

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02014/203944

発行日 平成29年2月23日 (2017. 2. 23)

(43) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
B01J 31/02 (2006.01)	B01J 31/02	103Z 4C054
C07C 45/65 (2006.01)	C07C 45/65	4C069
C07C 47/36 (2006.01)	C07C 47/36	4G169
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00	B 4H006
C07C 311/09 (2006.01)	C07C 311/09	4H039
	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2015-522965 (P2015-522965)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2014/066205
 (22) 国際出願日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-127970 (P2013-127970)
 (32) 優先日 平成25年6月18日 (2013. 6. 18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 504132272
 国立大学法人京都大学
 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 古田 巧
 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内
 (72) 発明者 馬場 智明
 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内
 (72) 発明者 川端 猛夫
 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内

最終頁に続く

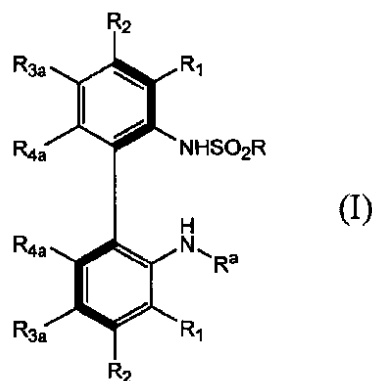
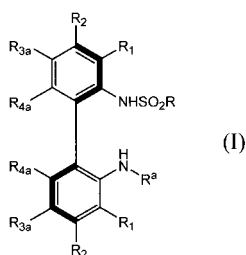
(54) 【発明の名称】 アルドール反応触媒

(57) 【要約】

本発明は、アルドール反応触媒およびこの触媒を用いた、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法を提供することを課題とする。

斯かる課題を解決するための手段として、一般式(1)：

[化1]



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R^a 、 R は、明細書中に定義されるとおりである。]

で表されるピアリール型アルドール反応触媒を提供する。

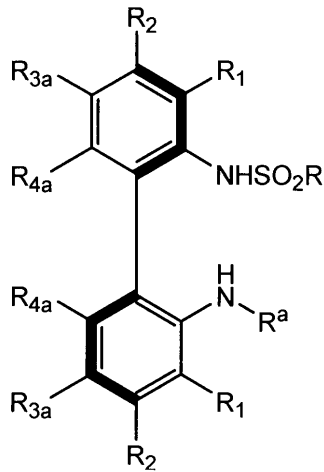
。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{4a} は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、 CONH_2 、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシル基 (COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{4a} のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒に飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。

20

R^a は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

R は、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

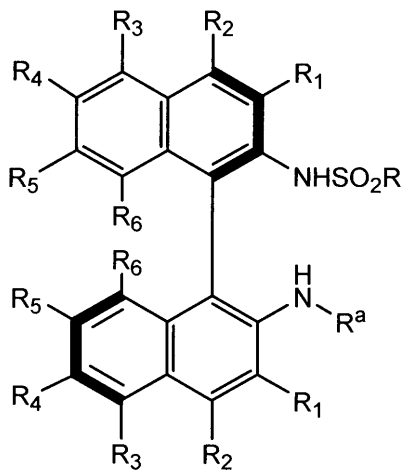
で表されるピアリール型アルドール反応触媒。

30

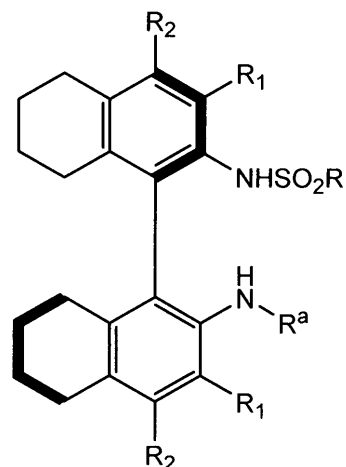
【請求項 2】

一般式 (IA) 又は (IB) :

【化 2】



(IA)



(IB)

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、 CONH_2 、モノアルキ

40

50

ルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシル基 (COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒に飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。

R^aは水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

Rは、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される請求項1に記載のピアリール型アルドール反応触媒。

【請求項3】

前記アルドール反応が、分子内のクロスアルドール付加である、請求項1又は2に記載のアルドール反応触媒。

【請求項4】

脂肪族多価アルデヒド化合物を請求項1～3のいずれかに記載のアルドール反応触媒の存在下に分子内の環化を伴うアルドール反応を行うことを特徴とする、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法。

【請求項5】

分子内アルドール反応により5員環または6員環を生成する、請求項3に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2013年6月18日に出願された、日本国特許出願第2013-127970号明細書(その開示全体が参照により本明細書中に援用される)に基づく優先権を主張する。

【0002】

本発明は、アルドール反応触媒およびこの触媒を用いた、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法に関する。

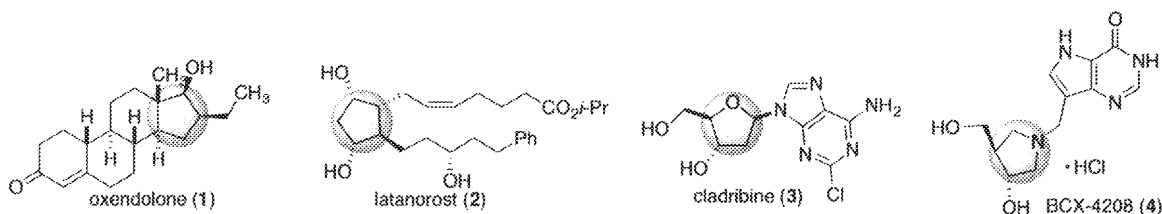
【背景技術】

【0003】

前立腺治療薬オキシンドロン(1)、緑内障治療薬ラタノプロスト(2)、抗悪性腫瘍薬クリドリピン(3)、痛風治療薬として研究が進められているBCX-4208(4)のように、置換基を有するキラルな5員環骨格を部分骨格として有する医薬品は極めて多く、環内に酸素原子や窒素原子を含んだ誘導体を含めるとその数は枚挙に暇が無い。

【0004】

【化1】



【0005】

そのため、その効率的な不斉合成法の開発はこれらの医薬品の短段階合成に向けて重要な課題となる。1,6-ヘキサンジアル類の分子内不斉アルドール反応は、さらなる分子変換に有用なヒドロキシアルデヒド部を5員環上に立体化学を制御しつつ付与できる有用な反応であるが、その高立体選択的な反応はこれまで達成されていない。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

本発明者は、これまでピナフチル骨格に直結したアニリン型アミノ基とカルボキシル基を持つ軸性不斉アミノ酸の合成を行ってきた(特許文献1、非特許文献1)。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 W O 2 0 1 0 / 0 4 7 3 1 8

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 非特許文献 1 】 Furuta, T.; Yamamoto, J.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Masu, H.; Azumaya, I.; Kan, T.; Kawabata, T. J. Org. Chem, 2010, 75, 7010-7013.

