

(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2004-250386

(P2004-250386A)

(43) 公開日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 311/72

// C07B 61/00

F I

C07D 311/72 101

C07B 61/00 300

テーマコード (参考)

4C062

4H039

審査請求 有 請求項の数 23 O L (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2003-43326 (P2003-43326)

(22) 出願日 平成15年2月20日 (2003.2.20)

(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4丁目1番8号

(74) 代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

(72) 発明者 石原 一彰

愛知県江南市般若町東山78番地

Fターム(参考) 4C062 FF16

4H039 CA42 CH40

(54) 【発明の名称】 クロマン化合物誘導体の製造方法

## (57) 【要約】

【課題】高純度なクロマン化合物誘導体を高収率で得ることができ、大量に製造されている - トコフェロールを有機金属を使用せず、環境破壊を抑制して高純度、高収率で得ることができ、工業化を図ることができる。

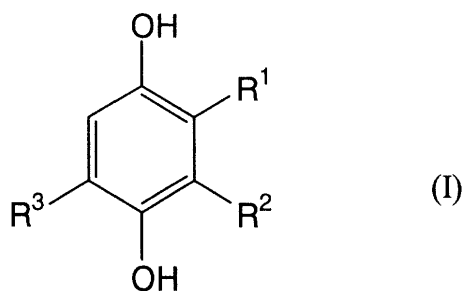
【解決手段】 p - ベンゾキノンと、 - アリルアルコールとを、パーフルオロアルキルスルホンメタン等や、パーフルオロアリールビス (パーフルオロアルキルスルホン) メタンや、これらのパーフルオロアルキルスルホンメタン等のアルキルシラン化合物を触媒としてクロマン化合物誘導体を得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

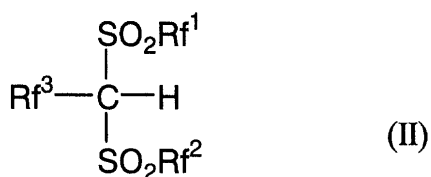
## 【化 1】



10

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、互いに独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表す。) で示される p - ベンゾキノンと、 - アリルアルコールとを、一般式 (I I)

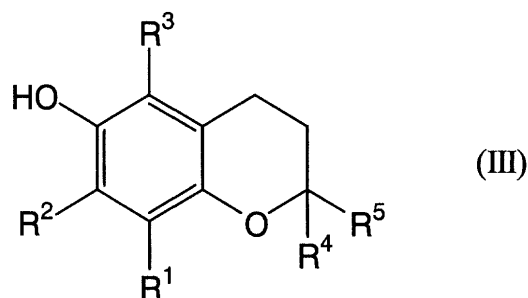
## 【化 2】



20

(式中、 $Rf^1$ 、 $Rf^2$  は、互いに独立してパーフルオロアルキル基を表し、 $Rf^3$  はパーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンスルホニル基、パーフルオロアリール基又は 1 H , 1 H - パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリール基を表す。) で示される化合物及び / 又は一般式 (I I) で示される化合物のアルキルシラン化合物を含有する触媒存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (I I I)

## 【化 3】



30

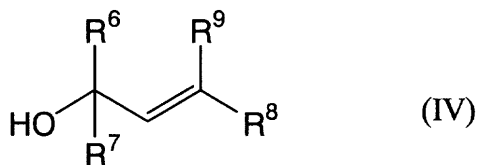
(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、一般式 (I) における  $R^1 \sim R^3$  と同じものを表し、 $R^4$ 、 $R^5$  は互いに独立して水素原子 (但し、同時に水素原子である場合を除く。)、未置換若しくは置換基を有するアルキル基、又は未置換若しくは置換基を有するアルケニル基を表す。) で示されるクロマン化合物誘導体の製造方法。

40

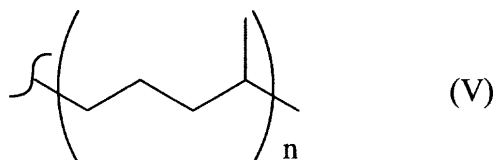
## 【請求項 2】

- アリルアルコールが、一般式 (I V)

