

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-184338

(P2011-184338A)

(43) 公開日 平成23年9月22日 (2011.9.22)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 207/323 (2006.01)

C O 7 D 207/33 (2006.01)

C O 7 D 207/333 (2006.01)

F I

C O 7 D 207/323

C O 7 D 207/33

C O 7 D 207/333

テーマコード (参考)

4 C O 6 9

審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2010-49823 (P2010-49823)

(22) 出願日 平成22年3月5日 (2010.3.5)

(71) 出願人 504139662

国立大学法人名古屋大学

愛知県名古屋市千種区不老町 1 番

(74) 代理人 100094190

弁理士 小島 清路

(74) 代理人 100117134

弁理士 萩野 義昇

(74) 代理人 100111752

弁理士 谷口 直也

(72) 発明者 野依 良治

名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人

名古屋大学内

(72) 発明者 斎藤 進

名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人

名古屋大学内

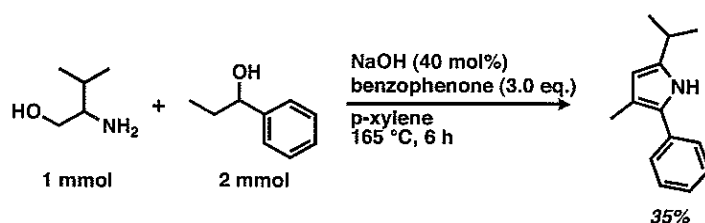
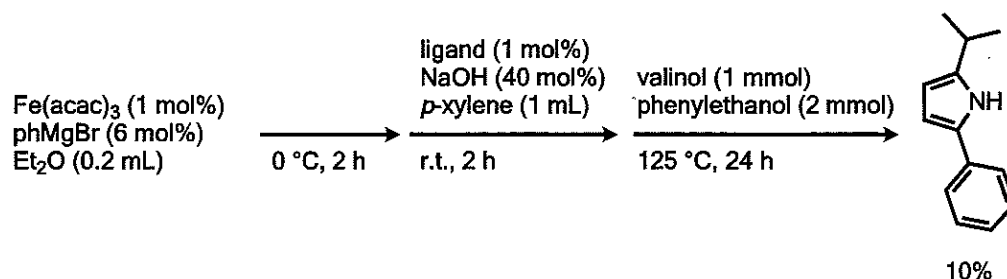
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロールの製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 収率よくピロールを得ることができる方法の提供。

【解決手段】 アルカリ金属又はアルカリ金属塩基の存在下、β - アミノアルコールと、カルボニル化合物又はアルコールと、を反応させる。



10

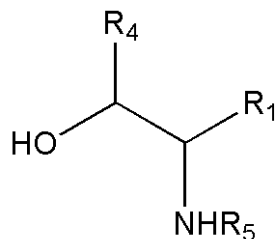
20

【特許請求の範囲】

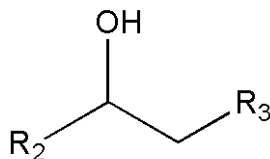
【請求項 1】

アルカリ金属又はアルカリ金属塩基の存在下、式(1)のβ-アミノアルコールと、式(2)のアルコール又は式(3)のカルボニル化合物と、を反応させる式(4)のピロールの製造方法。

【化 1】

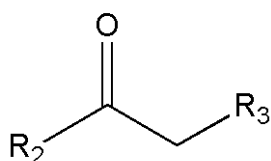


(1)

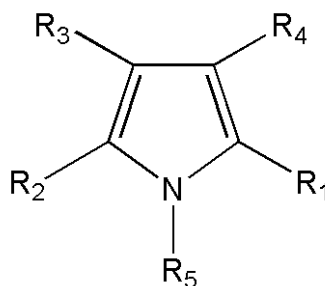


(2)

10



(3)



(4)

20

(式中、 $R_1 \sim R_5$ はそれぞれ独立に水素原子又は一価の炭化水素基である。)

【請求項 2】

更に遷移金属の存在下で反応を行う請求項 1 記載のピロールの製造方法。

【請求項 3】

上記遷移金属は、Fe、Co、Cu、Ru、Rh、Pd、及びPtの1種又は2種以上である請求項 2 記載のピロールの製造方法。

30

【請求項 4】

上記遷移金属はRhである請求項 2 記載のピロールの製造方法。

【請求項 5】

更に、配位子の存在下で反応を行う請求項 2 乃至 4 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

【請求項 6】

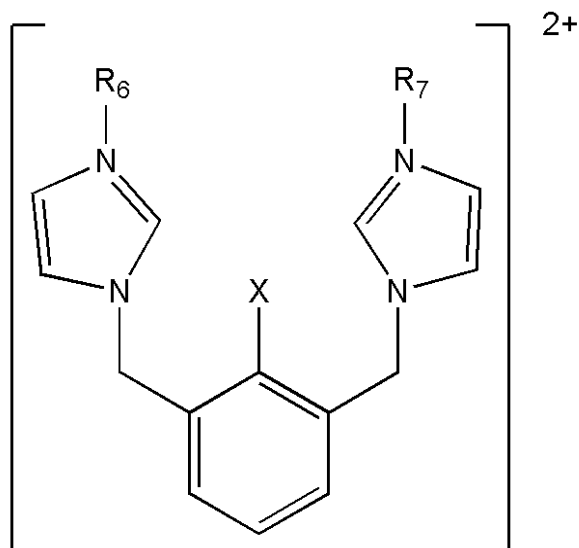
上記配位子は、ビス-N-ヘテロ環状カルベン配位子である請求項 5 記載のピロールの製造方法。

【請求項 7】

上記配位子は、式(5)の配位子である請求項 5 記載のピロールの製造方法。

40

【化 2】



10

(式中、 R_6 及び R_7 はそれぞれ独立に一価の炭化水素基である。 X はハロゲン原子である。)

【請求項 8】

上記アルカリ金属塩基は、 Li 又は Na の水酸化物、水素化物及びアルコキシドの 1 種又は 2 種以上である請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

20

【請求項 9】

遷移金属の非存在下で反応を行う請求項 1 記載のピロールの製造方法。

【請求項 10】

カルボニル化合物の存在下で、上記式 (1) の β -アミノアルコールと、上記式 (2) のアルコールとを反応させる請求項 9 記載のピロールの製造方法。

【請求項 11】

上記アルカリ金属塩基は、 Na の水酸化物、水素化物及びアルコキシドの 1 種又は 2 種以上である請求項 9 又は 10 記載のピロールの製造方法。

【請求項 12】

$R_1 \sim R_4$ のうちの少なくとも 2 つは一価の炭化水素基である請求項 1 乃至 11 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

30

【請求項 13】

R_1 及び R_2 は一価の炭化水素基である請求項 1 乃至 12 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

【請求項 14】

上記式 (1) の β -アミノアルコールと、上記式 (2) のアルコール又は式 (3) のカルボニル化合物との量比 (モル比) が 1 : (1.5 以上) である請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

【請求項 15】

非極性溶媒中で行う請求項 1 乃至 14 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

40

【請求項 16】

上記アルカリ金属又はアルカリ金属塩基の量が、上記式 (1) の β -アミノアルコールに対して 5 ~ 100 mol % である請求項 1 乃至 15 のいずれかに記載のピロールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 β -アミノアルコールとアルコール又はカルボニル化合物との反応によりピロールを製造する方法に関する。

50

【背景技術】

【0002】

ピロール環を有する化合物は、医薬品及び導電性基板等の様々な用途に用いられており、重要性が高い。代表的なピロール合成法として、例えば、P a a l - K n o r r ピロール合成法、K n o r r ピロール合成法及び1, 3 - 双極子付加環化反応が挙げられる。

【0003】

近年、種々のピロール合成法が報告されている。例えば、特許文献1には、1, 4 - ジケトンとイミノホスホランとを反応させるピロール合成法が記載されている。非特許文献1には、 β - アルキルアミンをロジウム触媒で環化するピロール合成法が記載されている。非特許文献2には、Pdのトリフェニルホスフィン錯体の存在下、 β - アミノアルコールとカルボニルエステル化合物とを反応させる置換ピロール合成法が記載されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表2005 - 520792号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Tetrahedron lett. 1991, 32, 8, 1093-1094

【非特許文献2】Science of Synthesis; category 2, 2002, 11, 441

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、従来の方法では、複雑な出発原料を用いる反応が多く、実用性の観点で問題がある。また、上記のように、種々のピロール環を有する化合物が様々な用途に用いられている。しかし、従来1, 4 - ジケトンを用いる方法では、ピロールに置換基を自在に導入することが困難である。よって、種々の置換基を有する多様な構造のピロールを合成できる方法の開発が望まれている。

