

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4756608号
(P4756608)

(45) 発行日 平成23年8月24日(2011.8.24)

(24) 登録日 平成23年6月10日(2011.6.10)

(51) Int. Cl.		F I			
C O 7 F	9/40	(2006.01)	C O 7 F	9/40	D
C O 7 F	9/572	(2006.01)	C O 7 F	9/572	A
B O 1 J	31/22	(2006.01)	B O 1 J	31/22	X
C O 7 B	61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00	3 0 0

請求項の数 6 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2008-60123 (P2008-60123)	(73) 特許権者	503360115
(22) 出願日	平成20年3月10日 (2008.3.10)		独立行政法人科学技術振興機構
(65) 公開番号	特開2009-215214 (P2009-215214A)		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(43) 公開日	平成21年9月24日 (2009.9.24)	(74) 代理人	100079005
審査請求日	平成21年2月26日 (2009.2.26)		弁理士 宇高 克己
		(72) 発明者	小林 修
			東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	山下 恭弘
			東京都文京区弥生1-3-9
		審査官	関 美祝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α-アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

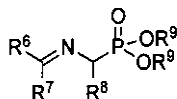
【請求項1】

- アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

下記一般式 [I] で表されるイミノホスホネートと、下記一般式 [I I] で表される電子不足オレフィンとを、アルカリ土類金属塩 MX_2 (但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオンである。) から構成される触媒の存在下で、反応させる

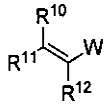
ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

一般式 [I]



(但し、 R^6 は炭化水素基、 R^7 は水素原子または炭化水素基、 R^8 は水素原子または炭化水素基、 R^9 は炭化水素基である。全ての R^9 は同一でも異なっていても良い。)

一般式 [I I]



(但し、Wは電子求引性基、 R^{10} 、 R^{11} は水素原子あるいは炭化水素基、 R^{12} は水素原子、炭化水素基または電子求引性基である。)

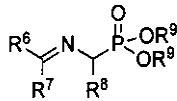
【請求項2】

下記一般式 [I I I] で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

下記一般式 [I] で表されるイミノホスホネートと、下記一般式 [I I] で表される電子不足オレフィンとを、アルカリ土類金属塩 MX_2 (但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオンである。) から構成される触媒の存在下で、反応させる

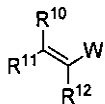
ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

一般式 [I]



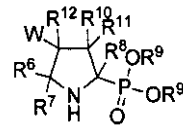
(但し、 R^6 は炭化水素基、 R^7 は水素原子、 R^8 は水素原子または炭化水素基、 R^9 は炭化水素基である。全ての R^9 は同一でも異なっていても良い。)

一般式 [I I]



(但し、Wは電子求引性基、 R^{10} 、 R^{11} は水素原子あるいは炭化水素基、 R^{12} は水素原子、炭化水素基または電子求引性基である。)

一般式 [I I I]



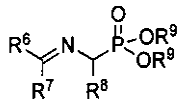
【請求項3】

下記一般式 [I V] で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

下記一般式 [I] で表されるイミノホスホネートと、下記一般式 [I I] で表される電子不足オレフィンとを、アルカリ土類金属塩 MX_2 (但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオンである。) から構成される触媒の存在下で、反応させる

ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

一般式 [I]



(但し、 R^6 は炭化水素基、 R^7 は炭化水素基、 R^8 は水素原子または炭化水素基、 R^9 は炭化水素基である。全ての R^9 は同一でも異なっていても良い。)

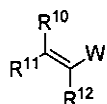
一般式 [I I]

10

20

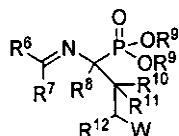
30

40



(但し、Wは電子求引性基、 R^{10} 、 R^{11} は水素原子あるいは炭化水素基、 R^{12} は水素原子、炭化水素基または電子求引性基である。)

一般式 [I V]



10

【請求項 4】

前記触媒は、アルカリ土類金属塩 MX_2 (但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオンである。) および配位子から構成される触媒である

