

(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2016-160215

(P2016-160215A)

(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 319/20 (2006.01)	C07C 319/20	4C023
C07C 323/63 (2006.01)	C07C 323/63	4C037
C07F 9/36 (2006.01)	C07F 9/36	4H006
C07D 307/54 (2006.01)	C07D 307/54	4H039
C07D 333/24 (2006.01)	C07D 333/24	4H050

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2015-40258 (P2015-40258)
 (22) 出願日 平成27年3月2日 (2015.3.2)

(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 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 小林 奈津美
 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

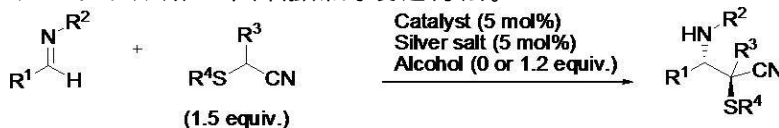
最終頁に続く

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

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 -チオアセトニトリルを用いる光学活性な -チオアセトニトリル類の簡便かつ高エナンチオ選択的合成法の提供。

【解決手段】 光学活性パラジウム触媒を用いて下式により光学活性な -チオ- -アミノニトリル類の不斉触媒的製造方法。



(R1はアルキル基、アリール基；R2はジアリールホスフィニル基、アレーンスルホニル基、アルキルカルボニル基等；R3は環状アルキル基等；R4は環状アルキル基等；用いる銀塩は、酢酸塩等；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)

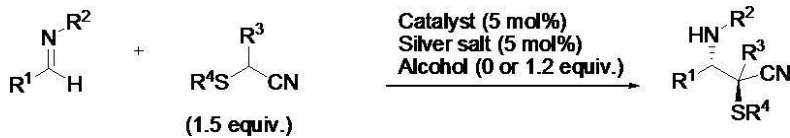
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式（化1）で示される種々のイミン類に対し光学活性パラジウム錯体存在下で -チオアセトニトリルを反応させることにより -チオ- -アミノニトリル類を製造する方法。

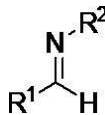
【化 1】



10

前記イミン類は、次式（化2）で示される。

【化 2】



（R¹は、アルキル基、アリール基を示す。R²はジアリールホスフィノイル基、ジアルキルホスフィノイル基、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

）

化学式（化1）において、R³は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、またはアリール基を示す。R⁴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、アルキルアルコール、フェノール、シリルアルコールの添加を行ってもよい。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

30

【背景技術】

【0002】

光学活性な -チオアセト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、ホルミル及びアシルアニオン等価体、アルキルニトリル等価体として機能し得る（非特許文献1-2）。特に、光学活性な -チオ- -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 -チオ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、 -チオアセトニトリルを求核剤として用いる反応は、用いることのできる求電子剤はカルボニル化合物に限定され、非不斉反応に限定されていた（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】B. M. Trost, J. R. Granja, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1044-1046.

【非特許文献2】D. Nath, M. C. Skilbeck, I. Coldham, F. F. Fleming, Org. Lett. 2014, 16, 62-65.

50

【非特許文献 3】D. Morgans, Jr. G. B. Feigelson, J. Org. Chem. 1982, 47, 1131-1133

【発明の概要】

【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、 α -チオアセトニトリルを用いる光学活性な α -チオアセトニトリル類の簡便かつ高エナンチオ選択的合成法がない点である。

【0005】

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 -チオ- β -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。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、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存在下で α -チオ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 -チオ- β -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)。

【0007】

20

【化1】

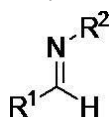


【0008】

前記イミン類は、次式(化2)で示される。

【0009】

【化2】



30

【0010】

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、ブロモ基、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。

【0011】

40

また、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、アルキルアルコール、フェノール、シリルアルコールなどの添加を行ってもよい。以下、種々の実施例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明者らは、イミンの窒素上にトルエンスルホニル基を導入し、 α -チオ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。

(第1実施形態)

次式(3)

50

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



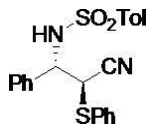
【 0 0 1 4 】

(実施例 1)

