

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6336579号
(P6336579)

(45) 発行日 平成30年6月6日 (2018.6.6)

(24) 登録日 平成30年5月11日 (2018.5.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/30 (2006.01)

C O 7 D 213/30

C O 7 D 241/12 (2006.01)

C O 7 D 241/12

請求項の数 1 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2016-513962 (P2016-513962)	(73) 特許権者	505005049
(86) (22) 出願日	平成26年4月23日 (2014.4.23)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(65) 公表番号	特表2016-522198 (P2016-522198A)		ズ カンパニー
(43) 公表日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/035132		-3427, セント ポール, ポスト オ
(87) 国際公開番号	W02014/186101		フィス ボックス 33427, スリーエ
(87) 国際公開日	平成26年11月20日 (2014.11.20)		ム センター
審査請求日	平成29年2月13日 (2017.2.13)	(74) 代理人	100088155
(31) 優先権主張番号	61/822, 939		弁理士 長谷川 芳樹
(32) 優先日	平成25年5月14日 (2013.5.14)	(74) 代理人	100107456
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100128381
			弁理士 清水 義憲
		(74) 代理人	100162352
			弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

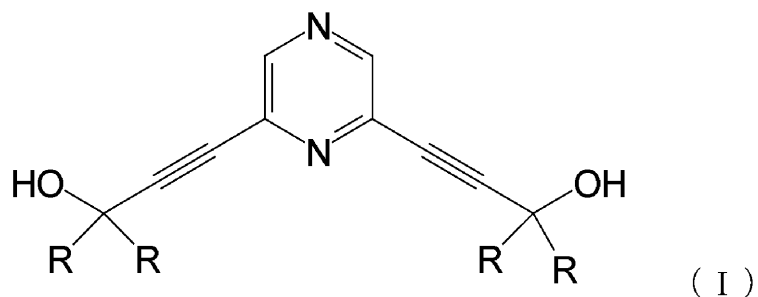
(54) 【発明の名称】 ピリジン又はピラジン含有化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

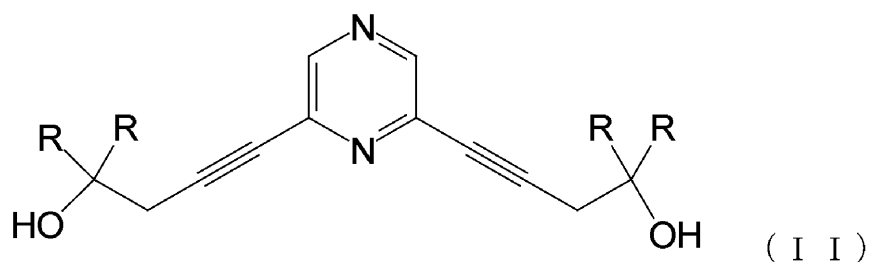
(a) 下記式で表されるビスアルキニルピラジン及びビスアルキニルピリジン：

【化 1】



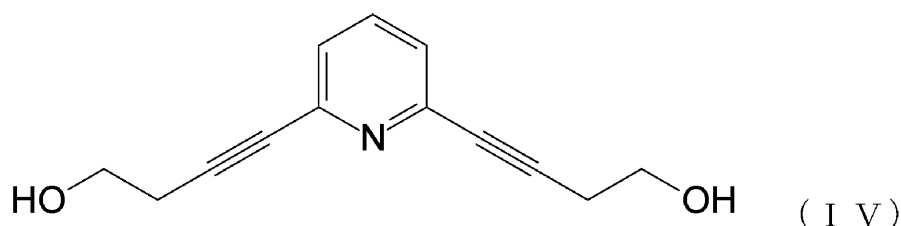
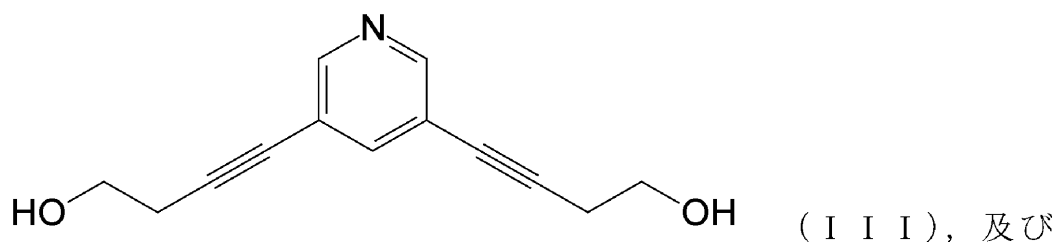
〔式中、Rは、H、CH₃から選択されるか、又は2つの隣接するR基は結合してシクロヘキサン環を形成する〕、

【化 2】



〔式中、Rは、H、CH₃から選択されるか、又は2つの隣接するR基は結合してシクロヘキサン環を形成する〕、

【化 3】



から本質的になる群から選択される化合物を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

〔0001〕ピリジン又はピラジン含有化合物が、それらの製造方法と共に説明される。

【0002】

〔概要〕

〔0002〕ピリジン及びピラジン含有化合物は、有機合成、超分子化学、及び材料科学の分野で価値ある材料である。窒素原子の存在は、それらの付属の孤立電子対と共に、ピリジン及びピラジンを塩基性かつ求核性にし、したがって、様々な有機変換で溶解性の高い塩基又は触媒として使用することができる。また、ピリジン及びピラジンは、有機合成のシントンとして貴重であり、高い生物活性への傾向のために、医薬品及び農薬の調製で特に有用である。また、ピリジン及びピラジンは、様々な金属及び金属イオンのキレート化におけるリガンドとしてはたらき、得られるピリジン及びピラジンの有機金属錯体は、例えば不斉有機変換の触媒として、太陽電池の色素増感剤として、有機発光ダイオードで、並びに人工光合成の分野及び関連する光生成エネルギー移行プロセスで利用される。また、ピリジン及びピラジンは、接着剤、フィルム、又は他のポリマー材料の成分として産業利用され、ここではそれらの特性は、単独で又は金属錯体としてのいずれかで、バルク材料に貴重な特質を与える。この広範な利用性のために、新規ピリジン及び／又はピラジン含有化合物を特定することが連続的に要求される。

