

(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2016-160213

(P2016-160213A)

(43) 公開日 平成28年9月5日(2016.9.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 253/30 (2006.01)	C07C 253/30	4C023
C07C 311/19 (2006.01)	C07C 311/19	4C037
C07C 271/22 (2006.01)	C07C 271/22	4H006
C07C 255/42 (2006.01)	C07C 255/42	4H039
C07C 269/06 (2006.01)	C07C 269/06	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-40217 (P2015-40217)	(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
(22) 出願日	平成27年3月2日 (2015.3.2)	(72) 発明者	中村 修一 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	近藤 健 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 友暉 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
		Fターム(参考)	4C023 EA11 4C037 HA31

最終頁に続く

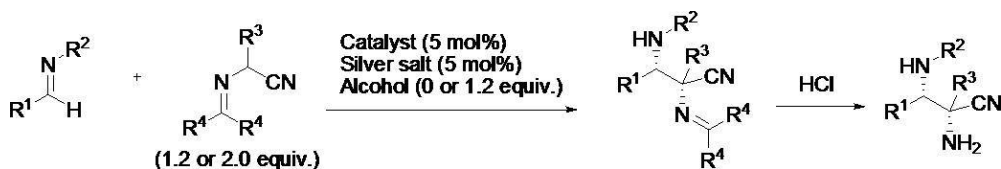
(54) 【発明の名称】 光学活性な α , β -ジアミノニトリル類の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 解決しようとする課題は、従来技術では、光学活性な α , β -ジアミノニトリル類の簡便かつ高ジアステレオ、エナンチオ選択的合成法がない点である。

【解決手段】 適切な不斉触媒を用いて下式により光学活性な α , β -ジアミノニトリル類の不斉触媒的製造方法を提供する。

【化1】

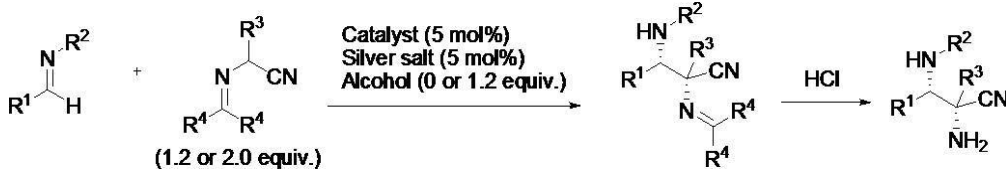


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式（化1）で示される反応により種々のイミン類に対し光学活性パラジウム錯体とアルコール存在下で α -アミノアセトニトリルを反応させることにより光学活性な四置換不斉炭素を有する α,α -ジアミノニトリル類を製造する方法。

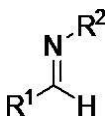
【化 1】



10

前記イミン類は、次式（化2）で示される。

【化 2】



R^1 は、アルキル基、アリール基を示す。 R^2 はジアリールホスフィニル基、ジアルキルホスフィニル基、アレーンスルホニル基、アルキルスルホニル基、アレーンカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキル基を示す。

20

（化1）において、 R^3 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、フルオロ基、クロロ基、ブromo基、またはアリール基を示す。 R^4 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、アリール基を示す。

用いる銀塩は、酢酸塩、安息香酸塩、アセチルアセトナート塩で、

用いるパラジウム錯体はピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム錯体である。

またアルコールは、アルキルアルコール、フェノール、シリルアルコールである。。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性な α,α -ジアミノニトリル類の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

光学活性な α,α -ジアミノニトリル化合物誘導体は、様々な生理活性物質や医薬品合成の中間体として広く用いており、その合成手法は広く研究されている（非特許文献1

2）。特に、光学活性な α,α -ジアミノニトリル類を合成する有力な手法としては、イミン類に対する α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応が挙げられる。しかしながら、その検討は行われているものの、十分な立体選択性を得ることのできる合成法はない（非特許文献3）。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】D. Enders, J. P. Shilvock, Chem. Soc. Rev. 2000, 29, 359-373.

【非特許文献2】J. D. Scott, R. M. Williams, Chem. Rev. 2002, 102, 1669-1730.

