

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-46469

(P2009-46469A)

(43) 公開日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07B 37/04 (2006.01)</b>	C07B 37/04	Z 4H006
<b>C07C 45/68 (2006.01)</b>	C07C 45/68	4H039
<b>C07C 67/343 (2006.01)</b>	C07B 37/04	A
<b>C07C 69/618 (2006.01)</b>	C07C 67/343	
<b>C07C 211/40 (2006.01)</b>	C07C 69/618	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-165785 (P2008-165785)	(71) 出願人	304021831 国立大学法人 千葉大学 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号
(22) 出願日	平成20年6月25日 (2008. 6. 25)	(71) 出願人	000230593 日本化学工業株式会社 東京都江東区亀戸9丁目11番1号
(31) 優先権主張番号	特願2007-195234 (P2007-195234)	(74) 代理人	100076532 弁理士 羽鳥 修
(32) 優先日	平成19年7月26日 (2007. 7. 26)	(74) 代理人	100101292 弁理士 松嶋 善之
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	今本 恒雄 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学大学院理学研究科内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性アリル化合物類の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 光学純度に優れた光学活性アリル化合物類を高効率でかつ高不斉収率で製造し得る方法の提供。

【解決手段】 アリル化合物類を、触媒として2, 3 - ビス(ジアルキルホスフィノ)キノキサリン誘導体でリン原子上に不斉を導入したホスフィン配位子とパラジウムのような遷移金属との金属錯体化合物の存在下、求核性有機化合物類と不斉カップリング反応に付することで、目的の光学活性アリル化合物類を短工程でかつ高効率で不斉収率良く得る。

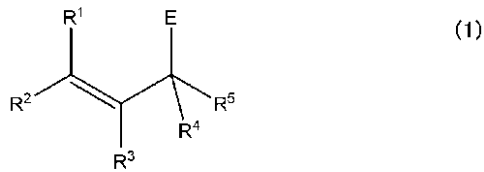
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 ( 1 )

## 【化 1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アラールキル基、置換アラールキル基、アリーール基、置換アリーール基、脂肪族複素環基、置換脂肪族複素環基、芳香族複素環基又は置換芳香族複素環基を示し、Eは脱離基であり、 $R^1 \sim R^5$ と同種の基が酸素を介して結合する基、ハロゲン、炭酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、リン酸エステル又はカルボン酸エステルを示す。)

10

20

で表されるアリル化合物類を、触媒の存在下に一般式 ( 2 )

## 【化 2】

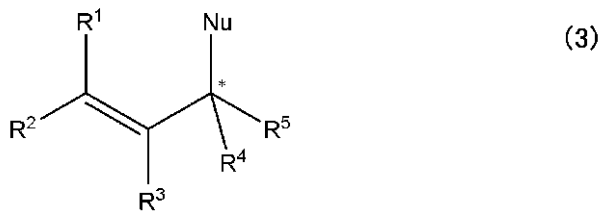


(式中、Nuは求核基であり、 $\alpha$ -ケトカルボアニオン基、アミノ基又は置換アミノ基を示す。)

30

で表される求核性有機化合物類と不斉カップリング反応に付することを特徴とする、一般式 ( 3 )

## 【化 3】

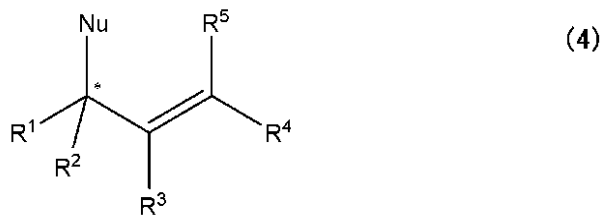


(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及びNuは前記と同義であり、\*は不斉を示す。)

40

で表される光学活性アリル化合物類、又は一般式 ( 4 )

## 【化 4】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、Nu、\* は前記と同義である。)

10

で表される光学活性アリル化合物類の単一物若しくは混合物の製造方法。

## 【請求項 2】

触媒がホスフィン配位子を有する遷移金属錯体化合物である請求項 1 記載の製造方法。

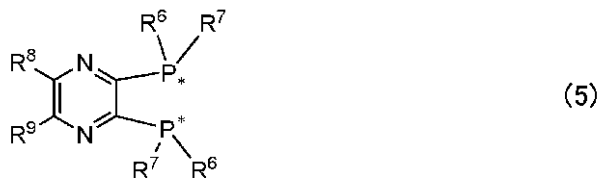
## 【請求項 3】

遷移金属錯体化合物がパラジウム化合物である請求項 2 記載の製造方法。

## 【請求項 4】

ホスフィン配位子が一般式 (5)

