

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6293058号  
(P6293058)

(45) 発行日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(24) 登録日 平成30年2月23日(2018.2.23)

(51) Int.Cl.	F I
CO7F 9/6574 (2006.01)	CO7F 9/6574 CSPZ
BO1J 31/02 (2006.01)	BO1J 31/02 IO2Z
CO7D 493/10 (2006.01)	CO7D 493/10 A
CO7B 53/00 (2006.01)	CO7D 493/10 C
CO7B 61/00 (2006.01)	CO7B 53/00 B

請求項の数 17 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-551588 (P2014-551588)  
 (86) (22) 出願日 平成25年1月8日(2013.1.8)  
 (65) 公表番号 特表2015-504890 (P2015-504890A)  
 (43) 公表日 平成27年2月16日(2015.2.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/050189  
 (87) 国際公開番号 W02013/104604  
 (87) 国際公開日 平成25年7月18日(2013.7.18)  
 審査請求日 平成27年10月14日(2015.10.14)  
 (31) 優先権主張番号 12150663.8  
 (32) 優先日 平成24年1月10日(2012.1.10)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 591091515  
 シュトゥディエンゲゼルシャフト・コーレ  
 ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング  
 Studiengesellschaft  
 Kohle mbH  
 ドイツ連邦共和国 デー-45470 ミュ  
 ールハイム・アン・デア・ルール、カイザ  
 ー-ビルヘルム-プラッツ1番  
 Kaiser-Wilhelm-Plat  
 z 1, D-45470 Muelhe  
 im an der Ruhr, Ger  
 many  
 (74) 代理人 100114890  
 弁理士 アイゼル・フェリックス=ライ  
 ンハルト

最終頁に続く

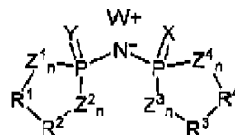
(54) 【発明の名称】 キラルなイミドジホスファート及びそれらの誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

キラルなイミドジホスファートであって、  
 一般式(I)

【化1】



(I)

10

を有するものであり、その互変異性型及びイオン型を含み、ここで：

X及びYは、Oを表し、

Z<sup>1</sup> ~ Z<sup>4</sup> は、Oを表し、

nは、1を表し、

Wは、水素、ハロゲン、Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、  
 Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、  
 Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu  
 、Yb及びUから選択される金属、又は以下のカチオン：第一級、第二級又は第三級のカルボカチオン、アンモニウム、第一級、第二級又は第三級アミンのアンモニウム、第四級

20

アンモニウム、イミダゾリ(ニ)ウム、トリアゾリウム、アミジニウム、ピリジニウム、トリアゾリ(ニ)ウム、グアニジニウム及び第四級ホスホニウムから選択されるカチオン性の有機基、又は置換されたケイ素 - SiR<sup>I</sup>R<sup>I</sup>I<sup>I</sup>R<sup>I</sup>I<sup>I</sup> から選択され、ここで、R<sup>I</sup>、R<sup>I</sup>I<sup>I</sup>及びR<sup>I</sup>I<sup>I</sup>I<sup>I</sup>は同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ハロゲン、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルを表し、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びそれらのアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)

10

)-アルキル、又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されており、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であり、各基は任意に、1個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されており、それによって、それぞれ、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>と環系を形成しており、かつR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>と環系を形成している、キラルなイミドジホスファート。

【請求項2】

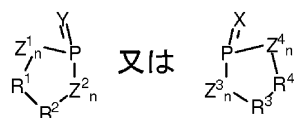
任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素が、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル及びC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニルから選択され、及び/又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素又はアレーンの部分的に水素化された形態が、アリール及びアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルから選択される、請求項1記載のキラルなイミドジホスファート。

20

【請求項3】

少なくとも1個の部分

【化2】



30

が、五員~十員の環構造であり、かつR<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>~Z<sup>4</sup>、n、X及びY並びにWが、請求項1で定義された通りである、請求項1又は2記載のキラルなイミドジホスファート。

【請求項4】

それぞれ、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>が、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルからそれぞれ選択され、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されており、かつWが、請求項1で定義された意味を有し、その互変異性型及びイオン型を含む、請求項1記載のキラルなイミドジホスファート。

40

【請求項5】

それぞれ、(R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>)及び(R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>)が、同じか又は異なっていてよく、かつ任意に二量体の、橋かけされた芳香族構造又はそのような芳香族環構造のアレーンの部分的に水素化された形態から誘導される環構造をそれぞれ形成し、前記環系のそれぞれが、各位置で同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ヘテロ置換基、任意に

50

1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は  $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルから選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されており、各炭化水素は、任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は  $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル又はヘテロ置換基から選択される 1 個以上の基により任意に置換されており、かつ

W が請求項 1 で定義された通りであり、

その互変異性型及びイオン型を含む、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項記載のキラルなイミドジホスファート。

10

【請求項 6】

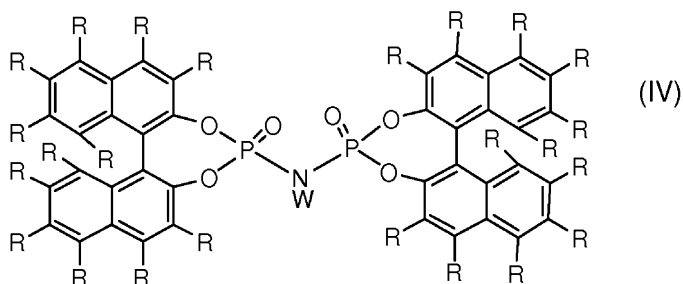
任意に二量体の、橋かけされた芳香族構造又はそのような芳香族環構造のアレーンの部分的に水素化された形態が、任意に置換されたピフェニル、BINOL、TADDOL、VAPOL、SPINOL、1, 1' - ビナフタレン、1, 1' - ビアントラセン、1, 1 - ビフェナントレン及び 8H - BINOL から選択され、及び / 又は任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素が、 $C_1 \sim C_{20}$  - アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$  - アルケニル及び  $C_2 \sim C_{20}$  - アルキニルから選択され、及び / 又は  $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態が、アリール及びアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルから選択される、請求項 5 記載のキラルなイミドジホスファート。

20

【請求項 7】

式 (I) の化合物が、式 (IV) :

【化 3】



(IV)

30

により表され、ここで、前記式 (IV) 中で、置換基 R が、各位置で同じか又は異なっていてよく、かつヘテロ置換基又は  $R^N$  であり、ここで、 $R^N$  は、水素、任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は  $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルから選択され、各炭化水素は、任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は  $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル又はヘテロ置換基から選択される 1 個以上の基により任意に置換されており、かつ

40

W が、請求項 1 に定義された通りの意味を有する、請求項 3 から 6 までのいずれか 1 項記載のキラルなイミドジホスファート。

【請求項 8】

( $R^1$  及び  $R^2$ ) 又は ( $R^3$  及び  $R^4$ ) により形成される前記環構造のうち少なくとも 1 個が、キラルである、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載のキラルなイミドジホスファート。

【請求項 9】

( $R^1$  及び  $R^2$ ) 又は ( $R^3$  及び  $R^4$ ) により形成される前記環構造のうち少なくとも

50

1個が、キラルであり、 $C_2$ 対称軸を有する、請求項1から7までのいずれか1項記載のキラルなイミドジホスファート。

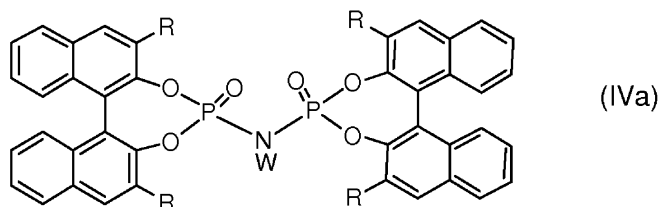
【請求項10】

それぞれ、( $R^1$ 及び $R^2$ )又は( $R^3$ 及び $R^4$ )により形成される環構造が、同じである、請求項1から7までのいずれか1項記載のキラルなイミドジホスファート。

【請求項11】

次の式(IVa)：

【化4】



10

により表され、その互変異性型及びイオン型を含み、ここで、置換基Rが、各位置で同じか又は異なっていてよく、かつ請求項7に定義された通りであり、

Wが、請求項1に定義された通りである、請求項1記載のキラルなイミドジホスファート。

20

【請求項12】

置換基Rが各位置で同じである、請求項11記載のキラルなイミドジホスファート。

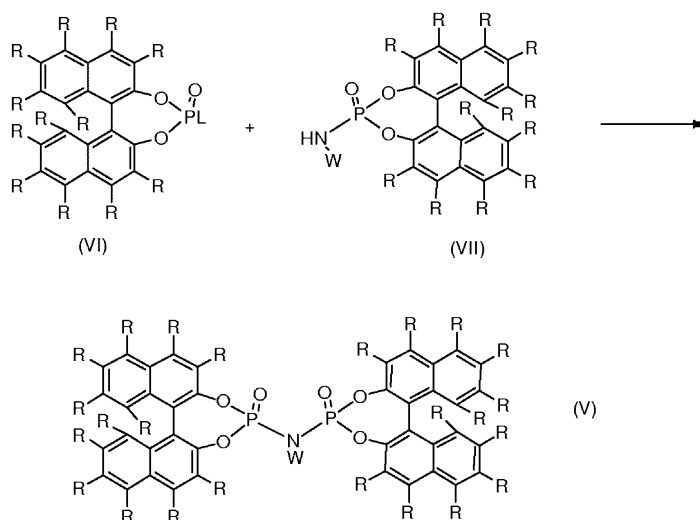
【請求項13】

Wが水素である、請求項1から12までのいずれか1項記載のキラルなイミドジホスファート。

【請求項14】

一般式(V)のキラルなイミドジホスファートを製造する方法であって、次の反応図式

【化5】



30

40

に示されるとおり、一般式(VI)の化合物を、塩基性化合物の存在下で、有機溶剤中で、一般式(VII)の化合物と反応させて、一般式(V)の化合物を生じさせる工程を含み、

ここで、前記式(V)、(VI及びVII)中で：

Lは、ハロゲン、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アリアル、ヘテロアリアル、OHから選択される脱離基を表し、かつ

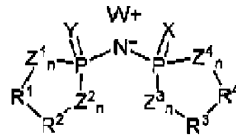
50

R 及び W は、請求項 1 1 に定義された通りである、一般式 ( V ) のキラルなイミドジホスファートを製造する方法。

【請求項 1 5】

スピロアセタール化合物を調製するためのキラルなブレンステッド酸触媒としての、一般式 ( I )

【化 6】



(I)

10

[ここで:

X 及び Y は、O を表し、

Z<sup>1</sup> ~ Z<sup>4</sup> は、O を表し、

n は、1 を表し、

W は、水素、ハロゲン、Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu、Yb 及び U から選択される金属、又は以下のカチオン：第一級、第二級又は第三級のカルボカチオン、アンモニウム、第一級、第二級又は第三級アミンのアンモニウム、第四級アンモニウム、イミダゾリ(ニ)ウム、トリアゾリウム、アミジニウム、ピリジニウム、トリアゾリ(ニ)ウム、グアニジニウム及び第四級ホスホニウムから選択されるカチオン性の有機基、又は置換されたケイ素 - SiR<sup>I</sup>R<sup>II</sup>R<sup>III</sup> から選択され、ここで、R<sup>I</sup>、R<sup>II</sup> 及び R<sup>III</sup> は同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ハロゲン、任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> - ヘテロシクロアルキル又は C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> 芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルを表し、各炭化水素は、任意に 1 個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> - ヘテロシクロアルキル又は C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> 芳香族炭化水素及びそれらのアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、又はヘテロ置換基から選択される 1 個以上の基により任意に置換されており、

20

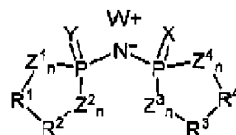
30

R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であり、各基は任意に、1 個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されており、それによって、それぞれ、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> と環系を形成しており、かつ R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、Z<sup>3</sup> 及び Z<sup>4</sup> と環系を形成している] のキラルなイミドジホスファートの使用。

【請求項 1 6】

スピロアセタール化におけるキラルなアニオンとして、又はスピロアセタール化合物を調製するための触媒としての有機塩、金属塩又は金属錯体用のキラルなアニオンとしての、一般式 ( I )

【化 7】



(I)

50

[ここで:

X及びYは、Oを表し、

Z<sup>1</sup> ~ Z<sup>4</sup>は、Oを表し、

nは、1を表し、

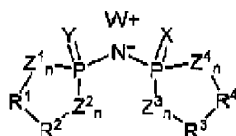
Wは、水素、ハロゲン、Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu、Yb及びUから選択される金属、又は以下のカチオン：第一級、第二級又は第三級のカルボカチオン、アンモニウム、第一級、第二級又は第三級アミンのアンモニウム、第四級アンモニウム、イミダゾリ(ニ)ウム、トリアゾリウム、アミジニウム、ピリジニウム、トリアゾリ(ニ)ウム、グアニジニウム及び第四級ホスホニウムから選択されるカチオン性の有機基、又は置換されたケイ素 - SiR<sup>I</sup>R<sup>II</sup>R<sup>III</sup> から選択され、ここで、R<sup>I</sup>、R<sup>II</sup>及びR<sup>III</sup>は同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ハロゲン、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)-アルキルを表し、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びそれらのアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)-アルキル、又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されており、

R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であり、各基は任意に、1個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されており、それによって、それぞれ、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>と環系を形成しており、かつR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>と環系を形成している]のキラルなイミドジホスファートの使用。

【請求項17】

有機合成におけるキラルな触媒としての一般式(I)

【化8】



(I)

[ここで:

X及びYは、Oを表し、

Z<sup>1</sup> ~ Z<sup>4</sup>は、Oを表し、

nは、1を表し、

Wは、水素、ハロゲン、Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu、Yb及びUから選択される金属、又は以下のカチオン：第一級、第二級又は第三級のカルボカチオン、アンモニウム、第一級、第二級又は第三級アミンのアンモニウム、第四級アンモニウム、イミダゾリ(ニ)ウム、トリアゾリウム、アミジニウム、ピリジニウム、トリアゾリ(ニ)ウム、グアニジニウム及び第四級ホスホニウムから選択されるカチオン性の有機基、又は置換されたケイ素 - SiR<sup>I</sup>R<sup>II</sup>R<sup>III</sup> から選択され、ここで、R<sup>I</sup>、R<sup>II</sup>及びR<sup>III</sup>は同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ハロゲン、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>脂肪族

炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルを表し、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びそれらのアレーンの部分的に水素化された形態、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されており、

$R^1 \sim R^4$  は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であり、各基は任意に、1個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されており、それによって、それぞれ、 $R^1$  及び $R^2$  は、 $Z^1$  及び $Z^2$  と環系を形成しており、かつ $R^3$  及び $R^4$  は、 $Z^3$  及び $Z^4$  と環系を形成している]のキラルなイミドジホスファートの使用であって、

該合成反応が、スピロアセタール化である、一般式(I)のキラルなイミドジホスファートの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キラルなイミドジホスファート、それらの塩及び金属錯体並びにそれらの誘導体及び触媒としてのそれらの使用に関する。

【0002】

多くの化学変換は、プレステッド酸により触媒される。エナンチオ選択的な有機触媒反応において、金属フリーの、かつキラルなプレステッド酸の場合にはエナンチオ選択的でもある、触媒反応のこの可能性は、用途が増加するにつれて急速に成長している分野である。有機触媒反応のこの分野において、触媒、例えばチオ尿素並びにTADDOLE及びBINOL誘導体の水素結合と、より強いプレステッド酸、例えばEP 1623971に開示されるようなリン酸ジエステル及びそれらの誘導体の水素結合との間で区別される。かさ高なホスファートは、不斉触媒反応において幅広い用途を見出しているが、しかしながら、それらの立体的な環境を更に改変することに挑戦している、なぜなら、例えば、BINOL上の3,3'-置換基は、その活性サイトから四方に広がるからである。有意な合成の労力は、Xu, F. et al. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines. J. Org. Chem. 75, 8677-8680 (2010)及びCoric, I., Mueller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. J. Am. Chem. Soc. 132, 17370-17373 (2010)に議論されるようなリン酸のキラルな環境を狭めるであろう選択的な主鎖を設計するために多数の基により払われている。

【0003】

キラルなプレステッド酸触媒反応及びキラルなアニオンに向けられた触媒反応の分野が、近年、幅広い人気及び重要性を獲得している一方で、多数の変換はなお入手しにくく、特に、立体的に要求の厳しい保護基、大きな芳香族/平面の表面又はかさ高な置換基を有しない小さな基質の反応はなお極端にまれである。更に、空間的に定義される相互作用、例えば該触媒との水素結合のない基質又は中間体を含む、反応は、極めて制限される。これらの制限の理由は、少なくとも一部には、現在の合成プレステッド酸触媒及びそれらの尊重するアニオンが、より可変で並びに真にコンパクトなキラルなマイクロ環境を提供することができないことである。

【0004】

ゆえに、容易に調整可能な立体的な環境、並びにそれらの活性サイトの周りの大いに立体的に要求の厳しいキラルなマイクロ環境のための潜在性を示す、合成プレステッド酸触媒の調製は、望ましい。

【0005】

10

20

30

40

50

本発明は、新規なキラルなイミドジホスファートを用いるそのような新規なプレステッド酸触媒、キラルなイミドジホスファートを調製するための単純な方法並びに触媒反応におけるそれらの使用を提供する。

【0006】

ルイス塩基で促進される触媒反応の分野に関して、触媒単位としてのイミドニリン酸テトラアミド配位子系は、Hellwig et al., *Tetrahedron Letters* 42 (2001), p. 5417-19 に開示されている。前記の触媒系は、そのようなルイス塩基で促進される触媒反応においてのみ、トリクロロシランでのアルデヒドのアリル化に有用であることが報告されている。前記配位子構造は、その他のルイス塩基触媒に比べて、有益な性質、例えば改善されたエナンチオ選択性を有することを示さなかった。前記ルイス塩基触媒系は、プレステッド酸により触媒され、かつキラルなアニオンに向けられた反応を促進することができず、ゆえに本発明の特殊な触媒系に適している多数の接触反応の価値が制限される。

10

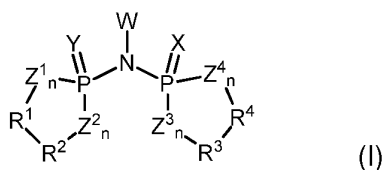
【0007】

本発明による未知の環式のイミドジホスファート及びそれらの置換された誘導体は、強いプレステッド酸として分類することができる。該イミドジホスファートの共役塩基は、エナンチオ選択的な触媒反応におけるキラルなアニオンとして同様に適している。

【0008】

ゆえに、本発明は、一般式 (I)

【化1】



20

を有するキラルなイミドジホスファート及びそれらの誘導体を提供し、その互変異性型及びイオン型及びそれらの誘導体を含み、ここで：

X及びYは、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつO、S、Se及びNR<sup>N</sup>を表してよく、

Z<sup>1</sup>~Z<sup>4</sup>は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつO、S、Se及びNR<sup>N</sup>を表してよく、

30

nは、0又は好ましくは1を表し、

Wは、該イミドジホスファート部分とイオン結合を形成することができる置換基であり、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であってよく、各基は任意に、1個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されており、それによって、それぞれ、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>と環系を形成しており、かつR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>と環系を形成しており、かつ

R<sup>N</sup>は、水素、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル又はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレ-  
-ンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルから選択されてよく、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、  
例えばC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル又はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレ-  
-ンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されている。

40

【0009】

本発明者らは、該キラルな化合物のイミドジホスファート部分の周りに2個の環系を形

50

成することにより、その触媒サイトを、保護することができ、高選択的な接触反応のために申し分なく適していることを見出した。

【0010】

以下において、上記式(I)が、式(Ia)又は(Ib)

【化2】



10

[ここで、X、Y、Z<sup>1</sup>~Z<sup>4</sup>、n、W、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>及びR<sup>N</sup>は、上記で定義されるような意味を有する]により表されるような、その互変異性型を含んでなることが理解されうる。以下において、以下の式(II)、(III)、(IV)及び(V)のいずれも、式(Ia)又は式(Ib)により表されるような、そのそれぞれの互変異性型を含んでなることが理解されうる。本発明に関連して、Wは、該イミドジホスファート部分とイオン結合を形成することができる置換基である。これに関して、該互変異性型並びに分極した結合W<sup>+</sup>-N<sup>-</sup>は、前記定義によりカバーされることが理解される。

【0011】

本明細書において、“イミドジホスファート”の表現は、該イミドジホスファート部分の1個以上の酸素原子が、上記で定義されるようなS、Se、NR<sup>N</sup>により置き換えられている、それらの誘導体を含んでなることが理解されうる。

20

【0012】

上記の式(I)及び以下の誘導された式中で、本発明によるキラルなイミドジホスファートのあらゆる互変異性型並びにあらゆるアニオン型を含めたそれらのあらゆる荷電をもった型が、前記式の表現により含まれうるということが理解されうる。また、イミドジホスファートが、基R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>の全てがアキラルな基である場合でさえも、固有のキラリティーを有しうるということが理解されうる。

【0013】

上記式(I)中で、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル又はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルからそれぞれ選択されてよく、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル又はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニル、又はC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されている。

30

40

【0014】

上記式(I)中で、Wは、該イミドジホスファート部分とイオン結合を形成することができる置換基、例えば水素、ハロゲン、金属、例えばLi、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu、Yb、U、又は以下の図式2中で例証されるようなカチオン性の有機基、又は置換されたケイ素、例えば-SiR<sup>I</sup>R<sup>II</sup>R<sup>III</sup>であり、ここで、R<sup>I</sup>、R<sup>II</sup>及びR<sup>III</sup>は、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ハロゲン、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖鎖、枝分かれ鎖又は環式のC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>脂肪族炭化水素、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルケニル又はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>-アルキニル