ことを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 3 いずれかの - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

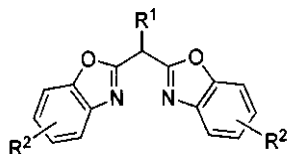
【請求項 5】

前記配位子が下記一般式 [V] で表される化合物である

ことを特徴とする請求項 4 の - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

20

一般式 [V]



(但し、 R^1 は水素原子あるいは炭化水素基、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基またはアルコキシ基である。)

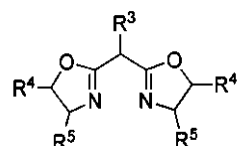
【請求項 6】

前記配位子が下記一般式 [V I] で表される化合物である

ことを特徴とする請求項 4 の - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法。

30

一般式 [V I]



(但し、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子または炭化水素基である。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

- アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法が提案されている。

【非特許文献 1】Jaszay, Z. M.; Nemeth, G.; Pham, T. S.; Petnehazy, I.; Grun, A.; Toke, L. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 3837-3840.

【非特許文献 2】Kim, D. Y.; Suh, K. H.; Huh, S. C.; Lee, K. Synth. Commun. 2001, 31, 3315.

【非特許文献 3】Dondas, H. A.; Durust, Y.; Grigg, R.; Slater, M. J.; Sarker, M.

50

A. B. Tetrahedron 2005, 61, 10667.

【非特許文献 4】 Dehnel, A.; Kanabus-Kaminska, J. M.; Lavielle, G. Can. J. Chem. 1988, 66, 310.

【非特許文献 5】 Dehnel, A.; Lavielle, G. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1315.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

さて、これまでの提案になるものでは、塩基を化学量論量以上用いる必要があった。又、これ等の反応系では、しばしば、1, 4 - 付加反応と [3 + 2] 付加環化反応とが同時に起こってしまい、選択性が十分とは言えない。

10

【0004】

従って、本発明が解決しようとする課題は、触媒量の塩基を用いて 1, 4 - 付加反応と [3 + 2] 付加環化反応との選択性が高い生成物を得ることが出来る - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

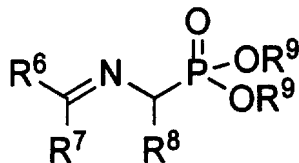
前記の課題は、 - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

下記一般式 [I] で表されるイミノホスホネートと、下記一般式 [II] で表される電子不足オレフィンとを反応させる

ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法によって解決される。

20

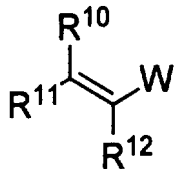
一般式 [I]



(但し、R⁶ は炭化水素基、R⁷ は水素原子または炭化水素基、R⁸ は水素原子または炭化水素基、R⁹ は炭化水素基である。全ての R⁹ は同一でも異なっても良い。)

30

一般式 [II]



(但し、W は電子求引性基、R¹⁰, R¹¹ は水素原子あるいは炭化水素基、R¹² は水素原子、炭化水素基または電子求引性基である。)

40

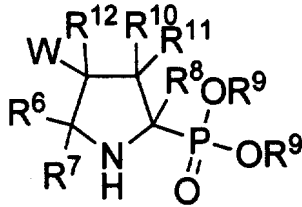
【0006】

特に、下記一般式 [III] で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

上記一般式 [I] で表されるイミノホスホネート (一般式 [I] における R⁷ は水素原子) と、上記一般式 [II] で表される電子不足オレフィンとを反応させる

ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法によって解決される。

一般式 [III]



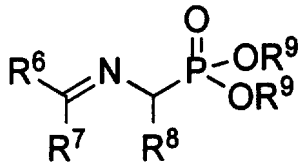
【 0 0 0 7 】

又は、下記一般式 [I V] で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、

上記一般式 [I] で表されるイミノホスホネート（一般式 [I] における R⁷ は置換基を有していても良い炭化水素基）と、上記一般式 [I I] で表される電子不足オレフィンとを反応させる

