

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5263732号
(P5263732)

(45) 発行日 平成25年8月14日(2013.8.14)

(24) 登録日 平成25年5月10日(2013.5.10)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 C 2 0 9 / 6 2	(2006. 01)	C O 7 C 209/62
C 0 7 C 2 1 3 / 0 2	(2006. 01)	C O 7 C 213/02
C 0 7 C 2 1 7 / 5 4	(2006. 01)	C O 7 C 217/54
C 0 7 C 2 1 1 / 4 9	(2006. 01)	C O 7 C 211/49
C 0 7 B 5 3 / 0 0	(2006. 01)	C O 7 B 53/00

B

請求項の数 3 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-60424 (P2008-60424)
(22) 出願日	平成20年3月11日(2008.3.11)
(65) 公開番号	特開2009-215222 (P2009-215222A)
(43) 公開日	平成21年9月24日(2009.9.24)
審査請求日	平成21年5月18日(2009.5.18)

(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(74) 代理人	100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
(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
(72) 発明者	ロンミン ユー 東京都文京区白山1-27-3-308
(72) 発明者	関 和貴 埼玉県鶴ヶ島市上広谷382-1-606 最終頁に続く

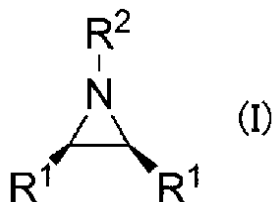
(54) 【発明の名称】 光学活性1, 2-ジアミン化合物の製造方法及び光学活性触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

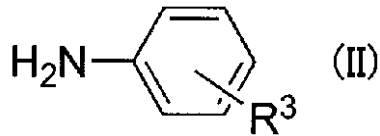
チタン、又はハフニウム化合物と、(R)-体又は(S)-体からなり光学活性なピナフトール誘導体を含むトリオール又はその対掌体とを有機溶媒中で混合させて得られる反応系中で、式I

【化1】



(R¹ は脂肪族基、又は芳香族基を示し、R¹ 同士は結合して環を形成していてもよく；R² は芳香族基、又は脂肪族基を示す) で表されるアジリジン化合物と、式II

【化 2】

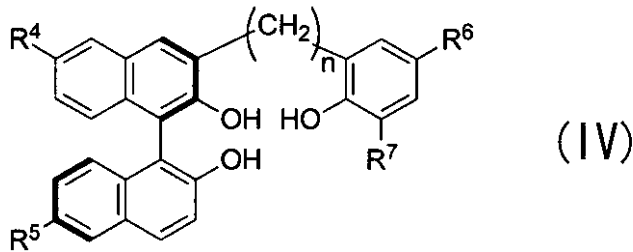


(R³ は脂肪族基、芳香族基、ハロゲン、アルキルオキシ、アリアルオキシ、又はニトロ基) で表されるアニリン誘導体とを反応させることを特徴とする、光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造方法であって、

前記トリオールは式 IV

10

【化 4】



20

(式中、nは 1 ; R⁴, R⁵, R⁶は水素原子 ; R⁷は i-Prを表す) で表される光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造方法。

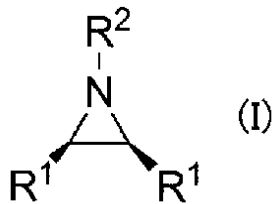
【請求項 2】

前記チタン、又はハフニウム化合物がアルコキシドまたはハロゲン化合物である請求項 1 記載の光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造方法。

【請求項 3】

式 I

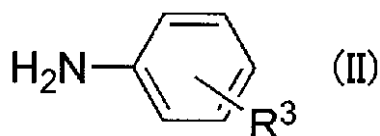
【化 1】



30

(R¹ は脂肪族基、又は芳香族基を示し、R¹ 同士は結合して環を形成していてもよく ; R² は芳香族基、又は脂肪族基を示す) で表されるアジリジン化合物と、式 II

【化 2】

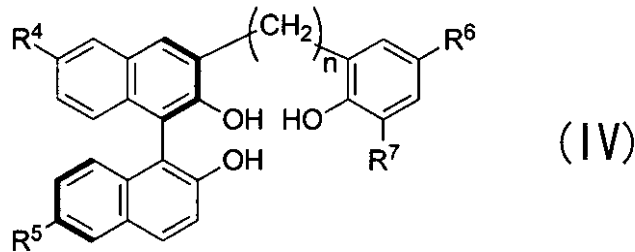


40

(R³ は脂肪族基、芳香族基、ハロゲン、アルキルオキシ、アリアルオキシ、又はニトロ基) で表されるアニリン誘導体とを反応させることを特徴とする、光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造に用いる光学活性触媒であって、

