

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4652079号
(P4652079)

(45) 発行日 平成23年3月16日(2011.3.16)

(24) 登録日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.
C07D 207/09 (2006.01)F1
C07D 207/09

請求項の数 5 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-37218 (P2005-37218)	(73) 特許権者	000000918
(22) 出願日	平成17年2月15日(2005.2.15)		花王株式会社
(65) 公開番号	特開2006-225265 (P2006-225265A)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1
(43) 公開日	平成18年8月31日(2006.8.31)		〇号
審査請求日	平成19年12月7日(2007.12.7)	(74) 代理人	100078732
			弁理士 大谷 保
		(74) 代理人	100081765
			弁理士 東平 正道
		(74) 代理人	100089185
			弁理士 片岡 誠
		(74) 代理人	100119666
			弁理士 平澤 賢一
		(72) 発明者	西 隆文
			和歌山県和歌山市湊1334番地 花王株
			式会社研究所内

最終頁に続く

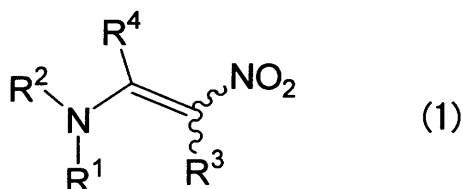
(54) 【発明の名称】 2, 2-二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

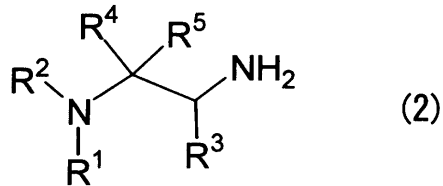
下記一般式(1)で表される2-アミノニトロオレフィン誘導体とアルキルマグネシウムハライドを反応させた後、還元剤で処理する、下記一般式(2)で表される2, 2-二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法。

【化1】



(式中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基又は置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、R³は、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数1~6の炭化水素基を示し、R⁴は、置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、R¹とR⁴、又はR²とR⁴は、互いに結合して環構造を形成してもよい。)

【化 2】



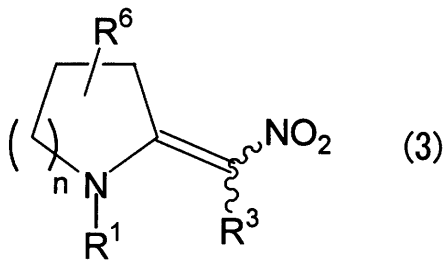
(式中、 R^5 は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有してもよい環状炭化水素基を示す。 $R^1 \sim R^4$ は前記と同じである。)

10

【請求項 2】

2 - アミノニトロオレフィン誘導体が、下記一般式(3)で表される化合物である請求項1に記載の2, 2 - 二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法。

【化 3】



20

(式中、 R^1 及び R^3 は前記と同じである。 R^6 は、水素原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、エステル基、又は置換基を有してもよい炭素数1～12の炭化水素基を示し、 n は1～3の整数を示す。)

【請求項 3】

2 - アミノニトロオレフィン誘導体が、炭素数1～6のアルキル基又はヒドロキシアルキル基を有するニトロメチレンピロリジンである請求項1又は2に記載の2, 2 - 二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法。

【請求項 4】

30

アルキルマグネシウムハライドが、炭素数1～6のアルキル基を有するものである請求項1～3のいずれかに記載の2, 2 - 二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法。

【請求項 5】

還元剤が、水素化リチウムアルミニウムである請求項1～4のいずれかに記載の2, 2 - 二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2, 2 - 二置換エチレンジアミン誘導体の簡便で効率的な製造方法に関する。