ことを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法によって解決される。

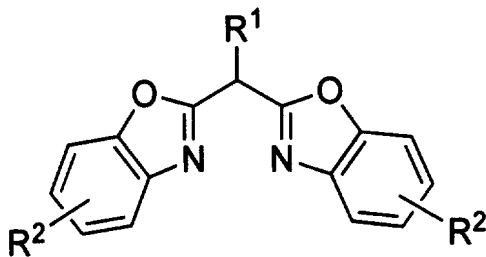
一般式 [I V]



【 0 0 0 8 】

又、上記 - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、アルカリ土類金属塩 M X₂（但し、M は C a , B a , S r の群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、X は陰イオンである。）から構成される触媒が用いられることを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法によって解決される。又、上記 - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法であって、アルカリ土類金属塩 M X₂（但し、M は C a , B a , S r の群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、X は陰イオンである。）および配位子から構成される触媒が用いられることを特徴とする - アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法によって解決される。尚、配位子は、例えば下記一般式 [V] 或いは [V I] で表される化合物である。

一般式 [V]



（但し、R¹ は水素原子あるいは炭化水素基、R² は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基またはアルコキシ基である。）

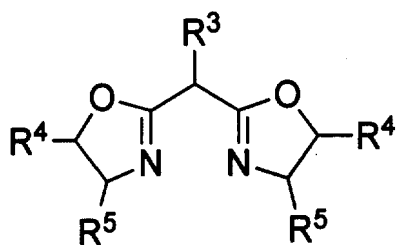
一般式 [V I]

10

20

30

40



(但し、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子または炭化水素基である。)

【発明の効果】

10

【0009】

本発明によれば、触媒量の塩基を用いて高選択的に生成物を得ることが出来る。すなわち、 α -アミノホスホン酸エステルから誘導されるSchiff塩基の、 α -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応や[3+2]付加環化反応は、グルタミン酸やプロリンのホスホン酸アナログを容易に合成できる有用な反応である。従って、グルタミン酸のホスホン酸アナログやプロリンのホスホン酸アナログを効率的に合成できる。

【0010】

尚、本発明の反応に際しては、例えばアルカリ土類金属アルコキシドが触媒として有効に機能する。中でも、バリウムアルコキシドが用いられた場合には高活性を示し、ビスオキサゾリン配位子存在下で、アミノ基上の置換基の選択によって、1,4-付加体と[3+2]付加環化体を、各々、高収率・高選択的に得ることが出来た。

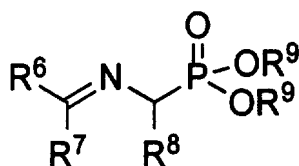
20

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

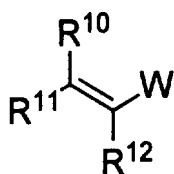
本発明は、 α -アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法である。そして、下記一般式[I]で表されるイミノホスホネートと下記一般式[II]で表される電子不足オレフィンとを反応させる工程を具備する。

一般式[I]



30

一般式[II]



40

尚、上記一般式において、 R^6 は炭化水素基である。この炭化水素基は、置換基(例えば、ハロゲンやアルコキシ基)を有していても良い炭化水素基(好ましくは、芳香族炭化水素基。更には、炭素数が6~10の芳香族炭化水素基。中でも、フェニル基。)である。 R^7 は水素原子または炭化水素基である。この炭化水素基は、置換基を有していても良い炭化水素基(好ましくは、炭素数が1~10の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基。)である。 R^8 は、水素原子または炭化水素基(好ましくは、炭素数が1~8の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基。)である。 R^9 は、炭化水素基(好ましくは、炭素数が1~8の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基。)である。Wは、電子