【0007】

本発明の目的は、容易に入手できる出発原料を用いて、収率よくピロールを得ることができる方法を提供することである。本発明の他の目的は、多様な構造のピロールを得ることができる方法を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

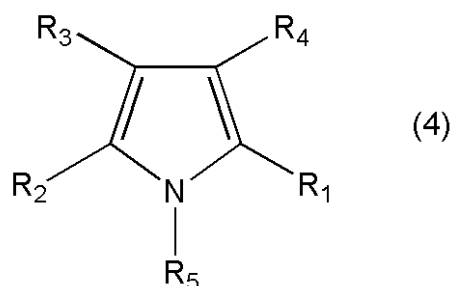
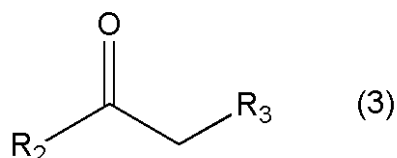
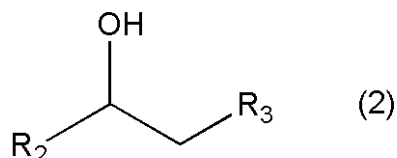
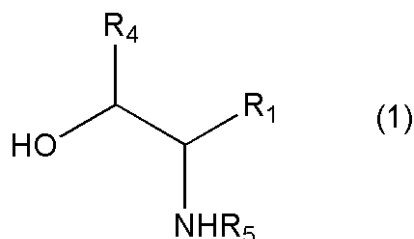
【0008】

本発明は、アルカリ金属又はアルカリ金属塩基（以下、「アルカリ金属塩基等」という。）の存在下、式(1)の β - アミノアルコールと、式(2)のカルボニル化合物又は式(3)のアルコールとを反応させる式(4)のピロールの製造方法である。尚、式中、 $R_1 \sim R_5$ はそれぞれ独立に水素原子又は一価の炭化水素基である。以下、式(1)の β - アミノアルコールを「アミノアルコール(1)」、式(2)のアルコールを「アルコール(2)」、式(3)のカルボニル化合物を「カルボニル化合物(3)」、及び式(4)のピロールを「ピロール(4)」という。

40

【0009】

【化 1】



10

【発明の効果】

20

【0010】

本発明によれば、容易に入手できる出発原料を用いて、効率よくピロールを得ることができる。本発明によれば、様々な構造の出発原料を組み合わせることにより、多様な構造のピロールを得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(A) アルカリ金属塩基等

上記アルカリ金属は1種単独でもよく、2種以上を用いてもよい。上記アルカリ金属塩基は1種単独でもよく、2種以上を用いてもよい。上記アルカリ金属の1種以上と上記アルカリ金属塩基の1種以上とを用いてもよい。上記アルカリ金属として具体的には、例えば、Li、Na及びKが挙げられる。上記アルカリ金属として好ましくはNaである。上記アルカリ金属塩基は無機塩基でもよく、有機塩基でもよい。上記アルカリ金属塩基として具体的には、例えば、Li又はNaの水酸化物、水素化物及びアルコキシドが挙げられる。上記アルカリ金属塩基として好ましくは、Naの水酸化物、水素化物及びアルコキシドである。また、後述の遷移金属及び配位子の非存在下でピロール(4)を合成する場合には、上記アルカリ金属塩基として、Naの水酸化物、水素化物及びアルコキシド、並びにカリウムアルコキシド(特に炭素数2以上のアルコキシド、例えば、炭素数2~6のアルコキシド)が好ましい。

30

【0012】

後述の遷移金属及び配位子の非存在下で、後述の式(4')の三置換ピロール(以下、「三置換ピロール(4')」)を合成する場合には、上記アルカリ金属塩基として、Liの水酸化物、水素化物及びアルコキシド(特に炭素数2以上のアルコキシド、例えば、炭素数2~6のアルコキシド)が好ましい。一方、後述の遷移金属及び配位子の存在下で三置換ピロール(4')を合成する場合には、上記アルカリ金属塩基として、Li又はNaの水酸化物、水素化物及びアルコキシド(特に炭素数2以上のアルコキシド、例えば、炭素数2~6のアルコキシド)が好ましい。

40

【0013】

上記アルカリ金属塩基等の量(合計量)は、通常、アミノアルコール(1)に対して5~100mol%、好ましくは10~100mol%、更に好ましくは10~80mol%、より好ましくは20~60mol%である。従来の方法では、基質に対して過剰量の

50

塩基を用いるのが通常であった。しかし、本発明では、上記アルカリ金属塩基等が上記範囲でも、高収率でピロール(4)が得られる。また、上記アルカリ金属塩基等の量が上記範囲であると、中和後のアルカリ金属塩の廃棄量を低減することができるので好ましい。

【0014】

(B) アミノアルコール(1)、アルコール(2)及びカルボニル化合物(3)

本発明では、出発原料として、アミノアルコール(1)と、アルコール(2)又はカルボニル化合物(3)とを用いる。 β -アミノアルコールは天然に豊富に存在する。 β -アミノアルコールは、人工培養法により大量生産可能な α -アミノ酸から容易に得ることができる。多様な構造の β -アミノアルコールが市販されている。そのため、本発明では、容易に入手できる出発原料を用いて、多様な構造のピロールを合成することができる。また、本発明では、出発原料として、アルコール(2)及びカルボニル化合物(3)のいずれも用いることができる。

10

【0015】

式中、 $R_1 \sim R_5$ はそれぞれ独立に水素原子又は一価の炭化水素基である。上記一価の炭化水素基の構造に限定はない。上記一価の炭化水素基は鎖状構造でもよく、環状構造でもよい。上記一価の炭化水素基は、直鎖状でもよく、側鎖を有していてもよい。上記一価の炭化水素基は、飽和結合のみで構成されていてもよく、不飽和結合を含んでいてもよい。上記一価の炭化水素基は、構造中に他の置換基を1種又は2種以上有していてもよい。例えば、上記一価の炭化水素基は、構造中に炭素原子及び水素原子以外の原子を含む置換基を有していてもよい。上記一価の炭化水素基は、構造中に炭素原子及び水素原子以外の原子を1個又は2個以上含んでいてもよい。上記炭素原子及び水素原子以外の原子としては、例えば、ハロゲン原子(F、Cl、Br及びI等)、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子の1種又は2種以上が挙げられる。

20

【0016】

上記一価の炭化水素基として具体的には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、及びアリールアルキニル基が挙げられる。

【0017】

上記アルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基の炭素数には特に限定はない。上記アルキル基の炭素数は、通常1~10、好ましくは1~8、更に好ましくは1~6である。上記アルケニル基及びアルキニル基の炭素数は、通常2~10、好ましくは2~8、更に好ましくは3~6である。上記アルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基が環状構造の場合(シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基)、その炭素数は、通常4~10、更に好ましくは5~8、より好ましくは6~8である。

30

【0018】

上記アルキル基として具体的には、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基が挙げられる。上記シクロアルキル基として具体的には、例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、及びシクロヘプチル基が挙げられる。上記アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、及びイソプロペニル基が挙げられる。上記シクロアルケニル基として具体的には、例えば、シクロヘキセニル基が挙げられる。

40

【0019】

上記アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、及びアリールアルキニル基(以下、「アリール基等」と総称する。)の炭素数には特に限定はない。この炭素数は通常6~15、好ましくは6~12、更に好ましくは6~10である。

【0020】

上記アリール基等は、他の置換基を1種又は2種以上有していてもよい。例えば、上記アリール基等に含まれる芳香環は、他の置換基を1種又は2種以上有していてもよい。例えば、上記アリール基は、無置換のアリール基だけでなく、置換アリール基でもよい。芳

50

香環に位置する置換基の位置は、*o* -、*m* -、及び *p* - のいずれでもよい。上記置換基は、電子供与性基でもよく、電子求引性基でもよい。上記置換基として好ましくは電子供与性基、特に水酸基以外の電子供与性基である。上記置換基として具体的には、例えば、ハロゲン原子（F、Cl、Br 及び I 等）、アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n* - プロピル基、*i* - プロピル基等の炭素数 1 ~ 10、好ましくは 1 ~ 6、更に好ましくは 1 ~ 4 のアルキル基）、及びアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n* - プロポキシ基、*i* - プロポキシ基等の炭素数 1 ~ 10、好ましくは 1 ~ 6、更に好ましくは 1 ~ 4 のアルコキシ基）の 1 種又は 2 種以上が挙げられる。

【0021】

上記アリール基等に含まれる芳香環は、ヘテロ原子（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子）の 1 種又は 2 種以上を有していてもよい。上記アリール基等に含まれる芳香環は、芳香族複素環（フラン、チオフェン、ピロール、ベンゾフラン、インドール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、及びピリミジン等）でもよい。