50

、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルを表し、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族炭化水素、例えば $C_1 \sim C_{20}$  - アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$  - アルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$  - アルキニル、 $C_3 \sim C_8$  - ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$  芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、ヘテロアリール - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されている。

【0015】

“それらのアレーンの部分的に水素化された形態”という表現は、該芳香族構造が、1個よりも多い芳香族環を、例えばナフタレンについて、含んでなる場合に、少なくとも1個の芳香族環、残っている1個の芳香族環が、部分的に又は完全に水素化されうることが理解されうる。

10

【0016】

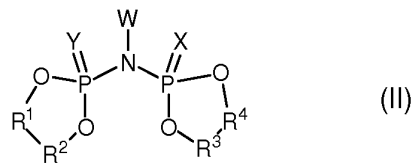
該アニオン型は、イオン対を形成するあらゆるカチオンにより補完されうる。

【0017】

上記式(I)の一実施態様において、式(II)により表されるように、 $Z^1 \sim Z^4$ はOを表し、 $n$ は1であり、かつその他の定義は、前記で式(I)について与えられた通りである：

【化3】

20

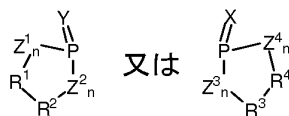


【0018】

そのような式(I)及び(II)中で、部分

【化4】

30



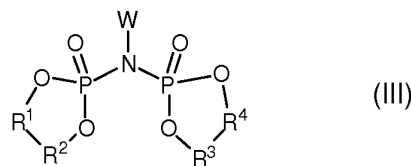
は、それぞれ、( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 及び - PY - )又は( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 及び - PX - )の五員～十員の環構造でありうる。

【0019】

式(II)の化合物の一実施態様において、式(III)により表されるように、X及びYは、Oを表し、かつその他の定義は、前記で式(I)について与えられた通りである：

【化5】

40



【0020】

そのような式(III)中で、( $R^1$ 及び $R^2$ )及び( $R^3$ 及び $R^4$ )のうち少なくとも1個が、橋かけ芳香族構造、例えば、任意に置換されたビフェニル、BINOL、TADDOL、VAPOL、SPINOL、1,1'-ピナフタレン、1,1'-ピアントラセン

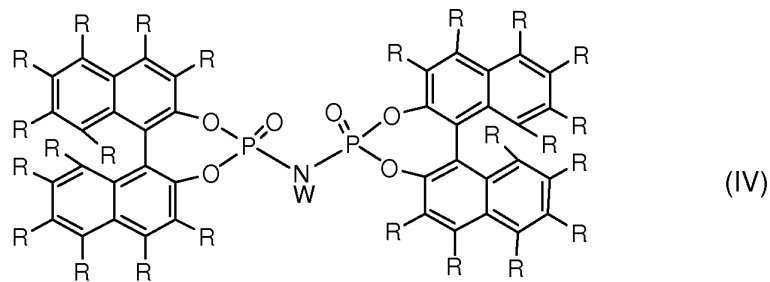
50

、1,1-ビフェナントレン、並びにアレーンの部分的に水素化された形態、例えば8H-BINOLから誘導される環構造を形成してよく、前記環系のそれぞれが、ヘテロ置換基、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族炭化水素、例えば $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ -ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族炭化水素、例えばアリール、アリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、ヘテロアリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキルから選択される1個以上の置換基により任意に置換されており、各炭化水素は、1個以上のヘテロ置換基により任意に置換されている。そのような式(III)中で、( $R^1$ 及び $R^2$ )又は( $R^3$ 及び $R^4$ )により形成される環構造は、同じか又は異なっていてよい。

## 【0021】

他の実施態様において、式(I)の化合物は、式(IV)により表されうる：

## 【化6】



10

20

## 【0022】

前記式(IV)中で、該置換基Rは、各位置で同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、水素、ヘテロ置換基、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族炭化水素、例えば $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ -ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、ヘテロアリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキルを表してよく、各炭化水素は、任意に1個以上の不飽和結合を有する直鎖、枝分かれ鎖又は環式の $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族炭化水素、例えば $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ -ヘテロシクロアルキル又は $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族炭化水素及びアレーンの部分的に水素化された形態、例えばアリール、アリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、ヘテロアリール-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル又はヘテロ置換基から選択される1個以上の基により任意に置換されている。

30

## 【0023】

前記式(IV)中で、Wは、前記で式(I)について与えられたように定義される。

## 【0024】

該-Z-P-結合、例えば該-O-P-結合に隣接する環構造上の置換基は、好ましくはかさ高な基であり、かつ $R^N$ の定義又はヘテロ置換基から選択されてよい。

## 【0025】

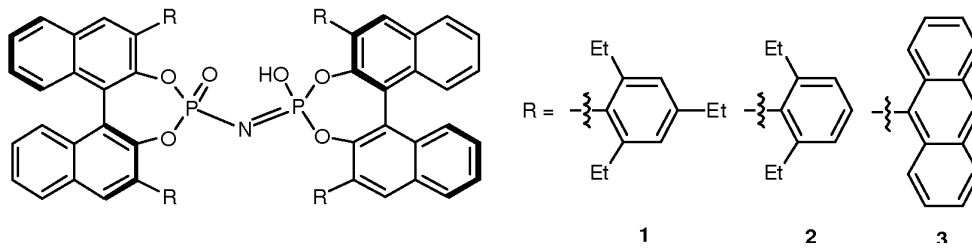
基本的には、あらゆるキラルな基が、本発明による化合物のためのキラルな基として可能である。その他の基がそれぞれ、キラルではない場合には、基 $R^1 \sim R^4$ は、飽和又は不飽和、線状、環式又はヘテロ環式、芳香族及び/又はヘテロ芳香族であってよい、あらゆる有機基である。

40

## 【0026】

式(IV)を有する前記化合物の3個の例は、以下に示される：

## 【化7】



## 【0027】

10

有機合成において、特に薬劑学的な活性な化合物の合成において、キラルな化合物は、高い鏡像体純度又はジアステレオマー純度の所望の生成物を得るための触媒としてしばしば使用される。

## 【0028】

本発明による化合物が、エナンチオ選択合成のための触媒として好適であることが見出された。ここでは、それらは、キラルなプレnstेटド酸として、又はそれらの共役塩基は、対イオンにより向けられたエナンチオ選択的な触媒反応におけるキラルなアニオンとして、機能する。

## 【0029】

個々の基  $R$ 、 $R^N$  及び  $R^1 \sim R^4$  のための次の定義は、次のように、同じように当てはまる。

20

## 【0030】

本発明により定義されるようなヘテロ置換基は、 $OH$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO_3H$ 、モノハロゲノメチル基、ジハロゲノメチル基、トリハロゲノメチル基、 $CF(CF_3)_2$ 、 $SF_5$ 、窒素原子を介して結合されたアミン、 $-O-$ アルキル(アルコキシ)、 $-O-$ アリール、 $-O-SiR^S_3$ 、 $-S-R^S$ 、 $-S(O)-R^S$ 、 $-S(O)_2-R^S$ 、 $-COOH$ 、 $CO_2-R^S$ 、炭素原子又は窒素原子を介して結合されたアミド、ホルミル基、 $C(O)-R^S$ 、 $COOM$  から選択することができ、ここで、 $M$  は、金属、例えば  $Na$  又は  $K$  であってよい。 $R^S_3$  は、互いに独立して、同じか又は異なっていてよく、かつそれぞれ、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基であってよく、各基は任意に、1個以上のヘテロ置換基、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、芳香族基又はヘテロ芳香族基により更に置換されている。

30

## 【0031】

アルキル、アルケニル及びアルキニルを含む脂肪族炭化水素は、直鎖、枝分かれ鎖及び環式の炭化水素を含んでよい。

## 【0032】

ヘテロ脂肪族は、ヘテロ原子で置換され、1個以上の炭素原子を有する直鎖、枝分かれ鎖及び環式の炭化水素を含んでよい、アルキル、アルケニル及びアルキニルを含めた炭化水素である。

## 【0033】

40

より詳細には、 $C_1 \sim C_{20}$ -アルキルは、直鎖又は枝分かれ鎖であることができ、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の炭素原子を有する。アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル又は*t*-ブチル、同様にペンチル、1-、2-又は3-メチルプロピル、1,1-、1,2-又は2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-又は4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-又は3,3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-又は1,2,2-トリメチルプロピルでありうる。置換されたアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及び1,1,1-ト

50

リフルオロエチルである。

【0034】

シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルでありうる。アルケニルは、 $C_2 \sim C_{20}$  アルケニルでありうる。アルキニルは、 $C_2 \sim C_{20}$  アルキニルでありうる。

【0035】

前記の不飽和のアルケニル基又はアルキニル基は、固定化触媒に役立つように、本発明による化合物を担体、例えばポリマーに結合させるのに使用することができる。

【0036】

ハロゲンは、F、Cl、Br又はIである。

10

【0037】

アルコキシは、好ましくは $C_2 \sim C_{10}$  アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、t-ブトキシ等である。

【0038】

N、O及びSの中から選択される1個以上のヘテロ原子を有する $C_3 \sim C_8$ -ヘテロシクロアルキルは、好ましくは、2,3-ジヒドロ-2-, -3-, -4-又は-5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-, -3-, -4-又は-5-フリル、テトラヒドロ-2-又は-3-フリル、1,3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-又は-3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-又は-5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-又は-5-ピロリル、1-, 2-又は3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-, -2-又は-4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-又は-5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-, -3-又は-4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-, -2-, -3-又は-4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-又は-6-ピリジル、1-, 2-, 3-又は4-ピペリジニル、2-, 3-又は4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-, -3-又は-4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサン-2-, -4-又は-5-イル、ヘキサヒドロ-1-, -3-又は-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-, -2-, -4-又は-5-ピリミジニル、1-, 2-又は3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-又は-8-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-又は-8-イソキノリル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-又は8-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニルである。

20

30

【0039】

任意に置換されているとは、非置換又は一置換、二置換、三置換、四置換、五置換、又は更に該炭化水素上の各水素について置換されたものを意味する。

【0040】

アリールは、フェニル、ナフチル又はビフェニルでありうる。

【0041】

アリールアルキルは、ベンジルでありうる。

【0042】

N、O及びSの中から選択される1個以上のヘテロ原子を有するヘテロアリールは、好ましくは2-又は3-フリル、2-又は3-チエニル、1-, 2-又は3-ピロリル、1-, 2-, 4-又は5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-又は5-ピラゾリル、2-, 4-又は5-オキサゾリル、3-, 4-又は5-イソオキサゾリル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-イソチアゾリル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 4-, 5-又は6-ピリミジニル、また好ましくは1,2,3-トリアゾル-1-, -4-又は-5-イル、1,2,4-トリアゾル-1-, -3-又は-5-イル、1-又は5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾル-4-又は-5-イル、1,2,4-オキサジアゾル-3-又は-5-イル、1,3,4-チアジアゾル-2-又は-5-イル、1,2,4-チアジアゾル-3-又は-5-イル、1,2,3-チアジアゾル-4-又は-5-