40

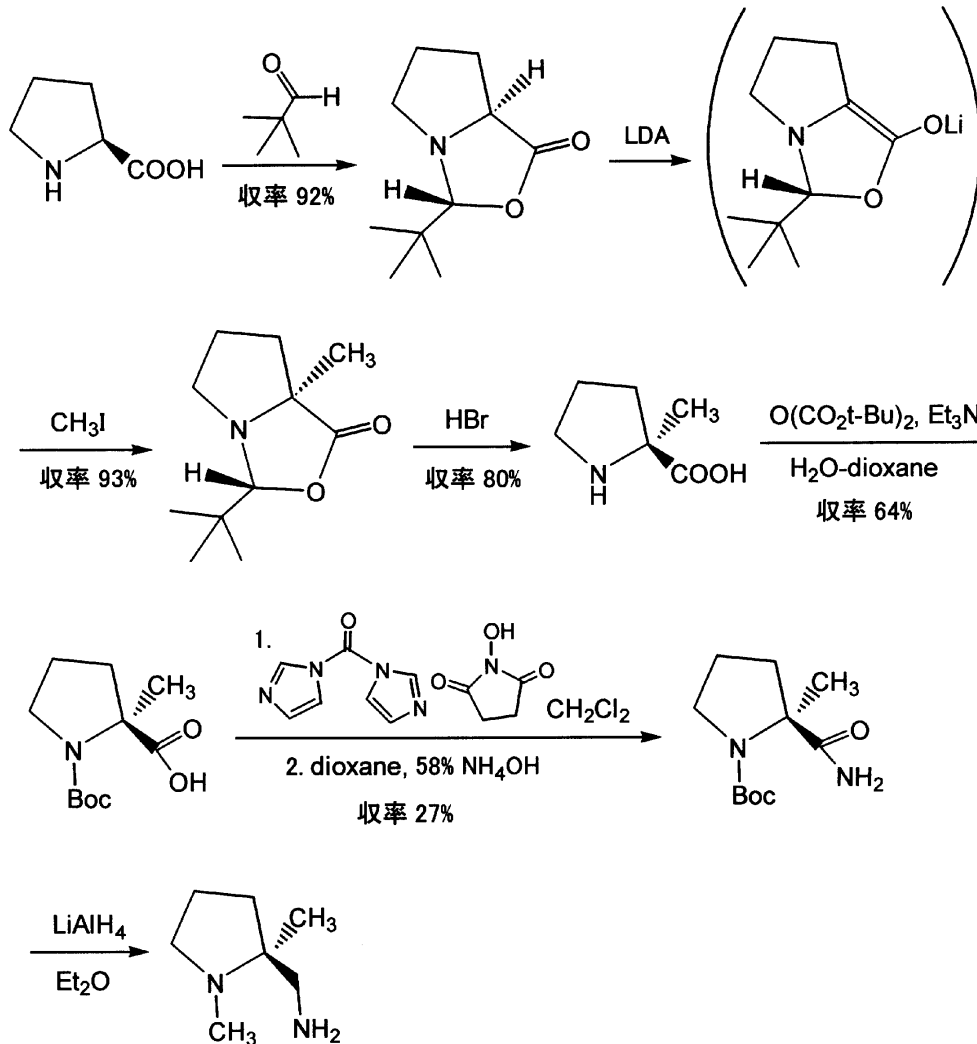
【背景技術】

【0002】

染毛剤組成物として環状アミン化合物が、毛髪の色脱色又は染色に優れた効果を示すことが知られている(特許文献1参照)。ところが、環上に不斉炭素を有する1, 2 - ジメチル - 2 - アミノメチルピロリジンを合成しようとする、従来法では、下記式に示すように、少なくとも6段階という多段階の工程が必要であった。(特許文献2、及び非特許文献1参照)

【0003】

【化1】



10

20

【0004】

30

すなわち、プロリン（出発原料）を不斉化（第1段階）し、これをリチウム ジイソプロピルアミド（LDA）で処理してリチウムエノラートとし、更にヨウ化メチルでメチル化して2 - t - ブチル - 5 - メチル - 1 - アザ - 3 - オキサピシクロ[3.3.0]オクタン - 4 - オンを合成（第2段階）し、これを臭化水素で加水分解して - メチルプロリンを合成（第3段階）し、Boc（t - ブトキシカルボニル）化反応（第4段階）、アミド化反応（第5段階）、還元反応（第6段階）、メチル化を経て、1,2 - ジメチル - 2 - アミノメチルピロリジンを得る必要があった。