【0022】

上記アリール基として具体的には、例えば、フェニル基、トリル基、ハロゲン化フェニル基（*o* -、*m* -、及び *p* -）及びアルコキシフェニル基（*o* -、*m* -、及び *p* -）が挙げられる。上記アリールアルキル基として具体的には、例えば、ベンジル基が挙げられる。

【0023】

$R_1 \sim R_4$ は全て水素原子でもよく、全て又は一部が上記一価の炭化水素基でもよい。 $R_1 \sim R_5$ は全て水素原子でもよく、全て又は一部が上記一価の炭化水素基でもよい。通常、 $R_1 \sim R_4$ の 1 以上は上記一価の炭化水素基であり、 R_5 は水素原子である。好ましくは、 $R_1 \sim R_4$ のうちの少なくとも 2 つは上記一価の炭化水素基である。 $R_1 \sim R_5$ の全部又は一部が上記一価の炭化水素基である場合、該基の具体的構造には特に限定はない。例えば、 R_2 として好ましくは上記アリール基等である。 R_2 は、電子求引性基を有するアリール基等（例えば、ニトロフェニル基）以外のアリール基等、例えば、無置換のアリール基等又は電子供与性基を有するアリール基等とすることができる。より具体的には、 R_2 は、無置換のアリール基等又はアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子から選択される置換基を有する（*o* -、*m* -、及び *p* -）アリール基等とすることができる。

【0024】

$R_1 \sim R_5$ の 2 以上が上記一価の炭化水素基である場合、各基は同じ基でもよく、異なる基でもよい。従来、1, 4 - ジケトンを用いたピロール合成法では、1, 4 - ジケトンの 1 ~ 4 位にそれぞれ異なる置換基を導入することが困難であるため、得られるピロールの構造が限定されていた。これに対し、本発明では、 $R_1 \sim R_4$ にそれぞれ異なる置換基を導入することが容易であるため、種々の構造のピロールを得ることができる。

【0025】

$R_1 \sim R_4$ のうち、隣接する基同士は、互いに結合して環を形成してもよい。例えば、 R_1 及び R_4 が互いに結合して環を形成してもよい。 R_2 及び R_3 が互いに結合して環を形成してもよい。該環の構造には特に限定はない。例えば、環員数には特に限定はない。該環の環員数は、4 ~ 10 員環、好ましくは 5 ~ 8 員環とすることができる。上記環は脂環式でもよく、芳香環でもよい。上記環は、その構造中にヘテロ原子（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子等）を含んでいてもよい。上記環は、他の置換基を有していてもよい。上記環は、その構造中に不飽和結合を有していてもよい。

【0026】

(C) ピロール (4)

ピロール (4) は、式 (4) で表される構造を有する限り、その種類に特に限定はない。ピロール (4) の $R_1 \sim R_5$ の内容は、上記の説明が妥当する。

【0027】

本発明では、出発原料を適宜選択することにより、種々の置換基を有するピロールを得

10

20

30

40

50

ることができる。よって、ピロール(4)は、無置換ピロールでもよく、一置換、二置換、三置換及び四置換ピロールのいずれでもよい。尚、「 n 置換ピロール」(n ; 1~4の整数)とは、 $R_1 \sim R_4$ のうちの n 個が上記一価の炭化水素基であるピロールを意味する。ピロール(4)として好ましくは、二置換又は三置換ピロールである。二置換ピロールとして具体的には、例えば、 R_1 及び R_2 が上記一価の炭化水素基であるピロールが挙げられる。また、三置換ピロールとして具体的には、例えば、 $R_1 \sim R_3$ が上記一価の炭化水素基であるピロールが挙げられる。ピロール(4)としてより好ましくは、少なくとも R_1 及び R_2 が上記一価の炭化水素基である二置換又は三置換ピロールである。

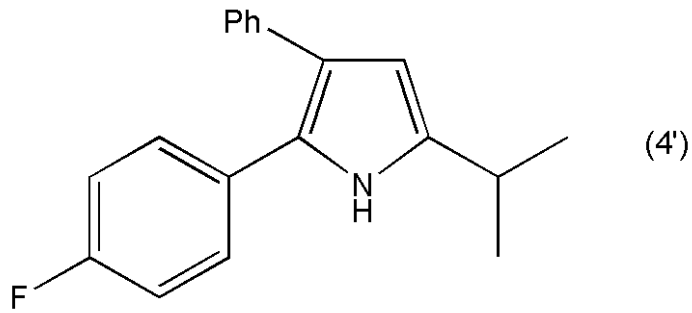
【0028】

ピロール(4)として具体的には、例えば、三置換ピロール(4')が挙げられる。三置換ピロール(4')は、高脂血症治療剤であるアトロバスタチン(商品名;リピトール)の合成中間体として利用することができる(下記式参照)。アトロバスタチン等のスタチン系医薬品は、高脂血症以外に癌及びアルツハイマー等の疾患にも有効であるとの知見が得られており、重要性が高く、注目されている。本発明によれば、容易に入手できる出発原料を用いて、重要性が高いスタチン系医薬品を収率よく得ることができる。

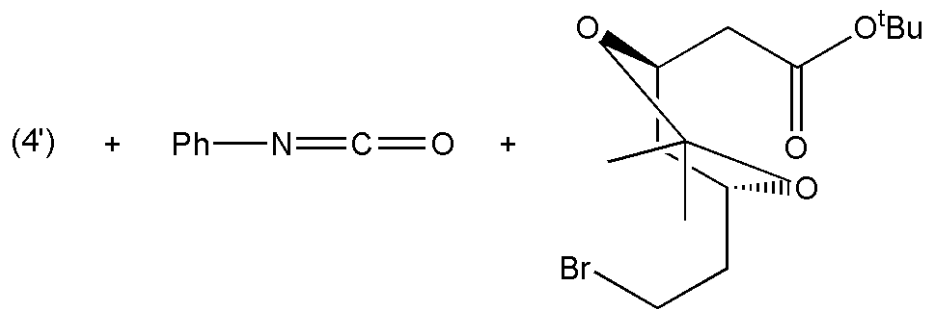
10

【0029】

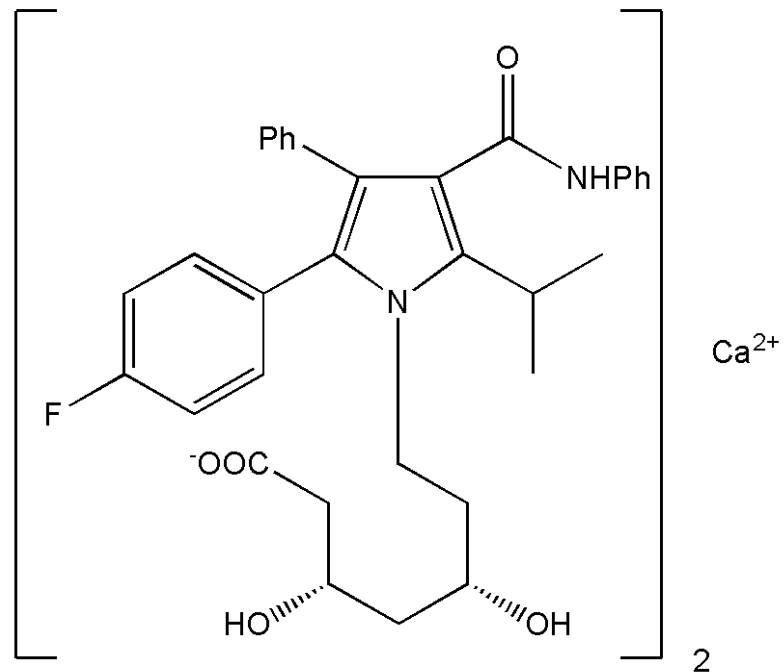
【化 2】



10



20



30

40

Atorvastatin

【 0 0 3 0 】

(D) 方法

本発明の方法は、遷移金属の存在下で行うことができる。遷移金属の存在下で行うことにより、ピロール(4)の収率を高めることができるので好ましい。上記遷移金属は金属単体でもよく、化合物でもよい。上記金属単体として、他の担体(例えば、炭素又はアルミナ)に担持させた遷移金属単体(例えば、炭素又はアルミナに担持させたRu、Rh、

50

Pd及びPtの1種又は2種以上)が挙げられる。上記化合物は無機化合物及び有機化合物のいずれでもよい。上記無機化合物として具体的には、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、硫酸塩、オキソ酸塩及び無機錯塩が挙げられる。上記有機化合物として具体的には、例えば、シアン化物、有機酸塩(酢酸塩等)及び有機錯塩が挙げられる。

