

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年9月15日 (15.09.2005)

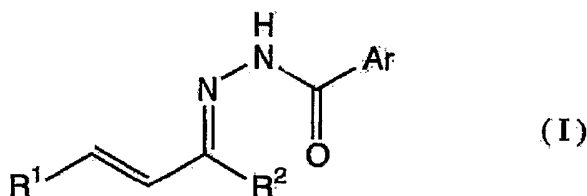
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/085204 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 231/12, C07B 53/00, C07D 231/18, 231/20, 401/06 // C07B 61/00, C07M 7:00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003236
- (22) 国際出願日: 2005年2月21日 (21.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-66434 2004年3月9日 (09.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町4丁目1番8号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-1-9 Tokyo (JP). 山下 恭弘 (YAMASHITA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒113-0024 東京都文京区西片2-1-6-8 サンパレス203 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 西澤 利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒107-0062 東京都港区南青山6丁目1番1号 スリーエフ南青山ビルディング7F Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING NITROGENOUS 5-MEMBERED CYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素5員環化合物の製造方法



(57) Abstract: A method of the intramolecular and intermolecular cyclization of an N-acylhydrazone for obtaining a pyrazoline skeleton or pyrazolidine skeleton under ordinary conditions with high stereoselectivity and in high yield. An N-acylhydrazone represented by the following formula (I): (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen or a hydrocarbon group and Ar represents an optionally substituted aromatic hydrocarbon group) is converted to an N-acylpyrazoline derivative with high stereoselectivity in the presence of a Lewis acid catalyst or asymmetric Lewis acid catalyst.

(57) 要約: 通常の条件下において、高い立体選択性と収率でピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得るためのN-アシルヒドラゾンの分子内および分子間環化反応方法そして、次式(I)(ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)で表されるN-アシルヒドラゾンを、ルイス酸触媒または不斉ルイス酸触媒の存在下にN-アシルピラゾリン誘導体に高い立体選択性で変換する。

WO 2005/085204 A1

## 明 細 書

## 含窒素 5 員環化合物の製造方法

## 技術分野

この出願の発明は、含窒素 5 員環化合物の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、N-アシルヒドラゾンのルイス酸触媒による分子内環化反応、不斉ルイス酸触媒による不斉分子内環化反応、およびN-アシルヒドラゾンとオレフィンの不斉ルイス酸触媒による分子間環化反応の方法に関するものである。

## 背景技術

自然界には、窒素原子を含む化合物が多く見られ、中でも 5 員環骨格中に窒素原子を含むものの多くは分子機能の発現に大きく寄与していると考えられている。中でもピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を含む化合物群は、様々な生理活性を示すことから、近年とくに医薬、農薬、香料等の分野における標的構造として注目されている。また、タンパク質などをはじめとする多くの天然物質は光学活性物質であり、その立体構造に応じて特異的な生理活性を発現することが知られている。

含窒素 5 員環骨格の構築に有用な方法の一つとして、[3 + 2] 環化反応がある。中でもニトロンなどの反応性の高い 1, 3-双極子を用いる環化反応は広く研究されており、光学活性な含窒素 5 員環骨格を与える触媒的不斉環化反応の例も報告されている (例えば、非特許文献 1 および 2)。しかし、これらの反応は、いずれも強酸性の条件下、あるいは熱的条件下での反応を要するものであり、触媒量のルイス酸を用いて、穏和な条件下で隣り合った窒素原子を有する光学活性な 5 員環化合物、すなわち、ピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得る環化反応方法については、これまで知られていなかった (例えば、非特許文献 3 および 4)。

この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより穏和な条件下でも高収率、高ジアステレオ選択的にヒドラゾンの分子内環化反応が起こることを明らかにし、報告している（非特許文献5）。しかし、このような反応は、適用される化合物の範囲が狭く、汎用性に乏しかったのが実情である。

非特許文献1 : Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, Chap. 3.3.

非特許文献2 : Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. Chem. Rev. 1998, 98, 86

非特許文献3 : Kanemasa, S.; Kanai, K. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10710;

非特許文献4 : Shintani, R.; Fu, G., C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10778.

非特許文献5 : Kobayashi, S.; Hirabayashi, R.; Shimizu, H.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3351.

非特許文献6 : Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 2253.

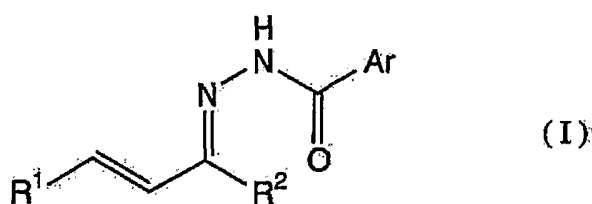
非特許文献7 : Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3292.

非特許文献8 : Kaya, R.; Beller, N. R. J. Org. Chem. 1981, 46, 196.

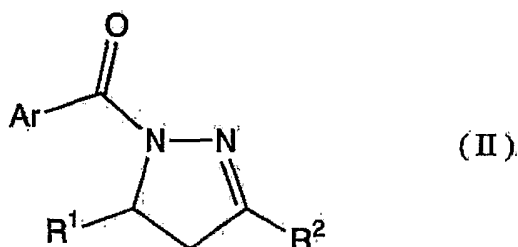
#### 発明の開示

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の限界を克服し、通常条件下において、高い立体選択性と収率でピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得るための含窒素5員環化合物の製造方法を提供することを課題としている。

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式(I)



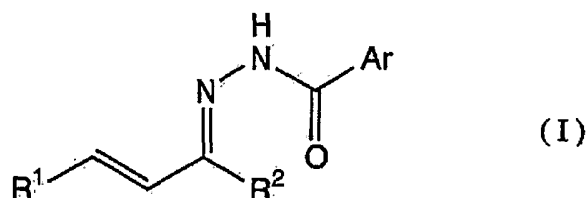
(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す) で表されるN-アシルヒドラゾンを、ルイス酸触媒と反応させることにより次式 (II)



(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Ar$ は前記のものである) で表されるN-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法を提供する。

また、この出願の発明は、第2には、ルイス酸触媒は、スカンジウムトリフラートであるN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法を提供する。

この出願の発明は、第3には、次式 (I)

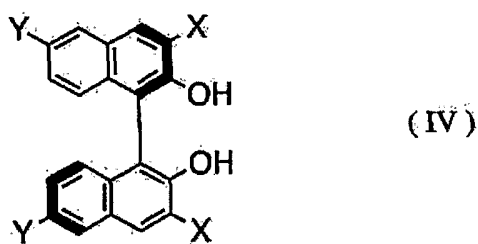


(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す) で表されるN-アシルヒドラゾンを、

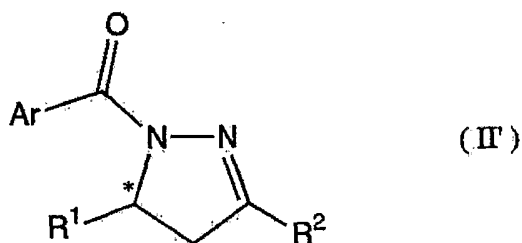
次式 (III)



(ただし、Pはアルコキシ基、Qはアルコキシ基またはハロゲン原子を表す) で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、次式 (IV)

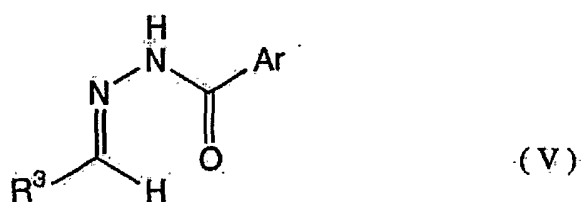


(ただし、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、XとYは同一であってもよい) で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒と反応させることにより次式 (II')



(ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは前記のものである) で表される光学活性N-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応方法を提供する。

そして、第4には、この出願の発明は、次式 (V)



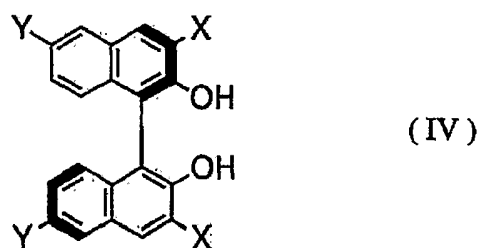
(ただし、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す) で表されるN-アシルヒドラゾンと、次式 (VI)



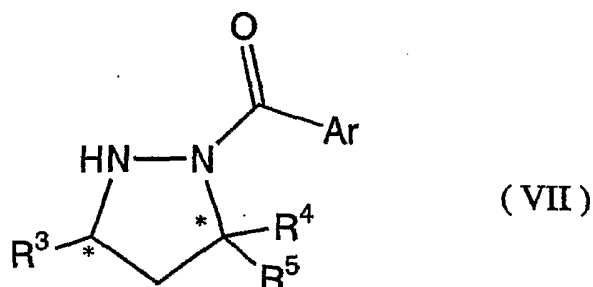
(ただし、 $R^4$ および $R^5$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基、アルコキシ基、アルキルチオ基からなる群より選択される置換基であり、少なくとも1つは水素原子以外の基である) で表されるオレフィンを、次式 (III)



(ただし、 $P$ はアルコキシ基、 $Q$ はアルコキシ基またはハロゲン原子を表す) で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、次式 (IV)



(ただし、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、XとYは同一であってもよい) で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒の存在下に反応させることにより、次式 (VII)