10

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、アルドール反応触媒およびこの触媒を用いた、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法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 】

【 0 0 1 0 】

本発明者は、分子内アルドール反応生成物のジアステレオ選択性の改善を目的に、塩基部としてアニリン型アミノ基を持ち、酸部としてスルホンアミド基を持つ酸性度の異なる軸性不斉触媒を合成し、その立体選択性を検討したところ、高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性で生成物を与えることを見出し、本発明を完成した。アルドール反応のようなエナミン機構で進行する反応においては、求核性、塩基性ともに弱いアニリン型アミノ基には触媒活性が期待されておらず、これまで検討がなされていなかった。今回、適切な分子設計を施せば、アニリン型アミノ基を持つ酸-塩基型分子もアルドール反応の有用な触媒となることを初めて明らかにした。

20

【 0 0 1 1 】

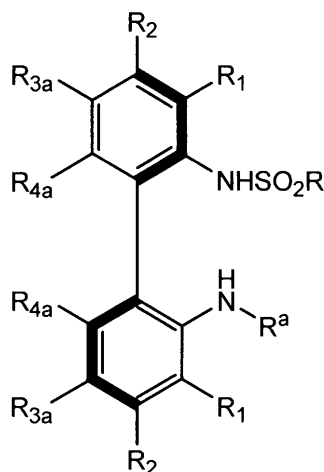
すなわち、本発明は、以下のアルドール反応触媒およびこの触媒を用いた、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法を提供するものである。

項 1 . 一般式 (I) :

30

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



(I)

40

【 0 0 1 3 】

[式中、R₁、R₂、R_{3a}、R_{4a}は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、CONH₂、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミ

50

ノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシル基 (COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。R₁、R₂、R_{3a}、R_{4a}のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。

【0014】

R^aは水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

【0015】

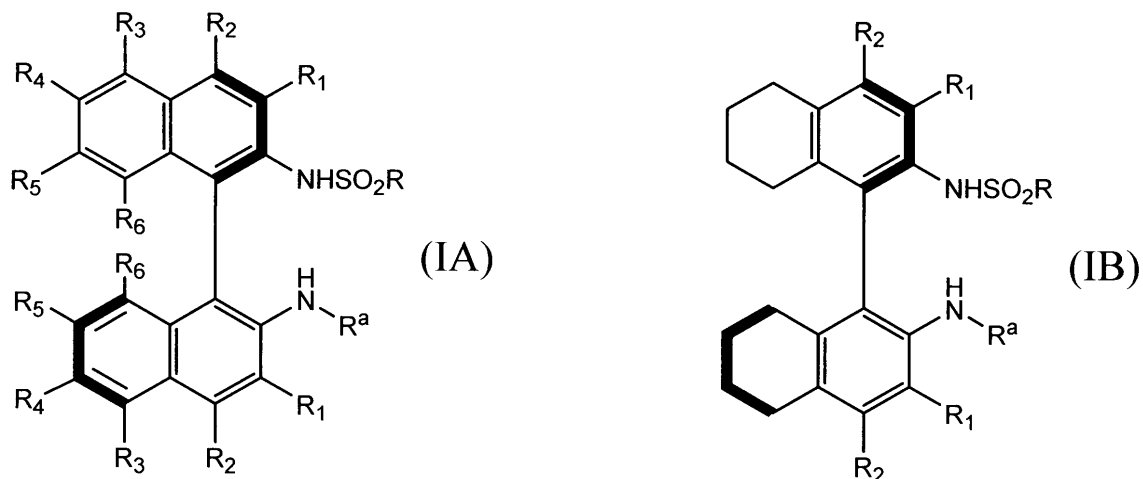
Rは、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表されるピアリール型アルドール反応触媒。

項2. 一般式 (IA) 又は (IB) :

【0016】

【化3】



【0017】

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、CONH₂、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシル基 (COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。

【0018】

R^aは水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

【0019】

Rは、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される項1に記載のピアリール型アルドール反応触媒。

項3. 前記アルドール反応が、分子内のクロスアルドール付加である、項1又は2に記載のアルドール反応触媒。

項4. 脂肪族多価アルデヒド化合物を請求項1~3のいずれかに記載のアルドール反応触媒の存在下に分子内の環化を伴うアルドール反応を行うことを特徴とする、立体選択的環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法。

項5. 分子内アルドール反応により5員環または6員環を生成する、項3に記載の製造

10

20

30

40

50

方法。

【発明の効果】

【0020】

本発明により環状ヒドロキシアルデヒド化合物を立体選択的に合成することが可能となる。

【0021】

陣痛促進剤として使われるジノプロスト（プロスタグランジン F₂）や緑内障治療薬ラタノプロストなどのプロスタグランジン系医薬品、前立腺治療薬オキシメドロン、高悪性腫瘍薬クリドリピンのようなキラルな5員環を部分骨格として持つ医薬品の製造工程を大幅に短縮する可能性がある。

10

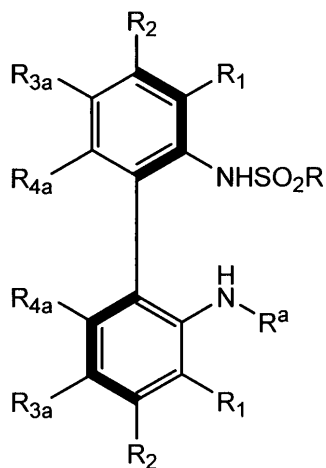
【発明を実施するための形態】

【0022】

1つの好ましい実施形態において、本発明は、一般式(I)：

【0023】

【化4】



(I)

20

【0024】

[式中、R₁、R₂、R_{3a}、R_{4a}は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、CONH₂、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシ基(COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。R₁、R₂、R_{3a}、R_{4a}のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。]

30

【0025】

R^aは水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

40

【0026】

Rは、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

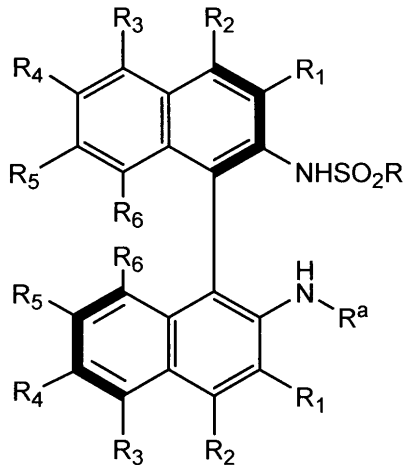
で表されるピアリール型アルドール反応触媒を提供する。

【0027】

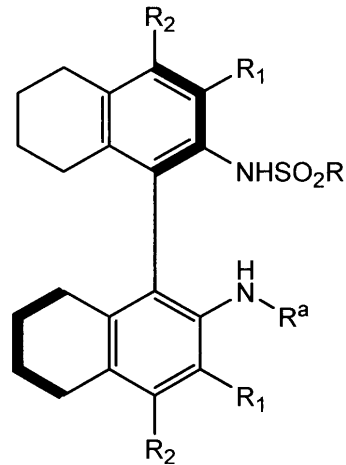
他の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(IA)又は(1B)：

【0028】

【化5】



(IA)



(IB)

10

【0029】

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノ基、アルコキシ基、水酸基、アシルオキシ基、 CONH_2 、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アジド基、カルボキシ基 (COOH)、アルコキシカルボニル基またはアシル基である。 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 のうち隣接するもの同士は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造を形成してもよく、これら環状構造は置換されてもよい。]

20

【0030】

R^a は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基を示す。

【0031】

R は、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、フッ素原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

30

で表されるピアリール型アルドール反応触媒を提供する。

【0032】

置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基の置換基としては、ハロゲン (F 、 Br 、 Cl 、 I)、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、 OH 、 SH 、ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、 COOH 、アルコキシカルボニルなどが挙げられる。置換基の数は、3個以下、好ましくは2個以下、より好ましくは1個もしくは0個である。

【0033】

「飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の環状構造」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンなどの炭化水素系の環状構造、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、フラン、ピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、チアゾール、オキサゾールなどのヘテロ原子を含む環状構造が挙げられ、炭化水素系の環状構造が好ましく例示される。環状構造の置換基としては、ハロゲン (F 、 Br 、 Cl 、 I)、アルキル、アリール、アルコキシ、アミノ、シアノなどが挙げられる。置換基の数は、3個以下、好ましくは2個以下、より好ましくは1個もしくは0個である。