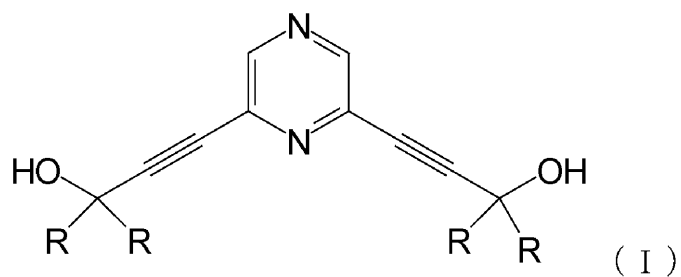
【0003】

〔0003〕一態様では、ピリジン及びピラジン含有化合物及びそれらの製造方法が説

明され、かかる化合物は、

(a) 下記式で表されるビスアルキニルピラジン及びビスアルキニルピリジン：

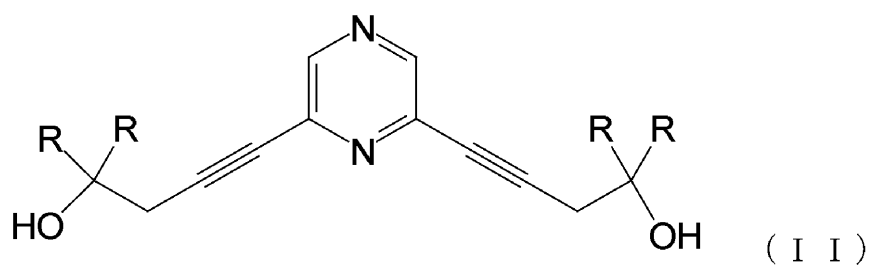
【化 1】



10

〔式中、Rは、H、CH₃から選択されるか、又は2つの隣接するR基は結合してシクロヘキサン環を形成する〕、

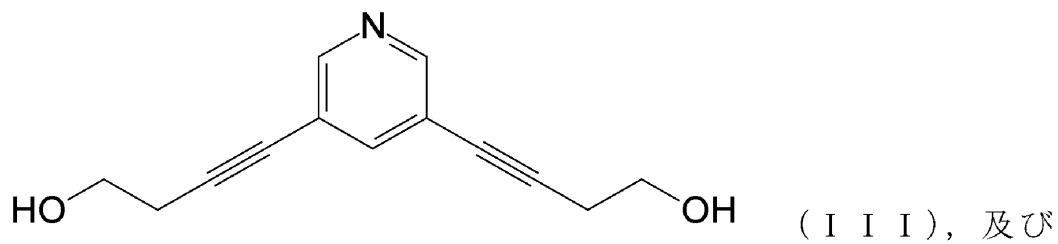
【化 2】



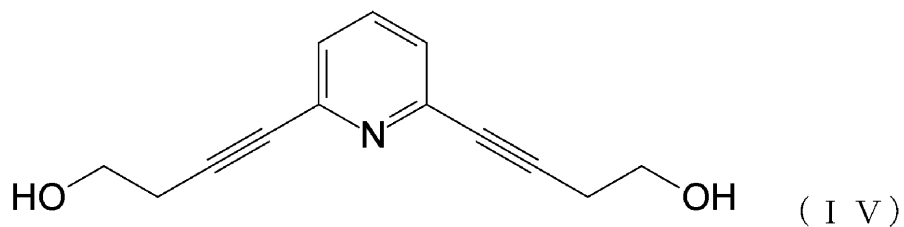
20

〔式中、Rは、H、CH₃から選択されるか、又は2つの隣接するR基は結合してシクロヘキサン環を形成する〕、

【化 3】



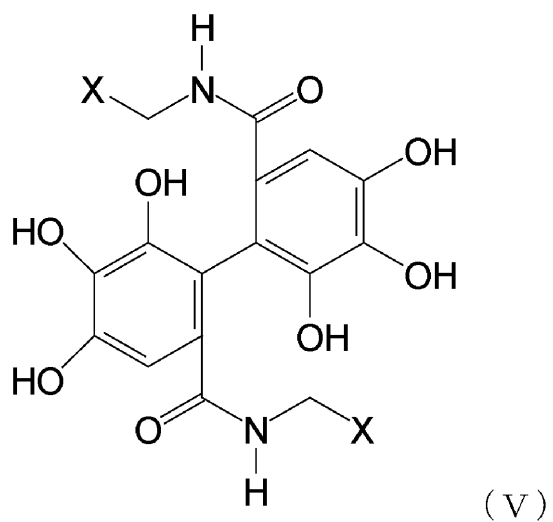
30



40

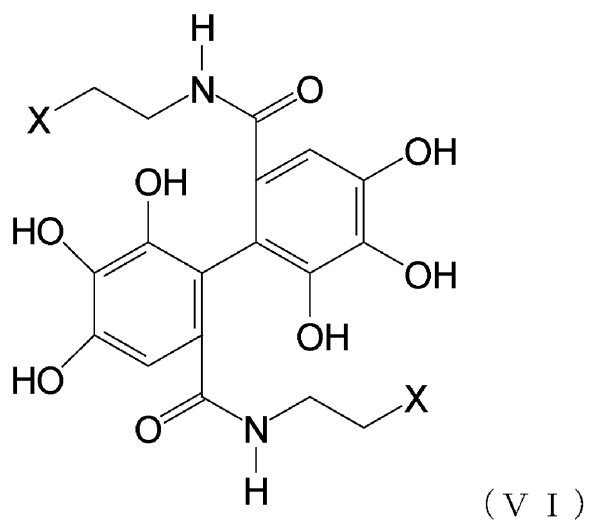
(b) 下記式で表されるビスピリジン置換エラグ酸誘導体：

【化 4】



10

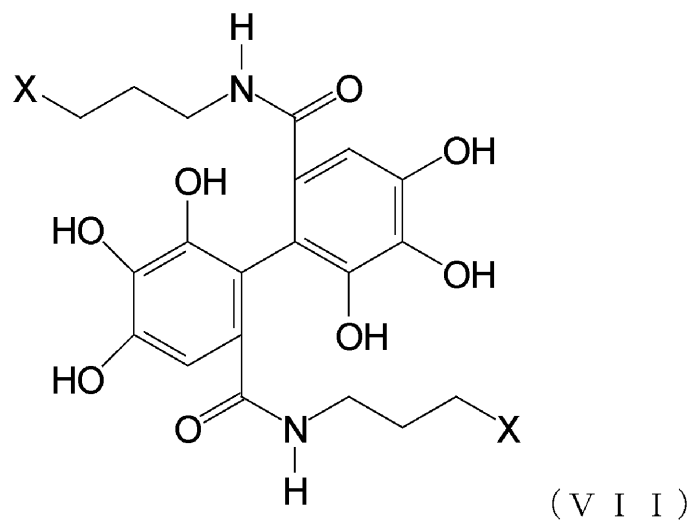
[式中、Xは、ピリジル基である]、
【化 5】



20

30

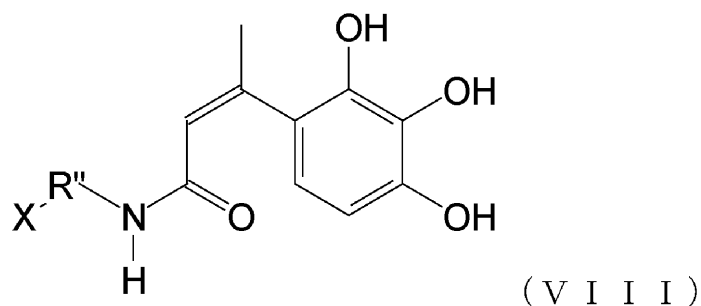
[式中、Xは、ピリジル基である]、及び
【化 6】



40

50

[式中、Xは、ピリジル基から選択される]、並びに
 (c) 下記式で表されるピリジン置換クマリン誘導体：
