phはフェニル基、Tsはトシル基である。また、PhとTsは置換基を有していてもよい。)

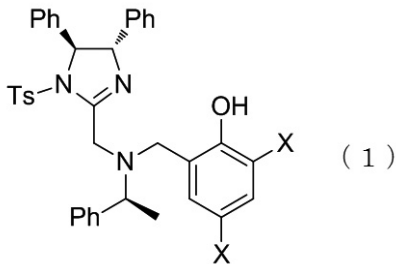
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(1)で示される配位子を用いて調製される金属触媒を用いて下記式(2)で示されるピロール誘導体を合成する方法。

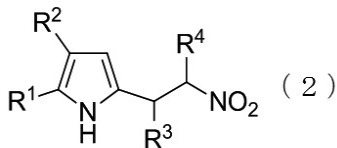
## 【化 1】



10

(ここで、Xは臭素、フッ素、ニトロ基、又はスルホニル基であり、Phはフェニル基、Tsはトシル基である。また、PhとTsは置換基を有していてもよい。)

## 【化 2】



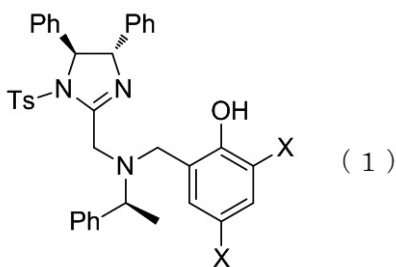
20

(ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、水素もしくはアルキル基であり、R<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup>はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup>は水素ではない。)

## 【請求項 2】

下記式(1)で示される配位子を用いて調製される金属触媒を用いて下記式(3)で示されるインドール誘導体を合成する方法。

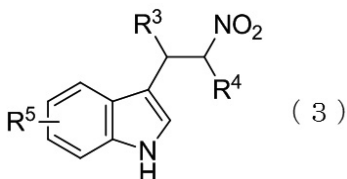
## 【化 3】



30

(ここで、Xは臭素、フッ素、ニトロ基、スルホニル基であり、Phはフェニル基、Tsは、トシル基である。また、PhとTsは置換基を有していてもよい。)

## 【化 4】



40

(ここでR<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup>はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup>は水素ではない。また、R<sup>5</sup>は、水素、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、カルボニル基、ニトロ基であり、複数有していてもよい。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、ピロール及びインドール誘導体及びその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

光学活性なアミノ酸や糖を基本構成単位とする生体高分子は、高度な不斉空間を構築しており、この生体高分子を受容体とする医薬品も光学活性を有している必要がある。このような光学活性な物質を合成する方法は不斉合成法と呼ばれており、不斉合成法の中でも少量の不斉源から理論上無限の光学活性体を合成することが可能な触媒的不斉合成法は極めて有用、重要なものとなっている。

## 【0003】

現在、光学活性ピロール及びインドール誘導体は様々な金属触媒を用いることにより触媒的不斉合成が達成されており、例えば、従来技術として、ピロールもしくはインドールとニトロアルケンの反応において、銅触媒を用いる例が下記文献1に、亜鉛触媒を用いる例が下記文献2及び3に記載されている。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0004】

【非特許文献1】Yokoyama N.; Arai T., Chem. Commun., 2009, 3285.

【非特許文献2】Trost B. M.; Muller C., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 2438.

【非特許文献3】Liu H.; Lu S.-F.; Xu J.; Du D.-M., Chem. Asian. J., 2008, 3, 1111.