【化 4】

(式中、R<sup>6</sup> 又は R<sup>7</sup> のいずれか一方が、一般式 (V))

【化 5】



10

(式中、n は 0 ~ 5 の整数を表す。) で示されるアルキル基を表し、他方が C 1 ~ C 3 のアルキル基を表し、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> が水素原子を表す。) で示される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

20

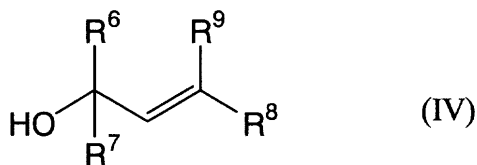
【請求項 3】

- アリルアルコールがイソフィトールであることを特徴とする請求項 2 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 4】

- アリルアルコールが、一般式 (IV)

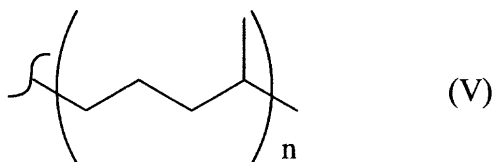
【化 6】



30

(式中、R<sup>8</sup> 又は R<sup>9</sup> のいずれか一方が、一般式 (V))

【化 7】



40

(式中、n は 0 ~ 5 の整数を表す。) で示されるアルキル基を表し、他方が C 1 ~ C 3 のアルキル基を表し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> が水素原子を表す。) で示される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 5】

- アリルアルコールがフィトールであることを特徴とする請求項 4 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 6】

一般式 (II) で示される化合物が、トリス(トリフルオロメタンシルホニル)メタン又

50

はペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 7】

一般式 (II) で示される化合物のアルキルシラン化合物が、一般式 (II) で示される化合物とメタリルトリメチルシランとの反応生成物であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 8】

一般式 (II) で示される化合物が、高分子樹脂に担持されていることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 9】

触媒が、アルキルシラン化合物誘導体を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

10

【請求項 10】

アルキルシラン化合物誘導体が、メタリルトリメチルシランであることを特徴とする請求項 9 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 11】

溶媒中で反応させることを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 12】

溶媒が、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、イソブチルエーテル等であることを特徴とする請求項 11 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

20

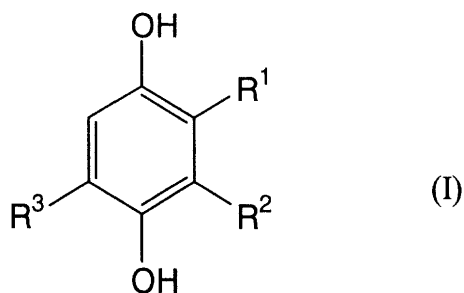
【請求項 13】

クロマン化合物誘導体が、 $\alpha$ -トコフェロールであることを特徴とする請求項 1 ~ 12 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法。

【請求項 14】

一般式 (I)

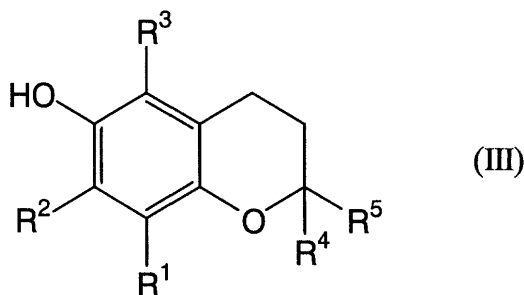
【化 8】



30

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、互いに独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表す。) で示される p - ベンゾキノンと、 $\alpha$  - アリルアルコールとを反応させ、一般式 (III)

【化 9】



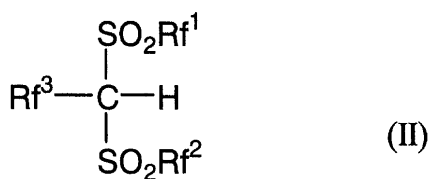
40

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、一般式 (I) における  $R^1 \sim R^3$  と同じものを表し、 $R^4$ 、 $R^5$

