

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4649645号  
(P4649645)

(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.		F I	
<b>C07D 209/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 209/12	
<b>C07B 53/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07B 53/00	F
<b>C07B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07B 61/00	300
<b>B01J 31/16</b>	<b>(2006.01)</b>	B01J 31/16	X

請求項の数 7 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2006-65702 (P2006-65702)	(73) 特許権者	503360115
(22) 出願日	平成18年3月10日 (2006.3.10)		独立行政法人科学技術振興機構
(65) 公開番号	特開2007-238540 (P2007-238540A)		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(43) 公開日	平成19年9月20日 (2007.9.20)	(74) 代理人	100110249
審査請求日	平成19年6月14日 (2007.6.14)		弁理士 下田 昭
		(74) 代理人	100113022
			弁理士 赤尾 謙一郎
		(72) 発明者	小林 修
			東京都千代田区神田司町2-19
		(72) 発明者	小川 知香子
			東京都台東区池之端1-5-1 ベラカー
			サ池之端420
		(72) 発明者	ブードゥー、マリーヌ
			東京都文京区本郷6-20-11 グリー
			ンヒルズ泰明101
			最終頁に続く

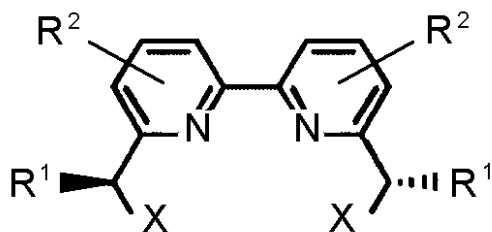
(54) 【発明の名称】 光学活性アルコール化合物の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

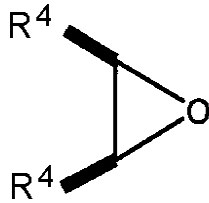
水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

【化1】



(式中、 $R^1$  は、炭素数が3以上のアルキル基又はアリール基を表し、 $R^2$  は、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $X$  は、 $-OH$ 、又は $-SH$ を表す。)で表される配位子又はその対掌体と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(OSO_3R^3)_3$ (式中、 $M$ は $Sc$ 、 $Y$ 又はランタノイド元素を表し、 $R^3$ は炭素数が6以上の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はパーフルオロアルキル基を表す。)で表されるルイス酸とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

【化 2】



(式中、 $R^4$  は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表し、この置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、エステル基、エーテル基、チオエーテル基又はアミド基である。) で表されるエポキシドと、下式

10

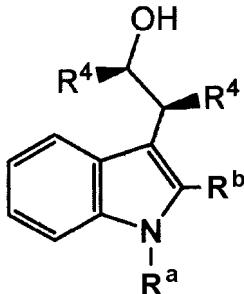
【化 8】



(式中、 $R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、水酸基若しくは低級アルコキシカルボニル基を表し、但し、少なくとも一方は水素原子を表す。) で表されるインドール誘導体とを反応させることから成る下式

20

【化 9】



(式中、 $R^4$ 、 $R^a$  及び  $R^b$  は上記と同様に定義される。) 又はその対掌体で表される光学活性アルコール化合物の製法。

30

【請求項 2】

前記 M がスカンジウムである請求項 1 に記載の製法。

【請求項 3】

前記、 $R^1$  が *t*-ブチル基であり、 $R^2$  が水素原子である請求項 1 又は 2 に記載の製法。

【請求項 4】

$R^3$  がドデシル基または 4-ドデシルフェニル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 5】

前記ルイス酸がスカンジウムドデシルスルフェート ( $Sc(O SO_3 C_{12}H_{25})_3$ ) である請求項 4 に記載の製法。

40

【請求項 6】

前記  $R^4$  が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製法。

【請求項 7】

反応溶媒として水を用いる請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、メソエポキシドの開環反応により光学活性アルコールを製造する方法に関

50

し、より詳細には、水溶液中でメソエポキシドを複素環化合物により不斉開環反応させて光学活性アルコール化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、コストや安全性の観点からだけでなく、環境負荷の低減を目的として、従来は有機溶媒中で実施されていた合成反応を水中で達成しようとする試みが活発化している。既に本願発明者らは、界面活性剤型ルイス酸を用いた水溶液中での脱水エステル化反応や不斉ヒドロキシメチル化反応など種々の水系反応を開発している（非特許文献1）。また、エポキシドは歪みが大きく、種々の求核剤と容易に反応して開環体を与えることから、アミンを求核剤とした水溶液中でのエポキシドの開環反応による - アミノアルコールの合成方法が知られていた。

10

さらに近年、本願発明者らは、光学活性なピピリジン化合物を不斉配位子とした触媒を用いて、水溶液中での芳香族アミンを求核剤としたメソエポキシドの触媒的不斉開環反応を見出している（非特許文献2）。

一方、インドール誘導体などのヘテロ芳香族化合物には興味深い生理活性を示すものが多く、光学活性ヘテロ芳香族化合物を触媒的不斉反応により合成した例として、クロミウム-サレン錯体を用いたメソエポキシドのインドールによる触媒的不斉開環反応が知られている（非特許文献3）。

【0003】

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 126, 12236-12237 (2004).

20

【非特許文献2】Org. Lett. 7, 4593-4595 (2005).

【非特許文献3】Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 84.

【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、光学活性なヘテロ芳香環化合物の新規合成方法の開発を目的として、発明者らのこれまでの知見を踏まえ、水溶液中で光学活性な配位子有するルイス酸触媒を用いて、メソエポキシドのインドール誘導体による不斉開環反応により、光学活性アルコール化合物を高収率かつ高立体選択的に製造する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】

30

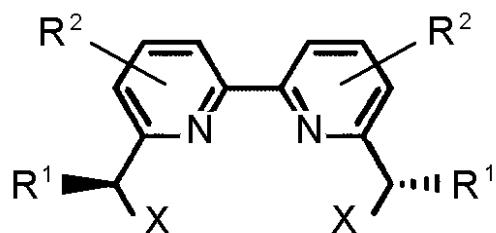
【0005】

本発明者らは、ルイス酸と光学活性なピピリジン化合物とから成る不斉触媒を用いることにより、水溶液中でメソエポキシドのインドール誘導体による不斉開環反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出し、光学活性アルコール化合物の新規な製法を完成するに至った。

【0006】

即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

【化1】



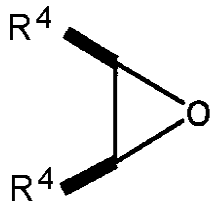
40

(式中、 $R^1$  は、炭素数が3以上のアルキル基又はアリール基を表し、 $R^2$  は、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、Xは、-OH、又は-SHを表す。)で表される配位子又はその対掌体と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(OSO_3R^3)_3$ (式中、MはSc、Y又はランタノイド元素を表し、 $R^3$ は炭素数が6以上の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はパーフルオロアルキル基を表す。)で表されるルイ

50

ス酸とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式（式2）

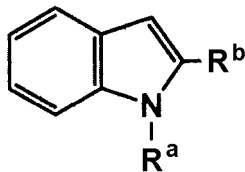
【化2】



（式中、 $R^4$  は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表し、この置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、エステル基、エーテル基、チオエーテル基又はアミド基である。）で表されるエポキシドと、下式

10

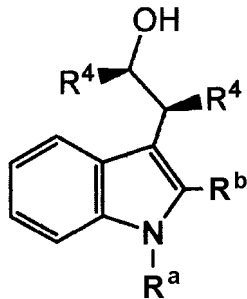
【化8】



（式中、 $R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、水酸基若しくは低級アルコキシカルボニル基を表し、但し、少なくとも一方は水素原子を表す。）で表されるインドール誘導体とを反応させることから成る下式

20

【化9】



（式中、 $R^4$ 、 $R^a$  及び  $R^b$  は上記と同様に定義される。）又はその対掌体で表される光学活性アルコール化合物の製法である。

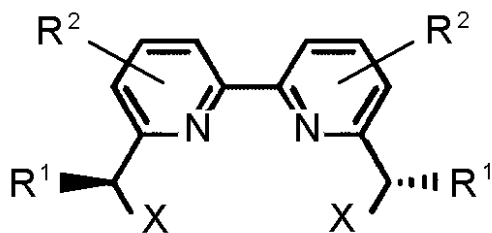
30

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明で用いる触媒は、下記構造

【化1】



40

の配位子又はその対掌体と  $M(OSO_2R^3)_3$  又は  $M(OSO_3R^3)_3$  で表されるルイス酸とを混合させて得られる。

【0008】

$R^1$  は、アルキル基又はアリアル基を表す。このアルキル基は高いこと、具体的には炭素数が3以上かつ分岐していることを要する。このアリアル基はメトキシ基やハロゲン原子等の置換基を有していてもよい。

$R^2$  は水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基、好ましくは水素

50

原子を表す。

Xは-OH又は-SHを、好ましくは-OHを表す。

【0009】

一般式 $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(OSO_3R^3)_3$ で表されるルイス酸において、金属MはSc(3価)、Y(3価)又はランタノイド元素( $^{57}La \sim ^{71}Lu$ )(3価)、好ましくはScを表す。

$R^3$ は、炭素数が6以上、好ましくは6~20の、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はパーフルオロアルキル基を表し、より好ましくは炭素数が6~20のアルキル基又はアルキルアリール基を表す。即ち、有機スルホン酸(-OSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>)としてアルカンスルホン酸基やアルキルアレーンスルホン酸基が好ましく、例えば、ドデカンスルホン酸基、オクチルベンゼンスルホン酸基又はドデシルベンゼンスルホン酸基などが挙げられる。スルホン酸モノエステル(-OSO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>)としては、スルホン酸モノアルキルエステルが好ましく、例えば、スルホン酸ドデシルエステルが挙げられる。 $R^3$ の炭素鎖が短い場合、水溶媒中では収率が大きく低下する。

10

【0010】

触媒調整時の金属Mと配位子とのモル比は1:1~1:2付近が好ましく、より好ましくは1:1~1.0:1.2である。

溶媒は、水又は水と有機溶媒との混合溶媒、好ましくは水が用いられる。有機溶媒は基質が固体で水に分散または溶解しにくい場合などに使用する。有機溶媒としては水と混合する有機溶媒が好ましく、ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジオキサン、炭素数が4以下のアルコールなどが挙げられる。また、水と有機溶媒との混合比(体積)は、一般的には水が50%以上、より好ましくは90%以上である。

20

【0011】

触媒の調整温度に制限はないが室温付近が好ましく、調整時間は通常15分間~3時間程度である。

この配位子と $M(OSO_2R^3)_3$ 又は $M(OSO_3R^3)_3$ で表されるルイス酸とを溶媒中で混合すると、配位子が $M^{3+}$ に配位し、触媒を形成する。

反応に用いる触媒の量は、通常、エポキシドに対して0.3~5モル%程度であるが、多くの場合1モル%で良好な結果を与える。

30

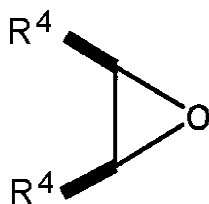
反応溶液中のエポキシドの濃度は、0.1~5モル/リットル、好ましくは、0.2~2.0モル/リットルであり、エポキシドと複素環化合物との比率は、1:(0.5~2)程度である。

反応温度は溶媒に水を用いることから通常は0以上であり、好ましくは室温付近である。反応温度を下げ過ぎると反応速度が低下し、上げ過ぎると立体選択性が低下する。反応時間は一般的には数時間~数十時間程度である。

【0012】

本発明で用いるエポキシドの構造としては、下式(化2)

【化2】



40

で表されるメソエポキシドが用いられる。

$R^4$ は、それぞれ同じであって、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、好ましくはアリール基又はアルキルアリール基、より好ましくはアリール基を表す。アリール基としてはフェニル基又ナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。 $R^4$ は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、エステル基、エーテル基、チオエーテル基

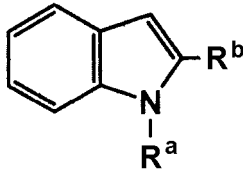
50

、アミド基等の置換基を有していてもよい。

【0013】

エポキシドへの求核剤となるインドール誘導体は、下式

【化8】



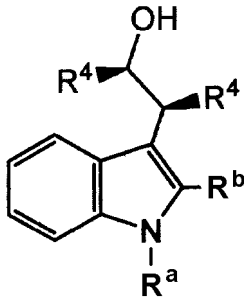
で表される。

このインドール誘導体は、置換基 ( $R^a$  及び  $R^b$ ) として、水素原子のほか、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基等を有してもよい。但し、 $R^a$  及び  $R^b$  の少なくとも一方は水素原子である。

【0016】

本発明に於いては、上記触媒と基質であるエポキシド及びインドール誘導体を上記溶媒中で混合することで、インドール誘導体によるエポキシドの不斉開環反応が進行し、光学活性なアルコール化合物が高収率かつ高立体選択的に生成する。この不斉開環反応ではインドール誘導体は立体特異的にトランス付加する。生成物である光学活性なアルコール化合物は、下式又はその対掌体で表される。

【化9】



式中、 $R^4$ 、 $R^a$  及び  $R^b$  は上記と同様に定義される。

【実施例1】

【0017】

本実施例では、エポキシドの開環反応の溶媒としてイオン交換水を使用し、アルゴン雰囲気下で実施した。 $^1\text{H NMR}$  及び  $^{13}\text{C NMR}$  は JEOL JNM-LA400 (400 MHz) を、赤外吸収スペクトルは JASCO FT/IR-610 を、旋光度は JASCO P-1010 を、質量分析には Bruker Daltonics BioTOF II を用いて測定した。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC (Shimadzu VP-series) により決定した。

【0018】

まず、キラルピピリジン配位子 (化6(4)) を、既報 (Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Synthesis* 13, 2176-2182 (2005).) に従って合成した。合成経路を下式(化6)に示す。

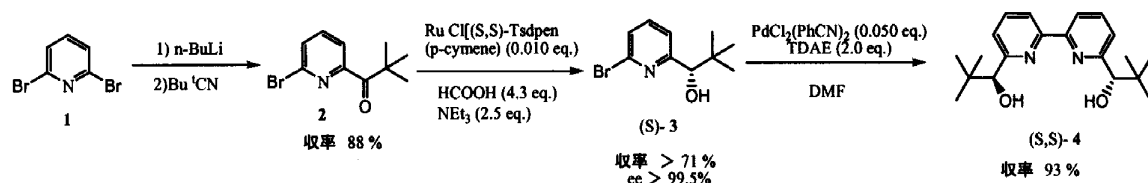
10

20

30

40

## 【化6】



## 【0019】

2,6-ジブロムピリジン(1)をエーテル中で*n*-ブチルリチウムで処理した後、ピバロニトリルによりアシル化して化合物(2)を得た。化合物(2)のカルボニル基をRuCl[(*S,S*)-Tsdpn](*p*-cymene)により立体選択的に還元して(*S*)-体のアルコール(3)を ee > 99.5% で得た。アルコール(3)をパラジウム触媒によるホモカップリング反応を行うことにより、C2対称の2,2'-ビピリジン体(4)(*S,S*) (以下「キラルビピリジン配位子」という。)を得た。

10

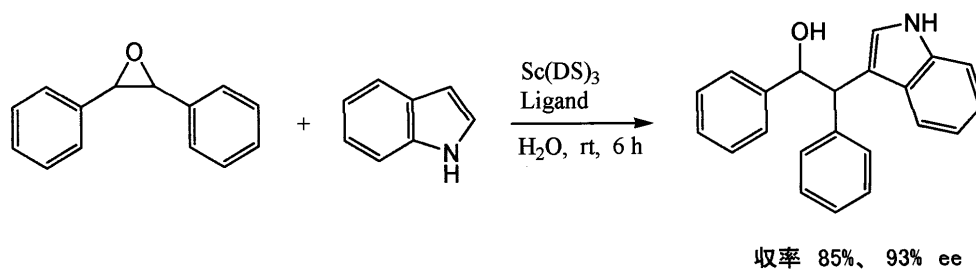
## 【0020】

スカンジウムトリسدデシルサルフェート(和光純薬、12.6 mg)に対して上記で得たキラルビピリジン配位子(5.9 mg)を添加し、次に水(300  $\mu\text{L}$ )を室温にて滴下した。

同温下にて一時間攪拌後、シス-スチルベンオキシド(アルドリッチ、58.9 mg)及びインドール(アルドリッチ、38.7 mg)を順次に加えた。6時間攪拌した後、塩化メチレン 20 mL)及び水(10 mL)を加えて反応系を希釈し、有機相を分離した。水相を塩化メチレンでさらに抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル：ヘキサン：トリエチルアミン = 100 / 100 / 6で事前に中和処理した分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(79.6 mg、収率 85%、93% ee)。本反応を下式に示す。

20

## 【化7】



30

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.57 (1H, br); 4.61 (1H, d,  $J=8.2$  Hz); 5.36 (1H, d,  $J=8.2$  Hz); 7.01-7.48 (m, 15H); 8.16 (1H, br).

40

---

フロントページの続き

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第2005/073156(WO, A1)

Bandini, M., Kinetic Resolution of Epoxides by a C-C Bond-Forming Reaction: Highly Enantioselective Addition of Indoles to cis, trans, and meso Aromatic Epoxides Catalyzed by [Cr(salen)] Complexes, *Angewandte Chemie International Edition*, 2004年, 43, 84-87

Bandini, M., InBr<sub>3</sub>-Catalyzed Friedel-Crafts Addition of Indoles to Chiral Aromatic Epoxides: A Facile Route to Enantiopure Indolyl Derivatives, *The Journal of Organic Chemistry*, 2002年, 67, 5386-5389

Richard C. Larock, *A Guide to Functional Group Preparations, Comprehensive Organic Transformations*, Published by John Wiley & Sons, Inc., 1999年, page 133

Stephane Azoulay, Catalytic Asymmetric Ring Opening of meso-Epoxides with Aromatic Amines in Water, *Organic Letters*, 2005年, 7(21), 4593-4595

Shunpei Ishikawa, Catalytic Asymmetric Hydroxymethylation of Silicon Enolates Using an Aqueous Solution of Formaldehyde with a Chiral Scandium Complex, *Journal of the American Chemical Society*, 2004年, 126, 12236-12237

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/12

B01J 31/16

C07B 53/00

C07B 61/00

CA/CASREACT/REGISTRY(STN)