40

【0034】

「アルキル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペ

50

ンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルなどの C_{1-10} アルキル基、好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキル基が挙げられる。

【0035】

「シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル基が挙げられる。

【0036】

「アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3-メチル-3-ブテニルなどの C_{2-10} アルケニル基、好ましくは C_{2-6} アルケニル基、より好ましくは C_{2-4} アルケニル基が挙げられる。

10

【0037】

「アルキニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニルなどの C_{2-10} アルキニル基、好ましくは C_{2-6} アルキニル基、より好ましくは C_{2-4} アルキニル基が挙げられる。

20

【0038】

「アラルキル基」とは、具体的には、ベンジルまたはフェネチルが挙げられる。

【0039】

「モノアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどの C_{1-6} アルキルでモノ置換されたアミノ基が挙げられる。

【0040】

「ジアルキルアミノ基」としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ*n*-プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ*n*-ブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ*tert*-ブチルアミノ、ジ*n*-ペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジヘキシルアミノなどの C_{1-6} アルキルでジ置換されたアミノ基が挙げられる。

30

【0041】

「モノアルキルアミノカルボニル基」としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、*tert*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニルなどの C_{1-6} アルキルでモノ置換されたアミノカルボニル基が挙げられる。

【0042】

「ジアルキルアミノカルボニル基」としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ*n*-プロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジ*n*-ブチルアミノカルボニル、ジイソブチルアミノカルボニル、ジ*tert*-ブチルアミノカルボニル、ジ*n*-ペンチルアミノカルボニル、ジイソペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニルなどの C_{1-6} アルキルでジ置換されたアミノカルボニル基が挙げられる。

40

【0043】

「アシル基」とは、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル又はアリール置換 C_{1-4} アルキルカルボニルを意味する。

【0044】

50

C₁ - 6 アルキルカルボニルの具体例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n - プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n - ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert - ブチルカルボニル、n - ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニルが挙げられる。

【0045】

アリールカルボニルの具体例としては、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、フルオレニルカルボニル、アントリルカルボニル、ピフェニリルカルボニル、テトラヒドロナフチルカルボニル、クロマニルカルボニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルカルボニル、インダニルカルボニル及びフェナントリルカルボニルが挙げられる。

10

【0046】

アリール置換 C₁ - 4 アルキルカルボニルの具体例としては、ベンジルカルボニル、ナフチルメチルカルボニル、フルオレニルメチルカルボニル、アントリルメチルカルボニル、ピフェニリルメチルカルボニル、テトラヒドロナフチルメチルカルボニル、クロマニルメチルカルボニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルメチルカルボニル、インダニルメチルカルボニル及びフェナントリルメチルカルボニル、フェネチルカルボニル、ナフチルエチルカルボニル、フルオレニルエチルカルボニル、アントリルエチルカルボニル、ピフェニリルエチルカルボニル、テトラヒドロナフチルエチルカルボニル、クロマニルエチルカルボニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルエチルカルボニル、インダニルエチルカルボニル及びフェナントリルエチルカルボニルが挙げられる。

20

【0047】

「アシルオキシ基」とは、C₁ - 6 アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ又はアリール置換 C₁ - 4 アルキルカルボニルオキシを意味する。

【0048】

C₁ - 6 アルキルカルボニルオキシの具体例としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n - プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、n - ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ、n - ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシが挙げられる。

30

【0049】

アリールカルボニルオキシの具体例としては、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ、フルオレニルカルボニルオキシ、アントリルカルボニルオキシ、ピフェニリルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルカルボニルオキシ、クロマニルカルボニルオキシ、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルカルボニルオキシ、インダニルカルボニルオキシ及びフェナントリルカルボニルオキシが挙げられる。

【0050】

アリール置換 C₁ - 4 アルキルカルボニルオキシの具体例としては、ベンジルカルボニルオキシ、ナフチルメチルカルボニルオキシ、フルオレニルメチルカルボニルオキシ、アントリルメチルカルボニルオキシ、ピフェニリルメチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルカルボニルオキシ、クロマニルメチルカルボニルオキシ、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルメチルカルボニルオキシ、インダニルメチルカルボニルオキシ及びフェナントリルメチルカルボニルオキシ、フェネチルカルボニルオキシ、ナフチルエチルカルボニルオキシ、フルオレニルエチルカルボニルオキシ、アントリルエチルカルボニルオキシ、ピフェニリルエチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルカルボニルオキシ、クロマニルエチルカルボニルオキシ、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキサナフタレニルエチルカルボニルオキシ、インダニルエチルカルボニルオキシ及びフェナントリルエチルカルボニルオキシが挙げられる。

40

【0051】

「アルカノイルアミノ基」とは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、

50

n - プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、n - ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、tert - ブチルカルボニルアミノ、n - ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ、ヘキシルカルボニルアミノが挙げられる。

【0052】

「アリール基」とは、5又は6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の基を意味し、具体例としては、フェニル、トルイル、キシリル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ピフェニリル、テトラヒドロナフチル、クロマニル、2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ジオキサナフタレニル、インダニル及びフェナントリルが挙げられる。

【0053】

アルコキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ及びヘキシルオキシなどのC₁ - 6アルコキシ基が挙げられる。

【0054】

アルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル及びヘキシルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのC₁ - 6アルコキシカルボニル基が挙げられる。

【0055】

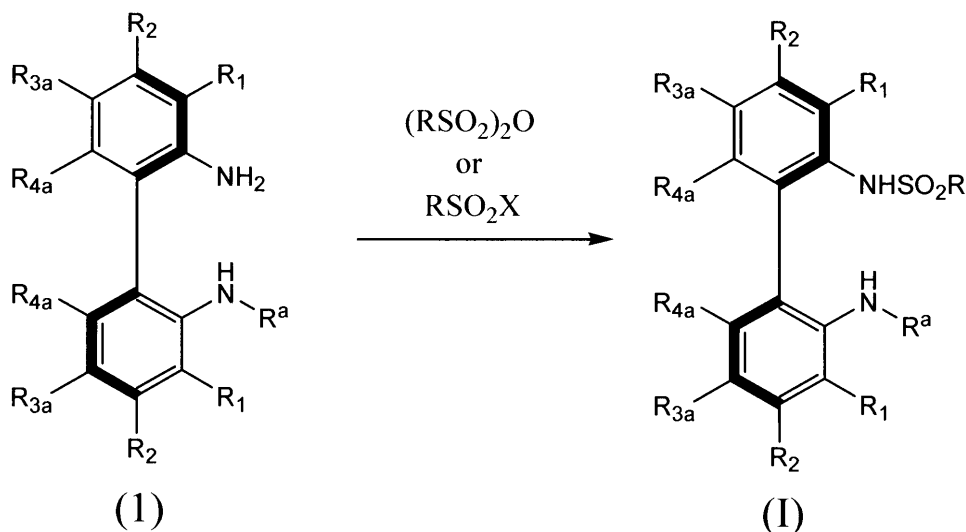
本明細書において、一般式(1)は、太線で示す環構造の部分に結合したR₁、NH S O₂ R、R_{3a}及びR_{4a}が紙面に対して手前にある立体異性体を；一般式(IA)は、太線で示す環構造の部分に結合したR₁、NH S O₂ R、R₄及びR₅が紙面に対して手前にある立体異性体を；一般式(1B)は、太線で示す環構造の部分に結合したR₁及びNH S O₂ Rが紙面に対して手前にある立体異性体をそれぞれ表す。

【0056】

本発明のアルドール反応触媒は一部公知の化合物であり、新規化合物は例えば以下のスキームに従い製造することができる。

【0057】

【化6】



【0058】

(式中、R、R^a、R₁、R₂、R_{3a}、R_{4a}は、前記に定義される通りである。)