50

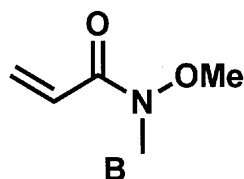
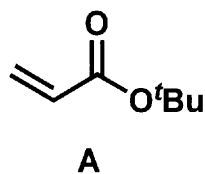
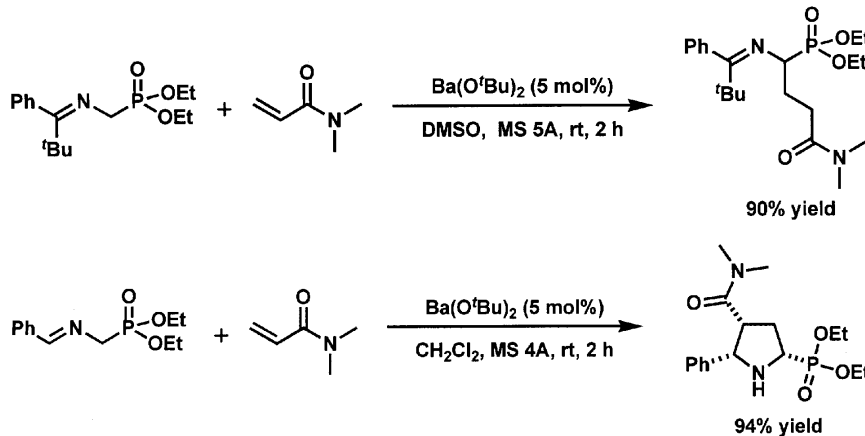
求引性基である。例えば、アミド基、アルコキシカルボニル基、アシル基、シアノ基、スルホニル基、或いはCONR(OR)基(Rは炭素数が1~10の飽和炭化水素基)等の電子求引性基である。R¹⁰, R¹¹は、水素原子または炭化水素基である。この炭化水素基は、好ましくは、炭素数が1~10の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基である。R¹²は、水素原子、炭化水素基、又は電子求引性基である。この炭化水素基は、好ましくは、炭素数が1~10の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基である。電子求引性基は、好ましくは、アミド基、アルコキシカルボニル基、アシル基、シアノ基、スルホニル基、或いはCONR(OR)基(Rは炭素数が1~10の飽和炭化水素基)である。

【0012】

上記において、R⁷が水素原子の場合には、[3+2]付加環化反応が優先的に起こり、上記一般式[III]で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体が得られる。そして、R⁷が炭化水素基の場合には、1,4-付加反応が優先的に起こり、上記一般式[IV]で表される - アミノホスホン酸エステル誘導体が得られる。

【0013】

本発明の反応には好ましくは触媒が用いられる。この触媒は、好ましくはアルカリ土類金属塩MX₂(但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオン(例えば、ハロゲンイオンやアルコキシドイオン)である。中でも、バリウムアルコキシド。)で構成される。尚、反応性が高い基質の場合には、この触媒には、上記一般式[V]或いは[VI]で表される化合物の如きの配位子は無くても良い。



しかしながら、反応性が低い基質(例えば、上記の[A], [B]の如きの化合物)の場合には、上記一般式[V]或いは[VI]で表される化合物の如きの配位子が用いられると好ましい。すなわち、反応性が低い基質の場合には、用いられる触媒は、好ましくは、アルカリ土類金属塩MX₂(但し、MはCa, Ba, Srの群の中から選ばれるアルカリ土類金属であり、Xは陰イオン(例えば、ハロゲンイオンやアルコキシドイオン)であ