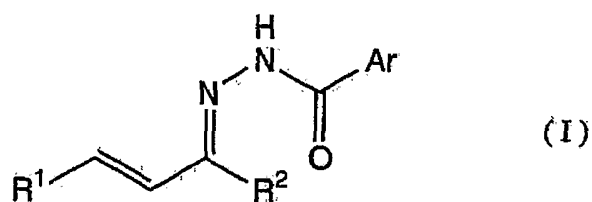


(ただし、 $R^3 \sim R^5$ およびArは前記のものである) で表される光学活性N-アシルピラゾリジン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの不斉分子間環化反応方法を提供する。

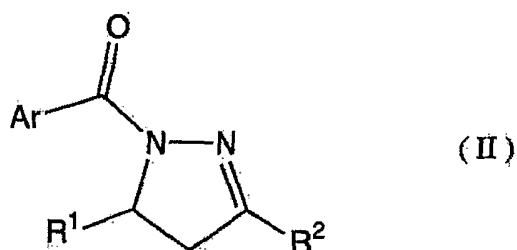
#### 発明を実施するための最良の形態

この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより、室温、有機溶媒中等の穏和な条件下でも、特定構造を有するヒドラゾンの[3+2]環化反応が効率的に進行することを見出した。そして、各種のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応、不斉分子内環化反応、不斉分子間環化反応への展開を目指し、さらなる鋭意研究を続けた結果、本願発明に至ったものである。

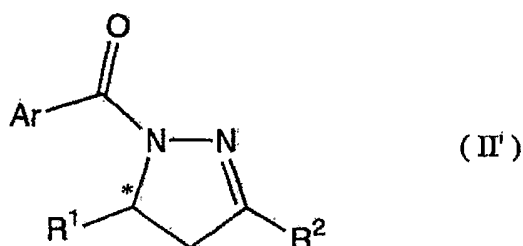
この出願の発明の分子内環化反応方法においては、ルイス酸触媒を使用することにより、次式 (I)



のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応が起こり、次式 (II)



のN-アシルピラゾリン誘導体が得られる。一方、不斉ルイス酸触媒を使用した場合には、式 (I) のN-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応が起こり、次式 (II')



の光学活性N-アシルピラゾリン誘導体得られる。

このとき、出発物質としての式 (I) のN-アシルヒドラゾンにおけるR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。具体的には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、または、飽和脂肪族炭化水素基、不飽和脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基から選択される置換基であり、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の直鎖状

または分岐状アルキル基やフェニル、トリル、ナフチル等のアリール基が挙げられる。これら炭化水素基は反応を阻害することのない許容される各種の置換基を有していてもよい。一方、Arとしては、フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基の他に、これらにアルキル基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基等の置換基が結合したものが挙げられる。

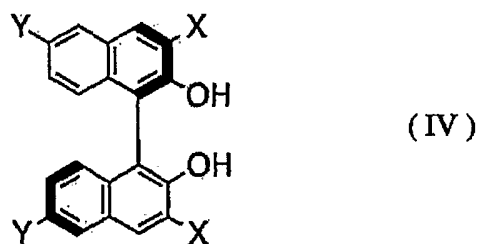
なお、式 (II) および式 (II') におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは、式 (I) と同じものを示す。つまり、この出願の発明の分子内環化反応方法および不斉分子内環化反応方法では、これらの基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは、環化反応によって得られる生成物中に残留するのである。したがって、これらの基は、目的とする含窒素5員環化合物の構造に応じて適宜選択すればよい。

この出願の発明のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応において使用されるルイス酸触媒としては、各種のものが適用できるが、中でも希土類金属トリフレート、より具体的には、スカンジウムトリフレートが好ましく例示される。

一方、N-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応において使用される不斉ルイス酸触媒は、次式 (III)



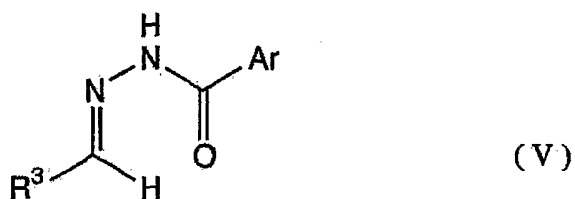
(ただし、Pはアルコキシ基、Qはアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)  
のジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、  
次式 (IV)



のピナフトール誘導体を混合して得られるものである。このような不斉ルイス酸触媒は、ジルコニウムアルコキシド（またはジルコニウムジアルコキシドジハライド）とピナフトール誘導体を混合した後、単離されたものであってもよいが、単離することなく反応系において *in situ* で得られるものであってもよい。なお、式 (IV) のピナフトール誘導体における X は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、Y は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、X と Y は同一であってもよい。このような不斉ルイス酸触媒を用いることにより、N-アシルヒドラゾンの分子内環化が立体選択的に起こるのである。

以上のとおりの分子内環化反応および不斉分子内環化反応において、触媒以外の条件はとくに限定されないが、好ましくは、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中で反応させる。

この出願の発明では、さらに、次式 (V)

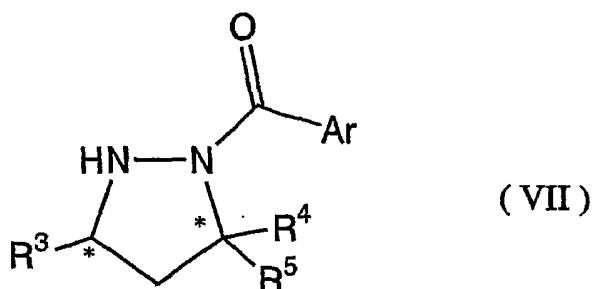


で表される N-アシルヒドラゾンの不斉分子間環化反応が提供される。このような不斉分子間環化反応では、式 (V) の N-アシルヒドラゾンと、次式 (VI)



で表されるオレフィンを、前記の不斉ルイス酸触媒、すなわち、式 (III) のジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと式

(IV) のピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒の存在下で反応させることにより、不斉分子間環化が起こり、次式 (VII)



で表される光学活性N-アシルピラゾリジン誘導体を得られる。

式 (V) において、 $R^3$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $Ar$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。具体的には、 $R^3$  としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐鎖状アルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキル基、フェニル、トリル、ナフチル等の芳香族基、さらには、ベンジル基、フェニルチオメチル基等が例示される。さらにこれらの炭化水素基は、アルコキシ基、アルキルチオ基、シリルオキシ基、ニトロ基、シアノ基等の許容される各種の置換基を有していてもよい。また、 $Ar$  としては、フェニル、トリル、ナフチル、*p*-ニトロフェニル、*o*、*p*-ジニトロフェニル、アミノフェニル等が例示される。

一方、式 (VI) における $R^4$ および $R^5$ は、同一または別異に、水素原子または炭化水素基、アルコキシ基、アルキルチオ基からなる群より選択される置換基であり、少なくとも1つは水素原子以外の基である。

以上のとおりのこの出願の発明の不斉分子間環化反応方法では、これらの置換基 $R^3$ ~ $R^5$ および $Ar$ は、不斉分子間環化反応によって得られる生成物中に残留する。したがって、これらの置換基は、目的とする含窒素5員環化合物の構造に応じて、適宜選択すればよい。

この出願の発明の不斉分子間環化反応方法は、以上のとおりの触媒系の存在下でN-アシルヒドラゾン誘導体とオレフィンとを反応させればよく、その反応条件は、とくに限定されない。しかし、とくに反応系に一級アルコールが共存する

場合には、立体選択性が高くなり、好ましい。このとき添加される一級アルコールの種類や量は限定されない。例えば、*n*-プロパノールを前記 (IV) のピナフトール誘導体に対して 1~10 当量添加すればよい。

この出願の発明の不斉分子間環化反応では、その他の反応の条件はとくに限定されないが、0℃~室温付近の反応温度という非常に穏和な条件下でも収率および立体選択性高く不斉分子間環化反応が進行する点が特徴的である。反応溶媒としては、各種の有機溶媒が例示されるが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。前記のとおり、反応溶媒中に一級アルコールを添加することにより立体選択性がより向上し、好ましい。

この出願の発明の方法により製造されたN-アシルピラゾリン誘導体やN-アシルピラゾリジン誘導体は、さらに、各種の有機合成手法を適用することにより、所望の物質に反応、変換させてもよい。例えばこれらの誘導体のN-N結合を切断して光学活性な1,3-ジアミンを誘導することが考慮される。また、この出願の発明の分子内環化反応方法、不斉分子内環化反応方法、不斉分子間環化反応方法を実施した後に、生成物を精製するために、抽出、分離、ろ過、再結晶、洗浄、乾燥等の一般的な操作を行ってもよい。

以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

## 実施例

以下の実施例において、<sup>1</sup>H NMR および <sup>13</sup>C NMR は、とくに記載がない限り、CDCl<sub>3</sub> を溶媒として、各々、JEOL JNM-LA300、JNM-LA400、または JNM-LA500 スペクトロメーターを用いて測定した。<sup>1</sup>H NMR の内部標準 (0 ppm) としてはテトラメチルシラン (TMS) を、<sup>13</sup>C NMR の内部標準 (77.0 ppm) としては、CDCl<sub>3</sub> を用いた。

旋光は、JASCO P-1010 偏光計を用いて測定した。

高速液体クロマトグラフィーは、SHIMADZU LC-10AT (液体クロマトグラフ)、SHIMADZU SPD-10A (UV検出器)、およびSHIMADZU C-R6A クロマトパックを用いて行った。

EI 高分解能マスペクトル (EI-HRMS) は、JEOL-JMX-SX-102 マスペクトロメーターを用いて測定した。

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル 60 (Merk) または酸化アルミニウム (活性化、約 300 mesh) を用いて行った。また、薄層クロマトグラフィーは、Wacogel B-5F を用いて行った。