化合物(1)は公知であるか、R^aがHである公知化合物とR^a-X(Xは、Cl、BrまたはI)とを反応させることにより容易に合成することができる。

【0059】

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物は、溶媒の存在下あるいは非存在下に化合物 (1) 1 モルに対し (R SO_2)₂ O、あるいは $\text{R SO}_2 \text{X}$ (X は、Cl、Br または I) を 0 . 9 ~ 1 . 5 モル程度反応させることにより、容易に得ることができる。反応温度は室温から溶媒の沸点であり、反応時間は 30 分 ~ 24 時間程度である。R^a = H である化合物 (1) を用いた場合でも、式 (I) の化合物を選択的に得ることができ、必要であればカラムクロマトグラフィー、溶媒抽出、再結晶などにより精製することができる。

【 0060 】

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、酢酸エチルなどのエステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) などのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンなどが挙げられ、これらを 1 種かまた 2 種以上を組み合わせ使用することができる。

10

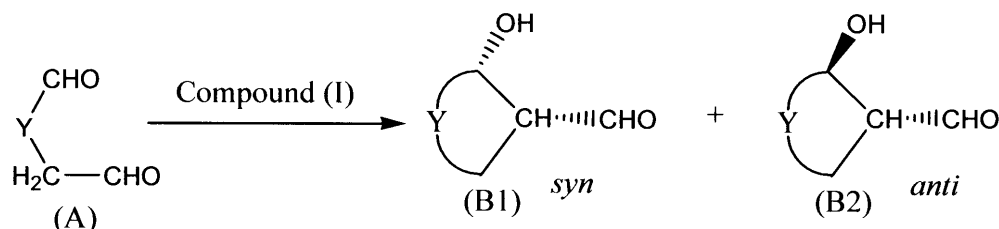
【 0061 】

上記触媒及び溶媒の存在下で脂肪族多価アルデヒド化合物 (例えば、1, 6 - ヘキサンジアルなどジアルデヒド化合物) の分子内環化アルドール反応を行うことで、環状ヒドロキシアルデヒド化合物を得ることができる。従って、本発明は、上記触媒及び溶媒の存在下で脂肪族多価アルデヒド化合物 (例えば、ジアルデヒド化合物) の分子内環化アルドール反応を行うことを特徴とする、環状ヒドロキシアルデヒド化合物の製造方法をも提供する。このアルドール反応のスキームを以下に示すことができる。

20

【 0062 】

【 化 7 】



【 0063 】

30

(式中、Y は 2 価の連結基を示す。)

脂肪族多価アルデヒド化合物は、上記式 (A) で表される。上記では脂肪族多価アルデヒド化合物としてジアルデヒド化合物 (A) を例示しているが、アルデヒド基は 3 個以上有していてもよい。環化反応は 5 員環又は 6 員環を形成するように Y 基が選択され、好ましくは 5 員環を形成するように Y 基が選択される。

【 0064 】

脂肪族多価アルデヒド化合物は、公知の合成手法により、製造することができる。

【 0065 】

触媒は脂肪族多価アルデヒド化合物 1 モルに対し、0 . 01 ~ 0 . 2 モル程度使用すればよい。

40

【 0066 】

溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、酢酸エチルなどのエステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンなどの有機溶媒が挙げられ、これらを 1 種かまた 2 種以上を組み合わせ使用することができる。必要に応じて、水と混和できる有機溶媒に、1 ~ 20 v / v % 程度、好ましくは 5 ~ 15 v / v % 程度の水を添加した、有機溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。

【 0067 】

50

反応温度は特に限定されないが、溶媒の凝固点から溶媒の沸点の間、例えば室温から溶媒の沸点である。反応時間は特に限定されないが、15分～300時間程度、例えば30分～24時間程度である。

【0068】

Y基は2つのアルデヒド基を連結する鎖部分が4原子又は5原子であり、鎖部分は炭素原子のみからなるかO、S、Nからなる群から選ばれるヘテロ原子、アミド基を1個又は2個有している。

【0069】

Yは、具体的には、 $-(CZ_2)_3-$ 、 $-(CZ_2)_4-$ 、 $-CZ_2OCZ_2-$ 、 $-CZ_2CZ_2OCZ_2-$ 、 $-CZ_2OCZ_2CZ_2-$ 、 $-CZ_2SCZ_2-$ 、 $-CZ_2CZ_2SCZ_2-$ 、 $-CZ_2SCZ_2CZ_2-$ 、 $-CONHCZ_2-$ 、 $-CONHCZ_2CZ_2-$ 、 $-CZ_2CONH-$ 、 $-CZ_2CONHCZ_2-$ 、 $-CZ_2CZ_2CONH-$ 、 $-CZ_2NHCO-$ 、 $-CZ_2NHCO CZ_2-$ 、 $-CZ_2CZ_2NHCO-$ 、 $-CZ_2COCZ_2-$ 、 $-CZ_2CZ_2COCZ_2-$ 、 $-CZ_2COCZ_2CZ_2-$ 、 $-CZ_2-NR^1-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-NR^1-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR^1-CH_2CH_2-$ などが挙げられ、 R^1 はアルキル基、アリール基、アラルキル基又は保護基（ベンジル、トシル（p-トルエンスルホニル（Ts））、メシル（Ms）、アセチル、ベンゾイル、アリルオキシカルボニル（Alloc）などのアシル；Boc（tert-ブトキシカルボニル）、Cbz（ベンジルオキシカルボニル）、Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）などのウレタン型保護基など）を示し、Zは水素原子、メチル、エチル、OH、CN、NO₂、F、メトキシ、エトキシ、カルバモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、COOH、アルコキシカルボニルなどを示す。

10

20

【0070】

本発明のアルドール反応により、環状ヒドロキシアルデヒド化合物(B1)及び(B2)が生成物として得られる。生成物(B1)、(B2)は、さらに加熱、酸処理などを行うことにより脱水して、 α,β -不飽和アルデヒドに変換することができる。生成物は、カラムクロマトグラフィーなどにより分離精製できる。本発明のアルドール反応は、anti型の生成物が多く生成し、anti/syn比は触媒の構造、反応溶媒などにより影響される。従って、本発明のアルドール反応により、立体選択的に環状ヒドロキシアルデヒド化合物を製造することができる。

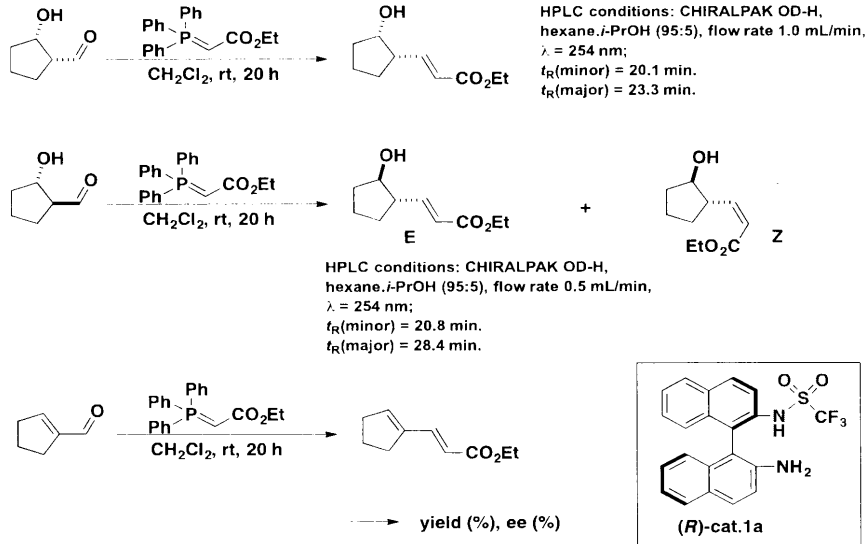
30

【0071】

本発明の好ましい実施形態である分子内不斉アルドール反応（Stereoselective intramolecular cross-aldol reaction）、分子内不斉クロスアルドール反応の具体例（分子内不斉アルドール反応による不斉非対称化（Asymmetric desymmetrization by stereoselective intramolecular cross-aldol reaction））を以下に示す。

