

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5560464号
(P5560464)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014.7.30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014.6.20)

(51) Int. Cl.		F I	
B01J 31/28	(2006.01)	B01J 31/28	Z
C07C 45/62	(2006.01)	C07C 45/62	
C07C 47/21	(2006.01)	C07C 47/21	
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00	300
C07B 53/00	(2006.01)	C07B 53/00	B

請求項の数 5 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2010-265555 (P2010-265555)	(73) 特許権者	000169466 高砂香料工業株式会社 東京都大田区蒲田五丁目37番1号
(22) 出願日	平成22年11月29日(2010.11.29)	(74) 代理人	100105474 弁理士 本多 弘徳
(65) 公開番号	特開2012-115726 (P2012-115726A)	(74) 代理人	100108589 弁理士 市川 利光
(43) 公開日	平成24年6月21日(2012.6.21)	(72) 発明者	山田 伸也 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社研究開発本部内
審査請求日	平成25年10月8日(2013.10.8)	(72) 発明者	前田 裕徳 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社研究開発本部内

最終頁に続く

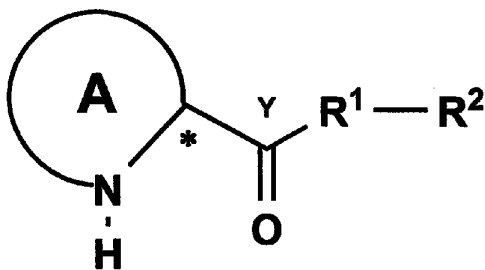
(54) 【発明の名称】 不斉水素化触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

周期表における第8～10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属の粉末又は第8～10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属が担体に担持された金属担持物と、下記一般式(1)

【化1】



(式(1)中、環Aは3～7員環で、置換基を有してもよく、炭素、窒素、硫黄、酸素、及び燐からなる群より選ばれる少なくとも一種の原子を含む。環Aは縮環構造となってもよい。R¹は、Y位置のカルボニル基とペプチド結合により結合しているアミノ酸残基または2～30のアミノ酸からなるペプチド残基を表す。R²は、R¹のC末端のカルボニル基と結合するアミノ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基またはポリマー鎖を表す。*は不斉炭素原子を表す。)

で表される光学活性ペプチド化合物と、酸とを含む、 α,β -不飽和カルボニル化合物の不斉水素化用触媒。

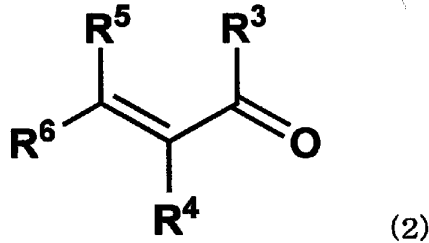
【請求項 2】

前記金属がニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム及び白金からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の不斉水素化用触媒。

【請求項 3】

下記一般式 (2)

【化 2】

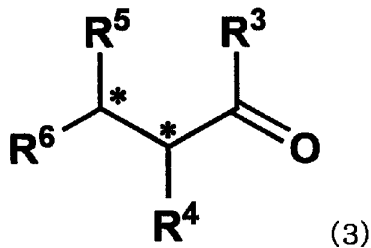


10

(式(2)中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい芳香族複素環基、置換基を有してもよい脂肪族複素環基、置換基を有してもよいアシル基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。また、 R^3 と R^4 、 R^3 と R^5 、 R^3 と R^6 、 R^4 と R^6 、又は R^5 と R^6 とで環を形成してもよい。ただし、 R^3 と R^4 、又は R^3 と R^5 とが環を形成していない場合、 R^4 が水素原子でないときは R^5 及び R^6 は互いに同じであっても異なってもよく、 R^4 が水素原子のときは R^5 及び R^6 は水素原子以外であり互いに異なる。) 20

で表される α,β -不飽和カルボニル化合物を、請求項 1 又は請求項 2 に記載の不斉水素化用触媒を用いて不斉水素化する工程を含む、下記一般式 (3)

【化 3】



30

(式(3)中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、式(2)の定義と同じである。2つの*は、少なくとも一方が不斉炭素原子を表す。)

で表される光学活性カルボニル化合物の製造方法。

40

【請求項 4】

α,β -不飽和カルボニル化合物が、ゲラニアル、ネラル又はシトラールである、請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

α,β -不飽和カルボニル化合物が、炭素数 5 ~ 18 の α,β -不飽和ケトン類である、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】

本発明は、不斉水素化用触媒を用い、 α,β -不飽和カルボニル化合物の炭素 - 炭素二

50

重結合を選択的に不斉水素化することにより、光学活性カルボニル化合物である光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンを製造する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来から、 α,β -不飽和アルデヒドの炭素-炭素二重結合を水素ガスで不斉水素化する試みは行なわれており、特に香料として重要な光学活性シトロネラルを得るためにネラル、ゲラニアルを不斉水素化する方法は知られている(特許文献1、2)。これらの方法は、少量の均一系触媒を用い水素ガスにより炭素-炭素二重結合を水素化する方法であることから、助剤を必要としないため大量の廃棄物がでない。

【0003】

Pdブラック、Pd/C又はPd/TiO₂と(-)-dihydroapovincamic酸エチルエステル、プロリン又はシンコニジンとを組み合わせ使用した α,β -不飽和ケトンの炭素-炭素二重結合の不斉水素化が報告されている(非特許文献1~5)。

有機不斉触媒とHantzschエステルを用いた α,β -不飽和化合物の水素移動型不斉水素化反応が報告されている(特許文献3、非特許文献6)。

また、ペプチド化合物のみによる不斉触媒反応は報告されている(非特許文献7)。さらにペプチド化合物とHantzschエステルを用いた α,β -不飽和化合物の水素移動型不斉水素化反応が報告されている(非特許文献8)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】日本国特開昭54-14911号公報

【特許文献2】日本国特表2008-515843号公報

【特許文献3】米国特許出願公開第2006/0161024号明細書

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 1999, 138, 123-127

【非特許文献2】Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2001, 170, 101-107

【非特許文献3】Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2002, 179, 101-106

【非特許文献4】Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2002, 179, 107-112

【非特許文献5】Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2003, 192, 189-194

【非特許文献6】Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1327-1339

【非特許文献7】Chem. Rev. 2007, 107, 5759-5812

【非特許文献8】Tetrahedron: Asymmetry, 2009, 20, 461-466.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、特許文献1及び2の方法で使用する触媒は高価なロジウム金属等を用いた均一系触媒であり、反応溶液に溶解するため触媒の回収は難しい。

非特許文献1~5の方法においては、実施例としてイソホロンと特殊なエキソサイクリックケトンしかなく、また、本発明の触媒系は使用されていない。

非特許文献6、非特許文献7、非特許文献8及び特許文献3の有機触媒を用いる方法では、原料の不飽和アルデヒド又は不飽和ケトンに対して20mol%程度の触媒量が必要

10

20

30

40

50

であることと、水素化の基質である H a n t z s c h エステルは原料の不飽和アルデヒド又はケトンに対して等量以上必要であることから、光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンの製造方法としては経済的に不利である。

そこで、反応溶液に溶解しない固体触媒等の不均一系触媒を用いることにより、容易に触媒の回収をする方法が求められていた。

また、固体触媒等の不均一系触媒を使用した、 α 、 β -不飽和アルデヒドの不斉水素化反応は知られていなかった。

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は、反応溶液からの分離が容易な不均一系触媒を不斉水素化用触媒として用い、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物の炭素-炭素二重結合を不斉水素化し対応する光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンを得る方法に関する。特にシトラール、ゲラニール、又はネラルを不斉水素化反応により水素化して、光学活性なシトロネラルを得る方法に関する。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明者等は上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、特定の金属粉末又は金属担持物、光学活性ペプチド化合物、及び酸を用いることにより、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物を不斉水素化し、対応する光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンが得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

また、反応終了後に光学活性ペプチド化合物、及び金属粉末又は金属担持物を反応系内より容易に回収することにより、再び不斉水素化用触媒として再利用ができる。

20

【 0 0 0 9 】

すなわち本発明は以下の各発明を包含する。

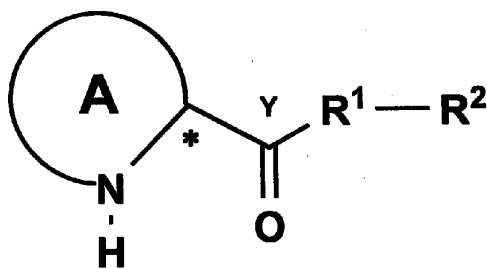
〔 1 〕

周期表における第 8 ~ 10 族金属より選ばれる少なくとも一種の金属の粉末又は第 8 ~ 10 族金属より選ばれる少なくとも一種の金属が担体に担持された金属担持物と、

下記一般式 (1)

【 0 0 1 0 】

【化 1】



30

【 0 0 1 1 】

(式 (1) 中、環 A は 3 ~ 7 員環で、置換基を有してもよく、炭素、窒素、硫黄、酸素、及び燐からなる群より選ばれる少なくとも一種の原子を含む。環 A は縮環構造となってもよい。R¹ は、Y 位置のカルボニル基とペプチド結合により結合しているアミノ酸残基または 2 ~ 30 のアミノ酸からなるペプチド残基を表す。R² は、R¹ の C 末端のカルボニル基と結合するアミノ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基またはポリマー鎖を表す。* は不斉炭素原子を表す。)

40

で表される光学活性ペプチド化合物と、酸とを含む、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物の不斉水素化用触媒。

〔 2 〕

金属がニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム及び白金からなる群から選ばれる上記〔 1 〕に記載の不斉水素化用触媒。

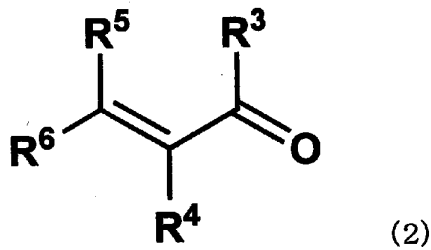
50

〔 3 〕

下記一般式 (2)

【 0 0 1 2 〕

【 化 2 〕



10

【 0 0 1 3 〕

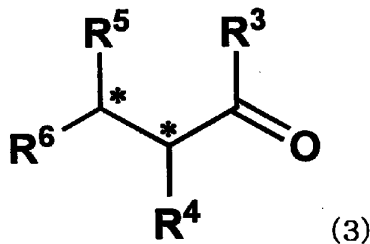
(式(2)中、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい芳香族複素環基、置換基を有してもよい脂肪族複素環基、置換基を有してもよいアシル基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。また、R³とR⁴、R³とR⁵、R³とR⁶、R⁴とR⁶、又はR⁵とR⁶とで環を形成してもよい。ただし、R³とR⁴、又はR³とR⁵とが環を形成していない場合、R⁴が水素原子でないときはR⁵及びR⁶は互いに同じであっても異なってもよく、R⁴が水素原子のときはR⁵及びR⁶は水素原子以外であり互いに異なる。)

20

で表される、 α -不飽和カルボニル化合物を、上記〔1〕又は〔2〕に記載の不斉水素化用触媒を用いて不斉水素化する工程を含む、下記一般式(3)

【 0 0 1 4 〕

【 化 3 〕



30

(式(3)中、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、式(2)の定義と同じである。2つの*は、少なくとも一方が不斉炭素原子を表す。)

で表される光学活性カルボニル化合物の製造方法。

〔 4 〕

α -不飽和カルボニル化合物が、ゲラニアル、ネラル又はシトラールである上記〔3〕に記載の製造方法。

40

〔 5 〕

α -不飽和カルボニル化合物が、炭素数5～18の、 β -不飽和ケトン類である上記〔3〕に記載の製造方法。

【 発明の 効果 〕

【 0 0 1 5 〕

本発明は上記のように、不斉水素化反応における触媒として、金属粉末又は金属担持物と共に、エナンチオ選択性に寄与する添加物として光学活性ペプチド化合物、及び酸を用いるものである。

本発明の不斉水素化触媒は、従来の不斉水素化触媒のように、触媒を調製するための反

50

応工程を必要としない。単に、原料化合物、光学活性ペプチド化合物、金属粉末又は金属担持物、及び酸を混合して不斉水素化するものである。このように操作も簡便であり、また、金属粉末又は金属担持物、及び光学活性ペプチド化合物は回収して再使用でき、工業的にも有利である。

【0016】

また、本発明の触媒を使用する際に、 α, β -不飽和カルボニル化合物の位と位の二重結合においてZ配置及びE配置の化合物のいずれを基質として使用した場合においても、生成する光学活性カルボニル化合物の立体配置は、使用する光学活性ペプチド化合物の立体配置に依存する。そのため、本発明では、Z配置化合物とE配置化合物との混合物を基質として使用した場合においても、同じ立体配置の光学活性カルボニル化合物を製造

10

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明について詳細に説明する。

本願において“重量%”及び“重量部”は、それぞれ“質量%”及び“質量部”と同義である。

【0018】

<触媒>

本発明においては、 α, β -不飽和カルボニル化合物を基質として用い、これを本発明の触媒を使用して不斉水素化し、光学活性カルボニル化合物である光学活性アルデヒド又は光学活性ケトン

20

を製造する。まず、本発明の触媒について説明する。

【0019】

(金属)

本発明の触媒は、周期表における第8~10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属の粉末又は第8~10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属が担体に担持された金属担持物と、一般式(1)で表される光学活性ペプチド化合物と、酸とを含む α, β -不飽和カルボニル化合物の不斉水素化用触媒である。

【0020】

周期表における第8~10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属粉末又は第8~10族金属より選ばれる少なくとも一種の金属が担体に担持された金属担持物について説明

30

する。周期表における第8~10族の金属としては、Ni(ニッケル)、Ru(ルテニウム)、Rh(ロジウム)、Ir(イリジウム)、Pd(パラジウム)及びPt(白金)が好ましく、特に好ましい金属はPdである。

【0021】

金属粉末としては、例えば、Pdブラック、Ptブラック等があげられる。

【0022】

金属担持物としては、上記の金属が担体に担持されたものが用いられ、これらの金属がカーボン、シリカ、アルミナ、シリカ-アルミナ、ゼオライト、金属酸化物、金属ハロゲン化物、金属硫化物、金属スルホン酸塩、金属硝酸塩、金属炭酸塩、金属リン酸塩等の担