使用された溶媒は、MS 4A 上で乾燥させた。

ジルコニウムプロポキシド-プロパノール錯体 ( $Zr(OPr)_4$ ) は、Fluka Chemie AG から購入して使用した。プロパノールはマグネシウムプロポキシドの存在下で蒸留した。BINOL は非特許文献 6~7 記載の方法により合成した。

ケテンジメチルジチオアセタール (化合物 2a) は、非特許文献 8 記載の方法により合成した。

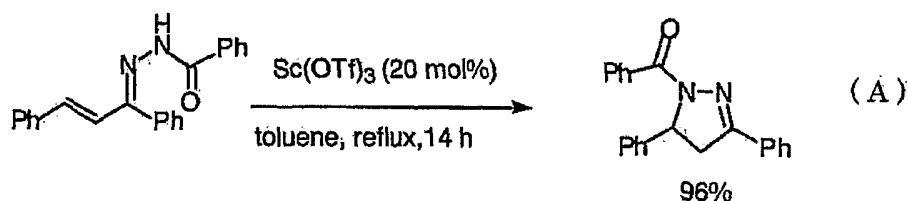
ビニルエーテルは、Sigma-Aldrich から購入し、使用直前に蒸留した。

ヒドラゾン化合物は、いずれも、適当なアルデヒドとヒドラジンを DMF または TMF 中、少量の塩酸水溶液の存在下、室温で混合し、再結晶により精製して得た。

すべての反応はアルゴン雰囲気下、よく乾燥させたガラス機器を用いて行った。

#### <実施例 1> N-アシルヒドラゾンの分子内環化反応

次の反応式 (A) に従い、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン由来の N-アシルヒドラゾンの分子内環化を行った。



アルゴン雰囲気下、カルコン由来のベンゾイルヒドラゾン (化合物 a ; 133 mg) とスカンジウムトリフレート (40 mg) のトルエン (2 mL) 懸濁液を 14 時間加熱

還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を分液し、水層から塩化メチレンを用いて抽出した。

有機層を回収して無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物 1-ベンゾイル-3,5-ジフェニル-2-ピラゾリン (128 mg, 収率 96%) を得た。

表 1 に生成物の同定結果を示した。

表 1

1-Benzoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline:

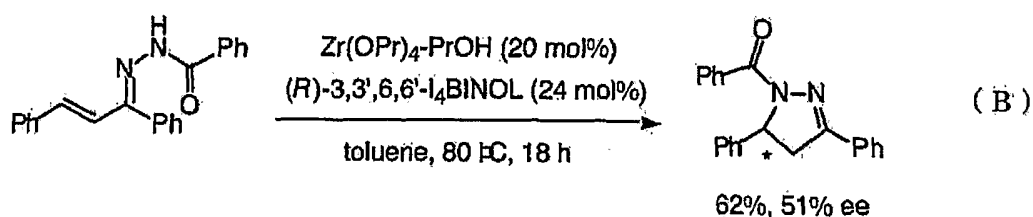
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.18 (dd, 1H,  $J$  = 17.6, 5.1 Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J$  = 17.6, 12.0 Hz), 5.80 (dd, 1H,  $J$  = 11.7, 4.9 Hz), 7.2 - 7.5 (m, 11H), 7.70 (m, 2H), 8.03 (d, 2H,  $J$  = 7.1 Hz);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 41.5, 61.1, 125.6, 126.7, 127.5, 127.6, 128.6, 128.9, 130.0, 130.3, 130.8, 131.3, 134.3, 141.8, 154.5, 166.3;

MS ( $m/z$ ) = 326 ( $M^+$ ).

<実施例 2> N-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応

次の反応式 (B) に従い、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン由来の N-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化を行った。



アルゴン雰囲気下、(R)-3,3',6,6'-テトラヨード-1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジオール (70 mg) の無水トルエン (0.3 mL) 懸濁液にジルコニウムプロポキシド-プロパノール錯体 (31 mg, 純度 77%) のトルエン (0.4 mL) 溶液を加えて室温で 3 時間攪拌し、キラルジルコニウム触媒溶液を調製した。別の良く乾燥した容

器にカルコン由来のベンゾイルヒドラゾン (121 mg) をはかり取り、無水トルエン (0.7 mL) を加えた。この懸濁液にアルゴン雰囲気下、ジルコニウム触媒溶液を無水トルエン (0.4 mL) を用いてカニューレで加えた。

得られた混合物を 80°C で 18 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を分液し、水層から塩化メチレンを用いて抽出した。

有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物 1-ベンゾイル-3,5-ジフェニル-2-ピラゾリン (76 mg, 収率 62 %) を得た。光学純度は 51 % ee であった。

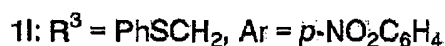
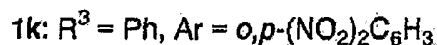
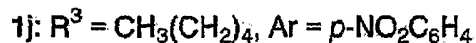
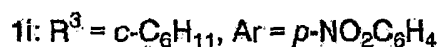
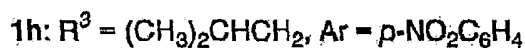
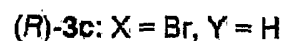
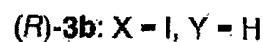
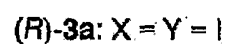
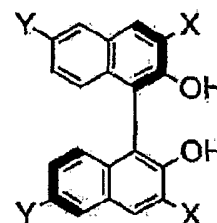
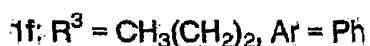
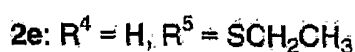
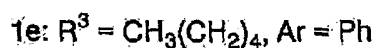
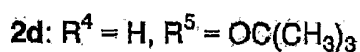
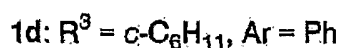
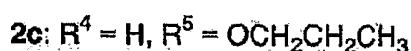
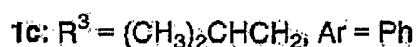
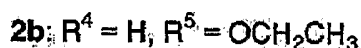
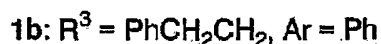
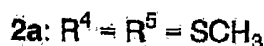
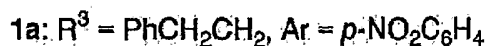
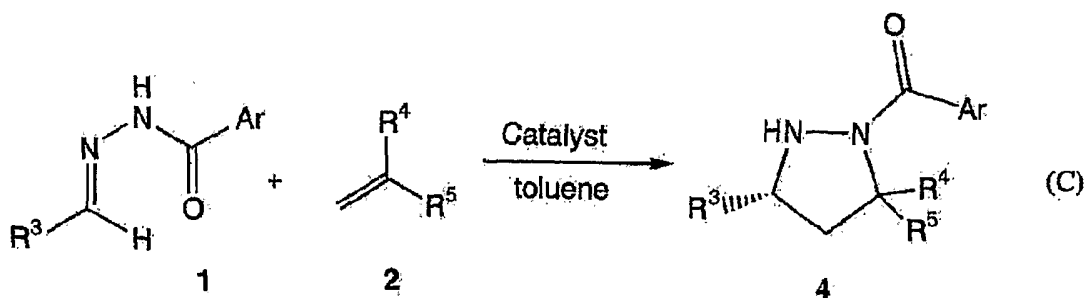
同定結果を表 2 に示した。

表 2

HPLC (Daicel CHIRALCEL OD, *n*-hexane:*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min);  $t_R = 21$  min (minor),  $t_R = 37$  min (major).

### <実施例 3> N-アシルヒドラゾンとオレフィンの不斉分子間環化反応

次の反応式 (C) に従い、N-アシルヒドラゾンとオレフィンの不斉分子間環化反応を行った。



### (1) 化合物 1 b と 2 a の不斉環化反応

室温下、(R)-3, 3'-I<sub>2</sub>BINOL (3b, 0.048 mmol) のトルエン (0.3 mL) 懸濁液に Zr(OPr)<sub>4</sub> (0.040 mmol) のトルエン (0.4 mL) 溶液を添加した。得られた混合液を 0.5 時間、同じ温度で攪拌し、プロパノール (0.2 mmol) のトルエン (0.3 mL) 溶液を加えた後、さらに 0.5 時間攪拌した。

得られた触媒溶液をトルエン (0.5 mL) を用いてカニューレでヒドラゾン 1b (0.40 mmol) を入れた別の容器に移し、混合液を 0℃で攪拌した。

この懸濁液にケテンアセタール 2a のトルエン (0.5 mL) 溶液を加え、さらに同じ温度で 18 時間攪拌した。

水を加えて反応を停止させた後、混合液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。ろ過後、減圧乾燥し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酸化アルミニウム）により精製して目的のピラゾリジン誘導体（4ba）を得た。この生成物の光学純度をキラルカラムを用いた HPLC により求めた。

## （2）化合物 1 a と 2 c の不斉環化反応

室温下、(R)-3, 3', 6, 6'-I<sub>4</sub>BINOL (3a, 0.048 mmol) のトルエン (0.3 mL) 懸濁液に  $\text{Zr}(\text{OPr})_4$  (0.040 mmol) のトルエン (0.4 mL) 溶液を添加した。得られた混合液を 3 時間、同じ温度で攪拌した。