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

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



【 0 0 1 6 】

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) (0.8 mg, 0.00394 mmol) をテトラヒドロフラン 0.5 mL に溶解させ、-30 ℃ に冷却した。続いてフェニルチオアセトニトリル (15 mL, 0.116 mmol) とヘキサフルオロイソプロパノール (10 mL, 0.095 mmol)、(*N*-Toluenesulfonyl) i

10

20

【 0 0 1 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.59-7.50 (m, 4H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 7 H),
 , 5.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)
 ;
 HPLC (DAICEL CHIRALPAKID-3 $^\circ$, Hexane: *i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min , 225 nm) $t_R = 45.1$ min (minor syn-isomer), 95.5 min (major syn-isomer), 105.2 min (minor anti-isomer), 182.1 min (major anti-isomer).

30

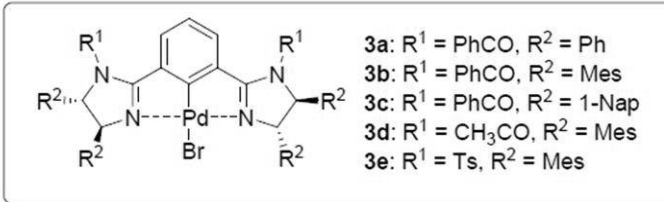
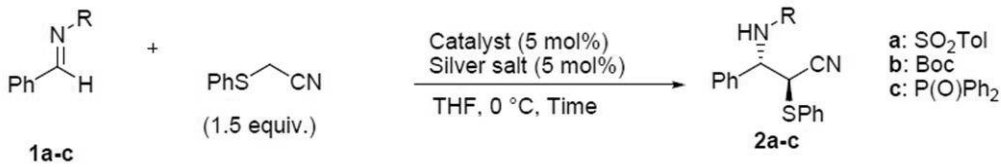
(実施例 2 - 1 0)

下記反応式 (化 5) で示すベンズアルデヒド由来の *N*-トルエンシルホニルイミンの代わりに窒素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

【 0 0 1 8 】

40

【化 5】



10

【 0 0 1 9 】

【表 1】

実施例	1	Catalyst	2	Time (h)	Yield (%)	Dr	Ee (%)
2	1a	3a	2a	24	94	42:58	85/80
3	1b	3a	2b	24	64	51:49	70/69
4	1c	3a	2c	24	-	-	-
5	1a	3b	2d	48	80	93:7	96/78
6	1a	3c	2e	48	53	54:46	80/81
7	1a	3d	2b	48	81	91:9	96/60
8	1a	3e	2b	48	64	88:12	90/59
9 ^[a]	1a	3b	2b	48	99	88:12	97/93
10 ^[a, b]	1a	3b	2b	48	95	91:9	99/89

20

[a] The reaction was carried out using Ag(acac) at -30 °C. [b] HFIP (1.2 equiv.) was added.

【 0 0 2 0 】

表 1 から、R としては、トルエンシ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、ヘキサフルオロイソプロパノールを添加することにより、立体選択性が向上する。

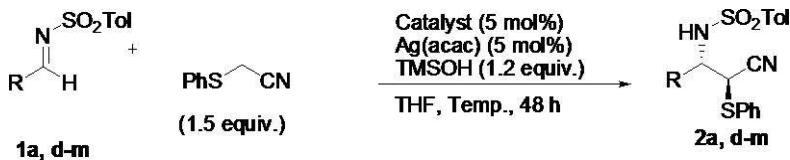
30

(実施例 11 - 2 0)

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。

【 0 0 2 1 】

【化 6】



40

【 0 0 2 2 】

【表 2】

実施例	1	R	2	Temp. (°C)	Yield (%)	Dr	Ee (anti/syn)(%)
1	1a	Ph	2a	-30	95	91: 9	99/89
1 1 [a]	1d	4-MeOC ₆ H ₄	2d	-30	93	91: 9	96/81
1 2 [a]	1e	3-MeOC ₆ H ₄	2e	-30	85	95: 5	99/94
1 3	1f	4-FC ₆ H ₄	2f	-30	93	92: 8	97/90
1 4	1g	4-ClC ₆ H ₄	2g	-30	99	88:12	96/89
1 5	1h	4-BrC ₆ H ₄	2h	-30	90	86:14	95/90
1 6	1i	1-naphthyl	2i	-10	30	92: 8	95/64
1 7	1j	2-naphthyl	2j	-10	35	92: 8	93/76
1 8	1k	2-furyl	2k	-30	50	70:30	96/84
1 9	1l	2-thienyl	2l	-30	96	74:26	98/98
2 0 [a]	1m	PhCH=CH	2m	-30	68	79:21	94/80

[a] Without HFIP.