 【化7】

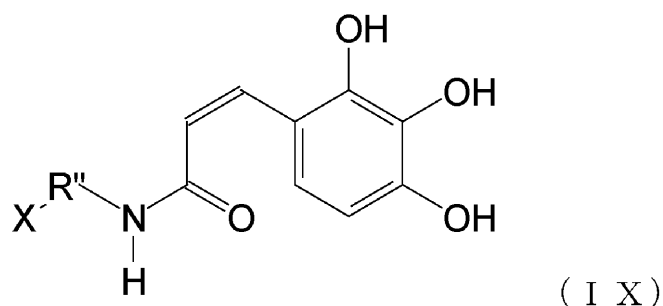


10

[式中、(i) Xは、4-ピリジル基であり、R''は、メチレン、エチレン、若しくはプロピレンであるか、又は

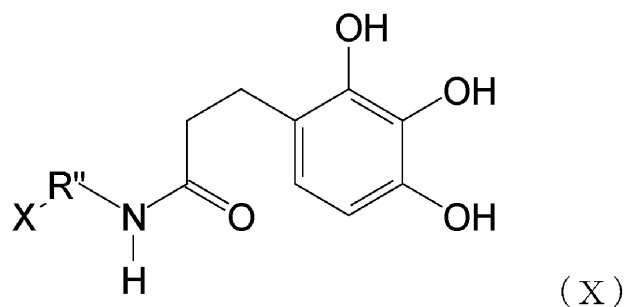
(ii) Xは、3-ピリジル基であり、R''は、メチレンである]、

【化8】



20

[式中、Xは、4-ピリジル基であり、R''は、エチレンである]、及び
 【化9】



30

[式中、Xは、4-ピリジル基であり、R''は、エチレンである] から本質的になる群から選択される化合物を含む。

【0004】

【0004】 上記の概要は、各実施形態を説明することを目的とするものではない。本発明の1つ以上の実施形態の詳細はまた、以下の説明に記載される。他の特徴、目的、及び利点は、説明文及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

40

【0005】

[詳細な説明]

【0005】 本明細書で使用する時、用語

「a」、「an」、及び「the」は互換可能に使用され、1又はそれよりも多くを意味し、

「及び／又は」は、記載される事例の一方又は両方が起こり得ることを示すために使用され、例えば、A及び／又はBは、(A及びB)と(A又はB)とを含む。

【0006】

50

【0006】本明細書においてはまた、端点による範囲の記載には、その範囲内に含まれるすべての数値が含まれる（例えば、1～10には、1、4、1.9、2.33、5.75、9.98等が含まれる）。