【0072】

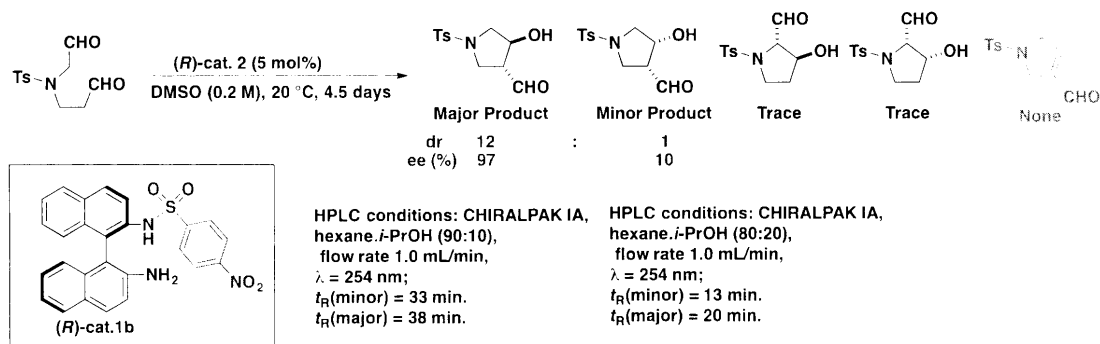
【化 8】



10

【 0 0 7 3 】

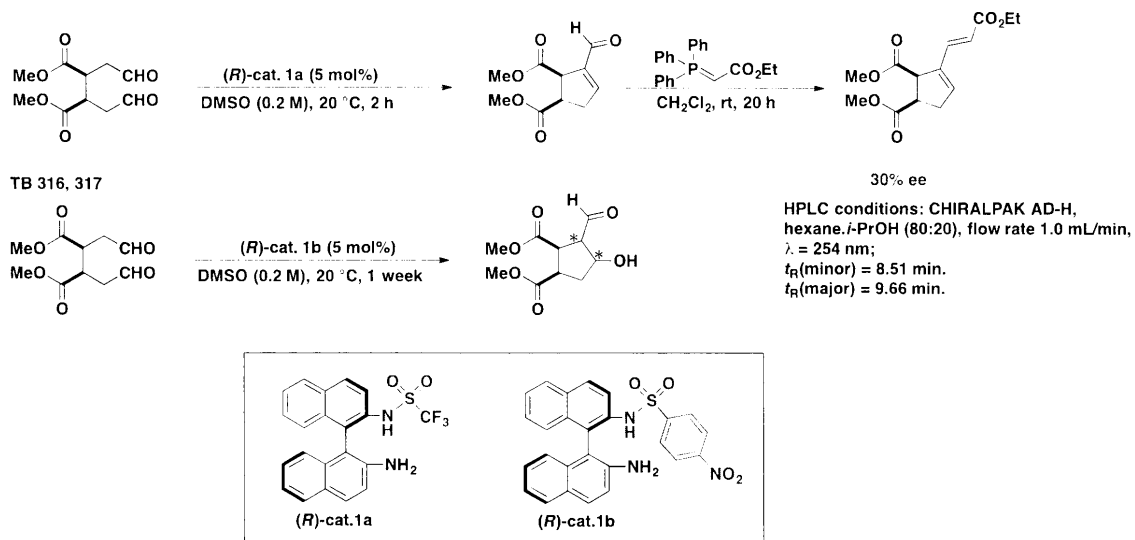
【化 9】

Stereoselective intramolecular cross-aldol reaction

30

【 0 0 7 4 】

【化 1 0】

Asymmetric desymmetrization by stereoselective intramolecular cross-aldol reaction

40

【 0 0 7 5 】

50

上記の分子内不斉アルドール反応、分子内不斉クロスアルドール反応は単なる例示であり、本発明の触媒及び種々の脂肪族多価アルデヒド化合物を使用することで、多様な環状ヒドロキシアルデヒド化合物、あるいはそれをさらに脱水させた環状、不飽和アルデヒド化合物を容易に得ることができる。

【実施例】

【0076】

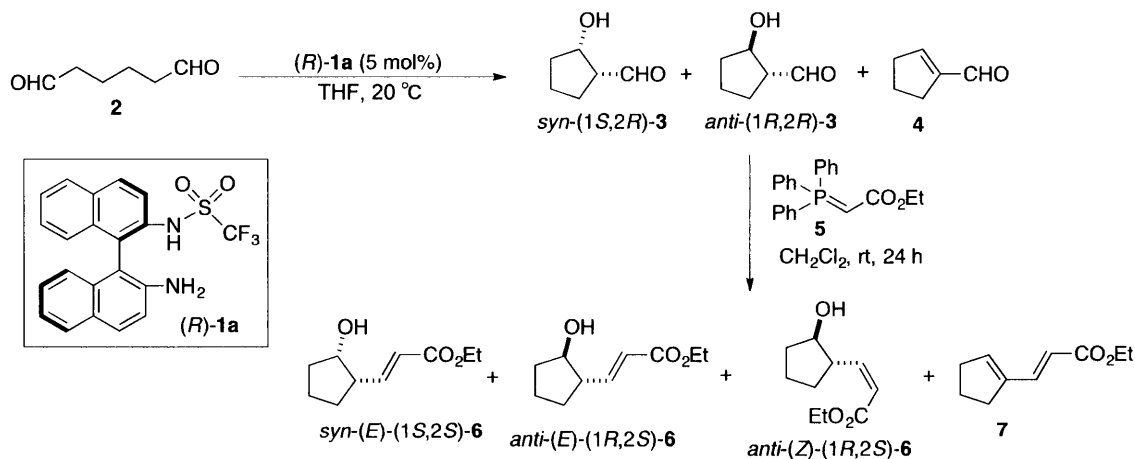
以下に実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。ただし、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1：環状アルドール反応生成物6、7の合成

【0077】

10

【化11】



20

【0078】

化合物2 (42.8 mg, 0.375 mmol) の THF 溶液 (500 μ L) に、触媒 (R)-1a (7.8 mg, 0.0187 mmol) を加え、20 $^{\circ}$ C で 30 時間攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、化合物5 (327 mg, 0.94 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Hexane : AcOEt = 5 : 1-3 : 1) で精製し、化合物 syn-(E)-(S,S)-6、anti-(E)-(R,S)-6、anti-(Z)-(R,S)-6、7 の混合物を得た。この混合物について、ジベンジルエーテルを内部標準として ^1H NMR でそれぞれの収率を求めた。この syn-(S,S)-6 の収率 (5%) を syn-(S,R)-3 の、anti-(E)-(R,S)-6 と anti-(Z)-(R,S)-6 の合計の収率 (74%) を anti-(R,R)-3 の、7 の収率 (19%) を 4 の収率とした。また、syn-(S,R)-3 (12% ee) および anti-(R,R)-3 (97% ee) の光学純度は、syn-(S,S)-6 および anti-(E)-(R,S)-6 のキラルカラムを用いる HPLC 分析を行い決定した。

30

【0079】

なお、触媒 (R)-1a は、文献 (Taran, F.; Gauchet, C.; Mohar, B.; Meunier, S.; Val leix, A.; Renard, P. Y.; Creminon, C.; Grassi, J.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 124.) に記載の化合物であるが、その物性は報告されていない。そこで、製造法1にその合成法、スペクトルデータを示した。

40

【0080】

化合物 syn-(E)-(1S,2S)-6

[^1H]_D²² -25.00 (c 0.2, CHCl_3 , 92% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.57-2.01 (m, 6H), 2.49-2.65 (m, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 5.90 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2 Hz, 15.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 166.9, 148.7, 123.0, 76.1, 60.7, 49.0, 35.0, 28.3, 22.4, 14.6. IR (CHCl_3) 3612, 3017, 2967, 2875, 1709, 1652 cm^{-1} . MS (FAB) m/z 184 (M+)⁺. HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M+)⁺ 184.1099, found 184.1098.