## 【化 5】



20

(式中、\* は前記と同じ。 $R^6$ 及び $R^7$ はアルキル基又は置換アルキル基を示す。 $R^8$ 及び $R^9$ は $R^1 \sim R^5$ と同種の基か又は $R^8$ と $R^9$ が一体となり縮合環を形成する基を示す。)

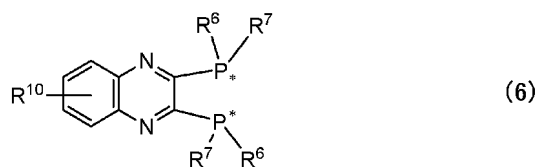
30

で表されるピラジン誘導体である請求項 2 又は 3 記載の製造方法。

## 【請求項 5】

一般式 (5) で表されるピラジン誘導体が一般式 (6)

## 【化 6】



40

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、\* は前記と同義あり、 $R^{10}$ は置換基を示す。)

で表されるキノキサリン誘導体である請求項 4 記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医農薬や生理活性物質の中間原料として重要で、例えば抗生物質の合成中間体として極めて有用な光学活性なアリル化合物類の製造方法に関する。

## 【背景技術】

50

## 【0002】

従来、光学活性なアリル化合物類を合成する方法としては、1) 所望のアリル化合物類のラセミ体を一旦合成し、これを光学活性な分割剤や酵素などを用いて光学分割する方法、2) 不斉化合物を原料とする方法、3) 不斉触媒を用いる方法等が考えられるか又は知られている。

## 【0003】

しかしながら、1) の光学活性な分割剤を用いてラセミ体を光学分割する方法では、分割剤がアリル化合物類に対して当量以上必要である。しかも光学活性なアリル化合物類を得るためには、晶析、分離、精製など煩雑な操作が必要である。また、酵素を用いてラセミ体を光学分割する方法では、比較的高い光学純度のアリル化合物類を得ることができるものの、反応基質の種類に制約がある。しかも得られるアリル化合物類の絶対配置も特定のものに限られるという問題点を有している。

10

## 【0004】

2) の方法も考えられるが、この方法では、原料として高価な光学活性体を用いなければならぬばかりか、用いる光学活性体が化学量論量以上必要であるという問題点を有している。

## 【0005】

3) の方法としては、高効率でかつ不斉収率のよい触媒的不斉合成方法による光学活性アリル化合物類の製造方法が近年詳細に研究されている(非特許文献1及び非特許文献2参照)。しかし、いまだ発展途上の段階である。

20

## 【0006】

【非特許文献1】Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. Chem. Rev. 1996, 96, 395-422.

【非特許文献2】Trost, B.M.; Crawley, M.L. Chem. Rev. 2003, 103, 2921-2944.

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

上述した従来技術に鑑み、本発明は、光学活性な光学活性アリル化合物類を、高効率でかつ高不斉収率で製造し得る方法を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明者らは、光学活性アリル化合物類の触媒的不斉合成方法について鋭意検討を行った結果、アリル化合物類を触媒の存在下に求核性有機化合物類と不斉カップリング反応に付すことにより、目的の光学活性アリル化合物類を短工程でかつ高効率で不斉収率良く得られることを見出し本発明に到達した。

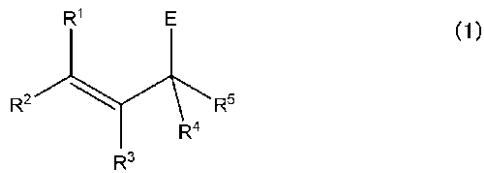
30

## 【0009】

即ち、本発明は、一般式(1)

## 【0010】

## 【化7】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アラールキル基、置換アラールキル基、アリーール基、置換アリーール基、脂肪族複素環基、置換脂肪族複素環基、芳香族複素環基又は置換芳香族複素環基を示し、Eは脱離基であり、 $R^1 \sim R^5$ と同種の基が酸素を介して結合する基、ハロゲン、炭酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、リン酸エステル又はカルボン酸エステルを示す。)