【非特許文献3】Y. Yamashita, M. Matsumoto, Y.-J. Chen, S. Kobayashi, Tetrahedron 2012, 68, 7558-7563

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

この出願の発明が解決しようとする課題は、現状の技術では、光学活性な、 α -ジアミノニトリル類の簡便かつ高ジアステレオ、エナンチオ選択的合成法がない点である。本発明の目的は、上記点に鑑みて、適切な不斉触媒を用いて光学活性な、 α -ジアミノニトリル類の不斉触媒的製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

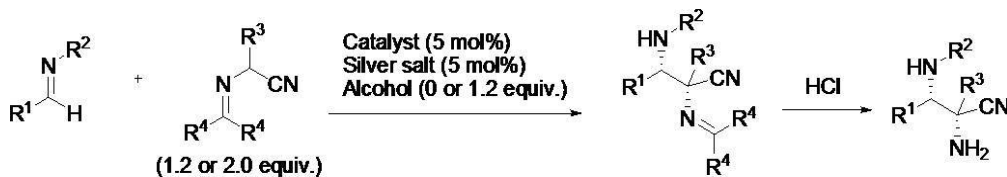
【0005】

下記化学式(化1)で示される反応により種々のイミン類に対し光学活性パラジウム錯体とアルコール存在下で β -アミノアセトニトリルを反応させることにより光学活性な四置換不斉炭素を有する、 α -ジアミノニトリル類を製造する方法を提供することにある(請求項1)。

10

【0006】

【化1】



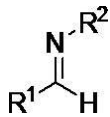
20

【0007】

前記イミン類は、次式(化2)で示される。

【0008】

【化2】



【0009】

R^1 は、アルキル基、アリール基を示す。 R^2 はジアリールホスフィニル基、ジアルキルホスフィニル基、アレーンスルホニル基、アルキルスルホニル基、アレーンカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキル基を示す。(化1)において、 R^3 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、フルオロ基、クロロ基、ブromo基、またはアリール基を示す。 R^4 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、アリール基を示す。

30

用いる銀塩は、酢酸塩、安息香酸塩、アセチルアセトナート塩などでもよい。

用いるパラジウム錯体はピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム錯体である。

またアルコールは、アルキルアルコール、フェノール、シリルアルコールなどでもよい。

以下、種々の実施例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明者らは、イミンの窒素上に2-ピリジンスルホニル基を導入し、 β -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応を求核剤として用いる触媒的不斉求核付加反応を実施検討した。

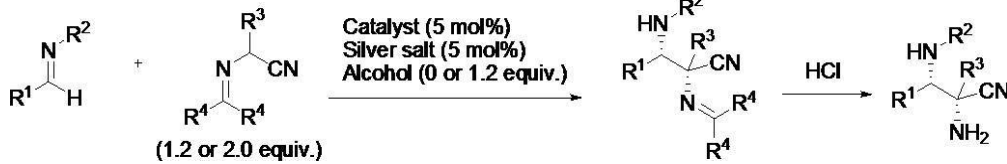
40

(第1実施形態)

次式(3)

【0011】

【化3】



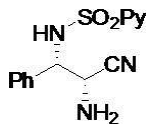
【0012】

(実施例1)

次式(4)の化学式で与えられる(2R,3S)-2-amino-3-phenyl-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrileの合成について記述する。

【0013】

【化4】



【0014】

乾燥させた試験管にピンサー型ビスイミダゾリン - パラジウム錯体 (4.3 mg, 0.00394 mmol)、アセチルアセトナート銀(I) (0.8mg, 0.00394 mmol) とベンズアルデヒド由来のN-(2-Pyridinesulfonyl)imine (19.4 mg, 0.0788 mmol) をテトラヒドロフラン0.5 mLに溶解させ、-60℃に冷却した。続いてN-ジベンジリデンアミノアセトニトリル (34.7 mg, 0.158 mmol) とトリメチルシラノール(1.8 mL, 0.0158mmol)を加え、-60℃で24時間攪拌した。反応はTLC(薄層クロマトグラフィー)にて確認後、塩酸水溶液(1 mol/L)を加え、ジエチルエーテルにて洗浄を行った。炭酸水素ナトリウムにて中和を行い、クロロホルム/メタノール(9/1)にて抽出を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(Hexane: AcOEt = 30:70)にて精製し、目的生成物を30.5 mg(95%, 91:9 Dr, 99/89% ee)で得た。

【0015】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.54 (s, 1H), 7.77 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.57-7.23 (m, 6H), 6.30 (s, 1H), 4.88-4.64 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 1.73 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AY-3, Hexane:iPrOH = 70:30, 0.5mL/min, 210nm) $t = 102.8$ min (major), 151.2 min (minor).

