

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5232989号  
(P5232989)

(45) 発行日 平成25年7月10日(2013.7.10)

(24) 登録日 平成25年4月5日(2013.4.5)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C07D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 401/14	CSP
<b>B01J 31/22</b>	<b>(2006.01)</b>	B01J 31/22	Z
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00	300
C07C 69/757	(2006.01)	C07C 69/757	Z
C07C 67/307	(2006.01)	C07C 67/307	

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-195022 (P2006-195022)  
 (22) 出願日 平成18年7月18日(2006.7.18)  
 (65) 公開番号 特開2008-24596 (P2008-24596A)  
 (43) 公開日 平成20年2月7日(2008.2.7)  
 審査請求日 平成21年7月3日(2009.7.3)

(73) 特許権者 304027349  
 国立大学法人豊橋技術科学大学  
 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1  
 (72) 発明者 柴富 一孝  
 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1  
 国立大学法人 豊橋技術科学大学内

審査官 井上 明子

(56) 参考文献 特開2006-143627 (JP, A)  
 )  
 国際公開第2005/068478 (WO, A1)  
 特開2004-010555 (JP, A)  
 )

最終頁に続く

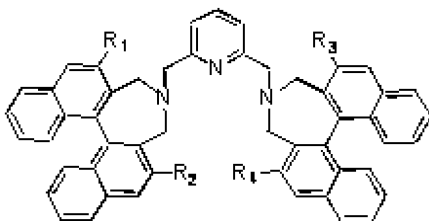
(54) 【発明の名称】 光学活性2, 6-ビスアミノメチルピリジン誘導体とその製造方法およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式(1)で示される光学活性アミン化合物。

化学式(1)

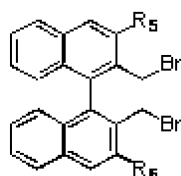


(化学式(1)中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、三置換シリル基から選ばれる保護基で保護されていてもよい水酸基、またはアリール基を表す)

【請求項2】

化学式(2)で示されるビスプロモメチルピナフチル化合物と2, 6-ビス(アミノメチル)ピリジンを塩基存在下で作用させ、請求項1に記載の化学式(1)で示される光学活性アミン化合物を製造する方法。

化学式(2)



(化学式(2)中, R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、三置換シリル基から選ばれる保護基で保護されていてもよい水酸基、またはアール基を表す)

【請求項3】

不斉触媒反応において、請求項1に記載の化学式(1)で表される光学活性アミン化合物に金属を配位してなる錯体の触媒としての使用。

10

【請求項4】

請求項3の使用における不斉触媒反応が ケトエステル化合物の不斉フッ素化反応である、請求項1に記載の化学式(1)で表される光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体に金属を配位してなる錯体の触媒としての使用。

【請求項5】

請求項1に記載の化学式(1)で表される光学活性アミン化合物に金属を配位してなる錯体であることを特徴とする不斉触媒反応において使用される触媒。

【請求項6】

請求項1に記載の化学式(1)で表される光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体に金属を配位してなる錯体を触媒として使用した不斉フッ素化反応により、ケトエステル化合物から光学活性 -フルオロ- -ケトエステルを製造することを特徴とする光学活性 -フルオロ- -ケトエステルの製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、農薬等の合成中間体として有用な光学活性化合物を与える不斉触媒反応およびその触媒である光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体、更にはその触媒の製造法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

有機金属錯体触媒を用いた各種の不斉合成反応の開発は、様々な光学活性化合物の選択的な合成法の研究として活発に行われている。かかる不斉合成反応において高い不斉収率を達成するためには、反応に使用する触媒を構成する配位子の分子設計が重要である。なかでも光学活性含窒素化合物はその窒素原子の金属への高い配位力から種々の不斉反応へ用いられてきた(非特許文献1参照)。近年、カルボニル化合物の不斉フッ素化反応への光学活性錯体触媒の適用が盛んに研究されてきており、柴田らが高い不斉収率の達成を報告している(非特許文献2参照)。