【0031】

ピロール(4)を得ることができる限り、上記遷移金属の種類には特に限定はない。上記遷移金属は1種単独で用いてもよく、2種以上を用いてもよい。上記遷移金属としては、例えば、周期表第8~第10族元素及び第4周期~第5周期元素が挙げられる。上記遷移金属としてより具体的には、例えば、Fe、Co、Cu、Ru、Rh、Pd及びPtの1種又は2種以上が挙げられる。

10

【0032】

上記遷移金属としてRhを用いると、ピロール(4)の収率を高めることができるので好ましい。上記Rhは通常、他の担体(例えば、炭素及びアルミナ)に担持させたRh又はRh化合物(無機化合物又は有機化合物)として用いられる。該Rh化合物として具体的には、例えば、塩化ロジウム(III)及びロジウム錯体が挙げられる。該ロジウム錯体の種類には特に限定はない。該錯体を構成する配位子としては、例えば、シクロオクタジエン(cod)が挙げられる。該ロジウム錯体として通常は、二核錯体(例えば、 $[Rh(X)(cod)]_2$ 、X; ハロゲン原子(F、Cl、Br又はI)、OH又はアルコキシド)が挙げられる。該錯体として具体的には、例えば、 $[RhCl(cod)]_2$ 、 $[Rh(OMe)(cod)]_2$ 、及び $[Rh(OH)(cod)]_2$ が挙げられる。

20

【0033】

ピロール(4)を得ることができる限り、上記遷移金属の量には特に限定はない。上記遷移金属の量は、通常、アミノアルコール(1)に対して0.01~5mol%、好ましくは0.02~3mol%、更に好ましくは0.1~1mol%である。上記遷移金属の量が上記範囲であると、触媒量で高収率にピロール(4)が得られるので好ましい。

【0034】

本発明では、更に配位子の存在下で行うことができる。配位子の存在下で行うことにより、ピロール(4)の収率を高めることができるので好ましい。「存在下」とは、上記遷移金属及び上記配位子が反応過程の少なくとも一部の段階で存在していることを意味する。従って、上記遷移金属及び上記配位子は、反応過程の全ての段階で常に存在している必要はない。即ち、本発明では、上記遷移金属及び上記配位子を反応系に加えれば、「存在下」の要件を満たす。例えば、上記遷移金属及び上記配位子を反応系に加えた後、何らかの変化(例えば、上記遷移金属から生じた遷移金属イオンと上記配位子との間での錯体形成)が生じても、「存在下」の要件を満たす。

30

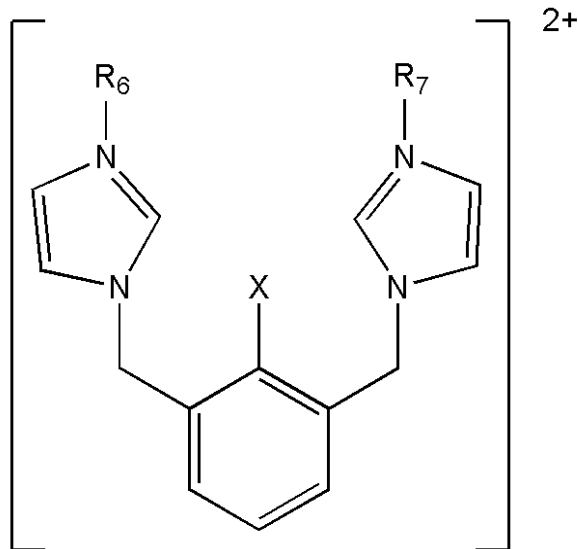
【0035】

上記配位子は、上記遷移金属と錯体を形成することができる性質を有する限り、その種類及び構造に限定はない。上記配位子としては、トリフェニルホスフィン以外の配位子、例えば、ビス-N-ヘテロ環状カルベン配位子が挙げられる。上記遷移金属がRhの場合、上記配位子として上記カルベン配位子を用いることができる。上記カルベン配位子として具体的には、例えば、式(5)の配位子が挙げられる。該配位子は通常、対イオンである陰イオンとの塩として用いられる。該対イオンの種類に特に限定はない。通常、上記対イオンはハロゲンイオン(F⁻、Cl⁻、Br⁻又はI⁻)である。

40

【0036】

【化 3】



10

【0037】

式中、 R_6 及び R_7 はそれぞれ独立に一価の炭化水素基である。該一価の炭化水素基の内容は、 $R_1 \sim R_5$ の説明が妥当する。上記一価の炭化水素基は通常、炭素数 1 ~ 10、好ましくは 1 ~ 8、更に好ましくは 2 ~ 6 のアルキル基である。また、上記式中、 X はハロゲン原子 (F、Cl、Br 又は I) である。

20

【0038】

ピロール (4) を得ることができる限り、上記配位子の量には特に限定はない。上記配位子の量は、通常、アミノアルコール (1) に対して 0.01 ~ 5 mol %、好ましくは 0.01 ~ 3 mol %、更に好ましくは 0.02 ~ 1 mol % である。上記配位子の量が上記範囲であると、触媒量で高収率にピロール (4) が得られるので好ましい。

【0039】

上記アルカリ金属塩基、上記 Rh 化合物及び上記配位子との組み合わせには特に限定はない。通常、上記 Rh 化合物として Rh 錯体 (例えば、cod を配位子とする Rh 錯体) を用い、上記配位子として上記カルベン配位子 (例えば、式 (5) の配位子) を用いる。より具体的には、上記 Rh 化合物として Rh の二核錯体 (例えば、 $[Rh(X)(cod)]_2$ 、 X ; ハロゲン原子 (F、Cl、Br 又は I)、OH 又はアルコキシド) を用い、上記配位子として上記カルベン配位子 (例えば、式 (5) の配位子) を用いる。更に具体的には、上記 Rh 化合物として $[RhCl(cod)]_2$ 、 $[Rh(OMe)(cod)]_2$ 、及び $[Rh(OH)(cod)]_2$ を用い、上記配位子として上記カルベン配位子 (例えば、式 (5) の配位子) を用いる。尚、上記 Rh 化合物及び上記配位子として上記の組み合わせを採用した場合、上記アルカリ金属塩基として、Na 塩基 (例えば、Na の水酸化物、水素化物又はアルコキシド) を用いることができる。

30

【0040】

本発明の方法は、上記遷移金属の非存在下で行うことができる。本発明を上記遷移金属の非存在下で行うことにより、Ir 等の特殊な遷移金属を用いなくても、ピロール (4) を得ることができ、コスト面で好ましい。また、ハロゲン置換アリール基は、遷移金属触媒に不安定な性質を有する。本発明を上記遷移金属の非存在下で行うことにより、かかる基を有する基質を用いてピロール (4) を得ることができるので好ましい。

40

【0041】

上記のように、本発明の方法は、上記遷移金属の非存在下で行うことができる。しかし、出発原料、上記アルカリ金属塩基及び溶媒中に不純物として上記遷移金属が存在する可能性はある。本発明では、不純物として不可避な程度の量の上記遷移金属が存在する場合も、ピロール (4) を得ることができる限り、「遷移金属の非存在下」に含まれる。例えば、上記遷移金属が、アミノアルコール (1) に対して 0 を超えて 0.005 mol % 以

50

下（より好ましくは0を超えて0.001mol%以下、更に好ましくは0を超えて0.0001mol%以下）存在する場合も、「遷移金属の非存在下」に含まれる。

【0042】

アミノアルコール（1）及びアルコール（2）を、上記遷移金属の非存在下で反応させる場合、更にカルボニル化合物を反応系中に存在させてもよい。該カルボニル化合物の存在下で反応させると、収率よくピロール（4）を得ることができるので好ましい。上記カルボニル化合物として具体的には、例えば、ベンゾフェノン及びその誘導体が挙げられる。上記カルボニル化合物の量は、通常、アミノアルコール（1）に対して1当量以上、好ましくは2当量以上、更に好ましくは2.5～5当量である。

【0043】

本発明において、アミノアルコール（1）、アルコール（2）及びカルボニル化合物の量には特に限定はない。アミノアルコール（1）とアルコール（2）又はカルボニル化合物（3）とは同量でもよく、いずれか一方が過剰量でもよい。本発明では、アミノアルコール（1）の量よりも、アルコール（2）又はカルボニル化合物（3）の量が多い方が好ましい。より具体的には、アミノアルコール（1）と、アルコール（2）又はカルボニル化合物との量の比（モル比）として好ましくは1：（1.5以上）、更に好ましくは1：（2以上）、より好ましくは1：（2～3）である。