得られた触媒溶液をトルエン (0.8 mL) を用いてカニューレでヒドラゾン 1a (0.40 mmol) を入れた別の容器に移し、混合液を 0℃で攪拌した。

この懸濁液にビニルエーテル 2c の (4.0 mmol) のトルエン (0.5 mL) 溶液を加え、さらに同じ温度で 18 時間攪拌した。

水を加えて反応を停止させた後、混合液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。有機層を回収し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。ろ過後、減圧乾燥し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酸化アルミニウム）により精製して目的のピラゾリジン誘導体 (4ac) をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマー比は <sup>1</sup>H NMR により求めた。また、生成物の光学純度をキラルカラムを用いた HPLC により求めた。

各種の N-アシルヒドラゾン（化合物 1a~1l）とオレフィン（2a~2e）の反応についても、同様の方法により行った。代表例として、得られたピラゾリジン誘導体 4ba、4ca、4da、4ea、4fa、4ga、4ab、4ac、4ad、4ae、4hc、4ic、4jc、4kc、4lc の同定結果を次の表 3~18 に示した。

## 表3

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5,5-bis(methylthio)-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine (4aa):  $[\alpha]_D^{28} - 5.05$  (c 2.49, benzene, 63% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3209, 1653, 1602, 1522, 1496, 1388, 1344, 1233;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.85$  (m, 2H), 2.18 (dd, 1H,  $J = 13.7, 7.8$  Hz), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.1$  Hz), 3.30 (m, 1H), 4.58 (br, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.76 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 8.22 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 15.8, 15.9, 32.8, 34.1, 51.5, 56.8, 82.4, 122.7, 126.2, 128.1, 128.4, 129.2, 140.5, 142.2, 148.2, 165.8$ ; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/ $i$ PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min:  $t_R = 57$  min (minor),  $t_R = 64$  min (major).

## 表4

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine (4ba):  $[\alpha]_D^{22} + 1.89$  (c 1.03, benzene, 97% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3207, 1739, 1637, 1602, 1577, 1496, 1444, 1383, 1244;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.81$  (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.6$  Hz), 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H,  $J = 13.6, 6.8$  Hz), 3.31 (m, 1H), 4.62 (dbr, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 7.12 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.67 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 15.8, 16.0, 32.9, 34.7, 51.8, 56.6, 82.4, 126.1, 127.4, 128.3, 128.5, 128.6, 130.1, 136.1, 140.9, 168.1$ ; HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/ $i$ PrOH = 9/1, flow rate = 0.3 mL/min:  $t_R = 78$  min (major),  $t_R = 86$  min (minor).

表5

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-(2-methylpropyl)pyrazolidine  
(4ca):  $[\alpha]_D^{30} +7.61$  (c 2.90, benzene, 96% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3205, 1645, 1577, 1468, 1444, 1377, 1317, 1253, 1209;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.89 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.31 (ddd, 1H,  $J = 13.6, 6.8, 6.8$  Hz), 1.45 (ddd, 1H,  $J = 13.6, 7.1, 7.1$  Hz), 1.63 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H,  $J = 13.4, 8.3$  Hz), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H,  $J = 13.4, 6.6$  Hz), 3.40 (m, 1H), 4.46 (dbr, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.6-7.7 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 15.8, 15.9, 22.5, 22.6, 25.8, 41.7, 52.2, 55.8, 82.1, 127.3, 128.5, 130.0, 136.1, 167.7; HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 1.0 mL/min;  $t_R = 20$  min (major),  $t_R = 24$  min (minor).

表6

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-cyclohexylpyrazolidine (4da):  
 $[\alpha]_D^{30} +26.0$  (c 2.49, benzene, 95% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3191, 1613, 1600, 1577, 1508, 1445, 1409, 1376, 1290, 1251, 1206;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.9-1.6 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.17 (dd, 1H,  $J = 13.4, 9.0$  Hz), 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H,  $J = 13.4, 6.8$  Hz), 3.07 (m, 1H), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 15.9, 16.0, 25.6, 25.8, 26.2, 29.6, 30.8, 40.8, 50.1, 62.6, 82.3, 127.3, 128.7, 130.1, 136.1, 167.7; HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 0.5 mL/min:  $t_R = 42$  min (major),  $t_R = 51$  min (minor).

表7

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-pentylpyrazolidine (4ea):  $[\alpha]_D^{24}$  +8.12 (c 1.47, benzene, 98% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3206, 1645, 1462, 1377;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.88 (t, 3H,  $J$  = 6.8 Hz), 1.3-1.5 (m, 6H), 1.6-1.7 (m, 2H), 2.13 (dd, 1H,  $J$  = 13.4, 8.1 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H,  $J$  = 13.4, 6.8 Hz), 3.32 (m, 1H), 4.50 (dbr, 1H,  $J$  = 11.2 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.66 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.9, 15.9, 16.0, 22.5, 26.4, 31.6, 32.8, 52.0, 57.6, 82.3, 127.4, 128.6, 130.1, 136.2, 167.9; HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 0.5 mL/min:  $t_R$  = 47 min (major),  $t_R$  = 52 min (minor).

表8

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-propylpyrazolidine (4fa):  $[\alpha]_D^{26}$  +12.2 (c 1.77, benzene, 96% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3205, 1645, 1577, 1441, 1376, 1251, 1211;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.91 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.4 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 8.4 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 6.8 Hz), 3.33 (m, 1H), 4.51 (dbr, 1H,  $J$  = 11.2 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.8, 15.8, 15.9, 19.9, 34.7, 51.8, 57.2, 82.2, 127.3, 128.5, 130.0, 136.1, 167.8; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 0.5 mL/min:  $t_R$  = 50 min (minor),  $t_R$  = 56 min (major).

## 表9

1-Benzoyl-5,5-bis(methylthio)-3-benzylpyrazolidine (4ga):  $[\alpha]_D^{27}$  +5.46 (c 2.84, benzene, 97% ee); IR  $[\text{cm}^{-1}]$  (neat) 3205, 1644, 1601, 1577, 1496, 1448, 1377, 1241;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.65 (dd, 1H,  $J$  = 13.7, 6.8 Hz), 2.69 (dd, 1H,  $J$  = 13.9, 7.6 Hz), 2.94 (dd, 1H,  $J$  = 13.9, 6.6 Hz), 3.59 (m, 1H), 4.75 (dbr, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 7.10 (d, 2H,  $J$  = 6.6 Hz), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 15.6, 15.8, 38.2, 50.5, 58.1, 82.2, 126.3, 127.1, 128.3, 128.4, 128.7, 129.8, 135.8, 137.3, 167.7; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min;  $t_R$  = 16 min (minor),  $t_R$  = 21 min (major).

## 表 1 0

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-ethoxy-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine (4ab): IR [cm<sup>-1</sup>] (neat) 3254, 1647, 1602, 1523, 1496, 1476, 1350; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture)  $\delta$  = 1.23 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.66 (ddd, 0.5H,  $J$  = 13.2, 9.5, 3.4 Hz), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 0.5H), 2.21 (ddd, 0.5H,  $J$  = 13.7, 8.0, 2.7 Hz), 2.27 (br, 1H), 2.5-2.7 (m, 1.5H), 2.89 (br, 0.5H), 3.37 (br, 0.5H), 3.72 (br, 2H), 4.03 (dbr, 0.5H,  $J$  = 12.0 Hz), 4.67 (dbr, 0.5H,  $J$  = 3.9 Hz), 5.95 (br, 0.5H), 6.04 (br, 0.5H), 6.86 (dbr, 1H,  $J$  = 6.8 Hz), 7.03 (dbr, 1H,  $J$  = 7.1 Hz), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.83 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.91 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.24 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz), 8.25 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture)  $\delta$  = 15.1, 15.1, 32.8, 32.9, 34.0, 35.8, 40.2, 41.2, 58.6, 60.3, 64.5, 64.8, 86.9, 87.7, 122.7, 125.9, 126.1, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.9, 130.1, 140.6, 140.9, 141.0, 148.6, 169.4, 170.2; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 369.1689; found: 369.1706; HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/<sup>1</sup>PrOH = 9/1, flow rate = 0.3 mL/min: major diastereomer  $t_R$  = 61 min (major),  $t_R$  = 66 min (minor); minor diastereomer  $t_R$  = 46 min (major),  $t_R$  = 50 min (minor).

表 1 1

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine  
(4ac): IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3255, 1641, 1600, 1523, 1344;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 0.94 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.61 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.66 (m, 0.5H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 0.5H), 2.22 (ddd, 0.5H,  $J$  = 13.7, 8.1, 2.4 Hz), 2.28 (br, 1H), 2.59 (m, 0.5H), 2.63 (m, 1H), 2.91 (br, 0.5H), 3.62 (br, 2H), 4.01 (dbr, 0.5H,  $J$  = 11.4 Hz), 4.65 (br, 0.5H), 5.95 (br, 0.5H), 6.03 (br, 0.5H), 6.86 (dbr, 0.5H,  $J$  = 6.8 Hz), 7.04 (dbr, 0.5H,  $J$  = 6.8 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.83 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.25 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.25 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 10.6, 22.8, 22.9, 32.8, 32.9, 34.1, 35.8, 40.2, 41.2, 58.6, 60.3, 70.8, 71.0, 87.0, 87.9, 122.7, 126.0, 126.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 129.9, 130.2, 140.6, 141.0, 141.0, 148.7, 169.4, 170.2; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 383.1845; found: 383.1838; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 0.8 mL/min: major diastereomer  $t_R$  = 69 min (major),  $t_R$  = 88 min (minor); minor diastereomer  $t_R$  = 50 min (minor),  $t_R$  = 54 min (major).