【0007】

【0007】本明細書においてはまた、「少なくとも1」の記載には、1以上のすべての数値が含まれる（例えば、少なくとも2、少なくとも4、少なくとも6、少なくとも8、少なくとも10、少なくとも25、少なくとも50、少なくとも100等）。

【0008】

【0008】本開示では、ピリジン又はピラジン環のいずれかを含む3つの群の化合物が、それらの製造方法に基づいて開示される。これらの群は、（a）ビスアルキニルピラジン及びビスアルキニルピリジン、（b）ビスピリジン置換エラグ酸誘導体、及び（c）ピリジン置換クマリン誘導体に分けられる。

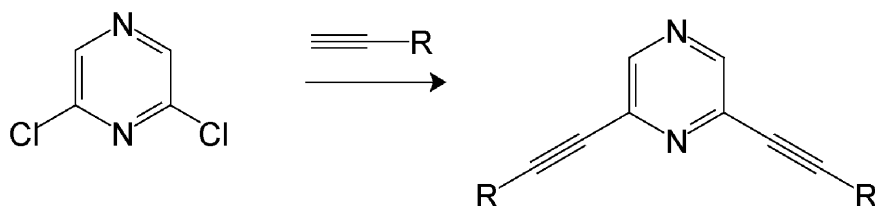
10

【0009】

【0009】ビスアルキニルピラジン及びビスアルキニルピリジン

本開示では、2つのアルキニル基（すなわち、2個の炭素原子間の三重結合）を含む化合物、及びピリジン又はピラジン基は、以下の反応で示されるように、ビスクロロ前駆体から調製され得る。

【化10】



20

【0010】

【0010】上記の反応では、ビスクロロ前駆体は、菌頭反応として知られる反応であり、塩基性条件下で触媒の存在下でアルキニル末端化合物と反応する。

【0011】

【0011】本開示では、ビスクロロ前駆体は、2,6-ジクロロピラジン、2,6-ジクロロピリジン、又は3,5-ジクロロピリジンから選択され得る。

30

【0012】

【0012】本開示では、アルキニル末端化合物は、例えばプロパルギルアルコールを含む2～10個の炭素原子を含むアルキニル末端アルコール、2-メチル-3-ブチン-2-オール、1-エチニル-1-シクロヘキサノール、3-ブチン-1-オールから選択しされてよい。

【0013】

【0013】ビスアルキニルピラジン又はビスアルキニルピリジンを生成するためのアルキニル末端化合物に対するビスクロロ前駆体の割合は、少なくとも2：1、又は更には3：1であるべきである。好ましくは、菌頭カップリング反応においては過剰のアルキニル末端化合物が存在する。

40

【0014】

【0014】上記に説明される反応は、過剰の塩基の添加により、塩基性pH条件下で行われる。塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及び炭酸セシウムを含む。

【0015】

【0015】また、反応は、1種類以上の触媒の存在下で行われる。かかる触媒は、パラジウム及び銅を含む。パラジウム触媒の例は、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロリド、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を含む。銅触媒の例は、ヨウ化銅（I）を含む。一実施形態では、1種類の触媒が使用され

50

、別の実施形態では、1種類を超える触媒が使用される。典型的に、触媒は、5モル%、2.5モル%、1モル%、又は更には0.5モル%以下等の少量で添加される。

【0016】

【0016】反応を促進するために、溶媒、典型的に極性非プロトン溶媒系が使用されるが、しかしながら、極性プロトン性溶媒もまた使用されてきた。例示的な溶媒には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、及びアセトニトリルが挙げられる。

【0017】

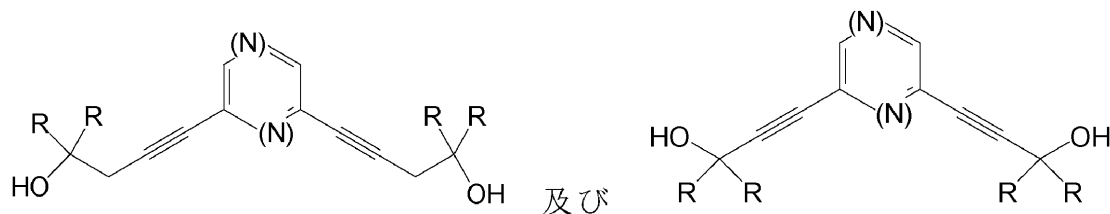
【0017】一実施形態では、ビスクロロ前駆体とアルキニル末端化合物との間の反応は、最低で室温、25、30又は更には35℃から最高で90、100又は更には150℃の間の温度で行ってよい。

【0018】

【0018】最終反応生成物は、残留触媒、触媒副産物、塩基、及び存在する他の塩から分離されなければならない。かかる技術は当該分野において既知である。典型的に、これは、珪藻土（セライト）等の固定相を通した反応混合物のろ過、及び／又は水相での反応混合物の洗浄により達成される。減圧下での溶媒及び／又は他の揮発性成分の除去に際して、反応生成物は任意に、シリカゲルクロマトグラフィー及び／又は適切な溶媒からの結晶化により精製することができる。