(実施例2 - 10)

下記反応式(5)で示すベンズアルデヒド由来のN-ピリジンスルホニルイミンの代わりに窒素上の置換基及びN-ジベンジリデンアミノアセトニトリルのアリアル上の置換基を種々変更したイミン類へ種々の不斉触媒を用いた実施例の結果を表1に示す

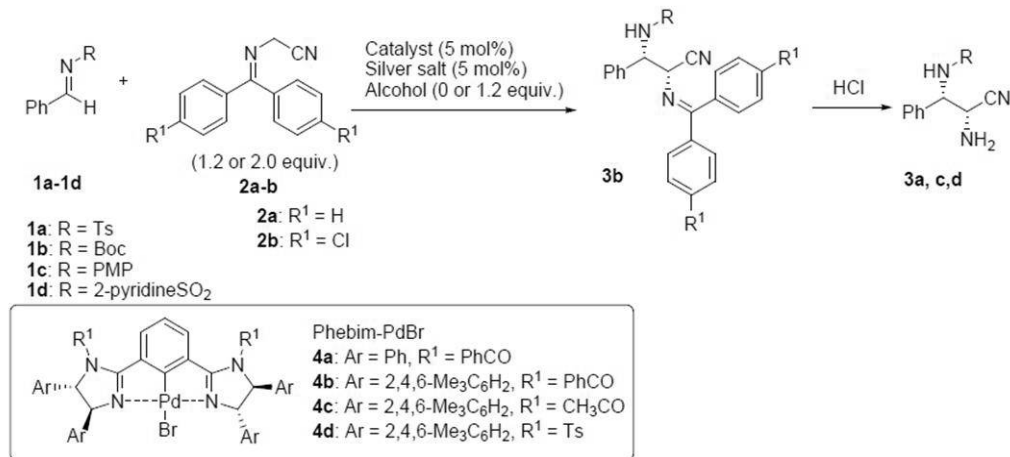
【0016】

10

20

30

【化5】



10

【0017】

【表1】

実施例	1	Catalyst	2	3	Time (h)	Yield (%)	Dr	Ee (syn/anti)(%)
2	1a	4a	2a	3a	12	88	75:25	9/21
3	1a	4b	2a	3a	72	82	78:22	94/15
4	1a	4c	2a	3a	72	81	73:27	94/3
5	1a	4d	2a	3a	72	65	66:34	4/16
6	1b	4b	2a	3b	72	69	63:37	75/88
7	1c	4b	2a	3c	72	-	-	-
8	1d	4b	2a	3d	72	86	86:14	99/78
9 ^[a]	1d	4b	2a	3d	72	86	92:8	99/52
1 ^[a,b]	1d	4b	2a	3d	24	89	95:5	99/34
10 ^[a,b]	1d	4b	2b	3d	48	87	95:5	99/79

[a] The reaction was carried out using Ag(acac) at -60 °C. [b] TMSOH (20 mol%) was added.

20

【0018】

表1から、Rとしては、ピリジンスルホニル基が最も良く、触媒はベンゾイル基及びメシチル基を導入したピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒が最も良い。さらに、アセチルアセトナート銀の添加により反応性が向上し、また、反応温度を下げることにより、立体選択性が向上する。また、トリメチルシラノールを添加することにより、立体選択性が向上する。

【0019】

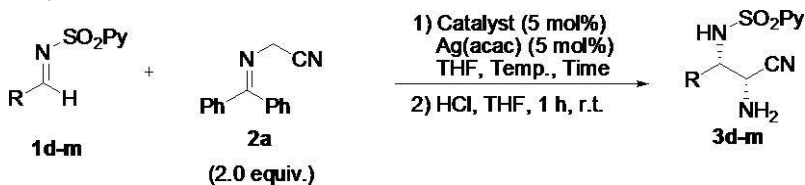
30

(実施例11-20)

上記のベンズアルデヒド由来のイミンの代わりに、様々なアルデヒドから誘導したイミンを用いた実施例の結果を表2に示す。

【0020】

【化6】



【0021】

40

【表 2】

実施例	1	R	2	Temp. (°C)	Time (h)	3	Yield (%)	Dr	Ee (syn/anti)(%)
1 [a]	1d	Ph	2d	-60	72	3d	89	95:5	99/34
1 1	1e	4-MeOC ₆ H ₄	2e	-60	72	3e	36	97:3	98/40
1 2	1f	4-FC ₆ H ₄	2f	-60	72	3f	-	-	-
1 3	1g	4-ClC ₆ H ₄	2g	-60	72	3g	83	77:23	99/70
1 4	1h	3-ClC ₆ H ₄	2h	-60	72	3h	86	72:28	99/57
1 5 [a]	1i	1-naphthyl	2i	-60	72	3i	83	92:8	94/12
1 6	1j	2-naphthyl	2j	-30	72	3j	82	64:36	99/64
1 7	1k	2-furyl	2k	-30	24	3k	73	89:11	99/42
1 8	1l	3-furyl	2l	-30	60	3l	71	85:15	99/3
1 9 [a]	1m	2-thienyl	2m	-60	96	3m	86	92:8	99/32
2 0	1n	3-thienyl	2n	-60	54	3n	95	97:3	99 (syn)

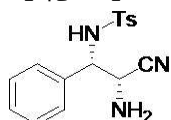
[a] TMSOH was added.

【0022】

以下、上記式で生成した化合物3a~3c,3e,3g~3nについて説明する。

【0023】

【化 7】



10

20

(実施例 3)

【0024】

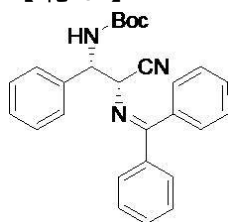
収率72%、Syn:Anti = 78:22、94% ee (syn)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 7H), 5.69 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 5.1 Hz, 1H), 4.69-4.37 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.60 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AY-3, Hexane:iPrOH = 70:30, 0.5mL/min, 225 nm) t = 64.6min (major), 124.2min (minor).

【0025】

【化 8】



30

(実施例 6)

【0026】

収率68%、major:minor = 78:22、77% ee (major)

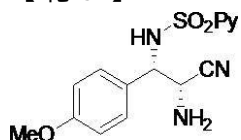
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63-7.32 (m, 15H), 6.19 (s, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.51 (d, J = 34.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 14.4 Hz, 9H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA-IA-3, Hexane:iPrOH = 98:2, 1.0 mL/min, 254nm) t = 66.3 min (major), 53.7 min (minor).

40

【0027】

【化 9】



(実施例 1 1)

【0028】

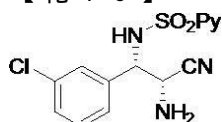
収率36%、Syn : Anti = 97 : 3、98% ee (Syn)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.58 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.83-4.58 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.64 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210nm) $t = 79.5$ min (major), 104.0 min (minor).

【0029】

【化 10】



(実施例 1 3)

【0030】

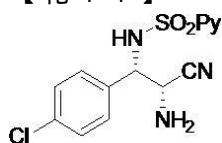
収率83%、Syn : Anti = 77 : 23、99% ee (Syn)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.57 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81-7.46 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.27-7.08 (m, 4H), 6.62 (br, 1H), 4.89-4.65 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 1.82 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3, Hexane:iPrOH = 65:35, 0.5 mL/min, 210nm) $t = 72.6$ min (major), 63.3 min (minor).

【0031】

【化 1 1】



(実施例 1 4)

【0032】

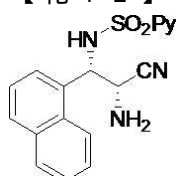
収率86%、Syn : Anti = 72 : 28、99% ee (Syn)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.58 (s, 1H), 7.76 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.44-7.17 (m, 5H), 4.89-4.65 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 1.88 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3, Hexane:iPrOH = 85:15, 0.5 mL/min, 210nm) $t = 163.3$ min (major), 94.2 min (minor).

【0033】

【化 1 2】



(実施例 1 5)

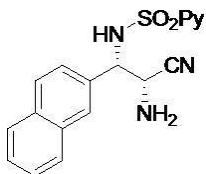
【 0 0 3 4 】

収率83%、Syn : Anti = 92 : 8、94% ee (Syn)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.32 (s, 1H), 8.04-7.17 (m, 10H), 6.59 (br, 1H), 6.59-5.64 (m, 1H), 4.47-4.20 (m, 1H), 1.79 (s, 2H)HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210nm) $t = 298.3$ min (major), 141.8 min (minor).

【 0 0 3 5 】

【化 1 3】



10

(実施例 1 6)

【 0 0 3 6 】

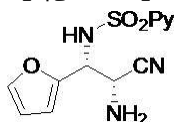
収率82%、Syn : Anti=64 : 36、99% ee (Syn)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.49 (s, 1H), 7.76-7.21 (m, 10H), 6.38-6.14 (m, 1H), 5.06-4.84 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 1.60 (s, 2H)HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC-3, Hexane:iPrOH = 70:30, 0.5 mL/min, 210nm) $t = 239.5$ min (major), 130.5 min (minor).

20

【 0 0 3 7 】

【化 1 4】



(実施例 1 7)

【 0 0 3 8 】

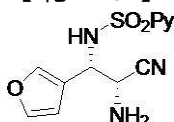
収率69%、Syn : Anti = 79 : 21、98% ee (Syn)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61 (s, 1H), 7.91 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 1.80 (s, 2H)HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 91.1$ min (major), 78.6 min (minor).

30

【 0 0 3 9 】

【化 1 5】



40

(実施例 1 8)

【 0 0 4 0 】

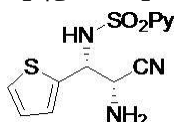
収率71%、Syn : Anti = 82 : 18、93% ee (Syn)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.55-7.27 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.22-6.01 (m, 1H), 4.89-4.71 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 1H), 1.77 (s, 2H)HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:iPrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 210nm) $t = 93.5$ min (major), 65.7min (minor).

50

【 0 0 4 1 】

【 化 1 6 】



(実施例 19)

【 0 0 4 2 】

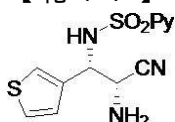
収率86%、Syn : Anti = 92 : 8、99% ee (Syn)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.59 (s, 1H), 7.85 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44-6.88 (m, 4H), 6.24 (br, 1H), 5.19-5.01 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 1.82 (s, 2H)

HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210nm) $t = 77.8$ min (major), 115.7 min (minor).

【 0 0 4 3 】

【 化 1 7 】



(実施例 20)

【 0 0 4 4 】

収率95%、Syn : Anti = 97 : 3、99% ee (Syn)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.57 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.83 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.44-6.99 (m, 4H), 6.38 (br, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.29-4.08 (m, 1H), 1.76 (s, 2H)

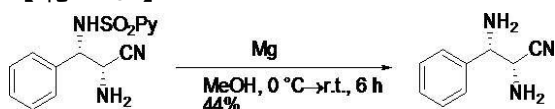
HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210nm) $t = 158.1$ min (major), 173.8 min (minor).

(実施例 21)

実施例 1 で得られた生成物を出発物質として下式により光学活性な α , β -ジアミノニトリルが合成できる。

【 0 0 4 5 】

【 化 1 8 】



【 0 0 4 6 】

乾燥させた試験管に α , β -ジアミノニトリル (12.1 mg, 0.04 mmol) を、0 °C に冷却した Mg (9.7 mg, 0.4 mmol) - メタノール (0.6 mL) に加え、室温にて 6 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、塩酸 (1 mol/L) を加え、ジエチルエーテルにて洗浄を行い、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和を行った。酢酸エチルにて抽出を行い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下、留去することで目的生成物を 8.5 mg (44%) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.42-7.26 (m, 5H), 4.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.74 (s, 2H)

(実施例 22)

実施例 1 で得られた生成物を出発物質として下式により光学活性なヒダントインが合成できる。

10

20

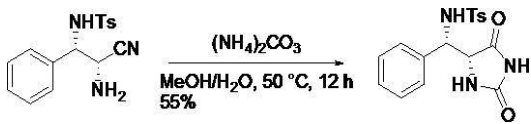
30

40

50

【 0 0 4 7 】

【 化 1 9 】



【 0 0 4 8 】

乾燥させた試験管に、 α -ジアミノニトリル (17.5 mg, 0.0555 mmol)、炭酸アンモニウム (74.7 mg, 0.777 mmol) に蒸留水 (0.25 mL)、メタノール (0.25 mL) を加え 50℃、にて一晩攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10) にて精製し、目的生成物を 11 mg (55%) で得た。

 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 D 307/54	(2006.01)	C 0 7 D	307/54	
C 0 7 D 333/24	(2006.01)	C 0 7 D	333/24	
C 0 7 C 303/40	(2006.01)	C 0 7 C	303/40	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B	53/00	B
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0
C 0 7 D 233/76	(2006.01)	C 0 7 D	233/76	

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC21 AC52 AC81 BA05 BA25 BA45 BB14 BD70 QN30
 RA16 RB34
 4H039 CA71 CF40