

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5862949号
(P5862949)

(45) 発行日 平成28年2月16日(2016.2.16)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int. Cl.		F I			
B O 1 J	31/22	(2006.01)	B O 1 J	31/22	Z
C O 7 F	9/58	(2006.01)	C O 7 F	9/58	Z
C O 7 D	453/02	(2006.01)	C O 7 D	453/02	
C O 7 B	61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00	3 0 0

請求項の数 8 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2012-30435 (P2012-30435)	(73) 特許権者	304021277
(22) 出願日	平成24年2月15日 (2012.2.15)		国立大学法人 名古屋工業大学
(65) 公開番号	特開2013-166114 (P2013-166114A)		愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番
(43) 公開日	平成25年8月29日 (2013.8.29)	(72) 発明者	中村 修一
審査請求日	平成26年12月18日 (2014.12.18)		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	柴田 哲男
			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	林 真志
			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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 9-エピアミノピコリンアミド触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式(1)

【化1】



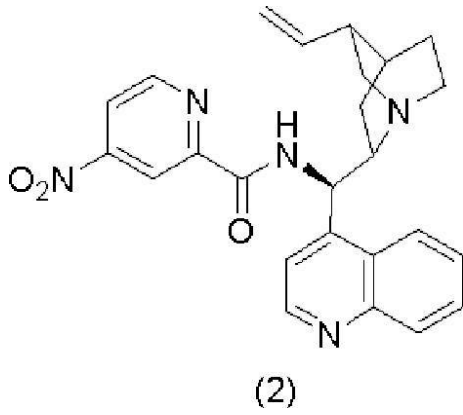
(1)

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項2】

次式(2)

【化 2】



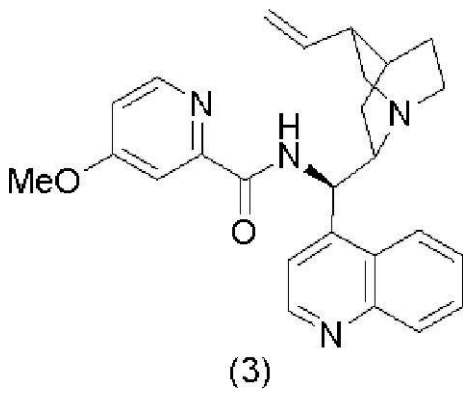
10

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 3】

次式 (3)

【化 3】



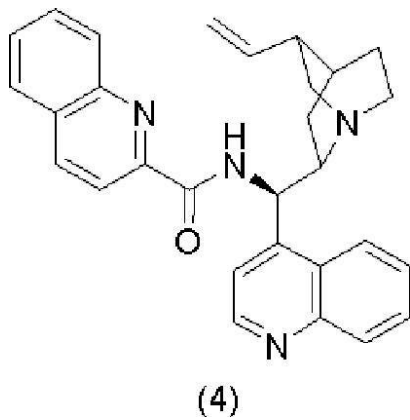
20

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 4】

次式 (4)

【化 4】



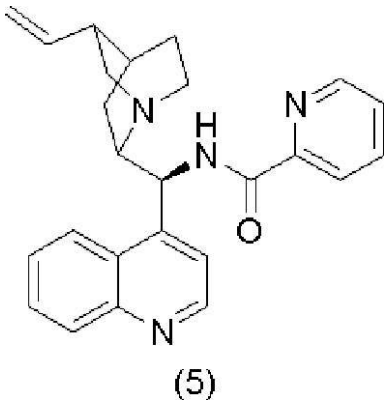
40

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 5】

次式 (5)

【化 5】



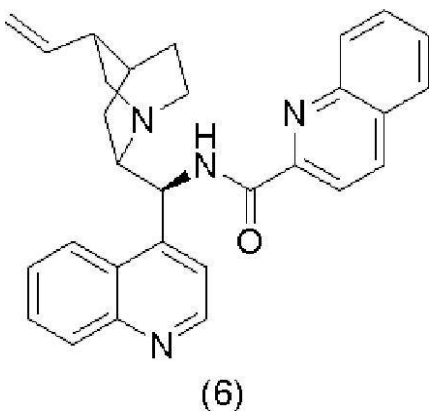
10

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 6】

次式 (6)

【化 6】



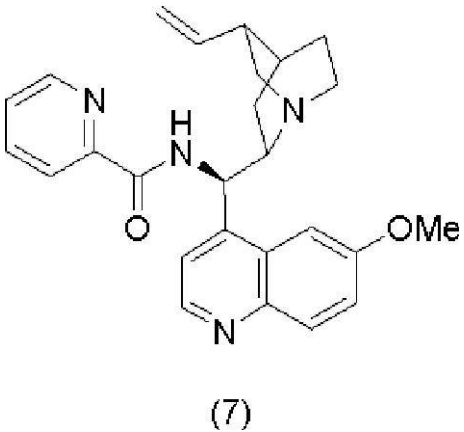
20

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 7】

次式 (7)