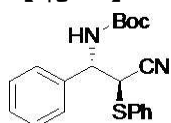
10

【0023】

以下、上記式で生成した化合物2b、2c~2mについて説明する。

【0024】

【化7】



20

(実施例3)

【0025】

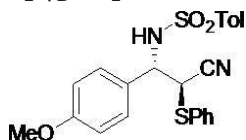
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65-7.53 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 8H), 5.40-5.27 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 1.46 (s, 9H);

HPLC (DAICEL CHIRALPAKID^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.1 min (minor major-diastereomer), 15.4 min (minor minor-diastereomer), 20.7 min (major major-diastereomer), 25.2 min (major minor-diastereomer).

【0026】

30

【化8】



(実施例10)

【0027】

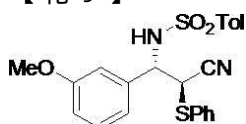
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59-7.26 (m, 7H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);

40

HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 79.6 min (minor syn-isomer), 152.9 min (major syn-isomer), 171.3 min (minor anti-isomer), 229.5 min (major anti-isomer).

【0028】

【化9】



50

(実施例 1 1)

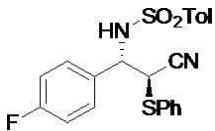
【 0 0 2 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.60-7.26 (m, 7H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.79-6.64 (m, 3H), 5.71(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);

HPLC (DAICEL CHIRALPAK IF-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 30.3 min (minor syn-isomer), 34.9 min (minor anti-isomer), 36.8 min (major anti-isomer), 64.0 min (major syn-isomer).

【 0 0 3 0 】

【 化 1 0 】



10

(実施例 1 2)

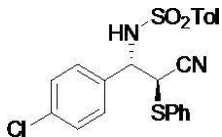
【 0 0 3 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 7H), 7.15-7.14 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 2.36 (s, 3H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 33.0 min (minor syn-isomer), 62.1 min (major syn-isomer), 76.2 min (minor anti-isomer), 96.0 min (major anti-isomer).

20

【 0 0 3 2 】

【 化 1 1 】



30

(実施例 1 3)

【 0 0 3 3 】

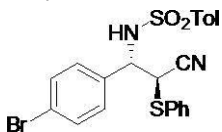
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.57-7.38 (m, 7H), 7.26-7.08 (m, 6H), 5.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H);

HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 30.0 min (minor syn-isomer), 54.5 min (major syn-isomer), 72.5 min (minor anti-isomer), 88.9 min (major anti-isomer).

40

【 0 0 3 4 】

【 化 1 2 】



(実施例 1 4)

【 0 0 3 5 】

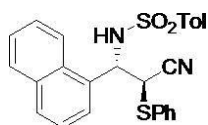
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.56-7.26 (m, 9H), 7.15-7.01 (m, 4H), 5.64 (d, $J = 8.$

50

1 Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H);
HPLC (DAICEL CHIRALPAKID-3^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 31.1 min (minor syn-isomer), 55.4 min (major syn-isomer), 77.3 min (minor anti-isomer), 88.1 min (major anti-isomer).

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】



10

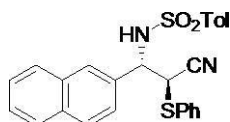
(実施例 1 5)

【 0 0 3 7 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.81-7.71 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 9H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.71-5.50 (m, 2H), 4.19 -4.03 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 39.1 min (minor syn-isomer), 53.1 min (major syn-isomer), 90.6 min (minor anti-isomer), 168.3 min (major anti-isomer).