10

20

30

40

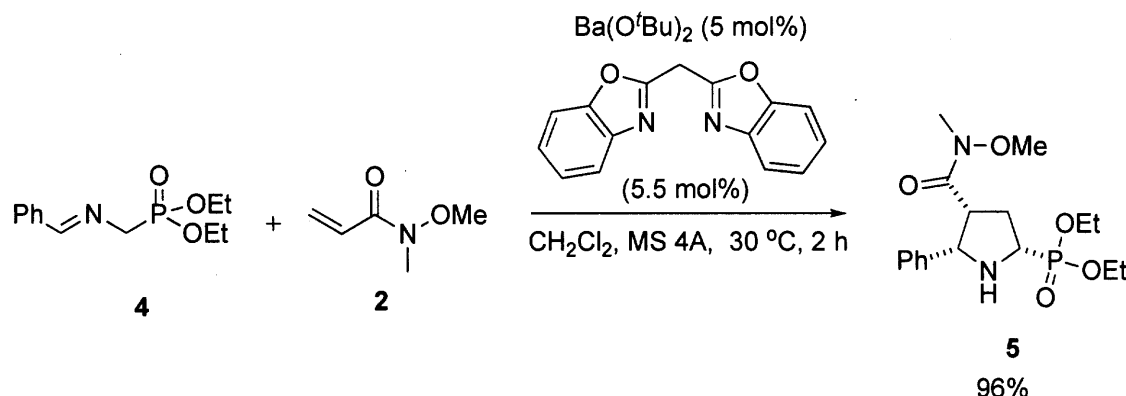
50

る。中でも、バリウムアルコキシド。)および配位子から構成される。上記配位子は、例えば上記一般式 [V] 或いは [V I] で表される化合物である。そして、このような触媒が用いられた場合、反応性 (B、1, 4 - 付加) や選択性 (A、[3 + 2] 付加環化) が向上する。

【 0 0 1 4 】

以下、更に詳しく説明する。

[[3 + 2] 付加環化反応]



10

減圧下で加熱乾燥した反応容器をアルゴン置換し、この反応容器をグローブボックス中に持ち込み、そしてBa(O^tBu)₂ (0.015mmol), bis(2-benzoxazolyl)methane (0.0165mmol) 及びMS 4A (100 mg)を秤量して中に入れた。グローブボックスから取り出した反応容器に、塩化メチレン(0.5mL)を加え、30 で2時間攪拌した。2時間の攪拌後、*N*-アミノホスホン酸エステルから誘導されるSchiff塩基(0.45 mmol)の塩化メチレン溶液(0.5mL)と、*N*-不飽和カルボニル化合物(0.30 mmol)の塩化メチレン溶液(0.5mL)とを順次加えた。そして、このままの温度で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液(10mL)を加え、反応を停止させた。

20

ここに、塩化メチレン(10mL)を加え分液し、塩化メチレン(20mL)で三回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥した。このようにして得られた粗生成物を濾過、減圧濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(Hexane:Acetone = 1:2)にて精製し、目的物を得た。

30

この目的物 (5) の特徴は下記に示す通りのものであり、上記反応式で示された構造式のものであった。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.11(m, 5H), 4.54(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.25-4.15 (m, 4H), 3.63-3.54(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.47-3.41(m, 1H), 2.65-2.52(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.32(br s, 1H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.32(t, 6H, J=9.2 Hz).

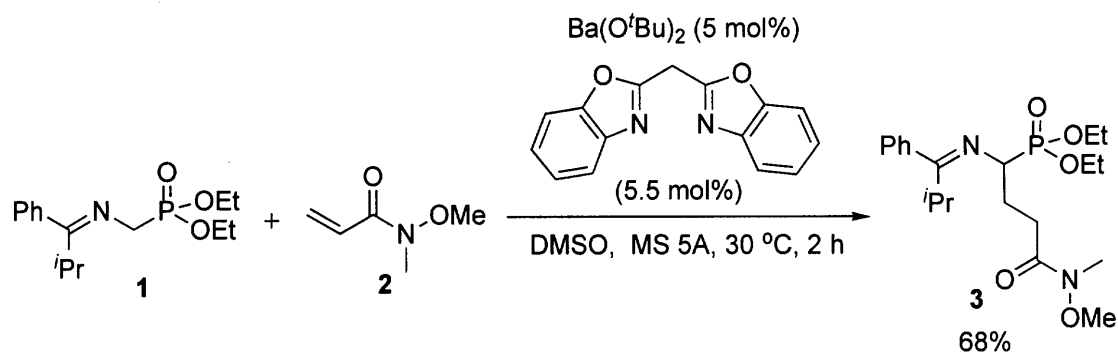
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.3, 140.6, 127.9, 127.8, 127.5, 127.1, 65.0 (d, J_{PC} = 17.2 Hz), 62.7 (dd, J_{PC} = 27.8 Hz, J_{PC} = 6.7 Hz), 61.3, 55.7, 54.1, 46.8 (d, J_{PC} = 14.4 Hz), 32.2, 30.1, 16.73, 16.68.