【0003】

40

【非特許文献1】Chem. Rev., 100, 2159-2231(2000)

【非特許文献2】Angew. Chem. Int. Ed., 44, 4204-4207(2005)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

これら不斉触媒には反応目的に応じた、多種多様性が要求されるところ、本発明者による光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体に関しては、合成例もその触媒反応についても報告例がなかった。これら不斉触媒には高選択性及び高反応活性のみならず、反応目的に応じた多種多様性が要求され、さらに比較的容易に合成可能であること、また化

50

学的に安定であること等が実用化に際して特に必要とされる。従来の研究においても種々の優れた触媒が開発されているが、近年の医農薬開発研究へのコンビナトリアルケミストリー導入にも関連して、基質適用範囲の更なる拡大が要求されており、新規な高活性不斉触媒の開発が強く求められている。

【課題を解決するための手段】

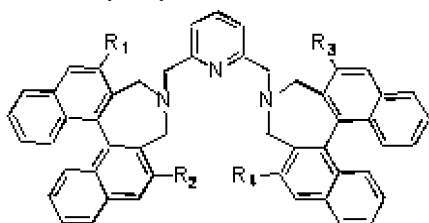
【0005】

本発明者は上記課題を解決すべく鋭意研究を進めた結果、光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体の金属錯体が不斉合成反応の触媒として有効にはたらくことを見だし、本発明を完成させたものである。本発明は以下の[1]～[4]に記載の事項により特定される。

【0006】

[1] 化学式(3)で示される光学活性アミン化合物。

化学式(3)

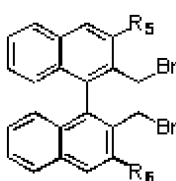


(化学式(3)中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、三置換シリル基から選ばれる保護基で保護されていてもよい水酸基、またはアリール基を表す)以下において、水素原子、上記の保護基で保護されていてもよい水酸基、またはアリール基のことを、「水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリール基」と記載する。

【0007】

[2] 化学式(4)で示されるビス(プロモメチル)ピナフチル化合物と2,6-ビス(アミノメチル)ピリジンを塩基存在下で作用させ、[1]に記載の化学式(3)で示される光学活性アミン化合物を製造する方法。

化学式(4)



(化学式(4)中、 $R_5$ 、 $R_6$ は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリール基を表す)

【0008】

[3] 不斉触媒反応において、[1]に記載の化学式(3)で表される光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体に金属を配位してなる錯体の触媒としての使用。

【0009】

[4] [3]の使用における不斉触媒反応がケトエステル化合物の不斉フッ素化反応である、[1]に記載の化学式(3)で表される光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体に金属を配位してなる錯体の触媒としての使用。

【発明の効果】

【0010】

化学式(5)で示される光学活性アミン化合物は、有機金属錯体触媒を用いた種々の不斉合成反応において、配位子として適用可能であり、例えばケトエステル化合物の不斉フッ素化反応に適用すると、高い不斉収率を達成することができる。

10

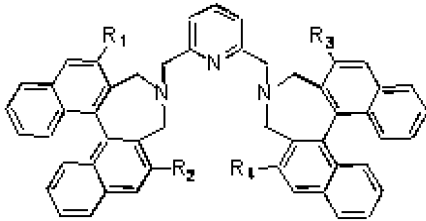
20

30

40

50

化学式 (5)

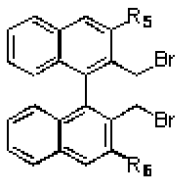


(化学式 (5) 中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリール基を表す)

【0011】

また該光学活性アミン化合物は、比較的汎用な化合物から、平易な反応工程により、容易に得ることができる不斉合成触媒としての意義を有する。すなわち、化学式 (2) で示されるビス(プロモメチル)ピナフチル化合物と 2, 6 - ビス(アミノメチル)ピリジンを塩基存在下で作用させることにより製造できる。