10

20

## 【0011】

で表されるアリル化合物類を、触媒の存在下に一般式(2)

## 【0012】

## 【化8】



(式中、Nuは求核基であり、 $\alpha$ -ケトカルボアニオン基、アミノ基又は置換アミノ基を示す。)

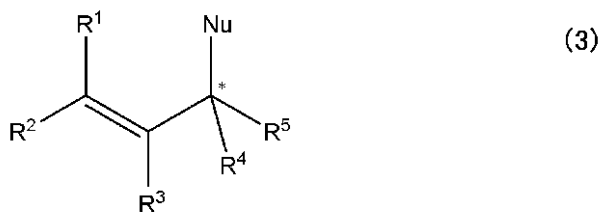
30

## 【0013】

で表される求核性有機化合物類と不斉カップリング反応に付することを特徴とする、一般式(3)

## 【0014】

## 【化9】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及びNuは前記と同義であり、\*は不斉を示す。)

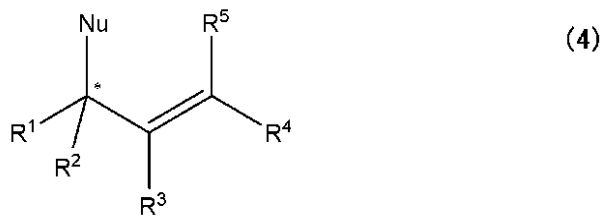
40

## 【0015】

で表される光学活性アリル化合物類、又は一般式(4)

## 【0016】

【化 1 0】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、Nu、\* は前記と同義である。)

10

【 0 0 1 7】

で表される光学活性アリル化合物類の単一物若しくは混合物の製造方法を提供するものである。

【発明の効果】

【 0 0 1 8】

本発明の製造方法によれば、光学純度に優れた光学活性アリル化合物類を低い触媒使用量で、短工程で製造することができる。また、本発明の製造方法は、優れた触媒活性及びエナンチオ或いはジアステレオ選択性を発揮する。本発明の製造方法により得られた光学活性アリル化合物類は医農薬や生理活性物質の中間原料として重要であり、例えば抗生物質の合成中間体として極めて有用な化合物である。したがって本発明は産業的に極めて有用である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 9】

本発明の製造方法における出発物質であるアリル化合物類は、前記の一般式(1)で表される。また、本発明の製造方法により得られる光学活性アリル化合物類は、前記の一般式(3)で表されるか、又は前記の一般式(4)で表される物質の単一物若しくは混合物である。これらの一般式(1)、(3)及び(4)において、 $R^1 \sim R^5$ で表される基について説明する。

【 0 0 2 0】

アルキル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、*tert*-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルペンチル基等が挙げられる。

30

【 0 0 2 1】

置換アルキル基としては、前記アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基又は保護基を有するアミノ基等の置換基で置換されたアルキル基が挙げられる。保護基としては、アミノ保護基として用いられるものであれば特に制限なく使用可能である。例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.)」にアミノ保護基として記載されているものが挙げられる。アミノ保護基の具体例としては、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

40

【 0 0 2 2】

シクロアルキル基としては、例えば炭素数3~16のシクロアルキル基が挙げられる。具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、2-メチルシクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基、シクロヘプチル基、2-メチルシクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシ

50

クロヘキシル基が挙げられる。シクロアルキル基には多環アルキル基も含まれる。その例としては、メンチル基、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基等が挙げられる。

【0023】

置換シクロアルキル基としては、前記シクロアルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基又は保護基を有するアミノ基等の置換基で置換されたシクロアルキル基が挙げられる。

【0024】

アラルキル基としては、例えば炭素数7～12のアラルキル基が挙げられ、具体的にはベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、4-フェニルブチル基、1-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、5-フェニルペンチル基、1-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、6-フェニルヘキシル基等が挙げられる。

【0025】

置換アラルキル基としては、前記アラルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基置換アミノ基等の置換基で置換されたアラルキル基が挙げられる。

【0026】

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

【0027】

置換アリール基としては、前記アリール基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基置換アミノ基等の置換基で置換されたアリール基、又は前記アリール基の隣接した2個の水素原子がアルキレンジオキシ基等の置換基で置換されたアリール基が挙げられる。