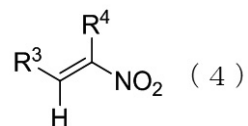
## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

しかしながら、上記文献に記載のいずれにおいても、下記式(4)で示される3置換ニトロアルケン(下記式(4)に示すようにR<sup>4</sup>が水素ではない)を用いたピロールもしくはインドールのFriedel-Crafts反応を触媒的不斉合成法に応用した例は無く、反応基質の拡大のためには金属触媒を用いた反応系の開発が望まれる。

## 【化1】



## 【0006】

そこで、本発明は、上記課題に鑑み、金属触媒による3置換ニトロアルケン(R<sup>4</sup>が水素ではない)を用いたFriedel-Crafts/プロトン化反応およびそれにより得られるピロールおよびインドール誘導体合成を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者らは、上記課題について鋭意検討を行なっていたところ、金属にイミダゾリン配位子を配位させた触媒の存在下で、ピロールもしくはインドールと3置換ニトロアルケン(R<sup>4</sup>が水素ではない)を反応させることで、Friedel-Crafts反応と不斉プロトン化反応とを同時に行わせ下記式(5)で示されるピロール誘導体および下記式(6)で示されるインドール誘導体を得ることができる点を発見し、本発明を完成させるに至った。

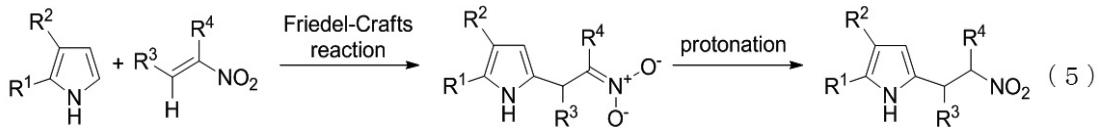
10

20

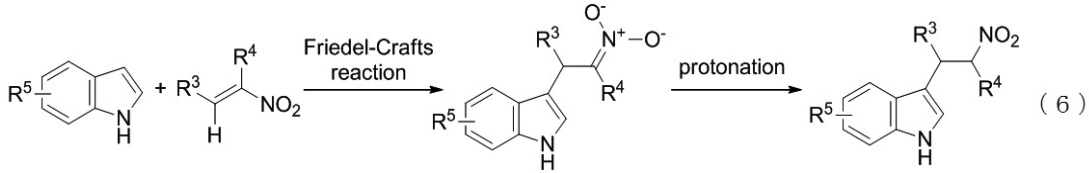
30

40

## 【化 2】



## 【化 3】

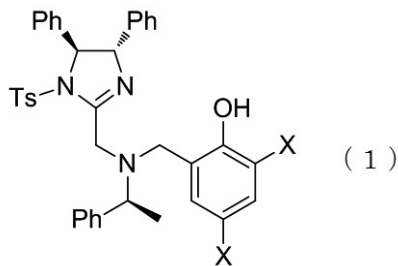


10

## 【0008】

即ち、本発明の一手段に係るピロール誘導体およびインドール誘導体を製造する方法は、下記式(1)で示される配位子を用いて調製される触媒の存在下で、ピロールもしくはインドールと3置換ニトロアルケンを反応させる。

## 【化 4】



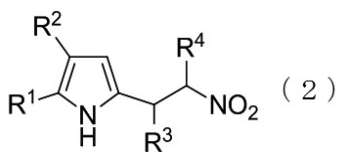
20

## 【0009】

(ここで、Xは臭素、フッ素、ニトロ基、スルホニル基であり、Phはフェニル基、Tsは、トシル基である。また、PhとTsは置換基を有していてもよい。)

## 【0010】

## 【化 5】

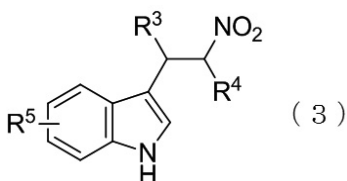


30

## 【0011】

(ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、水素もしくはアルキル基であり、R<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup>はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup>は水素ではない。)

## 【化 6】



40

## 【0012】

(ここでR<sup>3</sup>は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup>はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup>は水素ではない。また、R<sup>5</sup>は、水素、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、カルボニル基、ニトロ基であり、複数有していてもよい。)

## 【発明の効果】

50

## 【0013】

以上、本発明により、金属触媒による、3置換ニトロアルケン（ $R^4$ は水素ではない。）を用いたFriedel-Crafts/プロトン化反応およびそれにより得られるピロールおよびインドール誘導体を提供することが可能となり、反応基質の拡大を行うことができる。また、本発明によると非常に高い化学収率に目的化合物を高い光学純度で得ることができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