【化 7】



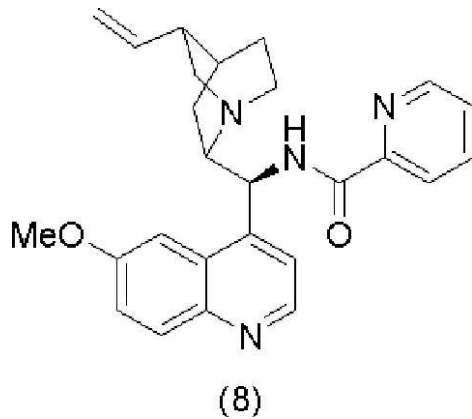
40

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【請求項 8】

次式 (8)

【化 8】



10

で示される 9 - エピアミノピコリンアミド触媒。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘテロアレーンカルボニル化キナアルカロイド触媒に関するものである。

【背景技術】

【0002】

20

光学活性な α -アミノホスホン酸または α -アミノホスフィン誘導体は、医農薬品合成の中間体や不斉配位子として広く用いられるため、その不斉合成技術は盛んに研究されてきた（非特許文献 1、2）。このための有効な合成法の一つとして、近年、ニトロオレフィンへの垂リン酸エステル類の不斉共役付加反応が検討されている（非特許文献 3 - 8）。しかしながら、この手法による合成は、主に光学活性 β -モノ置換 α -アミノホスホン酸を与え、光学活性 α -ジ置換 α -アミノホスホン酸の合成への展開は困難である。また、より容易な β -アミノホスホン酸または β -アミノホスフィンの前駆体合成の手法の一つとして、アジリジン類のリン化合物による不斉触媒的開環反応が挙げられるが、全く報告されていない。

【先行技術文献】

30

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】 F. Palacios, C. Alonso, J. M. de Los Santos, Chem. Rev., 2005, 105, 899-931.

【非特許文献 2】 D. Amoroso, T. W. Graham, R. Guo, C.-W. Tsang, K. Abdur-Rashid, Aldrichimica Acta, 2008, 41, 15-26.

【非特許文献 3】 D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 4605-4607.

【非特許文献 4】 A. Alcaine, E. Marques-Lopez, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 2777-2783.

40

【非特許文献 5】 J. Wang, L. D. Heikkinen, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie and W. Wang, Adv. Synth. Catal., 2007, 349, 1052-1056.

【非特許文献 6】 M. Terada, T. Ikehara, H. Ube, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 14112-14113.

【非特許文献 7】 V. Rai, I. N. N. Namboothiri, Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 2335-2338.

【非特許文献 8】 Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 153-156.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 4 】

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 -アミノホスホン酸または α -アミノホスフィンへと変換ができる前駆体の簡便かつ高エナンチオ選択的合成法がない点である。

本発明は、上記点に鑑みて、新規な不斉触媒（ヘテロアレーンカルボニル化キナアルカロイド触媒）を提供することにある。本発明の他の目的は、当該不斉触媒を用いて光学活性な α -アミノホスホン酸または α -アミノホスフィン誘導体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】

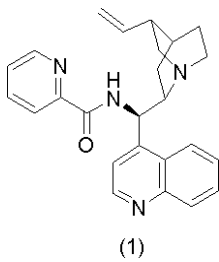
【 0 0 0 5 】

10

この出願の発明は、上記目的を達成するものとして、次式（1）乃至（8）で示されるヘテロアレーンカルボニル化キナアルカロイド触媒を提供する（請求項1乃至8）。

【 0 0 0 6 】

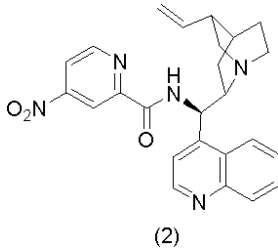
【化1】



20

【 0 0 0 7 】

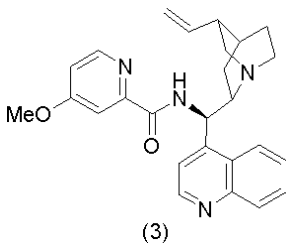
【化2】



30

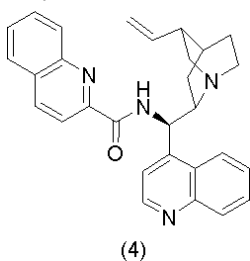
【 0 0 0 8 】

【化3】



【 0 0 0 9 】

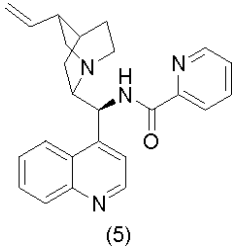
【化4】



40

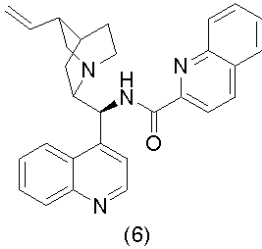
【 0 0 1 0 】

【化5】



【0011】

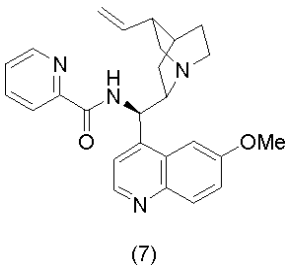
【化6】



10

【0012】

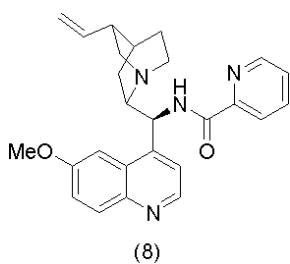
【化7】



20

【0013】

【化8】



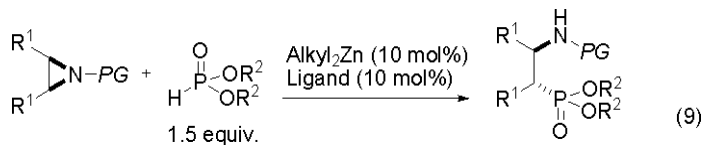
30

【0014】

また、この出願の発明は、次式(9)

