

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5360722号  
(P5360722)

(45) 発行日 平成25年12月4日(2013.12.4)

(24) 登録日 平成25年9月13日(2013.9.13)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 C 29/36	(2006.01)	C O 7 C 29/36	
C O 7 C 33/30	(2006.01)	C O 7 C 33/30	
B O 1 J 31/26	(2006.01)	B O 1 J 31/26	Z
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 6 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2010-52767 (P2010-52767)	(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
(22) 出願日	平成22年3月10日(2010.3.10)	(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
(65) 公開番号	特開2011-184383 (P2011-184383A)	(74) 代理人	100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
(43) 公開日	平成23年9月22日(2011.9.22)	(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
審査請求日	平成23年4月13日(2011.4.13)	(72) 発明者	シュナイダー ウーヴェ 東京都文京区小石川2-3-28-302
		(72) 発明者	ヒメネス アグスティン 東京都文京区本郷3-32-5-406
		審査官	土橋 敬介

最終頁に続く

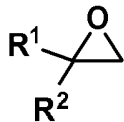
(54) 【発明の名称】 エポキシド開環反応用触媒及びホモホモアリルアルコールの製法

(57) 【特許請求の範囲】

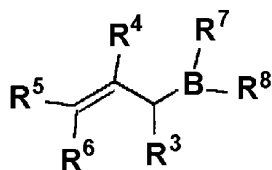
【請求項1】

インジウム触媒の存在下で、下式

【化1】

(式中、R<sup>1</sup>は、アリアル基又はアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基、アリアル基又はアラルキル基を表す。) で表わされるエポキシドと下式

【化2】

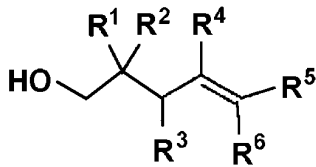
(式中、R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アリアルオキシ基又はアラルキロキシ基を表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアリアル基を表し、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、アルコキシ基を表し、但し、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、ホウ素原子と共に4~7員環を形成してもよい。) で表わ

10

20

されるアリルボロネート（求核剤）とを反応させることから成る、下式

【化 3】



（式中、 $R^1 \sim R^6$  は上記と同様を表す。）で表わされるホモホモアリルアルコールの製造方法であって、該インジウム触媒が、 $InX_3$ （式中、 $X$  は、ハロゲン原子を表す。）  
 で表わされるインジウム化合物及び  $In(N(SiR^{1,2}_3)_2)_3$ （式中、 $R^{1,2}$  はア  
 ルキル基を表す。）を表す。）で表されるインジウム化合物の混合物から成る、ホモホモ  
 アリルアルコールの製造方法。

【請求項 2】

前記  $InX_3$  で表わされるインジウム化合物及び前記  $In(N(SiR^{1,2}_3)_2)_3$  で  
 表されるインジウム化合物のモル比が 1 : 2 ~ 2 : 1 である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  が水素原子である請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

$R^7$  及び  $R^8$  が、それぞれ独立して、炭素数が 1 ~ 10 のアルコキシ基、又はピナコール  
 基である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 5】

$InX_3$ （式中、 $X$  は、ハロゲン原子を表す。）で表わされるインジウム化合物及び  $In$   
 ( $N(SiR^{1,2}_3)_2$ ) $_3$ （式中、 $R^{1,2}$  はアルキル基を表す。）を表す。）で表され  
 るインジウム化合物の混合物から成る、エポキシド開環反应用インジウム触媒。

【請求項 6】

前記  $InX_3$  で表わされるインジウム化合物及び前記  $In(N(SiR^{1,2}_3)_2)_3$  で  
 表されるインジウム化合物のモル比が 1 : 2 ~ 2 : 1 である請求項 5 に記載の触媒。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、エポキシド開環反应用触媒及びエポキシドを選択的に開環してホモホモア  
 リルアルコールを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

エポキシドは有機合成において重要なビルディングブロックである。選択的なエポキシ  
 ド開環反応は、より複雑な構造を有する化合物合成のキーステップとなる。エポキシドは  
 様々な求核剤により開環反応する。一般に用いられるのは、窒素、酸素、硫黄の求核剤で  
 、これらを用いる方法は既に確立されている。

炭素求核剤は反応性が低いため報告例は少ないが、生成物の有用性は高い。炭素求核剤  
 として典型的なものはアリル金属試薬である（特許文献 1）。生成物はホモアリルアルコ  
 ール（カルボニル基とアリル化試薬との反応で生成）より炭素一個分長いアルコールである。  
 このため本反応はカルボニルのアリル化反応と相補的な反応である。

なお、非金属アリル化試薬（本願発明で用いるアリルホウ素試薬）はこのエポキシド開  
 環反応に用いられた例はない。

また従来エポキシド開環反応等に用いられていたインジウム触媒は単純なインジウム金  
 属塩であった（特許文献 2）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】Tetrahedron 61 (2005) 6726-6742

10

20

30

40

50

【非特許文献2】Tetrahedron Lett. 48 (2007) 6743-6746

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来のアリル金属試薬（特許文献1等）を用いたエポキシド開環反応の生成物は、末端開環生成物（2級ホモホモアリルアルコール、例えば、化学式（化6）の化合物4）であった。本発明は内部開環生成物（1級ホモホモアリルアルコール、例えば、化学式（化6）の化合物3）を選択的に生成する反応系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、2種のインジウム化合物から成るインジウム触媒を開発し、この触媒を用いて求核剤としてアリルポロネートを用いてエポキシド開環反応を行ったところ、内部開環生成物（1級ホモホモアリルアルコール、例えば、化学式（化6）の化合物3）を選択的に生成することができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

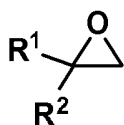
【0006】

即ち、本発明は、 $InX_3$ （式中、Xは、ハロゲン原子を表す。）で表わされるインジウム化合物及び $In(N(SiR^{1,2})_3)_3$ （式中、 $R^{1,2}$ はアルキル基を表す。）を表す。）で表されるインジウム化合物の混合物から成る、エポキシド開環反応用インジウム触媒である。

【0007】

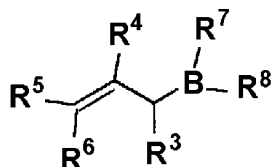
また本発明は、このインジウム触媒の存在下で、下式

【化1】



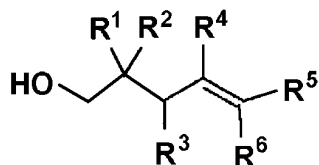
（式中、 $R^1$ は、アリール基又はアラルキル基を表し、 $R^2$ は、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。）で表わされるエポキシドと下式

【化2】



（式中、 $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基又はアラルキオキシ基を表し、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して、アルコキシ基を表し、但し、 $R^7$ 及び $R^8$ は、ホウ素原子と共に4～7員環を形成してもよい。）で表わされるアリルポロネート（求核剤）とを反応させることから成る、下式

【化3】



（式中、 $R^1 \sim R^6$ は上記と同様を表す。）で表わされるホモホモアリルアルコールの製造方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明で用いる触媒は、下記2種のインジウム化合物の混合物、好ましくは下記2種の

10

20

30

40

50

インジウム化合物のモル比 1 : 2 ~ 2 : 1 の混合物から成る。

(1)  $InX_3$  で表わされるインジウム化合物

式中、X は、ハロゲン原子を表す。ハロゲン原子は、Cl、Br、I 又は F であり、好ましくは Cl 又は Br である。

(2)  $In(N(SiR^{1,2})_3)_2$  で表されるインジウム化合物

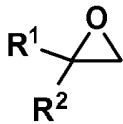
式中、 $R^{1,2}$  は、アルキル基、好ましくは炭素数が 1 ~ 4 のアルキル基を表す。N(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> は、ヘキサメチルジシラジド (hmds) と呼ばれる。

10

【0009】

本発明の反応の一方の反応物であるエポキシドは下式で表わされる。

【化1】



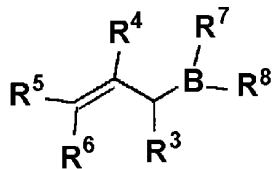
式中、R<sup>1</sup> は、アリアル基又はアラルキル基を表し、R<sup>2</sup> は、特に制限は無いが、好ましくは水素原子、アルキル基、アリアル基又はアラルキル基、より好ましくは水素原子を表す。アリアル基は好ましくはフェニル基又は 若しくは -ナフチル基、より好ましくはフェニル基である。アラルキル基は好ましくはベンジル基である。

20

【0010】

本発明の反応の求核剤であるアリルボロネートは下式で表わされる。

【化2】



式中、R<sup>3</sup> は、特に制限は無いが、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アリアルオキシ基又はアラルキロキシ基、より好ましくはアルキル基、アルコキシ基又はアリアルオキシ基を表す。ハロゲン原子は、Cl、Br、I 又は F であり、好ましくは Cl 又は Br である。アルキル基は好ましくは炭素数が 1 ~ 6 の直鎖アルキル基である。アルコキシ基は、好ましくは炭素数が 1 ~ 10、より好ましくは 2 ~ 6 の直鎖アルコキシ基である。アリアルオキシ基は好ましくはフェノキシ基であり、アラルキロキシ基は好ましくはベンジルオキシ基である。

30

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、特に制限は無いが、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアリアル基、より好ましくは水素原子を表す。アルキル基は好ましくは炭素数が 1 ~ 6 の直鎖アルキル基である。アリアル基は好ましくはフェニル基又は 若しくは -ナフチル基、より好ましくはフェニル基である。

40

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、アルコキシ基であり、このアルコキシ基は分枝であってもよく、炭素数は好ましくは 1 ~ 10、より好ましくは 2 ~ 6 である。また R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、ホウ素原子と共に 4 ~ 7 員環、好ましくは 5 ~ 6 員環を形成してもよい。R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、好ましくはピナコール基 (pin) である。

【0011】

これらを通常次の条件で反応させる。

反応溶媒としては、主にジクロロメタン、トルエン、ヘキサンが用いられ、ジクロロメタンに少量のメタノールを添加した溶媒が好ましい。

触媒濃度は、通常 0.01 ~ 0.5 M、好ましくは 0.025 ~ 0.1 M である。

反応物であるエポキシドとアリルボロネートのモル比 (エポキシド : アリルボロネート

50

)は、通常1:0.9~1:2、好ましくは1:1~1:1.5である。

反応物の濃度はそれぞれ通常0.2~3M、好ましくは0.5~2Mである。

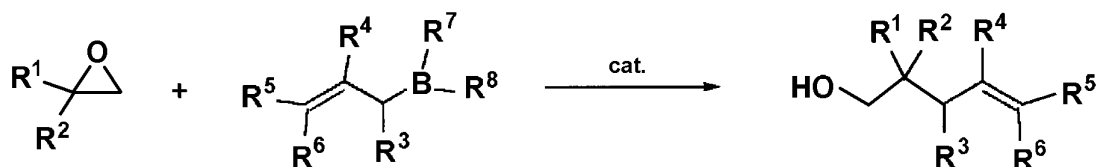
反応温度は、通常0~100、好ましくは室温~60である。

反応時間は通常8~48時間程度である。

【0012】

その結果下式の反応が主に起こり、内部開環生成物(1級ホモホモアリルアルコール)が生成する。

【化4】

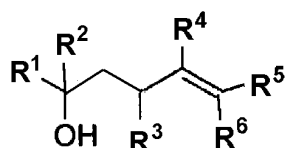


10

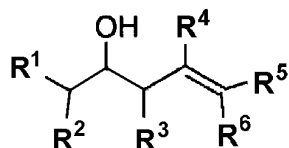
【0013】

この反応では下式の構造の異性体が合成されない又はわずかしが合成されないことが特徴である。

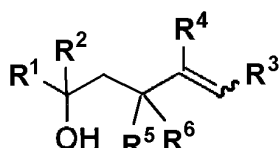
【化5】



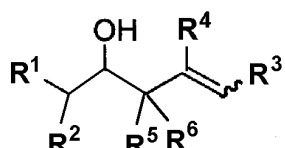
(terminal  $\alpha$ -adduct)



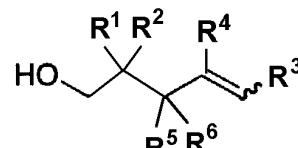
(rearranged  $\alpha$ -adduct)



(terminal  $\gamma$ -adduct)



(rearranged  $\gamma$ -adduct)



(internal  $\gamma$ -adduct)

20

30

【実施例】

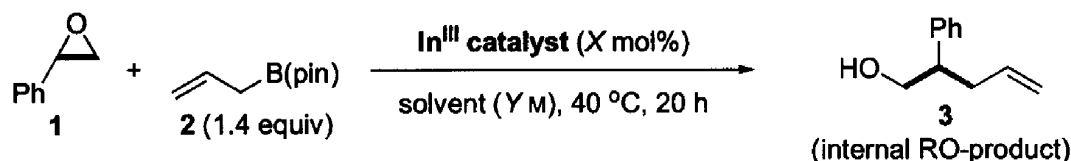
【0014】

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。

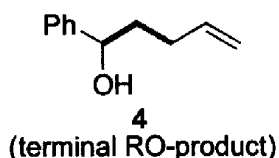
実施例 1

本実施例では、1-phenylpent-4-en-2-ol (化合物3、内部開環生成物(1級ホモホモアリルアルコール))を合成した。反応式を下式に示す(式中の番号は化合物の番号を示す。pinはピナコール基を表す。)

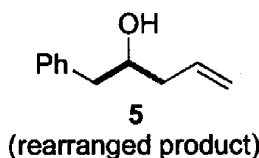
【化6】



40



(terminal RO-product)



(rearranged product)

50

## 【 0 0 1 5 】

洗浄し乾燥させた反応容器に、三塩化インジウム ( $\text{InCl}_3$ 、2.2mg, 5mol%)、 $\text{In}(\text{hmds})_3$  (indium(III) hexamethyldisilazide、文献 (H. Buerger, J. Cichon, U. Goetze, U. Wannagat, H. J. Wismar, J. Organomet. Chem. 1971, 33, 1.) 記載の方法で調製、6.0 mg, 5 mol%)、塩化メチレン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、100  $\mu\text{L}$ , 2M) 及びメタノール (2.0  $\mu\text{L}$ , 24 mol%) を加えた。これにスチレンオキシド (東京化成工業 (株) 製 >98% を蒸留精製、24 mg, 0.2 mmol) 及びアリルピナコールボロネート (文献 (W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3422.) 記載の方法で調製、51  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) を順に滴下した。この混合物を 40 に加熱し、20時間攪拌した。冷却後、生成物を精製し、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC; eluant: hexane/AcOEt = 7/1) で、2-phenylpent-4-en-1-ol (化合物 3) を分離した (27 mg、収率 86%)。副生成物として、1-phenylpent-4-en-2-ol (化合物 5、転位生成物) を得た (<1 mg、収率 1%)。化合物 4 (末端開環生成物 (2 級ホモホモアリルアルコール)) は検出されなかった。

## 【 0 0 1 6 】

2-phenylpent-4-en-1-ol (化合物 3) の分析値を示す：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): = 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.87 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.50 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz): = 141.8, 136.3, 128.6, 127.9, 126.7, 116.3, 66.8, 48.1, 36.5 ppm. IR: max (neat): 3347, 3063, 3027, 2923, 1641, 1601, 1493, 1452, 1026, 914, 759 and 700  $\text{cm}^{-1}$ .

1-phenylpent-4-en-2-ol (化合物 5) の分析値を示す：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): = 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.87 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.50 (s, 1H) ppm.

## 【 0 0 1 7 】

## 実施例 2

実施例 1 と同じ反応物を用いて、表 1 に示すように触媒や溶媒を変更して、実施例 1 と同様に反応を行った。結果を下表に示す。

【表 1】

entry	$\text{In}^{\text{III}}$ catalyst (X mol%)	solvent (Y M)	ratio 4:5:3	yield of 3 (%) <sup>[a]</sup>
1	—	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	NR	—
2	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (10)	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	ND:65:1	1
3	$\text{In}^{\text{III}}(\text{OTf})_3$ (10)	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	ND:>99:1	—
4	$\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (10)	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	NR	—
5	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (10) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (10)	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	ND:1:2	27
6	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	toluene (0.5) <sup>[b]</sup>	ND:1:5	37
7	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	toluene (0.5)	ND:1:2	59
8	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	hexane (0.5)	ND:1:5	21
9	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	DCM (0.5)	ND:1:2	33
10	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	DCM (0.5) / MeOH (24 mol%)	ND:1:>9	75
11	$\text{In}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (5) / $\text{In}^{\text{III}}(\text{hmds})_3$ (5)	DCM (2) / MeOH (24 mol%)	ND:1:>25	86

<sup>[a]</sup> Isolated yields of 3 after purification on silicagel (PTLC); <sup>[b]</sup> Reaction at room temperature; ND = not detected; NR = no reaction.

本願発明の反応系においては化合物 3 (内部開環生成物 (1 級ホモホモアリルアルコール)) が主生成物として合成される (entry 5~11)。

一方、従来用いられている 3 価のインジウム無機塩触媒を用いた場合、エポキシドからアルデヒドへの転位反応を起こすため、目的の化合物 3 は得られない (entries 2 and 3)

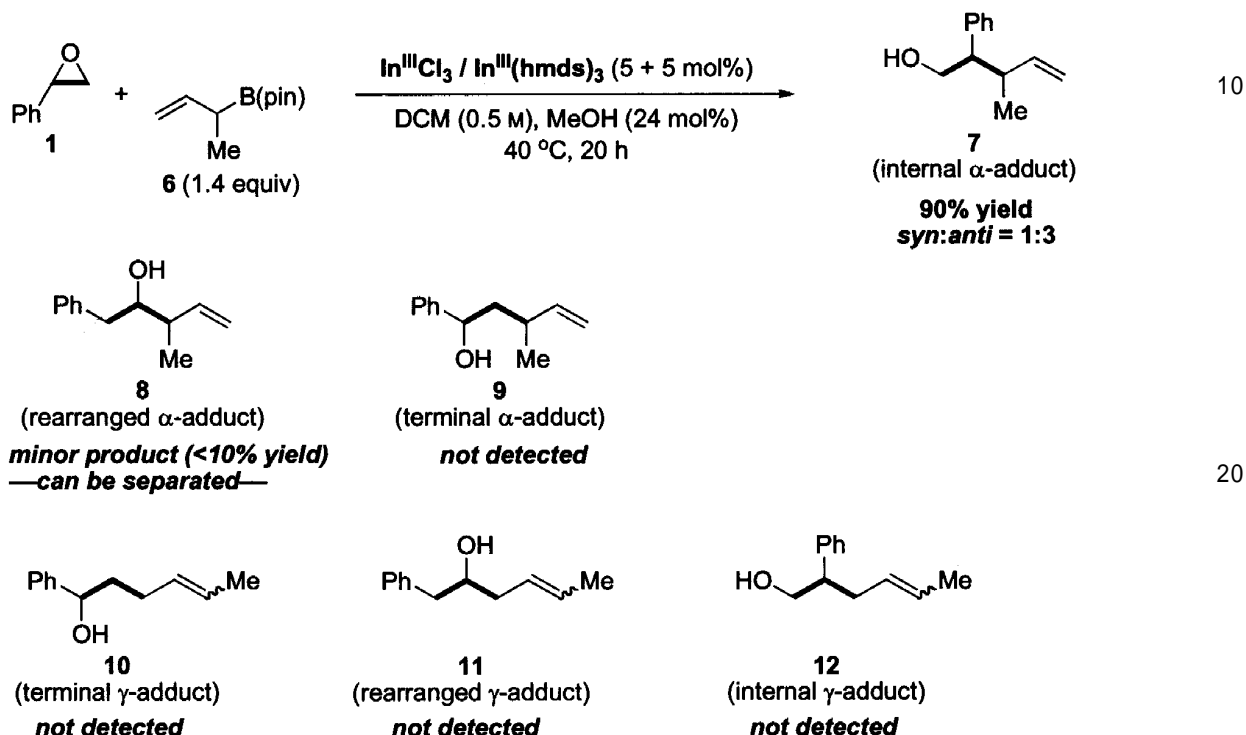
。また、本願発明の求核剤（即ち、炭素求核剤）は反応性が低いため、3価のインジウムアミド触媒を用いた場合、反応は進行しない（ルイス酸性が十分でない）(entry 4)。

【0018】

### 実施例3

本実施例では、3-methyl-2-phenylpent-4-en-1-ol（化合物7）を合成した。反応式を下式に示す。

【化7】



【0019】

洗浄し乾燥させた反応容器に、三塩化インジウム ( $\text{InCl}_3$ 、2.2mg, 5mol%)、 $\text{In}(\text{hmds})_3$  (6.0 mg, 5 mol%)、塩化メチレン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、100  $\mu\text{L}$ , 2M) 及びメタノール (2.0  $\mu\text{L}$ , 24 mol%) を加えた。これにスチレンオキシド (東京化成工業 (株) 製 >98% を蒸留精製、24 mg, 0.2 mmol) 及び  $\alpha$ -メチルアリルピナコールボロネート (文献 (R. W. Hoffmann, J. J. Wolff, Chem. Ber. 1991, 124, 563.) 記載の方法で調製、51 mg, 0.28 mmol) を順に滴下した。この混合物を40 °C に加熱し、20時間攪拌した。冷却後、生成物を精製し、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC; eluant: hexane/AcOEt = 7/1) で、3-methyl-2-phenylpent-4-en-1-ol (化合物7、内部開環生成物 (1級ホモホモアリルアルコール)) を分離した (32 mg、収率99%)。化合物8 ~ 12 は検出されなかった。

【0020】

3-methyl-2-phenylpent-4-en-1-ol (化合物7) の分析値を示す：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 7.34-7.16 (m, 10H *syn/anti*), 5.80-5.73 (m, 1H, *syn*), 5.61-5.54 (m, 1H, *anti*), 5.11-5.01 (m, 2H, *syn*), 4.92-4.88 (m, 2H, *anti*), 3.91-3.72 (m, 4H, *syn/anti*), 2.76-2.43 (m, 4H, *syn/anti*), 1.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, *anti*), 0.8 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H *syn*) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (*syn*) ( $\text{CDCl}_3$ , 124.5 MHz):  $\delta$  = 143.0, 141.1, 128.6, 128.5, 126.8, 114.3, 66.0, 53.9, 41.2, 19.2 ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (*anti*) ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 141.6, 140.2, 129.0, 128.3, 126.7, 114.2, 64.7, 53.6, 39.4, 18.1 ppm. IR: max (neat): 3342, 3082, 3027, 2961, 2883, 1640, 1601, 1495, 1453, 1419, 1372, 1052, 1003, 914, 758 and 700  $\text{cm}^{-1}$ .

---

フロントページの続き

(56)参考文献 Byeong Hyo Kimほか, InCl<sub>3</sub>-Catalyzed Regioselective Ring-Opening Reactions of Epoxides to  $\alpha$ -Hydroxy Ethers, Bulletin of the Korean Chemical Society, 2004年, Vol.25, No.6, p.881-888

Reinhard W. Hoffmannほか, Stereoselective synthesis of alcohols. Part LIII.. (E)- $\alpha$ -Alkoxyallylboronates: generation and application in intramolecular allylboration reactions, New Journal of Chemistry, 2001年, Vol.25, p.102-107

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 9 / 3 6

B 0 1 J 3 1 / 2 6

C 0 7 B 6 1 / 0 0

C 0 7 C 3 3 / 3 0

S c o p u s