40

体に担持されているものが好適に用いられる。これらの中でも、パラジウム又は白金が担体に担持されているものが好ましい。

【0023】

具体的な金属担持物としては、ラネーニッケル、Ru/C、Rh/C、Pd/C、Ir/C、Pt/C、Pd/C(en)(パラジウム炭素 エチレンジアミン複合体)、Pd/Fib(パラジウム-フィブロイン)、Pd/PEI(パラジウム-ポリエチレンジアミン)、Pd/Al₂O₃、Pd/SiO₂、Pd/TiO₂、Pd/ZrO₂、Pd/CeO₂、Pd/ZnO、Pd/CdO、Pd/TiO₂、Pd/SnO₂、Pd/PbO、Pd/As₂O₃、Pd/Bi₂O₃、Pd/Sb₂O₅、Pd/V₂O₅、Pd/Nb₂O₅、Pd/Cr₂O₃、Pd/MoO₃、Pd/WO₃、Pd/BeO、Pd/M

50

gO、Pd/CaO、Pd/SrO、Pd/BaO、Pd/Y₂O₃、Pd/La₂O₃、Pd/Na₂O、Pd/K₂O、Pd/CdS、Pd/ZnS、Pd/MgSO₄、Pd/CaSO₄、Pd/SrSO₄、Pd/BaSO₄、Pd/CuSO₄、Pd/ZnSO₄、Pd/CdSO₄、Pd/Al₂(SO₄)₃、Pd/FeSO₄、Pd/Fe₂(SO₄)₃、Pd/CoSO₄、Pd/NiSO₄、Pd/Cr₂(SO₄)₃、Pd/KHSO₄、Pd/K₂SO₄、Pd/(NH₄)₂SO₄、Pd/Zn(NO₃)₂、Pd/Ca(NO₃)₂、Pd/Bi(NO₃)₃、Pd/Fe(NO₃)₃、Pd/Na₂CO₃、Pd/K₂CO₃、Pd/KHCO₃、Pd/KNaCO₃、Pd/CaCO₃、Pd/SrCO₃、Pd/BaCO₃、Pd/(NH₄)₂CO₃、Pd/Na₂WO₄·2H₂O、Pd/KCN、Pd/BPO₄、Pd/AlPO₄、Pd/CrPO₄、Pd/FePO₄、Pd/Cu₃(PO₄)₂、Pd/Zn₃(PO₄)₂、Pd/Mg₃(PO₄)₂、Pd/Ti₃(PO₄)₄、Pd/Zr₃(PO₄)₄、Pd/Ni₃(PO₄)₂、Pd/AgCl、Pd/CuCl、Pd/CaCl₂、Pd/AlCl₃、Pd/TiCl₃、Pd/SnCl₂、Pd/CaF₂、Pd/BaF₂、Pd/AgClO₄、Pd/Mg(ClO₄)₂、Pd/Zeolite、Pd/SiO₂-Al₂O₃、Pd/SiO₂-TiO₃、Pd/SiO₂-ZrO₂、Pd/SiO₂-BeO、Pd/SiO₂-MgO、Pd/SiO₂-CaO、Pd/SiO₂-SrO、Pd/SiO₂-BaO、Pd/SiO₂-ZnO、Pd/SiO₂-TiO₂、Pd/SiO₂-ZrO₂、Pd/SiO₂-Ga₂O₃、Pd/SiO₂-Y₂O₃、Pd/SiO₂-La₂O₃、Pd/SiO₂-MoO₃、Pd/SiO₂-WO₃、Pd/SiO₂-V₂O₅、Pd/SiO₂-ThO₂、Pd/Al₂O₃-MgO、Pd/Al₂O₃-ZnO、Pd/Al₂O₃-CdO、Pd/Al₂O₃-B₂O₃、Pd/Al₂O₃-ThO₂、Pd/Al₂O₃-TiO₂、Pd/Al₂O₃-ZrO₂、Pd/Al₂O₃-V₂O₅、Pd/Al₂O₃-MoO₃、Pd/Al₂O₃-WO₃、Pd/Al₂O₃-Cr₂O₃、Pd/Al₂O₃-Mn₂O₃、Pd/Al₂O₃-Fe₂O₃、Pd/Al₂O₃-Co₃O₄、Pd/Al₂O₃-NiO、Pd/TiO₂-CuO、Pd/TiO₂-MgO、Pd/TiO₂-ZnO、Pd/TiO₂-CdO、Pd/TiO₂-ZrO₂、Pd/TiO₂-SnO₂、Pd/TiO₂-Bi₂O₃、Pd/TiO₂-Sb₂O₅、Pd/TiO₂-V₂O₅、Pd/TiO₂-Cr₂O₃、Pd/TiO₂-MoO₃、Pd/TiO₂-WO₃、Pd/TiO₂-Mn₂O₃、Pd/TiO₂-Fe₂O₃、Pd/TiO₂-Co₃O₄、Pd/TiO₂-NiO、Pd/ZrO₂-CdO、Pd/ZnO-MgO、Pd/ZnO-Fe₂O₃、Pd/MoO₃-CoO-Al₂O₃、Pd/MoO₃-NiO-Al₂O₃、Pd/TiO₂-SiO₂-MgO、Pd/MoO₃-Al₂O₃-MgO、Pd/heteropoly acids、Pt/SiO₂、Pt/Al₂O₃、Pt/Zeolite、Rh/Al₂O₃等が挙げられる。

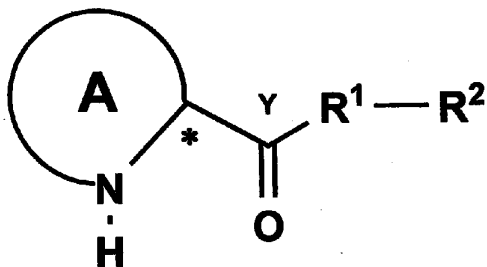
【0024】

(光学活性ペプチド化合物)

続いて、本発明における触媒成分として用いられる一般式(1)で表される光学活性ペプチド化合物について説明する。

【0025】

【化4】



【0026】

式(1)中、環Aは3～7員環で、置換基を有してもよく、炭素、窒素、硫黄、酸素、及び隣り合う群より選ばれる少なくとも一種の原子を含む。環Aは縮環構造となってもよい。R¹は、Y位置のカルボニル基とペプチド結合により結合しているアミノ酸残基または2～30のアミノ酸からなるペプチド残基を表す。R²は、R¹のC末端のカルボニル基と結合するアミノ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基またはポリマー鎖を表す。*は不斉炭素原子を表す。

【0027】

一般式(1)で表される光学活性ペプチド化合物のR¹であるアミノ酸残基およびペプチド残基を構成する単位であるアミノ酸について説明する。アミノ酸としては、例えば、光学活性でないアミノ酸としてグリシン、2,2-ジメチルグリシン等が挙げられ、光学活性なアミノ酸としてL体、D体、及びDL体である、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、リジン、メチオニン、セリン、トレオニン等が挙げられる。

10

【0028】

R²で示される、光学活性ペプチド化合物の末端は、アミノ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、またはポリマー鎖を表す。

【0029】

R²のアミノ基の具体例としては、例えば炭素数1～20のアミノ基が好ましく、具体的には、N-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基、N-シクロヘキシルアミノ基、ピロリジル基、ピペリジル基及びモルホリル基等のモノ又はジアルキルアミノ基；N-フェニルアミノ基、N,N-ジフェニルアミノ基、N-ナフチルアミノ基、N-ナフチル-N-フェニルアミノ基等のモノ又はジアリールアミノ基；N-ベンジルアミノ基、N,N-ジベンジルアミノ基、1-フェニルエチルアミノ基等のモノ又はジラルキルアミノ基等が挙げられる。

20

【0030】

R²のアルコキシ基の具体例としては、たとえば炭素数1～30のアルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、2-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチロキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、4-メチルペンチロキシ基、5-メチルペンチロキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基、ジシクロペンチルメトキシ基、ジシクロヘキシルメトキシ基、トリシクロペンチルメトキシ基、トリシクロヘキシルメトキシ基、フェニルメトキシ基、ジフェニルメトキシ基及びトリフェニルメトキシ基等が挙げられる。

30

【0031】

R²のポリマー鎖の具体例としては、例えば、R¹にアルコキシ基として結合しているポリスチレン、R¹にアミノ基として結合しているポリスチレン等が挙げられる。

【0032】

R²は、これらの中でもアミノ基が好ましく、とくにN-フェニルアミノ基、1-フェニルエチルアミノ基が好ましい。

40

【0033】

環Aは、基本骨格としては、例えば、アジリジン骨格、アゼチジン骨格、ピロリジン骨格、ピロリン骨格、ピラゾリジン骨格、イミダゾリジン骨格、イミダゾリジノン骨格、ピラゾリン骨格、チアゾリジン骨格、ピペリジン骨格、ピペラジン骨格、モルホリン骨格、チオモルホリン骨格等が挙げられる。これらの基本骨格に置換基が存在していてもよい。

環Aが、ベンゼン環などにより縮環構造となる場合の基本骨格としては、例えば、インドリン骨格、ジヒドロキノキサリン骨格、テトラヒドロイソキノリン骨格、ジヒドロキノキサリン骨格等が挙げられる。これらの基本骨格に置換基が存在していてもよい。

50

【0034】

環A及び縮環した環Aとしては、これらの中でも、置換基を有していても良いピロリジン骨格、及び置換基を有していても良いピペリジン骨格が好ましい。

【0035】

環A及び縮環した環Aの置換基としては、オキソ基、ハロゲン原子、アシル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、水酸基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいアミド基、置換基を有してもよい芳香族複素環基、及び置換基を有してもよい脂肪族複素環基が挙げられる。

10

【0036】

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。

【0037】

アシル基としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、キシロイル基、ナフトイル基、フェナンスロイル基、アンスロイル基等が挙げられる。

【0038】

アルキル基としては、鎖状又は分岐状の例えば炭素数1～30、好ましくは炭素数1～10のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ヘンイコシル基及びドコシル基等が挙げられる。

20

30

【0039】

また、これらアルキル基は置換基を有してもよく、該アルキル基の置換基としては、例えばアルケニル基、アルキニル基、アリール基、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、アルコキシ基、トリアルキルシロキシ基、アルキレンジオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、置換アミノ基、ハロゲン化アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アミノ基及びハロゲン原子等が挙げられる。

【0040】

アルキル基の置換基としてのアルケニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2～20、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6のアルケニル基が挙げられ、具体的にはビニル基、プロペニル基、1-ブテニル基、ペンテニル基及びヘキセニル基等が挙げられる。

40

【0041】

アルキル基の置換基としてのアルキニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基及びヘキシニル基等が挙げられる。

【0042】

アルキル基の置換基としてのアリール基としては、例えば炭素数6～20のアリール基

50

が挙げられ、具体的にはフェニル基、トリル基、イソプロピルフェニル基、キシリル基、*t*-ブチルフェニル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、アダマンチルフェニル基、トリフロロメチルフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ピフェニル基、4-(2'-*p*-トリルプロピル)フェニル基、メシチル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、4-(3', 4', 5', 6', 7', 8', 9', 10'-ヘプタデカフロロデシル)フェニル基及びフルオロフェニル基等が挙げられる。

【0043】

アルキル基の置換基としての脂肪族複素環基としては、例えば炭素数2~14であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1~3個の例えば窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の脂肪族複素環基、及び多環又は縮合環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基及びテトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

10

【0044】

アルキル基の置換基としての芳香族複素環基としては、例えば炭素数2~15であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1~3個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等の異種原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の芳香族複素環基、及び多環又は縮合環の芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば、フリル基、メチルフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フトラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基及びベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

20

【0045】

アルキル基の置換基としてのアルコキシ基としては、直鎖状又は分岐状の、例えば炭素数1~8のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチロキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、4-メチルペンチロキシ基、5-メチルペンチロキシ基、シクロペンチロキシ基及びシクロヘキシロキシ基等が挙げられる。

30

【0046】

アルキル基の置換基としてのトリアルキルシロキシ基としては、例えばトリメチルシロキシ基、トリエチルシロキシ基、ジメチル*tert*-ブチルシロキシ基等が挙げられる。

【0047】

アルキル基の置換基としてのアルキレンジオキシ基としては、例えば炭素数1~3のアルキレンジオキシ基が挙げられ、具体的にはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基及びイソプロピリデンジオキシ基等が挙げられる。

40

【0048】

アルキル基の置換基としてのアリーロキシ基としては、例えば炭素数6~15のアリーロキシ基が挙げられ、具体的にはフェノキシ基、ナフチロキシ基、アンスリロキシ基、トリルオキシ基、キシリルオキシ基、4-フェニルフェノキシ基、3,5-ジフェニルフェノキシ基、4-メシチルフェノキシ基及び3,5-ビス(トリフロロメチル)フェノキシ基等が挙げられる。

【0049】

アルキル基の置換基としてのアラルキルオキシ基としては、例えば炭素数7~12のアラルキルオキシ基が挙げられ、具体的にはベンジロキシ基、2-フェニルエトキシ基、1

50

- フェニルプロポキシ基、2 - フェニルプロポキシ基、3 - フェニルプロポキシ基、1 - フェニルブトキシ基、2 - フェニルブトキシ基、3 - フェニルブトキシ基、4 - フェニルブトキシ基、1 - フェニルペンチロキシ基、2 - フェニルペンチロキシ基、3 - フェニルペンチロキシ基、4 - フェニルペンチロキシ基、5 - フェニルペンチロキシ基、1 - フェニルヘキシロキシ基、2 - フェニルヘキシロキシ基、3 - フェニルヘキシロキシ基、4 - フェニルヘキシロキシ基、5 - フェニルヘキシロキシ基及び6 - フェニルヘキシロキシ基等が挙げられる。

【0050】

アルキル基の置換基としてのヘテロアリールオキシ基としては、例えば、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等の異種原子を含んでいる、炭素数2～14のヘテロアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、2 - ピリジルオキシ基、2 - ピラジルオキシ基、2 - ピリミジルオキシ基及び2 - キノリルオキシ基等が挙げられる。