【0015】

【化9】



40

【0016】

(式中、 R^1 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、シリル基またはアリール基を示す。 R^2 は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、フェニル基、シリル基またはアリール基を示す。PGはピコリノイル基、キナルジノイル基、ベンゾイル基、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基を示す。)で示される、種々のメソアジリジン類にアルキル亜鉛と不斉配位子存在下で亜リン酸エステルを反応させてアジリジンの不斉開環反応により α -アミノホスホン酸または α -アミノホスフィン誘導体を製造する方法を提供し、前記不斉配位

50

子が前記式(1)乃至(8)に記載の触媒のうちのいずれかであることを特徴とする -
アミノホスホン酸または -アミノホスフィン誘導体を製造する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

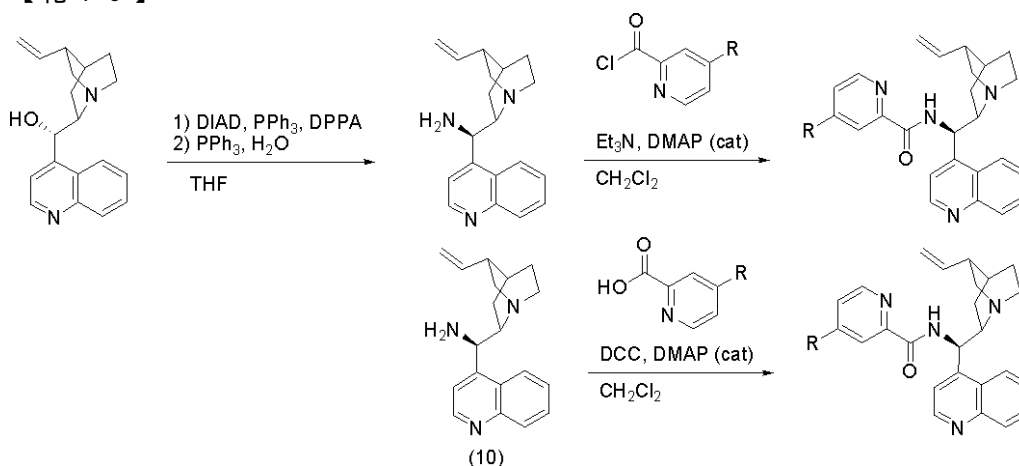
発明者らは、アジリジンの窒素上にヘテロアレーンカルボニル基を導入し、これまでに全く報告例のない亜リン酸エステルを求核剤として用いる触媒的不斉開環反応を実施検討した。また、これまでに全く検討例のない本手法を成功させるために、これまでに使用例のないキナルカロイド由来の9-epiアミノピコリンアミド触媒を新規不斉触媒として用い、新しい合成手法の実施検討を行った。

(第1実施形態)キナルカロイド由来の9-epiアミノピコリンアミド触媒

次式(10)

【0018】

【化10】



【0019】

式中、DIADは、アゾジカルボン酸ジイソプロピルを、PPh₃は、トリフェニルホスフィンを、DPPAは、ジフェニルホスホニルアジドを、THFは、テトラヒドロフランを、Et₃Nは、トリエチルアミンを、DMAPは、4-ジメチルアミノピリジンを、c
atは、触媒量を、CH₂Cl₂は、ジクロロメタンを、また、DCCは、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを示す。式(10)は、第2実施形態で記述する反応に使用する前記式(1)乃至(8)の新規不斉触媒であるシンコナルカロイド由来のピコリンアミドの合成法である。シンコニン光延反応条件下において9位が立体反転したアミンとし(既知反応)、ピコリノイルクロライドと反応させることでシンコニン由来の9-エピピコリンアミド触媒が得られる。また、前記アミンとピコリン酸をジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤を用いても合成が可能である。また、シンコニジン、キニジン、キニン及びそれら誘導体も同手法にて対応するピコリンアミド触媒が合成可能である。前記式(10)の合成法の実施により上記式(1)乃至(8)の新規不斉触媒の合成したことについて次の実施例1乃至8に記述する。

(実施例1)

前記式(1)の化学式で与えられる目的生成物N-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)picolinamideを前記式(5)の合成法により次のようにして合成した。

シンコニンより既知反応にて9位が立体反転したアミンとした後、9-epiシンコニンアミン(254 mg, 0.86 mmol)、ピコリン酸(112 mg, 0.91 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(196 mg, 0.95 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(11 mg, 0.086 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶かし、1時間攪拌を行った。精製は、反応溶液をセライトでろ過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH = 70:30)で行い、目的生成物を278 mg (81%)で得た。

当該目的生成物N-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)picolinamideのスペクトル等を以下に示す

10

20

30

40

50

。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.90-1.10 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 5H), 3.20-3.35 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.02 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 399.7 [M+H]⁺, 421.7 [M+Na]

