

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-184383

(P2011-184383A)

(43) 公開日 平成23年9月22日(2011.9.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 29/36 (2006.01)	C07C 29/36	4G169
C07C 33/30 (2006.01)	C07C 33/30	4H006
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H039
B01J 31/26 (2006.01)	B01J 31/26 Z	

審査請求 有 請求項の数 8 OL (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2010-52767 (P2010-52767)
 (22) 出願日 平成22年3月10日 (2010.3.10)

(71) 出願人 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 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

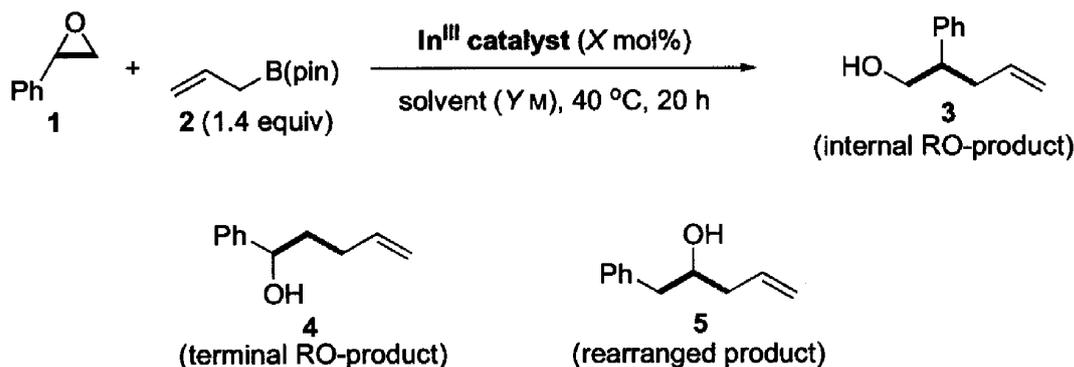
最終頁に続く

(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) 【要約】 (修正有)

【課題】 エポキシドの開環反応において、内部開環生成物（1級ホモホモアリルアルコール、例えば、2-フェニルペンタ-4-エン-1-オール）を選択的に生成する反応方法の提供。

【解決手段】 下記反応式の様に、2種のインジウム化合物（三塩化インジウムとインジウムトリ(ヘキサメチルジシラジド)）から成るインジウム触媒と求核剤としてアリルポロネートを用いてスチレンオキシドのエポキシド開環反応を行うことで、内部開環生成物3を選択的に生成することができる。



10

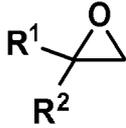
【選択図】なし

【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

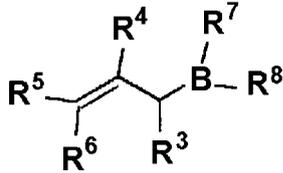
【化 1】



(式中、R¹は、アリール基又はアラルキル基を表し、R²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

10

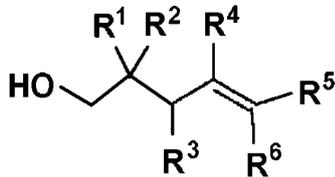
【化 2】



(式中、R³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、R⁴、R⁵及びR⁶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、R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、アルコキシ基を表し、但し、R⁷及びR⁸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

20

【化 3】



(式中、R¹～R⁶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、InX₃(式中、Xは、ハロゲン原子、OAc、OCOCF₃、ClO₄、SbF₆、PF₆又はOSO₂CF₃を表す。) で表わされるインジウム化合物及びInR⁹₃(式中、R⁹は、OR¹⁰、NR¹¹₂又はN(SiR¹²₃)₂(式中、R¹⁰～R¹²は、それぞれアルキル基を表す。) 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。

30

【請求項 2】

前記インジウム触媒が、InX₃(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(SiR¹²₃)₂)₃(式中、R¹²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請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記InX₃で表わされるインジウム化合物及び前記InR⁹₃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 又は 2 に記載の製造方法。

40

【請求項 4】

R²、R⁴、R⁵及びR⁶が水素原子である請求項 1～3 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 5】

R⁷及びR⁸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 1～4 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 6】

InX₃(式中、Xは、ハロゲン原子、OAc、OCOCF₃、ClO₄、SbF₆、P

50

F_6 又は OSO_2CF_3 を表す。) で表わされるインジウム化合物 (及び InR^9_3 (式中、 R^9 は、 OR^{10} 、 NR^{11}_2 又は $N(SiR^{12}_3)_2$ (式中、 $R^{10} \sim R^{12}$ は、それぞれアルキル基を表す。)) 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。

【請求項 7】

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 $In(N(SiR^{12}_3)_2)_3$ (式中、 R^{12} 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請求項 6 に記載の触媒。

【請求項 8】

前記 InX_3 で表わされるインジウム化合物及び前記 InR^9_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 6 又は 7 に記載の触媒。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、エポキシド開環反応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。

20

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)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