50

HPLC conditions: Chiralcel OD-H (0.46 x 25 cm), hexane-*i*-PrOH (95 : 5), 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 20.1 min (1R,2R), 23.3 min (1S,2S).

【 0 0 8 1 】

化合物 anti-(E)-(1R,2S)-6

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.42-2.10 (m, 6H), 2.44-2.58 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.3 Hz, 15.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 144.2, 133.3, 130.1, 127.9, 73.2, 63.0, 54.8, 48.8, 48.6, 21.9. IR (CHCl_3) 3612, 3008, 2966, 2908, 2875, 1767, 1709, 1652 cm^{-1} . MS (FAB) m/z 184 (M+) $^+$. HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M+) $^+$ 184.1099, found 184.1101.

10

HPLC conditions: Chiralcel OD-H (0.46 x 25 cm), hexane-*i*-PrOH (95 : 5), 0.5 mL/min, 254 nm, t_R = 20.8 min (1S,2R), 28.4 min (1R,2S).

【 0 0 8 2 】

化合物 anti-(Z)-(1R,2S)-6

[] 2_2 +7.99 (c 0.6, CHCl_3 98% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33-2.12 (m, 6H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 4.10-4.27 (m, 2H), 5.87 (dd, J = 0.92 Hz, 11.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 9.2 Hz, 11.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 167.6, 152.9, 120.8, 80.1, 60.5, 48.4, 34.8, 31.8, 22.6, 14.3. IR (CHCl_3) 2962, 1703, 1229, 1199 cm^{-1} . MS (FAB) m/z 184 (M+) $^+$. HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M+) $^+$ 184.1099, found 184.1101.

20

【 0 0 8 3 】

化合物 7

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.37-2.56 (m, 4H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.10-6.21 (m, 1H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 167.8, 141.8, 141.2, 140.7, 118.5, 60.5, 33.8, 31.1, 23.4, 14.6. IR (CHCl_3) 2982, 2960, 1701, 1630, 1308, 1276, 1232, 1176, 1039 cm^{-1} . MS (FAB) m/z 167 (M+H) $^+$. HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 167.1072, found 167.1067.

【 0 0 8 4 】

実施例 1 b : 実施例 1 の変法

30

化合物 2 の溶媒として水を 10v/v(%) 添加した THF を用い、触媒添加後の反応時間を 12 時間とする以外は、実施例 1 に準じて、化合物 syn-(E)-(S,S)-6、anti-(E)-(R,S)-6、anti-(Z)-(R,S)-6、7 の混合物を得た。

【 0 0 8 5 】

実施例 1 に準じて、収率及び光学純度を求めた。

収率 : syn-(S,R)-3 (5%)、anti-(R,R)-3 (61%)、4 (14%)

光学純度 : syn-(S,R)-3 (54% ee)、anti-(R,R)-3 (98% ee)

【 0 0 8 6 】

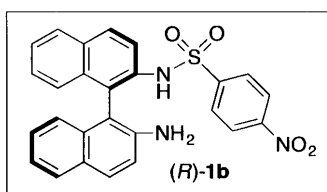
実施例 1 c : 実施例 1 の変法

化合物 2 の溶媒として DMSO を、触媒として (R)-1b (8.8 mg, 0.0187 mmol) を用い、触媒添加後の反応時間を 192 時間とする以外は、実施例 1 に準じて、化合物 syn-(E)-(S,S)-6、anti-(E)-(R,S)-6、anti-(Z)-(R,S)-6、7 の混合物を得た。

40

【 0 0 8 7 】

【 化 1 2 】



50

【 0 0 8 8 】

製造法 2 に触媒 (R)-1b の合成法、スペクトルデータを示した。

【 0 0 8 9 】

実施例 1 に準じて、収率及び光学純度を求めた。

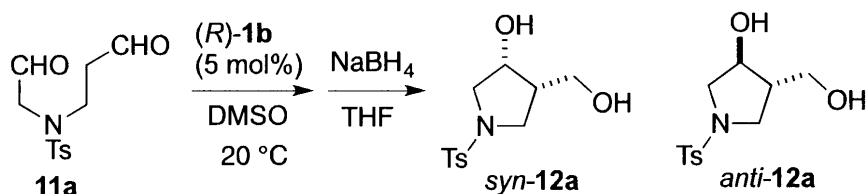
収率：syn-(S,R)-3 (5%)、anti-(R,R)-3 (80%)、4 (9%)

光学純度：syn-(S,R)-3 (29% ee)、anti-(R,R)-3 (87% ee)

実施例 2 a：環状クロスアルドール反応生成物 12 合成

【 0 0 9 0 】

【 化 1 3 】



10

【 0 0 9 1 】

化合物 11a (化合物 8) (28 mg, 0.10 mmol) の DMSO 溶液 (500 μ L) に、触媒 (R)-1b (2.1 mg, 0.0052 mmol) を加え、20 で 72 時間撹拌した。反応液を THF (5 mL) で希釈し、NaBH₄ (12 mg, 0.31 mmol) を加え、室温で 24 時間撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH, 8:1) で精製し、化合物 syn-12a、anti-12a を含むフラクションを得た。このフラクションについて、ジベンジルエーテルを内部標準として ¹H NMR でそれぞれの収率を求めた。光学純度は、実施例 1 に準じて求めた。

20

【 0 0 9 2 】

生成比：syn-12a : anti-12a = 1 : 12

光学純度：anti-12a (89% ee)

【 0 0 9 3 】

化合物 anti-(3S,4S)-12a

[α]_D²² -10.9 (c 1.3, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.19-2.27 (m, 1 H), 2.44 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.41-3.64 (m, 4H), 4.16 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 143.9, 133.2, 129.9, 127.7, 73.0, 62.8, 54.5, 48.5, 48.4, 21.7. IR (CHCl₃) 3672, 3615, 3563, 3026, 1598, 1555, 1539 cm⁻¹. MS (FAB) m/z 272 (M+H)⁺. HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₂H₁₇N₁O₄S₁(M+H)⁺ 272.0957, found 272.0969.

30

HPLC conditions: Chiralpak IA (0.46 x 25 cm), hexane-i-PrOH (80 : 20), 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 11.8 min (3S,4S), 16.4 min (3R,4R).

【 0 0 9 4 】

化合物 syn-12a

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.21-2.35 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.23 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.76 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 143.7, 133.6, 130.0, 127.7, 72.4, 60.4, 56.5, 47.5, 44.6, 21.7. MS (FAB) m/z 272 (M+H)⁺. HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₂H₁₇N₁O₄S₁(M+H)⁺ 272.0957, found 272.0955.