また、上記のアミド化反応（第5段階）の工程においては、反応時間が2日間という長時間を要する。さらに、取り扱いが容易でないリチウム ジイソプロピルアミド（LDA）や臭化水素などの特殊な試薬が必要であり、全体の収率も低い（還元工程の収率不明）ものであった。

40

このため、2,2 - 二置換エチレンジアミン誘導体のより簡便で効率的な製造方法の確立が望まれていた。

【0005】

【特許文献1】国際公開第03/51322号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/4467号パンフレット

【非特許文献1】Dieter Seebach, 他3名, “光学活性の低下を伴わないアミノ酸のアルキル化: 位が置換されたプロリン誘導体の合成 - 対掌性の自己再構築”, J. Am. Chem. Soc., 105, 5390-5398 (1983).

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、2,2-二置換エチレンジアミン誘導体の簡便で効率的な製造方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

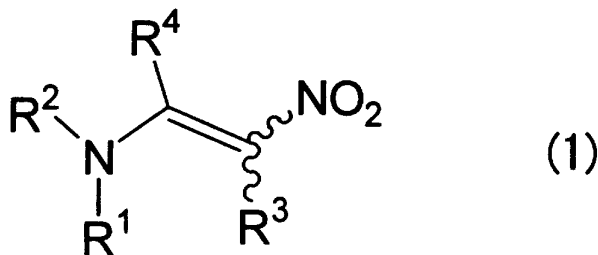
本発明者らは、入手容易なアミドを出発原料として、文献既知（特公昭49-24067号公報、特公昭55-2426号公報など参照）の1段階反応で容易に合成できる、2-アミノニトロオレフィン誘導体を用い、これとアルキルマグネシウムハライドの1,4-付加反応を行うことにより、立体的にも導入が困難と考えられる2-アミノニトロオレフィン誘導体のニトロ基の位に置換基を導入して不斉炭素を構築し、その後、還元剤で処理することにより、反応工程・反応時間を短縮でき、しかも特殊な試薬を必要とせずに、2,2-二置換エチレンジアミンを効率的に合成できることを見出した。

10

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表される2-アミノニトロオレフィン誘導体とアルキルマグネシウムハライドを反応させた後、還元剤で処理する、下記一般式(2)で表される2,2-二置換エチレンジアミン誘導体の製造方法を提供する。

【0008】

【化2】



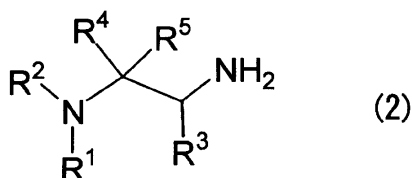
20

(式中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基又は置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、R³は、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数1~6の炭化水素基を示し、R⁴は、置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、R¹とR⁴、及びR²とR⁴は、互いに結合して環構造を形成してもよい。)

30

【0009】

【化3】



40

(式中、R⁵は置換基を有してもよい炭素数1~12のアルキル基、又は置換基を有してもよい環状炭化水素基を示す。R¹~R⁴は前記と同じである。)

【発明の効果】

【0010】

本発明の製造方法によれば、2,2-二置換エチレンジアミン誘導体を簡便に効率よく製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

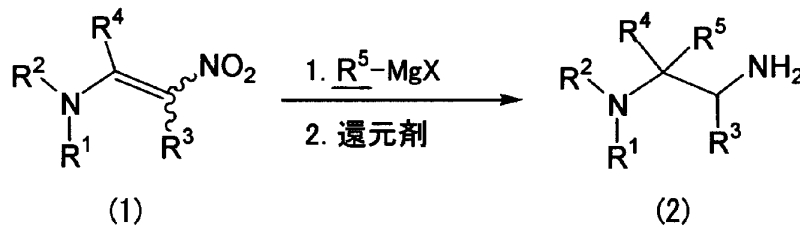
【0011】

本発明の製造方法は、下記の反応式で示される。

【0012】

50

【化4】



【0013】

本発明で出発原料として使用される一般式(1)の2-アミノニトロオレフィン誘導体において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、置換基を有してもよい炭素数1~12炭化水素基である。

炭素数1~12の炭化水素基としては、炭素数1~12の直鎖、分岐鎖、又は環状のアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルケニル基、芳香族基などが挙げられる。

アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-デシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

ヒドロキシアルキル基としては、前記アルキル基の水素原子の少なくとも1つが水酸基に置換した基を挙げることができ、具体的には2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基などが挙げられる。

アルケニル基としては、アリル基、プロベニル基、各種ブテニル基、各種オクテニル基、各種デセニル基、各種ドデセニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基などが挙げられる。

芳香族基としては、フェニル基、ベンジル基などが挙げられる。

【0014】

また、上記炭素数1~12の炭化水素基の置換基としては、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシ基、複素環式基などが挙げられる。置換基を有する炭素数1~12炭化水素基の具体例としては、2-(ジメチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、3-(ジエチルアミノ)プロピル基、3-ピロリジニルプロピル基、3-ピペリジノプロピル基、3-モルホリノプロピル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-ヘキシルオキシエチル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基、2-メトキシフェニル基などが挙げられる。

これらの中では、 R^1 及び R^2 は、炭素数1~6、より好ましくは炭素数1~3のアルキル基及びヒドロキシアルキル基が好ましく、原料の入手のし易さからメチル基、エチル基、ヒドロキシエチル基が特に好ましい。

【0015】

R^3 は、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数1~6の炭化水素基である。 R^3 の具体例としては、前記 R^1 の具体例の中で、炭素数1~6のものと同様のものが挙げられる。 R^3 は、好ましくは水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

R^4 は置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、前記 R^1 の具体例と同様のものが挙げられる。

R^1 と R^4 、又は R^2 と R^4 は、炭素原子を介して互いに結合して、Nをヘテロ原子とする環構造を形成してもよい。形成される環構造は、主に-CH₂-が基本であり、場合によっては、-O-、-S-、-NHとなっていたり、-CH₂-とこれらの組み合わせであってもよい。

10

20

30

40

50

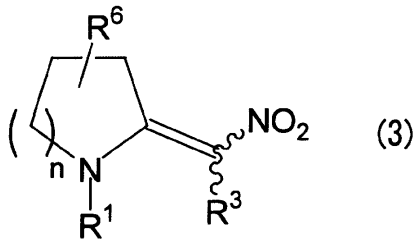
R^1 と R^4 、又は R^2 と R^4 が、互いに結合して環構造を形成した基としては、例えば1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ヘキサメチレンイミノ基等が挙げられる。

【0016】

一般式(1)で表される2-アミノニトロオレフィン誘導体の中では、下記一般式(3)で表される化合物が好ましい。

【0017】

【化5】



10

(式中、 R^1 及び R^3 は前記と同じである。 R^6 は、水素原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、エステル基、又は置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基を示し、 n は1~3の整数を示す。)

【0018】

アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基などが挙げられ、エステル基としては、メチルエステル基、エチルエステル基、tert-ブチルエステル基などが挙げられる。また、置換基を有してもよい炭素数1~12の炭化水素基としては、前記 R^1 の具体例と同様のものが挙げられる。

20

一般式(1)及び(3)の化合物の具体例としては、炭素数1~6、より好ましくは炭素数1~3のアルキル基を有するニトロメチレンピロリジンが好適に挙げられ、より具体的には、1-メチル-2-ニトロメチレンピロリジン、1-エチル-2-ニトロメチレンピロリジン、1-n-ブチル-2-ニトロメチレンピロリジンなどが挙げられる。

なお、一般式(1)及び(3)において、 R^5 と NO_2 の結合位置関係は限定されず、異性体(立体異性体、平面異性体)を含むものである。

【0019】

本発明の第1工程で使用されるアルキルマグネシウムハライドは、下記式(4)で表される。



一般式(4)において、 R^5 は置換基を有してもよい炭素数1~12、好ましくは炭素数1~6の直鎖または分岐アルキル基、又は置換基を有してもよい環状炭化水素基を示す。 X はハロゲン原子を示し、塩素原子、臭素原子が好ましい。置換基としては、アミノ基、アルコキシ基、エステル基、アシル基又はフェニル基などが挙げられる。

炭素数1~12の炭化水素基、アルコキシ基、エステル基の具体例としては、前記の具体例と同様のものが挙げられる。 R^5 は、好ましくは炭素数1~6のアルキル基であり、より好ましくは1~4のアルキル基である。

40

【0020】

アルキルマグネシウムハライドの好適な具体例としては、メチルマグネシウムクロライド、エチルマグネシウムクロライド、イソプロピルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムクロライド、イソブチルマグネシウムクロライド、t-ブチルマグネシウムクロライド、メチルマグネシウムブロマイド、エチルマグネシウムブロマイド、イソプロピルマグネシウムブロマイド、n-ブチルマグネシウムブロマイド、イソブチルマグネシウムブロマイド、t-ブチルマグネシウムブロマイドなどが挙げられる。これらの中でも、イソプロピルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムクロライド、メチルマグネシウムブロマイドが入手の容易性などの点から好ましい。

アルキルマグネシウムハライドの使用量は、原料である一般式(1)又は(2)で表さ

50

れる2-アミノニトロオレフィン誘導体に対して、通常0.5~10モル倍量の範囲で用いられ、0.8~5モル倍量の範囲が好ましく、1~1.5モル倍量の範囲がより好ましい。

【0021】

本発明の第2工程で使用される還元剤としては、水素化試薬を用いることができ、例えば、水素化リチウムアルミニウム(LiAlH₄)、水素化ナトリウムアルミニウム(NaAlH₄)、水素化ジイソプロピルアルミニウムのような無機水素化物が挙げられる。これらの中では、水素化リチウムアルミニウム(LiAlH₄)が好ましい。

還元剤の使用量は、原料である一般式(1)で表される2-アミノニトロオレフィン誘導体に対して、通常0.5~10モル倍量の範囲で用いられ、0.8~5モル倍量の範囲が好ましく、1~2モル倍量の範囲がより好ましい。

10

【0022】

アルキルマグネシウムハライドによる1,4-付加反応、及び還元剤による還元反応における溶媒は、用いるアルキルマグネシウムハライドや還元剤によって異なるが、有機金属化合物反応に一般に用いられる有機溶剤を使用することができる。

かかる有機溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶剤、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンなどのエーテル系溶剤、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロメタンなどのハロゲン系溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族系溶剤、ヘキサンなどの炭化水素系溶剤、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA)、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。これらの中では、エーテル系溶剤が好ましい。これらの有機溶剤は、単独で又は2種以上を混合して使用することができる。

20

【0023】

前記1,4-付加反応及び還元反応の温度は、用いる溶媒などによっても異なるが、通常-50~150、好ましくは比較的温和な温度、例えば20~80、より好ましいは25~70である。反応圧力は、通常、常圧下で行うことができる。

反応時間は、反応温度などの条件によっても異なるが、1,4-付加反応は、通常1~20時間、好ましいは1~10時間、還元反応は、通常1~15時間、好ましくは1~7時間である。反応の終点は、例えばガスクロマトグラフィーにより確認することができる。

30

反応後の後処理・精製工程においては、必要に応じて、ろ過、抽出、乾燥、再結晶、減圧蒸留、カラム精製などを適宜選択して行うことができる。

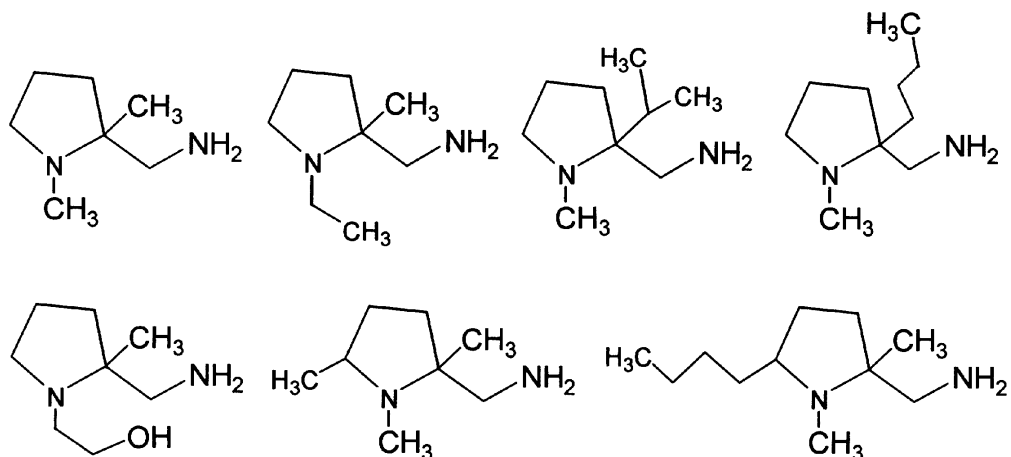
【0024】

本発明で得られる一般式(2)で表される2,2-二置換エチレンジアミンの具体例としては、下記式で示される1,2-ジメチル-2-アミノメチルピロリジン、1-エチル-2-メチル-2-アミノメチルピロリジン、1-メチル-2-イソプロピル-2-アミノメチルピロリジン、1-メチル-2-n-ブチル-2-アミノメチルピロリジン、1-ヒドロキシエチル-2-メチル-2-アミノメチルピロリジン、1,2,5-トリメチル-2-アミノメチルピロリジン、1,2-ジメチル-5-n-ブチル-2-アミノメチルピロリジンなどが挙げられる。

40

【0025】

【化6】



10

【0026】

上記の2,2-二置換エチレンジアミン誘導体は、少なくとも1つの不斉炭素を有するが、光学異性体(R体又はS体)であってもラセミ体であってもよい。

本発明で得られる一般式(2)で表される2,2-二置換エチレンジアミン誘導体は、医薬合成の中間体、毛髪化粧品や皮膚化粧品などの添加剤として有用である。

20

【実施例】

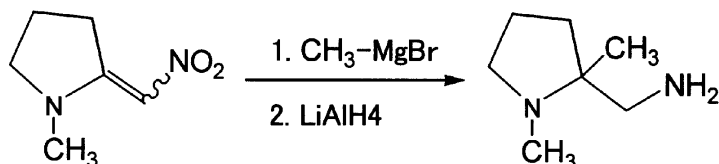
【0027】

実施例1〔1,2-ジメチル-2-アミノメチルピロリジンの製造〕

この実施例における反応式を次に示す。

【0028】

【化7】



30

【0029】

コンデンサー、滴下ロート、温度計を設置した2Lの4つ口ナスフラスコに1-メチル-2-ニトロメチルピロリジン60.00g(0.422mol)、THF240mLを加え、窒素置換し、60℃で撹拌した。そこにメチルマグネシウムブロマイド(1.0M、THF溶液)506mL(0.506mol)を滴下ロートより滴下した。滴下終了後、60℃で6時間撹拌して氷冷し、反応溶液を得た。

別途、窒素置換した500mLの4つ口ナスフラスコにTHF200mLを加え、撹拌氷冷し、水素化リチウムアルミニウム24.1g(0.635mol)をゆっくりと添加して懸濁液を調製した。得られた水素化リチウムアルミニウムのTHF懸濁液を滴下ロートに移し、先に得られた反応溶液に滴下した。滴下終了後、滴下ロートをTHF20mLで3回共洗いし、60℃で3時間撹拌した。その後、氷冷し、10℃以下になったところで2N塩酸250mLを加えて反応を停止した。塩酸滴下途中で塩が生じ、撹拌が困難になったため、THF400mLを加え、ろ過して塩を取り除いた後、ろ液に48%苛性ソーダ水溶液を加えて強アルカリ性とし、クロロホルム200mLで3回抽出した。クロロホルム相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、濃縮し、減圧乾燥によって、粗成生物として1,2-ジメチル-2-アミノメチルピロリジンを54.7g得た。¹H-NMR(400MHz、溶媒：重クロロホルム、内部標準：ニトロメタン)により化合物を同定し、その収率を求めた結果、29%であった。

40

【0030】

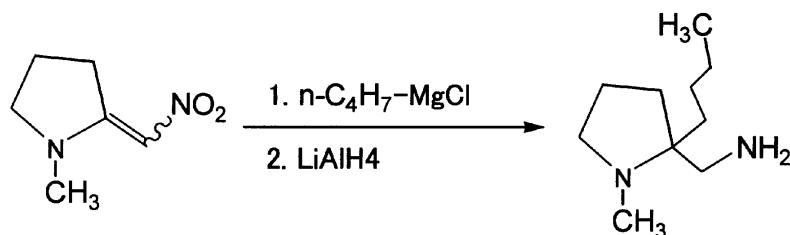
50

実施例 2 [1 - メチル - 2 - n - ブチル - 2 - アミノメチルピロリジンの製造]

この実施例における反応式を次に示す。

【 0 0 3 1 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 2 】

コンデンサー、滴下ロート、温度計を設置した 2 L の 4 つ口ナスフラスコに 1 - メチル - 2 - ニトロメチレンピロリジン 42.50 g (0.299 mol)、THF 100 mL を加え、窒素置換し、60 °C で攪拌した。そこに n - ブチルマグネシウムクロライド (2.0 M、THF 溶液) 180 mL (0.360 mol) を滴下ロートより滴下した。滴下終了後、60 °C で 6 時間攪拌して氷冷し、反応溶液を得た。

別途、窒素置換した 500 mL の 4 つ口ナスフラスコに THF 180 mL を加え、攪拌氷冷し、水素化リチウムアルミニウム 17.10 g (0.451 mol) をゆっくりと添加して懸濁液を調製した。得られた水素化リチウムアルミニウムの THF 懸濁液を滴下ロートに移し、先に得られた反応溶液に滴下した。滴下終了後、滴下ロートを THF 20 mL で 3 回共洗いし、60 °C で 3 時間攪拌した。その後、氷冷し、10 °C 以下になったところで 2 N 塩酸 250 mL を加えて反応を停止した。塩酸滴下途中で塩が生じ、攪拌が困難になったため、THF 200 mL を加え、ろ過して塩を取り除いた後、ろ液に 48 % 苛性ソーダ水溶液を加えて強アルカリ性とし、クロロホルム 100 mL で 3 回抽出した。クロロホルム相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、濃縮し、減圧蒸留によって精製を行い、無色透明オイルとして 1 - メチル - 2 - n - ブチル - 2 - アミノメチルピロリジン 5.8 g を得た。¹H - NMR (400 MHz、溶媒：重クロロホルム、内部標準：ニトロメタン) により化合物を同定し、その収率を求めた結果、10 % であった。

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 阿部 秀幸
和歌山県和歌山市湊1334番地 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 高橋 正勝
和歌山県和歌山市湊1334番地 花王株式会社研究所内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第2003/004467(WO, A1)
国際公開第2003/051322(WO, A1)
米国特許第03708497(US, A)
Cunico, Robert F., Diazotative deaminosilylation of α -amino silanes, Journal of Organic Chemistry, 1990年, 55(14), 4474-8
Dieter Seebach, Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of α -substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality, Journal of the American Chemical Society, 1983年, 105(16), 5390-8

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 207/09
C07C 209/32
CA/CASREACT/REGISTRY(STN)