(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2017-206485
(P2017-206485A)
(43)公開日　平成29年11月24日(2017.11.24)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07C 269/06	(2006.01)	C07C	269/06	CSP	4H006
C07C 271/10	(2006.01)	C07C	271/10		4H039
C07B 61/00	(2006.01)	C07B	61/00	300	
C07B 53/00	(2006.01)	C07B	53/00	B	

審査請求 未請求　請求項の数 2　OL　（全 9 頁）

(21)出願番号　特願2016-102024 (P2016-102024)
(22)出願日　平成28年5月21日 (2016.5.21)

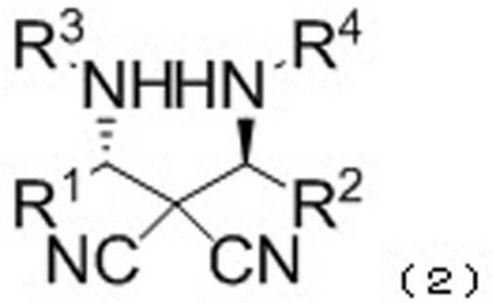
特許法第３０条第２項適用申請有り　第７０回記念　有機合成化学協会関東支部シンポジウム　新潟（長岡）シンポジウム講演要旨集　1

(71)出願人　304021831
国立大学法人　千葉大学
千葉県千葉市稲毛区弥生町１番３３号
(72)発明者　荒井　孝義
千葉県千葉市稲毛区弥生町１番３３号　国立大学法人千葉大学　大学院理学研究科内
(72)発明者　佐藤　勝哉
千葉県千葉市稲毛区弥生町１番３３号　国立大学法人千葉大学　大学院理学研究科内

Fターム(参考)　4H006 AA01　AA02　AC29　BA22　BA48　BB12　RA04　RB24
4H039 CA99　CF40

(54)【発明の名称】光学活性な１，３－ジアミン誘導体およびその製造方法

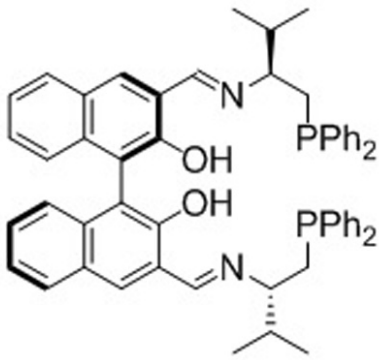
(57)【要約】　（修正有）
【課題】広範な１，３－ジアミン誘導体を高い光学純度で合成する手法の提供。
【解決手段】金属又は金属塩にビスホスホイミノビナフトール配位子を配位させた触媒を用いて、式（２）で示される１，３－ジアミン誘導体をエナンチオ選択的に合成する方法。



（２）

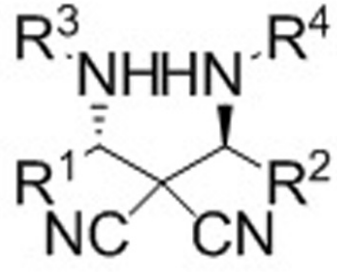
（R^1及びR^2は、各々独立に置換／非置換のアルキル基、置換／非置換のフェニル基、置換／ナフチル基；R^3、R^4は、各々独立にH、アルキル基、置換／非置換のフェニル基、カルボニル基又はスルホニル基）
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（１）で示される配位子を金属又は金属塩に配位させてなる触媒を用いて下記式（２）で示される１，３－ジアミン誘導体をエナンチオ選択的に合成する方法。
【化１】



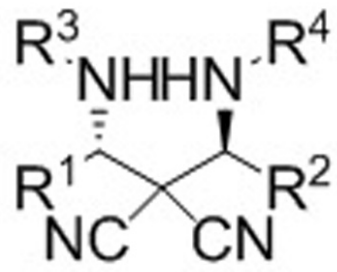
（１）

【化２】



（２）

ここでＲ^{1}、Ｒ^{2}は、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）又はナフチル基（置換基を有していてもよい。）であり、Ｒ^{1}とＲ^{2}は、同じでも異なっていても良い。Ｒ^{3}、Ｒ^{4}は、カルボニル基、水素、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）、カルボニル基、スルホニル基であり、Ｒ^{3}とＲ^{4}は、同じでも異なっていても良い。
【請求項２】
下記式（２）で示される１，３－ジアミン誘導体。
【化３】