【0044】

本発明は、通常、溶媒中で行う。該溶媒の種類は、ピロール（4）を得ることができる限り特に限定はない。上記溶媒として好ましくは非極性溶媒である。該非極性溶媒として具体的には、例えば、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン及びキシレン等）並びに脂肪族炭化水素類（n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-デカン及びn-ドデカン等の直鎖脂肪族炭化水素類等）が挙げられる。上記溶媒は1種単独でもよく、2種以上の混合溶媒でもよい。一方、アセトニトリル等のニトリル類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、DMF、及び低沸点溶媒（例えば、THF等の沸点が80以下の溶媒）は、上記溶媒として好ましくない。よって、本発明では、これらの溶媒以外の溶媒を用いることが好ましい。

【0045】

反応条件には特に限定はない。例えば、反応時間は1～72時間、好ましくは8～48時間とすることができる。反応温度は150以下、好ましくは100～150とすることができる。また、本発明は常圧で行ってもよく、減圧又は加圧下で行ってもよい。

【0046】

反応雰囲気には特に限定はない。該反応雰囲気は空気等の酸素含有雰囲気下でもよく、酸素非含有雰囲気下でもよい。上記反応雰囲気は、2種以上のガスを含む混合ガス雰囲気でもよい。該反応雰囲気として具体的には、例えば、不活性ガス雰囲気（窒素雰囲気、アルゴン雰囲気等）が挙げられる。

【実施例】

【0047】

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。尚、本発明は、実施例に示す形態に限られない。本発明の実施形態は、目的及び用途等に応じて、本発明の範囲内で種々変更することができる。

【0048】

< 実験例1 - A1 >

以下の方法により置換ピロールを製造した。反応スキームを表1に併記する。反応スキーム及び表1中の「mol%」は、バリノールに対する割合である。

【0049】

シュレンク内に水酸化ナトリウム（0.40mmol）、 $[Rh(OH)(cod)]_2$ （0.005mmol）、bis-NHC配位子（0.01mmol）、及びp-キシレン（1ml）を加えて混合物を調製した。次いで、シュレンクを液体窒素で冷却して凍結脱気し、次いでアルゴンガスで満たした1リットルの集気袋を取り付け、シュレンク内

10

20

30

40

50

をアルゴンガスで満たした。その後、上記混合物を室温で2時間攪拌した。攪拌後、上記混合物にバリノール(1 mmol)及びアセトフェノン(2 mmol)を加え、125で12時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、水層をCH₂Cl₂により3回抽出した。

【0050】

次いで、シリカゲルカラム(ウルトラパックSI-40A)を備えた中圧型分取用HPLC(YF LC-Wprep; YAMAZEN, Ltd.製)を用いて、抽出物を精製し(展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=1:50)、目的生成物であるピロールを得た(エントリー7)。ピロールの収率(%)は、生成物を単離後、生成物に0.1 mmolの1,1,2,2-テトラクロロエタン(標準物質)を加え、CDCl₃にこれらを溶解させ、¹H-NMRを測定し、そのスペクトルの積分値から換算して求めた単離収率である(全ての実験例において、ピロールの収率はこの方法で求めた。)

10

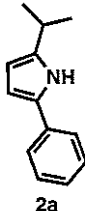
【0051】

[Rh(OH)(cod)]₂及びbis-NHC配位子を用いない他は、上記と同様の方法により、ピロールを製造した(エントリー1)。 $[Rh(OH)(cod)]_2$ をCuBrに代え、bis-NHC配位子を用いない他は、上記と同様の方法により、ピロールを製造した(エントリー4)。 $[Rh(OH)(cod)]_2$ に代え、表1記載の遷移金属化合物を用いる他は、上記と同じ方法により、ピロールを製造した(エントリー2、3、5及び6)。以上の結果を表1に示す。

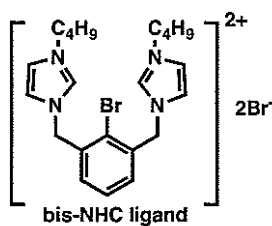
20

【0052】

【表1】

metal bis-NHC ligand(1 mol%) NaOH (40 mol%) p-xylene			valinol (1 mmol) acetophenone (2 mmol) 125 °C, 12 h	 2a
entry	metal	yield ^a		
1 ^b	none	16%		
2	Pd ₂ dba ₃ (0.5 mol%)	30%		
3	CuBr (1 mol%)	17%		
4 ^b	CuBr (1 mol%)	17%		
5	[Rh(OMe)(cod)] ₂ (0.5 mol%)	49%		
6	[RhCl(cod)] ₂ (0.5 mol%)	57%		
7	[Rh(OH)(cod)] ₂ (0.5 mol%)	80%		

^a¹H NMR analysis ^black of bis-NHC ligand



bis-NHC ligand

30

【0053】

表1より、エントリー1~7のいずれも、ピロールを得ることができることが分かる。エントリー3及び4(遷移金属; CuBr)では収率が17%であり、エントリー1(遷移金属なし)と同程度の収率であった。一方、エントリー2(遷移金属; Pd化合物)では、収率が30%であり、エントリー1、3及び4と比べて、収率向上が認められた。

40

【0054】

一方、エントリー5~7(遷移金属; Rh化合物)では、収率が49~80%であり、エントリー1と比べて著しい収率向上が認められた。また、エントリー2~4と比べても、著しい収率向上が認められた。この結果より、遷移金属でも特にRh化合物及び配位子を用いることにより、高収率でピロールが得られることが分かる。特に、Rh化合物として、[Rh(OH)(cod)]₂を用いた場合(エントリー7)、著しい収率向上(80%)が認められた。尚、エントリー5~7はいずれも、塩基(NaOH)の量が少量であるにもかかわらず、収率よくピロールが得られた。

50

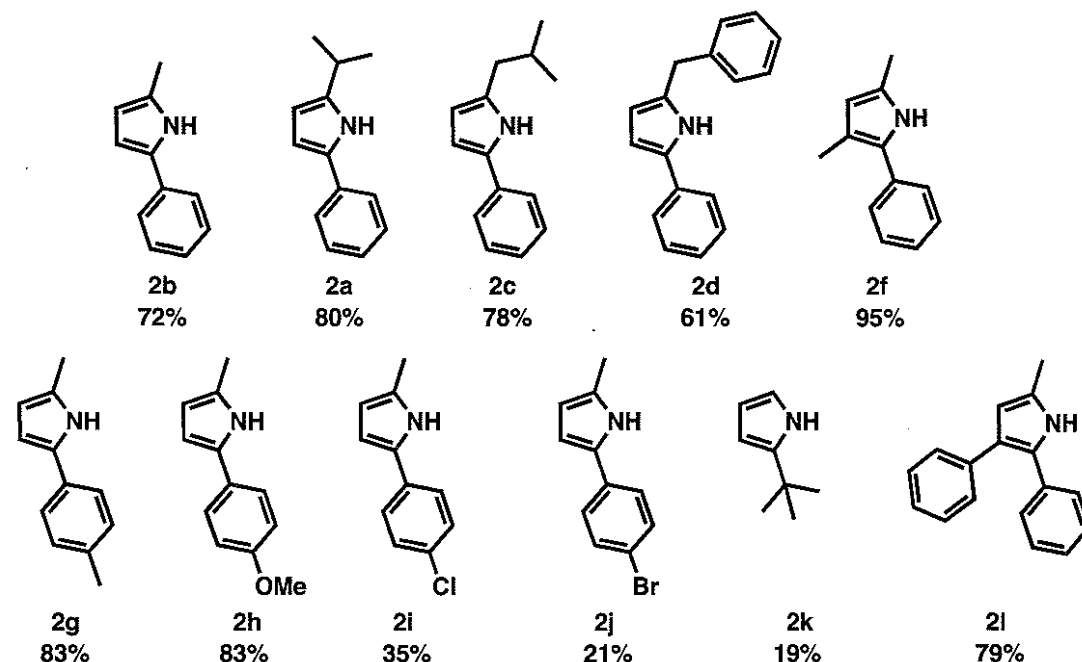
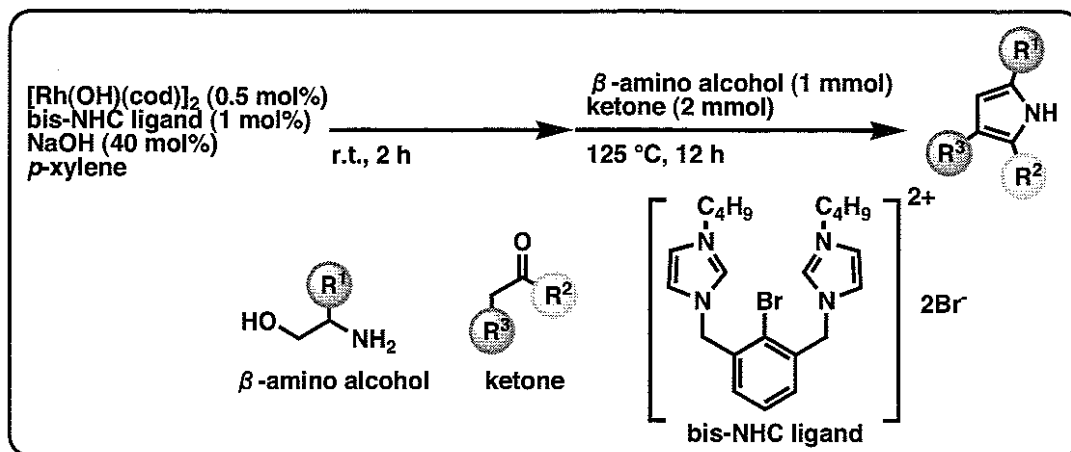
【0055】