40

50

-イル、3 - 又は4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - インドリル、4 - 又は5 - イソインドリル、1 - 、2 - 、4 - 又は5 - ベンゾイミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンゾピラゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンズオキサゾリル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンゾイソオキサゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンゾチアゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンゾイソチアゾリル、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - ベンズ - 2 , 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - キノリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - イソキノリル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - シンノリニル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - キナゾリニル、5 - 又は6 - キノキサリニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - 2H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル、また好ましくは1 , 3 - ベンゾジオキサソル - 5 - イル、1 , 4 - ベンゾジオキサソ - 6 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - 又は - 5 - イル又は2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾル - 5 - イルである。

10

## 【0043】

例えば式(IV)に示されるような本発明の好ましい実施態様において、該-O-P-結合に隣接するRのうち少なくとも1個は、水素ではなく、かつメチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニル、2,4,6-トリエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、2-イソプロピルフェニル、5-メチル-2-イソプロピルフェニル、メシチル、9-フェナントリル、9-アントラセニル、フェロセニル、N-(ペルフルオロフェニル)アセトアミド、N-(4-クロロフェニル)アセトアミド、N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド、N-ベンズヒドリルアセトアミド、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド、1-アントラセニル、コラヌレン、ポルフィリン、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、3,5-(トリフルオロメチル)フェニル、2,6-ジメチルフェニル、t-ブチル、トリス-メチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、メチルジフェニルシリル、トリス-メシチルシリル、トリス-フェニルシリル、4-ニトロフェニル及び2,6-メチル-4-ブチルフェニル、トリフルオロメチル、枝分かれしてない(線状の)及び枝分かれした(C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>)-ペルフルオロアルキル、3,4,5-トリフルオロフェニル、1,3-ビス(ペルフルオロプロパン-2-イル)フェニル、1,3-ビス(ペルフルオロブチル)フェニル及び/又はペンタフルオロフェニル並びに塩化物、ヨウ化物、フッ化物、COOH、B(OH)<sub>2</sub>、B(アルキル)<sub>2</sub>、B(O-アルキル)<sub>2</sub>、B(ピナコール)、BF<sub>3</sub>X[ここで、X=Na又はK、OTfである]の中から選択されてよい。その他の基は、好ましくは水素である。

20

30

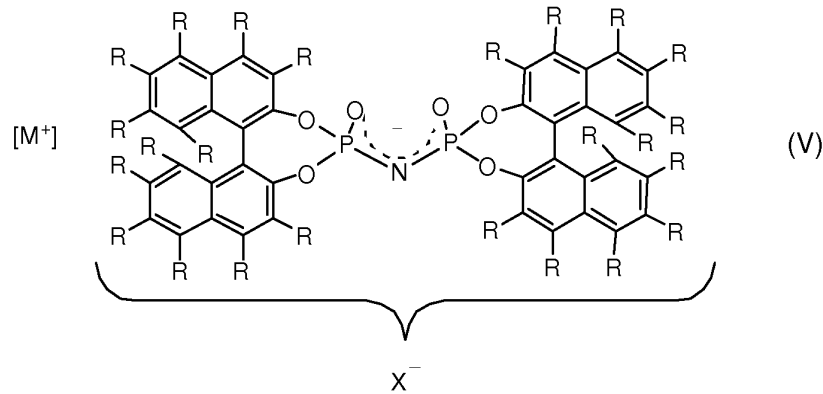
## 【0044】

本発明による化合物は、当業者にそれ自体としてよく知られた処理段階において、有機塩、金属塩又は金属錯体へ変換することができる。可能な一実施態様において、該イミドジホスファートは、適した金属塩、例えば適した金属の炭酸塩と反応される。有機塩、金属塩及び金属錯体の例は、式(V)についての次の図式1において表される：

図式1：イミドジホスファートVの金属塩及び金属錯体の一般例。

40

## 【化8】



10

## 【0045】

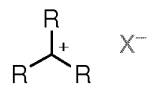
図式1中で、あらゆる金属又は有機カチオン、例えば第三級アンモニウムイオンは、Mにより表すことができる。該化合物が図式1中で塩として示されているけれども、金属を有する正確な構造は未知であり；それらは、金属錯体の構造を有することもできる。金属塩又は金属錯体という記述は、本発明のためにゆえに使用される。該金属化合物は、特定の金属化合物又は錯体に限定されない。適した金属化合物は、Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Al、Pb、La、Sm、Eu、Yb、Uから誘導される。

20

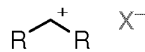
## 【0046】

図式2：可能なカチオンM<sup>+</sup>X<sup>-</sup>の例

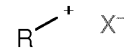
## 【化9】



第三級カルボカチオン塩

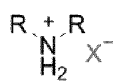
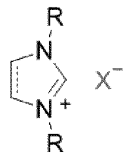


第二級カルボカチオン塩

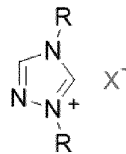


第一級カルボカチオン塩

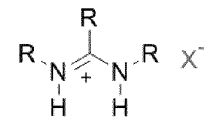
30

アンモニウム塩  
(第一級及び  
第二級アミン  
並びにアンモニア)

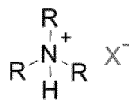
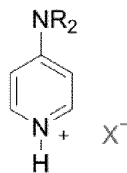
イミダゾリ(ニ)ウム塩



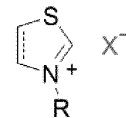
トリアゾリウム塩



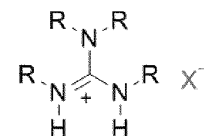
アミジニウム塩

第三級アミンの  
アンモニウム塩

ピリジニウム塩

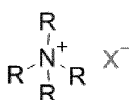


トリアゾリ(ニ)ウム塩

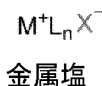


グアニジニウム塩

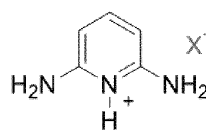
40



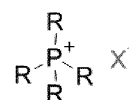
第四級アンモニウム塩



金属塩



ピリジニウム塩

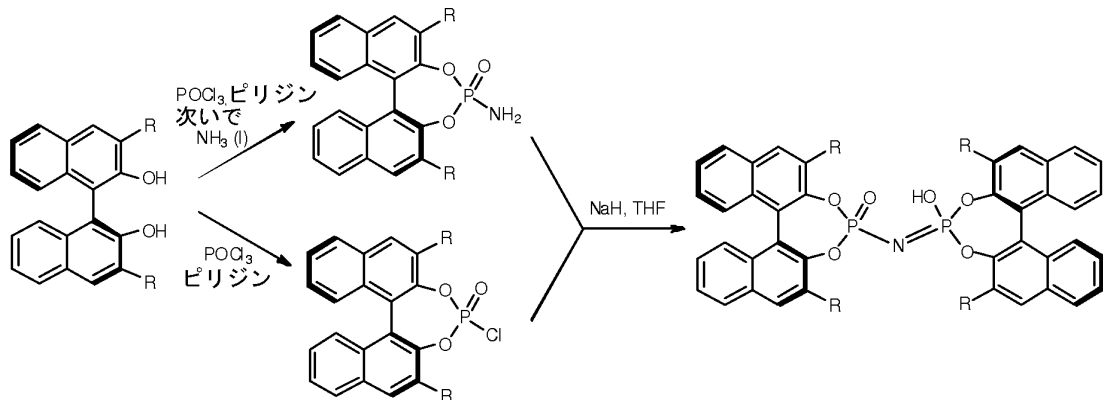
第四級  
ホスホニウム塩

## 【0047】

50

本発明のイミドジホスファート及びそれらの有機塩、金属塩及び金属錯体は、イミドジ - (BINOL - ホスファート) :

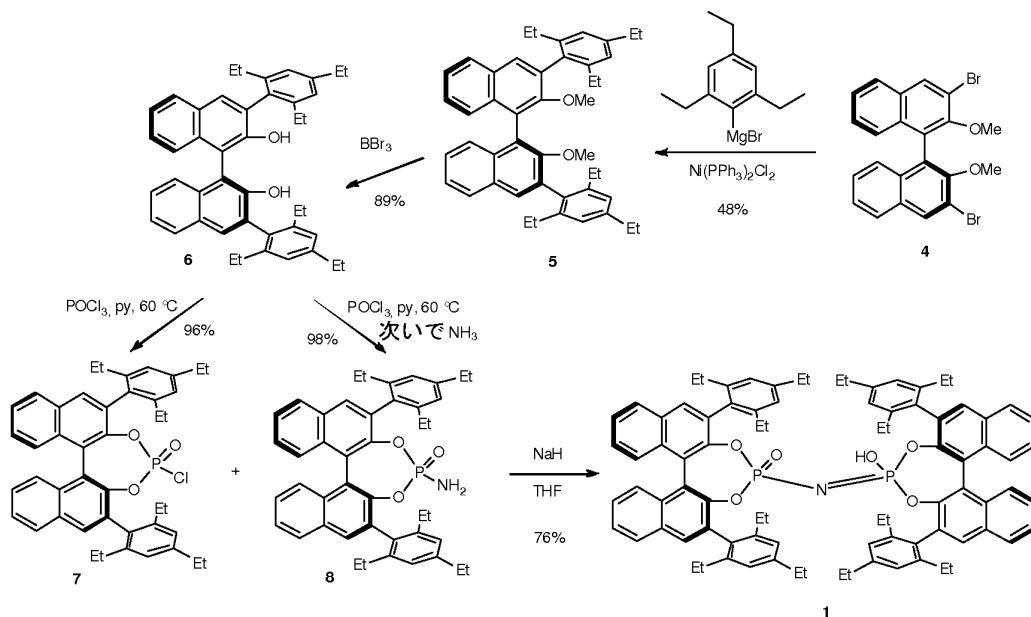
【化10】



10

について、より具体的に言えば、R = トリエチルフェニル - を有する誘導体 :

【化11】



20

30

について、示される例示的な反応経路に従い、調製することができる。

【0048】

触媒としての使用

本発明のイミドジホスファート及びそれらの有機塩、金属塩及び金属錯体は、多くの反応のため、特にケトン、アルデヒド、アルケン、イミン、エノールエーテル、エーテル、アルキン及びアセタールの活性化のための、強く、キラルなプレンステッド酸触媒又はキラルなルイス酸触媒として、特に適している。

