

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4915696号
(P4915696)

(45) 発行日 平成24年4月11日(2012.4.11)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 C 221/00	(2006.01)	C O 7 C 221/00	
C O 7 C 225/16	(2006.01)	C O 7 C 225/16	
C O 7 C 227/10	(2006.01)	C O 7 C 227/10	
C O 7 C 229/28	(2006.01)	C O 7 C 229/28	
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2007-56572 (P2007-56572)	(73) 特許権者	503360115
(22) 出願日	平成19年3月7日(2007.3.7)		独立行政法人科学技術振興機構
(65) 公開番号	特開2008-214300 (P2008-214300A)		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(43) 公開日	平成20年9月18日(2008.9.18)	(74) 代理人	100113022
審査請求日	平成20年8月1日(2008.8.1)		弁理士 赤尾 謙一郎
		(74) 代理人	100110249
			弁理士 下田 昭
		(72) 発明者	小林 修
			東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	杉浦 正晴
			神奈川県横浜市金沢区能見台6-11-5

最終頁に続く

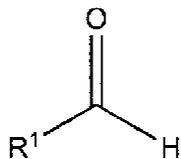
(54) 【発明の名称】 β-アミノカルボニル化合物の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

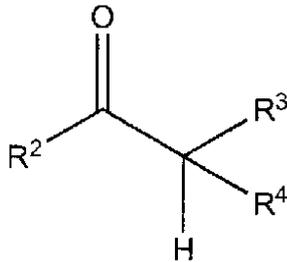
MX_nL_m (式中、MはFe、Ru、Os、Co、Rh、Ir、Ni、Pt、Cu、Ag及びAuの群から選ばれる1つの遷移金属；XはF、Cl、Br、I及びOSO₂Rの群から選ばれる1つのアニオン性配位子、Lはオレフィン、又はP、N及びSの群から選ばれる1つの配位元素を有する中性配位子；n、mはそれぞれの配位子の数(0~4)であって金属の種類によって定まる自然数を表す)で表される遷移金属錯体の存在下で、式I

【化1】



(式中、R¹は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基若しくは複素環基を表す)で表されるアルデヒドと、式I

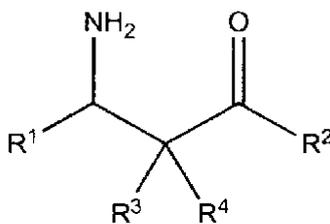
【化 2】



(式中、 $R^2 \sim R^4$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基、複素環基、カルボニル基、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を表す。ただし R^3 と R^4 は水素原子でもよい)で表される 位活性水素を有するカルボニル化合物と、アンモニアとを反応させ、式III

10

【化 3】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ は、式I、IIと同じ)で表される α -アミノカルボニル化合物を製造する方法。

20

【請求項 2】

前記アンモニアとしてアンモニアガスを常圧下又は加圧下で使用し、有機溶媒中で反応させる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記アンモニアとしてアンモニア水を使用し、含水有機溶媒中で反応させる請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

この発明は、アンモニアを用いて α -アミノカルボニル化合物を製造する方法に関する

【背景技術】

【0002】

α -ラクタムに代表される α -アミノカルボニル化合物は、生物活性物質の構成成分に広く見られるばかりでなく、 α -アミノアルコールの原料としても重要な化合物である。従来、 α -アミノカルボニル化合物の合成は、 α -不飽和カルボニル化合物への窒素求核剤の共役付加反応 (Aza-Michael 反応) や、 α -アミノ- β -不飽和カルボニル化合物の水素化反応などによってなされていた。

40

さらに、アルデヒド又はケトンと、アンモニア又は第 1 ~ 2 級アミンと、活性 位水素を有するカルボニル化合物との三成分反応 (すなわち Mannich 反応) は、炭素 - 炭素結合形成を伴いながら α -アミノカルボニル化合物を合成することのできる優れた手法であるものとして知られている (非特許文献 1)。また、単離イミンやエノラート等価体を用いる Mannich 型反応において、不斉 Lewis 酸触媒などを用いる触媒的不斉合成法が近年報告されている (非特許文献 1)。

【0003】

一方、アンモニアを窒素源として用いる Mannich 反応が知られている (非特許文献 2)

50

【 0 0 0 4 】

【非特許文献 1】"Enantioselective synthesis of α -amino acids" E. Juaristi and V. A. Soloshonok, Eds, John Wiley & Sons, 2nd ed. (2005).

【非特許文献 2】F. F. Blicke Org. React. Vol. 1 pp303-341 (1942).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

α -アミノカルボニル化合物の製造においてアンモニアを窒素源として用いることができれば、原子効率が高く、製造コストの点でも有利である。しかしながら、非特許文献 2 記載の技術の場合、対応するイミンが不安定であり、一次生成物である第 1 級アミンが過剰反応を起こすために低収率となるという問題があり、この方法は合成的にほとんど利用されていない。このようなことから、アンモニアを窒素源として用い、直接的に光学活性な N-無保護 α -アミノカルボニル化合物を得ることができれば、より効率的な合成法となることが期待される。

10

従って、本発明は、アンモニアを原料としたワンポットの反応で α -アミノカルボニル化合物を製造する方法の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

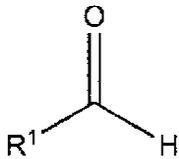
このような課題を解決するために、本発明者らは、アルデヒドと位活性水素を有するカルボニル化合物とアンモニアとの α -アミノカルボニル化反応を検討した結果、この反応がアキラルもしくは光学活性な遷移金属錯体の存在下で円滑に進行することを見出し、本発明を完成するに至った。

20

【 0 0 0 7 】

即ち、本発明の α -アミノカルボニル化合物の製造方法は、 MX_nL_m (式中、MはFe、Ru、Os、Co、Rh、Ir、Ni、Pt、Cu、Ag及びAuの群から選ばれる 1 つの遷移金属；XはF、Cl、Br、I及びOSO₂Rの群から選ばれる 1 つのアニオン性配位子、Lはオレフィン、又はP、N及びSの群から選ばれる 1 つの配位元素を有する中性配位子；n、mはそれぞれの配位子の数(0~4)であって金属の種類によって定まる自然数を表す)で表される遷移金属錯体の存在下で、式I

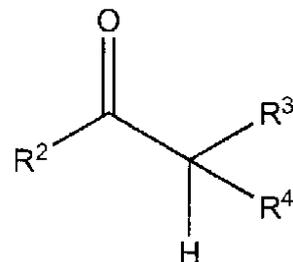
【化 1】



30

(式中、R¹は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基若しくは複素環基を表す)で表されるアルデヒドと、式II

【化 2】



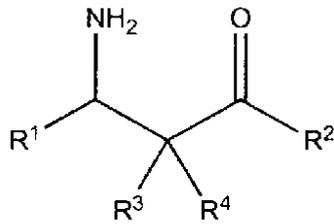
40

(式中、R²~R⁴は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基、複素環基、カルボニル基、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を表す。ただしR³とR⁴は水素原子でもよい)で表される位活性水素を有するカルボニル

50

化合物と、アンモニアとを反応させ、式III

【化3】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ は、式I、IIと同じ)で表される α -アミノカルボニル化合物を製造する

10

ものである。

【0008】

前記アンモニアとしてアンモニアガスを常圧下又は加圧下で使用し、有機溶媒中で反応させることが好ましい。前記アンモニアとしてアンモニア水を使用し、含水有機溶媒中で反応させることが好ましい。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、アンモニアを原料としたワンポットの反応で α -アミノカルボニル化合物を製造することができる。

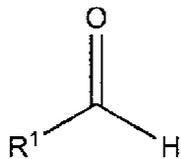
20

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明の方法ではアルデヒドとして式I

【化1】



30

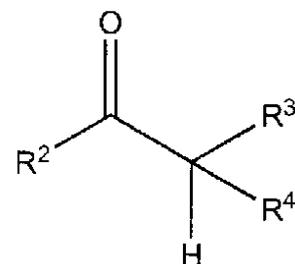
で表されるものを用いる。

式中、 R^1 は、水素原子、又は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基若しくは複素環基を表す。特に R^1 が水素又は芳香族炭化水素基であることが好ましい。 R^1 の具体例としては、水素およびフェニル基が挙げられる。

【0011】

本発明の方法で用いる β -位活性水素を有するカルボニル化合物は、式II

【化2】



40

で表される。

式中、 $R^2 \sim R^4$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、不飽和炭化水素基、複素環基、カルボニル基、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を表す。ただし R^3 と R^4 は水素原子でもよい。特に $R^2 \sim R^4$ がそれぞれアルコキシ基、脂肪

50

族炭化水素基、カルボニル基であることが好ましい。又は、 $R^2 \sim R^4$ が脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基であることが好ましい。 $R^2 \sim R^4$ の具体例としては、 R^2 がベンジルオキシ基、 R^3 、 R^4 が2-シクロペンタノン環の組合せ、又は、 R^2 がフェニル基、 R^3 がメチル基、 R^4 が水素の組合せが挙げられる。

【0012】

本発明においては、式I、IIの化合物とアンモニア(NH_3)とを光学活性な遷移金属錯体の存在下で反応させることにより、反応を促進し、生成物の高立体選択性が得られる。

上記遷移金属錯体は、 MX_nL_m で表される。この式中、MはFe、Ru、Os、Co、Rh、Ir、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag及びAuの群から選ばれる1つの遷移金属；XはF、Cl、Br、I及び OSO_2R の群から選ばれる1つのアニオン性配位子、Lはオレフィン、又はP、N及びSの群から選ばれる1つの配位元素を有する中性配位子；n、mはそれぞれの配位子の数(0~4)であって金属の種類によって定まる自然数を表す。

遷移金属錯体の具体例としては、 $PtCl_2(PPh_3)_2$ 、 $PtCl_2[(S)-tol-BINAP]$ 、 $PtCl_2(dppe)$ 、 $Au(PPh_3)Cl$ が挙げられる。

触媒は、反応系内でその一部でも溶解するものであれば使用できる。触媒の形態も、例えば粉末、粒状等とすることができる。

【0013】

本発明の方法では、溶媒は、特に制限はないが、水、低級アルコール、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン又はTHF(テトラヒドロフラン)が好ましい。

また、アンモニア(NH_3)として、液体アンモニア、アンモニア水(1~25%)又はアンモニアガスを溶解した溶剤などを使用してもよい。

溶媒中の各成分の濃度はそれぞれ0.01~5mol/lであることが好ましい。

この反応の温度は、好ましくは-78~60である。

この反応時間は、数分~数10時間程度である。

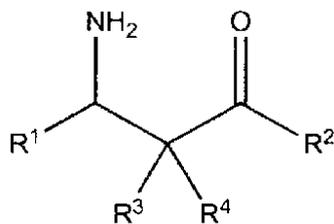
この反応系には上記成分のほか、適宜、触媒や界面活性剤等の公知の添加剤を添加してもよい。

生成物である α -アミノカルボニル化合物は抽出、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等の一般的精製法を利用して回収できる。

【0014】

以上のようにして反応を生じさせると、式III

【化3】



で表される α -アミノカルボニル化合物が良好な収率、及び立体選択性で生成する。式中、 $R^1 \sim R^4$ は、式I、IIと同じである。

【0015】

このようにして製造した α -アミノカルボニル化合物は、医薬中間体等の用途に用いることができる。なお、本発明によって得られる α -アミノカルボニル化合物は、好適には第一級アミン化合物である。また、所望の保護基によって保護された第一級アミンである。

【0016】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例1】

【0017】

10

20

30

40

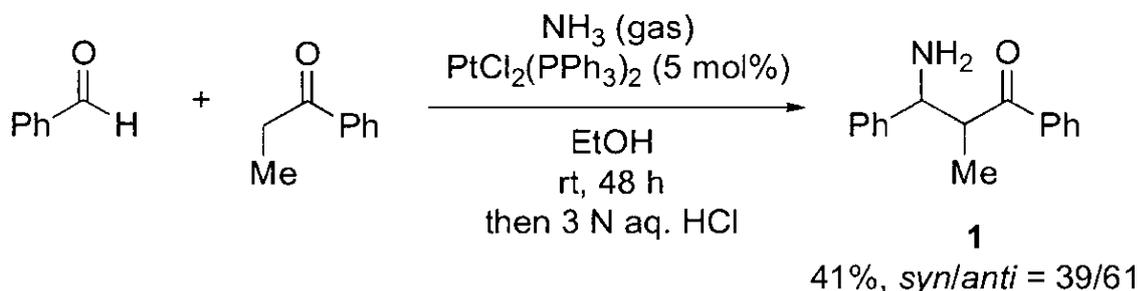
50

アルゴン雰囲気下、三方コックおよびラバーセプタムを取り付けた30 mLの二頸フラスコに、 $\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20.3 mg, 5 mol%) および無水エタノール (1 mL) を加えた。次いで、アンモニアガス入りのゴム風船を上記フラスコに取り付け、ダイヤフラムポンプを用いる脱気置換操作で、フラスコ内部をアンモニアガスで置換した。フラスコ内部に、マイクロシリンジを用いてベンズアルデヒド (54.5 mg, 0.51 mmol) およびプロピオフェノン (192.0 mg, 1.43 mmol) を順次加え、アンモニア風船を取り外し、反応混合物を室温で8時間攪拌した。その後、3 M塩酸水溶液 (約3 mL) および塩化メチレン (約3 mL) をさらに加えて30分以上攪拌した。

混合物を塩化メチレンと水を用いて分液ロートに移し、pH試験紙で水層のpHが約1であることを確認した後、有機層と水層を分液した。さらに、水層を塩化メチレン (約20 mL × 3回) で洗浄した。次いで、6 M水酸化ナトリウム水溶液で水層のpHを約10に調節し、塩化メチレン (約20 mL × 3回) で抽出した。後者の塩化メチレン層を、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、エバポレーターによる濃縮をした後、残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/イソプロピルアミン = 10/1) で精製することにより、 α -アミノカルボニル化合物1をsyn/anti = 39/61の混合物として得た (50.5 mg、収率41%)

【 0 0 1 8 】

【 化 4 】



【 0 0 1 9 】

3-Amino-2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one (1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) syn-isomer: 7.87-7.82 (m, 2H), 7.54-7.17 (m, 8H), 4.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.84 (dq, $J = 6.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.40-1.55 (brs, 2H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); anti-isomer: 8.05-7.99 (m, 2H), 7.60-7.24 (m, 8H), 4.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.79 (dq, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.16-1.66 (brs, 2H), 0.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) syn-isomer: 203.6, 144.2, 136.9, 132.8, 128.47, 128.26, 128.1, 127.0, 126.6, 56.8, 48.1, 12.2; anti-isomer: 204.4, 143.7, 136.4, 133.0, 128.54, 128.44, 128.33, 127.4, 127.3, 59.0, 49.0, 16.3.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 240.1383, found syn-isomer: 240.1377; anti-isomer: 240.1388.

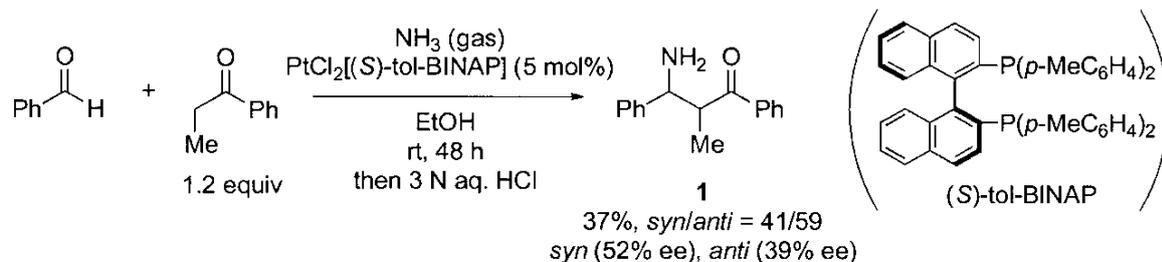
【 実施例 2 】

【 0 0 2 0 】

アルゴン雰囲気下、三方コックおよびラバーセプタムを取り付けた30 mLの二頸フラスコに、 $\text{PtCl}_2[(\text{S})\text{-tol-BINAP}]$ (24.3 mg, 5 mol%) および無水エタノール (1 mL) を加えた。次いで、実施例 1 と同様にしてフラスコ内部をアンモニアガスで置換した。このフラスコ内部に、マイクロシリンジを用いてベンズアルデヒド (54.0 mg, 0.51 mmol) およびプロピオフェノン (80 μL , 0.6 mmol) を順次加えた後、アンモニア風船を取り外し、反応混合物を室温で48時間攪拌した。その後、実施例 1 と同様に後処理することにより、 α -アミノカルボニル化合物1をsyn/anti = 41/59の混合物として得た (44.8 mg、収率37%)

【 0 0 2 1 】

【化5】



【0022】

10

また、光学活性カラムを用いたHPLC分析を行った結果、生成物の*syn*-1は52% ee、*anti*-1は39% eeであった。HPLCの分析条件は以下のようにした。

カラム：CHIRALCEL OD-H (直径0.46 cm × 25 cmL)を2本連結

溶媒：hexane/2-propanol = 30/1

流速：0.5 mL/min

検出：UV (254 nm)

保持時間：54.9 min (*syn*-major), 60.3 min (*anti*-major), 85.8 min (*anti*-minor), 81.6 min (*syn*-minor)

【実施例3】

【0023】

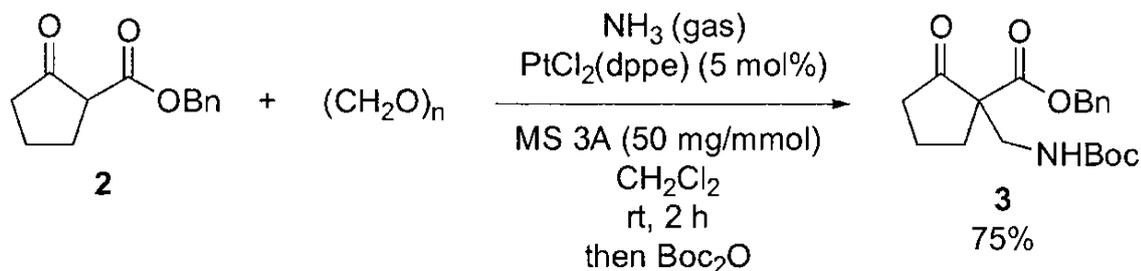
20

アルゴン雰囲気下、三方コックおよびラバーセプタムを取り付けた30 mLの二頸フラスコに、粉末状MS 3A (12.5 mg)、PtCl₂(dppe) (8.3 mg, 5 mol%)、パラホルムアルデヒド (16.3 mg, 0.500 mmol) を加えた。さらに、このフラスコに無水塩化メチレン (1 mL) および α -ケトエステル2 (54.6 mg, 0.250 mmol) を加えた。次いで、実施例1と同様にフラスコ内部をアンモニアガスで置換した後、アンモニア風船を取り外した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、反応容器を開放して気相のアンモニアガスを排気した。

反応溶液に、Boc₂O (約230 μ L) を加えて15分攪拌した。次に、混合物を塩化メチレンと水を用いて分液ロートに移し、有機層と水層を分液し、さらに水層を塩化メチレン (約20 mL × 3回) で抽出した。塩化メチレン層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、エバポレーターによる濃縮をした後、残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン/酢酸エチル = 15/1) で精製することにより、 α -アミノカルボニル化合物3を得た (65.0 mg、収率75%)。

30

【化6】



40

【0024】

tert-Butyl (1-((benzyloxy)carbonyl)-2-oxocyclopentyl)methyl carbamate (3)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39-7.29 (m, 5H), 5.16 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43-2.36 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 213.5, 171.3, 156.3, 135.3, 128.7, 128.4, 127.9, 79.6, 67.2, 61.4, 42.0, 38.1, 31.6, 28.3, 19.6.

50

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{25}NNaO_5$ ($M+Na^+$) 370.1630, found 370.1623.

【実施例 4】

【0025】

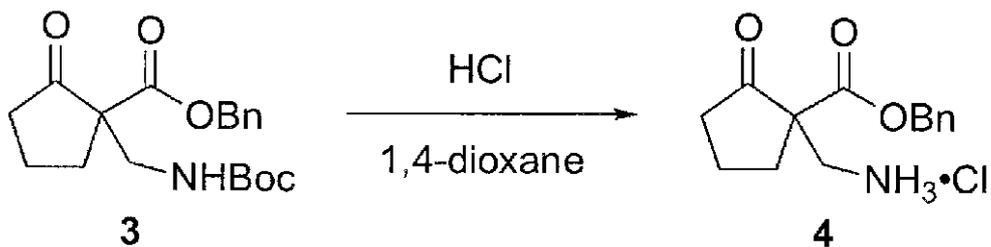
アルゴン雰囲気下、三方コックおよびラバーセプタムを取り付けた30 mLの二頸フラスコに、粉末状MS 3A (12.5 mg)、 $Au(PPh_3)Cl$ (6.2 mg, 5 mol%)、パラホルムアルデヒド (16.3 mg, 0.500 mmol) を加えた。さらに、このフラスコ内に、無水塩化メチレン (1 mL) および α -ケトエステル2 (54.6 mg, 0.250 mmol) を加えた。その後、実施例 3 と同様にして後処理を行った結果、 α -アミノカルボニル化合物3を56.7 mg得た (収率65%)。

【実施例 5】

【0026】

アルゴン雰囲気下、上記した α -アミノカルボニル化合物3 (120 mg) を無水塩化水素の 4 M 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) に溶解させた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した結果、アンモニウム塩4を定量的に得た。

【化 7】



10

20

フロントページの続き

(72)発明者 小川 知香子
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、メシュエン、プレザントバレー ストリート142、ビル
ド80 アpartment302

(72)発明者 小西 英之
東京都文京区湯島2-6-2-303

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特開平11-302236(JP,A)
特開2006-206552(JP,A)
国際公開第2006/092884(WO,A1)
特開昭61-091158(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 221/00-229/76