化学式 (6)



(化学式 (6) 中,  $R_5$ 、 $R_6$  は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリール基を表す)

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

上記化学式 (1)、(2) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  が表す保護されていてもよい水酸基における水酸基の保護基としては、例えばメチル基、メチルチオメチル基、2, 2, 2 - トリクロロエチル基、1 - (2 - クロロエトキシ) エチル基、メトキシメチル基、1 - エトキシエチル基、ベンジルオキシメチル基などの置換基を有していてもよいアルキル基；ベンジル基、p - メトキシベンジル基、p - ニトロベンジル基などの置換基を有していてもよいアラールキル基；アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t - ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；トリメチルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、t - ブチルジメチルシリル基などの三置換シリル基などが挙げられる。

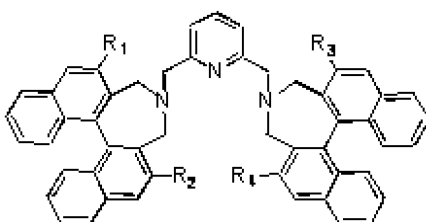
【0013】

また上記化学式 (5)、化学式 (6) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  が表すアリール基としては置換基を有してもよいフェニル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基などが挙げられる。

【0014】

例えば、化学式 (7) で表される光学活性アミン化合物は本発明に含まれる。

化学式 (7)



(化学式 (7) 中,  $R_1$ 、 $R_2$  は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリール基を表す)

【0015】

10

20

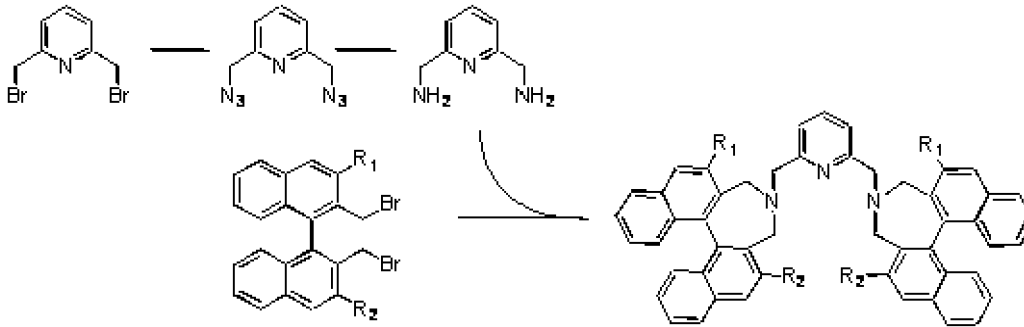
30

40

50

この本発明に含まれる上記化学式(7)で示される光学活性アミン化合物は、例えば、下記のスキームに従って製造することができる。

化学式(8)



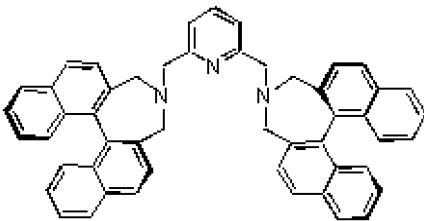
10

【0016】

また出発原料として(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ビナフチル(R=水素原子)を用いた場合、2,6-ビス(プロモメチル)ピリジンにアジ化ナトリウムを作用させジアジドとし、さらにパラジウム存在下で水素を作用させ2,6-ビス(アミノメチル)ピリジンとした後、(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ビナフチルを水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などの無機塩基もしくはトリエチルアミン、ピリジン、ルチジンなどのアミン類と共に作用させて化学式(9)に示す光学活性アミンを得ることができる。

20

化学式(9)