(実施例 2)

前記式 (2) の化学式で与えられるN-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-4-nitropicolinamideを9-epiシンコニンアミンより収率34 %で得た。 10

当該N-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-4-nitropicolinamideのスペクトル等を以下に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.00-1.10 (m, 1H), 1.21-1.37 (m, 3H), 1.54-1.69 (m, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.91-3.08 (m, 4H), 3.22-3.30 (m, 1H), 5.11-5.19 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 5.89-5.99 (m, 1H), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71-8.72 (m, 1H), 8.86 -8.93(m, 1H), 9.04 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 444.3 [M+H]⁺

(実施例 3)

前記式 (3) の化学式で与えられるN-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-4-methoxypicolinamideを9-epiシンコニンアミンより収率15 %で得た。 20

当該N-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-4-methoxypicolinamideのスペクトル等を以下に示す

。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.97-1.03 (m, 1H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 3H), 2.29-2.31 (m, 1H), 2.93-3.13 (m, 4H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.10-5.15 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.85-5.98 (m, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.03 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 429.5 [M+H]⁺

(実施例 4)

前記式 (4) の化学式で与えられるN-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-quinaidinamideを9-epiシンコニンアミンより収率48 %で得た。 30

当該N-(9-deoxyepicinchonin-9-yl)-quinaidinamideのスペクトル等を以下に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.01-1.07 (m, 1H), 1.31-1.38 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 1H), 5.10-5.17 (m, 2H), 5.69 (br, 1H), 5.89-5.99 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H), 8.13-8.22 (m, 4H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.21 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 449.5 [M+H]⁺

(実施例 5)

前記式 (5) の化学式で与えられるN-(9-deoxyepicinchonidin-9-yl)picolinamideを9-epiシンコニジンアミンより収率92 %で得た。 40

当該N-(9-deoxyepicinchonidin-9-yl)picolinamideのスペクトル等を以下に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.90-1.05 (m, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 3H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 5.62-5.82 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.04 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 399.9 [M+H]⁺

50

(実施例6)

前記式(6)の化学式で与えられるN-(9-deoxyepicinchonidin-9-yl)-quinaidinoyllamideを9-epiシンコニジンアミンより収率83%で得た。

当該N-(9-deoxyepicinchonidin-9-yl)-quinaidinoyllamideのスペクトル等を以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.95-1.01 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 5H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 3H), 4.97-5.05 (m, 2H), 5.70 (br, 1H), 5.74-5.86 (m, 1H), 7.57-7.86 (m, 6H), 8.14-8.22 (m, 4H), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.21 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 449.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例7)

10

前記式(7)の化学式で与えられるN-(9-deoxyepiquinidin-9-yl)picolinamideを9-epiキニジンアミンより収率51%で得た。

当該N-(9-deoxyepiquinidin-9-yl)picolinamideのスペクトル等を以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.10-1.20 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 3.20-3.40 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.11-5.18 (m, 2H), 5.63 (br, 1H), 5.88-5.99 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.96 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 429.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例8)

20

前記式(8)の化学式で与えられるN-(9-deoxyepiquinin-9-yl)picolinamideを9-epiキニンアミンより収率66%で得た。

当該N-(9-deoxyepiquinin-9-yl)picolinamideのスペクトル等を以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.94-1.00 (m, 1H), 1.52-1.79 (m, 5H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.98-5.05 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 5.75-5.86 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.88 (br, 1H)

LRMS (ESI, positive) m/z 429.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

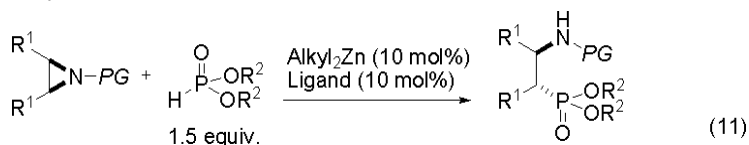
(第2実施形態) アジリジンの不斉開環反応

次式(11)

30

【0020】

【化11】



【0021】

は本発明の反応の概要である。この式(11)のような種々のメソアジリジン類にアルキル亜鉛と不斉配位子存在下で亜リン酸エステルを反応させると、高エナンチオ選択的に生成物を与える。R¹、R²は、環状アルキル基、鎖状アルキル基、シリル基またはアリール基である。

40

ここで、PG(保護基)はピコリノイル基が最もよく、キナルジノイル基、ベンゾイル基、トシル基、ノシル基、ベンゼンスルホニル基でも良い。また、R²はフェニル基が最もよく、アルキルやシリル基でもよい。また、用いる不斉配位子は、第1実施形態に記載したシンコニン由来の9-epiアミノピコリンアミド触媒もしくはシンコニジン由来の9-アミノピコリンアミド触媒が最も良い。

(他の実施形態)

用いる触媒はキナルカロイド由来のジアミンや光学活性ジアミン類を主骨格として有するピコリンアミドでも良い。また、他のキナルカロイド由来のジアミンのキナルジノイル、ベンゾイル、トシル、ノシル、ベンゼンスルホンアミドでも良い。

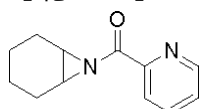
50

(参考例1)