【0028】

脂肪族複素環基としては、例えば5員又は6員の脂肪族複素環基が好ましく、異種原子として1～3個の例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる脂肪族複素環基が挙げられる。その具体例としては、ピロリジル-2-オン基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

【0029】

置換脂肪族複素環基としては、前記脂肪族複素環基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換された脂肪族複素環基が挙げられる。

【0030】

芳香族複素環基としては、例えば5員又は6員の単環の芳香族複素環基や多環の芳香族複素環基が好ましく、異種原子として1～3個の例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる芳香族複素環基が挙げられる。その具体例としては、ピリジル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フルフリル基、ピラニル基、フリル基、ベンゾフリル基、チエニル基等が挙げられる。

【0031】

置換芳香族複素環基としては、前記芳香族複素環基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換された芳香族複素環基が挙げられる。

【0032】

一般式(1)、(3)及び(4)において、 $R^1 \sim R^5$ は同一でもよく又は異なってもよい。またこれらの基はそれぞれ独立でもよいし、それらのうちの2個以上が架橋によ

10

20

30

40

50

り連結していてもよい。

【0033】

次に、一般式(1)において、Eで表される基について説明する。Eは上述したとおり脱離基である。具体的には、Eは、前記の $R^1 \sim R^5$ と同種の基が酸素を介して結合した基、ハロゲン、炭酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、リン酸エステル又はカルボン酸エステルである。

【0034】

脱離基Eにおいて、 $R^1 \sim R^5$ と同種の基が酸素を介して結合した基としては、例えばヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、フェニルオキシ基、ベンジルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシ基等が挙げられる。ハロゲンとしては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。炭酸エステルとしては、例えばメチル炭酸エステル、エチル炭酸エステル、tert-ブチル炭酸エステル等が挙げられる。スルホン酸エステルとしては、例えばメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等が挙げられる。ホスホン酸エステルとしては、例えばメチルホスホン酸エステル、エチルホスホン酸エステル、フェニルホスホン酸エステル等が挙げられる。リン酸エステルとしては、例えばメチルリン酸エステル、エチルリン酸エステル、フェニルリン酸エステル等が挙げられる。カルボン酸エステルとしては、例えば酢酸エステル、プロピオン酸エステル、シュウ酸エステル、安息香酸エステル等が挙げられる。

10

【0035】

次に、一般式(1)で表されるアリル化合物類とカップリング反応する化合物である一般式(2)で表される求核性有機化合物類について説明する。一般式(2)におけるNuで表される基は、上述のとおり求核基である。具体的には、 $\alpha$ -ケトカルボアニオン基、アミノ基又は置換アミノ基である。

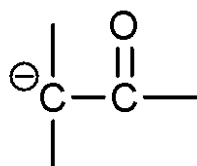
20

【0036】

$\alpha$ -ケトカルボアニオン基としては、下記の構造を有する有機化合物類が挙げられる。そのような化合物としては例えば、アセトン  $\alpha$ -デヒドロアニオン、酢酸エチル  $\alpha$ -デヒドロアニオン、マロン酸ジエチル  $\alpha$ -デヒドロアニオン等が挙げられる。

【0037】

【化11】



30

【0038】

置換アミノ基としては、アミノ基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換されたアミノ基が挙げられる。置換アミノ基には環状アミノ基も含まれる。例えばモルフォリノ基、ピロリジノ基、3-オキサゾリン-2-オン-1-イル基等が挙げられる。

40

【0039】

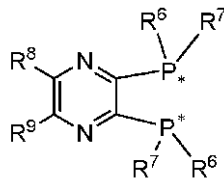
一般式(1)で表されるアリル化合物類と、一般式(2)で表される求核性有機化合物類とは、触媒の存在下にカップリング反応に付される。本発明において好ましく用いられる触媒は、ホスフィン配位子を有する遷移金属錯体化合物である。

【0040】

ホスフィン配位子としては、以下の一般式(5)で表される2,3-ビス(ジアルキルホスフィノ)ピラジン誘導体を用いることが特に好ましい。

【0041】

## 【化 1 2】



(5)

(式中、\*は前記と同じ。R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はアルキル基又は置換アルキル基を示す。R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はR<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>と同種の基か又はR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が一体となり縮合環を形成する基を示す。)