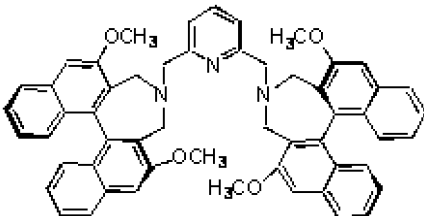


【0017】

さらに、上記において出発原料として(S)-3,3'-ジメトキシ-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ビナフチル(R=メトキシ基)を用いると化学式(10)に示す光学活性アミンを得ることができる。

30

化学式(10)

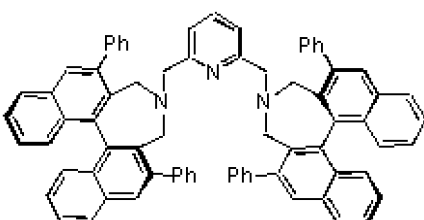


【0018】

また、出発原料として(S)-3,3'-ジフェニル-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ビナフチルを用いると、化学式(11)に示す光学活性アミンを得ることができる。

40

化学式(11)



50

(化学式(11)中, Phはフェニル基を表す)

【0019】

これらの光学活性アミン化合物の反応液からの単離・精製は、有機化合物の合成に際して一般に用いられる方法と同様の方法によって行うことができる。例えば、混合液を水にあげ、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素などの有機溶媒で抽出し、抽出液を濃縮して得られる粗生成物を必要に応じて再結晶、クロマトグラフィーなどで精製する。

【実施例】

【0020】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【0021】

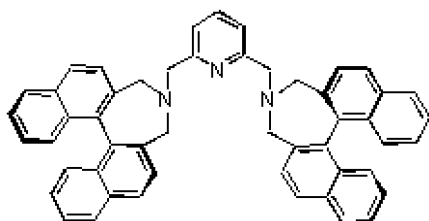
[実施例1]

[工程(a)]窒素雰囲気下、2,6-ビス(プロモメチル)ピリジン265mg(1mmol)をアセトン10mlに溶解させて、この溶液にアジ化ナトリウム195mg(3mmol)を加え、混合液を1時間加熱還流した。反応液を水50mlに注ぎ、ジエチルエーテル50mlで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し2,6-ビス(アジドメチル)ピリジン189mg(1mmol, 収率100%)を得た。得られた2,6-ビス(アジドメチル)ピリジン189mg(1mmol)をメタノール10mlに溶解させて、この溶液に5%パラジウム炭素10mgを加え、水素雰囲気下で6時間攪拌した。混合溶液をセライトでろ過して、ろ液を濃縮し2,6-ビス(アミノメチル)ピリジン137mg(1mmol, 収率100%)を得た。

【0022】

[工程(b)]上記工程(a)で得られた2,6-ビス(アミノメチル)ピリジン137mg(1mmol)と炭酸カリウム690mg(5mmol)をアセトニトリル10mlに懸濁させて、この溶液に(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ビナフチル968mg(2.2mmol)を加え、混合液を40℃に加熱し10時間攪拌した。反応液を水50mlに注ぎ、ジクロロメタン50mlで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/ジクロロメタン=1/10(容量比))で精製することで、下記の物性を有する化学式(12)に示す光学活性アミン430mg(0.62mmol, 収率62%)を得た。

化学式(12)



【0023】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = +226$  (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, TMS, ppm)

: 7.74 - 7.77 (m, 8H), 7.66 (d, J = 8.0, 2H),

7.48 - 7.51 (m, 8H), 7.36 (t, J = 8.0, 1H),

7.20 - 7.24 (m, 4H), 7.00 (m, 4H),

4.04 (d, J = 14.2, 2H), 3.80 (d, J = 14.2, 2H),

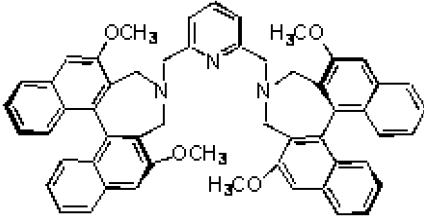
3.66 (d, J = 12.1, 4H), 3.35 (d, J = 12.1, 4H)