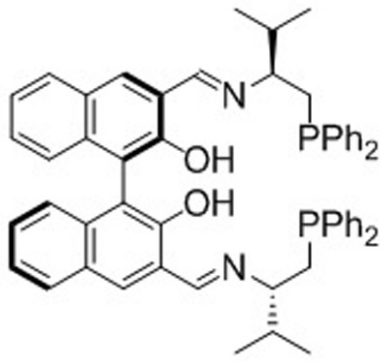
（２）

ここでＲ^{1}、Ｒ^{2}は、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）又はナフチル基（置換基を有していてもよい。）であり、Ｒ^{1}とＲ^{2}は、同じでも異なっていても良い。Ｒ^{3}、Ｒ^{4}は、カルボニル基、水素、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）、カルボニル基、スルホニル基であり、Ｒ^{3}とＲ^{4}は、同じでも異なっていても良い。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、光学活性な１，３－ジアミン誘導体およびその製造方法に関する。
【０００２】

光学活性な１，３－ジアミン誘導体は様々な生物活性化合物や機能性分子にみられる基本骨格である。例えば、従来の誘導体の製造方法としては、下記非特許文献１記載のイミンやニトロ基の還元や、非特許文献２記載のピラリゾンのＮ－Ｎ結合の開裂などの手法が挙げられる。
また、抗菌作用を有する８－オキサ－６－アザビシクロ［３，２，１］オクタン誘導体の例が下記非特許文献２に記載されている。１，３－ジアミンの直接的な不斉合成法として、プロリン触媒を用いたアルデヒドとＮ－Ｂｏｃ－ｉｍｉｎｅの不斉ダブルマンニッヒ反応が非特許文献１に記載されている。また、非特許文献２にはジエンとアミナールの反応による合成法、非特許文献３にはアルデヒドとアミンならびにエナミンを用いる反応が記載されている。

【０００３】
【非特許文献１】Ｃ．Ｃｈａｎｄｌｅｒ，Ｐ．Ｇａｌｚｅｒａｎｏ，Ａ．Ｍｉｃｈｒｏｗｓｋａ，Ｂ．Ｌｉｓｔ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００９，４８，１９７８．
【非特許文献２】Ｙ．Ｌｉｕ，Ｙ．Ｘｉｅ，Ｈ．Ｗａｎｇ，Ｈ．Ｈｕａｎｇ　Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０１６，１３８，４３１４．
【非特許文献３】Ｇ．Ｄａｇｏｕｓｓｅｔ，Ｆ．Ｄｒｏｕｅｔ，Ｇ．Ｍａｓｓｏｎ，Ｊ．Ｚｈｕ　Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００９，１１，５５４６．

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
しかしながら、上記文献に記載の方法は原料や試薬の入手が困難である、操作性が悪い等、必ずしも実用性が高い方法とは言えなかった。また、１，３－ジアミンの２位については、その後の変換反応に有利な官能基を導入することに大きな制限があった。
【０００５】
そこで、本発明は、上記課題を鑑み、実用的で有用性の高い光学活性１，３－ジアミン誘導体およびその製造方法を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明者らは、上記課題について鋭意検討を行ったところ、金属塩にビスホスホイミノビナフトール配位子を配位させた触媒の存在下で、マロノニトリルと２分子のイミンとを反応させることで、エナンチオ選択的に１，３－ジアミン誘導体を得ることが出来ることを発見し、本発明を完成させるに至った。
【０００７】
即ち、本発明の一手段に係るエナンチオ選択的に１，３－ジアミン誘導体を製造する方法は、下記式（１）で示される配位子と金属又は金属塩からなる触媒の存在下で、アルデヒド由来のイミンとマロノニトリルを反応させる。
【化１】