表 1 2

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(*tert*-butoxy)-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine (4ad): IR [cm<sup>-1</sup>] (neat) 3250, 1636, 1601, 1521, 1391, 1353, 1235; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 1.31 (s, 9H), 1.2-1.5 (m, 1.8H), 1.64 (ddd, 0.2H, *J* = 13.4, 8.6, 3.0 Hz), 1.80 (m, 0.2H), 1.91 (ddd, 0.8H, *J* = 13.4, 6.1, 3.7 Hz), 2.16 (ddd, 0.8H, *J* = 13.4, 8.1, 1.2 Hz), 2.26 (t, 1.6H, *J* = 7.6 Hz), 2.52 (ddd, 0.2H, *J* = 13.4, 7.3, 7.3 Hz), 2.60 (t, 0.4H, *J* = 7.8 Hz), 2.83 (m, 0.2H), 3.36 (m, 0.8H), 4.07 (dbr, 0.2H, *J* = 12.0 Hz), 4.74 (dbr, 0.8H, *J* = 5.4 Hz), 6.15 (dbr, 0.2H, *J* = 4.2 Hz), 6.25 (dbr, 0.8H, *J* = 5.9 Hz), 6.84 (dbr, 1.6H, *J* = 7.3 Hz), 7.01 (dbr, 0.4H, *J* = 6.8 Hz), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.80 (d, 0.4H, *J* = 8.6 Hz), 7.87 (d, 1.6H, *J* = 8.6 Hz), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 28.3, 28.4, 32.8, 32.8, 34.2, 36.4, 41.5, 42.7, 58.4, 60.1, 75.0, 75.1, 81.3, 81.9, 122.6, 125.8, 126.0, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 129.8, 130.1, 140.7, 141.0, 141.2, 141.3, 148.5, 168.5, 169.1; EI-HRMS (*m/z*) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 397.2002; found: 397.2006; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/<sup>i</sup>PrOH = 40/1, flow rate = 0.8 mL/min: major diastereomer *t*<sub>R</sub> = 41 min (major), *t*<sub>R</sub> = 47 min (minor); minor diastereomer *t*<sub>R</sub> = 26 min (major), *t*<sub>R</sub> = 32 min (minor).

表 1 3

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-ethylthio-3-(2-phenylethyl)pyrazolidine

(4ae): IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3251, 1643, 1601, 1521, 1496, 1453, 1349, 1219; ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 1.33 (t, 0.2H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.35 (t, 0.8 Hz,  $J$  = 7.6 Hz), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.84 (m, 0.2H), 1.98 (m, 0.8H), 2.23 (m, 0.8H), 2.27 (tbr, 1.6H,  $J$  = 7.8 Hz), 2.6-2.8 (m, 1.8H), 2.8-3.0 (m, 1.2H), 3.29 (m, 0.8 Hz), 4.24 (dbr, 0.2H,  $J$  = 12.4 Hz), 4.91 (dbr, 0.8H,  $J$  = 4.9 Hz), 5.93 (dd, 0.2H,  $J$  = 8.3, 5.6 Hz), 6.04 (dd, 0.8H,  $J$  = 8.0, 4.4 Hz), 6.86 (d, 1.6H,  $J$  = 7.1 Hz), 7.04 (m, 0.4 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.83 (d, 0.4H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1.6H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.2-8.3 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 14.9, 26.1, 26.3, 32.7, 32.9, 33.9, 35.4, 39.8, 40.9, 58.5, 60.1, 60.3, 61.0, 122.7, 122.7, 125.9, 126.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.9, 130.1, 140.4, 140.8, 140.8, 148.7, 168.5, 169.6; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 385.1460; found: 385.1465; HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/ $i$ PrOH = 19/1, flow rate = 0.8 mL/min: major diastereomer  $t_R$  = 48 min (major),  $t_R$  = 55 min (minor); minor diastereomer  $t_R$  = 34 min (minor),  $t_R$  = 41 min (major).

表 1 4

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-(2-methylpropyl)pyrazolidine  
(4hc): IR [cm<sup>-1</sup>] (neat) 3252, 1645, 1602, 1523, 1471, 1345, 1314; <sup>1</sup>H  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture)  $\delta$  = 0.59 (d, 1.6H,  $J$  = 6.4 Hz),  
0.70 (d, 1.6H,  $J$  = 6.3 Hz), 0.81 (d, 1.4H,  $J$  = 6.6 Hz), 0.82 (d, 1.4H,  
 $J$  = 6.6 Hz), 0.89 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz), 0.98 (m, 0.4 H), 1.16 (m, 0.6  
H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2.4H), 1.95 (m, 0.6H), 2.16 (m, 0.6H),  
2.57 (ddd, 0.4H,  $J$  = 13.4, 7.0, 7.0 Hz), 2.96 (m, 0.4H), 3.43 (br,  
0.6H), 3.59 (br, 2H), 3.95 (dbr, 0.4H,  $J$  = 12.0 Hz), 4.59 (dbr, 0.6  
H,  $J$  = 4.4 Hz), 5.92 (br, 0.4H), 5.95 (br, 0.6H), 7.83 (d, 1H,  $J$  =  
8.8 Hz), 7.84 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.19 (dbr, 2H,  $J$  = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture)  $\delta$  = 10.5, 21.6, 22.4, 22.7,  
22.8, 22.8, 25.0, 26.1, 40.3, 41.5, 41.6, 43.1, 70.7, 70.9, 86.9, 87.8,  
122.5, 122.6, 129.8, 129.9, 141.0, 141.2, 148.5, 148.5, 169.1, 170.2;  
EI-HRMS (m/z) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 335.1845; found: 335.1851;  
HPLC Daicel Chiralpak AS, hexane/<sup>i</sup>PrOH = 19/1, flow rate = 0.5 mL/min:  
major diastereomer <sup>t</sup>R = 57 min (minor), <sup>t</sup>R = 68 min (major); minor  
diastereomer <sup>t</sup>R = 26 min (major), <sup>t</sup>R = 34 min (minor).

表15

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-cyclohexylpyrazolidine (41c):  
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3259, 1645, 1601, 1523, 1473, 1344, 1315;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 0.5-1.4 (m, 10H), 1.4-1.8 (m, 6.4H), 2.08 (br, 1H), 2.49 (ddd, 0.4H,  $J$  = 13.4, 7.1, 7.1 Hz), 2.66 (ddd, 0.4H,  $J$  = 18.1, 8.5, 8.5 Hz), 3.01 (br, 0.6H), 3.56 (br, 2H), 4.01 (dbr, 0.4H,  $J$  = 12.5 Hz), 4.57 (br, 0.6H), 5.91 (br, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 10.5, 22.7, 22.8, 25.4, 25.5, 25.6, 25.8, 26.0, 26.1, 29.3, 29.5, 30.4, 30.8, 37.0, 39.3, 40.8, 41.0, 64.2, 66.1, 70.5, 70.8, 86.9, 87.7, 122.4, 129.8, 129.9, 140.9, 141.3, 148.4, 148.4, 168.9, 169.7; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 361.2002; found: 361.2002; HPLC Daicel Chiralpak AD with guard column, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 30/1, flow rate = 0.5 mL/min: major diastereomer  $t_R$  = 79 min (minor),  $t_R$  = 91 min (major); minor diastereomer  $t_R$  = 43 min (major),  $t_R$  = 57 min (minor).

表 1 6

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-pentylpyrazolidine (4jc): IR [cm<sup>-1</sup>] (neat) 3258, 1647, 1602, 1523, 1470, 1344; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 0.72 (br, 1.7H), 0.81 (br, 1.3H), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 0.8-1.3 (m, 6.4H), 1.41 (m, 0.3H), 1.57 (m, 2.7H), 1.98 (m, 0.6H), 2.14 (m, 0.6H), 2.56 (ddd, 0.4H, *J* = 13.9, 7.3, 7.3 Hz), 2.92 (br, 0.4H), 3.31 (br, 0.6H), 3.59 (br, 2H), 3.98 (dbr, 0.4H, *J* = 11.7 Hz), 4.60 (br, 0.6H), 5.95 (br, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 10.5, 13.7, 13.8, 22.3, 22.7, 22.8, 26.1, 26.2, 31.3, 31.5, 32.4, 34.1, 40.1, 41.1, 59.3, 61.1, 70.7, 70.9, 87.0, 87.8, 122.5, 122.6, 129.8, 129.9, 141.0, 141.2, 148.4, 148.5, 169.1, 170.1; EI-HRMS (*m/z*) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 349.2002; found: 349.2008; HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/<sup>i</sup>PrOH = 19/1, flow rate = 0.3 mL/min: major diastereomer 'R = 53 min (minor), 'R = 56 min (major); minor diastereomer 'R = 39 min (major), 'R = 46 min (minor).