10

## 【0042】

一般式(5)において、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>で表されるアルキル基又は置換アルキル基としては、前記のR<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>と同種のもものが挙げられる。R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一でもよく或いは異なってもよい。R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は独立でもよく又は架橋により連結していてもよいが、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれらが存在することによりリン原子上に不斉が発現するか又はリン原子が軸不斉の対称面の一点を構成するように選択されることが必須である。

20

## 【0043】

リン原子上に不斉を発現させる場合には、不斉を効果的に誘起するために、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>を立体的な嵩高さが大きく異なるように組み合わせることが好ましい。具体例としては、メチル基とtert-ブチル基との組み合わせ、又はメチル基とアダマンチル基との組み合わせが挙げられる。

## 【0044】

一方、リン原子が軸不斉の対称面の一点を構成するようにする場合には、不斉を効果的に誘起するために、R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>にある不斉を構成する部分がリン原子にできるだけ近いことが好ましい。具体例としては、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が架橋により連結し、それらとリン原子を含めた一団が、2,5-ジメチルホスホラン(phospholane)である場合が挙げられる。

30

## 【0045】

次に一般式(5)において、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>で表される基について説明する。上述のとおりR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は前記のR<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>と同種の基であり得る。この場合、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は同一でもよく又は異なってもよい。R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、これらが一体となり縮合環を形成する基であってもよい。そのような基としては、具体的にはR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が一体となりベンゼン環、ナフタレン環、フェナントレン環、メチレンジオキシ環、エチレンジオキシ環又はシクロヘキサン環を形成する基が挙げられる。

## 【0046】

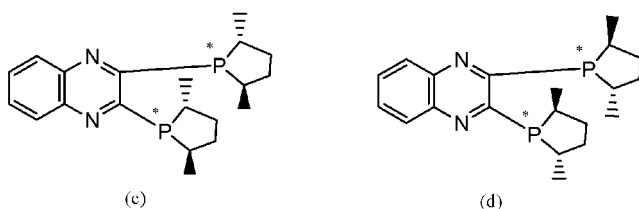
R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>として特に好ましいものは、両者が結合してベンゼン環を形成している場合である。その場合の一般式(5)で表されるピラジン誘導体は、以下の一般式(6)で表される2,3-ビス(ジアルキルホスフィノ)キノキサリン誘導体である。

40

## 【0047】



## 【化 1 5】



(c) 2,3-ビス[(R,R)-2,4-ジメチルホスホラノ]キノキサリン

(d) 2,3-ビス[(S,S)-2,4-ジメチルホスホラノ]キノキサリン

10

## 【0053】

一般式(6)で表されるキノキサリン誘導体を含む、一般式(5)で表されるピラジン誘導体は、例えば本出願人の先の出願に係る特開2007-56007号公報に記載の方法に従い製造することができる。

20

## 【0054】

一般式(6)で表されるキノキサリン誘導体を含む、一般式(5)で表されるピラジン誘導体は、遷移金属と錯体化合物を形成し不斉合成触媒として用いられる。錯体を形成することができる遷移金属としては、例えば、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケル、鉄等が挙げられる。好ましい金属はロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケル等のVIII族元素であり、特に好ましい金属はパラジウムである。一般式(5)で表されるピラジン誘導体を配位子として用い、パラジウムと共に錯体を形成させる方法としては、例えば一般式(5)で表されるピラジン誘導体と、アリル化合物類の配位したパラジウム化合物、例えば  $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$  を混合する方法が挙げられる。

30

## 【0055】

前記の遷移金属錯体化合物からなる触媒の添加量は、基質に対し好ましくは0.0001~100モル%、更に好ましくは0.001~10モル%である。一層好ましくは、遷移金属錯体化合物の使用量を抑えながら反応が適度に促進される量である0.02~5モル%である。

## 【0056】

不斉カップリング反応においては、反応を円滑に促進させるために塩基を使用してもよい。用いられる塩基としては特に限定しないが、好ましくはN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(BSA)又は酢酸カリウムの単一物若しくは混合物等が挙げられる。

40

## 【0057】

不斉カップリング反応に使用される溶媒としては、一般の有機化学反応においてよく使われる溶媒、例えばトルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸、水などが挙げられる。好ましくはメタノール、エタノール、ジクロロメタンである。