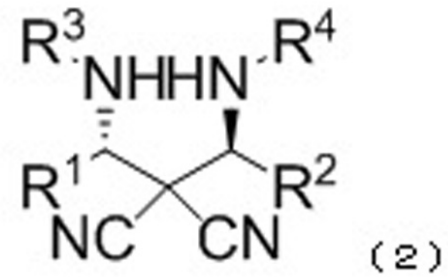


（１）

【０００８】
そしてこの結果、下記式（２）で示される１，３－ジアミン誘導体をエナンチオ選択的

に得ることができる。

【化２】



(2)

【０００９】

ここでＲ[1]、Ｒ[2]は、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）又はナフチル基（置換基を有していてもよい。）であり、Ｒ[1]とＲ[2]は、同じでも異なっていても良い。Ｒ[3]、Ｒ[4]は、カルボニル基、水素、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）、カルボニル基、スルホニル基であり、Ｒ[3]とＲ[4]は、同じでも異なっていても良い。

【発明の効果】

【００１０】

以上、本発明により、金属触媒を用いたマロノニトリルのイミンへの不斉付加反応およびそれにより得られる光学活性な１，３－ジアミン誘導体を提供することが可能となる。また、本発明によると非常に高い収率を得ることもできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１１】

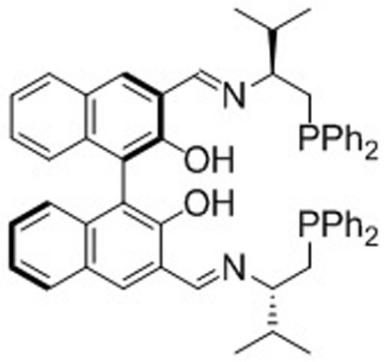
以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は多くの異なる様態で実施することが可能であり、以下に示す実施形態に限定されるものではない。

【００１２】

（実施形態１）

本実施形態に係る光学活性な１，３－ジアミン誘導体の製造方法は、下記化学式（１）で示される配位子を金属塩に配位させて得られる触媒の存在下で、イミンとマロノニトリルを反応させる。

【化３】



(1)

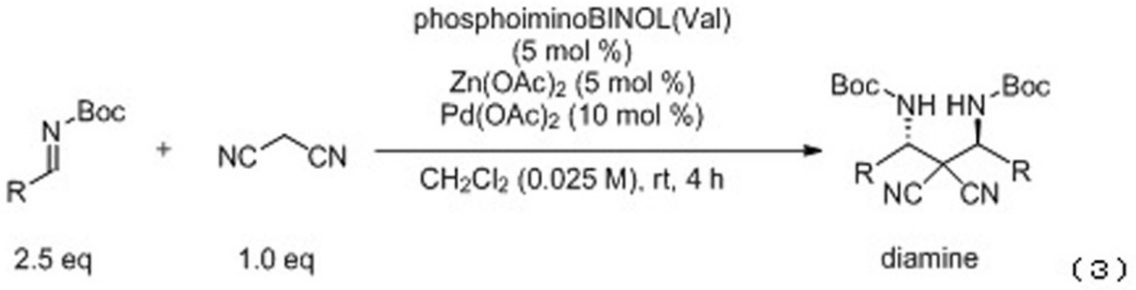
【００１３】

配位子を配位させる金属としては、配位させることができる限りにおいてこれに限定されるわけではないが、例えばパラジウム、ニッケル、銅、コバルト又は鉄を例示することができる。また配位子を金属に配位させる方法としては、周知の方法を採用することができ、限定されるわけではないが、金属塩と配位子を混合することで配位させることができる。金属塩としては、限定されるわけではないが、金属がニッケルパラジウムである場合、Ｐｄ（ＯＡｃ）[2]、ＰｄＣｌ[2]、Ｐｄ（ＯＴｆ）[2]、Ｐｄ（ＣｌＯ[4]）[2]等を用いることができる。

【００１４】

本実施形態に係る触媒は、アルデヒド由来のイミンを用いたマロノニトリルの不斉付加反応を行うために用いることができる。具体的には、本実施形態に係る触媒の存在下で、下記式（３）で示される反応のように、イミンとマロノニトリルを反応させて１，３－ジアミン誘導体を合成することができる。