40

【0049】

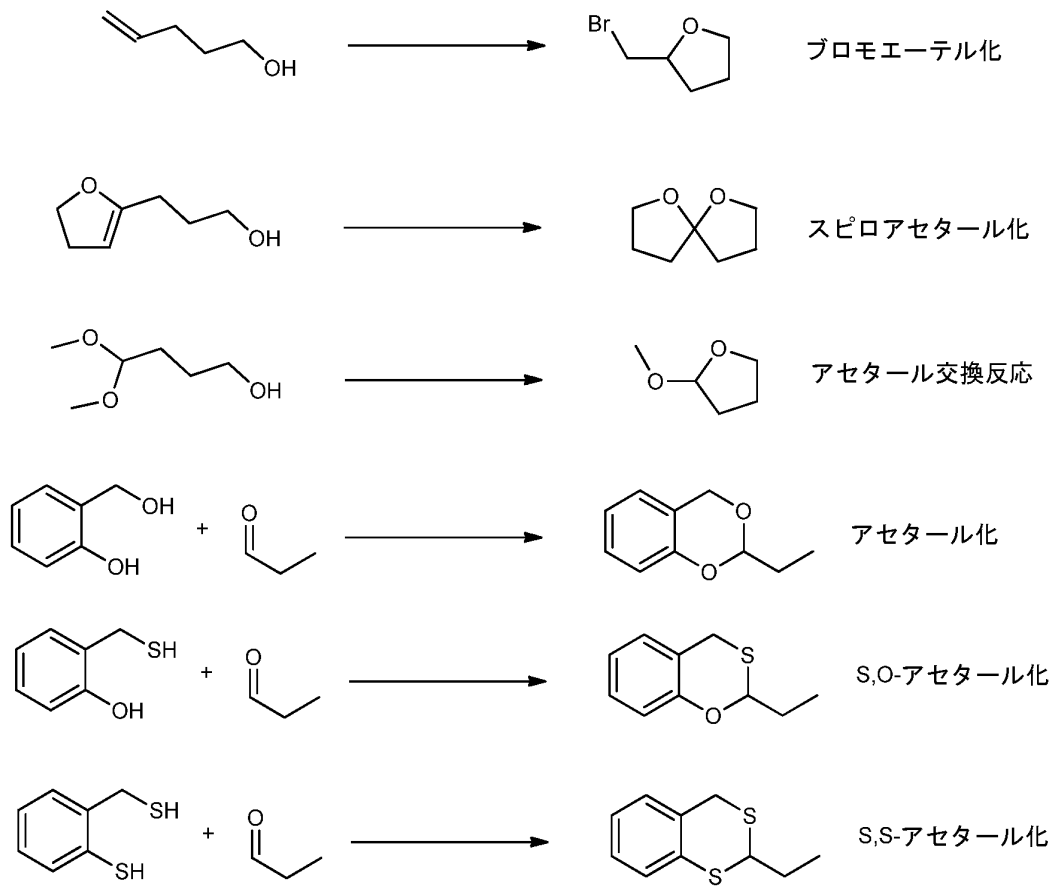
本発明による化合物を触媒として使用することができる反応は、次の反応図式において例証されるような、反応、例えばアルドール反応、ビニル位アルドール反応、向山アルドール反応、ビニル位向山アルドール反応、向山 - マイケル反応、マイケル付加、マンニッヒ反応、アルデヒド及びケトン上への TMS-CN 付加、エステル化、エーテル化、ピナコール転位、並びにアセタール化、アセタール交換反応、スピロアセタール化及び関連反応、付加環化、ヒドロアミノ化、ヒドロアルコキシル化、水和、ハロアルコキシル化、ハロアミノ化、一般的なオレフィン活性化、フリーデル - クラフツ反応、エポキシド開環、リッター反応、アルコールの求核置換、不斉開環、不斉還元、水素移動反応、アルキン付加

50

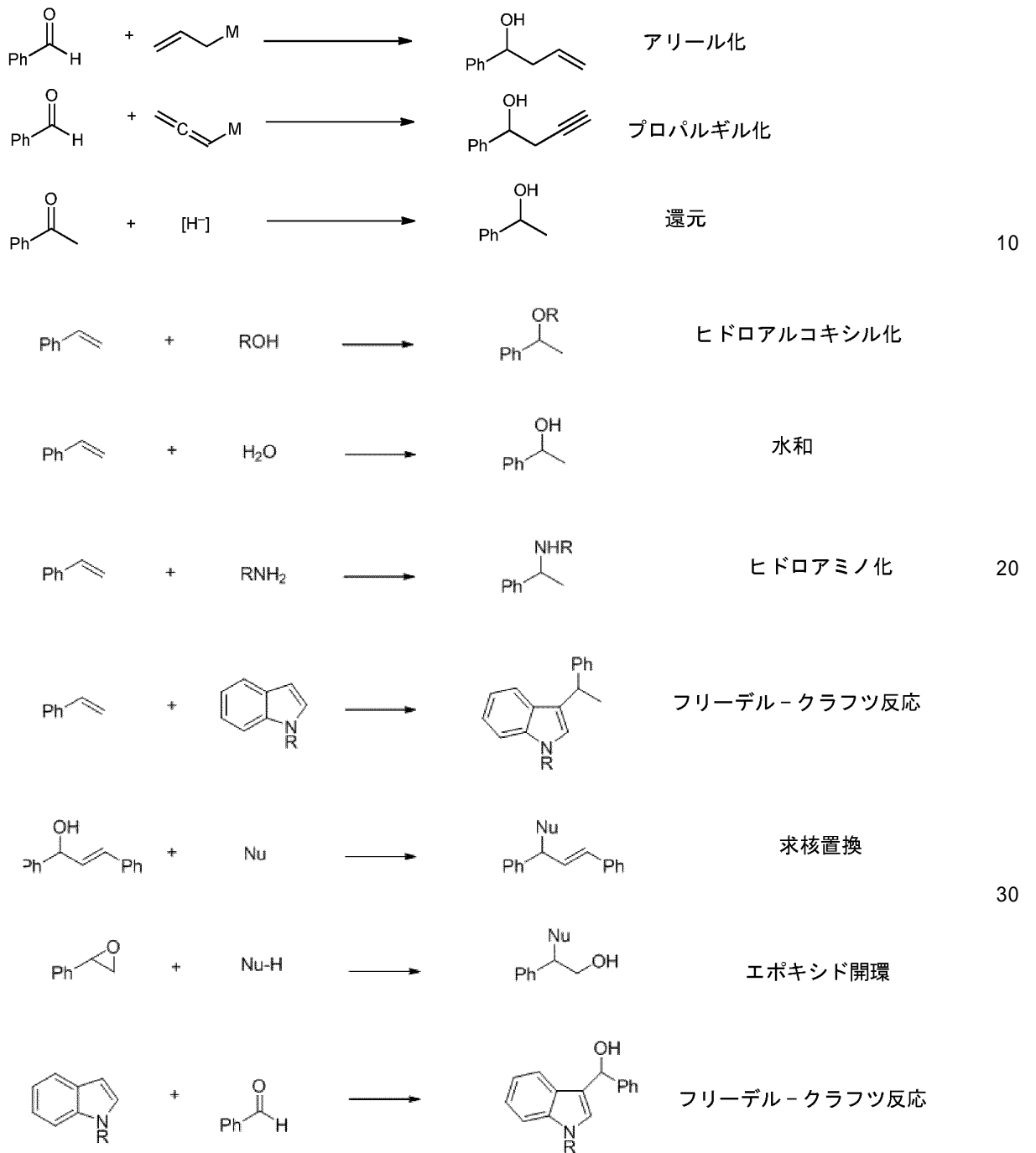
、アリル化、プロパルギル化、還元、エポキシ化、オレフィンメタセシス、異性化、イミ  
ニウム触媒反応及びエナミン触媒反応を含む。

【 0 0 5 0 】

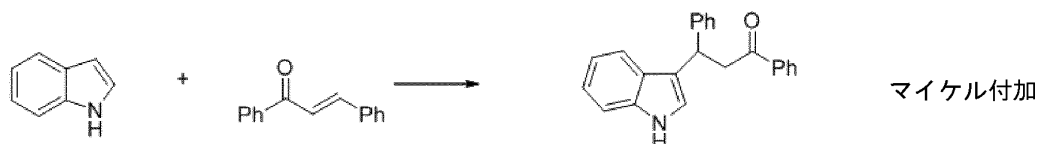
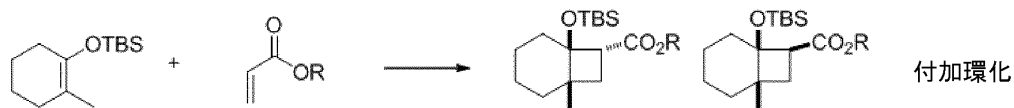
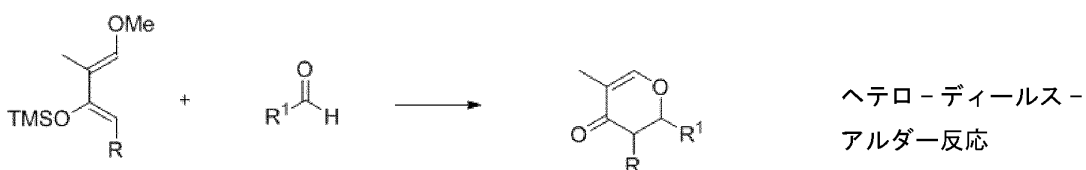
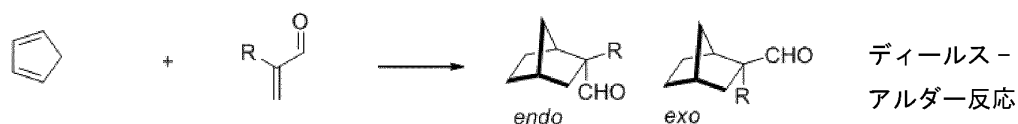
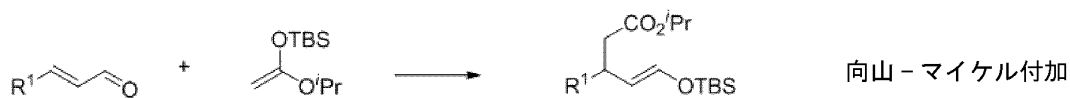
【 化 1 2 】



## 【化13】



## 【化14】



## 【0051】

本発明による化合物は、スピロアセタール化合物の種類を調製するためにも使用することができる。本発明者らは、次の反応図式において示されるような、本発明によるキラルなプレnstエド酸により触媒される、容易に入手可能なヒドロキシエノールエーテルのスピロアセタール化を標的とした：

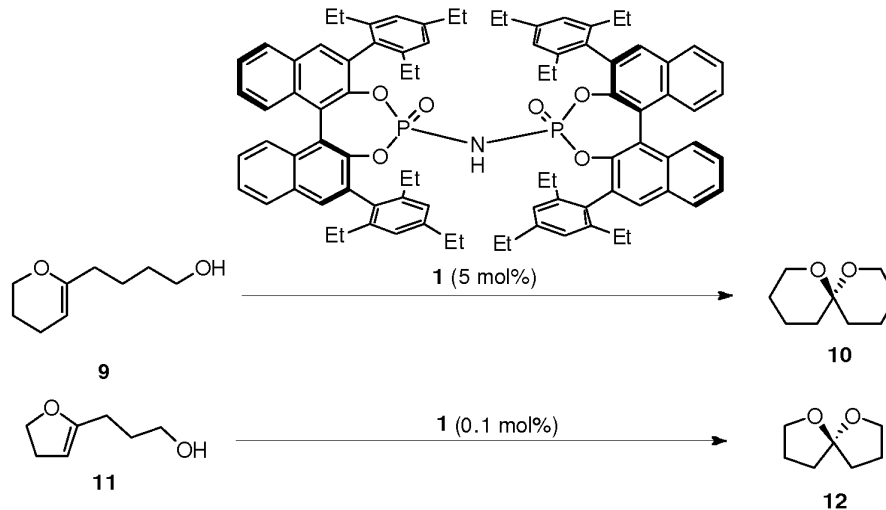
10

20

30

40

## 【化 15】



10

20

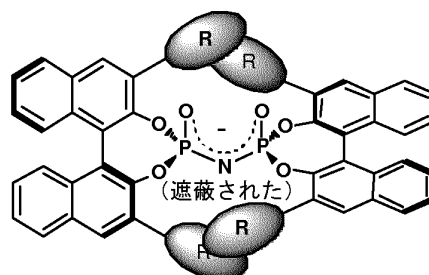
## 【0052】

本発明による触媒 1 の使用は、アルコール 9 から (S) - オレアン 10 を 98 : 2 の卓越した鏡像体比で得る、最初の高エナンチオ選択的な触媒スピロアセタール化反応をもたらす。オレアンの (R) - 鏡像体は、該触媒の鏡像体を用いることにより容易に得られた。また、化合物 12 は、アルコール 11 から、類似の条件下で 97 : 3 の卓越した鏡像体比で得られた。イミドニリン酸触媒 1 は、かなり普遍的であることを証明し、かつ多様な他の小さいスピロアセタールが、高いエナンチオ選択性を有して得られた。それゆえに、本発明は、スピロアセタールを調製するための本発明による化合物の使用にも向けられている。