< 実験例 1 - A 2 >

バリノール及びアセトフェノンに代えて、種々のβ-アミノアルコール及びケトンを用いる他は、実験例1と同じ方法により、置換ピロールを製造した(反応スキーム中の「mol%」は、β-アミノアルコールに対する割合である。)。以下に反応スキーム、製造した置換ピロール及び収率を示す。

【0056】

【表2】



【0057】

表2より、種々のβ-アミノアルコール及びケトンを用いることにより、良好な収率で種々の置換ピロールを製造することができることが分かる。特に、二置換又は三置換ピロールの収率が高いことが分かる(2a~2j、2l)。また、電子供与性置換基又はかさ高い置換基を有するケトンを用いた場合(2a~2h、2l)、更に良好な収率で置換ピロールを製造することができることが分かる。また、遷移金属触媒存在下では損なわれる恐れがあるハロゲン置換アリール基を有する出発原料を用いても、ピロールを得ることができることが分かる(2i、2j)。

【0058】

< 実験例 1 - B 1 >

ヒートガンで加熱乾燥したシュレンク内の気体をアルゴンガスで置換した。次いで、室温でNaOH(0.40mmol)を加えた。更にバリノール(1mmol)及びプロピオフェノン(2mmol)並びにp-キシレン(1ml)を加え、懸濁溶液を調製した。

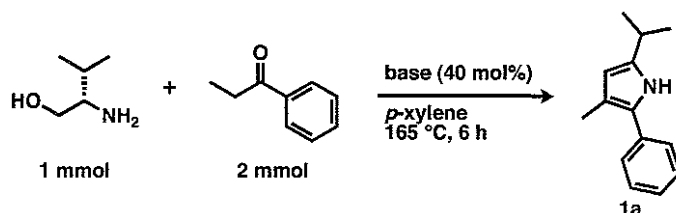
シュレンクを液体窒素で冷却して凍結脱気し、次いでアルゴンガスで満たした１リットルの集気袋を取り付け、シュレンク内をアルゴンガスで満たした。

【 0 0 5 9 】

混合物を 1 6 5 で 6 時間攪拌して反応を行った。反応終了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 により 3 回抽出した。その後、実験例 1 - A 1 と同じ手順で、抽出物を精製し、目的生成物であるピロールを得た（エントリー 1）。また、 NaOH に代えて、表 3 記載のアルカリ金属塩基を用いる他は、上記と同じ方法により、ピロールを得た（エントリー 2 ~ 6）。以上の結果を表 3 に示す。

【 0 0 6 0 】

【表 3】



entry	base	yield ^a
1	NaOH	55%
2	NaOMe	47%
3	NaO^tBu	46%
4	NaH	54%
5	Na	42%
6	KO^tBu	45%

^a ^1H NMR analysis

10

20

【 0 0 6 1 】

表 3 より、遷移金属の非存在下、アルカリ金属塩基を用いて、良好な収率で置換ピロールを製造することができることが分かる。

【 0 0 6 2 】

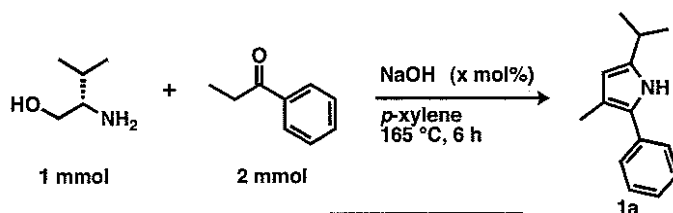
< 実験例 1 - B 2 >

NaOH の量を表 4 記載の量とする他は、実験例 1 - B 1（エントリー 1）と同様の方法により、ピロールを得た。ピロールの収率（%）を表 4 に示す。表 4 中の「mol %」は、バリノールに対する割合である。

30

【 0 0 6 3 】

【表 4】



entry	NaOH	yield ^a
1	none	not detected
2	10 mol%	22%
3	20 mol%	46%
4	40 mol%	55%
5	60 mol%	51%
6	80 mol%	53%
7	100 mol%	53%

^a ^1H NMR analysis

40

【 0 0 6 4 】

表 4 より、 NaOH の量が 10 ~ 100 mol % でも、ピロールを得ることができることが分かる。即ち、本実験例では、過剰量の NaOH を用いなくてもピロールを得ること

50

ができることが分かる。また、NaOHの量が40mol%以上となると、収率の向上は認められなかった。よって、本実験例では、NaOHの量がバリノールと比べて少量(40mol%)でも収率よくピロールを得ることができることが分かる。

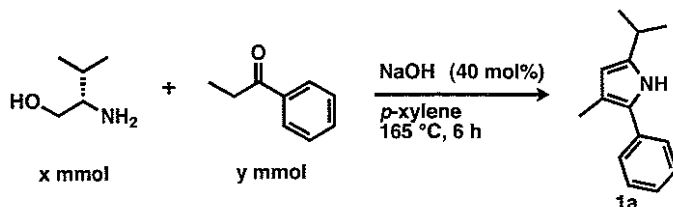
【0065】

<実験例1-B3>

出発原料の量を表5記載の量とする他は、実験例1-B1(エントリー1)と同様の方法により、ピロールを得た。ピロールの収率(%)を表5に示す。

【0066】

【表5】



entry	valinol	propiophenone	yield ^a
1	2 mmol	1 mmol	24%
2	1 mmol	1 mmol	24%
3	1 mmol	2 mmol	55%

^a ¹H NMR analysis

10

20

【0067】

表5より、出発原料であるバリノール及びプロピオフェノンの量が同量又は一方が過剰の場合のいずれでも、ピロールを得ることができることが分かる。特に、バリノールよりもプロピオフェノンを過剰量とすると(エントリー3)、ピロールの収率が向上することが分かる。

【0068】

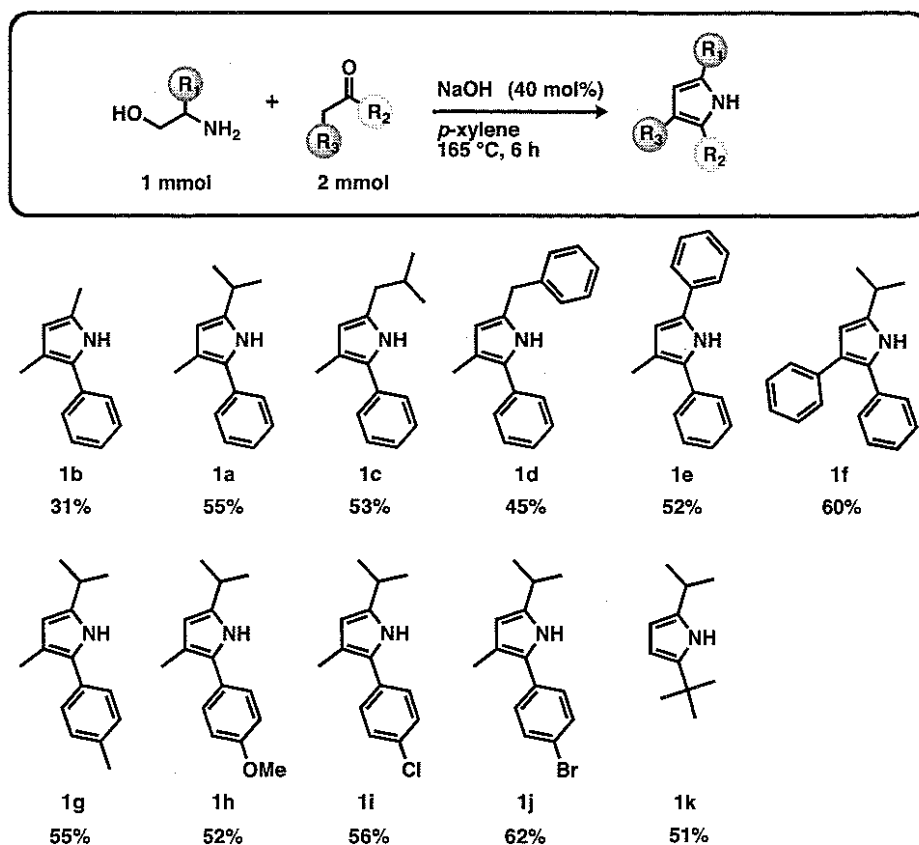
<実験例1-B4>

基質として、種々のβ-アミノアルコール及びカルボニル化合物を用い、実験例1-B1(エントリー1)と同様の方法により、種々のピロールを得た。ピロールの収率(%)を表6に示す。