【0019】

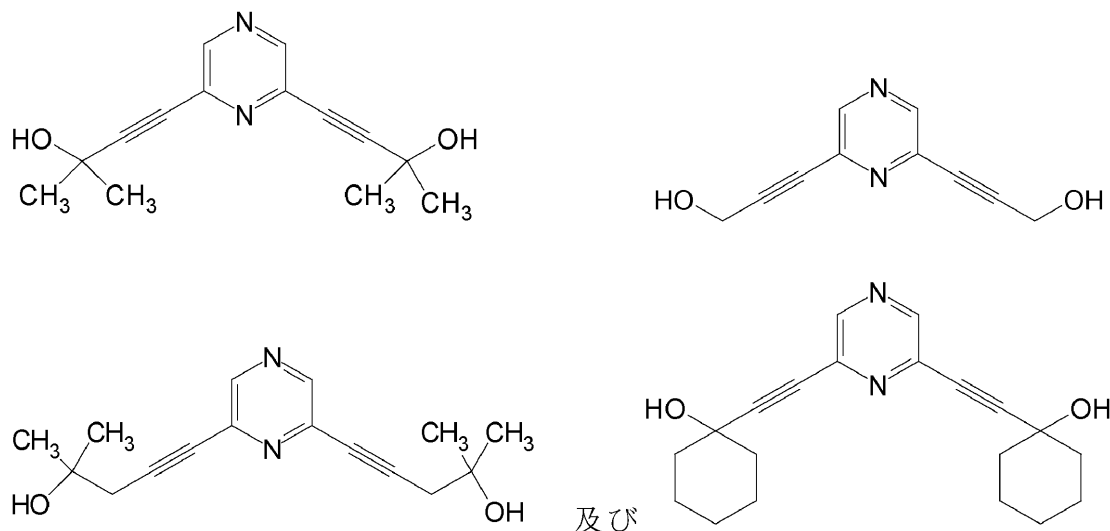
【0019】上記の反応に従って製造される例示的な化合物には、
【化11】



が挙げられ、

式中、Rは、H又はC1～C4アルキル基から選択されるか、又は2つの隣接するR基は結合してシクロヘキサン環を形成し、芳香環は、1又は2個の窒素原子を含む。特定のピラジン含有化合物は、例えば

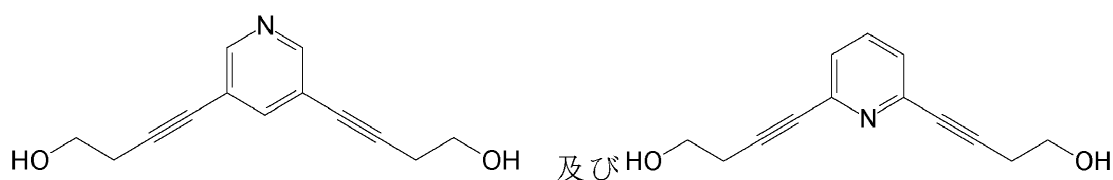
【化12】



を含む。

【0020】

特定のピリジン含有化合物は、
【化 1 3】



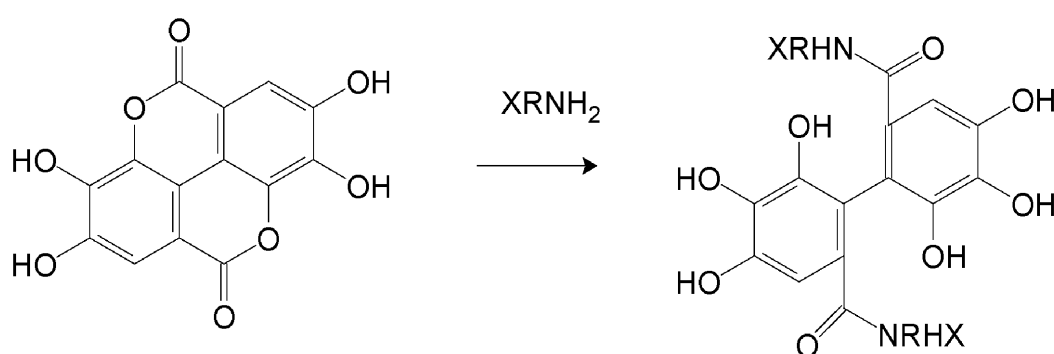
を含む。

【0021】

【0020】ビスピリジン置換エラグ酸誘導体

【0021】本開示では、2つのピリジン基（すなわち、 C_5H_5N ）を含む化合物は、以下の反応で示されるように、エラグ酸から調製される。

【化 1 4】



上記の反応では、エラグ酸は、第1級アミン置換ピリジン化合物（ $XRNH_2$ ）と反応してビスピリジン誘導体を形成する。

【0022】

【0022】本開示では、エラグ酸、及び／又は代替としてエラグ酸の塩若しくは水和形態を使用してよい。

【0023】

【0023】本明細書で使用される場合、 $XRNH_2$ は第1級アミン置換ピリジン化合物を表し、式中、Rは、結合又は $C_1 \sim C_4$ アルキレン基である。ピリジンは、2-、3-、又は4-ピリジル基であってよい。例示的な第1級アミン置換ピリジン化合物には、2-（アミノメチル）ピリジン、3-（アミノメチル）ピリジン、4-（アミノメチル）ピリジン、2-（2-アミノエチル）ピリジン、3-（2-アミノエチル）ピリジン、4-（2-アミノエチル）ピリジン、3-（2-ピリジル）-1-プロパンアミン、3-（3-ピリジル）-1-プロパンアミン、及び3-（4-ピリジル）-1-プロパンアミンが挙げられる。