40

【 0 0 9 5 】

実施例 2 b：実施例 2 a の変法

化合物 11a の溶媒として DMF 又は THF を用いる以外は、実施例 2 a に準じて、化合物 syn-12a 及び anti-12a を含む混合物を得た。

【 0 0 9 6 】

50

それぞれの場合について、実施例 2 a に準じて、化合物 anti-12a の生成比及び光学純度を求めた。

< 溶媒 : DMF >

生成比 : syn-12a : anti-12a = 1 : 18

光学純度 : anti-12a (89% ee)

< 溶媒 : THF >

生成比 : syn-12a : anti-12a = 1 : 4.5

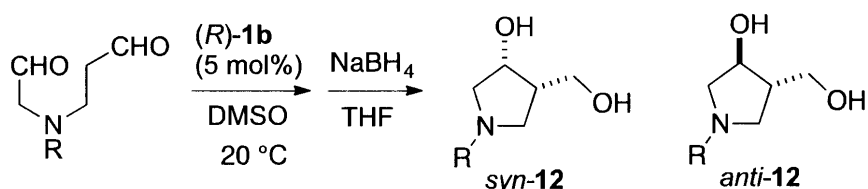
光学純度 : anti-12a (82% ee)

【 0 0 9 7 】

実施例 2 c : 実施例 2 a の変法

【 0 0 9 8 】

【 化 1 4 】



11a: R = Ts

11b: R = Alloc

11c: R = Boc

11d: R = Cbz

10

20

【 0 0 9 9 】

開始物質 (脂肪族多価アルデヒド化合物) 及び反応時間を下記表のとおりとする以外は、実施例 2 a に準じて、生成物を得た。得られた生成物について、実施例 1 及び実施例 2 a に準じて、生成物の収量及び光学純度を求めた。結果を下記表に併せて示す。

【 0 1 0 0 】

【 表 1 】

11	R	反応時間 <i>t</i> [h]	収量 [%]	光学純度 ee [%]
11a	Ts	192	75	89
11b	Alloc	96	75	90
11c	Boc	68	95	90
11d	Cbz	73	85	90

30

【 0 1 0 1 】

化合物 anti-(3S,4S)-12b

$[\alpha]_D^{22} = -21.06$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 2.19-2.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 4.8$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 4.8$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.41-.364 (m, 4H), 4.16 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) 154.9, 133.1, 117.5, 73.7, 72.7, 66.0, 63.4, 63.2, 52.9, 52.5, 48.2, 47.5, 46.5, 46.3, 29.6. IR (CHCl_3) 1689, 1215, 766, 721 cm^{-1} . MS (FAB) m/z (rel intensity) 202 (M+H)⁺.

40

【 0 1 0 2 】

化合物 anti-(3S,4S)-12c

スペクトルデータは、次の文献に記載されている : K. Clinch, G. B. Evans, G. W. J. Fleet, R. H. Furneaux, S. W. Johnson, D. H. Lenz, S. P. H. Mee, P. R. Rands, V. L. Schramm, E. A. Taylor, Ringis, P. C. Tyler, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1131-1139.

【 0 1 0 3 】

化合物 anti-(3S,4S)-12d

50

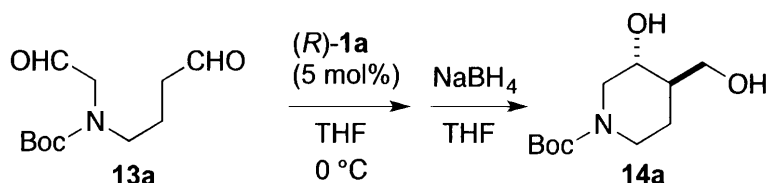
スペクトルデータは、次の文献に記載されている：Y. Asahina, M. Takei, T. Kimura, Y. Fukuda, J. Med. Chem. 2008, 51, 3238-3249.

【0104】

実施例3a：環状クロスアルドール反応生成物14aの合成

【0105】

【化15】



10

【0106】

化合物13a (23 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (500 μ L) に、触媒 (R)-1a (2.1 mg, 0.0050 mmol) を加え、0 で 36 時間撹拌した。反応液を THF (5 mL) で希釈し、NaBH₄ (11 mg, 0.30 mmol) を加え、室温で 24 時間撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。室温で 24 時間撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH, 8:1) で精製し、化合物 14a を含むフラクションを得た。このフラクションについて、1,3-ジニトロベンゼンを内部標準として ¹H NMR でそれぞれの収率を求めた。

20

【0107】

化合物14aの光学純度は、N-Boc 基をN-Bn 基に付け替えた後、第一級水酸基を p-ニトロベンゾイル化した誘導体について実施例1に準じて、HPLC 分析により求めた。

HPLC conditions: Chiralpak IA (0.46 x 25 cm), hexane-*i*-PrOH (80 : 20), 1.0 mL/min, 254 nm, *t_R* = 13.8 min (3R,4R), 17.1 min (3S,4S).

収率：14a (96%)

光学純度：14a (89% ee)

30

【0108】

化合物(3R,4R)-14a

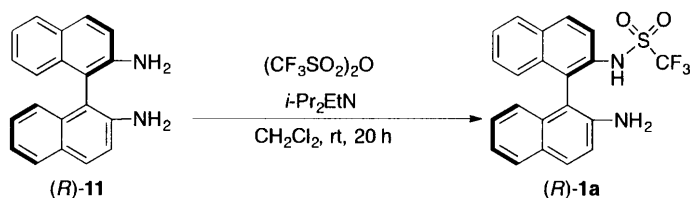
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 1.09-1.18 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H), 2.39-3.10 (m, 2H), 3.48-3.85 (m, 3H), 3.89-4.31 (br, 2H).

【0109】

製造例1：触媒の製造

【0110】

【化16】



40

【0111】

化合物 (R)-11 (300 mg, 1.06 mmol) にアルゴン雰囲気下 CH₂Cl₂ (5 mL)、*i*-Pr₂EtN (0.22 mL, 1.27 mmol) を加えた。-78 で (CF₃SO₂)₂O (0.21 mL, 1.27 mmol) をゆっくり加え、室温まで昇温し、20 時間撹拌した。反応液に水と AcOEt を加え、3 回抽出した。有機層を飽和重曹水 (25 mL) と飽和食塩水 (30 mL) でそれぞれ 1 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ別した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 5 : 1-4 : 1) で精製し、化合物 (R)-1a (3

50

42 mg, 78%)を得た。

【 0 1 1 2 】

[]_D²² = -43.0 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.69 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 142.6, 133.4, 132.6, 132.3, 131.7, 131.3, 130.3, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 126.5, 126.2, 124.5, 123.4, 123.2, 120.1, 119.5 (q, J_{C-F} = 214.5 Hz), 118.2. IR (KBr) 3563, 3408, 3331, 1622, 1422, 1219, 1145, 988, 820, 754, 592 cm⁻¹. MS (FAB) m/z (rel intensity) 416 (M+)⁺. HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₁H₁₆F₃N₂O₂S₁N (M+)⁺ 416.0806, found 416.0803.