以下、本発明の実施形態について図面を参照しつつ説明する。ただし、本発明は多くの異なる態様で実施することが可能であり、以下に示す実施形態に限定されるものではない。

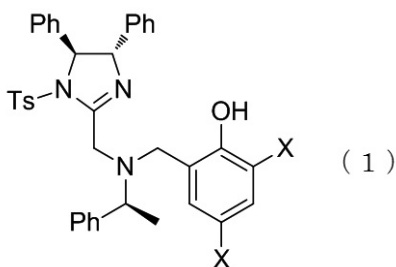
10

## 【0015】

## (実施形態1)

本実施形態に係るピロールおよびインドール誘導体の製造方法は、下記式(1)で示される配位子を用いて調製される触媒の存在下で、ピロールもしくはインドールと3置換ニトロアルケンを反応させる。

## 【化7】



20

## 【0016】

(ここで、Xは臭素、フッ素、ニトロ基、スルホニル基であり、Phはフェニル基、Tsは、トシル基である。また、PhとTsは置換基を有していてもよい。)

## 【0017】

本実施形態において用いられる触媒における配位子は、その構成中に窒素で架橋されたイミダゾリン骨格とフェニル骨格とを有しているため、反応場が広い。またフェノール環にニトロ基を有するため活性が高い。

30

## 【0018】

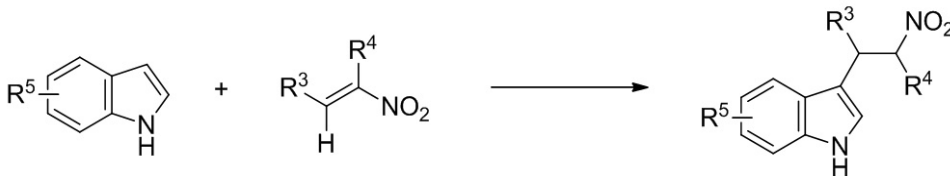
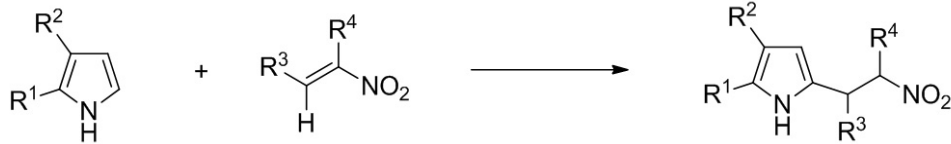
また、配位子を配位させる金属としては、配位させることができる限りにおいてこれに限定されるわけではないが、例えば銅、ニッケル、コバルト、ルテニウム、ロジウム又は鉄を例示することができる。また配位子を金属に配位させる方法としては、周知の方法を採用することができる。限定されるわけではないが、金属塩と配位子を混合することで配位させることができる。金属塩としては、限定されるわけではないが、金属が銅である場合、 $CuOTf$ 、 $CuCl$ 、 $CuOAc$ 、 $CuCl_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 、 $Cu(OTf)_2$ 等を用いることができる。

40

## 【0019】

本実施形態に係る触媒は、3置換ニトロアルケンを用いたFriedel-Crafts/プロトン化反応を行なうために用いることができる。具体的には、本実施形態に係る触媒の存在下で、下記式で示される反応のように、ピロールもしくはインドールと3置換ニトロアルケンを反応させて多置換のピロール誘導体ならびにインドール誘導体を光学活性体として合成することができる。

## 【化 8】



10

## 【0020】

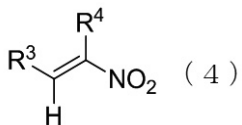
上記反応は、トルエン中において行なうことが好ましいが、ベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドを用いることができる。