下記実施例で用いる次式(12)の化学式で与えられるN-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptaneの合成について記述する。

【0022】

【化12】



(12)

【0023】

シクロヘキセン由来の無置換のアジリジン(970 mg, 10 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(110 mg, 0.10 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.3 g, 11 mmol)、ピコリン酸(1.3 g, 10.5 mmol)、をジクロロメタン50 mlに溶かし、1時間攪拌を行った。精製は、反応溶液をセライトでろ過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 70:30)で行い、目的生成物を1.8 g (88 %)で得た。

このN-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptaneのスペクトル等は以下の通り。

m.p. 65.0-67.0 °C

¹H NMR (CDCl₃) 1.30-1.56 (m, 4H, CH₂), 1.80-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.14-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.85-2.87 (m, 2H, CH), 7.36-7.44 (m, 1H, Py), 7.75-7.84 (m, 1H, Py), 8.05-8.09 (m, 1H, Py), 8.68-8.70 (m, 1H, Py)

¹³C NMR (CDCl₃) 20.0, 23.7, 37.2, 123.8, 126.1, 136.5, 149.3, 151.0, 177.6

IR(KBr) 2937, 1669, 1438, 1417, 1326, 1137, 750 cm⁻¹

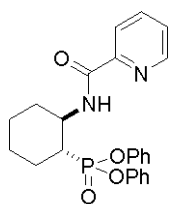
LRMS (APCI, positive) m/z 203.1 [M+H]⁺

(実施例9、10)

次式(13)の化学式で与えられるDiphenyl 2-(picolinamido)cyclohexylphosphonateの合成について記述する。

【0024】

【化13】



(13)

【0025】

乾燥させたフラスコにシンコニン由来の9-epiアミノピコリンアミド触媒(8.0 mg, 0.02 mmol)をトルエン0.5 mLに溶解させ、ジエチル亜鉛(20 mL, 0.02 mmol)を加え30分攪拌した。続いて、参考例1に示したN-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane(40 mg, 0.2 mmol)、亜リン酸ジフェニル(58 mL, 0.3 mmol)とモレキュラーシーブス4A(40 mg)のトルエン1.0 mL溶液を0 °Cに冷却し、先の溶液を加え室温で3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、1規定塩酸1 mLを加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 60:40)で行い(R, R)の立体化学を有する開環生成物を73 mg (84 %, 99% ee)で得た。

また、乾燥させたフラスコにシンコニジン由来の9-epiアミノピコリンアミド触媒(8.0 mg, 0.02 mmol)をベンゼン0.5 mLに溶解させ、ジエチル亜鉛(20 ml, 0.02 mmol)を加え30分攪拌した。続いて、N-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane(40 mg, 0.2 mmol)、亜リン酸ジフェニル(58 ml, 0.3 mmol)とモレキュラーシーブス4A(40 mg)のベンゼン1.0 mL溶液を0 °Cに冷却し、先の溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応はTLCにて確

10

20

30

40

50

認後、1規定塩酸1 mLを加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 60:40) で行い(S, S) の立体化学を有する開環生成物を70 mg (80 %, 98% ee) で得た。用いる触媒をシンコニジン由来のピコリンアミドにすると逆の立体化学を有する開環生成物が得られる。

Diphenyl 2-(picolinamido)cyclohexylphosphonateのスペクトル等は以下の通り。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.25-1.60 (m, 3H), 1.60-1.95 (m, 3H), 2.20-2.55 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 7.00-7.22 (m, 10H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 24.6, 25.2 (d, $J = 15.4$ Hz), 26.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 33.6, (d, $J = 13.7$ Hz), 41.2 (d, $J = 139.7$ Hz), 48.8, (d, $J = 6.0$ Hz), 120.5, (d, $J = 1.7$ Hz), 120.6 (d, $J = 2.2$ Hz), 122.2, 124.8, 126.0, 129.5 (d, $J = 1.7$ Hz), 137.2, 148.0, 150.0, 150.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 150.4 (d, $J = 3.8$ Hz), 163.3

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) 22.79

LRMS (ESI, positive) m/z 399.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

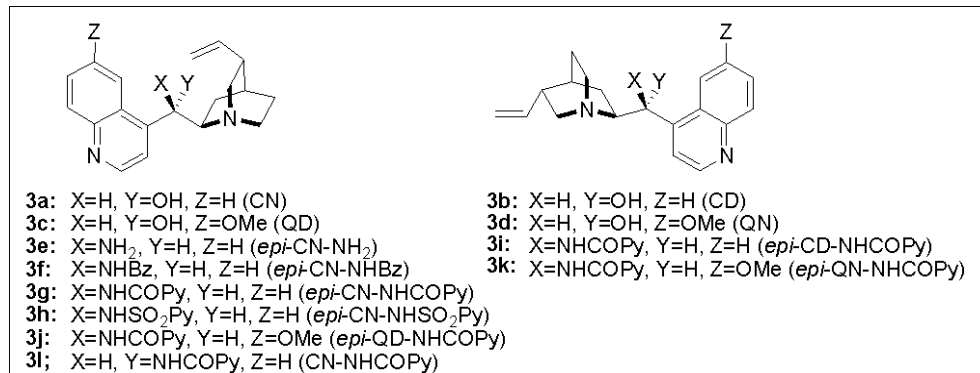
HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3 $^{\circ}$, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) $t_{(\text{R,R})} = 18.6$, $t_{(\text{S,S})} = 24.3$ min