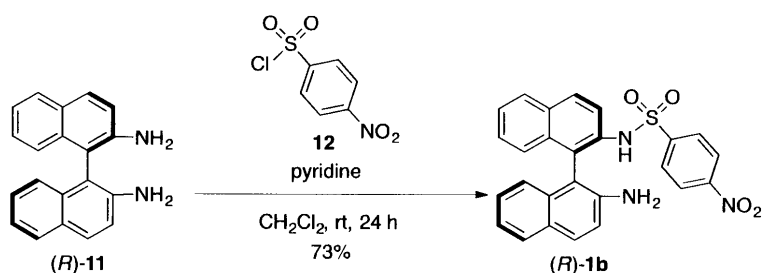
10

【 0 1 1 3 】

製造例 2 : 触媒の製造

【 0 1 1 4 】

【 化 1 7 】



20

【 0 1 1 5 】

化合物 (R)-11 (200 mg, 0.70 mmol) にアルゴン雰囲気下 CH₂Cl₂ (8 mL)、pyridine (0.68 mL, 8.4 mmol) を加えた。0 で化合物 12 (203 mg, 0.91 mmol) を加え、室温まで昇温し、24 時間撹拌した。反応液に 5% (v/v) 塩酸水溶液 (25 mL) を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を 5% (v/v) 塩酸水溶液 (25 mL) と飽和食塩水 (30 mL) でそれぞれ 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤をろ別した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 5 : 1-4 : 1) で精製し、化合物 (R)-1b (241 mg, 73%) を得た。

30

【 0 1 1 6 】

[]_D²² = -70.3 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.65 (s, 2H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71-6.81 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 149.6, 144.8, 141.8, 133.4, 132.8, 132.2, 132.2, 130.8, 130.1, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.5, 126.3, 125.1, 123.8, 123.2, 122.8, 118.1, 111.4. IR (CHCl₃) 3451, 3364, 3318, 3031, 1619, 1532, 1510, 1468, 1433, 1350, 1316 cm⁻¹. MS (FAB) m/z 469 (M+)⁺. HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₆H₁₉N₃O₄S₁ (M+)⁺ 469.1096, found 469.1094.

40

【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 1 7 】

医薬品や有機材料などファインケミカルの開発において、光学活性体を精密に作り分ける不斉合成の重要性は極めて大きい。軸性不斉化合物は、この不斉合成を実現する有効な不斉源として活用されてきた。他方、アミノ酸やアミノアルコール類も、重要な不斉源として大きなカテゴリーを占めている。

【 0 1 1 8 】

これら双方の特徴をハイブリッドした本発明の軸性不斉アミノ酸およびアルドール反応触媒は、高い市場価値を持つ。

50

【 0 1 1 9 】

本発明で得られるアルドール反応生成物は、キラルビルディングブロックとして医薬中間体や光学活性材料等に活用できる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/066205
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B01J31/02(2006.01)i, C07C45/65(2006.01)i, C07C47/36(2006.01)i, C07B53/00 (2006.01)n, C07C311/09(2006.01)n, C07C311/21(2006.01)n, C07D207/48 (2006.01)n, C07D211/22(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) B01J31/02, C07C45/65, C07C47/36, C07B53/00, C07C311/09, C07C311/21, C07D207/48, C07D211/22 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 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus (JDreamIII), JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	T.FURUTA et al., Synthesis of Axially Chiral Amino Acid Derivatives via the Selective Monoesterification of 1,1'-Biaryl-2,2'-dicarboxylic Acids, Synthesis, 2013.05.17, Vol. 45, No.10, p.1312-1318	1-5
A	Taichi KANO et al., syn-Selective and Enantioselective Direct Cross-Aldol Reactions between Aldehydes Catalyzed by an Axially Chiral Amino Sulfonamide, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, Vol. 46, No.10, p.1738-1740	1-5
<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 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 06 August, 2014 (06.08.14)		Date of mailing of the international search report 19 August, 2014 (19.08.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/066205

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Taichi KANO et al., A Designer Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Efficient Organocatalyst for Direct Asymmetric anti-Selective Mannich Reactions and syn-Selective Cross-Aldol Reactions, Chem. Eur. J., 2009, Vol.15, No.27, p.6678-6687	1-5
A	WO 2010/047318 A1 (Kyoto University), 29 April 2010 (29.04.2010), claim 2; paragraphs [0003], [0068] & US 2011/0251393 A1 & EP 2357177 A1	1-5
P,X	Tomoaki BABA et al., "Jikusei Fusei Aniline-gata Amino San Rumentai ni yoru Goinkan Kanka Bunshi-nai Fusei Aldol Hanno no Kaihatsu", The Japanese Society for Process Chemistry Summer Symposium Koen Yoshishu, 21 June 2013 (21.06.2013), vol.2013, pages 214 to 215	1-5
P,X	Tomoaki BABA et al., "Aniline Amino-ki o Motsu San -Enki-gata Jikusei Fusei Shokubai ni yoru Bunshi-nai Kosa Aldol Hanno no Kaihatsu", Abstracts of Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, 12 May 2014 (12.05.2014) (received date), vol.134, p.ROMBUNNO.28V-AM02S	1-5
P,X	Tomoaki BABA et al., "Aniline Amino-ki o Motsu San -Enki-gata Jikusei Fusei Shokubai ni yoru Bunshi-nai Kosa Aldol Hanno no Kaihatsu", Abstracts of Symposium on Medicinal Chemistry, 01 November 2013 (01.11.2013), vol.31, page 141	1-5

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 6 6 2 0 5	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. B01J31/02(2006.01)i, C07C45/65(2006.01)i, C07C47/36(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07C311/09(2006.01)n, C07C311/21(2006.01)n, C07D207/48(2006.01)n, C07D211/22(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. B01J31/02, C07C45/65, C07C47/36, C07B53/00, C07C311/09, C07C311/21, C07D207/48, C07D211/22			
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 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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(JDreamIII), JST7580(JDreamIII)			
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 請求項の番号	
A	T.FURUTA et al., Synthesis of Axially Chiral Amino Acid Derivatives via the Selective Monoesterification of 1,1'-Biaryl-2,2'-dicarboxylic Acids, Synthesis, 2013.05.17, Vol.45, No.10, p.1312-1318	1-5	
A	Taichi KANO et al., syn-Selective and Enantioselective Direct Cross-Aldol Reactions between Aldehydes Catalyzed by an Axially Chiral Amino Sulfonamide, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, Vol. 46, No. 10, p.1738-1740	1-5	
<input checked="" 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 06.08.2014		国際調査報告の発送日 19.08.2014	
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) 磯部 香	4G 3637
		電話番号 03-3581-1101 内線 3416	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2014/066205
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 請求項の番号
A	Taichi KANO et al., A Designer Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Efficient Organocatalyst for Direct Asymmetric anti-Selective Mannich Reactions and syn-Selective Cross-Aldol Reactions, Chem. Eur. J., 2009, Vol.15, No.27, p.6678-6687	1-5
A	WO 2010/047318 A1 (国立大学法人京都大学) 2010.04.29, 請求項2、[0003]、[0068] & US 2011/0251393 A1 & EP 2357177 A1	1-5
P, X	馬場智明他, 軸性不斉アニリン型アミノ酸類縁体による五員環環化分子内不斉アルドール反応の開発, 日本プロセス化学会サマーシンポジウム講演要旨集, 2013.06.21, Vol.2013, p.214-215	1-5
P, X	馬場智明他, アニリンアミノ基を持つ酸-塩基型軸性不斉触媒による分子内交差アルドール反応の開発, 日本薬学会年会要旨集, 2014.05.12 (受入日), Vol.134, p.ROMBUNNO.28V-AM02S	1-5
P, X	馬場智明他, アニリンアミノ基を持つ酸-塩基型軸性不斉触媒による分子内交差アルドール反応の開発, メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 2013.11.01, Vol.31, p.141	1-5

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 C 311/21	(2006.01)	C 0 7 C	311/21	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0
C 0 7 D 207/48	(2006.01)	C 0 7 D	207/48	
C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D	211/22	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC09 DD01 EE24 FF04 FF12
 4C069 AA23 BC18 CC03 CC25
 4G169 AA06 BE16A BE16B BE20A BE20B BE22A BE22B BE33A BE34B BE37A
 BE37B CB25 CB57 CB65 DA02
 4H006 AA02 AA03 AB40 AC21 AC28 AC41 AC81 BA51 BA52 BA81
 4H039 CA40 CA42 CF30

(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。