チタン、又はハフニウム化合物と、式 IV

【化4】



(式中、 n は1； R^4 、 R^5 、 R^6 は水素原子； R^7 は*i*-Prを表す)で表され、(R)-体又は(S)-体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオール又はその対掌体とを混合してなることを特徴とする光学活性触媒。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、アジリジン化合物のアミンによる不斉開環反応を用いた光学活性1,2-ジアミン化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アジリジン窒素原子を含む歪んだ三員環構造を有し、ルイス酸存在下、窒素求核剤を作用させると容易に開環反応が進行して1,2-ジアミンが生成する。光学活性ジアミンは生理活性物質や天然物、更に不斉配位子の合成前駆体としても非常に重要な化合物である。

しかしながら、これまでにキラル触媒を用いてアジリジンをアニリンなどの反応性の低いアミンで開環した例は極めて少なく、本発明者らはキラルニオブ触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応を報告したが、基質一般性および立体選択性において改善の余地がある(非特許文献1)。

【0003】

【非特許文献1】Arai, K.; Simone, L.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8103..

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで、本発明は、上記従来技術を踏まえ、光学活性なトリオールを配位子としたチタン、ジルコニウム、又はハフニウム触媒を用いてアジリジン化合物のアニリン誘導体による不斉開環反応を行い、光学活性1,2-ジアミン化合物を高収率かつ、高立体選択的に製造する方法及び光学活性触媒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】

【0005】

本発明者らは、種々の不斉配位子の検討を行った結果、三座型ビナフトール誘導体が有効であることを見いだした。また、様々な金属を用いて検討を行ったところ、前周期遷移金属、中でも第4族に属するチタン、ハフニウムがより効果的な触媒であることを見いだした。

本発明の光学活性1,2-ジアミン化合物の製造方法は、チタン、又はハフニウム化合物と、(R)-体又は(S)-体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオール又はその対掌体とを有機溶媒中で混合させて得られる反応系中で、式I

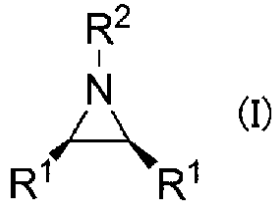
10

20

30

40

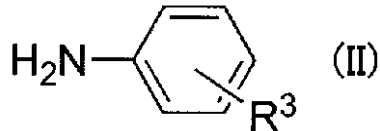
【化1】



(R¹ は脂肪族基、又は芳香族基を示し、 R¹ 同士は結合して環を形成していてもよく ; R² は芳香族基、又は脂肪族基を示す) で表されるアジリジン化合物と、式II

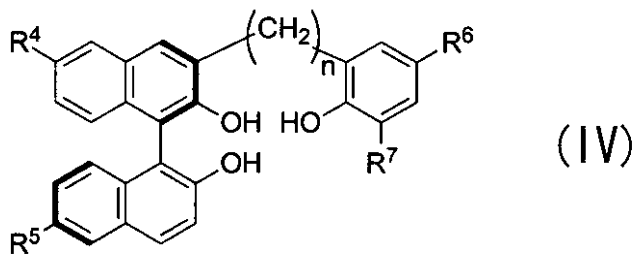
10

【化2】



(R³ は脂肪族基、芳香族基、ハロゲン、アルキルオキシ、アリアルオキシ、又はニトロ基) で表されるアニリン誘導体とを反応させることを特徴とし、前記トリオールは式IV

【化4】



20

(式中、nは1 ; R⁴ , R⁵ , R⁶は水素原子 ; R⁷はi-Prを表す) で表される。

【0006】

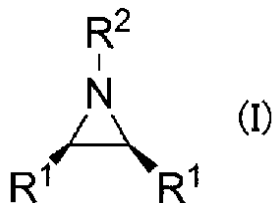
30

前記チタン、又はハフニウム化合物がアルコキシドまたはハロゲン化合物であることが好ましい。

【0009】

本発明の光学活性触媒は、式I

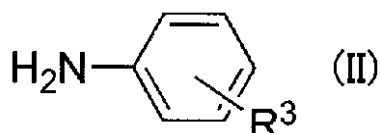
【化1】



40

(R¹ は脂肪族基、又は芳香族基を示し、 R¹ 同士は結合して環を形成していてもよく ; R² は芳香族基、又は脂肪族基を示す) で表されるアジリジン化合物と、式II

