

(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2008-24596

(P2008-24596A)

(43) 公開日 平成20年2月7日(2008.2.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
B O 1 J 31/22 (2006.01)	B O 1 J 31/22 Z	4 G 1 6 9
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 O O	4 H O 0 6
C O 7 C 69/757 (2006.01)	C O 7 C 69/757 Z	4 H O 3 9
C O 7 C 67/307 (2006.01)	C O 7 C 67/307	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 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)

(71) 出願人 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 一幸

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

F ターム (参考) 4C063 AA03 BB03 CC19 DD12 EE10
 4G169 AA02 AA06 AA08 BA27A BA27B
 BC68B BE13A BE13B BE36A BE36B
 BE38A BE38B CB57
 4H006 AA02 AC30 AC81 BA21 BA47
 BA81 BJ10 BM20 BM71 BR70
 4H039 CA50 CD00 CD10

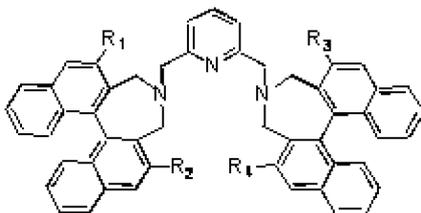
(54) 【発明の名称】 光学活性2, 6-ビスアミノメチルピリジン誘導体とその製造方法およびその使用

(57) 【要約】

【課題】有機金属錯体触媒を用いた種々の不斉合成反応，例えば ケトエステル化合物の不斉フッ素化反応などにおいて，高い不斉収率を達成可能な配位子として有用な光学活性アミン化合物の提供。

【解決手段】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，R₁、R₂、R₃、R₄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)

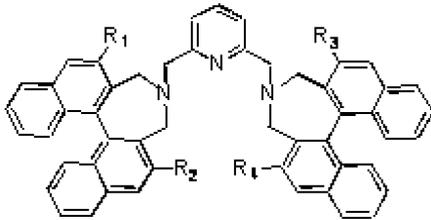
【選択図】なし

【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)

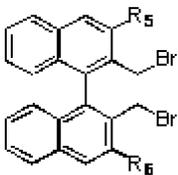


(化学式(1)中, R₁、R₂、R₃、R₄は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアシル基を表す)

【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)ピリジンと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, R₅、R₆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シル基を表す)

【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。

【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。

【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。

【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】

【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

10

20

30

40

50

(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どころ、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。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

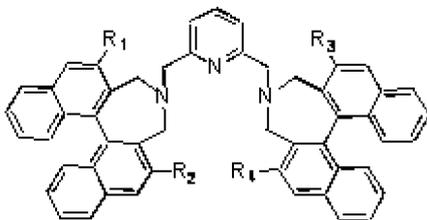
本発明者は上記課題を解決すべく鋭意研究を進めた結果、光学活性2,6-ビスアミノメチルピリジン誘導体の金属錯体が不斉合成反応の触媒として有効にはたらくことを見だし、本発明を完成させたものである。本発明は以下の[1]~[4]に記載の事項により特定される。

【0006】

[1] 化学式(3)で示される光学活性アミン化合物。

20

化学式(3)



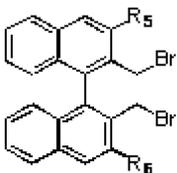
(化学式(3)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は水素原子または保護されていてもよい水酸基、アリール基を表す)

【0007】

30

[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)

40

【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。

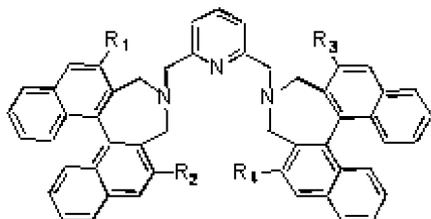
【発明の効果】

【0010】

50

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。

化学式(5)

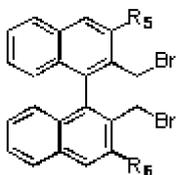


(化学式(5)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は水素原子または保護されていてもよい水酸基もしくはアリアル基を表す)