## 【0021】

上記反応において、反応基質として用いられるニトロアルケン下記式(4)で示される。ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は限定されるわけではないが、R<sup>3</sup> は例えばアリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup> は例えばアルキル基、アリール基を用いることができる。なお、上記反応において、用いるニトロアルケンの量は、ピロールの場合、ピロールを1モルとした場合、0.5モル以上1モル以下の範囲にあることが好ましく、より好ましくは0.5モル以上0.6モル以下の範囲内である。インドールの場合、インドールを1モルとした場合、1.5モル以上2.5モル以下の範囲にあることがこのましく、より好ましくは1.9モル以上2.1モル以下の範囲である。

20

## 【化 9】



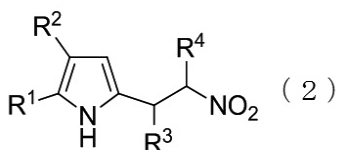
30

## 【0022】

この結果、本実施形態に係る方法によると、下記式(2)で示すピロール誘導体および下記式(3)で示すインドール誘導体を得ることができる。これらは合成できる限りにおいて限定されるわけではないが、合成方法については、例えば“Ballini R.; Gabrielli S.; Palmieri A.; Petrini Marino., Tetrahedron, 2008, 64, 5435.”、“Bartoli G.; Bosco M.; Giuli S.; Giuli A.; Lucarelli L.; Mercantoni E.; Sambri L.; Torregiani E., J. Org. Chem., 2005, 70, 1941.”、及び、“Kusurkar S. R.; Alkobati A. H. N., Synthetic Communications., 2010, 40, 320.”に記載がある。

40

## 【化 10】



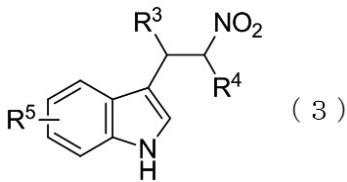
## 【0023】

(ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は、水素もしくはアルキル基であり、R<sup>3</sup> は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup> はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup> は水素では

50

ない。)

【化11】



【0024】

(ここで R<sup>3</sup> は、水素、アルキル基、アリール基、カルボニル基、R<sup>4</sup> はアルキル基、アリール基である。但し、R<sup>4</sup> は水素ではない。また、R<sup>5</sup> は、水素、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、カルボニル基、ニトロ基であり、複数有していてもよい。)

10

【0025】

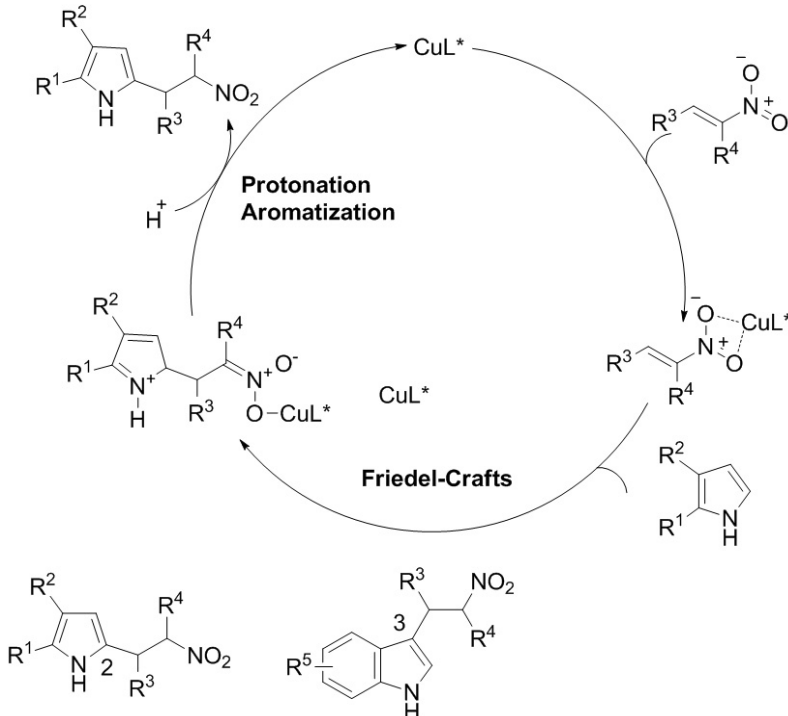
なおここで本実施形態に関わるピロールを出発原料に用いた際の反応の機構について説明しておく。