【0024】

【0024】ビスピリジン置換エラグ酸誘導体を生成するための第1級アミン置換ピリジン化合物に対するエラグ酸の割合は、少なくとも2：1、又は更には3：1である。好ましくは、付加反応においては過剰の第1級アミン置換ピリジン化合物が存在する。

【0025】

【0025】反応を促進するために、溶媒、具体的には極性非プロトン溶媒系が使用される。例示的な溶媒には、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、及びアセトニトリルが挙げられる。

【0026】

【0026】一実施形態では、第1級アミン置換ピリジン化合物とエラグ酸との間の反応は、室温より高い温度で行われる。典型的に、溶媒の還流温度で、例えば、最低で室温

10

20

30

40

50

、25、30又は更には35℃から最高で90、100又は150℃の間の温度が使用される。

【0027】

【0027】反応を促進するために、一実施形態では、触媒を添加してもよい。触媒は、任意の所与の温度での反応速度を増大させるか、又は反応がより低い温度で行われることを可能にし得る。例示的な触媒には、4-ジメチルアミノピリジン及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。添加される触媒の量は、10モル%、5モル%、又は更には2モル%以下であってよい。

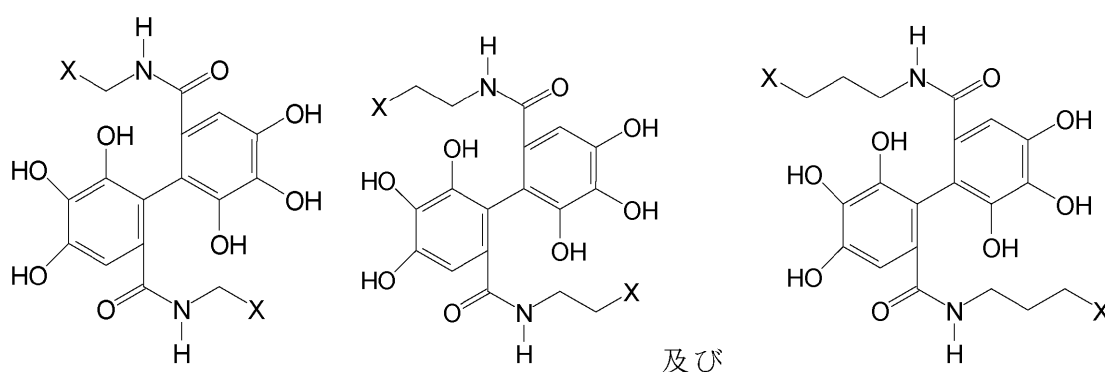
【0028】

【0028】一実施形態では、得られる生成物は、ろ過により回収され、溶媒で洗浄され得る。

【0029】

【0029】上記の反応に従って製造される例示的な化合物には、

【化15】



が挙げられ、

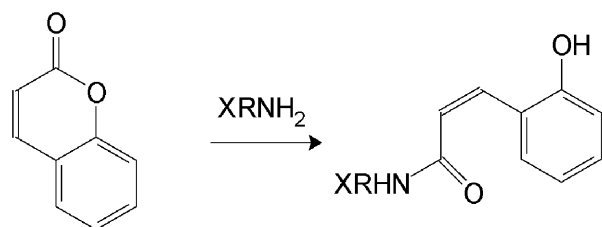
式中、Xは、ピリジル基（2-、3-、又は4-ピリジル基）から選択される。

【0030】

【0030】ピリジン置換クマリン誘導体

【0031】本開示では、ピリジン基（すなわち、C₅H₅N）を含む化合物は、以下の反応で示されるように、クマリン環の開環反応から調製される。

【化16】



上記の反応では、クマリンは、第1級アミン置換ピリジン化合物と反応してピリジン置換クマリン誘導体を形成する。

【0031】

【0032】クマリン出発物質は、4-メチルエスクレチン、クマリン、ジヒドロクマリン、及び7,8-ジヒドロキシ-4-メチルクマリンを含む。

【0032】

【0033】本明細書で使用される場合、XRNH₂は、第1級アミン置換ピリジン化合物を表し、式中、Rは、結合又はC₁~C₄アルキレン基である。本開示では、第1級アミン置換ピリジン化合物は、2-（アミノメチル）ピリジン、3-（アミノメチル）ピリジン、4-（アミノメチル）ピリジン、2-（2-アミノエチル）ピリジン、3-（2

ーアミノエチル)ピリジン、4-(2-アミノエチル)ピリジン、3-(2-ピリジル)-1-プロパンアミン、3-(3-ピリジル)-1-プロパンアミン、及び3-(4-ピリジル)-1-プロパンアミンから選択されてよい。

【0033】

【0034】ピリジン置換クマリン誘導体を生成するための第1級アミン置換ピリジン化合物に対するクマリンの割合は、少なくとも1:1、又は更には1.5:1であるべきである。好ましくは、付加反応においては過剰の第1級アミン置換ピリジン化合物が存在する。

【0034】

【0035】反応を促進するために、溶媒、具体的には極性非プロトン溶媒系が使用される。例示的な溶媒には、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、及びアセトニトリルが挙げられる。

10

【0035】

【0036】一実施形態では、第1級アミン置換ピリジン化合物とクマリンとの間の反応は、室温より高い温度で行われる。典型的に、使用される溶媒の還流温度、例えば、最低で室温、25、30又は更には35℃から最高で90、100又は更には150℃の間の温度が使用される。