10

【0051】

アルキル基の置換基としての置換アミノ基としては、例えば、N - メチルアミノ基、N , N - ジメチルアミノ基、N , N - ジエチルアミノ基、N , N - ジイソプロピルアミノ基、N - シクロヘキシルアミノ基、ピロリジル基、ピペリジル基及びモルホリル基等のモノ又はジアルキルアミノ基；N - フェニルアミノ基、N , N - ジフェニルアミノ基、N - ナフチルアミノ基、N - ナフチル - N - フェニルアミノ基等のモノ又はジアリールアミノ基；N - ベンジルアミノ基、N , N - ジベンジルアミノ基等のモノ又はジラルキルアミノ基等が挙げられる。

20

【0052】

アルキル基の置換基としてのハロゲン化アルキル基としては、パーハロゲノアルキル基が好ましく、例えば、トリフロロメチル基、ペンタフロロエチル基、ヘプタフロロプロピル基、ウンデカフロロペンチル基、ヘプタデカフロロオクチル基、ウンデカフロロシクロヘキシル基、ジクロロメチル基等が挙げられる。

【0053】

アルキル基の置換基としてのシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

【0054】

アルキル基に置換するハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。

30

【0055】

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

これらシクロアルキル基は置換基を有してもよく、該置換基としては、前記のアルキル基の置換基の説明で述べたような置換基が挙げられる。

【0056】

アルコキシ基としては、たとえば炭素数1～30のアルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、2 - ブトキシ基、イソブトキシ基、tert - ブトキシ基、n - ペンチロキシ基、2 - メチルブトキシ基、3 - メチルブトキシ基、2 , 2 - ジメチルプロポキシ基、n - ヘキシロキシ基、2 - メチルペンチロキシ基、3 - メチルペンチロキシ基、4 - メチルペンチロキシ基、5 - メチルペンチロキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基、ジシクロペンチルメトキシ基、ジシクロヘキシルメトキシ基、トリシクロペンチルメトキシ基、トリシクロヘキシルメトキシ基、フェニルメトキシ基、ジフェニルメトキシ基及びトリフェニルメトキシ基等が挙げられる。

40

これらアルコキシ基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0057】

50

アルケニル基としては、鎖状又は分岐状あるいは環状の、例えば炭素数 2 ~ 20、好ましくは炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基が挙げられる。具体的なアルケニル基としては、例えばビニル基、1 - プロペニル基、2 - プロペニル基、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、1 - ペンテニル基、2 - ペンテニル基、3 - ペンテニル基、4 - ペンテニル基、1 - シクロペンテニル基、3 - シクロペンテニル基、1 - ヘキセニル基、2 - ヘキセニル基、3 - ヘキセニル基、4 - ヘキセニル基、5 - ヘキセニル基、4 - メチル - 3 - ペンテニル基、4, 8 - ジメチル - 3, 7 - ノナジエニル基、1 - シクロヘキセニル基及び 3 - シクロヘキセニル基等が挙げられる。

これらアルケニル基は置換基を有してもよく、該置換基としては、前記のアルキル基の置換基の説明で述べたような基が挙げられる。

10

【0058】

アリール基としては、例えば炭素数 6 ~ 20 のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、トリル基、イソプロピルフェニル基、キシリル基、t - ブチルフェニル基、シクロヘキシル基、1 - メチルシクロヘキシル基、アダマンチルフェニル基、トリフロロメチルフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ピフェニル基、4 - (2' - p - トリルプロピル)フェニル基、メシチル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、4 - (3', 4', 5', 6', 7', 8', 9', 10' - ヘプタデカフロロデシル)フェニル基及びフルオロフェニル基等が挙げられる。

これらアリール基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の置換基の説明で述べたような基が挙げられる。

20

【0059】

アラルキル基としては、例えば炭素数 7 ~ 45 のアラルキル基が好ましく、具体的にはベンジル基、トリルメチル基、キシリルメチル基、メシチルメチル基、4 - フェニルフェニルメチル基、3 - フェニルフェニルメチル基、2 - フェニルフェニルメチル基、4 - メシチルフェニルメチル基、1 - ナフチルメチル基、2 - ナフチルメチル基、9 - アンスリルメチル基、9 - フェナントリルメチル基、3, 5 - ジフェニルフェニルメチル基、2 - フェニルエチル基、1 - フェニルプロピル基、3 - ナフチルプロピル基、ジフェニルメチル基、ジトリルメチル基、ジキシリルメチル基、ジメシチルメチル基、ジ(4 - フェニルフェニル)メチル基、ジ(3 - フェニルフェニル)メチル基、ジ(2 - フェニルフェニル)メチル基、ジ(4 - メシチルフェニル)メチル基、ジ1 - ナフチルメチル基、ジ2 - ナフチルメチル基、ジ9 - アンスリルメチル基、ジ9 - フェナントリルメチル基、ビス(3, 5 - ジフェニルフェニル)メチル基、トリフェニルメチル基、トリトリルメチル基、トリキシリルメチル基、トリメシチルメチル基、トリ(4 - フェニルフェニル)メチル基、トリ(3 - フェニルフェニル)メチル基、トリ(2 - フェニルフェニル)メチル基、トリ(4 - メシチルフェニル)メチル基、トリ1 - ナフチルメチル基、トリ2 - ナフチルメチル基、トリ9 - アンスリルメチル基、トリ9 - フェナントリルメチル基、トリス(3, 5 - ジフェニルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシフェニルメチル基、トリメチルシロキシジフェニルメチル基、トリメチルシロキシジトリルメチル基、トリメチルシロキシジ(4 - t - ブチルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシジキシリルメチル基、トリメチルシロキシジ(2 - フェニルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシジ(3 - フェニルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシジ(4 - フェニルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシビス(3, 5 - ジフェニルフェニル)メチル基、トリメチルシロキシジ(4 - メシチルフェニル)メチル基及びトリメチルシロキシビス(3, 5 - ジトリフロロメチルフェニル)メチル基等が挙げられる。

30

40

これらアラルキル基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0060】

アミノ基としては、例えば炭素数 1 ~ 20 のアミノ基が好ましく、具体的には、アミノ基；N - メチルアミノ基、N, N - ジメチルアミノ基、N, N - ジエチルアミノ基、N, N - ジイソプロピルアミノ基、N - シクロヘキシルアミノ基、ピロリジル基、ピペリジル

50

基及びモルホリル基等のモノ又はジアルキルアミノ基；N - フェニルアミノ基、N , N - ジフェニルアミノ基、N - ナフチルアミノ基、N - ナフチル - N - フェニルアミノ基等のモノ又はジアリールアミノ基；N - ベンジルアミノ基、N , N - ジベンジルアミノ基等のモノ又はジアラルキルアミノ基等が挙げられる。

これらアミノ基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0061】

アルコキシカルボニル基としては、たとえば炭素数1～30のアルコキシカルボニル基が好ましく、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n - プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n - ブトキシカルボニル基、2 - ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、n - ペンチロキシカルボニル基、2 - メチルブトキシカルボニル基、3 - メチルブトキシカルボニル基、2 , 2 - ジメチルプロポキシカルボニル基、n - ヘキシロキシカルボニル基、2 - メチルペンチロキシカルボニル基、3 - メチルペンチロキシカルボニル基、4 - メチルペンチロキシカルボニル基、5 - メチルペンチロキシカルボニル基、シクロペンチロキシカルボニル基、シクロヘキシロキシカルボニル基、ジシクロペンチルメトキシカルボニル基、ジシクロヘキシルメトキシカルボニル基、トリシクロペンチルメトキシカルボニル基、トリシクロヘキシルメトキシカルボニル基、フェニルメトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基及びトリフェニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

これらアルコキシカルボニル基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0062】

アミド基としては、例えば炭素数1～30のアミド基が好ましく具体的にはアセトアミド基、n - プロピオンアミド基、イソプロピオンアミド基、n - ブタナミド基、2 - ブタナミド基、イソブタナミド基、tert - ブタナミド基、n - ペンタナミド基、2 - メチルブタナミド基、3 - メチルブタナミド基、2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド基、n - ヘキサナミド基、2 - メチルペンタナミド基、3 - メチルペンタナミド基、4 - メチルペンタナミド基、5 - メチルペンタナミド基、シクロペンタナミド基、シクロヘキサナミド基、ジシクロペンチルアセトアミド基、ジシクロヘキシルアセトアミド基、トリシクロペンチルアセトアミド基、トリシクロヘキシルアセトアミド基、フェニルアセトアミド基、ジフェニルアセトアミド基、トリフェニルアセトアミド基、ベンズアミド基、ナフタレンアミド基等が挙げられる。

これらアミド基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0063】

芳香族複素環基としては、例えば炭素数2～15であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等の異種原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の芳香族複素環基、及び多環又は縮合環の芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば、フリル基、メチルフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基及びベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

これら芳香族複素環基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0064】

脂肪族複素環基としては、例えば炭素数2～14であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の例えば窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の脂肪族複素環基、及び多環又

10

20

30

40

50

は縮合環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基及びテトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

これら脂肪族複素環基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0065】

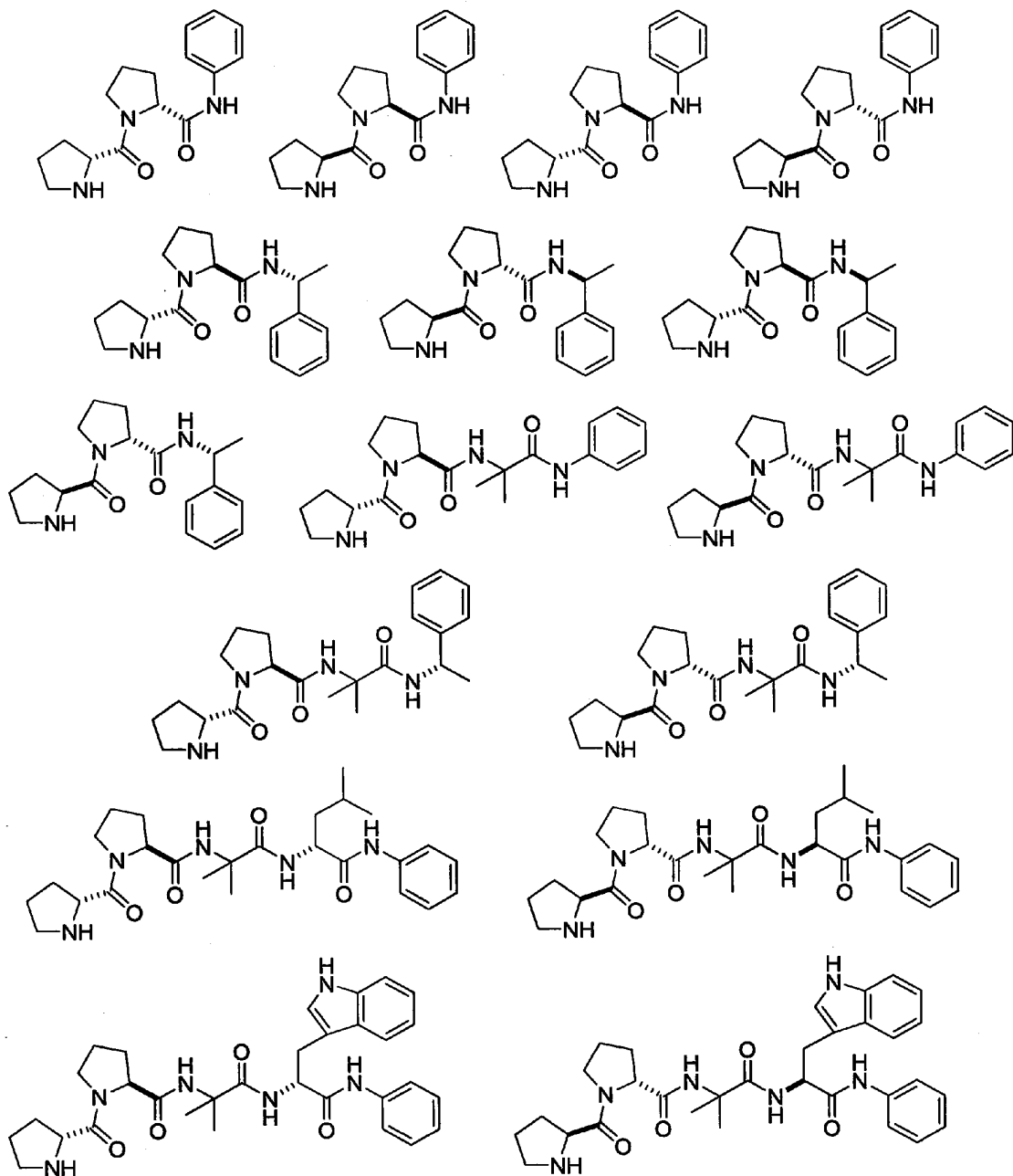
本発明の一般式(1)で表される光学活性ペプチド化合物の具体例としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。

以下化合物中、polymerはポリマー鎖を、D-ProはD-プロリン残基を、ProはL-プロリン残基を、D-PicはD-Pipecolinic Acidを、PicはL-Pipecolinic Acidを表す。