## 【0053】

上記から分かるように、本発明者らは、新規な種類のプレnstेटド酸を、特に  $C_2$  - 対称なイミドジホスファートアニオンを使用して、設計している。原則的には、そのような  $C_2$  - 対称なイミドジホスファート部分は、2 個の別個のプレnstेटド塩基サイト、O 及び N を有する。対応する酸は、自由な P - N 回転のために酸 / 塩基対のフレキシブルな相対的配置を有するべきである。しかしながら、本発明者の触媒設計は、該イミドジホスファート部分を、好ましくはかさ高な 3, 3' - 置換基を有する 2 個の同じ BINOL サブユニットの間の、単一の O, O - syn 配座に限定することをねらっていた。本発明者らは、2 個の BINOL サブユニットの混入が、ここで示されるような立体的に要求の厳しい 3, 3' - 置換基のためにそれらの絡み合いを生じることになることを見出した：

## 【化 16】



40

## 【0054】

直接的な結果として、該 BINOL サブユニットは、自由に回転することができず、かつ生じる分子構造は、極めて高い剛性を有する。重要なのは、そのような配置はまた、望ましくない代替的なプレnstेटド塩基 N - サイトの立体的な阻止となった。2 個の BINOL サブユニットが同じであるので、アニオンは、 $C_2$  - 対称であり、ゆえに、単一のタイプのみの触媒的に関連するプレnstेटド塩基サイトを有する。それゆえに、対応す

50

るブレンステッド酸は、固定された幾何学的形状を有する単一の触媒活性な二官能性の酸 / 塩基対を有する。BINOLサブユニットの絡み合いは、原則として、O, O - アンチ配座における該イミドジホスファート部分の配座の固定も生じて、O, O - アンチ - アトロプ異性体を与えうる。しかしながら、本発明者らは、対応するO, O - アンチ - アトロプ異性体の形成が、立体的な理由のためにその主鎖上にかさ高な3, 3' - 置換基を有することを嫌うことを見出した。

【0055】

ゆえに、本発明者らは、酵素に見出されるものをほうふつとさせる極端な立体的な要求及びキラルなポケットを有するブレンステッド酸が、制限を克服でき、かつ有機合成における重要な問題を解決できることをここで示した。本発明によれば、前記のような思想が、小さい及び / 又は緩く結合された分子を含む不斉反応の開発のための扉を開き、かつ広範に適用可能になる。

10

【0056】

本発明は、以下の実施例により、更に説明される。

【0057】

実施例

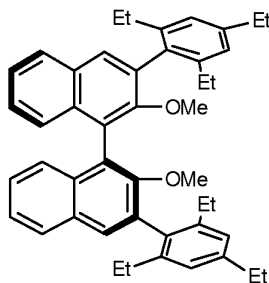
触媒調製

イミドニリン酸 1 の合成

(S) - 2, 2' - ジメトキシ - 3, 3' - ビス(2, 4, 6 - トリエチルフェニル) - 1, 1' - ビナフタレン(5)

20

【化17】



30

ジエチルエーテル(4 ml)中の1, 2 - ジブromoエタンで活性化した削り状マグネシウム(583 mg, 2.4 mmol)に、2 - ブromo - 1, 3, 5 - トリエチルベンゼン(3.86 g, 1.6 mmol)及びジエチルエーテル(20 ml)を、30分間、交互に添加した。完全に添加した後、該混合物を21 hにわたって還流した(油浴加熱)。周囲温度に冷却した後、該溶液を、無水ジエチルエーテル(40 ml)中の(S) - 3, 3' - ジブromo - 2, 2' - ジメトキシ - 1, 1' - ビナフタレン(4.189 g, 4.0 mmol)及びNi(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(393 mg, 0.60 mmol)の混合物に添加した。該反応混合物を、28 hにわたって還流し、周囲温度に冷却し、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(40 ml)及び水(40 ml)で注意深く処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml, 50 ml)で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、該溶剤を減圧下で除去した。該残留物を、溶離剤として10 - 15% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンを用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物が無色固体として生じた(1.22 g, 48%)。

40

【0058】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.06 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.51 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 6H); <sup>13</sup>C - NMR

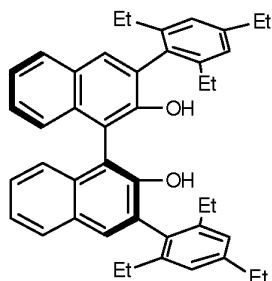
50

(100 MHz、 $CD_2Cl_2$ ) : 155.0, 144.0, 142.9, 142.8, 134.9, 134.4, 134.2, 131.4, 130.8, 128.3, 126.4, 125.9, 125.4 (2C), 125.3, 125.0, 60.1, 29.1, 27.4, 27.3, 15.8, 15.6, 15.4; HRMS (ESI+) (m/z) : [M+Na]  $C_{46}H_{50}O_2Na$  の計算値、657.3703; 実測値、657.3708。

【0059】

(S)-3,3'-ビス(2,4,6-トリエチルフェニル)-[1,1'-ビナフタレン]-2,2'-ジオール(6)

【化18】



$CH_2Cl_2$ 中の $BBr_3$ の1M溶液(7.56ml、7.56mmol)を、 $CH_2Cl_2$  (20ml)中の(S)-5(1.20g、1.89mmol)の溶液に、0 でアルゴン下に一滴ずつ添加した。室温で40h後、該溶液を0 に冷却し、水(50ml)を注意深く添加し、該混合物を $CH_2Cl_2$ (50ml)で抽出した。該有機層を、 $Na_2CO_3$ 飽和水溶液(50ml)で洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、ろ過し、該溶剤を減圧下で除去した。該残留物を、溶離剤として20%  $CH_2Cl_2$ /ヘキサンを用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物が無色固体として生じた(1.02g、89%)。

【0060】

$^1H$ -NMR(400 MHz、 $CD_2Cl_2$ ) : 7.91(d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.78(s, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.09-7.07(m, 4H), 5.06(s, 2H), 2.70(q,  $J=7.6$  Hz, 4H), 2.57-2.31(m, 8H), 1.30(t,  $J=7.7$  Hz, 6H), 1.10(t,  $J=7.6$  Hz, 6H), 1.02(t,  $J=7.6$  Hz, 6H);  $^{13}C$ -NMR(100 MHz、 $CD_2Cl_2$ ) : 150.9, 145.0, 143.9, 143.8, 133.9, 132.2, 131.5, 129.6, 129.4, 128.7, 127.1, 126.2, 124.6, 124.2, 113.5, 29.1, 27.37, 27.36, 15.7, 15.6, 15.5(+1 芳香族C, オーバーラップ); HRMS (ESI+) (m/z) : [M+Na]  $C_{44}H_{46}O_2Na$  の計算値、629.3390; 実測値、629.3387。

【0061】

(S)-4-クロロ-2,6-ビス(2,4,6-トリエチルフェニル)ジナフト[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]ジオキサホスフェピン 4-オキシド(7)

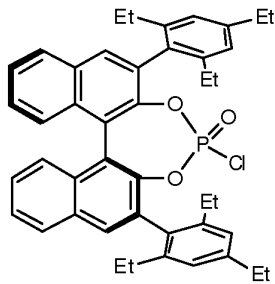
10

20

30

40

## 【化19】



10

アルゴン下のピリジン (3 ml) 中の (S) - 6 (553 mg、0.912 mmol) の溶液に、 $\text{POCl}_3$  (255  $\mu\text{l}$ 、420 mg、2.74 mmol) を室温で添加した。該混合物を 60 で 1.5 h にわたって攪拌し、次いで真空下に濃縮乾燥させた。該残留物を、溶離剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いる短いシリカゲルカラム (10 g) に通して、標題化合物が無色固体として生じた (604 mg、96%)。

## 【0062】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) : 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.11 - 7.12 (m, 2H, スモールJを有する2つのオーバーラップした二重線), 7.05 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 2.74 - 2.69 (m, 4H), 2.55 - 2.29 (m, 8H), 1.32 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H, オーバーラップ), 1.31 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H, オーバーラップ), 1.26 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.01 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H, オーバーラップ), 0.99 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H, オーバーラップ);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) : 145.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 11.1 \text{ Hz}$ ), 145.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.1 \text{ Hz}$ ), 144.9, 144.6, 143.6, 143.3, 142.9, 142.8, 133.4, 132.53, 132.49, 132.46, 132.44, 132.2, 132.0, 131.91, 131.90, 131.79, 131.77, 131.73, 128.8, 127.5, 127.3, 127.2, 126.8, 125.9, 125.5, 125.4, 125.0, 122.54 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.5 \text{ Hz}$ ), 122.48 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8 \text{ Hz}$ ), 29.14, 19.12, 27.8, 27.3, 27.18, 27.15, 16.3, 15.57, 15.55, 15.49, 15.1, 14.9 (割り当てられない $^{13}\text{C} - ^{31}\text{P}$ -カップリングのための付加的なピークを含む、一部の信号はオーバーラップ);  $^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) : 8.26 (s); HRMS (ESI+) (m/z) :  $[\text{M} + \text{Na}] \text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{ClPNa}$  の計算値、709.2609; 実測値、709.2606。

20

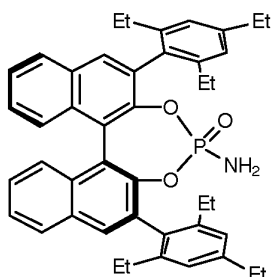
30

## 【0063】

(S) - 4 - アミノ - 2, 6 - ビス (2, 4, 6 - トリエチルフェニル) ジナフト [2, 1 - d : 1', 2' - f] [1, 3, 2] ジオキサホスフェピン 4 - オキシド (8)