【0024】

[実施例2]

実施例 1 において、(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ピナフチル 968 mg (2.2 mmol) の代わりに、(S)-3,3'-ジメトキシ-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ピナフチル 1.1 g (2.2 mmol) を用いた以外は実施例 1 と同様の反応および単離操作を行うことにより、下記の物性を有する化学式 (13) に示す光学活性アミン 528 mg (0.65 mmol, 収率 65%) を得た。

化学式 (13)



10

【0025】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = +124$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, TMS, ppm),

: 7.66 - 7.74 (m, 10H), 7.43 (t, J = 7.6, 1H),

7.27 - 7.31 (m, 4H), 7.07 (s, 4H), 6.95 - 6.99 (m, 4H),

4.64 (d, J = 12.2, 4H), 4.21 (d, J = 14.8, 2H),

3.92 (d, J = 14.8, 2H), 3.42 (s, 12H),

3.15 (d, J = 12.2, 4H)

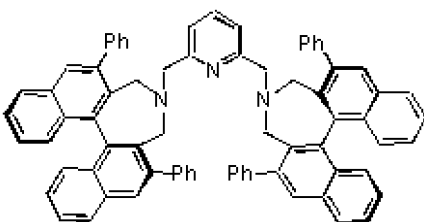
20

【0026】

[実施例 3]

実施例 1 において、(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ピナフチル 968 mg (2.2 mmol) の代わりに、(S)-3,3'-ジフェニル-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ピナフチル 1.3 g (2.2 mmol) を用いた以外は実施例 1 と同様の反応および単離操作を行うことにより、下記の物性を有する化学式 (14) に示す光学活性アミン 698 mg (0.7 mmol, 収率 70%) を得た。

化学式 (14)



(化学式 (14) 中、Ph はフェニル基を表す)

【0027】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = +194$  (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, TMS, ppm) : 7.87 (s, 4H)

, 7.77 (d, J = 8.2, 4H), 7.68 (d, J = 8.2, 4H),

7.49 (bs, 7H), 7.26 (t, J = 6.8, 4H),

7.02 - 7.16 (m, 18H), 6.81 (d, J = 7.6, 4H),

3.98 (d, J = 12.7, 4H), 3.42 (d, J = 13.7, 2H),

3.33 (d, J = 13.7, 2H), 3.26 (d, J = 12.7, 4H)

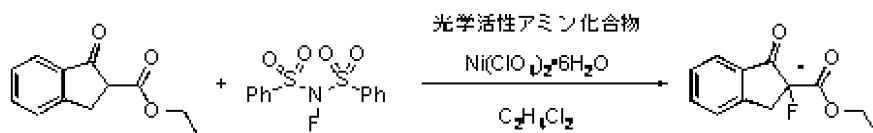
40

【0028】

次に下記化学式 (15) に従って、上記で得られた光学活性 2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体を用いて、2-エトキシカルボニル-1-インダノンの不斉フッ素化反応を行った。

化学式 (15)

50

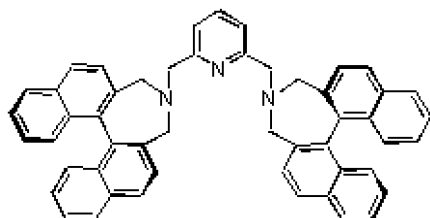


【 0 0 2 9 】

[ 実施例 4 ]