10

【0066】

【化5】



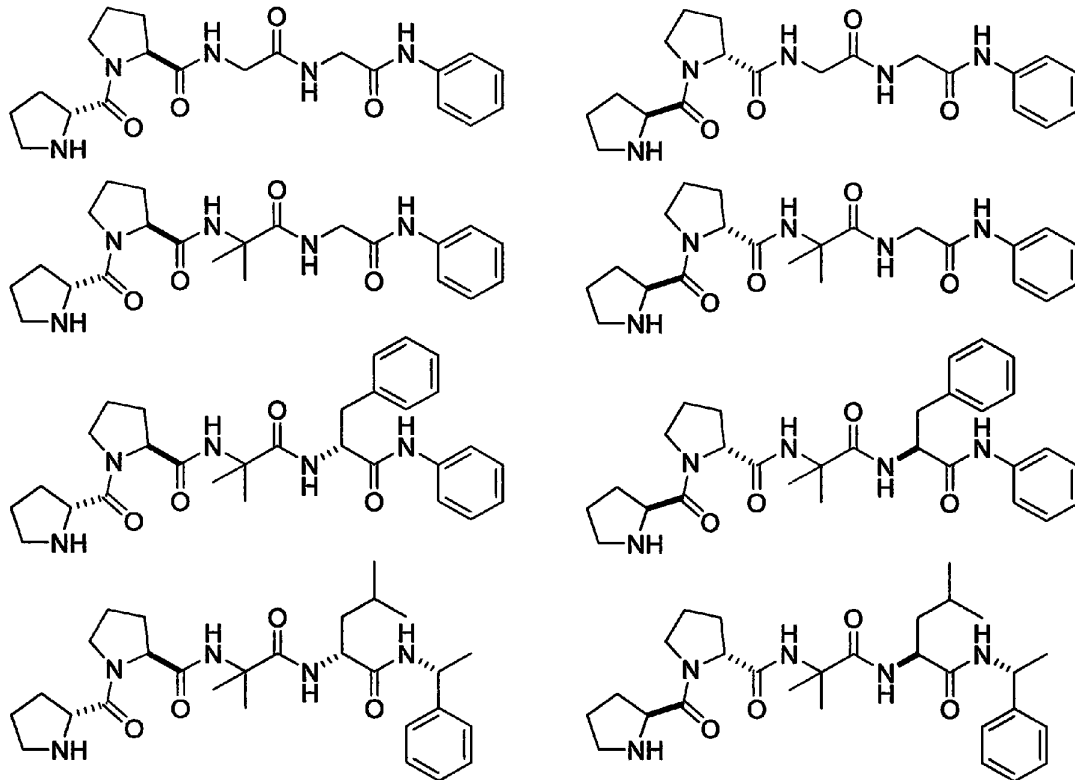
20

30

40

【0067】

【化6】

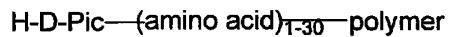
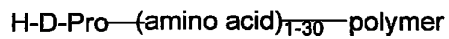


10

20

【0068】

【化7】



【0069】

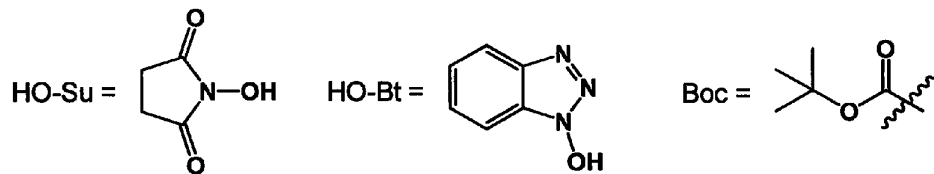
本発明の一般式(1)で表される光学活性ペプチド化合物は、一般的なペプチド合成法によって合成することができる。合成方法としては、例えば、以下のScheme 1~11で表すことができる。

30

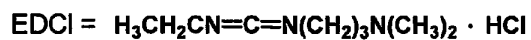
Scheme中、HO-Su、HO-Bt、Boc、及びEDCIは以下を示す。

【0070】

【化8】



40



【0071】

Scheme中、

ProはL-プロリン残基を、

D-ProはD-プロリン残基を、

LeuはL-ロイシン残基を、

Aibは、2,2-ジメチルグリシン残基を、

TrpはL-トリプトファン残基を、

50

P h e は L - フェニルアラニン残基を、

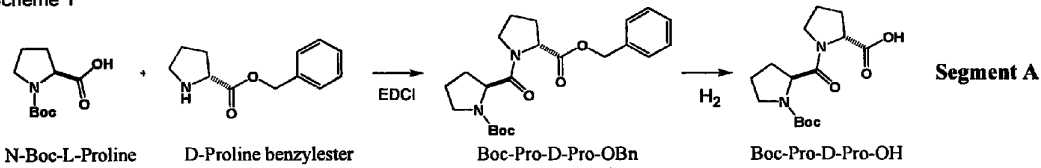
G l y はグリシン残基を表す。

S c h e m e 中、B n はベンジル基を、P h はフェニル基を表す。

【 0 0 7 2 】

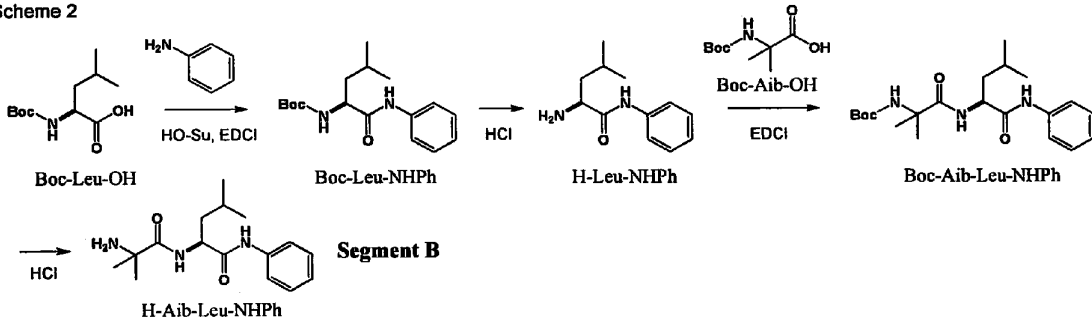
【 化 9 】

Scheme 1



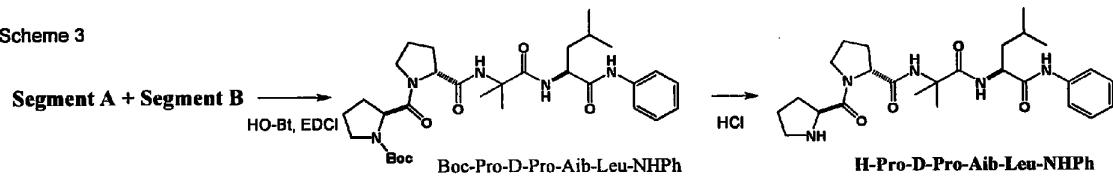
10

Scheme 2



20

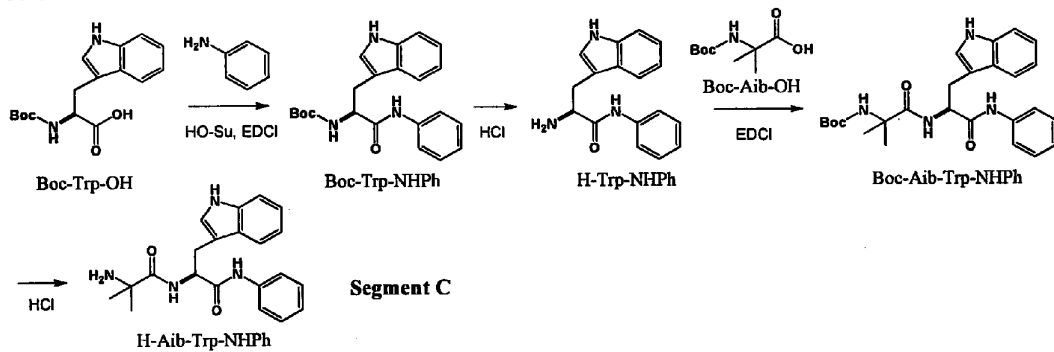
Scheme 3



【 0 0 7 3 】

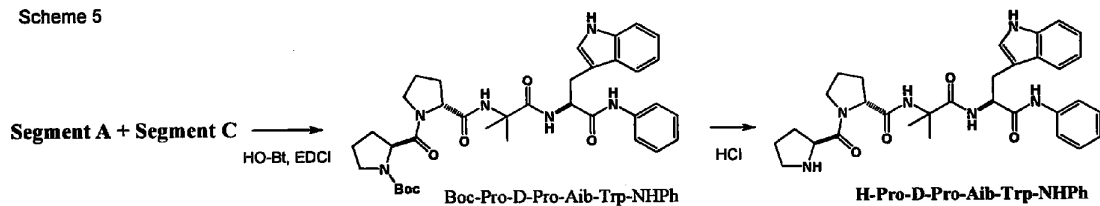
【 化 1 0 】

Scheme 4



30

Scheme 5

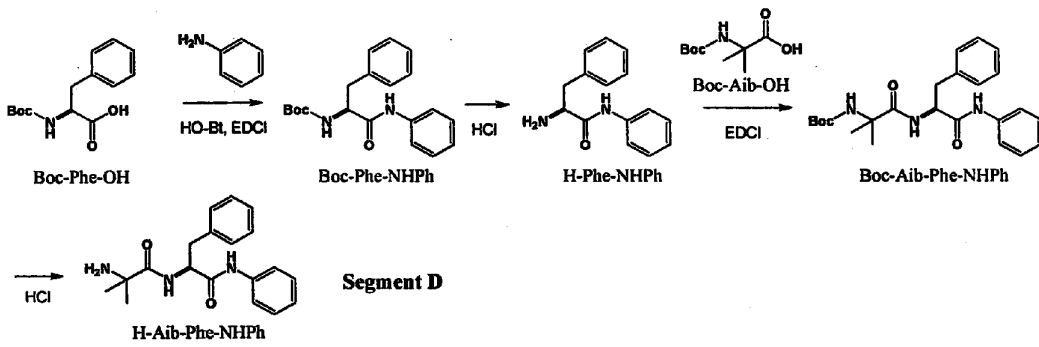


40

【 0 0 7 4 】

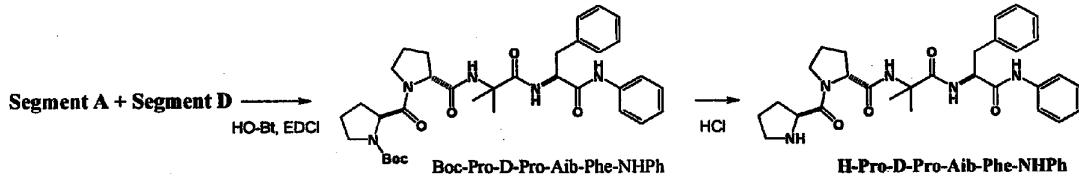
【化 1 1】

Scheme 6



10

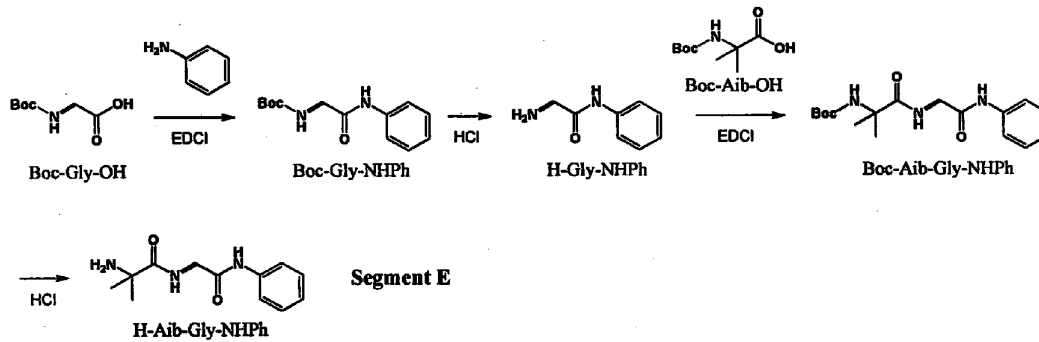
Scheme 7



【 0 0 7 5】

【化 1 2】

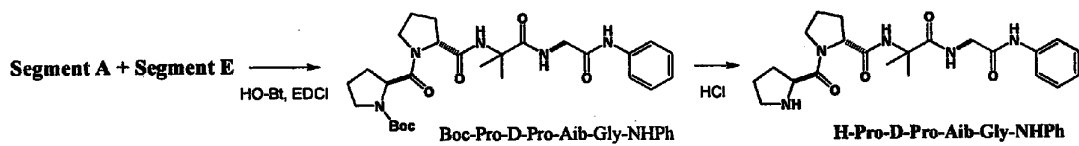
Scheme 8



20

30

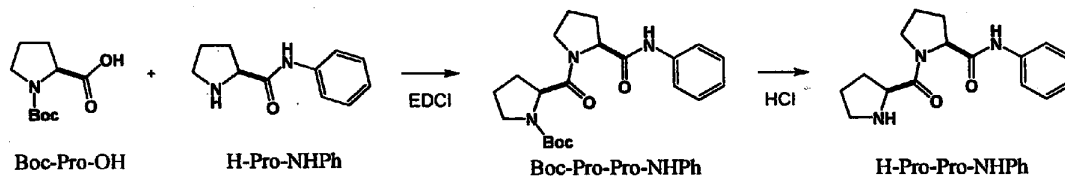
Scheme 9



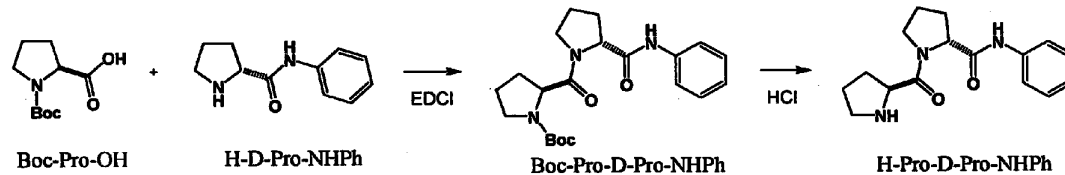
【 0 0 7 6】

【化13】

Scheme 10



Scheme 11



10

【0077】

上記方法は、Boc等で保護されたアミノ酸と、末端をアミン等で保護されたアミノ酸とを、EDCI (N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) やDCC (dicyclohexylcarbodiimide) 等の脱水剤を使用してDMF (N,N-ジメチルホルムアミド) やTHF (テトラヒドロフラン) 等の溶媒中で脱水反応を行いペプチド結合を作る。その後、塩酸等の酸により保護基であるBoc等を外してペプチドを得る。この操作を繰り返すことで所望のペプチド化合物が得られる。

20

【0078】

(酸)

更に、本発明においてはもう一つの触媒成分として酸を含む。

酸としては有機酸又は無機酸を用いることができるが、有機酸が好ましい。

【0079】

具体的な有機酸の例としては、酢酸、クロロ酢酸、ジフロロ酢酸、トリフロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリプロモ酢酸、安息香酸、2,4-ジニトロ安息香酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、L-乳酸、DL-トロパ酸、DL-リンゴ酸、L-リンゴ酸、D-リンゴ酸、DL-酒石酸、D-酒石酸、L-酒石酸、L-ジベンゾイル酒石酸、D-ジベンゾイル酒石酸、DL-マンデル酸、L-マンデル酸、D-マンデル酸及びトリフロロメタンスルホン酸等が挙げられる。