表 1 7

1-(*o*, *p*-Dinitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-phenylpyrazolidine (4kc):  
IR [cm<sup>-1</sup>] (neat) 3253, 1666, 1603, 1537, 1489, 1456, 1349, 1249; <sup>1</sup>H  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 1.00 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz),  
1.70 (tq, 2H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 2.28 (ddd, 0.5H, *J* = 13.6, 7.8, 2.4  
Hz), 2.51 (ddd, 0.5H, *J* = 13.9, 8.1, 2.0 Hz), 2.70 (ddd, 0.5H, *J* =  
13.9, 5.6, 5.6 Hz), 2.93 (ddd, 0.5H, *J* = 13.4, 7.3, 7.3 Hz), 3.7-3.9  
(m, 2H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.58 (br, 0.5H), 4.90 (br, 0.5H), 6.03 (m,  
1H), 6.83 (d, 0.5H, *J* = 8.6 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.2-7.4  
(m, 4H), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.20 (dd, 0.5H, *J* = 8.3, 1.7 Hz),  
8.50 (dd, 0.5H, *J* = 8.6, 1.5 Hz), 8.86 (sbr, 0.5H), 8.91 (sbr, 0.5H);  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, two diastereomers mixture) δ = 10.6, 10.6, 22.8, 22.9,  
39.8, 41.7, 61.1, 63.6, 71.2, 71.2, 86.9, 87.6, 119.1, 119.3, 127.0,  
127.4, 127.5, 127.7, 128.1, 128.4, 128.5, 128.8, 130.0, 130.1, 137.4,  
138.2, 138.7, 139.7, 145.7, 145.9, 147.4, 147.7, 166.3, 166.7;  
EI-HRMS (m/z) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 400.1383; found: 400.1392;  
HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min:  
diastereomer A 'R = 30 min (major), 'R = 40 min (minor); diastereomer  
B 'R = 48 min (minor), 'R = 74 min (major).

表18

1-(*p*-Nitrobenzoyl)-5-(1-propoxy)-3-(phenylthiomethyl)pyrazolidine (41c): IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3252, 1651, 1601, 1523, 1494, 1479, 1439, 1345, 1315;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 0.93 (t, 1.8H,  $J$  = 7.6 Hz), 0.94 (t, 1.2H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 0.4 H), 2.27 (tbr, 1.2H,  $J$  = 4.4Hz), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.78 (m, 0.6H), 3.11 (m, 0.6H), 3.24 (br, 0.4H), 3.5-3.7 (m, 2.6H), 4.30 (br, 0.4H), 4.83 (br, 0.6H), 5.95 (br, 0.4H), 6.04 (br, 0.6H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.82 (d, 0.8H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.89 (d, 1.2H,  $J$  = 8.6 Hz), 8.2-8.3 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 10.5, 10.6, 22.8, 22.8, 35.9, 38.4, 39.0, 39.9, 58.4, 59.8, 70.7, 70.9, 87.0, 87.6, 122.7, 122.8, 126.6, 127.0, 129.0, 129.0, 129.8, 130.0, 130.0, 130.3, 134.9, 135.2, 140.6, 148.7, 148.7, 169.0, 169.6; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $M^+$ ): 401.1409; found: 401.1408; HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 30/1, flow rate = 1.0 mL/min: major diastereomer  $t_R$  = 94 min (minor),  $t_R$  = 108 min (major); minor diastereomer  $t_R$  = 63 min (minor),  $t_R$  = 67 min (major).

また、生成物 (4ba~4kc) の収率、ジアステレオマー比、光学純度を表19にまとめた。なお、反応条件は、特筆されない限り、 $\text{Zr}(\text{OPr})_4$  (10 mol%) と (R)-3 (12 mol%) を混合して得られる不斉ジルコニウム触媒 (10 mol%) およびプロパノール (50 mol%) の存在下、トルエン中、0℃、18時間とした。収率は単離収率を表し、ジアステレオマー比は  $^1\text{H}$  NMR により求めた。

表 1 9

反応	ヒドラゾン 1	オレフィン 2	BINOL 3	生成物	収率 (%)	ジアステレオマー比 -	ee% (major/minor)
1	1b	2a	3b	4ba	87	-	97
2	1c	2a	3b	4ca	84	-	98
3	1d	2a	3b	4da	74	-	95
4*	1e	2a	3b	4ea	79	-	97
5*	1f	2a	3b	4fa	60	-	96
6	1g	2a	3b	4ga	90	-	97
7*	1a	2b	3a	4ab	91	52/48	92/98
8*	1a	2c	3a	4ac	95	54/46	92/98
9*	1a	2d	3a	4ad	90	81/19	87/93
10*	1a	2e	3a	4ae	38	76/24	92/92
11*	1h	2c	3a	4hc	86	58/42	99/99
12*	1i	2c	3a	4ic	95	67/33	92/99
13*	1j	2c	3a	4jc	65	59/41	93/96
14*#	1k	2c	3c	4kc	70	50/50	42/81

\* プロパノールなし

# 反応条件:  $Zr(O^tBu)_4$  (20 mol%) と (R)-3c (24 mol%) を混合して得られるジルコニウム触媒存在下  
20°C、24時間

## ＜実施例 4＞

実施例 3 (1) のピラゾリジン誘導体 (4 b a) の合成反応に沿って、追加プロパノールを添加することなく、 $R^3 = ^tBuMe_2SiOCH_2CH_2$ ,  $Ar = Ph$  の場合の反応を行った。その結果、収率 77%、97% ee の成績で対応するピラゾリジン誘導体を得た。同様に上記ピラゾリジン誘導体 (4 b a) の合成反応におけるケテンアセタール 2 a の使用量 2.0 当量を 1.2 当量、1.5 当量に変更して反応を行った。その結果、各々、収率 71%、97% ee、並びに収率 85%、97% ee の反応成績を得た。

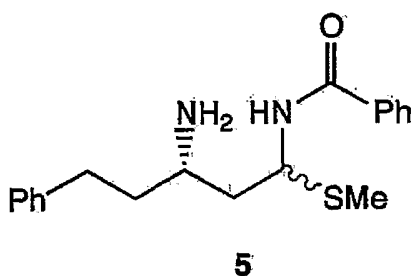
## ＜参考例＞ ピラゾリジン誘導体の変換

(1) N-(3-Amino-1-(methylthio)-5-phenylpentyl) benzamide (化合物 5) の合成 実施例 3 で得られた化合物 4ba (464 mg, 1.25 mmol) をよく脱気したメタノ

ール (MeOH) (35 mL) に溶解し、この溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で  $\text{SmI}_2$  の THF 溶液 (0.15 M, 50 mL, 7.5 mmol) を添加し、14.5 時間、同じ温度で攪拌した。

反応溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で空気に曝し、溶液を濃緑色から黄色に変化することを確認した。溶媒を蒸発させた後、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$  混合溶媒に溶解した。混合液を Celite (登録商標) でろ過し、有機層を回収した。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した後、有機層を回収し、水および塩水で洗浄した後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。ろ過し、減圧下で濃縮した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 20:1$ ) で精製して生成物をジアステレオマー混合物 (320 mg, 78%) として得た。

得られた化合物 5



の同定結果を表 20 に示した。

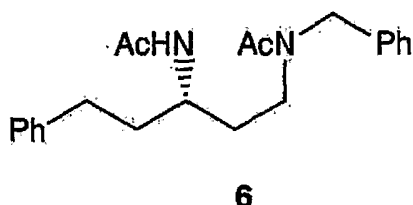
表 2 0

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) diastereomer A 3285, 1640, 1603, 1578, 1533, 1489, 1454, 1342; diastereomer B 3291, 1639, 1603, 1578, 1528, 1489, 1454, 1330;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) diastereomer A  $\delta$  = 1.65 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.98 (ddd, 1H,  $J$  = 14.4, 6.4, 2.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.19 (mbr, 1H), 5.60 (ddd, 1H,  $J$  = 9.0, 6.3, 3.6 Hz), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.82 (d, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 8.81 (dbr, 1H,  $J$  = 8.8 Hz); diastereomer B  $\delta$  = 1.65 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.62 (ddd, 1H,  $J$  = 13.7, 9.8, 6.4 Hz), 2.73 (ddd, 1H,  $J$  = 13.6, 10.0, 5.6 Hz), 2.95 (m, 1H), 5.46 (ddbr, 1H,  $J$  = 15.4, 7.8 Hz), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (dbr, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.43 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.82 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) diastereomer A  $\delta$  = 14.4, 32.3, 41.5, 41.7, 48.8, 55.3, 125.9, 127.0, 128.2, 128.4, 128.4, 131.5, 133.9, 141.5, 166.3; diastereomer B  $\delta$  = 13.8, 32.2, 40.0, 42.8, 49.1, 54.3, 63.6, 125.9, 127.0, 127.3, 128.2, 128.4, 128.5, 131.7, 133.8, 141.5, 166.8; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ): 328.1609; diastereomer A, found: 328.1613; diastereomer B, found: 328.1609.

(2) N-Benzyl-N-(3-acetamido-5-phenylpentyl)acetamide (化合物 6) の合成  
LiAlH<sub>4</sub> (31 mg, 0.817 mmol) の THF (1 mL) 懸濁液に、室温下、上記 (1) で得られた化合物 5 (17.7 mg, 0.0539 mmol) を添加し、溶液を 6 時間還流させた。反応溶液を室温まで冷却した後、水 (0.03 mL)、15% NaOH 水溶液 (0.03 mL)、水 (0.09 mL) を順に加えた後、この混合液を Celite (登録商標) でろ過し、回収された固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でよく洗浄した。

ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を室温下で過剰量の無水酢酸のピリジン溶液で処理した。反応を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で停止した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を添加した。有機層を除去し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した後、有機層を回収し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、粗生

成物を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH} = 20:1$ ）により精製して化合物 6（18.1 mg, 95%）



を得た。

化合物 6 の同定結果を表 2 1 に示した。

表 2 1

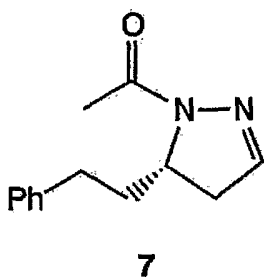
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3289, 1643, 1552, 1496, 1453, 1374, 1291;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two rotamers mixture)  $\delta = 1.5-1.8$  (m, 4H), 1.89 (s, 0.7 H), 1.95 (s, 2.3H), 2.11 (s, 2.3H), 2.14 (s, 0.7H), 2.60 (m, 2H), 3.2 (m, 1.3 H), 3.58 (m, 0.7 H), 3.90 (m, 1H), 4.48 (d, 0.7H,  $J = 16.8$  Hz), 4.53 (d, 0.7H,  $J = 16.8$  Hz), 4.54 (d, 0.35H,  $J = 14.9$  Hz), 4.60 (d, 0.35H,  $J = 14.9$  Hz), 5.18 (br, 0.3H), 5.90 (dbr, 0.7H,  $J = 8.3$  Hz), 7.1-7.4 (m, 10 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two rotamers mixture)  $\delta = 21.4, 21.8, 23.3, 23.4, 32.3, 32.4, 34.6, 36.8, 36.9, 43.1, 45.2, 47.4, 47.5, 48.4, 52.5, 125.9, 126.1, 126.3, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6, 129.0, 136.5, 137.6, 141.2, 141.7, 169.8, 170.0, 170.4, 171.2$ ; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 352.2151; found: 352.2154.