50

は互いに独立して水素原子（但し、同時に水素原子である場合を除く。）、未置換若しくは置換基を有するアルキル基、又は未置換若しくは置換基を有するアルケニル基を表す。）で示されるクロマン化合物誘導体製造用触媒であって、一般式（I I）

【化 1 0】



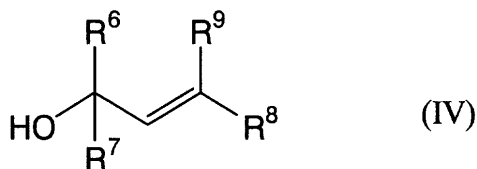
10

（式中、 $\text{Rf}^1$ 、 $\text{Rf}^2$  は、独立してパーフルオロアルキル基を表し、 $\text{Rf}^3$  はパーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンスルホニル基、パーフルオロアリール基又は置換基として 1H、1H-パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリール基を表す。）で示される化合物及び/又はこれらのアルキルシラン化合物とを含有することを特徴とするクロマン化合物誘導体製造用触媒。

【請求項 1 5】

- アリルアルコールが、一般式（I V）

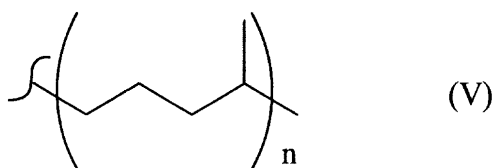
【化 1 1】



20

（式中、 $\text{R}^6$  又は  $\text{R}^7$  のいずれか一方が、一般式（V）

【化 1 2】



30

（式中、 $n$  は 0 ~ 5 の整数を表す。）で示されるアルキル基を表し、他方が C 1 ~ C 3 のアルキル基を表し、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  が水素原子を表す。）で示される化合物であることを特徴とする請求項 1 4 記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

【請求項 1 6】

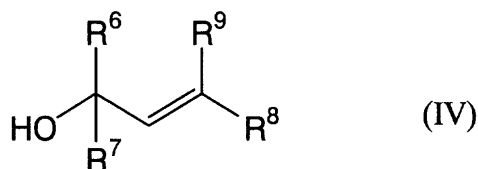
- アリルアルコールがイソフィトールであることを特徴とする請求項 1 5 記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

40

【請求項 1 7】

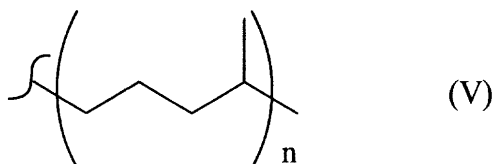
- アリルアルコールが、一般式（I V）

## 【化 1 3】



(式中、 $R^8$  又は  $R^9$  のいずれか一方が、一般式 (V))

## 【化 1 4】



10

(式中、 $n$  は 0 ~ 5 の整数を表す。) で示されるアルキル基を表し、他方が C 1 ~ C 3 のアルキル基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$  が水素原子を表す。) で示される化合物であることを特徴とする請求項 1 4 記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

20

## 【請求項 1 8】

- アリルアルコールがフィトールであることを特徴とする請求項 1 7 記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

## 【請求項 1 9】

一般式 (I I) で示される化合物が、トリス(トリフルオロメタンシルホニル)メタン又はペンタフルオロフェニルビス(パーフルオロメタンシルホニル)メタンであることを特徴とする請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

## 【請求項 2 0】

一般式 (I I) で示される化合物のアルキルシラン化合物が、一般式 (I I) で示される化合物とメタリルトリメチルシランとの反応生成物であることを特徴とする請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

30

## 【請求項 2 1】

アルキルシラン化合物誘導体含有することを特徴とする請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

## 【請求項 2 2】

アルキルシラン化合物誘導体が、メタリルトリメチルシランであることを特徴とする請求項 2 1 記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