30

具体的な無機酸の例としては、弗酸、塩酸、臭酸、ヨウ酸、硫酸、過塩素酸、燐酸、及び硝酸等が挙げられる。

【0080】

<基質>

本発明においては、 $\text{C}=\text{C}$ -不飽和カルボニル化合物を基質として用い、これを本発明の触媒を使用して不斉水素化し、光学活性カルボニル化合物である光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンを製造する。

40

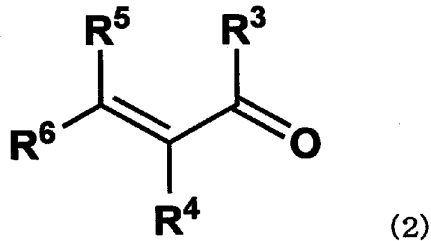
【0081】

基質として用いられる $\text{C}=\text{C}$ -不飽和カルボニル化合物としては、特に限定されないが、例えば下記一般式(2)で示される化合物が挙げられる。なお、 $\text{C}=\text{C}$ -不飽和カルボニル化合物の2位と3位の二重結合において、Z配置及びE配置があるものは、それらの何れも含むものである。

【0082】

一般式(2)

【化14】



【0083】

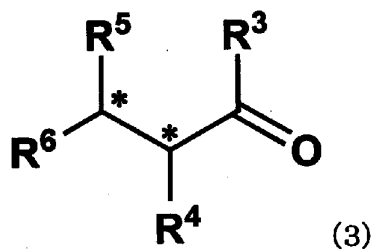
(式(2)中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい芳香族複素環基、置換基を有してもよい脂肪族複素環基、置換基を有してもよいアシル基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。また、 R^3 と R^4 、 R^3 と R^5 、 R^3 と R^6 、 R^4 と R^6 、又は R^5 と R^6 とで環を形成してもよい。ただし、 R^3 と R^4 、又は R^3 と R^5 とが環を形成していない場合、 R^4 が水素原子でないときは R^5 及び R^6 は互いに同じであっても異なってもよく、 R^4 が水素原子のときは R^5 及び R^6 は水素原子以外であり互いに異なる。) 10

【0084】

前記式(2)で示される化合物すなわち、 α -不飽和アルデヒド又は α -不飽和ケトン、本発明の触媒を使用して不斉水素化することにより、下記式(3)で示される光学活性カルボニル化合物である光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンが製造される。 20

【0085】

【化15】



【0086】

式(3)中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、式(2)の定義と同じである。2つの*は、少なくとも一方が不斉炭素原子を表す。 30

【0087】

一般式(2)で示される α -不飽和カルボニル化合物及び一般式(3)で表される光学活性カルボニル化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 で表される基である、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシ基について説明する。これらの基はいずれも置換基を有してもよい。 40

【0088】

アルキル基としては、鎖状又は分岐状の例えば炭素数1~30、好ましくは炭素数1~10のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペ 50

ンチル基、4 - メチルペンチル基、1, 1 - ジメチルブチル基、1, 2 - ジメチルブチル基、1, 3 - ジメチルブチル基、2, 2 - ジメチルブチル基、2, 3 - ジメチルブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、2 - エチルブチル基、1, 1, 2 - トリメチルプロピル基、1, 2, 2 - トリメチルプロピル基、1 - エチル - 1 - メチルプロピル基、1 - エチル - 2 - メチルプロピル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ヘンイコシル基及びドコシル基等が挙げられる。

【0089】

また、これらアルキル基は置換基を有してもよく、該アルキル基の置換基としては、例えばアルケニル基、アルキニル基、アリール基、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリーロキシ基、置換アミノ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、及びハロゲン化アルキル基等が挙げられる。

【0090】

アルキル基の置換基としてのアルケニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2 ~ 20、好ましくは炭素数2 ~ 10、より好ましくは炭素数2 ~ 6のアルケニル基が挙げられ、具体的にはビニル基、プロペニル基、1 - ブテニル基、ペンテニル基及びヘキセニル基等が挙げられる。

【0091】

アルキル基に置換するアルキニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2 ~ 15、好ましくは炭素数2 ~ 10、より好ましくは炭素数2 ~ 6のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - ブチニル基、3 - ブチニル基、ペンチニル基及びヘキシニル基等が挙げられる。

【0092】

アルキル基の置換基としてのアリール基としては、例えば炭素数6 ~ 14のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ビフェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基及びフルオロフェニル基等が挙げられる。

【0093】

アルキル基の置換基としての脂肪族複素環基としては、例えば炭素数2 ~ 14であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1 ~ 3個の例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の脂肪族複素環基、及び多環又は縮合環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基及びテトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

【0094】

アルキル基の置換基としての芳香族複素環基としては、例えば炭素数2 ~ 15であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1 ~ 3個の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等の異種原子を含んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の芳香族複素環基、及び多環又は縮合環の芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基及びベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

【0095】

アルキル基の置換基としてのアルコキシ基としては、直鎖状又は分岐状の、例えば炭素数1 ~ 6のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキ

10

20

30

40

50

シ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチロキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、4-メチルペンチロキシ基及び5-メチルペンチロキシ基等が挙げられる。

【0096】

アルキル基の置換基としてのアルキレンジオキシ基としては、例えば炭素数1~3のアルキレンジオキシ基が挙げられ、具体的にはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基及びイソプロピレンジオキシ基等が挙げられる。

【0097】

アルキル基の置換基としてのアリールオキシ基としては、例えば炭素数6~14のアリールオキシ基が挙げられ、具体的にはフェノキシ基、ナフチロキシ基及びアンスリロキシ基等が挙げられる。

【0098】

アルキル基の置換基としてのアラルキルオキシ基としては、例えば炭素数7~12のアラルキルオキシ基が挙げられ、具体的にはベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロポキシ基、2-フェニルプロポキシ基、3-フェニルプロポキシ基、1-フェニルブトキシ基、2-フェニルブトキシ基、3-フェニルブトキシ基、4-フェニルブトキシ基、1-フェニルペンチロキシ基、2-フェニルペンチロキシ基、3-フェニルペンチロキシ基、4-フェニルペンチロキシ基、5-フェニルペンチロキシ基、1-フェニルヘキシロキシ基、2-フェニルヘキシロキシ基、3-フェニルヘキシロキシ基、4-フェニルヘキシロキシ基、5-フェニルヘキシロキシ基及び6-フェニルヘキシロキシ基等が挙げられる。

【0099】

アルキル基の置換基としてのヘテロアリールオキシ基としては、例えば、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1~3個の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等の異種原子を含んでいる、炭素数2~14のヘテロアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、2-ピリジルオキシ基、2-ピラジロキシ基、2-ピリミジロキシ基及び2-キノリロキシ基等が挙げられる。

【0100】

アルキル基の置換基としての置換アミノ基としては、例えば、*N*-メチルアミノ基、*N*,*N*-ジメチルアミノ基、*N*,*N*-ジエチルアミノ基、*N*,*N*-ジイソプロピルアミノ基、*N*-シクロヘキシルアミノ基等のモノ又はジアルキルアミノ基；*N*-フェニルアミノ基、*N*,*N*-ジフェニルアミノ基、*N*-ナフチルアミノ基、*N*-ナフチル-*N*-フェニルアミノ基等のモノ又はジアリールアミノ基；*N*-ベンジルアミノ基、*N*,*N*-ジベンジルアミノ基等のモノ又はジアラルキルアミノ基等が挙げられる。

【0101】

アルキル基の置換基としてアルコキシカルボニル基としては、たとえば炭素数1~30のアルコキシカルボニル基が好ましく、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、2-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチロキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、2,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、*n*-ヘキシロキシカルボニル基、2-メチルペンチロキシカルボニル基、3-メチルペンチロキシカルボニル基、4-メチルペンチロキシカルボニル基、5-メチルペンチロキシカルボニル基、シクロペンチロキシカルボニル基、シクロヘキシロキシカルボニル基、ジシクロペンチルメトキシカルボニル基、ジシクロヘキシルメトキシカルボニル基、トリシクロペンチルメトキシカルボニル基、トリシクロヘキシルメトキシカルボニル基、フェニルメトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基及びトリフェニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0102】

アルキル基に置換するハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。

【0103】

アルキル基に置換するハロゲン化アルキル基としては、パーハロゲノアルキル基が好ましく、例えば、トリフロロメチル基、ペンタフロロエチル基、ヘプタフロロプロピル基、ウンデカフロロペンチル基、ヘプタデカフロロオクチル基、ウンデカフロロシクロヘキシル基、ジクロロメチル基等が挙げられる。

【0104】

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

10

これらシクロアルキル基は置換基を有してもよく、該置換基としては、前記のアルキル基の置換基の説明で述べたような置換基が挙げられる。

【0105】

アルケニル基としては、鎖状又分岐状あるいは環状の、例えば炭素数2～20、好ましくは炭素数2～10のアルケニル基が挙げられる。具体的なアルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4,8-ジメチル-3,7-ノナジエニル基、1-シクロヘキセニル基及び3-シクロヘキセニル基等が挙げられる。

20

これらアルケニル基は置換基を有してもよく、該置換基としては、前記のアルキル基の置換基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0106】

アリール基としては、例えば炭素数6～14のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナンスリル基、ビフェニル基等が挙げられる。

これらアリール基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の置換基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0107】

30

アラルキル基としては、例えば炭素数7～12のアラルキル基が好ましく、具体的にはベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-ナフチルプロピル基等が挙げられる。

これらアラルキル基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0108】

芳香族複素環基としては、例えば炭素数2～15であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等の異種原子を含んでいる基が挙げられる。好ましくは、5又は6員の単環の芳香族複素環基、及び多環又は縮合環の芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば、フリル基、メチルフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基及びベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

40

これら芳香族複素環基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0109】

脂肪族複素環基としては、例えば炭素数2～14であり、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の例えば窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子等のヘテロ原子を含

50

んでいる基があげられる。好ましくは、5又は6員の単環の脂肪族複素環基、及び多環又は縮合環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基及びテトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

これら脂肪族複素環基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0110】

アシル基としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、キシロイル基、ナフトイル基、フェナンスロイル基、アンスロイル基等が挙げられる。

10

これらアシル基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0111】

アルコキシカルボニル基としては、たとえば炭素数1~30のアルコキシカルボニル基が好ましく、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、2-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチロキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、2,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、n-ヘキシロキシカルボニル基、2-メチルペンチロキシカルボニル基、3-メチルペンチロキシカルボニル基、4-メチルペンチロキシカルボニル基、5-メチルペンチロキシカルボニル基、シクロペンチロキシカルボニル基、シクロヘキシロキシカルボニル基、ジシクロペンチルメトキシカルボニル基、ジシクロヘキシルメトキシカルボニル基、トリシクロペンチルメトキシカルボニル基、トリシクロヘキシルメトキシカルボニル基、フェニルメトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基及びトリフェニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

20

これらアルコキシカルボニル基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0112】

アラルキルオキシ基としては、例えば炭素数7~12のアラルキルオキシ基が挙げられ、具体的にはベンジロキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロポキシ基、2-フェニルプロポキシ基、3-フェニルプロポキシ基、1-フェニルブトキシ基、2-フェニルブトキシ基、3-フェニルブトキシ基、4-フェニルブトキシ基、1-フェニルペンチロキシ基、2-フェニルペンチロキシ基、3-フェニルペンチロキシ基、4-フェニルペンチロキシ基、5-フェニルペンチロキシ基、1-フェニルヘキシロキシ基、2-フェニルヘキシロキシ基、3-フェニルヘキシロキシ基、4-フェニルヘキシロキシ基、5-フェニルヘキシロキシ基及び6-フェニルヘキシロキシ基等が挙げられる。

30

これらアラルキルオキシ基は置換基を有してもよく、該置換基としてはアルキル基の説明で述べたような基が挙げられる。

【0113】

一般式(2)で表される、 R^3 と R^4 、 R^3 と R^5 、 R^3 と R^6 、 R^4 と R^6 、又は R^5 と R^6 とで形成する環としては、例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、インダン環、テトラリン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、インデン環、ジヒドロナフタレン環、オクタヒドロナフタレン環、デカヒドロナフタレン環等が挙げられる。これらの環は、前述したようなアルキル基、以下で説明するアシル基等で置換されていてもよい。

40

【0114】

R^3 と R^4 、 R^3 と R^5 、 R^3 と R^6 、 R^4 と R^6 、又は R^5 と R^6 とで形成する環の置換基としてのアシル基としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、キシロイル基、ナフトイル基、フェナ