### (3) 1-Acetyl-5-(2-phenylethyl)-2-pyrazoline (化合物 7) の合成

$\text{LiAlH}_4$  (12.7 mg, 0.335 mmol) の THF (0.5 mL) 懸濁液に  $-78^\circ\text{C}$  で 4ac (105 mg, 0.274 mmol) を添加し、同じ温度で 9 時間攪拌した。水 (0.015 mL)、15% NaOH 水溶液 (0.03 mL)、水 (0.09 mL) を順に添加し、反応を停止した。

溶液を室温まで暖めた後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を加え、5 分間攪拌した。混合液を Celite (登録商標) でろ過し、回収された固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で十分に洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を  $0^\circ\text{C}$  ~ 室温で塩化アセチル (195  $\mu\text{l}$ , 2.74 mmol)、ピリジン (217 mg, 2.74 mmol) および p-ジメチルアミノピリジン (DMAP, 6.7 mg, 0.052 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 溶液で処理した。

この混合液に、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液を加え、有機層を除去した。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した後、有機層を回収し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1、次いで  $\text{CHCl}_3$  : 酢酸エチル = 4:1) で精製し、化合物 7 (45.2 mg, 76%, 95% ee)



を得た。

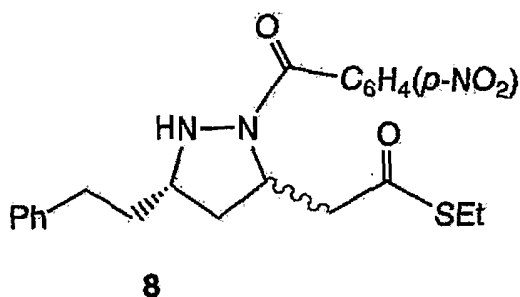
同定結果を表 2 2 に示した。

表 2 2

$[\alpha]_D^{28} +227$  (c 0.564,  $\text{CDCl}_3$ , 95% ee); IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 1658, 1600, 1496, 1413, 1357, 1282;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 3H), 3.02 (ddd, 1H,  $J$  = 18.7, 11.2, 1.7 Hz), 4.46 (m, 1H), 6.85 (tbr, 1H,  $J$  = 1.7 Hz), 7.1-7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 22.0, 31.0, 34.4, 39.3, 54.4, 126.0, 128.3, 128.4, 140.9, 146.3, 169.2; EI-HRMS (m/z) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 216.1263; found: 216.1257; HPLC Daicel Chiralpak AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 40/1, flow rate = 1.0 mL/min:  $t_R$  = 20 min (major),  $t_R$  = 26 min (minor).

(4) S-Ethyl 5-(2-phenylethyl)-2-(p-nitrobenzoyl)pyrazolidin-3-yl ethanethioate (化合物 8) の合成

4ac (58.2 mg, 0.152 mmol) および S-エチルエタンチオエートのトリメチルシリルエノールエーテル (79.3 mg, 0.450 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) 溶液に  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (100.1 mg, 0.450 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2 mL) 溶液を  $0^\circ\text{C}$  で加え同じ温度で 24 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させた後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えた。有機層を除去し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を回収し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。ろ過および減圧濃縮後、粗生成を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) により精製し、化合物 8 (44.2 mg, 68%, dr = 86/14)



を得た。

同定結果を表 2 3 に示した。

## 表 2 3

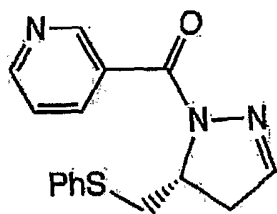
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 3248, 1684, 1627, 1599, 1523, 1497, 1454, 1413, 1350, 1265, 1228;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 1.26 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz), 1.4-1.5 (m, 1.6 H), 1.6-1.7 (m, 0.1 H), 1.7-1.9 (m, 0.2H), 2.1-2.2 (m, 1.6H), 2.3-2.4 (m, 1.6H), 2.52 (m, 0.1H), 2.65 (t, 0.2H,  $J$  = 7.6 Hz), 2.90 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 3.1-3.2 (m, 1.8H), 3.2-3.3 (m, 0.8H), 4.19 (dbr, 0.1H,  $J$  = 13.2 Hz), 4.72 (m, 1.9H), 6.94 (d, 1.8H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.08 (d, 0.2H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.82 (d, 0.2H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.87 (d, 1.8H,  $J$  = 8.6 Hz), 8.2-8.3 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , two diastereomers mixture)  $\delta$  = 14.6, 14.6, 23.5, 32.7, 32.9, 33.3, 34.0, 37.7, 39.0, 45.9, 46.0, 53.8, 55.5, 58.7, 60.2, 122.7, 122.7, 125.9, 126.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.7, 129.8, 140.7, 141.0, 141.4, 141.6, 148.4, 167.5, 168.7, 197.8, 198.0; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 427.1566; found: 427.1548.

## (5) 1-Nicotinoyl-5-phenylthiomethyl-2-pyrazoline (化合物 9) の合成

$\text{LiAlH}_4$  (118 mg, 3.11 mmol) の THF (2 mL) 懸濁液に、 $-78^\circ\text{C}$  で 41c (617 mg, 1.54 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加え、同じ温度で 16 時間攪拌した。水 (0.12 mL)、15 % NaOH 水溶液 (0.12 mL) および水 (0.36 mL) を順に添加して反応を停止した。室温まで昇温させた後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を加え、5 分間攪拌した。混合液を Celite (登録商標) でろ過し、回収された固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で十分に洗浄した。

ろ液を減圧下で濃縮し、 $0^\circ\text{C}$  から室温で、塩化ニコチノイル塩酸塩 (1.10 g, 6.15 mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1.59 g, 12.3 mmol)、および *p*-ジメチルアミノピリジン (DMAP, 187 mg, 1.53 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 溶液で処理した。

混合溶液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液を加え、有機層を除去した。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機層を回収して無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) により精製し、化合物 9 (312 mg, 68%)



9

を得た。

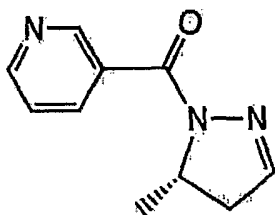
表 2 4

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 1635, 1604, 1587, 1481, 1435, 1338, 1284, 1257;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.99 (ddd, 1H,  $J$  = 18.8, 5.1, 1.7 Hz), 3.11 (ddd, 1H,  $J$  = 18.8, 10.8, 1.4 Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 8.3 Hz), 3.62 (dd, 1H,  $J$  = 13.9, 2.7 Hz), 4.86 (m, 1H), 6.97 (sbr, 1H), 7.16 (t, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.47 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.99 (ddd, 1H,  $J$  = 8.0, 1.7, 1.7 Hz), 8.64 (dd, 1H,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz), 8.92 (d, 1H,  $J$  = 1.4 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 34.8, 38.6, 54.9, 122.4, 126.3, 129.0, 129.9, 134.5, 137.0, 148.0, 150.5, 151.3, 165.0; EI-HRMS ( $m/z$ ) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ): 297.0936; found: 297.0945.

(6) (S)-5-Methyl-1-nicotinoyl-2-pyrazoline (ent MS-153, 化合物 10) の合成

Raney Ni (W-2, ca 0.5 g) の混合溶媒 (エタノールと酢酸緩衝液 (pH = 5.2) (2:1)) 懸濁液に、化合物 9 (47.4 mg, 0.189 mmol) を溶解し、水素雰囲気 (1 atm) 下で 64 時間攪拌した。混合液を Celite (登録商標) でろ過し、回収された固体を EtOH で十分に洗浄した。

ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した。ろ過および減圧濃縮後、粗生成を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) で精製し、化合物 10 (8.6 mg, 29%, 88% ee)



10

を得た。

同定結果を表 2 5 に示した。

表 2 5

$[\alpha]_D^{25}$  +345 (c 0.5, EtOH, *R*-form); IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (neat) 1639, 1593, 1570, 1479, 1435, 1336, 1284, 1255;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.42 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz), 2.54 (ddd, 1H,  $J$  = 18.6, 4.9, 2.0 Hz), 3.14 (ddd, 1H,  $J$  = 18.6, 10.7, 1.7 Hz), 4.69 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H,  $J$  = 2.0, 1.7 Hz), 7.31 (ddd, 1H,  $J$  = 8.0, 4.9, 0.8 Hz), 8.10 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.0, 2.0 Hz), 8.63 (dd, 1H,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz), 9.02 (d, 1H,  $J$  = 1.7 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 19.8, 41.3, 51.5, 122.5, 130.6, 137.0, 147.8, 150.6, 151.2, 164.8; EI-HRMS (m/z) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 189.0902; found: 189.0909; HPLC Daicel Chiralcel OD, hexane/ $^i\text{PrOH}$  = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min:  $t_R$  = 27 min (*R*),  $t_R$  = 31 min (*S*).