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

【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。

40

【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ボ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】

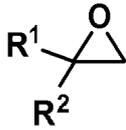
即ち、本発明は、 InX_3 (式中、 X は、ハロゲン原子、 OAc 、 $OCOCF_3$ 、 Cl

50

O_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表す。) で表わされるインジウム化合物 (及び InR^9_3 (式中、 R^9 は、 OR^{10} 、 NR^{11}_2 又は $N(SiR^{12}_3)_2$ (式中、 $R^{10} \sim R^{12}$ は、それぞれアルキル基を表す。)) 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】

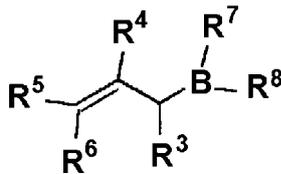
また本発明は、このインジウム触媒の存在下で、下式
【化1】



10

(式中、 R^1 は、アリア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

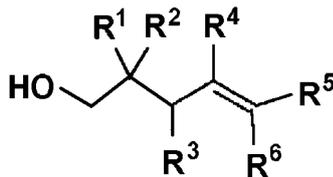
【化2】



20

(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、アリア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アル基を表し、 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】



30

(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、 OAc 、 $OCOCF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 (OTf)、好ましくはハロゲン原子又は OTf 、より好ましく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。

40

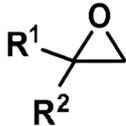
(2) InR^9_3 で表されるインジウム化合物

式中、 R^9 は、 OR^{10} 、 NR^{11}_2 又は $N(SiR^{12}_3)_2$ 、好ましくは $N(SiR^{12}_3)_2$ を表す。 $R^{10} \sim R^{12}$ は、それぞれアルキル基、好ましくは炭素数が 1 ~ 4 のアルキル基を表す。 $N(Si(CH_3)_3)_2$ は、ヘキサメチルジシラジド (hmds) と呼ばれる。

【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】



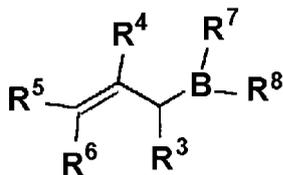
式中、R¹ は、アリール基又はアラルキル基を表し、R² は、特に制限は無いが、好ましくは水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基、より好ましくは水素原子を表す。アリール基は好ましくはフェニル基又は 若しくは -ナフチル基、より好ましくはフェニル基である。アラルキル基は好ましくはベンジル基である。

【0010】

10

本発明の反応の求核剤であるアリルポロネートは下式で表わされる。

【化 2】



式中、R³ 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、アリー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ールオキシ基を表す。ハロゲン原子は、C l、B r、I 又は F であり、好ましくは C l 又は B r 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。アリー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。

20

R⁴、R⁵ 及び R⁶ 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ール基、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。アリー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。

R⁷ 及び R⁸ 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 R⁷ 及び R⁸ 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。R⁷ 及び R⁸ は、好ましくはピナコール基 (pin) である。

30

【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ポロネートのモル比 (エポキシド : アリルポロネート) 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 ~ 3 M、好ましくは 0.5 ~ 2 M である。

40

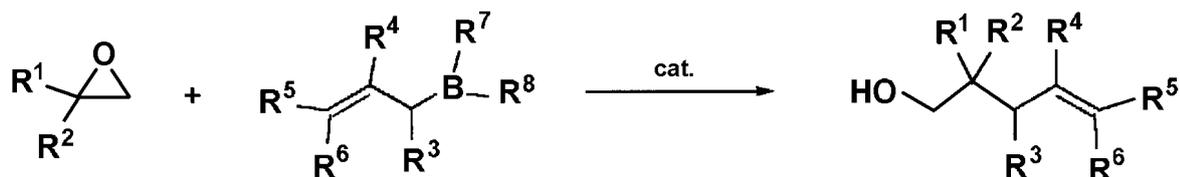
反応温度は、通常 0 ~ 100、好ましくは室温 ~ 60 である。

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】

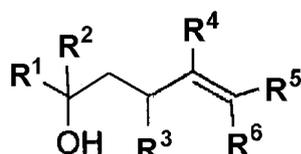
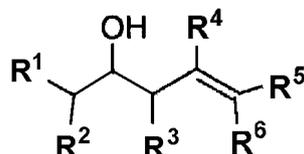
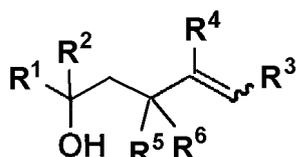
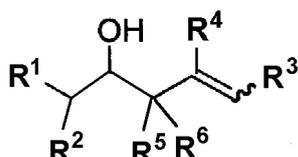
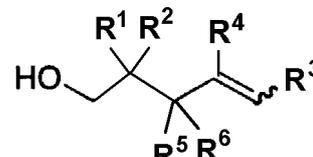


【0013】

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。

10

【化5】

(terminal α -adduct)(rearranged α -adduct)(terminal γ -adduct)(rearranged γ -adduct)(internal γ -adduct)

20

【実施例】

【0014】

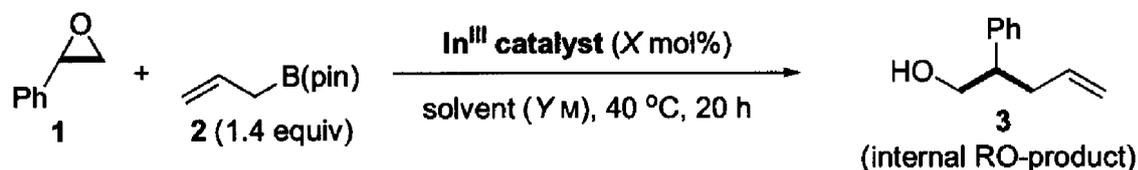
以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

実施例 1

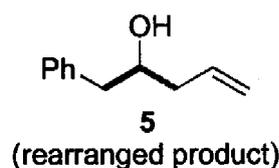
本実施例では、1-phenylpent-4-en-2-ol (化合物 3、内部開環生成物 (1級ホモホモアリルアルコール)) を合成した。反応式を下式に示す (式中の番号は化合物の番号を示す。pin はピナコール基を表す。)。

30

【化6】



(terminal RO-product)



(rearranged product)

40

【0015】

洗浄し乾燥させた反応容器に、三塩化インジウム (InCl₃、2.2mg, 5mol%)、In(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 (CH₂Cl₂、100 μ L, 2M) 及びメタノール (2.0 μ 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. Walt

50

s, D. J. Harris, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3422.) 記載の方法で調製、51 μ 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 :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 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 cm^{-1} .

10

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 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。

20

【 表 1 】

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

30

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

40

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)。

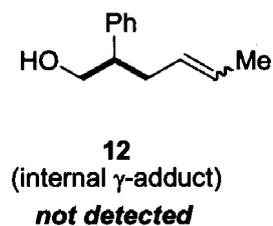
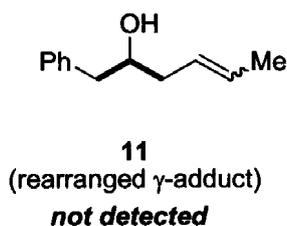
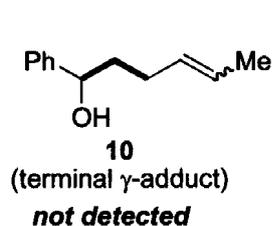
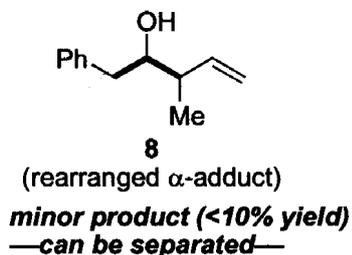
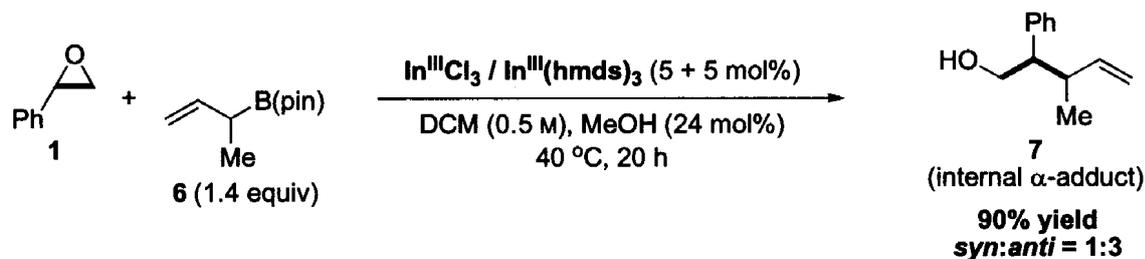
【 0 0 1 8 】

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。

50

【化7】



10

20

【0019】

洗浄し乾燥させた反応容器に、三塩化インジウム (InCl_3 、2.2mg, 5mol%)、 $\text{In}(\text{hmds})_3$ (6.0 mg, 5 mol%)、塩化メチレン (CH_2Cl_2 、100 μL , 2M) 及びメタノール (2.0 μL , 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 α -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 $^\circ\text{C}$ 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。

30

【0020】

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 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) (CDCl_3 , 124.5 MHz): δ = 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) (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 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 cm^{-1} .

40

フロントページの続き

Fターム(参考) 4G169 AA02 BA21A BA21B BA27A BA27B BB08A BB08B BC18A BC18B BC26A
BD07A BD12B BD15A BE06A BE06B BE08A BE13A BE13B BE22A BE32A
BE32B BE34A BE34B CB38 CB63 CB70 FC08
4H006 AA02 AC41 BA09 BA32 BA34 BA35 BA37 BC32 FC52 FC74
FE11
4H039 CA60 CC40 CD90