【化４】



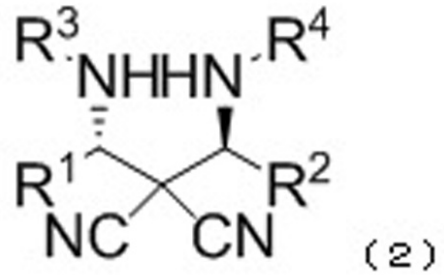
【００１５】

ここでＲ[1]は、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）又はナフチル基（置換基を有していてもよい。）であり、Ｒ[2]は、カルボニル基、水素、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）、カルボニル基、スルホニル基である。

【００１６】

この結果、本実施形態に係る方法によると、下記式（２）で示す光学活性な１，３－ジアミン誘導体を得ることが出来る。

【化５】



【００１７】

ここでＲ[1]、Ｒ[2]は、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）又はナフチル基（置換基を有していてもよい。）であり、Ｒ[1]とＲ[2]は、同じでも異なっていても良い。Ｒ[3]、Ｒ[4]は、カルボニル基、水素、アルキル基、フェニル基（置換基を有していてもよい。）、カルボニル基、スルホニル基であり、Ｒ[3]とＲ[4]は、同じでも異なっていても良い。

【００１８】

（触媒の製造）

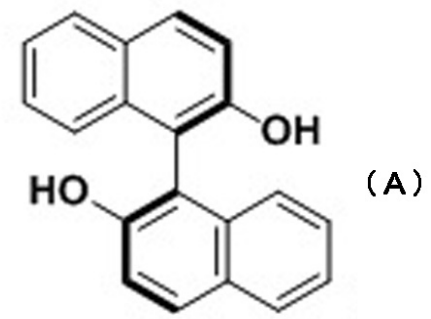
【００１９】

ここで、本実施形態に係る配位子及び触媒は、限定されるわけではないが、例えば下記で示す方法によって製造することができる。

【００２０】

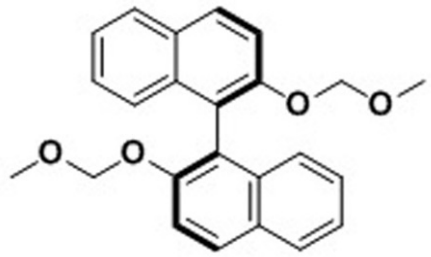
まず、下記式（Ａ）で示されるビナフトールに対し、水素化ナトリウム存在の下、メトキシメチルクロリドを作用させることで、下記式（Ｂ）で示されるフェノール性水酸基をＭＯＭ保護化したビナフトールを得ることができる。

【化４】



（Ａ）

【化５】

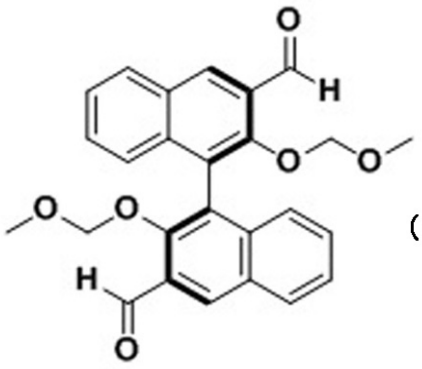


（Ｂ）

【００２１】

次に、上記式（Ｂ）で示されるビナフトールに対し、ブチルリチウム存在の下、ＤＭＦを反応させることで、下記式（Ｃ）で示されるフェノール性水酸基がＭＯＭ保護化されたホルミルビナフトールを得ることができる。