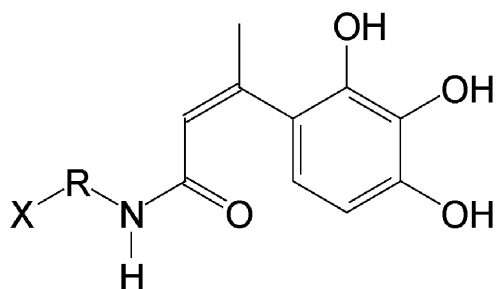
【0036】

【0037】反応を促進するために、触媒を添加してもよい。触媒は、任意の所与の温度での反応速度を増大させるか、又は反応がより低い温度で行われることを可能にし得る。例示的な触媒には、4-ジメチルアミノピリジン及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。添加される触媒の量は、10モル%、5モル%、又は更には2モル%以下であってよい。

20

【0037】

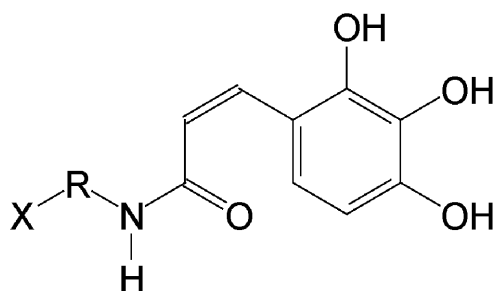
【0038】上記の反応に従って製造される例示的な化合物には、
【化17】



30

[式中、(i) Xは、4-ピリジル基であり、Rは、メチレン、エチレン、若しくはプロピレンであるか、又は(ii) Xは、3-ピリジル基であり、Rは、メチレンである]

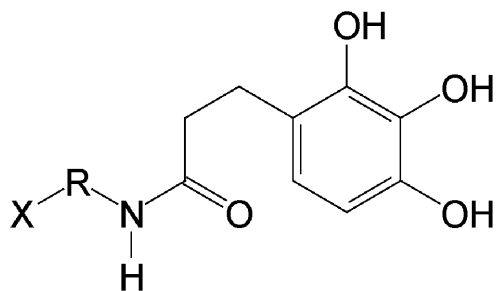
【化18】



40

[式中、Xは、4-ピリジル基であり、Rは、エチレンである]、及び

【化 19】



10

〔式中、Xは、4-ピリジル基であり、Rは、エチレンである〕を含む。

【0038】

【0039】一実施形態では、本明細書で開示される化合物は出発物質として使用してもよく、又は2013年5月14日出願の米国特許出願第61/823111号で開示されるエポキシ接着剤及びエポキシ粉末コーティング等の組成物中使用してもよく、当該開示は、本明細書においてその全体が参照により組み込まれる。

【実施例】

【0039】

【0040】本開示の利点及び実施形態を以降の実施例によって更に説明するが、これら実施例において列挙される特定の材料及びそれらの量、並びに他の条件及び詳細は、本発明を不当に制限するものと解釈されるべきではない。これらの実施例では、すべての百分率、割合、及び比率は、特に指示しない限り重量による。

20

【0040】

【0041】別途記載されるか、又は明らかでない限り、すべての材料は市販（例えばSigma-Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) より）されているものか、又は当業者に既知のものである。

【0041】

【0042】次の略語が、以下の実施例で使用される：g = グラム、kg = キログラム、min = 分、mol = モル、cm = センチメートル、mm = ミリメートル、mL = ミリリットル、L = リットル、psi = 平方インチ当たりの圧力、MPa = メガパスカル、及びwt = 重量。

30

【0042】

【表 1】

材料

材 料	供 給 源
アセトニトリル	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)
4-アセチルピリジン	Sigma Aldrich (St. Louis, MO)
4-(2-アミノエチル)ピリジン	TCI America (Portland, OR)
硫酸アミノグアニジン	Alfa Aesar (Ward Hil, MA)
ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド	TCI America (Portland, OR)
3-ブチン-1-オール	Sigma Aldrich (St. Louis, MO)
ヨウ化銅(I)	Sigma Aldrich (St. Louis, MO)
ジクロロメタン	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)
2, 6-ジクロロピラジン	Sigma Aldrich (St. Louis, MO)
7, 8-ジヒドロキシ-4-メチルクマリン	Sigma Aldrich (St. Louis, MO)
エラグ酸	AmplaChem, Inc. (Carmel, IN)
酢酸エチル	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)
ヘキサン	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)
シリカゲル(230~400メッシュ)	Alfa Aesar (Ward Hil, MA)
テトラヒドロフラン	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)
トリエチルアミン	EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)

10

【0043】

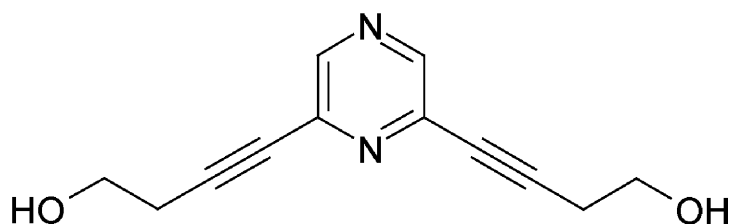
20

【0043】 NMR：核磁気共鳴スペクトル（プロトン- ^1H NMR）を解析し、NMR分光器（UltraShield（商標）Plus 500 MHz NMR分光器、Bruker Corporation（Billerica, MA））を用いて記録した。