50

ンスロイル基、アンスロイル基等が挙げられる。

【0115】

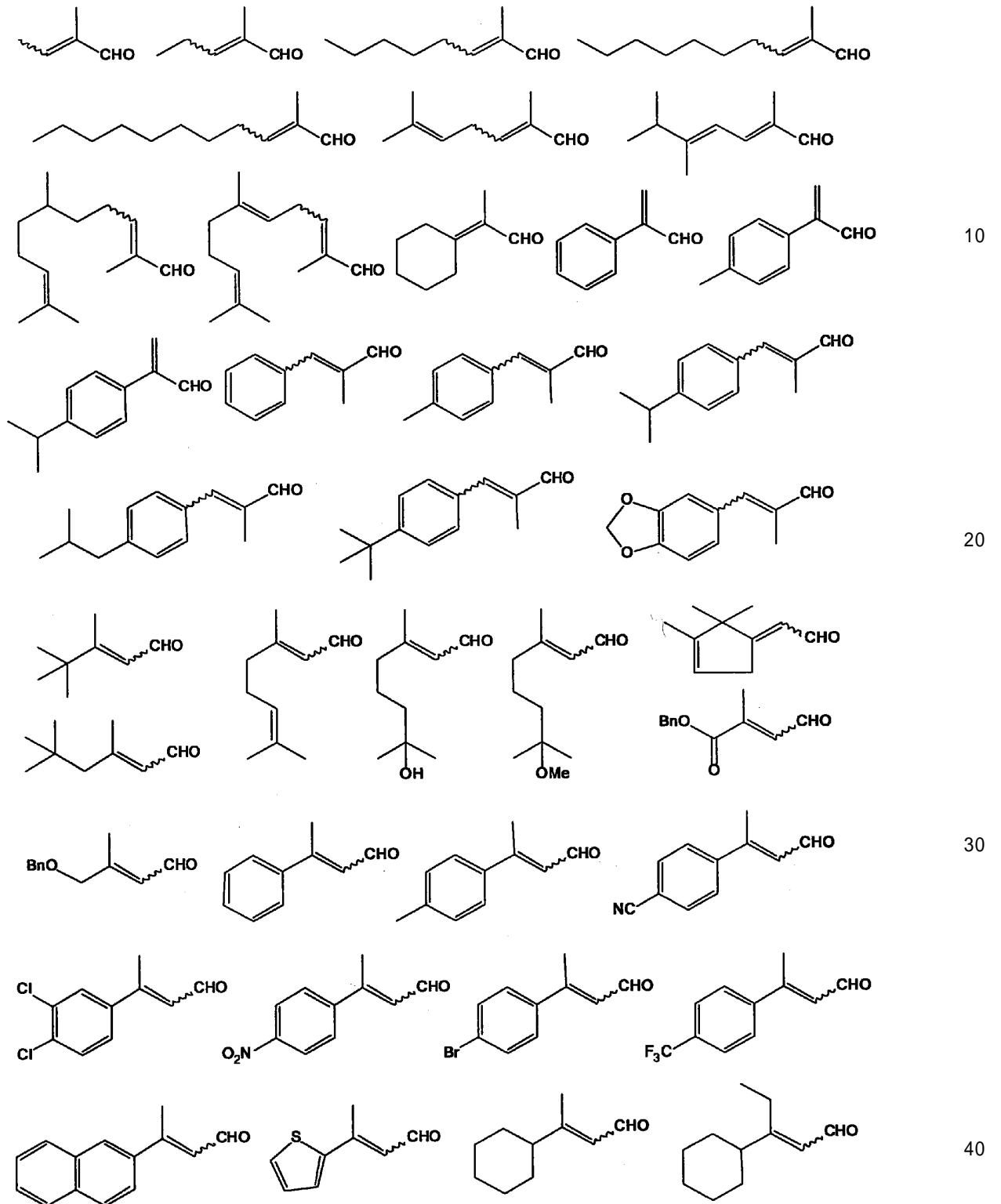
本発明において基質として用いられる、 α,β -不飽和アルデヒドの具体例としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。なお、 α,β -不飽和アルデヒドの2位と3位の二重結合において、Z配置及びE配置があるものは、それらの何れも含むものである。以下化合物中の波線は、Z配置及びE配置、又はそれらの混合物を表す。

【0116】

以下、化合物中、Meはメチル基を、Bnはベンジル基を表す。

【0117】

【化16】

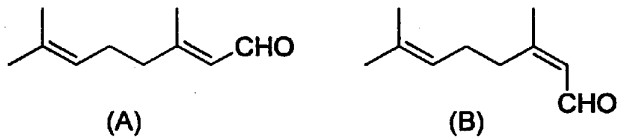


【0118】

前記したような、 α,β -不飽和アルデヒドの中でも、ゲラニアル(下記A)、ネラル(下記B)及びシトラールが特に好ましいものとして挙げられる。

【0119】

【化17】



【0120】

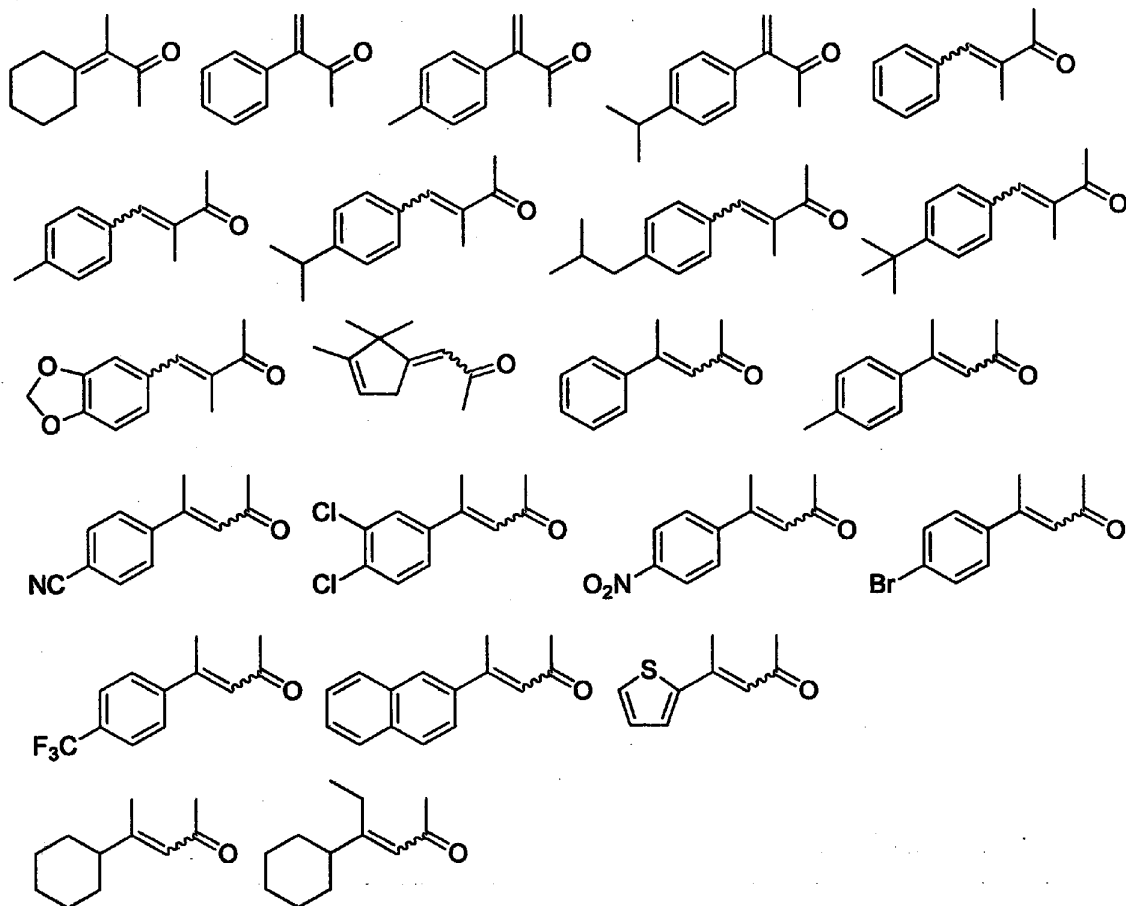
本発明において基質として用いられる、 α,β -不飽和ケトンは、炭素数5~18のケトン類が好ましい。

α,β -不飽和ケトンの具体例としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。なお、 α,β -不飽和ケトンの2位と3位の二重結合において、Z配置及びE配置があるものは、それらの何れも含むものである。以下、化合物中の波線は、Z配置及びE配置、又はそれらの混合物を表す。

以下化合物中、Meはメチル基、Phはフェニル基、Etはエチル基、Buはブチル基、Prはプロピル基、Bnはベンジル基を表す。

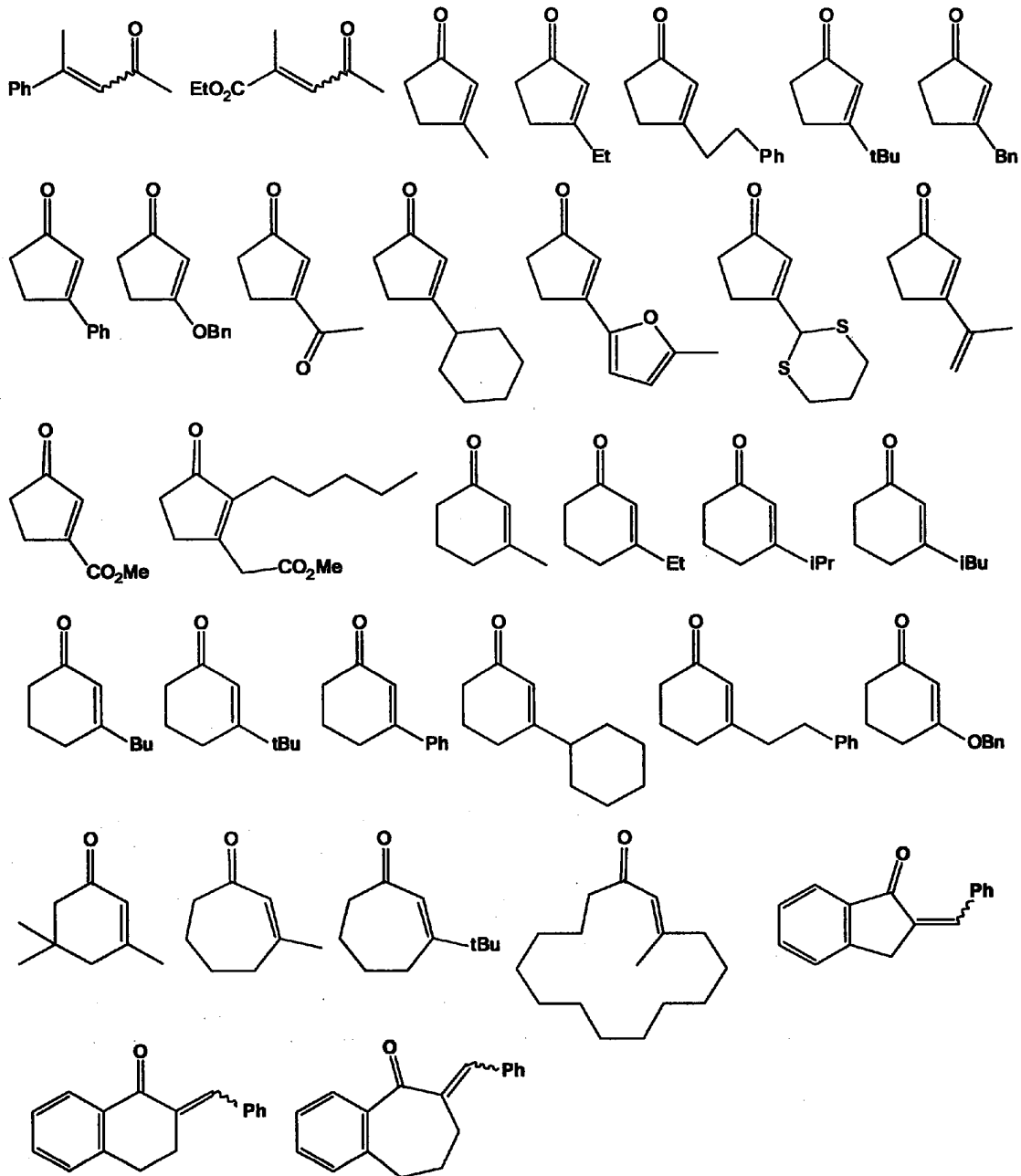
【0121】

【化18】



【0122】

【化19】



10

20

30

【0123】

< 光学活性カルボニル化合物の製造方法 >

本発明では、前記した触媒の存在下に、
 - 不飽和カルボニル化合物を不斉水素化
 反応させることにより、光学活性アルデヒド又は光学活性ケトンのような光学活性カルボ
 ニル化合物が得られる。

40

【0124】

本発明の触媒の成分として用いられる金属粉末及び金属担持物の使用量は、種々の反応
 条件により異なるが、基質である、
 - 不飽和カルボニル化合物の重量に対して、金属
 粉末の全重量及び金属担持物の全重量が、例えば0.01~10重量%であり、好ましく
 は0.02~5重量%用いることができる。

【0125】

本発明の触媒の成分として用いられる光学活性ペプチド化合物の使用量は、種々の反応
 条件により異なるが、基質である、
 - 不飽和カルボニル化合物に対して、例えば0.
 01~20重量%であり、好ましくは0.04~10重量%用いることができる。

【0126】

50

本発明の触媒の成分として用いられる酸の使用量は、種々の反応条件により異なるが、光学活性ペプチド化合物に対して、例えば、0.01～10倍モルであり、好ましくは0.2～4倍モル用いることができる。

【0127】

本発明の触媒を用いて、 α -不飽和カルボニル化合物を不斉水素化し光学活性カルボニル化合物を製造する際には、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができるが、溶媒存在下で行うことが好ましい。

【0128】

使用される具体的な溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素系有機溶媒；シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂環式炭化水素系有機溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系有機溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソランなどのエーテル系有機溶媒；水；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ターシャリーブタノール等のアルコール系有機溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼン、プロモトルエン等のハロゲン化炭化水素系有機溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が好ましく、必要に応じこれらの溶媒の混合溶媒を用いることもできる。これら溶媒の中でも、ヘプタン、トルエン、テトラヒドロフラン、*t*-ブタノール、含水*t*-ブタノールが特に好ましい。

溶媒の使用量は、反応条件等により適宜選択することができるが、基質である α -不飽和カルボニル化合物の重量(g)に対して例えば0～20倍容量(mL)〔(mL/g)〕、好ましくは0～5倍容量(mL)〔(mL/g)〕である。

【0129】

本発明の方法は、水素ガスを水素源として行うが、その水素圧は、0.01MPa～10MPaであり、好ましくは0.1MPa～1MPaである。反応温度は、-78～100℃であり、好ましくは10～70℃である。反応時間は、反応条件により異なるが、通常1～30時間である。

【0130】

上記のようにして得られた光学活性カルボニル化合物は、例えば抽出、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常用いられる操作により、単離精製を行うことができる。また、得られる光学活性カルボニル化合物の立体配置は、光学活性ペプチド化合物の立体配置を適宜選択することによって、*d*体又は*l*体(*R*体又は*S*体)を製造することができる。

【実施例】

【0131】

以下、本発明を合成例、実施例及び比較例により具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0132】

生成物の測定は、ガスクロマトグラフィ-法(GLC)により行った。条件は以下に述べる通りである。

使用分析機器：島津製作所製G2010ガスクロマトグラフ

カラム： 転化率測定 Agilent社製DB-WAX(0.25mm x 30m)
光学純度 スペルコ社製 -DEX-225(0.25mm x 30m)