## 【0058】

溶媒の添加量は、反応時における反応混合物の流動性及び溶媒の反応に与える効果を考慮して適度に設定される。反応前混合物が溶媒を入れずとも粘性の低い均一の流動体である場合等、無溶媒でも反応が良好に進行する状況であれば無溶媒でもかまわない。

50

## 【0059】

不斉カップリング反応の反応温度は、好ましくは - 80 ~ 150 であり、更に好ましくは反応が促進されかつ副反応及びラセミ化が抑制される温度である 0 ~ 120 である。

## 【0060】

不斉カップリング反応の反応時間は、好ましくは 1 分 ~ 1 ヶ月であり、更に好ましくは反応が完結するのに十分な時間である 3 時間 ~ 3 日である。

## 【0061】

本発明に従い不斉カップリング反応を行うと、通常は一般式(3)で表される光学活性アリル化合物類が得られる。しかし反応中に脱離基の転位がおこる場合には一般式(4)で表される光学活性アリル化合物類が得られる。式(3)と式(4)のうちどちらかを選択的に得たい場合には、触媒や溶媒などを適切に選択し、より有利な生成物比が得られる製造条件を選択すればよい。或いは、両者の混合物を製造し、晶析、蒸留、カラムクロマトグラフィー又は分取 HPLC などにより所望の光学活性アリル化合物類を単離してもよい。

10

## 【0062】

本発明の製造方法にて合成された光学活性アリル化合物類は、反応液のまま使用することができる。或いは、溶媒除去、分液洗浄、晶析、蒸留、昇華、カラムクロマトグラフィーといった一般的な後処理、精製手順を経た上で使用することもできる。

## 【0063】

本発明の製造方法は、反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。

20

## 【0064】

本発明の製造方法により得られた光学活性アリル化合物類は、医農薬や生理活性物質の中間原料として用いられ、例えば抗生物質の合成中間体として有用である。

## 【実施例】

## 【0065】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、あくまで例示であって、本発明の適用範囲はこれらに限定されない。

## 【0066】

すべての合成操作はよく乾燥させたガラス容器を使って行った。反応はアルゴン又は窒素雰囲気下で行った。ホスフィン配位子である (R, R) - 2, 3 - ビス (tert - ブチルメチルホスフィノ) キノキサリン ((R, R) - t - Bu - QuinoxP<sup>+</sup>) は、シグマ - アルドリッチ社の試薬をそのまま使用した。溶媒及び [PdCl(<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub> などの金属化合物は、一般の試薬を使用した。

30

## 【0067】

NMR スペクトル測定は J E O L 製 (<sup>1</sup>H ; 300 MHz、<sup>13</sup>C ; 75.4 MHz、<sup>31</sup>P ; 121.4 MHz) NMR 装置で行った。内部標準としてテトラメチルシラン (<sup>1</sup>H) を使用した。GC 分析は島津製作所 (株) 製 GC - 14B FID 検出器で行った。質量分析は島津製作所 (株) 製 GC - MS で行った。

40

## 【0068】

## 〔実施例 1〕

(S) - (1, 3 - ジフェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) マロン酸ジメチルの合成 [PdCl(<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub> (0.9 mg、2.5 μmol) と (R, R) - t - Bu - QuinoxP<sup>+</sup> (1) (1.8 mg、5.5 μmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に懸濁させ室温にて 10 ~ 30 分攪拌した。続いてこの溶液に 1, 3 - ジフェニル - 2 - プロペンニルアセテート (126 mg、0.50 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液、マロン酸ジメチル (171 μL、1.50 mmol)、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (略称 BSA、367 μL、1.50 mmol) 及び微量の酢酸カリウムを加えた。室温で 1 時間攪拌した後に、反応混合物をジエチルエーテルで

50

希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することにより反応を停止した。混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を食塩水で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、揮発物を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。