【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アル基を表す)

【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。

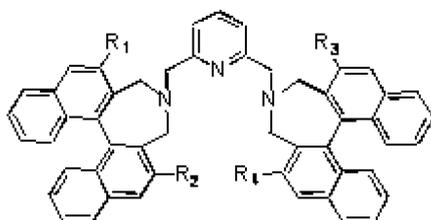
【0013】

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 が表すアリア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)



10

20

30

40

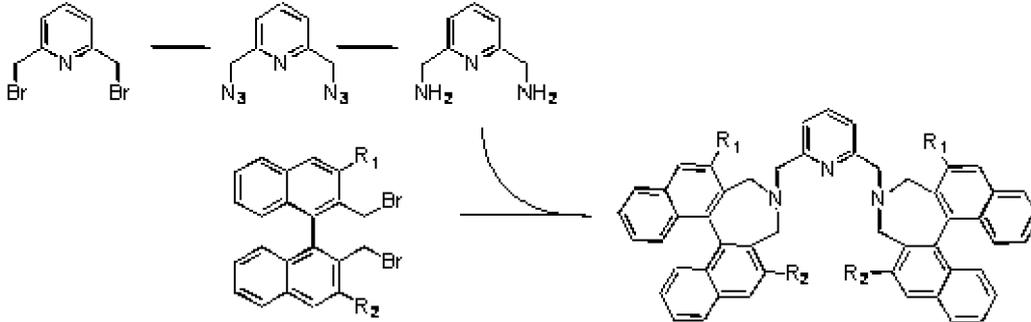
50

(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アル基を表す)

【0015】

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)



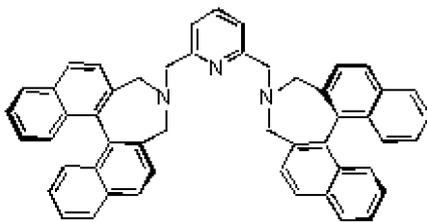
10

【0016】

また出発原料として(S)-2,2'-(ビスプロモメチル)-1,1'-ピナフチル(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'-ピ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)

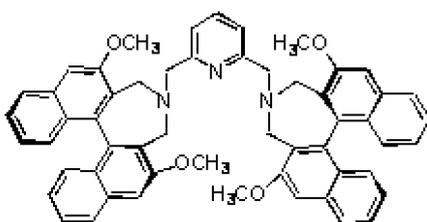


30

【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'-ピナフチル(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。

化学式(10)

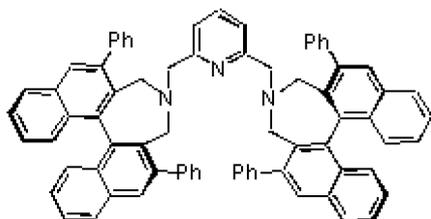


40

【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'-ピ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。

化学式(11)



(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。

10

【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。

20

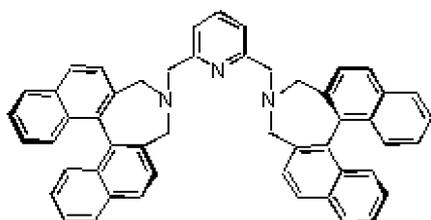
【0022】

[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。

30

化学式(12)

40



【0023】

比旋光度: $[\alpha]_D^{27} = +226$ (c 0.45, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, C_6D_6 , TMS, ppm)

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

50

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)

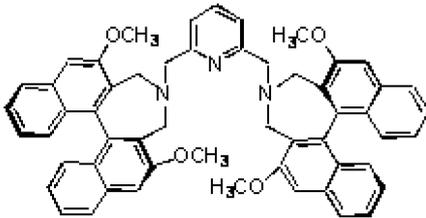
【0024】

[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'-ビナフチル968mg(2.2mmol)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'-ビナフチル1.1g(2.2mmol)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528mg(0.65mmol, 収率65%)を得た。