³¹P-NMR(161.8 MHz, CDCl₃): 26.6.

【 0 0 1 5 】

[1, 4 - 付加反応]

40



10

減圧下で加熱乾燥した反応容器をアルゴン置換し、この反応容器をグローブボックス中に持ち込み、そしてBa(O^tBu)₂ (0.015mmol), bis(2-benzoxazolyl)methane (0.0165mmol) 及びMS 5A (100 mg)を秤量して中に入れた。グローブボックスから取り出した反応容器に、ジメチルスルホキシド(0.5mL)を加え、30 で2時間撹拌した。2時間の撹拌後、

- アミノホスホン酸エステルから誘導されるSchiff塩基(0.45 mmol)のジメチルスルホキシド溶液(0.5mL)と、
- 不飽和カルボニル化合物(0.30 mmol)のジメチルスルホキシド溶液(0.5mL)を順次加えた。そして、このままの温度で2時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム溶液(10mL)を加え、反応を停止させた。

ここに、塩化メチレン(10mL)を加えて分液し、塩化メチレン(20mL)で三回抽出した。水(100mL)を加えて洗浄し、有機層に無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)を加え、乾燥した。この

ようにして得られた粗生成物を濾過、減圧濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(Hexane:Acetone = 1:2)にて精製し、目的物を得た。

20

この目的物(3)の特徴は下記に示す通りのものであり、上記反応式で示された構造式のものであった。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32-7.24(m, 3H), 7.08(d, 2H, J=6.4 Hz), 4.15-3.99 (m, 4H,), 3.66-3.57(m, 1H,), 3.60(s, 3H), 3.09(s, 3H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.36-2.01(m, 4H), 1.29-1.21(m, 6H), 1.07-1.01(q, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 180.1, 180.0, 137.3, 128.3, 128.2, 127.1, 62.4 (d, J_{PC} = 40.3 Hz), 61.2, 59.8 (d, J_{PC} = 159 Hz), 39.6, 32.3, 28.9, 25.9, 20.29, 20.27, 20.0, 16.6, 16.5.

30

³¹P-NMR(161.8 MHz, CDCl₃): 25.0.

代理人 宇高克己

フロントページの続き

- (56)参考文献 Zsuzsa M. Jaszay et al. , Catalytic enantioselective Michael addition in the synthesis of α -aminophosphonates , Tetrahedron: Asymmetry , 2005年 , Vol.16, No.23 , p.3837-3840
- Dae Young Kim et al. , Michael addition of N-(diphenylmethylene)-aminomethylphosphonate to acrylates using phase transfer catalysis conditions: synthesis of 1-(N-diphenylmethylene)amino-3-(alkoxycarbonyl)-propylphosphonates , Synthetic Communications , 2001年 , Vol.31, No.21 , p.3315-3322
- H. Ali Dondas et al. , X=Y=ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 62: 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of metallo-azomethine ylides derived from α -iminophosphonates , Tetrahedron , 2005年 , Vol.61, No.45 , p.10667-10682
- Andre Dehnel et al. , α -Aminophosphonates. III. 1,3-Anionic cycloaddition of α , β -unsaturated esters: Preparation and transformation of 1-pyrrolines , Canadian Journal of Chemistry , 1988年 , Vol.66, No.2 , p.310-318
- Andre Dehnel et al. , Lithio-anions derived from 2-aza allylphosphonates. Regio- and stereospecific synthesis of novel 1-pyrrolines , Tetrahedron Letters , 1980年 , Vol.21, No.14 , p.1315-1318

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 F 9 / 4 0
C 07 F 9 / 5 7 2
C 07 B 6 1 / 0 0
C A S R E A C T (S T N)
J S T P l u s (J D r e a m I I)
J M E D P l u s (J D r e a m I I)
J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)