【 0 0 3 8 】

【 化 1 4 】



20

(実施例 1 6)

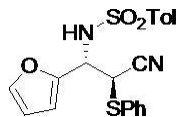
【 0 0 3 9 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.77-7.70 (m, 3H), 7.55-7.39 (m, 10H), 6.85(d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 2.18 (s, 3H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 66.0 min (minor syn-isomer), 79.6 min (major syn-isomer), 99.3 min (minor anti-isomer), 115.3 min (major anti-isomer).

30

【 0 0 4 0 】

【 化 1 5 】



(実施例 1 7)

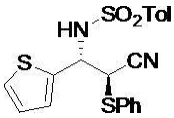
【 0 0 4 1 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.68-7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.42-7.21 (s, 2H), 6.22 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID^o, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 70.2 min (minor syn-isomer), 113.2 min (major syn-isomer), 172.2 min (minor anti-isomer), 222.9 min (major anti-isomer).

40

【 0 0 4 2 】

【化 1 6】



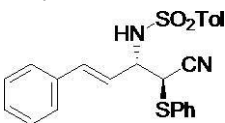
(実施例 1 8)

【0 0 4 3】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.68-7.65 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 6H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, major), 65.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, minor), 5.24-4.88 (m, 1H, major), 5.07-4.77 (m, 1H, minor), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, minor), 4.12 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, major), 2.38 (s, 3H); HPLC (DAICEL CHIRALP AK ID-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_R = 29.7$ min (minor syn-isomer), 46.9 min (major syn-isomer), 61.2 min (minor anti-isomer), 111.7 min (major anti-isomer).

【0 0 4 4】

【化 1 7】



(実施例 1 9)

【0 0 4 5】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.77-7.67 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 1H), 6.45-6.31 (m, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, minor), 5.11 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, major), 4.59-4.43 (m, 1H, minor), 4.26-4.03 (m, 2H, major), 4.00-3.87 (m, 1H, minor), 2.36 (s, 3H, major), 2.33 (s, 3H, minor); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_R = 16.7$ min (major syn-isomer), 18.5 min (minor syn-isomer), 21.0 min (minor anti-isomer), 33.6 min (major anti-isomer).

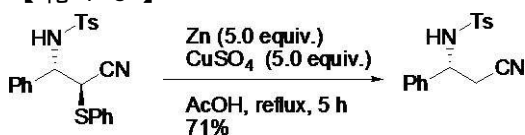
(実施例 2 0)

【0 0 4 6】

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 α -アミノニトリルが合成できる。
乾燥させた試験管に亜鉛 (13.1 mg, 0.04 mmol)、硫酸銅 (31.9 mg, 0.04 mmol) と α -チオ- α -アミノニトリル (16.3 mg, 0.02 mmol)、酢酸 0.4 mL を加え、5 時間加熱還流した。その後、ジエチルエーテルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (Hexane: AcOEt = 70:30) で精製し、目的生成物を 8.5 mg (71%) で得た。

【0 0 4 7】

【化 1 8】



【0 0 4 8】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 7H), 5.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H);

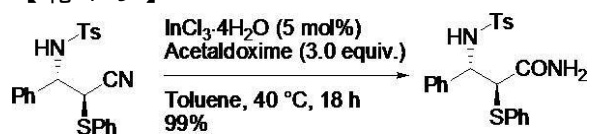
(実施例 2 1)

【 0 0 4 9 】

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 (S)-1-トシル-2-フェニル-3-アミノプロパノニトリルが合成できる。

【 0 0 5 0 】

【 化 1 9 】



【 0 0 5 1 】

乾燥させた試験管に (S)-1-トシル-2-フェニル-3-アミノプロパノニトリル (16.3 mg, 0.04 mmol)、アセトアルドキシム (7.2 ml, 0.12 mmol) と塩化インジウム4水和物 (0.59 mg, 0.002 mmol)、トルエン0.2 mLを加え、18時間40℃にて加熱した。その後、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 = 50:50) で精製し、目的生成物を17.0 mg (99%) で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.13-7.03 (m, 7H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (br, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 3.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H);

10

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 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

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC21 AC52 AC81 BA05 BA25 BA32 BA47 TA04 TB05
TC37
4H039 CA19 CA71 CF40
4H050 AA02 AC20 AC50 AC81 BA05 BA32 BA35 BA47