#### 産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この発明によって、有機溶媒中、室温～還流下等の穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得るための *N*-アシルヒドラゾンの分子内環化反応、不斉分子内環化反応および不斉分子間環化反応の方法が提供される。

上記第1および第2の発明のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法では、前記式(I)のN-アシルヒドラゾンをルイス酸触媒の存在下、加熱することにより、分子内[3+2]付加環化反応が起こり、前記式(II)のN-アシルピラゾリン誘導体が得られる。

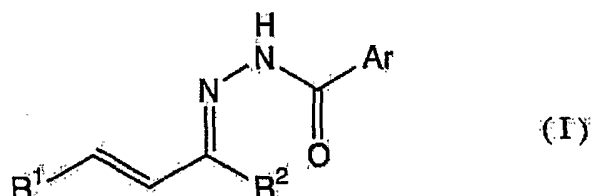
上記第3の発明のN-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応方法では、前記式(I)のN-アシルヒドラゾンを、ジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、ピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒の存在下に加熱することにより、分子内環化反応が起こり、光学活性N-アシルピラゾリン誘導体が得られる。

そして、上記第4の発明のN-アシルヒドラゾンの不斉分子間環化反応方法では、前記式(V)のN-アシルヒドラゾンとオレフィンとを、ジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、ピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒の存在下に反応させることにより、高い立体選択性で光学活性N-アシルピラゾリン誘導体を得ることが可能となる。

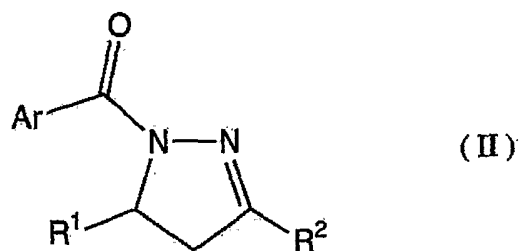
## 請求の範囲

1.

次式 (I)

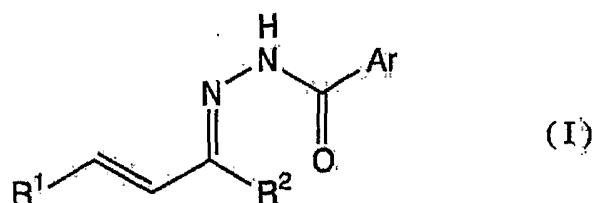


(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)  
 で表されるN-アシルヒドラゾンを、ルイス酸触媒と反応させることにより次式 (II)



(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Ar$ は前記のものである)  
 で表されるN-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法。  
 2. ルイス酸触媒は、スカンジウムトリフラートである請求項1のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法。

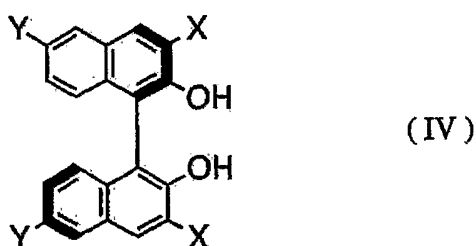
## 3. 次式 (I)



(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)  
で表されるN-アシルヒドラゾンを、次式 (III)

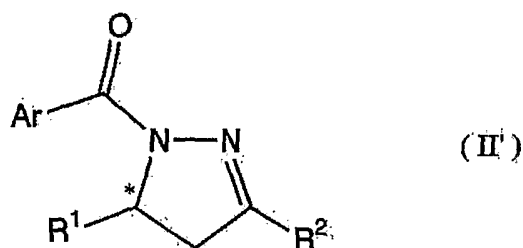


(ただし、 $P$ はアルコキシ基、 $Q$ はアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)  
で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハラ  
イドと、次式 (IV)



(ただし、 $X$ は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアル  
キル基を示し、 $Y$ は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロ  
アルキル基を示し、 $X$ と $Y$ は同一であってもよい)

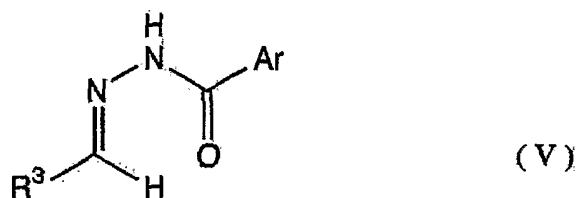
で表されるビナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒と反応させ  
ることにより次式 (II')



(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ およびArは前記のものである)

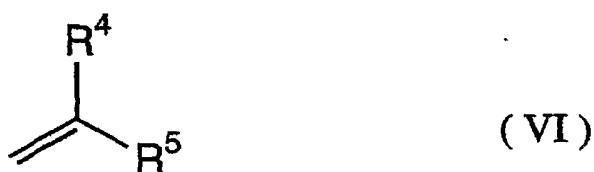
で表される光学活性N-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応方法。

#### 4. 次式 (V)



(ただし、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)

で表されるN-アシルヒドラゾンと、次式 (VI)

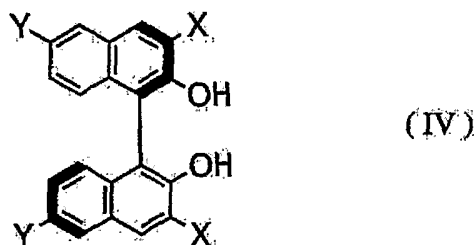


(ただし、 $R^4$ および $R^5$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基、アルコキシ基、アルキルチオ基からなる群より選択される置換基であり、少なくとも1つは水素原子以外の基である)

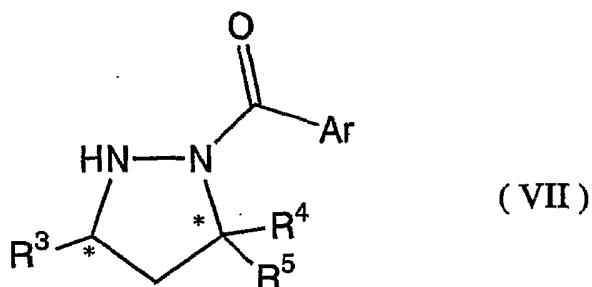
で表されるオレフィン、次式 (III)



(ただし、Pはアルコキシ基、Qはアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)  
 で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハラ  
 イドと、次式 (IV)



(ただし、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアル  
 キル基を示し、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロ  
 アルキル基を示し、XとYは同一であってもよい)  
 で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒の存在下に  
 反応させることにより、次式 (VII)



(ただし、R<sup>3</sup>~R<sup>5</sup>およびArは前記のものである)  
 で表される光学活性N-アシルピラゾリジン誘導体を得ることを特徴とするN-  
 アシルヒドラゾンの不斉分子間環化反応方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. <sup>7</sup> C07D231/12, C07B53/00, C07D231/18, 231/20, 401/06// C07B61/00, C07M7:00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. <sup>7</sup> C07D231/12, C07B53/00, C07D231/18, 231/20, 401/06// C07B61/00, C07M7:00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Shu KOBAYASHI et al., Lewis acid-medicated [3+2] cycloaddition between hydrazones and olefins, Tetrahedron Letters, Vol.44, No.16, pages 3351 to 3354, 2003	1, 2 3, 4
A	Chutack Lim et al., Cycloaddition Reactions of 1-Pyrazoline on the Si(100)2x1 Surface, J.Phys.Chem.B, Vol.107, No.28, pages 6853 to 6858, 2003	1-4
A	Jing-Kand SHEN et al., Preparation of Pyrazole and Pyrazoline Derivatives by Intramolecular Reaction of Hydrazones, Chemistry Letter, Vol.3, pages 451 to 452, 1992	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 April, 2005 (14.04.05)		Date of mailing of the international search report 10 May, 2005 (10.05.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003236

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-263758 A (Japan Science and Technology Corp.), 28 September, 1999 (28.09.99), & EP 1072584 A1 & US 6417368 B1	1-4
A	JP 11-217362 A (Japan Science and Technology Corp.), 10 August, 1999 (10.08.99), (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/12, C07B53/00, C07D231/18, 231/20, 401/06 // C07B61/00, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/12, C07B53/00, C07D231/18, 231/20, 401/06 // C07B61/00, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Shu Kobayashi et al., Lewis acid-medicated [3+2] cycloaddition between hydrazones and olefins, Tetrahedron Letters, Vol.44, No.16, pp.3351-3354, 2003	1,2 3,4
A	Chutack Lim et al., Cycloaddition Reactions of 1-Pyrazoline on the Si(100)2x1 Surface, J.Phys. Chem. B, Vol.107, No.28, pp 6853-6858, 2003	1-4
A	Jing-Kang SHEN et al., Preparation of Pyrazole and Pyrazoline	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

8213

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Derivatives by Intramolecular Reaction of Hydrazones, Chemistry Letters, Vol.3, pp451-452, 1992	
A	JP 11-263758 A (科学技術振興事業団) 1999.09.28 & EP 1072584 A1 & US 6417368 B1	1-4
A	JP 11-217362 A (科学技術振興事業団) 1999.08.10 (ファミリーなし)	1-4