【化６】

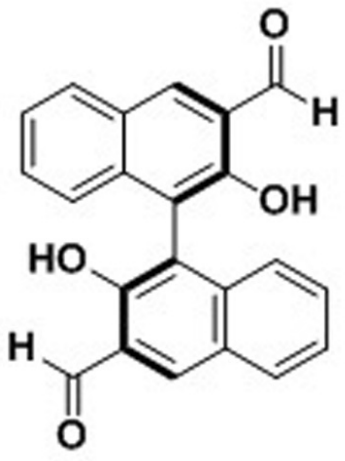


（Ｃ）

【００２２】

次に、（Ｃ）で示されるビナフトールに対し、塩酸存在の下、ＭＯＭ基を外すことで、下記式（Ｄ）に示されるホルミルビナフトールを得ることができる。

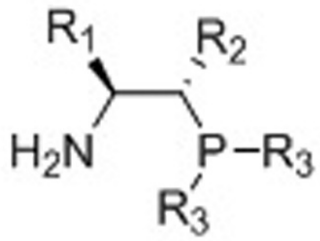
【化７】



（Ｄ）

【００２３】
上記式（Ｄ）で示されるビナフトールに対し、下記式（Ｅ）で示されるホスホアミンを反応させることで上記（１）に示される配位子を得ることができる。

【化８】



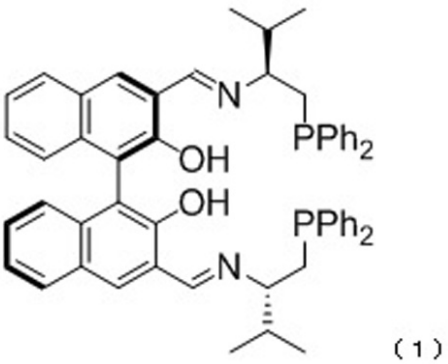
（Ｅ）

【００２４】
以上、本実施形態により、ダブルマンニッヒ付加反応において広範な基質にて光学活性な１，３－ジアミン誘導体を提供することが出来る。

【００２５】
以下、上記実施形態の触媒について実際に作成し、その効果について確認を行った。以下説明する。

【００２６】
（実施例１）
本実施例では、下記式（１）で示される配位子を０．００５　ｍｍｏｌ用い、これに塩化メチレン（４．０　ｍｌ）中で塩化ニッケル酢酸パラジウム（ＩＩ）０．０１　ｍｍｏｌを配位させることで触媒としてマロノニトリルのダブルマンニッヒ不斉付加反応を行った。

【化６】

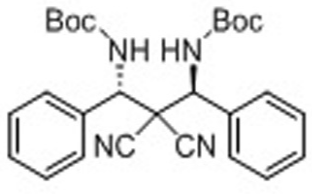


（１）

【００２７】

本実施例は、Ｍａｌｏｎｏｎｉｔｒｉｌｅ、０．１ｍｍｏｌとベンズアルデヒド由来のＮ－Ｂｏｃ ｉｍｉｎｅ、０．２５ ｍｍｏｌとを上記触媒の存在下、室温、１２時間にて行った。この結果、下記に示す１，３－ジアミン（２－１）を４７．６ｍｇ得ることができ、収率は９９％（ｄｌ／ｍｅｓｏ ＝ ９３／７、９９％ｅｅ）であった。

【化８】



(２－１)

【００２８】

（２－１）の機器データ：

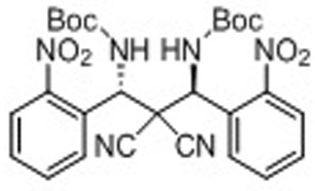
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４２（ｓ，１０Ｈ），５．５４（ｂｒ，２Ｈ），５．２９（ｂｒ，２Ｈ），１．４４（ｓ，１８Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１５４．１，１３４．９，１２９．７，１２９．１，１２７．７，１１３．１，８１．４，５６．５，５１．６，２８．２；ＩＲ（ｎｅａｔ）１６９８，１５５８，１５４０，１５０８，１３６４，１１６１ ｃｍ$^{-1}$；［α］$_{D}^{18.7}$＝ ＋１９．６°（ｃ＝１．０，ＣＨＣｌ$_{3}$，９９％ｅｅ）．Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ ｅｘｃｅｓｓ ｗａｓ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ＨＰＬＣ ｗｉｔｈ ａ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ ｃｏｌｕｍｎ（ｈｅｘａｎｅ：２－ｐｒｏｐａｎｏｌ ＝ ９０：１０，０．５ ｍＬ／ｍｉｎ，２５４ ｎｍ）；ｍａｊｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ ＝ １６．８ ｍｉｎ，ｍｉｎｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ ＝ １９．７ ｍｉｎ，９９％ ｅｅ；ＨＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$（Ｍ＋Ｈ）４７６．２４２４：ｆｏｕｎｄ ４９９．２３０５．