窒素雰囲気下、過塩素酸ニッケル(II) 6水和物 19 mg (0.05 mmol) および実施例 1 で得られた化学式(12)に示す光学活性アミン 69 mg (0.1 mmol) をジクロロエタン 5 ml に溶解させ、モレキュラーシーブス 4A 存在下、3 時間加熱還流した。次に混合液を -10℃ に冷却して 2-エトキシカルボニル-1-インダノン 204 mg (1 mmol) と N-フルオロベンゼンスルホンイミド 315 mg (1 mmol) を加えて、3 時間攪拌した。反応液を水 20 ml に注ぎ、ジクロロメタン 20 ml で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5 (容量比)) で精製することで、2-エトキシカルボニル-2-フルオロ-1-インダノン 211 mg (0.95 mmol, 収率 95%, 光学純度 76% e.e.) を得た。なお、得られた 2-エトキシカルボニル-2-フルオロ-1-インダノンの光学純度は、高速液体クロマトグラフィー分析(カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ)、展開溶媒: ヘキサン/イソプロパノール = 9/1) により決定した。

化学式(16)

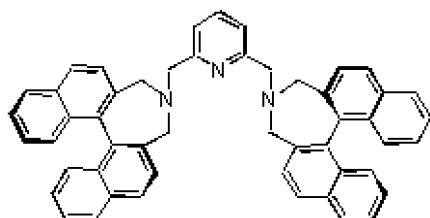


【 0 0 3 0 】

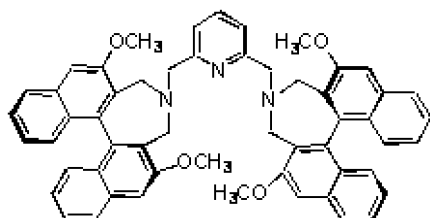
[ 実施例 5 ]

実施例 4 において、化学式(17)に示す光学活性アミン 69 mg (0.1 mmol) の代わりに、実施例 2 の方法で得られた化学式(18)に示す光学活性アミン 81 mg (0.1 mmol) を用い、2-エトキシカルボニル-1-インダノン 204 mg (1 mmol) と N-フルオロベンゼンスルホンイミド 315 mg (1 mmol) を加えた後、室温に昇温し 3 時間攪拌した以外は実施例 4 と同様の操作を行った。結果を表 1 に示す。

化学式(17)



化学式(18)



10

20

30

40

50

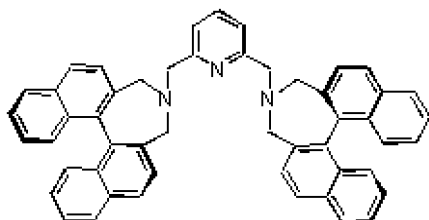


## 【 0 0 3 1 】

## [ 実施例 6 ]

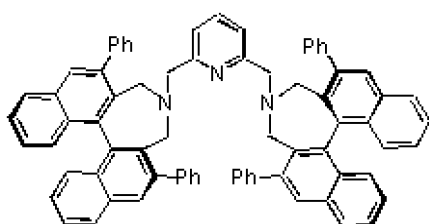
実施例 4 において、化学式 ( 1 9 ) に示す光学活性アミン 6 9 m g ( 0 . 1 m m o l ) の代わりに、実施例 3 の方法で得られた化学式 ( 2 0 ) に示す光学活性アミン 1 0 0 m g ( 0 . 1 m m o l ) を用い、2 - エトキシカルボニル - 1 - インダノン 2 0 4 m g ( 1 m m o l ) と N - フルオロベンゼンスルホンイミド 3 1 5 m g ( 1 m m o l ) を加えた後、室温に昇温し 3 時間攪拌した以外は実施例 4 と同様の操作を行った。結果を表 1 に示す。

化学式 ( 1 9 )



10

化学式 ( 2 0 )



20

## 【 0 0 3 2 】

## 【 表 1 】

実施例	光学活性アミン化合物	収率 (%)	光学純度 (%e. e.)
4		95	76
5		97	62
6		95	2

30

40

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 53/00 (2006.01) C 0 7 B 53/00 B

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
B 0 1 J 3 1 / 2 2  
C 0 7 C 6 7 / 3 0 7  
C 0 7 C 6 9 / 7 5 7  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )