

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5046213号
(P5046213)

(45) 発行日 平成24年10月10日 (2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月27日 (2012.7.27)

(51) Int.Cl.

F 1

B 0 1 J 31/22 (2006.01)
C 0 7 C 213/04 (2006.01)
C 0 7 C 215/28 (2006.01)
C 0 7 B 53/00 (2006.01)
C 0 7 D 209/12 (2006.01)

B 0 1 J 31/22 Z
C 0 7 C 213/04
C 0 7 C 215/28
C 0 7 B 53/00 B
C 0 7 D 209/12

請求項の数 9 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-59286 (P2009-59286)
(22) 出願日 平成21年3月12日 (2009.3.12)
(65) 公開番号 特開2010-207767 (P2010-207767A)
(43) 公開日 平成22年9月24日 (2010.9.24)
審査請求日 平成22年6月22日 (2010.6.22)

(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 100110249
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 小久保 雅也
大阪府高槻市花林苑23-18
(72) 発明者 内藤 武詩
東京都文京区本郷5-7-7 南ビル301

最終頁に続く

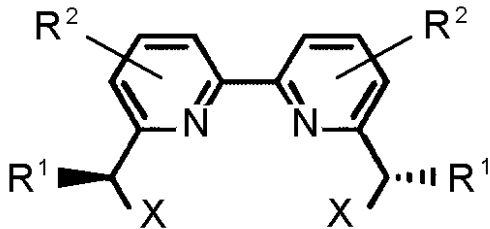
(54) 【発明の名称】 光学活性アルコール化合物の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式(化1)

【化1】



(式中、R¹は、炭素数が3以上のアルキル基又はアリール基を表し、R²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(OSO₂R³)₂又はM(OSO₃R³)₂(式中、Mは銅族元素又は亜鉛族元素を表し、R³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、エポキシドの複素環化合物又はアミン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製造するための触媒。

【請求項2】

前記R¹がt-ブチル基であり、R²が水素原子である請求項1に記載の触媒。

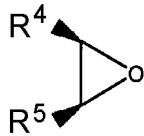
【請求項 3】

R³ が、炭素数が 6 ~ 20 のアルキル基又はアルキルアール基である請求項 1 又は 2 に記載の触媒。

【請求項 4】

水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の触媒の存在下で、下式(式 2)

【化 2】



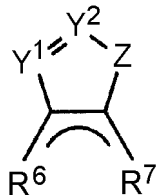
10

(式中、R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。)

で表されるエポキシドと、

下式

【化 3】

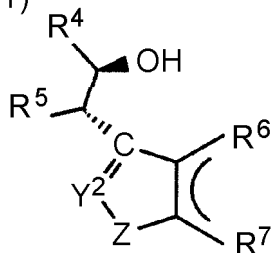


20

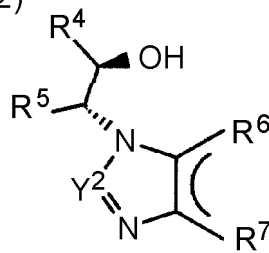
(式中、Y¹ は = CH - 又は = N - を表し、Y² は = CR⁸ - 又は = N - (式中、R⁸ は水素原子又は炭化水素基を表す。)) を表し、Z は - NH -、- NR⁹ - (式中、R⁹ は水素原子以外の炭化水素基を表す。)、- O - 又は - S - を表す。但し、Y¹ が = N - の場合には、Z は - NH - を表す。R⁶ 及び R⁷ は共同して置換基を有していてもよい芳香環又は複素芳香環を形成する。)

【化 4】

(1)



(2)



又は

30

(Y¹ が = CH - の場合は式(1)又はその対掌体で表され、Y¹ が = N - の場合は式(2)又はその対掌体で表され、式中、Y²、R⁴ ~ R⁷ は上記と同様に定義される。)

で表される光学活性アルコール化合物の製法。

【請求項 5】

前記エポキシドがメソ体(即ち、R⁴ 及び R⁵ が同一である。)である請求項 4 に記載の製法。

40

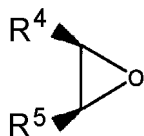
【請求項 6】

前記複素環化合物がインドール誘導体である請求項 4 または 5 に記載の製法。

【請求項 7】

水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の触媒の存在下で、下式(式 2)

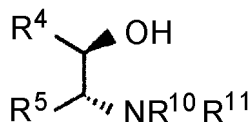
【化 2】



(式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。)で表されるエポキシドと、R¹⁰R¹¹NH(式中、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表し、但し、R¹⁰及びR¹¹の少なくとも一方は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は複素環基である。)で表される1級又は2級アミン化合物とを反応させることから成る下式(化5)

10

【化 5】



(式中、R⁴、R⁵、R¹⁰及びR¹¹は上記と同様を表す。)又はその対掌体で表される光学活性 - アミノアルコール化合物の製法。

20

【請求項 8】

前記エポキシドがメソ体(即ち、R⁴及びR⁵が同一である。)である請求項7に記載の製法。

【請求項 9】

前記アミン化合物が芳香族アミンである請求項7又は8に記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、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し、より詳細には、水溶液中でエポキシドを複素環化合物又はアミン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。

30

【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。

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)。

40

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)。

また、本発明者らは、光学活性なピピリジン化合物とSc等を含むルイス酸とから成る不斉触媒を用いて、光学活性アルコールを合成する方法を開発した(特許文献1、2)。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 3 】

【特許文献 1】特開2007-238540

【特許文献 2】特開2007-031344

【非特許文献】

【 0 0 0 4 】

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

【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.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【 0 0 0 5 】

本発明は、水溶液中で光学活性な配位子を有するルイス酸触媒を用いて、エポキシドの複素環化合物又はアミン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】

【 0 0 0 6 】

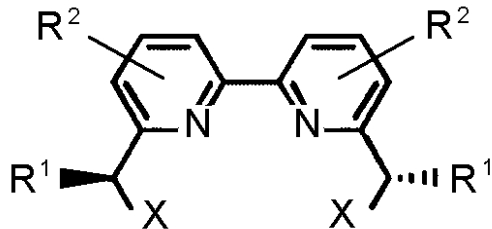
本発明者らは、従来の Sc を含むルイス酸と光学活性なピピリジン化合物とから成る不斉触媒（特許文献 1、2）の金属種を銅族元素又は亜鉛族元素に変更することにより、従来得られていた光学活性アルコール（特許文献 1、2）の鏡像異性体を合成できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

20

【 0 0 0 7 】

即ち、本発明は、下式(化 1)

【化 1】



30

(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 $M(OSO_2R^3)_2$ 又は $M(OSO_3R^3)_2$ (式中、M は銅族元素又は亜鉛族元素を表し、 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、エポキシドの複素環化合物又はアミン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製造するための触媒である。

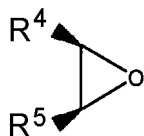
【 0 0 0 8 】

また、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、上記触媒の存在下で、

40

下式(式 2)

【化 2】

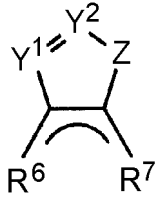


(式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。) で表されるエポキシドと、

下式

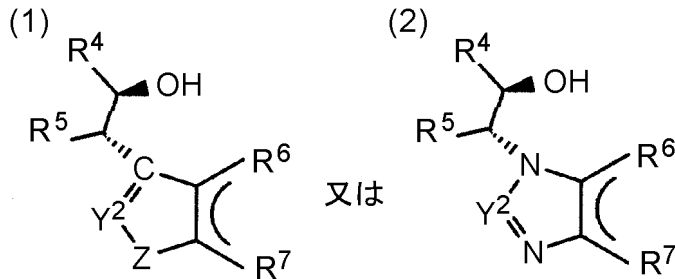
50

【化3】



(式中、 Y^1 は $=CH-$ 又は $=N-$ を表し、 Y^2 は $=CR^8-$ 又は $=N-$ (式中、 R^8 は水素原子又は炭化水素基を表す。)) を表し、 Z は $-NH-$ 、 $-NR^9-$ (式中、 R^9 は水素原子以外の炭化水素基を表す。)、 $-O-$ 又は $-S-$ を表す。但し、 Y^1 が $=N-$ の場合には、 Z は $-NH-$ を表す。 R^6 及び R^7 は共同して置換基を有していてもよい芳香環又は複素芳香環を形成する。) で表される複素環化合物とを反応させることから成る下式【化4】

10



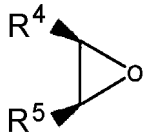
20

(Y^1 が $=CH-$ の場合は式(1)又はその対掌体で表され、 Y^1 が $=N-$ の場合は式(2)又はその対掌体で表され、式中、 Y^2 、 $R^4 \sim R^7$ は上記と同様に定義される。) で表される光学活性アルコール化合物の製法である。

【0009】

更に、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、上記触媒の存在下で、下式(式2)

【化2】

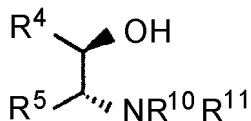


30

(式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。) で表されるエポキシドと、 $R^{10}R^{11}NH$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表し、但し、 R^{10} 及び R^{11} の少なくとも一方は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は複素環基である。) で表される1級又は2級アミン化合物とを反応させることから成る下式(化5)

【化5】

40



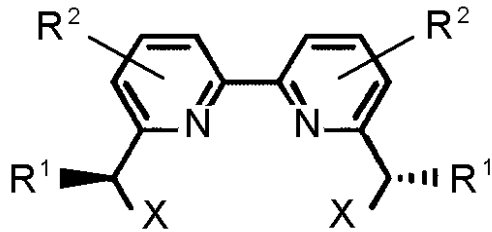
(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 及び R^{11} は上記と同様を表す。) 又はその対掌体で表される光学活性 α -アミノアルコール化合物の製法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明で用いる触媒は、下記構造

【化1】



の配位子又はその対掌体と $M(OSO_2R^3)_2$ 又は $M(OSO_3R^3)_2$ で表されるルイス酸とを混合させて得られる。

10

【0011】

R^1 は、アルキル基又はアリアル基を表す。このアルキル基は嵩高いこと、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、好ましくは水素原子を表す。

Xは-OH又は-SHを、好ましくは-OHを表す。

【0012】

一般式 $M(OSO_2R^3)_2$ 又は $M(OSO_3R^3)_2$ で表されるルイス酸において、金属Mは銅族元素又は亜鉛族元素、好ましくはCu又はZnを表す。

20

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アル基を表す。即ち、有機スルホン酸(-OSO₂R³)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。硫酸エステル(-OSO₃R³)としては、硫酸モノアルキルエステルが好ましく、例えば、硫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。

【0013】

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1:1~1:0.2である。

30

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。

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 $M(OSO_2R^3)_2$ 又は $M(OSO_3R^3)_2$ 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^{2+} に配位し、錯体を形成する。

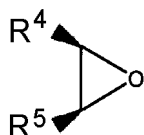
40

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。

【0014】

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】



50

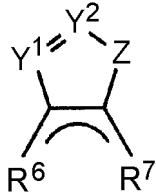
で表されるエポキシドが用いられる。

R^4 及び R^5 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、好ましくは同じ（即ち、メソエポキシド）であって、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基、好ましくはアルキル基、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 及び R^5 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、アミド基等の置換基を有していてもよい。

【0015】

エポキシドへの求核剤となる複素環化合物は、下式

【化3】



で表される。

【0016】

Y^1 は、 $=CH-$ 又は $=N-$ を表す。

Y^2 は $=CR^8-$ 又は $=N-$ （式中、 R^8 は水素原子又は炭化水素基を表す。）を表す

10

20

Z は $-NH-$ 、 $-NR^9-$ （式中、 R^9 は水素原子以外の炭化水素基を表す。）、 $-O-$ 又は $-S-$ を表す。但し、 Y^1 が $=N-$ の場合には、 Z は $-NH-$ を表す。

これらの炭化水素基としては、特に限定は無いが、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基及びアラルキル基等が挙げられる。

R^6 及び R^7 は共同して置換基を有していてもよい芳香環又は複素芳香環、好ましくは芳香環を形成する。

この芳香環としては、ベンゼン、ビフェニル、テルフェニル、ナフタレン、アントラセン等、好ましくはベンゼンを挙げる事ができる。

複素芳香環としては、ピリジン、ピリミジン等を挙げる事ができる。

30

これらは置換基として、任意の位置に、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、ハロゲン原子等を有してもよい。

【0017】

また、エポキシドへの求核剤として、上記複素環化合物の代わりに、下式



で表される一級又は二級アミンを使用してもよい。

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表し、但し、 R^{10} 及び R^{11} の少なくとも一方は、水素原子又は脂肪族炭化水素基ではなく、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は複素環基である。これらのアミンの中でも特に芳香族アミンが好ましい。また R^{10} 及び R^{11} 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、アミド基等の置換基を有していてもよい。

40

【0018】

上記不斉触媒と基質であるエポキシド及び複素環化合物又はアミンを上記溶媒中で混合することで、複素環化合物又はアミン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。

反応溶液中のエポキシドの濃度は、 $0.1 \sim 5$ モル/リットル、好ましくは、 $0.2 \sim 1.0$ モル/リットルであり、エポキシドと複素環化合物又はアミンとの比率は、 $1 : ($

50

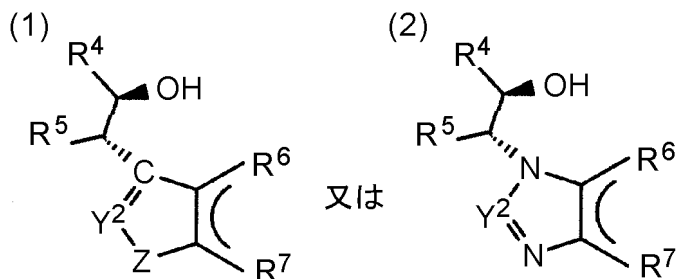
0.5 ~ 3)、好ましくは1 : (1.2 ~ 2)程度である。

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。

【0019】

エポキシドでない基質が複素環化合物の場合には、生成物である光学活性アルコール化合物は、下式又はその対掌体で表される。化学式(化1)で表される配位子を用いた場合には、生成物として化学式(化4)で表される光学活性アルコール化合物が得られ、化学式(化1)で表される配位子の対掌体を用いた場合には、生成物として化学式(化4)で表される光学活性アルコール化合物の対掌体を得られる。

【化4】

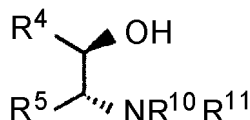


Y^1 が = CH - の場合は式(1)又はその対掌体で表され、 Y^1 が = N - の場合は式(2)又はその対掌体で表され、式中、 Y^2 、 $R^4 \sim R^7$ は上記と同様に定義される。

【0020】

一方、エポキシドでない基質がアミンの場合には、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。化学式(化1)で表される配位子を用いた場合には、生成物として化学式(化5)で表される光学活性アルコール化合物が得られ、化学式(化1)で表される配位子の対掌体を用いた場合には、生成物として化学式(化5)で表される光学活性アルコール化合物の対掌体を得られる。

【化5】



式中、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 及び R^{11} は上記と同様に定義される。

【実施例】

【0021】

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。

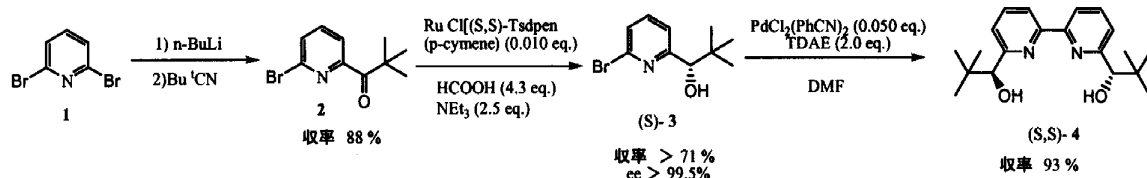
本実施例では、溶媒としてイオン交換水を使用し、空气中で実施した。 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR は JEOL JNM-LA400(400 MHz) 及び JNM-ECX600(600 MHz) を、赤外吸収スペクトルは JASCO FT/IR-610 を、質量分析には JEOL JMS-T100TD AccuTOF TLC を用いて測定した。光学純度はキラルカラムを用いた HPLC (Shimadzu VP-series) により決定した。

【0022】

合成例 1

まず、キラルピリジン配位子(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。

【化6】



【0023】

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」または「BoIm's ligand」という。)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) 0.97(s, 18H), 4.43(brs, 4H), 7.23(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79(dd, $J = 7.8, 8.0$ Hz, 2H), 8.31(d, $J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ 25.9, 36.3, 80.2, 119.6, 123.1, 136.6, 153.8, 159.2

【0024】

合成例2

本合成例ではルイス酸($\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$)を合成した。

ナス型フラスコに $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_3\text{Na}$ (東京化成工業, 2.02 g, 7.4 mmol)をとり、純水 70 ml を加え油浴にて 70 に加熱し溶解した。これに CuCl_2 (和光純薬工業, 0.50 g, 3.7 mmol)を加え 1 時間攪拌後、室温まで冷却し、生じた固体を濾取し純水 200 ml を用いて洗浄後、真空下乾燥して表題化合物を 2 水和物として得た(1.79 g)。生成物の分析結果を以下に示す。

Anal. Calcd: C, 48.17; H, 9.10. Found: C, 47.91; H, 8.93.

【0025】

合成例3

本合成例ではルイス酸($\text{Zn}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$)を合成した。

合成例2の手順に従い合成した。ただし、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_3\text{Na}$ (東京化成工業, 4.00g, 14.7 mmol)、純水 75 ml、 ZnCl_2 (和光純薬工業, 1.00 g, 7.3 mmol)を用いて合成反応を行った。その結果、真空下乾燥し表題化合物を 5 水和物として得た(4.01g)。生成物の分析結果を以下に示す。

Anal. Calcd: C, 44.06; H, 9.24. Found: C, 44.61; H, 8.97

【0026】

合成例4

本合成例ではルイス酸($\text{Sc}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_3$)を合成した。

合成例2の手順に従い合成した。ただし、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_3\text{Na}$ (東京化成工業, 1.57g, 5.8 mmol)、純水 40 ml、 $\text{ScCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (和光純薬工業, 0.50 g, 1.9 mmol)を用いて合成反応を行った。その結果、真空下乾燥し表題化合物を 3 水和物として得た(1.47g)。生成物の分析結果を以下に示す。

Anal. Calcd: C, 51.04; H, 9.64. Found: C, 51.31; H, 9.40.

【0027】

合成例5~8

本合成例では、文献(Tetrahedron, 1997, 53, 13727)にしたがって、各種エポキシドを合成した。各生成物の分析結果を以下に示す。

シス-スチルベンオキシド:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) 4.36(s, 2H), 7.05-7.25(brs, 10H).

シス-1,2-ジ(ナフタレン-2-イル)エセンオキシド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) 4.60 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.4

10

20

30

40

50

1 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 4H), 7.77 (s, 2H).

シス - 1,2 - ジ - p - トリルエセンオキシド

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, TMS) 2.25(s, 6H), 4.30(s, 2H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.06(d, J = 8.0 Hz, 4H).

シス - 1,2 - ジ - (p - プロモフェニル) - エセンオキシド

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, TMS) 4.31(s, 2H), 7.03(d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.32(d, J = 8.0 Hz, 4H).

【 0 0 2 8 】

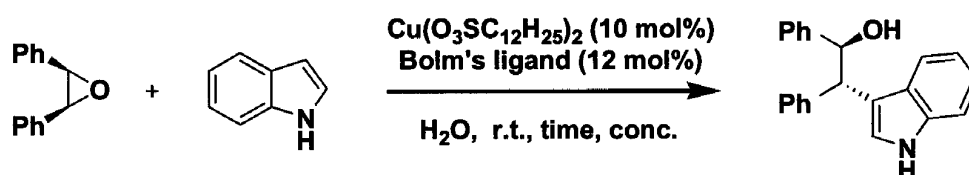
以下の実施例及び比較例では、触媒として合成例 1 で得たキラルピピリジン配位子 (Bo
lm's ligand) 及び合成例 2 ~ 4 で得たルイス酸を用い、エポキシドとして合成例 5 ~ 8
10
で得た化合物群を用いて光学活性アルコール化合物を合成した。

【 0 0 2 9 】

実施例 1

本実施例では、下式に従って、光学活性アルコール化合物を合成した。

【 化 7 】



20

試験管に合成例 1 で合成したキラルピピリジン配位子(11.8 mg, 0.036 mmol)をとり、C
u(O₃SC₁₂H₂₅)₂(16.9 mg, 0.03 mmol)、純水 0.3 ml を加え、室温で1時間撹拌した。これ
にシス - スチルベンオキシド(58.9 mg, 0.30 mmol)、インドール(和光純薬工業, 42.2 mg
, 0.36 mmol)を加え、室温で 22 時間撹拌した。撹拌を停止した後に飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液 6 ml、飽和食塩水 6 ml、ジクロロメタン 10 ml を加え分液操作を行った。
更にジクロロメタン 20 ml を用いて二回抽出し、合わせた有機層に飽和食塩水 30 ml を
加え分液操作を行った。有機層に無水硫酸ナトリウムを加え 10 分間静置した後に濾過し
、真空下有機溶媒を留去した。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: n ヘキサン/酢酸エ
チル = 3/2)により精製し、(1S,2S)-2-(1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(75.6
30
mg, 80% yield, 96% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

¹H NMR(600 MHz, CDCl₃, TMS) 2.56(brs, 1H), 4.55(d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28(d, J
= 8.2 Hz, 1H), 6.99-7.20(m, 14H), 7.42-7.43(m, 1H), 8.09(brs, 1H); ¹³C NMR 52
.0, 77.6, 111.1, 115.2, 119.3, 119.6, 122.2, 122.4, 126.3, 126.8, 127.3, 127.5,
127.9, 128.0, 128.6, 136.3, 141.7, 142.4, ; FT-IR(KBr)3348, 3026, 2873, 1490, 14
57, 1340, 1224, 1042, 744, 698 cm⁻¹; HRMS(ESI)calced for C₂₂H₂₀N₁O₁([M+H]⁺): 314
.1545, found: 314.1578; HPLC(DaiceI Chiralpak OD-H, n-hexane/i-PrOH = 4/1, flow
rate 0.8 mL/min)t_R = 34.6 min(minor), t_R = 48.6 min(major).

【 0 0 3 0 】

実施例 2

本実施例では、インドールに代えて5-メトキシインドール(和光純薬工業, 53.0 mg, 0.
36 mmol)を用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-2-(5-meth
oxy-1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(80.6 mg, 78% yield, 92% ee)。生成物
の分析結果を以下に示す。

¹H NMR(600 MHz, CDCl₃, TMS) 2.04(brs, 1H), 3.72(s, 3H), 4.53(d, J = 7.6 Hz, 1H
, 5.33(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.82(m, 2H), 7.08-7.30(m, 14H), 8.02(brs, 1H);
¹³C NMR 52.0, 55.8, 77.3, 101.4, 111.7, 112.6, 115.0, 123.4, 126.3, 126.7, 12
7.3, 127.9, 128.0, 128.6, 131.5, 141.9, 142.6, 154.1; FT-IR(KBr)3518, 3369, 3314
, 3025, 1623, 1583, 1485, 1453, 1437, 1213, 1166, 1024, 926, 823, 808, 754, 727,
695 cm⁻¹; HRMS(ESI)calced for C₂₃H₂₂N₁O₂([M+H]⁺): 344.1651, found: 344.1679; HP
50

LC(DaiceI Chiralpak AD-H, n-hexane/i-PrOH = 7/3, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 22.2 min(major), t_R = 28.7 min(minor).

【 0 0 3 1 】

実施例 3

本実施例では、インドールに代えて5-メチルインドール(東京化成工業, 47.2 mg, 0.36 mmol)、純水 3 mlを用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(79.2 mg, 81% yield, 92% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.34(s, 3H), 2.49(brs, 1H), 4.56(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97-6.99(m, 1H), 7.06-7.30(m, 13H), 8.03(brs, 1H); ^{13}C NMR 21.5, 52.1, 77.7, 110.7, 113.5, 114.8, 119.0, 122.6, 124.0, 126.3, 126.8, 127.3, 127.9, 128.1, 128.6, 128.9, 134.7, 141.8, 142.4; FT-IR(KBr)3490, 3285, 3025, 1490, 1454, 1225, 1111, 1073, 1024, 797, 761, 729, 697, 647 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calced for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 328.1701, found: 328.1688; HPLC(DaiceI Chiralpak OD-H, n-hexane/i-PrOH = 7/3, flow rate 0.7 mL/min) t_R = 29.6 min(major), t_R = 36.9 min(minor).

10
【 0 0 3 2 】

実施例 4

本実施例では、インドールに代えて5-ブロモインドール(東京化成工業, 70.6 mg, 0.36 mmol)を用い、純水 3 mlを用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(68.7 mg, 58% yield, 90% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.03(brs, 1H), 4.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.34(m, 13H), 7.47-7.48(m, 1H), 8.18(brs, 1H); ^{13}C NMR 51.6, 77.6, 112.5, 112.9, 114.9, 121.9, 123.8, 125.1, 126.5, 126.6, 126.9, 127.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.5, 129.4, 134.8, 141.4, 142.3; FT-IR(KBr)3396, 3347, 3243, 1603, 1491, 1455, 1332, 1048, 1034, 887, 798, 751, 741, 699 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calced for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Br}_1\text{N}_1\text{O}_1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 392.0650, found: 392.0638; HPLC(DaiceI Chiralpak OD-H, n-hexane/i-PrOH = 7/3, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 15.2 min(major), t_R = 20.9 min(minor).

20
30
【 0 0 3 3 】

実施例 5

本実施例では、インドールに代えて2-メチルインドール(東京化成工業, 59.0mg, 0.45 mmol)を用いて48 時間攪拌を行い、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(76.0 mg, 77% yield, 92% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.09(s, 3H), 2.50(brs, 1H), 4.11(d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.71(d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.23(m, 13H), 7.66-7.67(m, 1H), 7.91(brs, 1H); ^{13}C NMR 11.9, 52.4, 76.0, 109.4, 110.5, 119.4, 119.8, 121.1, 126.0, 126.8, 127.3, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 133.8, 135.4, 141.9, 142.8; FT-IR(KBr)3400, 3059, 3028, 2914, 1492, 1459, 1303, 1052, 909, 741, 699 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calced for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 328.1701, found: 328.1687; HPLC(DaiceI Chiralpak AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 47.5 min(major), t_R = 55.8 min(minor).

40
【 0 0 3 4 】

実施例 6

本実施例では、シス-スチルベンオキシドに代えてシス-1,2-ジ(ナフタレン-2-イル)エセンオキシド(88.9 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-2-(1H-indol-3-yl)-1,2-di(naphthalene-2-yl)ethanolを得た(66.3 mg, 53% yield, 85% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

50

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.61(brs, 1H), 4.91(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.64(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96-6.99(m, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.31-7.46(m, 9H), 7.59-7.74(m, 8H), 8.12(brs, 1H); ^{13}C NMR 51.8, 77.5, 111.1, 115.1, 119.7, 122.4, 122.8, 124.8, 125.4, 125.6, 125.7, 127.1, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 132.2, 132.9, 133.1, 133.4, 136.3, 139.3, 139.9; FT-IR(KBr)3423, 3335, 3051, 2879, 1599, 1508, 1457, 1420, 1342, 1271, 1122, 1100, 1034, 908, 815, 745 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1$ ([M+H] $^+$): 414.1858, found: 414.1886; HPLC(Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 51.5$ min(major), $t_R = 70.2$ min(minor).

【 0 0 3 5 】

10

実施例 7

本実施例では、シス - スチルベンオキシドに代えてシス - 1,2 - ジ - *p* - トリルエセンオキシド(67.3 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1*S*,2*S*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1,2-di-*p*-tolylethanolを得た(49.4 mg, 48% yield, 87% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.21(s, 3H), 2.26(brs, 1H), 2.27(s, 3H), 4.55(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00-7.04(m, 5H), 7.11-7.17(m, 3H), 7.22-7.24(m, 2H), 7.45(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.10(brs, 1H); ^{13}C NMR 20.9, 21.1, 51.3, 60.4, 77.5, 111.0, 115.6, 119.4, 119.5, 122.2, 122.5, 126.7, 126.8, 127.0, 127.6, 128.5, 128.6, 128.8, 129.0, 135.6, 136.3, 136.8, 138.9, 139.5; FT-IR(KBr)3412, 3020, 2918, 1511, 1489, 1419, 1339, 1189, 1036, 813, 742, 576 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1$ ([M+H] $^+$): 342.1858, found: 342.1822; HPLC(Daicel Chiralpak OD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 25.9$ min(minor), $t_R = 31.7$ min(major).

20

【 0 0 3 6 】

実施例 8

本実施例では、シス - スチルベンオキシドに代えてシス - 1,2 - ジ - (*p* - ブロモフェニル) - エセンオキシド(106.2 mg, 0.30 mmol)、インドール(70.3 mg, 0.60 mmol)、純水 0.6 mlを用いて48時間攪拌を行い、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1*S*,2*S*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1,2-di(*p*-bromophenyl)-ethanolを得た(116.3 mg, 82% yield, 92% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。

30

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 2.60(brs, 1H), 4.42(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.17(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.93(d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01-7.04(m, 3H), 7.15-7.38(m, 8H), 8.18(brs, 1H); ^{13}C NMR 51.4, 76.8, 111.3, 114.1, 119.1, 119.8, 120.3, 121.3, 122.3, 122.5, 127.2, 128.4, 128.6, 130.3, 131.1, 131.3, 136.3, 140.3, 141.0; FT-IR(KBr)3411, 3055, 2892, 1702, 1591, 1486, 1456, 1405, 1339, 1100, 1071, 1040, 1009, 907, 833, 817, 781, 743 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_1\text{O}_1$ ([M+H] $^+$): 471.9735, found: 471.9711; HPLC(Daicel Chiralpak AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 7/3, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 15.0$ min(major), $t_R = 19.0$ min(minor).

40

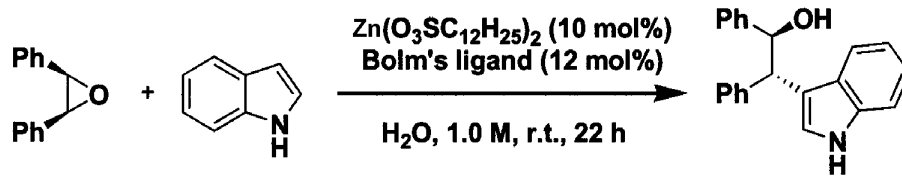
【 0 0 3 7 】

実施例 9

本実施例では、 $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ に代えて $\text{Zn}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ (16.9 mg, 0.03 mmol)を用いて、実施例 1 と同様に合成反応を行った。その結果、(1*S*,2*S*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(7.3 mg, 8% yield, 80% ee)。生成物の分析結果を以下に示す。HPLC(Daicel Chiralpak OD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.8 mL/min) $t_R = 31.2$ min(minor), $t_R = 43.8$ min(major)。