10

化学式(13)



【0025】

比旋光度: []_D²⁷ = +124 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, C₆D₆, 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)

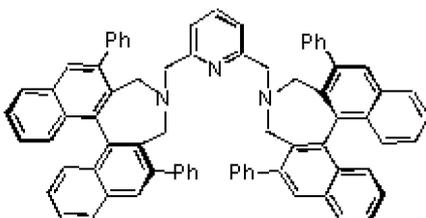
【0026】

[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'-ビナフチル968mg(2.2mmol)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'-ビナフチル1.3g(2.2mmol)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698mg(0.7mmol, 収率70%)を得た。

30

化学式(14)



(化学式(14)中、Phはフェニル基を表す)

【0027】

比旋光度: []_D²⁷ = +194 (c 1.08, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, C₆D₆, 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),

50

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

【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)



10

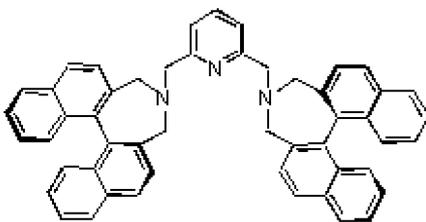
【0029】

[実施例4]

窒素雰囲気下、過塩素酸ニッケル(II)6水和物19mg(0.05mmol)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69mg(0.1mmol)をジクロロエタン5ml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204mg(1mmol)とN-フルオロベンゼンスルホンイミド315mg(1mmol)を加えて、3時間攪拌した。反応液を水20mlに注ぎ、ジクロロメタン20ml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211mg(0.95mmol, 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。

20

化学式(16)



30

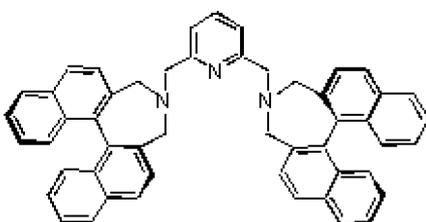
【0030】

[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69mg(0.1mmol)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81mg(0.1mmol)を用い、2-エトキシカルボニル-1-インダノン204mg(1mmol)とN-フルオロベンゼンスルホンイミド315mg(1mmol)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。

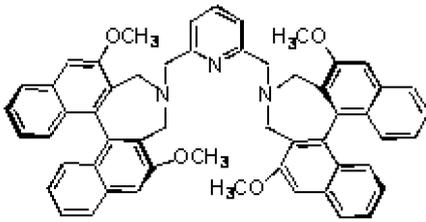
40

化学式(17)



化学式(18)

50

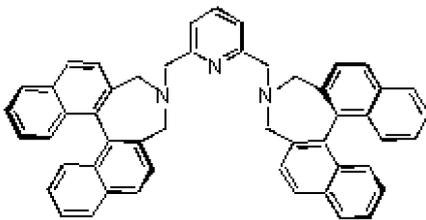


【 0 0 3 1 】

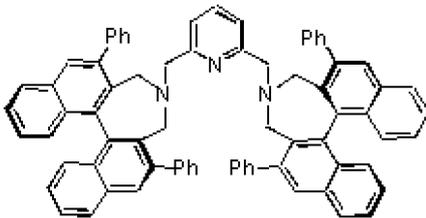
[実施例 6]

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)

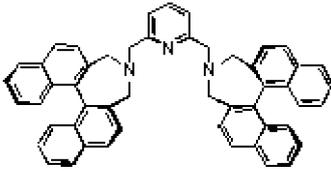
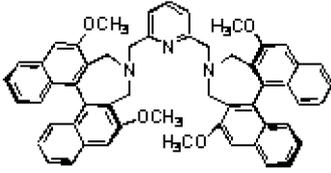
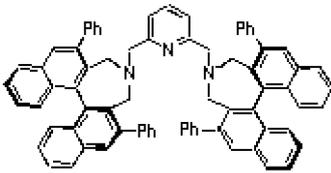


化学式 (2 0)



【 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

10

20

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	