

(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2016-30732

(P2016-30732A)

(43) 公開日 平成28年3月7日(2016.3.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 257/04</b> (2006.01)	C O 7 D 257/04	C S P A 4 H O O 6
<b>C O 7 D 257/06</b> (2006.01)	C O 7 D 257/04	E 4 H O 3 9
C O 7 B 53/00 (2006.01)	C O 7 D 257/06	Z
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00	B
	C O 7 B 61/00	3 O O
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁)		

(21) 出願番号 特願2014-153692 (P2014-153692)  
 (22) 出願日 平成26年7月29日 (2014.7.29)

(71) 出願人 304021277  
 国立大学法人 名古屋工業大学  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番  
 (72) 発明者 柴田 哲男  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内  
 (72) 発明者 西峯 貴之  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内  
 (72) 発明者 森 悟  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性テトラゾール誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 不斉有機触媒を用いたアリルフルオリドに対するテトラゾールの触媒的エナント選択的導入法を鍵反応とした光学活性テトラゾール誘導体の合成法開発

【解決手段】 発明者らは鍵反応として、(トリメチルシリル)メチルテトラゾールとシンコナルカロイド触媒を用い、アリルフルオリドに対するテトラゾールの求核的不斉導入法の開発に成功し、目的物である光学活性テトラゾール誘導体を得ることに成功した。

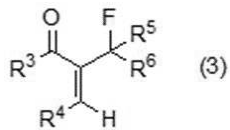
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の一般式(3)で表されるアリルフルオリドと、(トリメチルシリル)メチルテトラゾールを溶媒中、モレキュラーシーブス及び触媒量のシンコナルカロイド触媒存在下で反応させることにより、高エナンチオ選択的に光学活性テトラゾール誘導体を製造する方法。

## 【化 3】



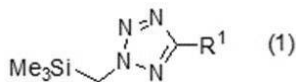
10

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、又はアリール基を示す。なお $R^3$ および $R^4$ が一体となって、ヘテロ原子の介在もしくは非介在で環状構造の一部を形成してもよい。)

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の(トリメチルシリル)メチルテトラゾールが下記一般式(1)であり、請求項 1 記載の光学活性テトラゾール誘導体が下記の一般式(4)である請求項 1 記載の製造の方法。

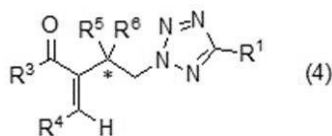
## 【化 1】



20

(式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、シアノ基、又はニトロ基を示す。)

## 【化 4】



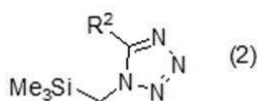
30

(式中、 $R^1$ は式(1)に記載の $R^1$ と同じものを示し、式中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、請求項 1 記載の一般式(3)に記載の $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ と同じものを示す。)

## 【請求項 3】

請求項 1 記載の(トリメチルシリル)メチルテトラゾールが下記一般式(2)であり、請求項 1 記載の光学活性テトラゾール誘導体が下記の一般式(5)である請求項 1 記載の製造の方法。

## 【化 2】

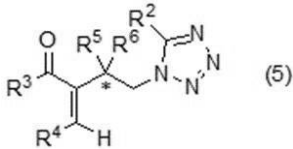


40

(式中、 $R^2$ は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、シアノ基、又はニトロ基を示す。)

50

## 【化 5】

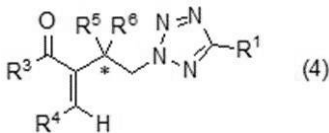


(式中，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は上記一般式(2)及び一般式(3)に記載のR<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>と同じものを示す。)

## 【請求項 4】

下記一般式(4)で表される，光学活性テトラゾール誘導体。

## 【化 4】

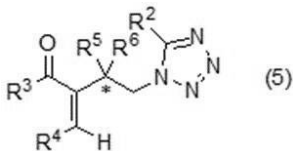


(式中，R<sup>1</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は式(1)及び式(3)に記載のR<sup>1</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>と同じものを示す。)

## 【請求項 5】

下記一般式(5)で表される，光学活性テトラゾール誘導体。

## 【化 5】



(式中，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は上記一般式(2)及び式(3)に記載のR<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>と同じものを示す。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は，光学活性テトラゾール誘導体及びその製造方法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

テトラゾールは五員環に窒素原子を四つ含む複素環化合物であり，医薬，農薬，材料科学など，非常に幅広い分野に応用されている魅力的な分子である。特に医薬化学においては，カルボン酸等価体として見なされ，利尿薬アゾセミドやアンギオテンシンII受容体拮抗薬であるオルメサルタン，カンデサルタンなど，市販の医薬品にも多くのテトラゾール誘導体を見出すことができる(非特許文献1)。一方，熱や衝撃に不安定であることから，ロケット燃料や車のエアバック用火薬など，高エネルギー分子としての応用も盛んに研究されている(非特許文献2)。そのため，テトラゾール誘導体の簡便合成法の開発が強く望まれているが，特に不斉導入法の開発は十分な検討がなされていない。そのため現在では光学活性テトラゾール誘導体を得る手法として光学分割法が主流となっている(非特許文献3)。直接的な光学活性テトラゾール誘導体の立体選択的合成法としては，予め不斉点の有した箇所に対しテトラゾール環を構築する間接的な手法の開発が盛んに行われている(非特許文献4)。しかしながら，反応が定量的に進行しない為に，予め合成した光学活性な原料をすべて有効活用できない問題点がある。今回我々が開発に成功した本製造法はこの問題点を解決する直接的なテトラゾール骨格の不斉導入法である。この製造法により合成された光学活性テトラゾール誘導体は医薬・農薬合成における，魅力的なビルディ

10

20

30

40

50

ングブロックとして期待できる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. Russ. Chem. Bu II. 2012, 61, 768.

【非特許文献2】Gao, H.; Shreeve, J. M. Chem. Rev. 2011, 111, 7377.

【非特許文献3】Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. J. Org. Chem. 2013, 78, 9214.

【非特許文献4】Sureshbabu, V. V.; Narendra, N.; Nagendra, G. J. Org. Chem. 2009, 74, 153.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は上記点に鑑みて、不斉有機触媒を用いたアリルフルオリドに対するテトラゾールの触媒的エナンチオ選択的導入法を鍵反応とした光学活性テトラゾール誘導体の合成法開発を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記目的を達成するために、以前発明者らが開発し非特許文献5に開示した森田 - ベイリス - ヒルマンアリルフルオリドに対する不斉トリフルオロメチル化反応を参考に、鍵反応としてモレキュラーシーブス存在下、下記一般式(1)又は一般式(2)で示される(トリメチルシリル)メチルテトラゾールとシンコナルカロイド触媒を用い、下記一般式(3)で示される森田 - ベイリス - ヒルマン付加体より誘導したアリルフルオリドに対するテトラゾールの求核的不斉導入法の開発に成功し、目的物である下記一般式(4)又は一般式(5)で示す光学活性なテトラゾール誘導体が合成できることを見出した。

20

【0006】

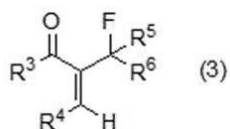
(非特許文献5) Nishimine, T.; Fukushi, K.; Shibata, N.; Taira, H.; Tokunaga, E.; Yamano, A.; Shiro, M.; Shibata, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 517.

30

すなわち、請求項1に記載の発明は、下記の一般式(3)で表されるアリルフルオリドと、(トリメチルシリル)メチルテトラゾールを溶媒中、モレキュラーシーブス及び触媒量のシンコナルカロイド触媒存在下で反応させることにより、高エナンチオ選択的に光学活性テトラゾール誘導体を製造する方法にある。

【0007】

【化3】



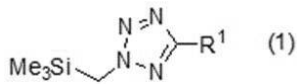
40

【0008】

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、又はアリール基を示す。なおR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が一体となって、ヘテロ原子の介在もしくは非介在で環状構造の一部を形成してもよい。) 請求項2、3に記載の発明は、前記(トリメチルシリル)メチルテトラゾールが下記一般式(1)または(2)であり、前記光学活性テトラゾール誘導体が下記の一般式(4)または(5)である請求項1記載の製造の方法にある。

【0009】

## 【化 1】

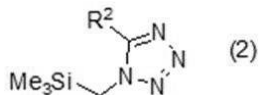


## 【0010】

(式中、R<sup>1</sup> は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アリーロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、又はニトロ基を示す。)

## 【0011】

## 【化 2】

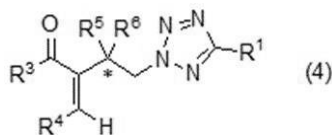


## 【0012】

(式中、R<sup>2</sup> は水素原子、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アリーロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、シアノ基、又はニトロ基を示す。)

## 【0013】

## 【化 4】

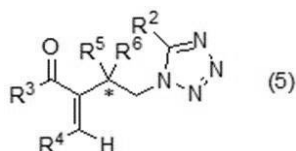


## 【0014】

(式中、R<sup>1</sup> は式(1)に記載の R<sup>1</sup> と同じものを示し、式中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、請求項 1 記載の一般式(3)に記載の R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> と同じものを示す。)

## 【0015】

## 【化 5】



## 【0016】

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は上記一般式(2)及び式(3)に記載の R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> と同じものを示す。)

請求項 4、5 に記載の発明は、前記一般式(4)または(5)で示される光学活性テトラゾール誘導体にある。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

本明細書において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が示すアルキル基としては、例えば、炭素数 1 乃至 20 程度のアルキル基を用いることができる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、プロピル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、又はこれらの環状アルキル基、分鎖アルキル基などを用いることができる。アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が示すアルケニル基又はアルキニル基に含まれる不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは 1 乃至 2 個程度である。該アルケニル基又はアルキニル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が示すアラルキル基は、例としてベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、o-メチルベンジル基、m-メチルベンジル基、p-メチルベンジル基、p-ニトロベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、フェネチル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が示すアリール基としては、ヘテロアリール基も含有し、具体例としては、例えば炭素数 2~30 のアリール基、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ピフェニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基、トリアゾール基などが挙げることができる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すアリーロキシ基としては、ヘテロアリーロキシ基も含有し、具体例としては、例えば炭素数 2~30 のアリール基、具体的にはフェニロキシ基、ナフチロキシ基、アンスラニロキシ基、ピレニロキシ基、ピフェニロキシ基、インデニロキシ基、テトラヒドロナフチロキシ基、ピリジロキシ基、ピリミジニロキシ基、ピラジニロキシ基、ピリダニル基、ピペラジニロキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、キニリルオキシ基、ピロリルオキシ基、インドリルオキシ基、フリルオキシ基などが挙げることができる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すアルコキシ基としては、例えば、炭素数 1~6 程度のアルコキシ基を用いることができる。より具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、n-ペントキシ基、n-ヘキソキシ基、トリエチレングリコシル基などを挙げることができる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すアミノ基が置換基を有する場合、置換基として、例えば、上記に説明した炭素数 1~10 程度のアルキル基又はハロゲン化アルキル基等を有していてもよい。より具体的には、炭素数 1~6 程度のアルキル基で置換されたモノアルキルアミノ基、又は炭素数 1~6 程度の 2 個のアルキル基で置換されたジアルキルアミノ基 (2 個のアルキル基は同一でも異なってもよい) などを挙げることができる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すアルキルチオ基としては、上記に説明した炭素数 1~10 程度のアルキルチオ基を用いることができる。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基などを挙げることができる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すカルボキシ基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、又はアリール基を有するカルボキシ基を用いることができる。具体的には、アセトキシ基、プロピオキシ基、ブタノキシ基、ペンタノキシ基、ヘキサノキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられる。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示すカルバモイル基が置換基を有する場合、置換基として、例えば、上記に説明した炭素数 1~6 程度のアルキル基又はハロゲン化アルキル基等を有していてもよい。カルバモイル基が 2 個の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> で形成される前記環状構造の例としては、3 員環から 20 員環でなる単環、双環、又はそれ以上の多環の構造を示すことができる。これらの環状構造はヘテロ原子を有してもよい。

アルキル基又はアルキル部分を含む置換基 (例えば、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基など) のアルキル部分、アリール基又はアリール部分を含む置換基 (例えば、アリーロキシ基など) のアリール部分は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上のハロゲン原子有していてもよく

10

20

30

40

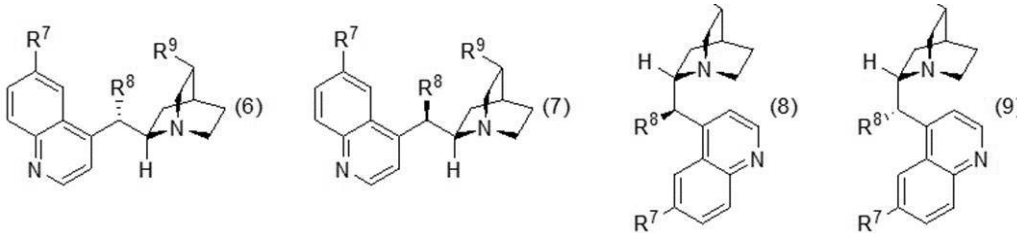
50

、2個以上のハロゲン原子が置換している場合には、それらは同一でも異なってもよい。

シンコナルカロイド触媒は特に限定されないが、下記の一般式(6)、(7)、(8)及び(9)で表される。

【0018】

【化6】



10

【0019】

(式中、R<sup>7</sup>は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。R<sup>8</sup>は置換もしくは未置換のアルコキシ基またはアミノ基、ウレア基、チオウレア基を示す。式中、R<sup>9</sup>は、エチル基もしくはビニル基を示す。)

本明細書において、R<sup>7</sup>のアルキル基としては、例えば、炭素数1乃至20程度のアルキル基を用いることができる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、又はこれらの環状アルキル基、分鎖アルキル基などを用いることができる。

20

R<sup>7</sup>のアルケニル基又はアルキニル基に含まれる不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは1乃至2個程度である。該アルケニル基又はアルキニル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

R<sup>7</sup>が示すアリール基としては、ヘテロアリール基も含有し、具体例としては、例えば炭素数2~30のアリール基、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ピフェニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などが挙げることができる。

30

アルキル基はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

アルケニル基はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

40

アルキニル基はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

アラルキル基は、例としてベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、o-メチルベンジル基、m-メチルベンジル基、p-メチルベンジル基、p-ニトロベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、-フェネチル基等が挙げられる。

アリール基はアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一で

50

も異なってもよい。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が示すアミノ基は、N上に水素、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基の置換基が1つか2つ置換しているものが挙げられる。置換基はそれぞれ独立しており、同一である必要はない。アミノ基は、置換基を組み合わせることで形成される環状構造を形成することができる。特に3員環から20員環でなる単環、双環、またはそれ以上の多環の構造を示すことができる。また、ヘテロ原子の介在もしくは非介在で環状構造の一部を形成してもよい。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が示すアルコキシ基は炭素数が1~20のアルコキシ基が好ましく、炭素数が1~10のアルコキシ基がさらに好ましい。アルコキシ基の場合も上記のアルキル基の場合と同様の置換基により置換されていてもよい。

R<sup>8</sup>が示すウレア基は置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基有する。

R<sup>8</sup>が示すチオウレア基は置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基有する。

市販されているシンコナルカロイド触媒としては、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジン以外に(DHQD)<sub>2</sub>PYR, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, (DHQD)<sub>2</sub>AQN, (DHQ)<sub>2</sub>PYR, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, (DHQ)<sub>2</sub>AQNなども用いることができる。以上のシンコナルカロイド触媒が挙げられるが、光学活性テトラゾール誘導体の合成には(DHQD)<sub>2</sub>PHALが最も好ましい。

溶媒の種類は特に限定されないが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、n-ブチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒；ヘプタン、ヘキサン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、シメン、メシチレン、ジイソプロピルベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、i-プロピルアルコール、アミノエタノール、N,N-ジメチルアミノエタノール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；1,1,1,3,3-ペンタフルオロプロパン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン等のフルオロカーボン系溶媒；超臨界二酸化炭素、イオン性液体が挙げられる。これらは単独で使用し得るのみならず、2種類以上を混合して用いることも可能である。光学活性テトラゾール誘導体の合成にはジオキサンが最も好ましい。

モレキュラーシーブスの種類は特に限定されないが、例えばモレキュラーシーブス3、モレキュラーシーブス4、モレキュラーシーブス5、又はモレキュラーシーブス13Xが挙げられる。光学活性テトラゾール誘導体の合成にはモレキュラーシーブス4が最も好ましい。

本発明の光学活性テトラゾール誘導体の絶対配置は(S)又は(R)配置のいずれであってもよく、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。光学的に純粋な形態の異性体は本発明の好ましい態様である。また、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体なども本発明の範囲に包含される。

前記一般式(4)又は一般式(5)の製造は加圧下に行うこともできるが、通常は常圧で行う。反応温度は-80から溶媒の沸点までの間で行うことができるが、好ましくは0乃至60付近である。反応時間は特に限定されるものではないが、通常6時間~2日で反応は完結する。

反応後、前記一般式(4)または一般式(5)で示される光学活性テトラゾール誘導体は一般的な手法によって反応液から単離および精製することができ、例えば反応液を濃縮した後、シリカゲル、アルミナ等の吸着剤を用いたカラムクロマトグラフ法での精製、塩析、再結晶、昇華等が挙げられる。

本発明の光学活性テトラゾール誘導体の製造方法は特に限定されないが、前記式(3)で示される非特許文献5によって合成されるアリルフルオリドに対して、前記式(1)又は(

10

20

30

40

50



2) で示される公知又は市販の(トリメチルシリル)メチルテトラゾールを, 公知又は市販のシンコナルカロイド触媒, 及び市販のモレキュラーシーブス存在下, 溶媒中において反応させることによって前記式(4)又は(5)の光学活性テトラゾール誘導体を製造することができる。

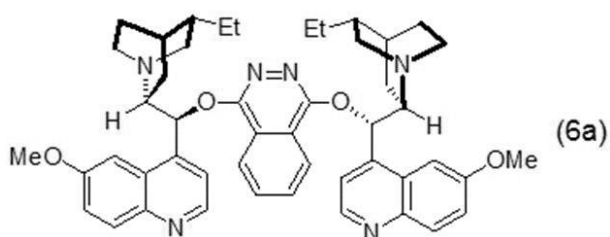
以下, 実施形態により本発明をさらに具体的に説明するが, 本発明の範囲は下記の実施形態に限定されることはない。

(第1実施形態) 前記一般式(4)の一般的な製造方法:

(トリメチルシリル)メチルテトラゾール 1 (0.1 mmol), モレキュラーシーブス 4 (10 mg), 下記の構造式6aで示す市販のシンコナルカロイド触媒である(DHQD)<sub>2</sub>PHAL (0.01 mmol) をジオキサン1.0 mLに溶かし, 室温においてアリルフルオリド 3 (0.1 mmol) を加えた。48時間攪拌した後, 酢酸エチルを溶出液としてショートカラムを行い, 反応を停止した。集めた有機相を減圧下で留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで光学活性テトラゾール誘導体 4 を得た。

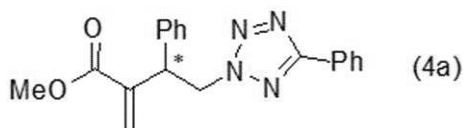
【0020】

【化7】



【0021】

【化8】



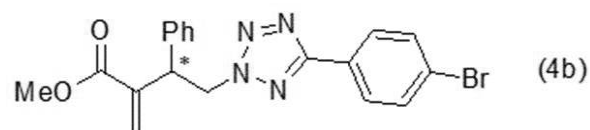
【0022】

Compound 4a: メチル2-メチレン-3-フェニル-4-(5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 3.69 (s, 3H), 4.87 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 7.8, 13.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 8.7, 13.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.46-7.49 (m, 3H), 8.10-8.13 (m, 2H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-PrOH = 95 / 5, flow rate 1.0 mL / min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 21.0 min, t<sub>minor</sub> = 24.1 min); 51%収率, 92% ee.

【0023】

【化9】



【0024】

Compound 4b: メチル 4-[5-(4-ブロモフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]-2-メチレン-3-フェニルブタノエート

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 3.69 (s, 3H), 4.83 (dd, J = 7.8, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 7.5, 13.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.4, 13.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-Pr

10

20

30

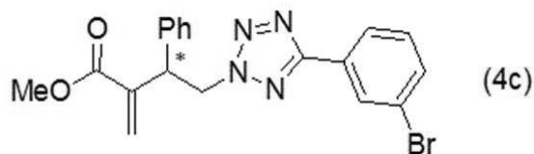
40

50

OH = 80 / 20, flow rate 1.0 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\min} = 18.3$  min,  $t_{\text{maj}} = 25.6$  min); 53% 収率, 89% ee.

【 0 0 2 5 】

【 化 1 0 】



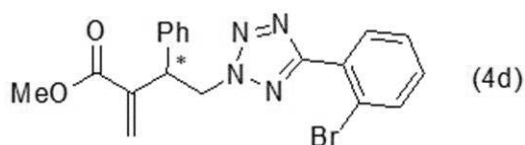
【 0 0 2 6 】

Compound 4c: メチル4-[5-(3-プロモフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]-2-メチレン-3-フェニルブタノエート

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.69 (s, 3H), 4.83 (dd,  $J = 7.8, 8.1$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J = 7.8, 13.2$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 8.4, 13.2$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.59 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 8.05 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 8.28 (s, 1H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-PrOH = 80 / 20, flow rate 1.0 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 7.5$  min,  $t_{\min} = 9.6$  min); 37% 収率, 90% ee.

【 0 0 2 7 】

【 化 1 1 】



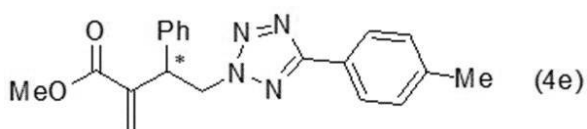
【 0 0 2 8 】

Compound 4d: メチル4-[5-(2-プロモフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]-2-メチレン-3-フェニルブタノエート

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.69 (s, 3H), 4.84 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 7.8, 13.5$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 8.7, 13.5$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.42 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-PrOH = 80 / 20, flow rate 1.0 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 8.2$  min,  $t_{\min} = 9.8$  min); 43% 収率, 82% ee.

【 0 0 2 9 】

【 化 1 2 】



【 0 0 3 0 】

Compound 4e: メチル2-メチレン-3-フェニル-4-(5-p-トリル-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 2.41 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.84 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 8.4, 13.5$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 8.4, 12.6$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 7H), 8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H); The ee of the product was determined by HPLC using an IA-3 column (n-hexane / i-PrOH = 80 / 20, flow rate 0.5 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\min} = 16.8$  min,  $t_{\text{maj}} = 18.9$  min); 20% 収率, 88% ee.

【 0 0 3 1 】

10

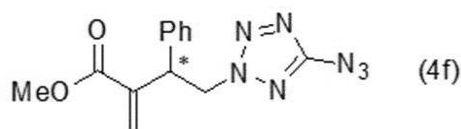
20

30

40

50

## 【化 1 3】



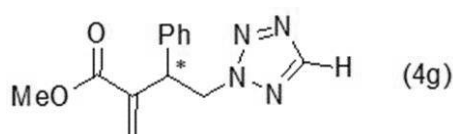
## 【 0 0 3 2】

Compound 4f: メチル4-(5-アジド-2H-テトラゾール-2-イル)-2-メチレン-3-フェニルブタノエート

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.70 (s, 3H), 4.73 (dd,  $J = 7.8, 8.1$  Hz, 1H), 4.91 (dd,  $J = 7.5, 13.5$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 8.7, 13.5$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-PrOH = 95 / 5, flow rate 1.0 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 11.5$  min,  $t_{\text{min}} = 20.0$  min); 56%収率, 85% ee. 10

## 【 0 0 3 3】

## 【化 1 4】



## 【 0 0 3 4】

Compound 4g: メチル2-メチレン-3-フェニル-4-(2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.69 (s, 3H), 4.78 (dd,  $J = 7.8, 8.4$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J = 7.8, 13.5$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 8.7, 13.5$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 5H), 8.43 (s, 1H); The ee of the product was determined by HPLC using an IB column (n-hexane / i-PrOH = 80 / 20, flow rate 1.0 mL / min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 7.1$  min,  $t_{\text{min}} = 7.9$  min); 41%収率, 54% ee. 20

---

フロントページの続き

(72)発明者 平等 尋巳

愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市 2 9 番 国立大学法人名古屋工業大学内

(72)発明者 徳永 恵津子

愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市 2 9 番 国立大学法人名古屋工業大学内

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC24 AC81 BA51

4H039 CA19 CD20 CD90