【００２９】

（実施例２）

本実施例は、上記実施例１と同一条件で行った。この結果、下記化合物（２－２）を５６．６ｍｇ得ることが出来た。また、（２－２）の収率は９９％（ｄｌ／ｍｅｓｏ ＝９９／１、８７％ ｅｅ）であった。

【化９】



(２－２)

【００３０】

（２－２）の機器データ：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．２４（ｄ，Ｊ＝８．１５Ｈｚ，２Ｈ），７．８５－７．７７（ｍ，４Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｂｒ，２Ｈ），５．８４（ｂｒ，２Ｈ），１．４７（ｓ，１８Ｈ）^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１５３．９，１４７．８，１３４．６，１３１．６，１３０．６，１２８．７，１２６．０，１１１．６，８２．０，５０．８，，５０．４，２８．１；ＩＲ（ｎｅａｔ）１７１７，１５３２，１３５０，１２４８，１１５９，７５９ ｃｍ$^{-1}$；［α］$_{D}^{20.2}$＝ －３１．６°（ｃ＝１．０，ＣＨＣｌ$_{3}$，８７％ ｅｅ）．Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ ｅｘｃｅｓｓ ｗａｓ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ＨＰＬＣ ｗｉｔｈ ａ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ ｃｏｌｕｍｎ（ｈｅｘａｎｅ：２－ｐｒｏｐａｎｏｌ

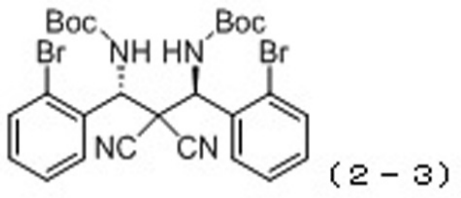
＝７０：３０，１．０ｍＬ／ｍｉｎ，２５４ｎｍ）；ｍａｊｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ＝１１．７ｍｉｎ，ｍｉｎｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ＝２３．３ｍｉｎ，８７％ ｅｅ；ＨＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{30}O_8N_6$（Ｍ＋Ｈ）５６７．２１９８：ｆｏｕｎｄ ５６７．２１９９．

【００３１】

（実施例３）

本実施例は、上記実施例１と同一条件で行った。この結果、下記化合物（２－３）を４４．２ｍｇ得ることが出来た。また、（２－３）の収率は７０％（ｄｌ／ｍｅｓｏ＝８０／２０、９６％ ｅｅ）であった。

【化１０】



(2-3)

【００３２】

（２－３）の機器データ：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６８－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｂｒ，２Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝７．８５Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，１８Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ １３５．８，１３５．３，１３３．６，１３１．０，１２８．５，１２７．６，１２４．９，１１１．７，８１．６，５４．７，５１．０ ２８．２；ＩＲ（ｎｅａｔ）１７１７，１５０８，１４７３，１３６８，１２４６，１１６３，７５２ cm^{-1}；$[\alpha]_D^{20.2}$＝＋４３．５（ｃ＝１．０，$CHCl_3$，９６％ ｅｅ）．Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ ｅｘｃｅｓｓ ｗａｓ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ＨＰＬＣ ｗｉｔｈ ａ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ ｃｏｌｕｍｎ（ｈｅｘａｎｅ：２－ｐｒｏｐａｎｏｌ＝８０：２０，１．０ｍＬ／ｍｉｎ，２５４ｎｍ）；ｍａｊｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ＝６．５ｍｉｎ，ｍｉｎｏｒ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ ｔｒ＝１５ｍｉｎ，９６％ ｅｅ；ＨＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{30}O_4N_4Br_2$（Ｍ＋Ｈ）６３３．０７０７：ｆｏｕｎｄ ６３３．０７１１．

【００３３】

以上本実施例により、本発明に係る触媒の有用性を確認することができ、広範な基質において光学活性な１，３－ジアミン誘導体を提供することが出来ることを確認した。

【産業上の利用可能性】

【００３４】

本発明は、１，３－ジアミン誘導体を非常に高い光学純度で供給できることから、医薬・農薬の開発と生産に有用であり、産業上の利用可能性がある。