検出器：FID

【0133】

<H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPhの合成>

(実施例1～4で使用した光学活性ペプチド化合物の合成)(Scheme1～3)

(合成例1)Segment A: Boc-Pro-D-Pro-OHの合成(Scheme1)

(合成例1-1)Boc-Pro-D-Pro-OBnの合成

N-Boc-L-Proline(東京化成工業(株)製)3.23g(15.0mmol)とD-Proline benzylolester 3.08g(15.0mmol)

のテトラヒドロフラン(以下、THFと記す)溶液60mLにEDCl 5.75g(30.0mmol)を加えて室温下18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1(容量比))で精製し、4.55gの目的物を得た。収率75.4%。

【0134】

(合成例1-2) Boc-Pro-D-Pro-OHの合成

合成例1-1で得たBoc-Pro-D-Pro-OBn 4.10g(10.2mmol)のメタノール溶液41mLにPd/C 2.05g(ASCA-2, ca. Pd 5wt%, 50% wet)を加えて水素雰囲気下、室温で20時間撹拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して目的物を得た。収率100%。

10

【0135】

(合成例2) Segment B: H-Aib-Leu-NHPhの合成(Scheme 2)

(合成例2-1) Boc-Leu-NHPhの合成

Boc-Leu-OH(東京化成工業(株)製)9.97g(40.0mmol), aniline 3.65mL(40.0mmol)及びHO-Su(hydroxysuccinimide)4.60g(40.0mmol)のTHF溶液100mLにEDCl 8.43g(44.0mmol)を加えて室温下8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~2/1(容量比))で精製し、5.43gの目的物を得た。収率44.3%。

20

【0136】

(合成例2-2) H-Leu-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液15.0mLに氷冷下、合成例2-1で得たBoc-Leu-NHPh 3.00g(9.79mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を水酸化ナトリウム水溶液でpH=11に調製した。水層をトルエンで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、トルエン溶液を減圧濃縮して2.03gの目的物を得た。収率100%。

30

【0137】

(合成例2-3) Boc-Aib-Leu-NHPhの合成

Boc-Aib-OH(シグマアルドリッチ(株)製)1.99g(9.79mmol)と合成例2-2で得たH-Leu-NHPh 2.03g(9.79mmol)のTHF溶液40mLにEDCl 3.76g(19.6mmol)を加えて室温下17時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1(容量比))で精製し、2.42gの目的物を得た。収率63.1%。

40

【0138】

(合成例2-4) H-Aib-Leu-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液5mLに氷冷下、合成例2-3で得たBoc-Aib-Leu-NHPh 1.00g(2.55mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH=11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して744mgの目的物を得た。収率100%。

【0139】

50

(合成例3) H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPhの合成 (Segment A + Segment B) (Scheme 3)

(合成例3-1) Boc-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPhの合成

合成例1で得たBoc-Pro-D-Pro-OH (Segment A) 400 mg (1.28 mmol)、合成例2で得たH-Aib-Leu-NHPh (Segment B) 372 mg (1.28 mmol)及びHO-Bt 196 mg (1.28 mmol)のTHF溶液5 mLにEDCl 491 mg (2.56 mmol)を加えて室温下24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1~0/1(容量比))で精製し、650 mgの目的物を得た。収率86.7%。

10

【0140】

(合成例3-2) H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液6 mLに氷冷下、合成例3-1で得たBoc-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh 600 mg (1.02 mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH=11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して粗アミンを得た。アルミナカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/0~10/1(容量比))で精製し、300 mgの目的物を得た。収率60.6%。

20

【0141】

<H-Pro-D-Pro-Aib-Trp-NHPhの合成>(実施例5、6で使用した光学活性ペプチド化合物の合成)(Scheme 4~5)

(合成例4) Segment C: H-Aib-Trp-NHPhの合成 (Scheme 4)

(合成例4-1) Boc-Trp-NHPhの合成

Boc-Trp-OH(東京化成工業(株)製)5.00 g (16.4 mmol), aniline 1.50 mL (16.4 mmol)及びHO-Su 1.89 g (1.64 mmol)のTHF溶液100 mLにEDCl 4.72 g (24.6 mmol)を加えて室温下16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1(容量比))で精製し、3.10 gの目的物を得た。収率49.8%。

30

【0142】

(合成例4-2) H-Trp-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液16.5 mLに氷冷下、合成例4-1で得たBoc-Trp-NHPh 2.75 g (7.25 mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を水酸化ナトリウム水溶液でpH=11に調製した。水層をトルエンで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、トルエン溶液を減圧濃縮して2.27 gの目的物を得た。収率100%。

40

【0143】

(合成例4-3) Boc-Aib-Trp-NHPhの合成

Boc-Aib-OH(シグマアルドリッチ(株)製)1.47 g (7.25 mmol)と合成例4-2で得たH-Trp-NHPh 2.03 g (7.25 mmol)のTHF溶液40 mLにEDCl 2.78 g (14.5 mmol)を加えて室温下16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル

50

ル = 3 / 1 ~ 0 / 1 (容量比)) で精製し、2.20 g の目的物を得た。収率 65.3 %。

【0144】

(合成例 4 - 4) H - A i b - T r p - N H P h の合成

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 5 mL に氷冷下、合成例 4 - 3 で得た Boc - A i b - T r p - N H P h 500 mg (1.08 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液で pH = 11 に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して 337 mg の目的物を得た。収率 100 %。

【0145】

(合成例 5) H - P r o - D - P r o - A i b - T r p - N H P h の合成 (Segment A + Segment C) (Scheme 5)

(合成例 5 - 1) Boc - P r o - D - P r o - A i b - T r p - N H P h の合成

合成例 1 で得た Boc - P r o - D - P r o - O H (Segment A) 337 mg (1.08 mmol), 合成例 4 で得た H - A i b - T r p - N H P h (Segment C) 420 mg (1.08 mmol) 及び HO - B t 165 mg (1.08 mmol) の THF 溶液 5 mL に EDCI 414 mg (2.16 mmol) を加えて室温下 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後 (各 1 回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 0 / 1 (容量比)) で精製し、460 mg の目的物を得た。収率 64.7 %。

【0146】

(合成例 5 - 2) H - P r o - D - P r o - A i b - T r p - N H P h の合成

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 4.6 mL に氷冷下、合成例 5 - 1 で得た Boc - P r o - D - P r o - A i b - T r p - N H P h 460 mg (0.698 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液で pH = 11 に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して粗アミンを得た。アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 1 / 0 ~ 2 / 1 (容量比)) で精製し、340 mg の目的物を得た。収率 87.2 %。

【0147】

< H - P r o - D - P r o - A i b - P h e - N H P h の合成 > (実施例 10 で使用した光学活性ペプチド化合物の合成) (Scheme 6 ~ 7)

(合成例 6) Segment D : H - A i b - P h e - N H P h の合成 (Scheme 6)

(合成例 6 - 1) Boc - P h e - N H P h の合成

Boc - P h e - O H (東京化成工業 (株) 製) 5.31 g (20.0 mmol), aniline 1.82 mL (20.0 mmol) 及び HO - B t 3.06 g (20.0 mmol) の THF 溶液 106 mL に EDCI 7.67 g (40.0 mmol) を加えて室温下 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後 (各 1 回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン / 酢酸エチル = 9 / 1 ~ 7 / 1 (容量比)) で精製し、5.93 g の目的物を得た。収率 87.1 %。

【0148】

(合成例 6 - 2) H - P h e - N H P h の合成

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 25.0 mL に氷冷下、合成例 6 - 1 で得た Boc - P h e - N H P h 5.00 g (14.7 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を水酸化ナトリウム水溶液で pH = 1

10

20

30

40

50

1 に調製した。水層をトルエンで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、トルエン溶液を減圧濃縮して 3.53 g の目的物を得た。収率 100%。

【0149】

(合成例 6-3) Boc-Aib-Phe-NHPh の合成

Boc-Aib-OH (シグマアルドリッチ (株) 製) 2.99 g (14.7 mmol) と合成例 6-2 で得た H-Phe-NHPh 3.53 g (14.7 mmol) の THF 溶液 60 mL に EDCI 4.04 g (22.1 mmol) を加えて室温下 6 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後 (各 1 回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1 (容量比)) で精製し、5.79 g の目的物を得た。収率 92.6%。

10

【0150】

(合成例 6-4) H-Aib-Phe-NHPh の合成

塩化水素の 4N ジオキサン溶液 6.4 mL に氷冷下、合成例 6-3 で得た Boc-Aib-Phe-NHPh 1.28 g (3.00 mmol) を加えて 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液で pH = 11 に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して 976 mg の目的物を得た。収率 100%。

【0151】

(合成例 7) H-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh の合成 (Segment A + Segment D) (Scheme 7)

(合成例 7-1) Boc-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh の合成

合成例 1 で得た Boc-Pro-D-Pro-OH (Segment A) 937 mg (3.00 mmol), 合成例 6 で得た H-Aib-Phe-NHPh (Segment D) 976 mg (3.00 mmol) 及び HO-Bt 459 mg (3.00 mmol) の THF 溶液 30 mL に EDCI 863 mg (4.50 mmol) を加えて室温下 20 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後 (各 1 回)、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド

20

30

【0152】

(合成例 7-2) H-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh の合成

塩化水素の 4N ジオキサン溶液 7.3 mL に氷冷下、合成例 7-1 で得た Boc-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh 1.46 g (2.36 mmol) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液で pH = 11 に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して粗アミンを得た。アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 1/0 ~ 9/1 (容量比)) で精製し、800 mg の目的物を得た。収率 65.2%。

40

【0153】

< H-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPh の合成 > (実施例 11 で使用した光学活性ペプチド化合物の合成) (Scheme 8 ~ 9)

(合成例 8) Segment E: H-Aib-Gly-NHPh の合成 (Scheme 8)

(合成例 8-1) Boc-Gly-NHPh の合成

Boc-Gly-OH (東京化成工業 (株) 製) 3.50 g (20.0 mmol) 及び aniline 1.82 mL (20.0 mmol) の THF 溶液 50 mL に EDCI 7.67 g (40.0 mmol) を加えて室温下 6 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、

50

濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後（各2回）、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 1（容量比））で精製し、4.85 gの目的物を得た。収率96.9%。

【0154】

（合成例8-2）H-Gly-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液40.0 mLに氷冷下、合成例8-1で得たBoc-Gly-NHPh 4.00 g（16.0 mmol）を加えて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を水酸化ナトリウム水溶液でpH = 11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して2.10 gの目的物を得た。収率87.4%。

10

【0155】

（合成例8-3）Boc-Aib-Gly-NHPhの合成

Boc-Aib-OH（シグマアルドリッチ（株）製）2.85 g（14.0 mmol）と合成例8-2で得たH-Gly-NHPh 2.10 g（14.0 mmol）のTHF溶液210 mLにEDCl 2.14 g（21.0 mmol）を加えて室温下8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後（各2回）、減圧濃縮して目的とするアミド4.38 gを得た。収率93.2%。

20

【0156】

（合成例8-4）H-Aib-Gly-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液10.0 mLに氷冷下、合成例8-3で得たBoc-Aib-Gly-NHPh 1.01 g（3.00 mmol）を加えて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH = 11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して706 mgの目的物を得た。収率100%。

【0157】

（合成例9）H-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPhの合成（Segment A + Segment E）（Scheme 9）

30

（合成例9-1）Boc-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPhの合成

合成例1で得たBoc-Pro-D-Pro-OH（Segment A）937 mg（3.00 mmol）、合成例8で得たH-Aib-Gly-NHPh（Segment E）706 mg（3.00 mmol）及びHO-Bt 459 mg（3.00 mmol）のTHF溶液30 mLにEDCl 863 mg（4.50 mmol）を加えて室温下20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後（各1回）、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール = 1 / 0 ~ 19 / 1（容量比））で精製し、1.06 gの目的物を得た。収率66.7%。

40

【0158】

（合成例9-2）H-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液6.7 mLに氷冷下、合成例9-1で得たBoc-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPh 960 mg（1.81 mmol）を加えて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH = 11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して粗アミンを得た。アルミナカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール = 1 / 0 ~ 9 / 1（容量比））で精製し、480 mgの目的物を得た。収率61.7%。

【0159】

50

(合成例10) <H-Pro-Pro-NHPhの合成> (実施例7で使用した光学活性ペプチド化合物の合成) (Scheme 10)

(合成例10-1) Boc-Pro-Pro-NHPhの合成

Boc-Pro-OH (東京化成工業(株)製) 100 mg (0.526 mmol) と H-Pro-NHPh (東京化成工業(株)製) 113 mg (0.526 mmol) の THF 溶液 5 mL に EDCI 201 mg (1.05 mmol) を加えて室温下6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1 (容量比))で精製し、150 mgの目的物を得た。収率73.6%。

10

【0160】

(合成例10-2) H-Pro-Pro-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液1.5 mLに氷冷下、合成例10-1で得たBoc-Pro-Pro-NHPh 150 mg (0.387 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH = 11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して27 mgの目的物を得た。収率24.3%。

【0161】

20

(合成例11) <H-Pro-D-Pro-NHPhの合成> (実施例8、9で使用した光学活性ペプチド化合物の合成) (Scheme 11)

(合成例11-1) Boc-Pro-D-Pro-NHPhの合成

Boc-Pro-OH (東京化成工業(株)製) 100 mg (0.526 mmol) と H-D-Pro-NHPh (東京化成工業(株)製) 113 mg (0.526 mmol) の THF 溶液 5 mL に EDCI 201 mg (1.05 mmol) を加えて室温下6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順序で洗浄後(各1回)、減圧濃縮して粗アミドを得た。得られたアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1 (容量比))で精製し、160 mgの目的物を得た。収率73.6%。

30

【0162】

(合成例11-2) H-Pro-D-Pro-NHPhの合成

塩化水素の4Nジオキサン溶液1.6 mLに氷冷下、合成例11-1で得たBoc-Pro-D-Pro-NHPh 160 mg (0.413 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮物に水を加えて溶解し、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH = 11に調製した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル溶液を減圧濃縮して60 mgの目的物を得た。収率50.5%。

【0163】

40

(実施例1)