【0044】

【0044】 ビスアルキニルピラジンの調製

【化20】



30

【0045】

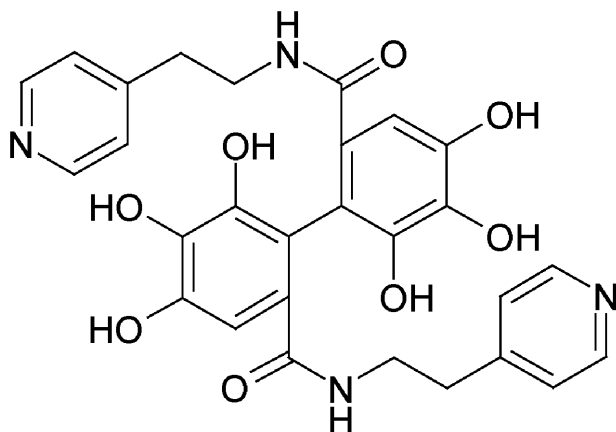
【0045】 500 mLの3頸丸底フラスコに還流冷却器、同圧滴下ロート、及びマグネチックスターラーバーを装備した。2, 6-ジクロロピラジン（14.0 g、94.0 mmol）、3-ブチン-1-オール（16.5 g、235 mmol）、トリエチルアミン（39.4 mL、282 mmol）、及び200 mLアセトニトリルをこのフラスコに添加し、得られた溶液を数サイクルの排気／窒素逆流を用いて脱気した。ヨウ化銅（1.80 g、9.40 mmol）及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド（1.65 g、2.35 mmol）をこの溶液に添加し、脱気操作を繰り返した。反応混合物を還流で、一晚窒素気体下で激しく攪拌しながら加熱した。シリカゲルを反応混合物に添加し、揮発性成分を減圧下で蒸発させた。吸着した物質をシリカゲルフィルターカラム上にロードし、酢酸エチルで溶離して、生成物（11.6 g、理論収率の57%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ）： δ 8.51（s, 2H），3.91（q, $J=6.4$ Hz, 4H），3.56（t, $J=6.4$ Hz, 2H），2.77（t, $J=6.4$ Hz, 2H）。

40

【0046】

【0046】 エラグ酸付加物の調製

【化 2 1】



10

【0047】

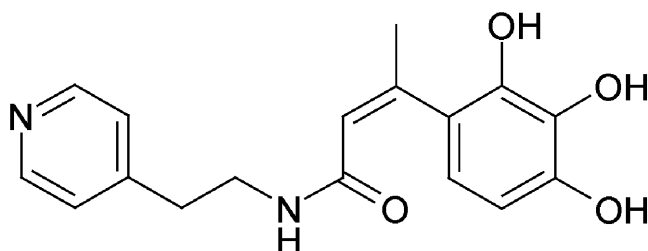
【0047】 マグネチックスターラーバーを装備した250mLの丸底フラスコに、エラグ酸（9.07g、30.0mmol）及びテトラヒドロフラン（40mL）を添加した。テトラヒドロフラン（20mL）中の4-（2-アミノエチル）ピリジン（7.33g、60.0mmol）の溶液をピペットにより添加し、得られた混合物を還流で一晩、激しく攪拌しながら加熱した。環境温度まで冷却した後、沈殿した生成物を、ろ過、追加のテトラヒドロフランでの洗浄により回収した。真空下での乾燥により、生成物（13.5g、理論収率の83%）を黄褐色固体として得た。¹H NMR（500MHz, d₆-DMSO）：δ 8.50（d, J=5.8Hz, 4H）, 7.29（d, J=5.8Hz, 4H）, 7.20（s, 2H）, 3.07（m, 4H）, 2.84（m, 4H）。

20

【0048】

【0048】 クマリン誘導体の調製

【化 2 2】



30

【0049】

【0049】 マグネチックスターラーバーを装備した250mLの丸底フラスコに、7,8-ジヒドロキシ-4-メチルクマリン（3.64g、20.0mmol）及びテトラヒドロフラン（30mL）を添加した。テトラヒドロフラン（20mL）中の4-（2-アミノエチル）ピリジン（2.44g、20.0mmol）の溶液をピペットにより添加し、得られた混合物を還流で一晩、激しく攪拌しながら加熱した。テトラヒドロフランの大部分を減圧下で蒸発させて、濃い橙色油状物を得た。1:1酢酸エチル/ジクロロメタン溶液（100mL）を添加し、得られた混合物を還流で激しく攪拌しながら加熱した。形成した黄色沈殿物をろ過により回収し、真空下で乾燥させて、生成物（4.56g、理論収率の75%）を得た。¹H NMR（500MHz, d₆-DMSO）：δ 8.46（dd, J₁=1.6Hz, J₂=4.4Hz, 2H）, 7.25（dd, J₁=1.6Hz, J₂=4.4Hz, 2H）, 7.05（d, J=8.6Hz, 1H）, 6.77（d, J=8.6Hz, 1H）, 6.07（d, J=1.0Hz, 1H）, 2.87（t, J=7.4Hz, 2H）, 2.72（t, J=7.4Hz, 2H）, 2.35（d, J=1.0Hz, 3H）。

40

【0050】

【0050】 本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、本発明の予測可能な修正及

50

び変更が当業者には自明であろう。本発明は、説明を目的として本出願に記載される実施形態に限定されるべきものではない。

フロントページの続き

(72)発明者 モーザー, ウィリアム エイチ.
アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427
, スリーエム センター

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 特表2004-518736 (JP, A)
特表2016-526067 (JP, A)
特開昭58-092661 (JP, A)
Akita, Yasuo et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986年, 34(4), 1447-58
Furusho, Yoshio et al., Tetrahedron Letters, 2004年, 45(52), 9593-9597

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)