(実施例 11 - 28)

N-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptaneの代わりに、窒素上の置換基 (PG) を下式 (14) に示した種々変更したメソアジリジンを下式 (14) の反応により下表 1 に示す種々の不斉有機触媒 (Ligand 3) を用いて行った実施例の結果を表2に示す。

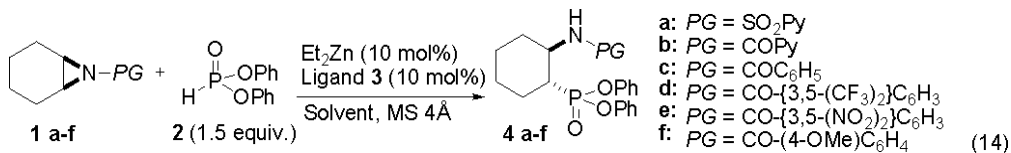
【 0 0 2 6 】

【表 1】



【 0 0 2 7 】

【化 1 4】



【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

【表 2】

実施例	1	Ligand 3	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
11	1a	3a	Toluene	20	n.r.	-
12	1b	3a	Toluene	3	57	3 (<i>S,S</i>)
13	1c	3a	Toluene	20	n.r.	-
14	1d	3a	Toluene	20	n.r.	-
15	1e	3a	Toluene	20	n.r.	-
16	1f	3a	Toluene	20	n.r.	-
17	1b	3b	Toluene	3	50	3 (<i>S,S</i>)
18	1b	3c	Toluene	3	48	5 (<i>S,S</i>)
19	1b	3d	Toluene	3	48	1 (<i>S,S</i>)
20	1b	3e	Toluene	3	c.p.	-
21	1b	3f	Toluene	3	36	3 (<i>S,S</i>)
9	1b	3g	Toluene	3	84	99 (<i>R,R</i>)
22	1b	3h	Toluene	3	c.p.	-
23	1b	3i	Toluene	3	70	94 (<i>S,S</i>)
24	1b	3j	Toluene	3	37	33 (<i>R,R</i>)
25	1b	3k	Toluene	3	31	35 (<i>S,S</i>)
26	1b	3l	Toluene	3	36	3 (<i>S,S</i>)
10	1b	3i	Benzene	3	80	98 (<i>S,S</i>)
27 ^c	1b	3g	Benzene	5	90	98 (<i>R,R</i>)
28 ^d	1b	3g	Benzene	16	77	90 (<i>R,R</i>)

^a Reaction condition; aziridine **1** (0.2 mmol), Et₂Zn (0.02 mmol), ligand **3** (0.02 mmol), MS 4Å (40 mg) and toluene (1.5 mL) was used. ^b The absolute configuration of **4b** is provided in parentheses. ^c 5 mol% of Et₂Zn and ligand **3f** were used. ^d 2 mol% of Et₂Zn and ligand **3f** were used.

【 0 0 2 9 】

Yieldは収率を示し、Eeは、エナンチオ過剰率を示す。また、nrはno reactionすなわち反応が進行しないを表し、cpはcomplex productすなわち反応系が複雑な生成物を与えたことを示す。

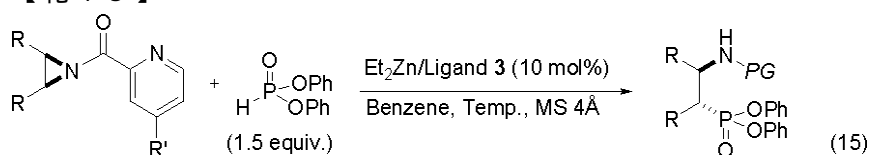
上記の結果より保護基としてはピコリノイル基が最もよく、他のベンゾイル基や2-ピリジンスルホニル基では全く反応が進行しないため、アジリジン上のピコリノイル基は必須である。また触媒はシンコニン由来の9-epiピコリンアミドもしくはシンコニン由来の9-epiピコリンアミド触媒が最も良く、触媒を使い分けることで両鏡像異性体を作り分けることが可能である。また、キニン由来の9-epiピコリンアミドもしくはキニン由来の9-epiピコリンアミド触媒でも若干のエナンチオ選択性が得られるものの、他のシンコナルカロイド触媒では不斉収率がほとんど得られないため、触媒上のピコリノイル基は必須である。

(実施例 29 - 51)

N-picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptaneの代わりに、様々な置換基や環構造に変更した種々のメソアジリジンを表2で示した最適な不斉有機触媒 (Ligand 3gまたは3i) を用いて行った実施例の結果を表3に示す。