【0026】

イミダゾリン-アミノフェノール-銅触媒の作用により、ニトロアルケンが活性化され、ピロールもしくはインドールがフリーデルクラフツ反応を起こす。この反応により生成した銅ニトロナートがプロトンによって補足され、触媒が再生し、反応が進行する。ピロールの場合は、ピロール環窒素原子の隣の2位において、一方、インドールの場合は、3位において反応して、目的化合物を与える。

20

【化12】



30

40

【0027】

(配位子の合成)

また、本実施形態に係る配位子及び触媒は、合成することができる限りにおいて限定されるわけではないが、例えば“Yokoyama N.; Arai T.; Yanagisawa A., Chem. Eur. J., 2008, 2052.”、及び、“Yokoyama N.; Arai T., Chem. Commun, 2009, 3285.”を参照して合成することができる。

【0028】

以上、本実施形態により、金属触媒による、3置換ニトロアルケン (R<sup>4</sup> は水素ではな

50

い。)を用いたFriedel-Crafts/プロトン化反応およびそれにより得られるピロールおよびインドール誘導体を提供することが可能となり、反応基質の拡大を行うことができる。また、本発明によると非常に高い化学収率に目的化合物を高い光学純度で得ることができる。

【実施例】

【0029】

以下、上記実施形態に係る発明の効果を確認すべく、実際に触媒を作成し、その効果を確認した。以下具体的に示す。

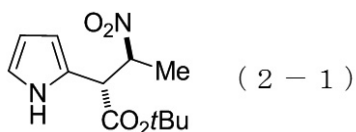
まず、“Yokoyama N.; Arai T.; Yanagisawa A., Chem. Eur. J., 2008, 2052.”、及び、“Yokoyama N.; Arai T., Chem. Commun, 2009, 3285.”を参照して配位子を合成し、この配位子を0.0120g用い、これにトリフロオメタンスルホン酸銅(I)を配位させることで触媒として不斉Friedel-Crafts/プロトン化反応を行なった。

【0030】

(実施例1)

本実施例は、無水トルエン0.375mlに溶解した(E)-tert-ブチルエチル3-ニトロプト-2-エノエート28mg、ピロール0.020mlを上記触媒の存在下、0、98時間反応させることで行なった。なお触媒は炭酸カリウム0.003gによって、配位子-銅錯体からトリフルオロメタンスルホン酸を除いた触媒を用いる。なお、酸の除去に用いた炭酸カリウムは、ろ過を行い、反応系から除いている。この結果、下記に示す化合物(2-1)を0.035g得ることができた。また(2-1)の収率は93% (メジャー体:マイナー体=87/13)、エナンチオ過剰率はともに84% eeであった。なおの化合物の主生成物の相対配置は、単結晶X線結晶構造解析によって、t-ブトキシカルボニル基とニトロ基がantiの立体を有していることが確認された。下記に、下記化合物(2-1)の各種データ及び単結晶X線結晶構造解析のORTEP図を示しておく。

【化13】



【0031】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.65 (br, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H) 4.15 (d, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.46 (s, 9H);

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.9, 122.8, 118.9, 108.9, 108.7, 85.4, 83.3, 49.9, 27.9, 17.5; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H+OD-H column (95:5 hexane: 2-propanol, 0.8 mL/min, 254 nm); minor enantiomer  $t_r$  = 21.3 min, major enantiomer  $t_r$  = 22.6 min, 84% ee); IR (neat) 3411, 2981, 1722, 1553, 1369, 1152  $\text{cm}^{-1}$

(syn adduct:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.68 (br, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.41 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169.8, 122.5, 118.9, 109.1, 109.9, 85.4, 83.1, 49.