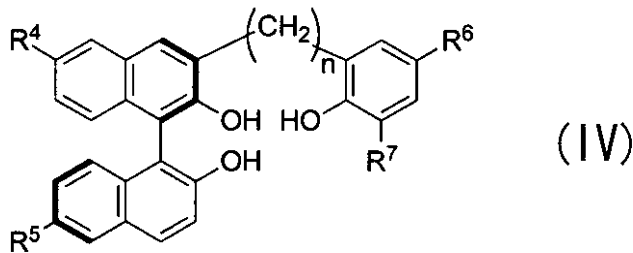
【化2】



50

(R³ は脂肪族基、芳香族基、ハロゲン、アルキルオキシ、アリールオキシ、又はニトロ基) で表されるアニリン誘導体とを反応させることを特徴とする、光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造に用いる光学活性触媒であって、チタン、又はハフニウム化合物と、式 IV

【化 4】



10

(式中、nは 1 ; R⁴, R⁵, R⁶は水素原子 ; R⁷は i-Prを表す) で表され、(R) - 体又は (S) - 体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオール又はその対掌体とを混合してなることを特徴とする。

【発明の効果】

【 0 0 1 0 】

20

この発明によれば、光学活性なトリオールを配位子としたチタン、又はハフニウム触媒を用いてアジリジン化合物のアニリン誘導体による不斉開環反応を行い、光学活性 1, 2 - ジアミン化合物を高収率かつ、高立体選択的に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】

【 0 0 1 1 】

本発明の光学活性 1, 2 - ジアミン化合物の製造方法は、チタン、又はハフニウム化合物と、トリオールとを有機溶媒中で混合させて得られる反応系中で、式 I で表されるアジリジン化合物と、芳香族アミンとを反応させる。

【 0 0 1 2 】

<チタン、又はハフニウム化合物>

30

本発明で用いるチタン、又はハフニウム化合物 (以下、適宜「M」と略記する) としては、特に制限されないが、アルコキシドまたはハロゲン化合物が好ましい。例えば、チタンの場合、M X₄ (式中、Mはチタンを表し、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す) で表される。このうち、取扱いの容易なことから、アルコキシド (特にイソプロポキシド、t-ブトキシド又はエトキシド) 化合物が好ましい。

【 0 0 1 3 】

<ビナフトール構造を含むトリオール>

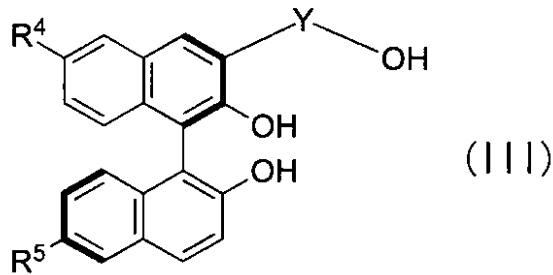
40

本発明で用いられるビナフトール構造を有するトリオールは、(R) - 体または (S) - 体の光学活性ビナフトール骨格を含む。このものを上記化合物と混合することにより、中心金属である M 原子に光学活性トリオールが酸素原子を介して結合した構造を有する不斉触媒が形成される。ここで、ビナフトール環とフェノールとの距離およびフェノール上の置換基を微調整することで、様々な求核付加反応に対する最適な触媒構造を構築できる。

【 0 0 1 4 】

前記トリオールとしては、例えば式 III

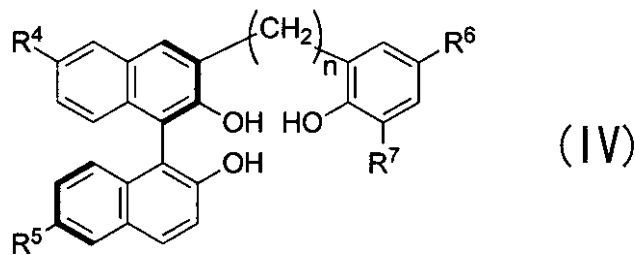
【化3】



で表される（式中、Yは2価の炭化水素基を表し；R⁴、R⁵は同じでも異なってもよい、水素原子、炭素数1～6の炭化水素基、ハロゲン基、又は炭素数1～6のパーフルオロアルキル基を表す）化合物や、式IV