【 0 0 3 0 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

【表 3】

実施例	Aziridine	R'	1	3	4	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
9		H	1ba	3g	4ba	23	3	84	99 (R,R)
29		OMe	1ga	3g	4ga	23	1	91	96 (R,R)
30		Cl	1ha	3g	4ha	23	3	94	99.6 (R,R)
31		NO ₂	1ia	3g	4ia	23	2	6	54 (R,R)
10		H	1ba	3i	4ba	23	2	80	98 (S,S)
32		H	1bb	3g	4bb	40	30	22	82 (R,R)
33		H	1bb	3i	4bb	40	30	18	46 (S,S)
34 ^{a,c}		OMe	1gb	3g	4gb	40	6	60	76 (R,R)
35 ^{b,c}		OMe	1gb	3i	4gb	40	12	61	60 (S,S)
36		H	1bc	3g	4bc	23	40	33	34 (R,R)
37 ^{a,c}		OMe	1gc	3g	4gc	40	9	59	90 (R,R)
38 ^{b,c}		OMe	1gc	3i	4gc	40	20	68	77 (S,S)
39		H	1bd	3g	4bd	23	16	28	87 (R,R)
40		H	1bd	3i	4bd	23	16	22	55 (S,S)
41 ^{a,c}		OMe	1gd	3g	4gd	40	3	92	99 (R,R)
42 ^{b,c}		OMe	1gd	3i	4gd	40	12	77	72 (S,S)
43		H	1be	3g	4be	40	24	c.p.	-
44		H	1be	3i	4be	40	24	c.p.	-
45 ^{a,c}		OMe	1ge	3g	4ge	40	9	62	68 (R,R)
46 ^{b,c}		OMe	1ge	3i	4ge	40	20	56	36 (S,S)

a) 20 mol% of catalyst was used. b) 30 mol% of catalyst was used. c) Na₂CO₃ (1.0eq.) was added.

【0032】

上記の結果より保護基のピコリノイル基の4位に置換基を導入すると、収率選択性が変化し、特にメトキシ基を導入することにより反応性が向上する（実施例9及び29-31）。また、環構造を変更した種々のメソアジリジンも同様に4位にメトキシ基を導入することにより反応性が向上する（実施例32、33及び34、35以下46に於いて）。また実施例9、10同様、触媒はシンコニン由来の9-epiピコリンアミドとシンコニン由来の9-epiピコリンアミド触媒を使い分けることで両鏡像異性体を作り分けることが可能である（実施例34、35以下46に於いて）。

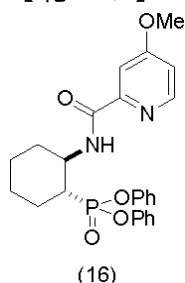
以下、上記した化合物について説明する。

化合物4ga（化学式16参照）：

Diphenyl 2-(4-methoxypicolinamido)cyclohexylphosphonateのスペクトル等

【0033】

【化16】



【0034】

（実施例29）：収率91%、96%ee

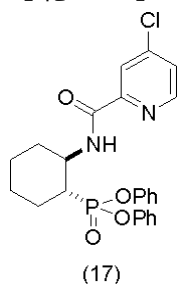
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20-1.55 (m, 3H), 1.60-1.95 (m, 3H), 2.20-2.55 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 2.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 10H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) 22.78; LRMS (ESI, positive) m/z 467.6 [M+H]⁺H; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) t_(R,R) = 22.2, t_(S,S) = 51.0 min

化合物4ha（化学式17参照）：

Diphenyl 2-(4-chloropicolinamido)cyclohexylphosphonateのスペクトル等

【0035】

【化17】



10

【0036】

(実施例30) : 収率94%、99.6%ee

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.32-1.60 (m, 3H), 1.60-1.98 (m, 3H), 2.25-2.55 (m, 3H), 4.30-4.50 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 10H), 7.36 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
 $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 22.48; LRMS (ESI, positive) m/z 471.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) $t_{(R,R)} = 18.8$, $t_{(S,S)} = 39.0$ min

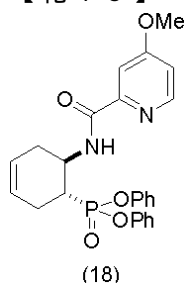
化合物4gb (化学式18参照) :

20

Diphenyl 6-(4-methoxypicolinamido)cyclohex-3-enylphosphonateのスペクトル等

【0037】

【化18】



30

【0038】

シンコニン由来のピコリンアミド3gを用いた場合(実施例34) : 収率60%、76%ee
 シンコニジン由来のピコリンアミド3iを用いた場合(実施例35) : 収率61%、60%ee

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.23 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.67-2.91 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.67-4.76 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.89 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 10H), 7.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 22.56; LRMS (ESI, positive) m/z 465.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OD3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 209 nm) $t_{(R,R)} = 13.8$, $t_{(S,S)} = 18.9$ min

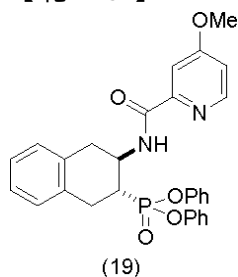
40

化合物4gc (化学式19参照) :

Diphenyl 3-(4-methoxypicolinamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl-2-phosphonateのスペクトル等

【0039】

【化19】



【0040】

シンコニン由来のピコリンアミド3gを用いた場合(実施例37): 収率59%、90% ee 10
 シンコニジン由来のピコリンアミド3iを用いた場合(実施例38): 収率68%、77% ee

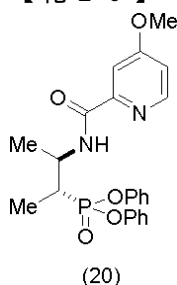
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.88-3.02 (m, 2H), 3.28-3.52 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.88-4.95 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.07-7.24 (m, 10H), 7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 22.18; LRMS (ESI, positive) m/z 515.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OD3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 90:10, 0.5 mL/min, 209 nm) $t_{(R,R)} = 71.5$, $t_{(S,S)} = 82.3$ min

化合物4gd(化学式20参照):

Diphenyl 3-(4-methoxypicolinamido)butane-2-ylphosphonateのスペクトル等 20

【0041】

【化20】



【0042】

シンコニン由来のピコリンアミド3gを用いた場合(実施例41): 収率92%、99% ee
 シンコニジン由来のピコリンアミド3iを用いた場合(実施例42): 収率77%、72% ee

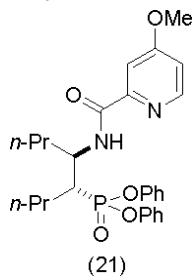
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.45 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 19.2$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.71-4.84 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.10-7.33 (m, 10H), 7.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 24.67; LRMS (ESI, positive) m/z 441.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OD3 $^\circ$, Hexane:iPrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 209 nm) $t_{(S,S)} = 18.6$, $t_{(R,R)} = 21.4$ min

化合物4ge(化学式21参照):

Diphenyl 5-(4-methoxypicolinamido)octan-4-ylphosphonateのスペクトル等 40

【0043】

【化 2 1】



【 0 0 4 4 】

シンコニン由来のピコリンアミド3gを用いた場合（実施例45）：収率62%、68% ee 10
 シンコニン由来のピコリンアミド3iを用いた場合（実施例46）：収率56%、36% ee

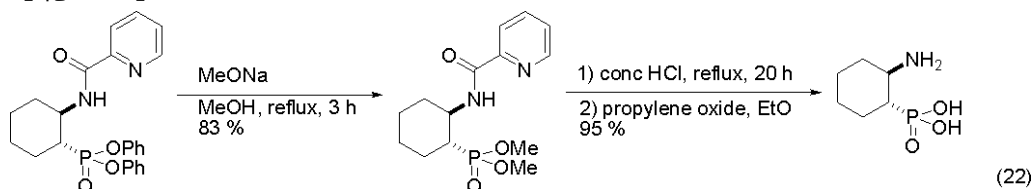
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.90-0.97 (m, 6H), 1.32-2.00 (m, 8H), 2.45-2.65 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.55-4.80 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.10-7.33 (m, 10H), 7.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 25.09; LRMS (ESI, positive) m/z 497.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OZ- H^{O} , Hexane:iPrOH = 97:3, 1.0 mL/min, 209 nm) $t_{(R,R)} = 35.0$, $t_{(S,S)} = 40.1$ min

（実施例47、48）

次式(11)による光学活性、 α -ジ置換- α -アミノホスホン酸の合成について記述する

【 0 0 4 5 】

【化 2 2】



【 0 0 4 6 】

Diphenyl (1R,2R)-2-(picolinamido)cyclohexylphosphonate (218 mg, 0.5 mmol)とNaOMe (135 mg, 2.5 mmol) をメタノール2.5 mLに懸濁させ、2時間還流を行った。反応はTLCにて確認後、室温に冷却し、水5 mLを加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH = 100:0 to 90:10)で行いDimethyl (1R,2R)-2-(picolinamido) cyclohexylphosphonateを83%収率で得た。

Dimethyl (1R,2R)-2-(picolinamido)cyclohexylphosphonate (62 mg, 0.2 mmol)を濃塩酸4 mLに溶解させ20時間還流を行った。室温に冷却後溶媒を留去し、残渣を温かいエタノール1 mLに溶解させプロピレンオキシド0.1 mLを氷浴下で加え3時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、沈殿物を濾取し(1R,2R)-2-aminocyclohexylphosphonic acidを95%収率で得た。

前記得られたDimethyl (1R,2R)-2-(picolinamido)cyclohexylphosphonateのスペクトル等は以下の通り。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.21-1.60 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.07-4.13 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) 31.90; LRMS (ESI, positive) m/z 335.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

前記得られた(1R,2R)-2-aminocyclohexylphosphonic acidのスペクトル等は以下の通り。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) 1.00-1.30 (m, 4H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H)

20

30

40

50

, 2.95-3.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) 23.8, 24.3 (d, $J = 13.7$ Hz), 25.6 (d, $J = 4.4$ Hz), 30.7, (d, $J = 12.6$ Hz), 39.4 (d, $J = 131.3$ Hz), 50.2, (d, $J = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) 22.50; LRMS (ESI, negative) m/z 177.6 $[\text{M-H}]^-$

フロントページの続き

(72)発明者 塩見 法行

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

審査官 佐藤 哲

(56)参考文献 特開2010-235604(JP,A)
特開昭59-052532(JP,A)
特開2007-238518(JP,A)
特開2009-215222(JP,A)
特開2001-294583(JP,A)
特開2007-302568(JP,A)
特開2005-028363(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 21/00 - 38/74
C07D 453/02
C07F 9/58
C07B 61/00
CAplus(STN)
JSTPlus(JDreamIII)
JST7580(JDreamIII)
JSTChina(JDreamIII)