30

【0069】

【表 6】



10

20

【0070】

表 6 より、遷移金属の非存在下、種々の β -アミノアルコール及びケトンを用いることにより、良好な収率で種々の置換ピロールが得られることが分かる。電子供与性置換基又は電子求引性基を有するケトンを用いた場合 (1g ~ 1j) 及びかさ高い置換基を有するケトンを用いた場合 (1f) でも収率よく、更に良好な収率で置換ピロールが得られることが分かる。また、本実験例では、遷移金属非存在下で反応を行っていることから、ハロゲン置換アリール基を有する出発原料を用いても、収率よくピロールを得ることができることが分かる (1i、1j)。

30

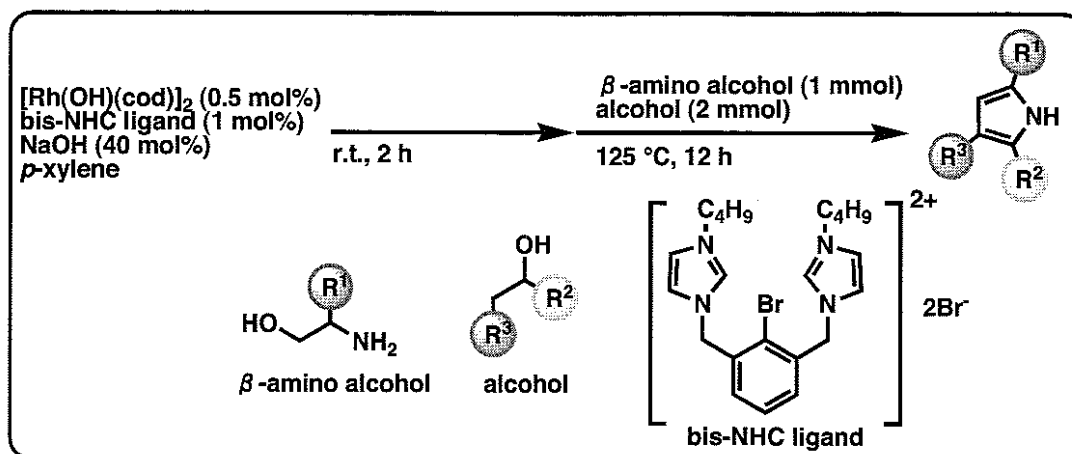
【0071】

< 実験例 2 - A 1 >

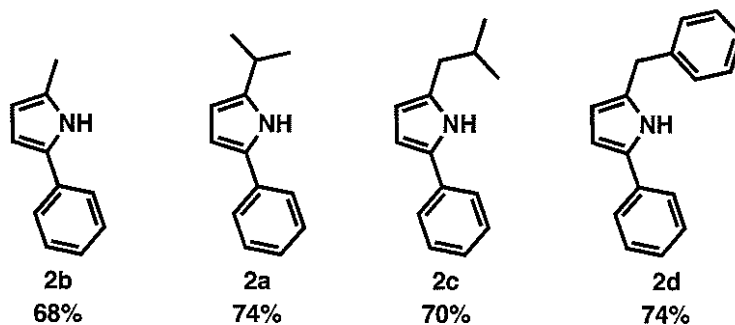
アセトフェノンに代えて、種々のアルコールを用いる他は、実験例 1 - A 1 と同じ方法により、置換ピロールを製造した (反応スキーム中の「mol %」は、 β -アミノアルコールに対する割合である。)。以下に反応スキーム、製造した置換ピロール及び収率 (%) を示す。

【0072】

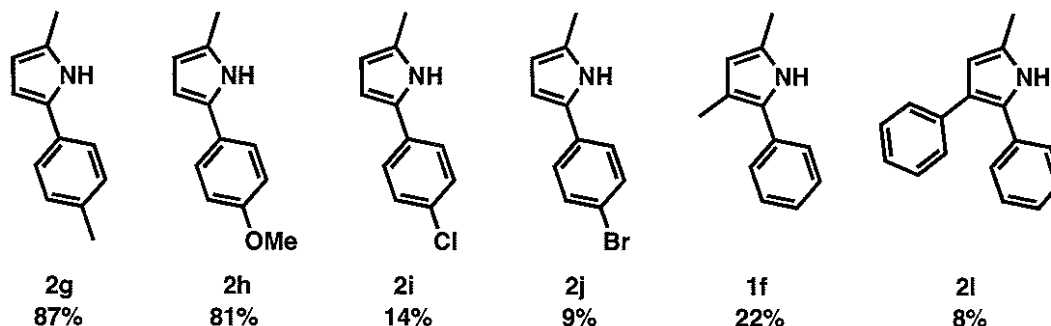
【表 7】



10



20



30

【0073】

表7より、出発原料としてケトンに代えてアルコールを用いても、ピロールを得ることができることが分かる。実験例1と同様に、塩基(NaOH)の量が少量(40mol%)であるにもかかわらず、収率よくピロールが得られた。

【0074】

<実験例2-A2>

ヒートガンで加熱乾燥したシュレンク内の気体をアルゴンガスで置換した。次いで、室温でNaOH(0.40mmol)及びRu/C(0.01mmol、1mol%)を加えた。更にバリノール(1mmol)及びフェニルエタノール(2mmol)並びにp-キシレン(1ml)を加え、懸濁溶液を調製した。シュレンクを液体窒素で冷却して凍結脱気し、次いでアルゴンガスで満たした1リットルの集気袋を取り付け、シュレンク内をアルゴンガスで満たした。混合物を125℃で24時間攪拌して反応を行った。

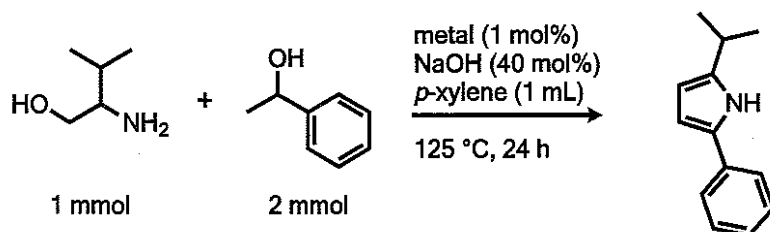
40

【0075】

反応終了後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、水層をCH₂Cl₂により3回抽出した。その後、実験例1-A1と同じ手順で、抽出物を精製し、目的生成物であるピロールを得た(エントリー1)。また、Ru/Cに代えて、表8記載の遷移金属を用いる他は、上記と同じ方法により、ピロールを得た(エントリー2~5)。

【0076】

【表 8】



entry	metal	yield ^a
1	Ru/C	23%
2	Pd/C 10 wt%	32%
3	Rh/Al ₂ O ₃ 5 wt%	16%
4	Rh/C 5 wt%	33%
5	Pt/C ₅ 5 wt%	45%

^a ¹H NMR analysis

10

【0077】

< 実験例 2 - A 3 >

シュレンク内に Fe(acac)₃ (0.01 mmol)、PhMgBr (0.06 mmol) 及びジエチルエタノール (0.2 mL) を加えて、0 で 2 時間攪拌した。次いで、シュレンク内に水酸化ナトリウム (0.40 mmol)、bis-NHC 配位子 (0.01 mmol)、及び p-キシレン (1 mL) を加えて混合物を調製した。その後、シュレンクを液体窒素で冷却して凍結脱気し、次いでアルゴンガスで満たした 1 リットルの集気袋を取り付け、シュレンク内をアルゴンガスで満たした。上記混合物を室温で 2 時間攪拌した。攪拌後、上記混合物にバリノール (1 mmol) 及びフェニルエタノール (2 mmol) を加え、125 で 24 時間攪拌した。