10

20

30

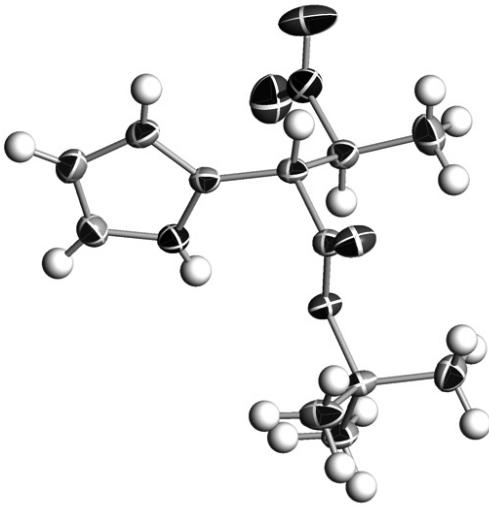
40

50



9, 27.8, 17.8; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H+OD-H column (95:5 hexane: 2-propanol, 0.8 mL/min, 254 nm); minor enantiomer  $t_r$  = 20.0 min, major enantiomer  $t_r$  = 33.5 min, 84% ee)

【化14】



10

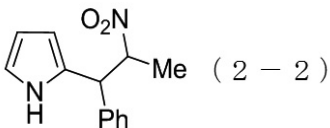
20

【0032】

(実施例2)

本実施例は、上記実施例1と同じ条件下、反応温度を23℃にて60時間反応させた。この結果、下記に示す化合物(2-2)を0.018g得ることができた。また(2-1)の収率は52%(メジャー体:マイナー体=80/20)、エナンチオ過剰率はメジャー体は87% ee、マイナー体は67% eeであった。

【化15】



30

【0033】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.87 (br, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 5H), 6.64 (m, 1H), 6.12 - 6.10 (m, 2H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 1.43 (d, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 137.9, 129.3, 128.6, 128.0, 127.8, 118.0, 108.7, 106.2, 86.9, 49.3, 18.9; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H column (97:3 hexane: 2-propanol, 1.0 mL/min, 254 nm); major enantiomer  $t_r$  = 22.7 min, minor enantiomer  $t_r$  = 24.8 min, 87% ee; IR (neat) 3426, 2923, 1547, 1359  $\text{cm}^{-1}$

40

(minor product:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (br, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 5H), 6.68 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 1.66 (d, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 137.9, 129.5, 129.1, 128.4, 127.9, 118.0, 109.0, 107.0, 86.9, 49.8, 19.1; Enantiomer

50

ic excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H column (97:3 hexane: 2-propanol, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer  $t_r = 26.8$  min, major enantiomer  $t_r = 29.7$  min, 67% ee)

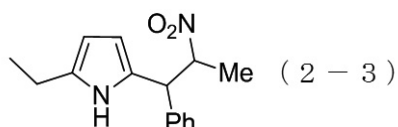
## 【0034】

(実施例3)

本実施例は、無水トルエン0.750 mlに溶解したtrans- -メチル- -ニトロスチレン25 mg、ピロール0.031 mlを上記触媒の存在下、23、16時間反応させることで行なった。この結果、下記に示す化合物(2-3)を0.036 g得ることができた。また(2-3)の収率は92% (メジャー体:マイナー体=67/33)であった。

10

## 【化16】



## 【0035】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.52 (br, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 5H), 5.97 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 3H); (minor product:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.57 (br, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 5H), 5.76 (m, 1H), 5.75 (m, 2H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.65 (d, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 3H)

20

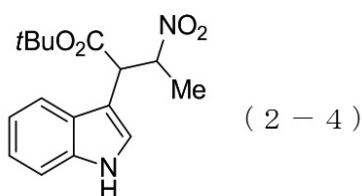
## 【0036】

(実施例4)

本実施例は、無水トルエン0.184 mlに溶解した(E)-tert-ブチルエチル3-ニトロブト-2-エノート28 mg、無水トルエン0.184 mlに溶解したインドール17 mgを上記触媒の存在下、10、92時間反応させることで行なった。なお触媒は炭酸カリウム0.003 gによって、配位子-銅錯体からトリフルオロメタンスルホン酸を除いた触媒を用いる。なお、酸の除去に用いた炭酸カリウムは、ろ過を行い、反応系から除いている。この結果、下記に示す化合物(2-4)を0.042 g得ることができた。また(2-4)の収率は94% (メジャー体:マイナー体=90/10)、エナンチオ過剰率はメジャー体は87% ee、マイナー体は62% eeであった。