反応式を下式に示す。

【化8】



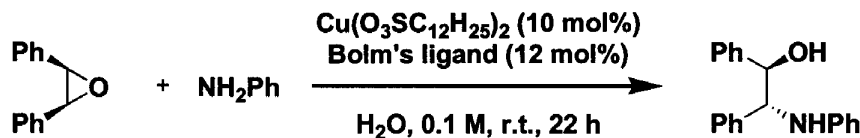
【0038】

実施例10

試験管に合成例1で合成したキラルピピリジン配位子(11.8 mg, 0.036 mmol)をとり、 $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ (16.9 mg, 0.03 mmol)、純水 3 ml を加え、室温で1時間攪拌した。これにシス-スチルベンオキシド(58.9 mg, 0.30 mmol)、アニリン(41.0 μl , 0.45 mmol)を加え、室温で 22 時間攪拌した。攪拌を停止した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 6 ml、飽和食塩水 6 ml、ジクロロメタン 10 ml を加え分液操作を行った。更にジクロロメタン 20 ml を用いて二回抽出し、合わせた有機層に飽和食塩水 30 ml を加え分液操作を行った。有機層に無水硫酸ナトリウムを加え 10 分間静置した後に濾過し、真空下有機溶媒を留去した。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)により精製し、(1R,2R)-1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)-ethanolを得た(70.9 mg, 82% yield, 80% ee)。

反応式を下式に示す。

【化9】



生成物の分析結果を以下に示す。

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3 , TMS) 4.53(d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.88(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.53(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.64(t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.05(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.21-7.27(m, 10H); ^{13}C NMR 64.8, 78.0, 114.2, 118.0, 126.5, 127.3, 127.5, 127.9, 128.2, 128.5, 128.8, 129.0, 140.2, 140.6, 147.2; FT-IR(KBr)3408, 3059, 3029, 1602, 1502, 1453, 1317, 1051, 768, 751, 699 cm^{-1} ; HRMS(ESI)calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 290.1545, found: 290.1517; HPLC(Daicel Chiralpak AD, n-hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 24.7$ min(minor), $t_R = 28.7$ min(major)。

【0039】

実施例11

本実施例では、 $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ に代えて $\text{Zn}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ (16.9 mg, 0.03 mmol)を用いて、実施例10と同様に合成反応を行った。その結果、(1R,2R)-1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)-ethanolを得た(84.1 mg, 97% yield, 92% ee)。

HPLC(Daicel Chiralpak AD, n-hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 25.4$ min(major), $t_R = 29.7$ min(minor)。

【0040】

比較例1

本実施例では、 $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ に代えて $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_3$ (23.8 mg, 0.03 mmol)を用いて、実施例1と同様に合成反応を行った。その結果、(1R,2R)-2-(1H-indol-3-yl)-1,2-diphenylethanolを得た(54.3 mg, 58% yield, 92% ee)。

HPLC(Daicel Chiralpak OD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.8 mL/min) $t_R = 30.7$ min(major), $t_R = 43.7$ min(minor)。

反応式を下式に示す。

10

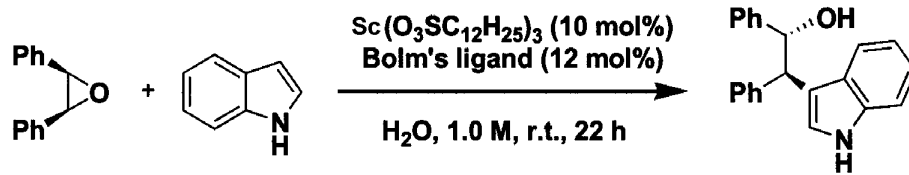
20

30

40

50

【化 1 0】



【 0 0 4 1】

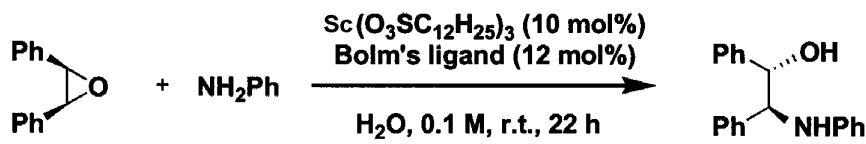
比較例 2

本実施例では、 $\text{Cu(O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ に代えて $\text{Sc(O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_3$ (23.8 mg, 0.03 mmol) を用いて、実施例 10 と同様に合成反応を行った。その結果、(1S,2S)-1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)-ethanol を得た (75.7 mg, 87% yield, 95% ee)。

HPLC(Daicel Chiralpak AD, n-hexane/i-PrOH = 19/1, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 25.4$ min(major), $t_R = 29.7$ min(minor).

反応式を下式に示す。

【化 1 1】



10

20

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 後藤 政博

(56)参考文献 特許第4649645(JP, B2)
特開2007-031344(JP, A)
国際公開第2005/073156(WO, A1)
特開2001-011006(JP, A)
特開2008-255094(JP, A)
特開2007-217286(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
B 0 1 J 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4
C 0 7 B 5 3 / 0 0
C 0 7 C 2 1 3 / 0 4
C 0 7 C 2 1 5 / 2 8
C 0 7 D 2 0 9 / 1 2
C 0 7 B 6 1 / 0 0