【0069】

〔実施例2ないし13〕

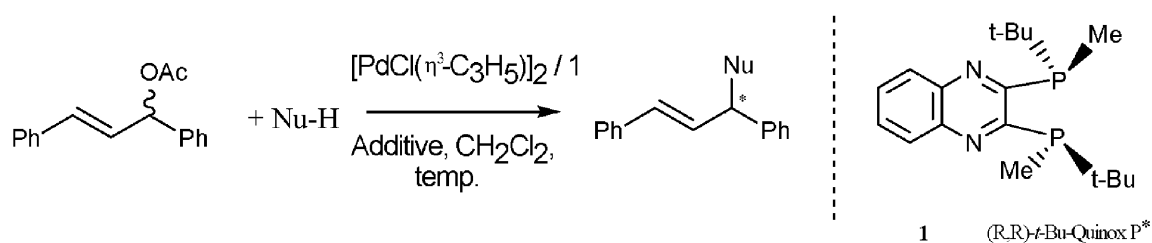
基質、水素圧、温度など種々変更した以外は実施例1と同様に合成を行った。結果を実施例1の結果と併せてまとめて表1に示した。

【0070】

【表1】

10

### 光学活性アリル化合物類の合成<sup>a</sup>



実施例	Nu-H	加えるもの	触媒量 mol%Pd	温度 (°C)	時間 (h)	収率(%) <sup>b</sup>	Ee(%) <sup>c</sup> (絶対配置) <sup>d</sup>
1	H <sub>2</sub> C(COOMe) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	1	85(4a)	92(S)
2	HCCH <sub>3</sub> (COOMe) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	1	97(4b)	95(R)
3	HC(n-Bu)(COOE t) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	1	87(4c)	92
4	HC(CH <sub>3</sub> Ph)(COO Et) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	48	93(4d)	90
5	HC(NHCHO)(CO OEt) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	26	94(4e)	91
6	HC(NHAc)(COOE t) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	27	83(4f)	91(R)
7	H <sub>2</sub> C(COMe) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	1	r.t.	1	88(4g)	95(S)
8 <sup>e</sup>	HCCH <sub>3</sub> (COOMe) <sub>2</sub>	KOAc+BSA	3	-50°C	20	92(4b)	98.7(R)
9	Morpholine	-	2	r.t.	13	69(4h)	78
10	Morpholine	BSA	2	r.t.	13	94(4h)	89
11	Pyrrolidine	BSA	2	r.t.	20	81(4i)	90(R)
12	Butylamine	BSA	2	r.t.	63	>99(4j)	73
13 <sup>f</sup>	Cyclohexylamine	BSA	4	r.t.	48	96(4k)	89

20

a: 反応条件:

(アリルアルキル化) 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート(3)/マロン酸エステルもしくはアセチルアセトン/BSA/t-Bu-QuinoxP\*(1)/[PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.50mmol/1.5mmol/1.5mmol/0.0055mmol/0.0025mmol/2.0mL; 1mol%Pd。

(アリルアミノ化) 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート(3)/アミン/BSA/t-Bu-QuinoxP\*(1)/[PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.50mmol/1.5mmol/1.5mmol/0.011mmol/0.0050mmol/2.0mL; 2mol%Pd。

他に記述がない限り。

b: 単離収率。

c: キラルHPLC分析。

d: 絶対配置はキラルHPLC分析結果を文献と比較することにより行なった。

40

e: 反応条件:

1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート(3)/マロン酸メチル/BSA/t-Bu-QuinoxP\*(1)/[PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.50mmol/1.5mmol/1.5mmol/0.016mmol/0.0075mmol/2.0mL; 3mol%Pd。

f: 反応条件:

1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート(3)/シクロヘキシルアミン/BSA/t-Bu-QuinoxP\*(1)/[PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.50mmol/1.5mmol/1.5mmol/0.021mmol/0.010mmol/1.0mL; 4mol%Pd。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 211/28	(2006.01)	C 0 7 C 211/40	
C 0 7 C 49/223	(2006.01)	C 0 7 C 211/28	
C 0 7 C 209/14	(2006.01)	C 0 7 C 49/223	
C 0 7 C 231/12	(2006.01)	C 0 7 C 209/14	
C 0 7 C 233/31	(2006.01)	C 0 7 C 231/12	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 C 233/31	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
		C 0 7 B 53/00	B

(72)発明者 吉田 和弘  
千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学大学院理学研究科内

(72)発明者 西村 三和子  
千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学大学院理学研究科内

(72)発明者 小出 綾  
千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学大学院理学研究科内

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC22 AC52 AC81 BA25 BA47 BA48 BJ50 BT12 BV12  
BV22 KA31 KC14  
4H039 CA19 CA71 CD10 CD50