40

## 【化20】



アルゴン下のピリジン (3 ml) 中の (S) - 6 (464 mg、0.764 mmol) の

50

溶液に、 $\text{POCl}_3$  (214  $\mu\text{l}$ 、351 mg、2.29 mmol) を室温で添加した。60 で1.5 h後、該混合物を -78 に冷却し、無水アンモニアガスを、反応フラスコ (約10 ml) 中へ凝縮させた。冷却浴を取り除き、該混合物を室温に温めた。該反応混合物を次いで、真空下に濃縮乾燥させた。残留物を、溶離剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いる短いシリカゲルカラム (10 g) に通して、標題化合物が無色固体として生じた (500 mg、98%)。

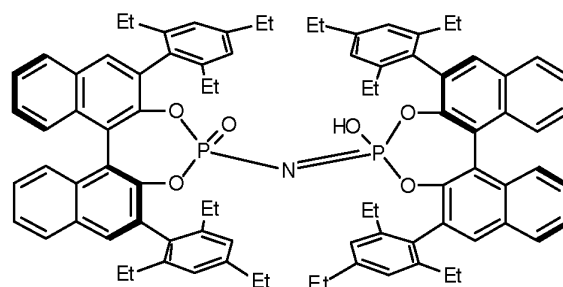
## 【0064】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.10 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 6H), 2.58 - 2.28 (m, 8H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, オーバーラップ), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, オーバーラップ), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, オーバーラップ), 1.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, オーバーラップ), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, オーバーラップ);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 145.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.7$  Hz), 145.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.1$  Hz), 144.7, 144.2, 143.8, 143.6, 142.8, 142.1, 133.1, 132.88, 132.85, 132.68, 132.64, 132.61, 132.5, 132.41, 132.38, 131.7, 131.6, 128.7, 128.6, 127.4, 127.3, 126.8, 126.7, 126.2, 126.1, 125.8, 125.6, 125.3, 124.8, 122.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.0$  Hz), 122.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.0$  Hz), 29.1 (2C), 27.8, 27.3, 27.21, 27.17, 16.5, 15.53, 15.51, 15.4, 15.2, 14.9 (割り当てられない  $^{13}\text{C}$  -  $^{31}\text{P}$  - カップリングのための付加的なピークを含む、一部の信号はオーバーラップ);  $^{31}\text{P}$ -NMR (162 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 13.20 (s); HRMS (ESI+) (m/z): [M + Na]  $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{PNa}$  の計算値、690.3108; 実測値、690.3114。

## 【0065】

O, O - syn - イミドニリン酸 1

## 【化21】



水素化ナトリウム (鉍油中60%分散液、84 mg、2.1 mmol) を、THF (5 ml) 中の (S) - 8 (464 mg、0.764 mmol) 及び (S) - 7 (577 mg、0.84 mmol) の溶液に、アルゴン下で室温で添加した。室温で14 h後、10% HCl水溶液 (10 ml) 及びDCM (10 ml) を添加し、該混合物を1 hにわたって攪拌した。該有機層を分離し、該溶剤を減圧下で除去した。該残留物を、溶離剤として20 - 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサン、引き続き2 - 8% EtOAc / DCMを用いる酸化アルミニウム (活性I) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体を得た。該固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中に溶解させ、3 N水性HCl (10 ml) と共に4 hにわたって攪拌した。該有機層を分離し、3 N水性HCl (10 ml) で洗浄し、減

圧下で濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (695 mg、76%)。

【0066】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 3 H), 7.23 - 7.20 (m, 1 H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.863 (s, 1 H), 6.856 (s, 1 H), 6.61 (ブロード s, 1.8 H, 酸性 H +  $\text{H}_2\text{O}$ ), 6.39 (s, 1 H), 2.65 - 2.50 (m, 4 H), 2.32 - 2.12 (m, 5 H), 2.07 - 2.00 (m, 1 H), 1.92 - 1.82 (m, 1 H), 1.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H, オーバーラップ), 1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H, オーバーラップ), 1.17 - 1.10 (m, 1 H, オーバーラップ), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 0.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 0.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 146.4, 145.8, 144.2, 144.0, 143.8, 143.5, 143.4, 142.5, 133.1, 133.0, 132.94, 132.86, 132.82, 132.5, 132.4, 132.1, 131.6, 131.3, 128.6, 128.5, 127.6, 127.1, 126.5, 126.4, 125.9, 125.7, 125.6, 125.4, 124.72, 124.70, 122.7, 122.2, 29.0, 28.9, 27.28, 27.25, 26.99, 26.97, 15.85 (2C), 15.77, 15.3, 15.2, 14.9;  $^{31}\text{P-NMR}$  (202 MHz、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 4.94 (s); HRMS (ESI-) ( $m/z$ ): [M-H]  $\text{C}_{88}\text{H}_{88}\text{NO}_6\text{P}_2$  の計算値、1316.6092; 実測値、1316.6096。

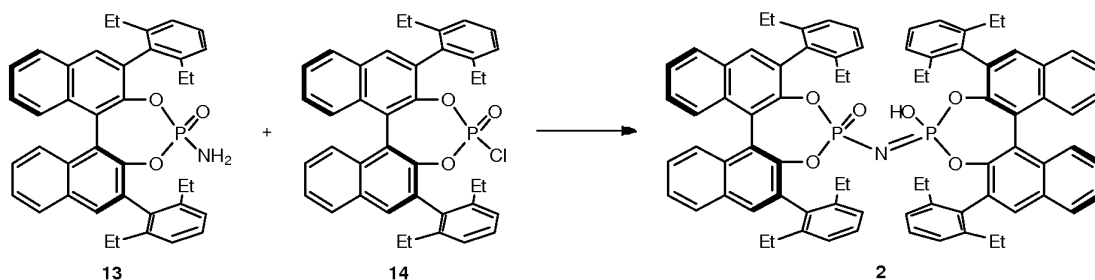
10

20

【0067】

O, O-syn-イミドニリン酸 2

【化22】



30

水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、13.7 mg、0.34 mmol) を、THF (2 ml) 中の (S)-13 (70 mg、0.114 mmol) 及び (S)-14 (114 mg、0.18 mmol) の溶液に、アルゴン下に室温で添加した。室温で2.5日後に、10% HCl 水溶液 (5 ml) 及び DCM (5 ml) を、該混合物に添加し、これを4 h にわたって攪拌した。該有機層を分離し、該溶剤を減圧下で除去した。該残留物を、溶離剤として 0 - 12% EtOAc / DCM を用いる酸化アルミニウム (活性 I) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体を得た。該固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中に溶解させ、3 N 水性 HCl (10 ml) と共に4 h にわたって攪拌した。該有機層を分離し、減圧下で濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (76 mg、61%)。

40

【0068】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz、アセトン- $d_6$ ): 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.89 (s, 2 H), 7.69 (s, 2 H), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.40 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H)

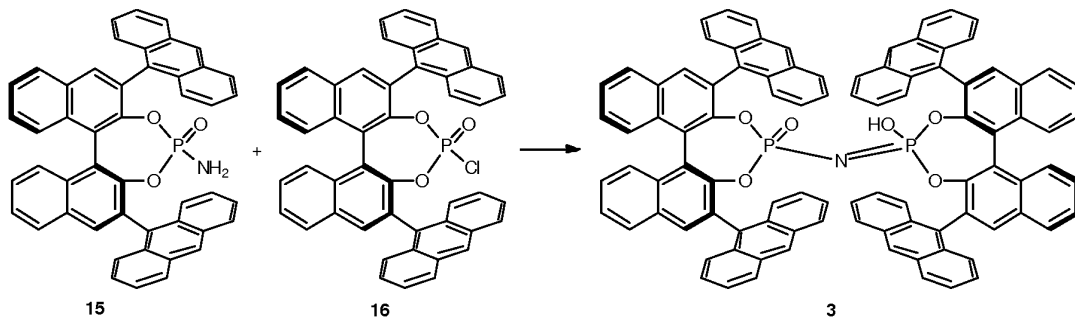
50

, 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6, 2H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.07 (m, 12H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.01 (t, J = 7.5 Hz, 6H); <sup>13</sup>C - NMR (125 MHz、アセトン - d<sub>6</sub>): 146.7, 146.4, 144.0, 143.6, 143.3, 142.7, 136.1, 136.0, 133.5, 133.1, 133.0, 132.8, 132.5, 132.0, 131.7, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.5, 127.3, 127.1, 127.1, 126.8, 126.5, 126.4, 125.9, 125.5, 125.3, 123.2, 122.8, 28.0, 27.7, 27.4, 27.3, 15.8, 15.4, 15.3, 14.9; <sup>31</sup>P - NMR (202 MHz、アセトン - d<sub>6</sub>): 5.73 (s); HRMS (ESI-) (m/z): [M - H] C<sub>80</sub>H<sub>72</sub>NO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>の計算値、1204.4840; 実測値、1204.4846。

【0069】

O, O - syn - イミドニリン酸3

【化23】



水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、24 mg、0.60 mmol) を、THF (2 ml) 中の (S) - 15 (140 mg、0.20 mmol) 及び (S) - 16 (173 mg、0.24 mmol) の溶液に、アルゴン下に室温で添加した。室温で4日後、水 (5 ml) を添加し、該混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 10 ml) で抽出した。該有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、該溶剤を減圧下で除去した。該残留物を、溶離剤として0 - 4% EtOAc / DCMを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体を得た。該固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中に溶解させ、3 N 水性HCl (10 ml) で洗浄した。該有機層を分離し、減圧下で濃縮して、標題化合物を帯黄色固体として得た (101 mg、37%)。

【0070】

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 8.21 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.91 (s, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 14H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 8H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 6H), 7.11 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 5.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.59 - 5.56 (m, 2H), 5.15 (ブロード s, 2.43 H, 酸性H + H<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C - NMR (125 MHz、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 146.5, 146.4, 146.4, 146.1, 146.1, 146.0, 133.9, 133.1, 133.0, 132.8, 131.9, 131.4, 131.2, 131.1, 131.0, 131.0, 130.8, 130.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.2, 130.0, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.

5, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 126.8, 126.6, 126.2, 126.1, 125.5, 125.4, 125.2, 125.1, 124.4, 124.2, 124.0, 124.0, 122.5;  $^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 13.74 (s); HRMS (ESI-) ( $m/z$ ): [M-H]  $\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P}_2$  の計算値、1380.3588; 実測値、1380.3584。

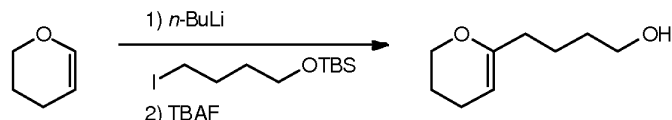
【0071】

基質調製

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)ブタン-1-オール(9)

【化24】

10



ヘキサン中の *n*-ブチルリチウムの 2.5 M 溶液 (2 ml, 5 mmol) を、THF (2 ml) 中の 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (457  $\mu\text{l}$ , 420 mg, 5 mmol) の溶液に、0 でアルゴン雰囲気下一滴ずつ添加した。50 で 1 h にわたって攪拌した後に、該混合物を -10 に冷却した。THF (2 ml) 中の *t*-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン (5 mmol) の溶液を、該混合物に -10 で添加した。該混合物を 1.5 h にわたって 50 に加熱し、室温に冷却し、溶離剤としてヘキサンを用いてセライト及び酸化アルミニウム (5 g, 活性 III) に通してろ過した。該溶剤を減圧下で除去し、該残留物をテトラブチルアンモニウムフルオリド (6 mmol, 6 ml) の 1 M 溶液で 1 時間 45 分にわたって処理した。該混合物を、次いでヘキサン (10 ml) で希釈し、溶離剤として  $\text{Et}_2\text{O}$  を用いてセライト及び酸化アルミニウム (5 g, 活性 III) に通してろ過した。該溶剤を減圧下で除去し、該残留物を、溶離剤として 10%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンを用いて酸化アルミニウム (活性 III) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物、349 mg, 45% を得た。

20

【0072】

30

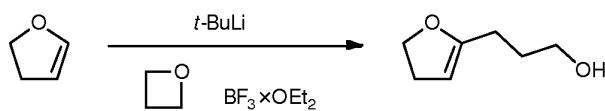
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 4.45 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 2.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 0.69 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 154.8, 95.3, 66.0, 62.6, 34.6, 32.6, 23.7, 22.8, 20.6; HRMS (EI(Fe)) ( $m/z$ ): [M]  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$  の計算値、156.1150; 実測値、156.1149。

【0073】

3-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オール(11)

40

【化25】



ペンタン中の *t*-ブチルリチウムの 1.7 M 溶液 (2.94 ml, 5 mmol) を、THF (2 ml) 中のジヒドロフラン (378  $\mu\text{l}$ , 350 mg, 5 mmol) の溶液に、-78 でアルゴン雰囲気下一滴ずつ添加した。0 で 30 分にわたって攪拌した後に、該混合物を、-78 に冷却し、THF (3 ml) で希釈した。オキセタン (650  $\mu\text{l}$

50

、581 mg、10 mmol)を、この混合物に添加し、引き続き、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (634  $\mu\text{l}$ 、710 mg、5 mmol)を一滴ずつ添加した。該混合物を、 $-78^\circ\text{C}$ で15分にわたって攪拌し、 $\text{Et}_3\text{N}$  (2 ml)を一滴ずつ添加し、該混合物を室温に温めた。該混合物を、溶離剤として5%  $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ を用いて酸化アルミニウム (10 g、活性III、 $\text{Et}_2\text{O}$ で予備状態調節)に通してろ過した。該溶剤を、減圧下で除去し、該残留物を、溶離剤として20%  $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ を用いる酸化アルミニウム (活性III)上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物、483 mg、97%を得た。

## 【0074】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) : 4.59 - 4.57 (m, 1H), 4.39 (t,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.20 (t,  $J = 9.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.38 (q,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H, 溶剤とオーバーラップ), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) : 158.2, 93.3, 69.0, 60.1, 29.6, 29.4, 23.9; HRMS (EI (FE)) (m/z) : [M]  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ の計算値、128.0837; 実測値、128.0836。

10

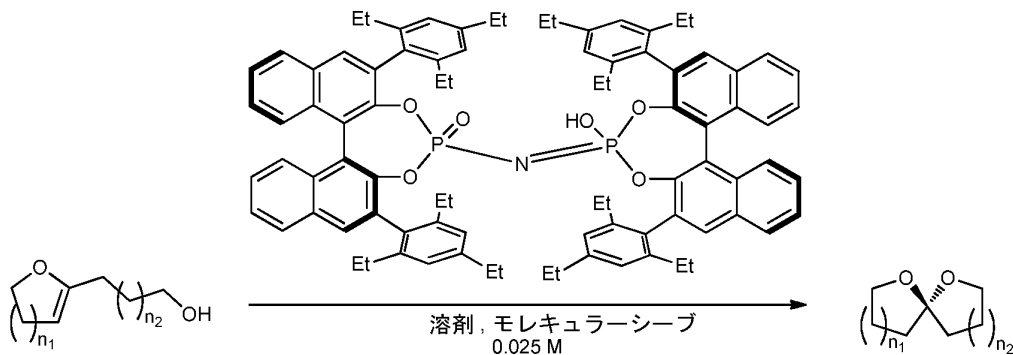
## 【0075】

## 触媒試験

触媒不斉スピロアセタール化のための一般的な手順

## 【化26】

20



30

溶剤 (7 ml) 及びモレキュラーシーブを、セブタムで密閉したバイアル中で該反応温度に冷却した。溶剤 (2 ml) 中の基質 (0.25 mmol) の溶液を添加し、該混合物を、5 ~ 10分にわたって攪拌して、反応温度に達した。該混合物に、溶剤 (1 ml) 中の触媒1の溶液を一滴ずつ添加した。指定した温度で12 ~ 24 h後に、該反応を $\text{Et}_3\text{N}$  (50  $\mu\text{l}$ )で失活させた。

## 【0076】

精製を、個々の場合について記載されたようにクロマトグラフィーにより実施した。クロマトグラフィー後の生成物の溶液を、約< 0.1 mlに注意深く濃縮し、直ちに $\text{C}_6\text{D}_6$  (3 ml)中に溶解させた。収率を、この溶液1 ml及び内標準として $\text{Ph}_3\text{CH}$  (20.4 mg、0.0833 mmol)、 $\text{Ph}_3\text{CH}$ 対生成物 -  $\text{CH}_2\text{O}$  - の積分を用いて $^1\text{H}$

40

$\text{NMR}$ 分析により決定した。残留溶剤を有しない $\text{NMR}$ スペクトルは、別の2 mlの $\text{C}_6\text{D}_6$ 溶液 (旋光測定のために予め使用)を< 0.3 mlに濃縮し、かつ $\text{C}_6\text{D}_6$ で希釈した後得られる。選択的に、< 50 mgへの濃縮後に、該試料の一部を旋光測定のために直接的に使用し、残部を $\text{NMR}$ 分析に直ちに使用し、かつ収率を、 $^1\text{H}$   $\text{NMR}$ スペクトルにおける積分により残留溶剤について校正した。該生成物の揮発性のために、収率及び旋光値の決定のいくらかの不精密さが予測される。

(S) - 10の絶対配置を、文献値との比較により決定し、その他の生成物の配置を類推により割り当てた。

## 【0077】

50

(S)-1,7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン((S)-10)  
【化27】



反応条件：触媒負荷、5 mol %；溶剤、t-ブチル-メチルエーテル；モレキュラーシーブ、4 (50 mg)；温度、-25、24 h。精製：混合物を<1 mlに濃縮する、溶離剤として5% Et<sub>2</sub>O/ペンタンを用いるシリカゲルカラム。無色液体、収率77%。

【0078】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)： 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H)；<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)： 94.9, 60.2, 36.3, 25.8, 19.1；HRMS (EI (FE)) (m/z)：[M] C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>の計算値、156.1150；実測値、156.1151；[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +121.5° (ペンタン中 c = 0.85、er 98:2) ((R)-10の文献値：[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = -122.8°、ペンタン中 c = 3.2、er >97.5:2.5)；キラルGC (カラム：25 m Lipodex-G (オクタキス-(2,3-ジ-O-ペンチル-6-O-メチル)-シクロデキストリン)、内径0.25 mm；検出器：FID；温度：インジェクター 230、検出器 350、オープン 100；ガス：H<sub>2</sub> 0.5バール)、t<sub>minor</sub> = 4.86分、t<sub>major</sub> = 5.36分、er = 98:2。

【0079】

(R)-1,7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン((R)-10)  
【化28】



反応条件：触媒負荷、5 mol %；溶剤、t-ブチル-メチルエーテル；モレキュラーシーブ、4 (50 mg)；温度、-25、12 h。精製：混合物を<1 mlに濃縮する、溶離剤として5% Et<sub>2</sub>O/ペンタンを用いるシリカゲルカラム。無色液体、収率70%。

【0080】

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)： 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.67 - 1.63 (m, 2H), 1.50 - 1.30 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H)；<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)： 94.9, 60.2, 36.3, 25.8, 19.1；[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -96.3° (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>中 c = 0.91、er 97.5:2.5)；キラルGC (カラム：25 m Lipodex-G (オクタキス-(2,3-ジ-O-ペンチル-6-O-メチル)-シクロデキストリン)、内径0.25 mm；検出器：FID；温度：インジェクター 230、検出器 350、オープン 100；ガス：H<sub>2</sub> 0.5バール)、t<sub>major</sub> = 4.53分、t<sub>minor</sub> = 5.05分、er = 97.5:2.5。

【0081】

(S)-1,6-ジオキサスピロ[4.4]ノナン(12)  
【化29】



10

20

30

40

50

反応条件：触媒負荷、0.1 mol %；溶剤、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ；モレキュラーシーブ、3 (125 mg)；温度、 $-55$ 、12 h。精製：該混合物に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 ml) を添加し、混合物を < 1 ml に濃縮する、溶離剤として 10%  $\text{Et}_2\text{O}$  / ペンタンを用いるシリカゲルカラム。無色液体、収率 62%。

【0082】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz、 $\text{C}_6\text{D}_6$ ) : 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz、 $\text{C}_6\text{D}_6$ ) : 114.6, 66.9, 34.8, 25.0 ; HRMS (EI (FE)) (m/z) : [M]  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$  の計算値、128.0837 ; 実測値、128.0838 ;  $[\text{D}]_D^{25} = +182.4^\circ$  (ペンタン中  $c = 0.44$ 、 $er = 96 : 4$ ) ; キラル GC (カラム : 2.5 m Lipodex-G (オクタキス - (2, 3 - ジ - O - ベンチル - 6 - O - メチル) - シクロデキストリン)、内径 0.25 mm ; 検出器 : FID ; 温度 : インジェクター 230、検出器 350、オープン 95 ; ガス :  $\text{H}_2$  0.5 パール)、 $t_{\text{minor}} = 2.82$  分、 $t_{\text{major}} = 3.00$  分、 $er = 96 : 4$ 。

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 3 0 0
- (74)代理人 100099483  
弁理士 久野 琢也
- (72)発明者 ベンヤミン リスト  
ドイツ連邦共和国 ミュールハイム・アン・デア・ルーア レンプケシュトラッセ 3 0
- (72)発明者 イリヤ コリッチ  
ドイツ連邦共和国 ミュールハイム・アン・デア・ルーア シャーペンベルク 7 0 ベー
- (72)発明者 スリークマー ヴェララス  
アメリカ合衆国 テキサス カレッジステーション ボエット ストリート 5 0 1 アパートメ  
ント ジェイ

審査官 山本 昌広

- (56)参考文献 Tetrahedron Letters , 2 0 0 1 年 , Vol.42, No.32 , p.5417-5419  
Dalton Transactions , 2 0 0 8 年 , No.26 , p.3478-3485

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
- C 0 7 F 9 / 0 0 - 9 / 9 4
  - B 0 1 J 3 1 / 0 0 - 3 1 / 4 0
  - C 0 7 D 4 9 3 / 0 0 - 4 9 3 / 2 2
  - C 0 7 B 5 3 / 0 0
  - C 0 7 B 6 1 / 0 0
  - C A p l u s ( S T N )
  - C A S R E A C T ( S T N )
  - R E G I S T R Y ( S T N )