10

【化4】



20

（式中、nは0-2の整数を表し；R⁴、R⁵は同じでも異なってもよい、水素原子、炭素数1～6の炭化水素基、ハロゲン基、又は炭素数1～6のパーフルオロアルキル基を表し；R⁶は水素原子、炭素数1～6の炭化水素基、ハロゲン基、又は炭素数1～6のパーフルオロアルキル基を表し；R⁷は水素原子または炭素数1～6の炭化水素基を表す）で表される化合物を好適に用いることができる。

R⁴、R⁵は好ましくは水素原子、メチル基、ヨウ素基である。

R⁶は好ましくは水素原子、メチル基、ヨウ素基である。

【0015】

30

上記化合物IVとしては、具体的には、R⁷がH、Et、i-Pr（イソプロピル）、t-Bu（tert-ブチル）、シクロヘキシルの群から選ばれる1種、n=0または1のものが例示できる。

【0016】

<触媒の調製>

上記M化合物とトリオールとの混合割合は、（M化合物）／（トリオール）の値モル比で1/1～1/2が好ましく、1/1～1/1.3がより好ましい。

上記M化合物とトリオールとの混合方法は特に限定されないが、通常、有機溶媒中で上記各成分を混合し、適宜攪拌すればよい。有機溶媒としては、炭化水素やハロゲン化炭化水素などを好適に用いることができ、特に、塩化メチレン、トルエン、又はそれらの混合溶媒が好適である。混合温度に特に制約はないが、室温付近で混合するのが簡便であり、その後、室温からトルエンの沸点の間の温度（好ましくは60℃付近）で熟成するのが好適である。触媒の熟成時間は、通常30分から24時間、好ましくは1～3時間の範囲である。

40

【0017】

<その他の成分>

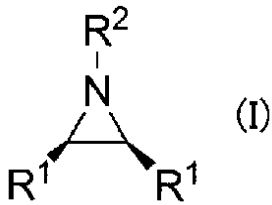
上記M化合物とトリオールからなる不斉触媒系に、さらに硫酸マグネシウム等の脱水剤を添加すると触媒特性が向上する。

【0018】

<アジリジン化合物>

50

反応基質となるアジリジン化合物は、式I
【化1】

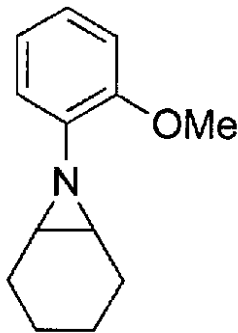


(R¹は置換基を有していても良い脂肪族基、又は置換基を有していても良い芳香族基を示し、R¹同士は結合して環を形成していてもよく；R²は置換基を有していてもよい芳香族基、又は置換基を有していても良い脂肪族基を示す)で表される。

10

前記アジリジン化合物として、

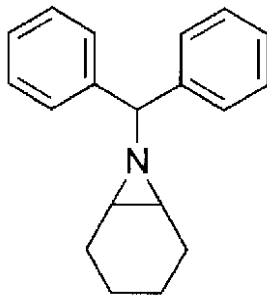
【化10】



20

及び

【化11】



30

で表される化合物が例示される。

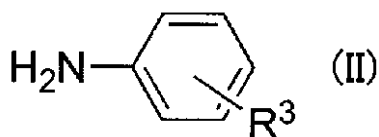
【0019】

<アニリン誘導体>

アニリン誘導体は、上記触媒の存在下でアジリジン化合物の不斉開環反応を行う求核剤として作用する。アニリン誘導体は、式II

40

【化2】



(R³は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良い芳香族基、ハロゲン、アルキルオキシ、アリールオキシ、又はニトロ基)で表される。

アニリン誘導体としては、アニリン、p-プロモアニリン等が挙げられる。

【0020】

50

反応液中のアジリジン化合物/アニリン誘導体のモル比は好ましくは0.8~2.0、より好ましくは1.0~1.5程度である。また触媒は、反応系のモル%として1~20モル%、より好ましくは2~10モル%使用する。

反応温度は-45~20、より好適には-20~0の範囲である。

反応時間は、適宜定めてもよく、例えば、24~72時間である。

又、反応系に、添加剤として水または一級アルコールを加えてもよい。

【0021】

この反応により、光学活性1,2-ジアミン化合物が生成する。光学活性1,2-ジアミン化合物は不斉反応の光学活性配位子などの用途となり、医薬品や、不斉触媒合成のための光学活性中間体を提供する。

なお、触媒として上記したチタン系触媒を用いると、高エナンチオ選択性を発現させることができる。また、触媒として、上記したジルコニウム系触媒、ハフニウム系触媒を用い、アジリジンとして芳香族置換基や脱保護が容易なジフェニルメチル基を窒素上に有するものを用いると、高いエナンチオ選択性が得られる。

【0022】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

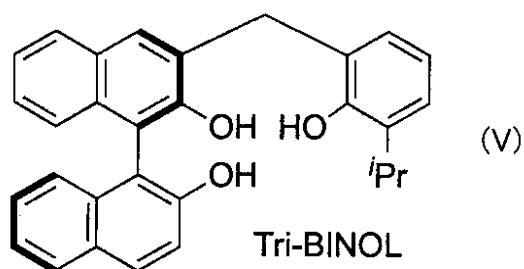
以下のようにして本発明に係る光学活性1,2-ジアミン化合物を生成するための反応を行った。なお、実験で用いた有機溶媒はすべて適切な乾燥剤から蒸留し、モレキュラーシーブス共存下で保存していたものを用い、反応試薬は常法に基づき精製を行った。以下のアルコキシドと式III(IV)の不斉配位子(L)はグローブボックス中で保存し、秤量を行った。また、反応容器は減圧条件下で充分に加温し乾燥したのちにアルゴンで置換したものをを用いた。

【実施例1】

【0023】

キラルチタン触媒を用いる不斉アジリジン開環反応

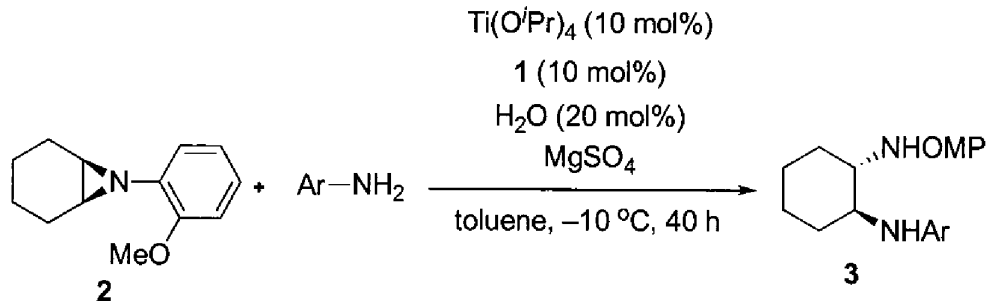
アルゴン雰囲気下、良く乾燥したフラスコにTi(OⁱPr)₄ (7.1 mg, 0.025 mmol)と、下式【化5】



で表される不斉三座配位子 1 (10.8 mg, 0.025 mmol)とを加え、さらに無水トルエン1.25 mLを加え、60 で3時間攪拌した。

室温まで冷却した後、得られた黄色溶液をアジリジン(0.25 mmol)と無水硫酸マグネシウム(50 mg)を量り取った10 mLフラスコに加えた。この黄色懸濁液を0 で30分間攪拌した後、3Mの含水イソプロピルアルコール(16.5 μL)を加えた。この濃赤色になった溶液をさらに室温で30分間攪拌した。この溶液を-10 に冷却し、アニリン誘導体(0.30 mmol)のトルエン溶液(0.25 mL)を、シリンジポンプを用い22.5時間をかけて低速滴下した。アニリンの滴下後、その反応液をさらに17.5時間同じ温度で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて反応を止め、塩化メチレン(10 mL x 3)で抽出した。得られた有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ベンゼン-ヘキサン-酢酸エチル = 19:10:1) で精製し目的物3を93%で得た。光学純度は光学活性カラムを装備した高速液体クロマトグラフィーシステムを用いて決定した(95% ee)。

【化6】

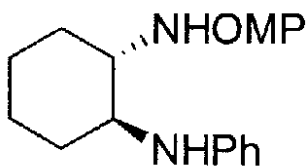


10

【0024】

得られた生成物 ((1S,2S)-N-(2-Methoxyphenyl)-N'-phenylcyclohexane-1,2-diamine) の分析結果を以下に示す。

【化7】



20

IR (KBr) 3372, 3050, 2935, 2850, 1603, 1510, 1316, 1291, 1240, 1037, 821, 750, 693 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.18 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.77-6.66 (m, 4H), 6.63 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 4.17 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 148.0, 138.4, 137.6, 128.5, 127.9, 127.7, 121.2, 116.7, 110.3, 109.8, 57.2, 56.8, 55.4, 32.5, 32.4, 24.8, 24.6.

HPLC: Daicel Chiralcel OD, hexane / $^i\text{PrOH} = 100/1$, flow rate = 1.0 ml / min: $t_R = 13.9$ min (1R, 2R), $t_R = 17.8$ min (1S, 2S).

30

【実施例2】

【0025】

キラルジルコニウムまたはハフニウム触媒を用いる不斉アジリジン開環反応

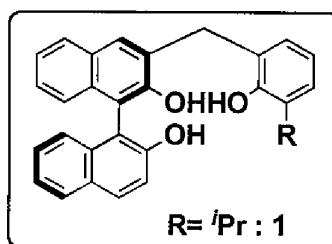
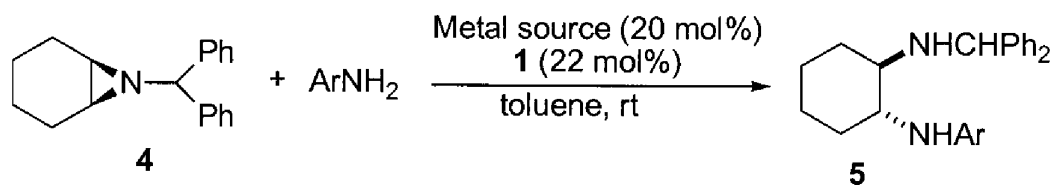
アルゴン雰囲気下、よく乾燥した反応容器に $\text{Zr(O}^t\text{Bu)}_4$ または $\text{Hf(O}^t\text{Bu)}_4$ (0.0330 mmol) を量り取り、そこへ上記不斉三座配位子 1 (0.0330 mmol) を加えた。これにトルエン 1 mL を加えて 60 $^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、そこへ一級アルコール (0.150 mmol) を加え、更に 1 時間攪拌した。この触媒溶液にアジリジン 4 (0.150 mmol) のトルエン溶液 (0.5 mL) を室温で加えて 0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、そこへアニリン誘導体 (0.180 mmol) をシリンジにより加えた。対応する反応時間攪拌した後に水で反応を停止させ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製する事により目的物 5 を得た。

40

なお、 $\text{Zr(O}^t\text{Bu)}_4$ を用いた場合、アルコールとして n-pentanol を用い、反応時間を 24 時間とし、目的物 5 の収率 82%、75% ee であった。

$\text{Hf(O}^t\text{Bu)}_4$ を用いた場合、アルコールとして EtOH を用い、反応時間を 19 時間とし、目的物 5 の収率 71%、74% ee であった。

【化 8】

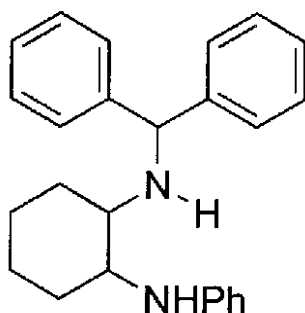


10

【 0 0 2 6 】

得られた生成物 ((1R*, 2R*)-1-Diphenylmethylamino-2-phenylaminocyclohexane) の分析結果を以下に示す。

【化 9】



20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.02 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.67 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.72 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 24.5, 24.6, 31.5, 32.2, 57.6, 58.7, 63.5, 113.8, 117.4, 126.6, 127.00, 127.05, 127.5, 128.2, 128.5, 129.2, 144.0, 144.6, 148.2

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, hexane / $i\text{PrOH} = 100 / 1$, flow rate = 1.0 mL / min, 254 nm : $t_R = 7.8$ min (major), $t_R = 8.6$ min (minor)

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

審査官 岩井 好子

(56) 参考文献 特開 2 0 0 7 - 2 3 8 5 1 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 4 8 0 3 (W O , A 1)
特開 2 0 0 1 - 1 3 9 5 0 8 (J P , A)
特開平 1 1 - 1 9 9 5 6 3 (J P , A)
特開 2 0 0 3 - 2 6 1 4 9 0 (J P , A)
特開平 1 1 - 0 3 3 4 0 7 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 0 8 9 4 3 4 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 2 2 2 6 0 0 (J P , A)
「Efficient Method for Cleavage of Aziridines with Aromatic Amines」, J. Org. Chem.,
1 9 9 9 年, Vol.64, No.7, p.2537-2539

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C 2 0 9 / 6 2
C 0 7 B 5 3 / 0 0
C 0 7 C 2 1 1 / 4 9
C 0 7 C 2 1 3 / 0 2
C 0 7 C 2 1 7 / 5 4
C 0 7 B 6 1 / 0 0
C A / R E G I S T R Y (S T N)