20

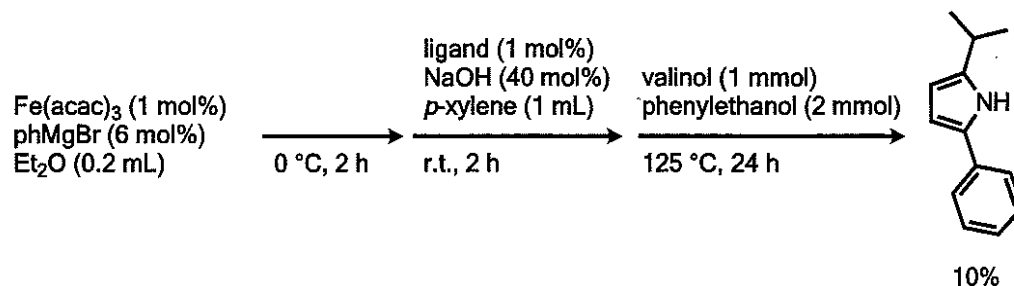
【0078】

反応終了後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、水層を CH₂Cl₂ により 3 回抽出した。その後、実験例 1 - A 1 と同じ手順で、抽出物を精製し、目的生成物であるピロールを得た。ピロールの収率 (%) は 10 % であった。反応スキームを以下に示す。

30

【0079】

【化 4】



40

【0080】

実験例 2 - A 2 及び A 3 より、遷移金属として、Rh 以外の遷移金属を用いても、ピロールを得ることができることが分かる。

【0081】

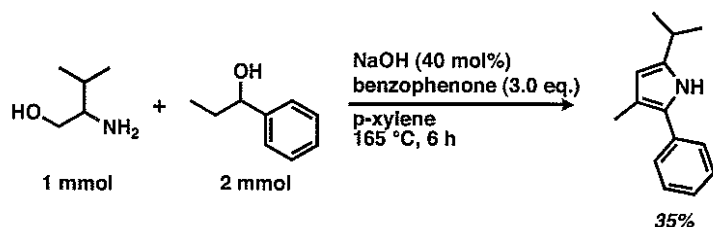
< 実験例 2 - B 1 >

プロピオフェノンに代えて、1-フェニル-1-プロパノールを用い、更に、ベンゾフェノン (3.0 eq.) を加える他は、実験例 1 - B 1 (エントリー 1) と同様の方法により、ピロールを得た (下記式参照)。ピロールの収率 (%) は 35 % であった。

【0082】

50

【化 5】



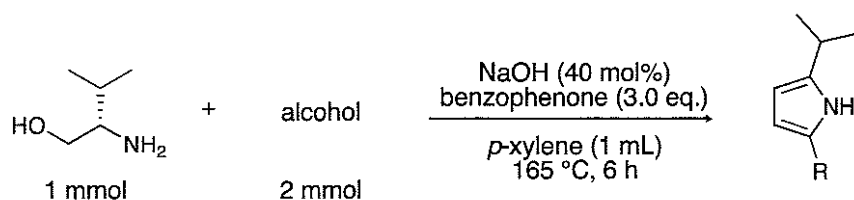
【0083】

< 実験例 2 - B 2 >

1 - フェニル - 1 - プロパノールに代えて、表 10 記載のアルコールを用いる他は、実験例 2 - B 1 と同様の方法により、ピロールを得た。ピロールの収率 (%) を以下の表 10 に示す。

【0084】

【表 9】



entry	alcohol	result ^a
1		29%
2		7%
3		25%
4		5%

^a ¹H NMR analysis

【0085】

実験例 2 - B 1 及び 2 - B 2 より、遷移金属の非存在下でも、出発原料としてカルボニル化合物に代えてアルコールを用いて、ピロールを得ることができることが分かる。

【0086】

< 実験例 3 - A >

以下の方法により、三置換ピロール (4') を製造した。上記のように、三置換ピロール (4') は、高脂血症治療剤であるアトロバスタチン (商品名; リピトール) の合成中間体として利用することができる化合物である。反応スキームを表 9 に併記する (反応スキーム中の「mol %」は、バリノールに対する割合である。)。

【0087】

シュレンク内に水酸化ナトリウム (0.40 mmol)、[Rh(OH)(cod)]₂ (0.005 mmol)、bis-NHC 配位子 (0.01 mmol) 及び p - キシレ

10

20

30

40

50

ン (1 m l) を加えて混合物を調製した。次いで、シュレンクを液体窒素で冷却して凍結脱気し、次いでアルゴンガスで満たした 1 リットルの集気袋を取り付け、シュレンク内をアルゴンガスで満たした。その後、上記混合物を室温で 2 時間攪拌した。攪拌後、上記混合物にバリノール (1 m m o l) 及びケトン (3 ') (2 m m o l) を加え、125 で 6 時間攪拌した。

【 0 0 8 8 】

反応終了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 により 3 回抽出した。その後、実験例 1 - A 1 と同じ手順で、抽出物を精製し、目的生成物である

三置換ピロール (4 ') を得た。三置換ピロール (4 ') の収率 (%) は、実験例 1 と同じ方法により測定した (エントリー 2) 。

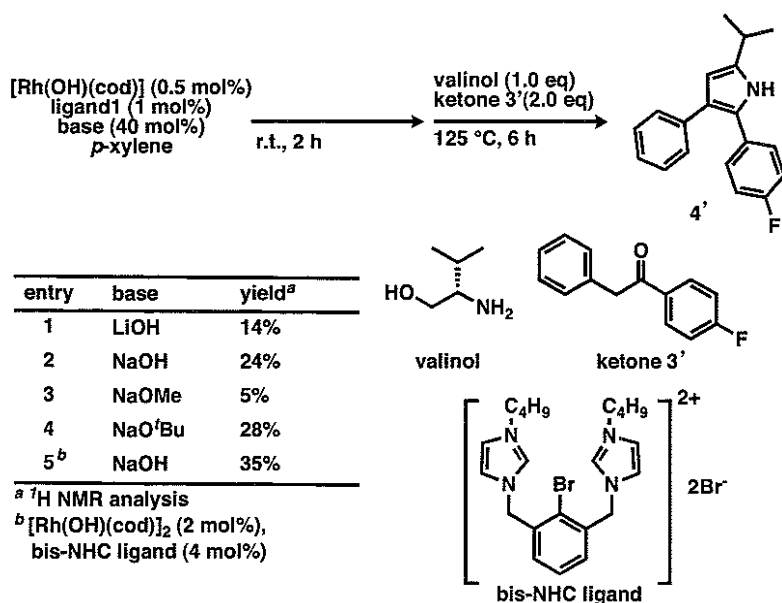
10

【 0 0 8 9 】

NaOH に代えて、表 9 記載のアルカリ金属塩基を用いる他は、上記と同じ方法により、三置換ピロール (4 ') を得た (エントリー 1 , 3 , 及び 4) 。また、 $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ の量を 0 . 0 2 m m o l とし、bis - NHC 配位子の量を 0 . 0 4 m m o l とする他は、上記と同じ方法により、三置換ピロール (4 ') を得た (エントリー 5) 。以上の結果を表 9 に示す。

【 0 0 9 0 】

【 表 1 0 】



20

30

【 0 0 9 1 】

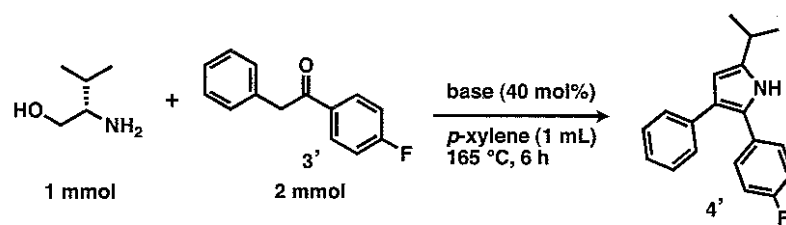
< 実験例 3 - B >

β - アミノアルコールとしてバリノールを用い、カルボニル化合物としてケトン (3 ') を用いる他は、実験例 1 - B 1 (エントリー 1) と同様の方法により、三置換ピロール (4 ') を得た (下記式参照) 。また、 NaOH に代えて、表 1 0 記載のアルカリ金属塩基を用いて、三置換ピロール (4 ') を得た。ピロールの収率 (%) を表 1 0 に示す。

40

【 0 0 9 2 】

【表 1 1】



entry	base	yield ^a
1	NaOH	2%
2	LiOH	15%
3	LiO ^t Bu	10%
4 ^b	LiOH	22%
5 ^b	LiH	23%

^a ¹H NMR analysis, ^b reaction time; 60h

フロントページの続き

(72)発明者 中 寛史
名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
(72)発明者 小瀬 修
名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
(72)発明者 安藤 潤紀
名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
F ターム(参考) 4C069 AC04 AC07 BA08 BB08 BB12 BB16 CC13

【要約の続き】

【選択図】なし