50 mL 反応フラスコに、シトラール(ゲラニール:ネラル = 50:50) 2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd/硫酸バリウム 25 mg (シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh 100 mg (0.21 mmol)、シトラールに対して5.0重量%)、トリフルオロ酢酸 23.5 mg (0.21 mmol)、10重量%含水t-ブタノール 4 mL をいれ攪拌し、水素雰囲気とした。40 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は25.6%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は61.6% e.e.であった。

【0164】

50

(実施例2)

50 mL反応フラスコに、シトラール(ゲラニール:ネラル=50:50)2g(13.14 mmol)、5重量% Pd/硫酸バリウム25 mg(シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh 100 mg(0.21 mmol。シトラールに対して5.0重量%)、トリフルオロ酢酸23.5 mg(0.21 mmol)、10重量%含水t-ブタノール4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。50 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィ-で分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は64.1%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は61.4% e.e.であった。

【0165】

10

(実施例3)

50 mL反応フラスコに、ゲラニール2g(13.14 mmol)、5重量% Pd/シリカアルミナ 25 mg(ゲラニールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh 100 mg(0.21 mmol。ゲラニールに対して5.0重量%)、トリフルオロ酢酸23.5 mg(0.21 mmol)、トルエン4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。25 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィ-で分析したところ、ゲラニールからシトロネラルへの転化率は3.9%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は30.4% e.e.であった。

【0166】

20

(実施例4)

50 mL反応フラスコに、ゲラニール2g(13.14 mmol)、5重量% Pd/ゼオライト25 mg(ゲラニールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh 100 mg(0.21 mmol。ゲラニールに対して5.0重量%)、トリフルオロ酢酸23.5 mg(0.21 mmol)、トルエン4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。25 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィ-で分析したところ、ゲラニールからシトロネラルへの転化率は41.0%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は14.7% e.e.であった。

【0167】

30

(実施例5)

50 mL反応フラスコに、シトラール(ゲラニール:ネラル=50:50)2g(13.14 mmol)、5重量% Pd/硫酸バリウム25 mg(シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Trp-NHPh 120 mg(0.22 mmol。シトラールに対して6.0重量%)、トリフルオロ酢酸24.5 mg(0.22 mmol)、10重量%含水t-ブタノール4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。40 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィ-で分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は20.0%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は44.0% e.e.であった。

【0168】

40

(実施例6)

50 mL反応フラスコに、シトラール(ゲラニール:ネラル=50:50)2g(13.14 mmol)、5重量% Pd/硫酸バリウム25 mg(シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Trp-NHPh 120 mg(0.22 mmol。シトラールに対して6.0重量%)、トリフルオロ酢酸24.5 mg(0.22 mmol)、10重量%含水t-ブタノール4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。50 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィ-で分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は28.3%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は46.5% e.e.であった。

【0169】

50

(実施例7)

50 mL反応フラスコに、ゲラニアル2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd / 硫酸バリウム25 mg (ゲラニアルに対して1.25重量%)、H-Pro-Pro-NHPh70 mg (0.24 mmol。ゲラニアルに対して3.5重量%)、トリフルオロ酢酸27.8 mg (0.24 mmol)、トルエン4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。25 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィで分析したところ、ゲラニアルからシトロネラルへの転化率は6.9%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は10.9% e.e.であった。

【0170】

(実施例8)

50 mL反応フラスコに、ゲラニアル2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd / シリカアルミナ25 mg (ゲラニアルに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-NHPh70 mg (0.24 mmol。ゲラニアルに対して3.5重量%)、トリフルオロ酢酸27.8 mg (0.24 mmol)、トルエン4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。25 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィで分析したところ、ゲラニアルからシトロネラルへの転化率は4.9%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は15.0% e.e.であった。

【0171】

(実施例9)

50 mL反応フラスコに、ゲラニアル2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd / ゼオライト25 mg (ゲラニアルに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-NHPh70 mg (0.24 mmol。ゲラニアルに対して3.5重量%)、トリフルオロ酢酸27.8 mg (0.24 mmol)、トルエン4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。25 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィで分析したところ、ゲラニアルからシトロネラルへの転化率は5.7%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は7.3% e.e.であった。

【0172】

(実施例10)

50 mL反応フラスコに、シトラール(ゲラニアル:ネラル=50:50)2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd / 硫酸バリウム25 mg (シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh120 mg (0.23 mmol。シトラールに対して6.0重量%)、トリフルオロ酢酸26.3 mg (0.23 mmol)、10重量%含水t-ブタノール4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。50 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィで分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は38.0%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は54.1% e.e.であった。

【0173】

(実施例11)

50 mL反応フラスコに、シトラール2 g (13.14 mmol)、5重量% Pd / 硫酸バリウム25 mg (シトラールに対して1.25重量%)、H-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPh100 mg (0.23 mmol。シトラールに対して5.0重量%)、トリフルオロ酢酸26.5 mg (0.23 mmol)、10重量%含水t-ブタノール4 mLをいれ攪拌し、水素雰囲気とした。50 にて21時間攪拌した後、触媒をろ過後、ガスクロマトグラフィで分析したところ、シトラールからシトロネラルへの転化率は48.2%で、得られたシトロネラルは1体であり、その光学純度は38.5% e.e.であった。

【0174】

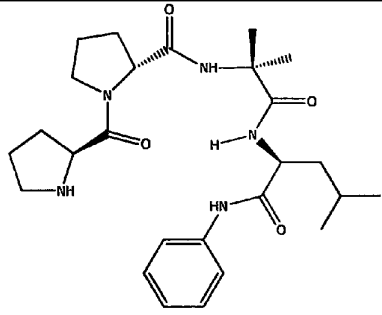
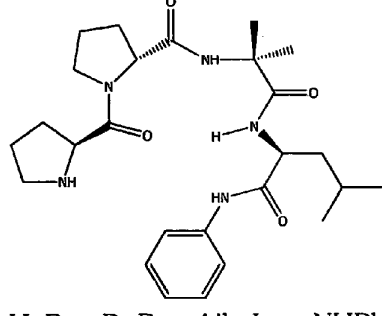
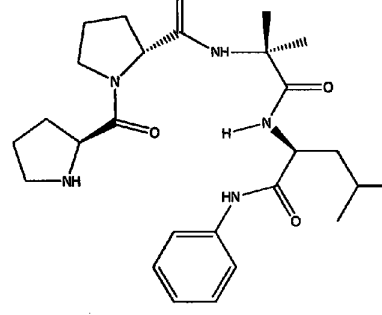
10

20

30

40

【表 1】

実施例	光学活性ペプチド化合物	触媒; 温度; 溶媒	転化率 (%)	シトロネラ ールの立 体配置	光学純 度 (%e.e.)
1	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh</p>	5重量% Pd/BaS O ₄ ; 40°C; 10重量% 含水t- ブタノ- ール	25.6	1	61.6
2	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh</p>	5重量% Pd/BaS O ₄ ; 50°C; 10重量% 含水t- ブタノ- ール	64.1	1	61.4
3	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh</p>	5重量% Pd/シリ カアルミ ナ; 25°C; トルエン	3.9	1	30.4

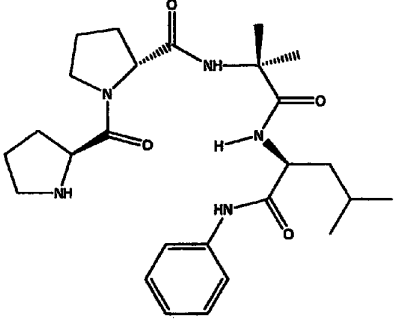
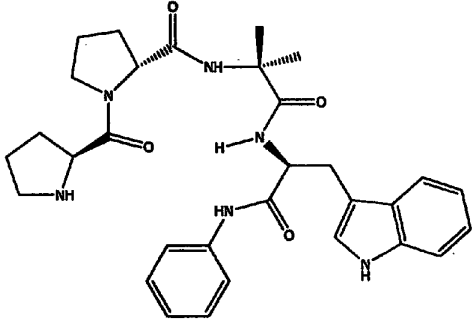
10

20

30

【 0 1 7 5 】

【表 2】

実施例	光学活性ペプチド化合物	触媒; 温度; 溶媒	転化率 (%)	シロネ ラールの 立体 配置	光学純 度 (%e.e.)
4	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Leu-NHPh</p>	5重量% Pd/ゼオ ライト; 25°C; トルエン	41.0	1	14.7
5	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Trp-NHPh</p>	5重量% Pd/BaS O ₄ ; 40°C; 10重量% 含水t- ブタノー ル	20.0	1	44.0

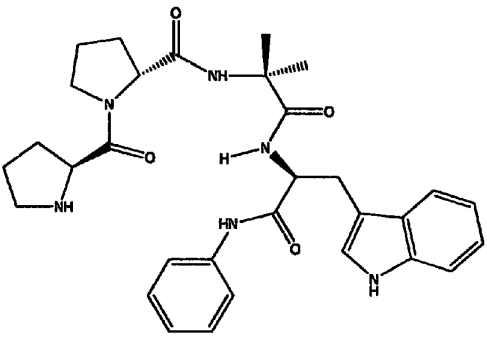
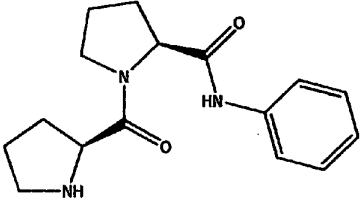
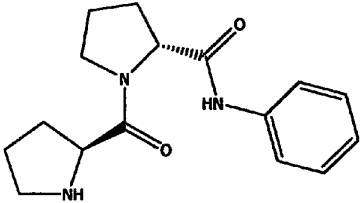
【 0 1 7 6 】

10

20

30

【表 3】

実施例	光学活性ペプチド化合物	触媒; 温度; 溶媒	転化率 (%)	シトロネ ラールの立体 配置	光学純度 (%e.e.)
6	 <p>H-Pro-D-Pro-Aib-Trp-NHPh</p>	5重量%Pd /BaSO ₄ ; 50°C; 10重量%含水t-ブタノール	28.3	1	46.5
7	 <p>H-Pro-Pro-NHPh</p>	5重量%Pd /BaSO ₄ ; 25°C; トルエン	6.9	1	10.9
8	 <p>H-Pro-D-Pro-NHPh</p>	5重量%Pd /シリカアルミナ; 25°C; トルエン	4.9	1	15.0

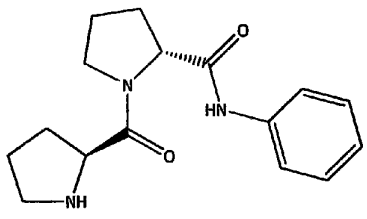
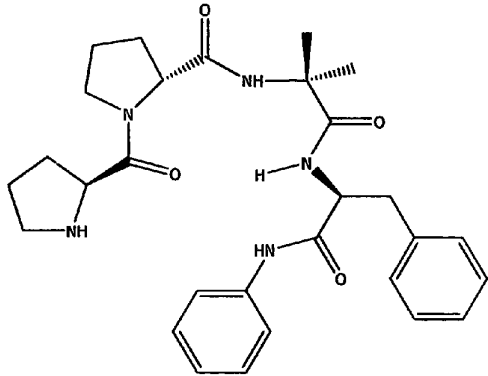
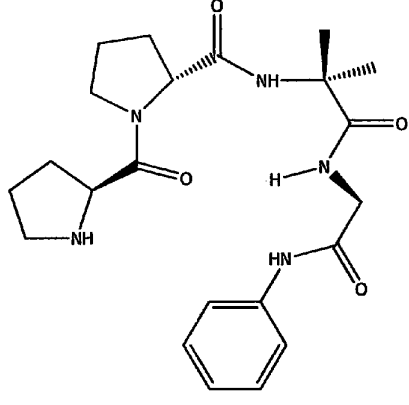
10

20

30

【 0 1 7 7 】

【表 4】

実施例	光学活性ペプチド化合物	触媒; 温度; 溶媒	転化率 (%)	シトロネ ラールの立体 配置	光学 純度 (%e. e.)
9	 H-Pro-D-Pro-NHPh	5重量%Pd /ゼオライト ; 25°C; トルエン	5.7	1	7.3
10	 H-Pro-D-Pro-Aib-Phe-NHPh	5重量%Pd /BaSO ₄ ; 50°C; 10重量%含 水t-ブタノ ール	38.0	1	54.1
11	 H-Pro-D-Pro-Aib-Gly-NHPh	5重量%Pd /BaSO ₄ ; 50°C; 10重量%含 水t-ブタノ ール	48.2	1	38.5

【産業上の利用可能性】

【0178】

本発明において用いられる不斉水素化用触媒は、金属粉末又は金属担持物、光学活性ペプチド化合物、及び酸を単に混合するだけで、基質である、 α -不飽和カルボニル化合物を簡便に不斉水素化し、光学活性、 β -カルボニル化合物を製造することができる。

すなわち、シトラール（ゲラニールとネラールとの混合物）、ゲラニール、又はネラールの、 α -炭素-炭素二重結合を選択的に不斉水素化することにより、光学活性シトロネラールを得ることができる。光学活性シトロネラールはそれ自体が香料として有用であるばかりでなく、光学活性シトロネロール、光学活性イソプレゴール、光学活性メントールの重要な原料である。

本発明はZ配置化合物とE配置化合物との混合物（いわゆるシトラール）を基質として

10

20

30

40

50

使用した場合においても、シトラールを蒸留して高純度のネラール、またはゲラニールを得た後に不斉水素化を行う必要がなく、同じ立体配置の光学活性カルボニル化合物を製造することができる。

そして、本発明の触媒は、反応溶液に可溶性ではないため、反応系内から金属又は金属担持物、及び光学活性ペプチド化合物を容易に回収して再利用でき、工業的にも有利である。

フロントページの続き

(72)発明者 堀 容嗣

神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社研究開発本部内

審査官 岡田 隆介

(56)参考文献 国際公開第2010/061909(WO, A1)

米国特許出願公開第2008/0269528(US, A1)

米国特許出願公開第2010/0152494(US, A1)

米国特許出願公開第2006/0161024(US, A1)

米国特許出願公開第2010/0324338(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 21/00 - 38/74

C07C 45/62

C07C 47/21

C07B 53/00

C07B 61/00

JSTPlus(JDreamIII)

JST7580(JDreamIII)