30

## 【化17】



40

## 【0037】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.16 (br, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.20 - 5.25 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.41 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169.6, 136.1, 126.2, 123.5, 122.6, 120.1, 119.0, 111.5, 108.8, 85.0, 82.6, 48.7, 28.0, 18.0; Enantiomeri

50

c excess was determined by HPLC with a Chiralcel OJ-H column (90:10 hexane: 2-propanol, 1.0 mL/min, 254 nm); major enantiomer  $t_r = 27.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 31.7$  min, 87% ee); IR (neat) 3412, 2979, 1721, 1550, 1367, 1151  $\text{cm}^{-1}$  (syn product:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.20 (br, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.20 - 5.25 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 1.40 (d, 3H) 1.37 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169.6, 136.4, 125.9, 123.5, 122.8, 120.3, 119.1, 111.7, 108.8, 83.7, 82.4, 48.3, 27.9, 18.5; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OJ-H column (90:10 hexane: 2-propanol, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer  $t_r = 15.7$  min, major enantiomer  $t_r = 24.2$  min, 62% ee)

10

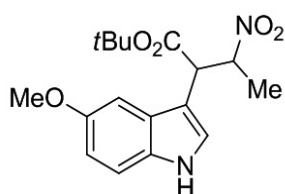
## 【0038】

(実施例5)

本実施例は、上記実施例4と同じ条件下、反応温度を23℃にて46時間反応させた。この結果、下記に示す化合物(2-5)を0.047g得ることができた。また(2-5)の収率は96%(メジャー体:マイナー体=90/10)、エナンチオ過剰率はメジャー体は87% ee、マイナー体は65%であった。

20

## 【化18】



(2-5)

30

## 【0039】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 (br, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.72 (d, 3H) 1.42 (s, 9H); Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H+OD-H column (90:10 hexane: 2-propanol, 0.8 mL/min, 254 nm); major enantiomer  $t_r = 30.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 43.1$  min, 87% ee)

40

(minor product:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (br, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.41 (d, 3H) 1.39 (s, 9H); Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel AD-H+OD-H column (90:10 hexane: 2-propanol, 0.8 mL/min, 254 nm); minor enantiomer  $t_r = 38.9$  min, major enantiomer  $t_r = 44.8$  min, 65% ee)

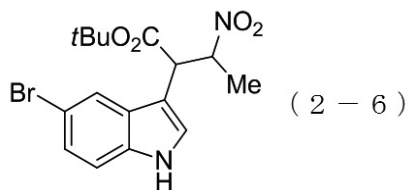
## 【0040】

50

## (実施例 6)

本実施例は、上記実施例 4 と同じ条件下、反応温度を 23 °C にて 40 時間反応させた。この結果、下記に示す化合物 (2-6) を 0.029 g 得ることができた。また (2-6) の収率は 51% (メジャー体 : マイナー体 = 91/9)、エナンチオ過剰率はメジャー体は 87% ee であった。

## 【化 19】



10

## 【0041】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 1.72 (d, 3H) 1.42 (s, 9H); Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H+OD-H column (90:10 hexane: 2-propanol, 1.0 mL/min, 254 nm);, major enantiomer  $t_r$  = 18.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 21.87 min, 87% ee)

20

(minor product:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 1.40 (d, 3H) 1.38 (s, 9H)

## 【0042】

以上の通り、本実施例によると、触媒量の銅錯体を用いて連続した不斉中心を有するピロールもしくはインドール誘導体を高い光学純度で合成できることが分かった。

## 【産業上の利用可能性】

30

## 【0043】

本発明は、ピロール誘導体およびインドール誘導体を非常に高い光学純度で供給できることから、医薬・農薬の開発と生産に有用であり、産業上の利用可能性がある。