## 【請求項 2 3】

一般式 (I I) で示される化合物が、高分子樹脂に担持されていることを特徴とする請求項 1 4 ~ 2 2 のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、クロマン化合物誘導体、詳しくは - トコフェロールを高収率、高純度で製造できる製造方法や、クロマン化合物誘導体の製造に使用する触媒に関する。

## 【0 0 0 2】

## 【従来技術】

従来から、ビタミン E として知られている - トコフェロールは、2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (4', 8', 12' - トリメチル - トリデシル) - 6 - クロマンオールであるクロマン化合物誘導体であって、ビタミン E 群のうち最も活性が高く、医薬品として

50

大量に生産されている。かかる  $\alpha$ -トコフェロールは、2位の不斉炭素原子に関して天然品はd形であるが、トリメチルヒドロキノンと、ジエン又はアリルアルコールとを酸触媒存在下、反応させて得られる合成品はd-l光学異性体混合物であって、生産コストの削減のため、高収率で、純度の高い製品を合成できる触媒について研究されている。

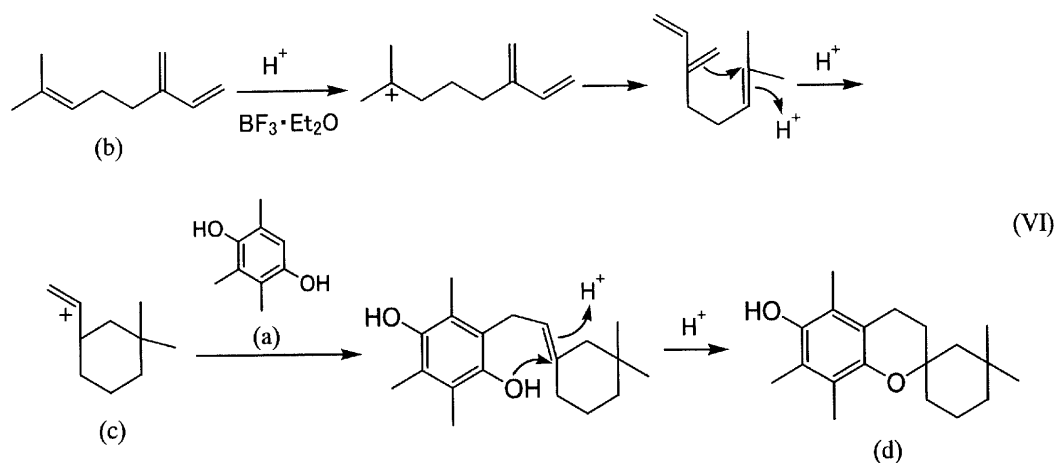
## 【0003】

例えば、反応式(VI)に示すように、トリメチルヒドロキノン(a)と非環の1,3-ジエン(b)との反応において、フッ化ホウ素(III)・ジエチルエーテル( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )や塩化スズ(IV)等を触媒とすると、まず、プロトンの付加が位置選択的に生じて1,3-ジエンの環化(c)が起こり、その後、トリメチルヒドロキノンのヒドロキシ基と環化した1,3-ジエンとが結合してスピロ化合物(d)が主成分として合成されるのに対し、p-トルエンスルホン酸等のプレンステッド酸を触媒としたとき、反応式(VII)に示すように、共役ジエンにプロトン付加が生じ、トリメチルヒドロキノンのヒドロキシ基と共役ジエンが結合して環を形成したクマノール誘導体(e)が形成されることが明らかにされた。そして、ミルセンとトリメチルヒドロキノンとの反応において、(+)-10-カンホルスルホン酸を触媒としたとき、クマノール誘導体(e)が73%の収率で得られ、得られたクマノール誘導体の水素付加により  $\alpha$ -トコフェロールが高収率で得られることが示された(例えば、非特許文献1参照。)

10

## 【0004】

## 【化15】

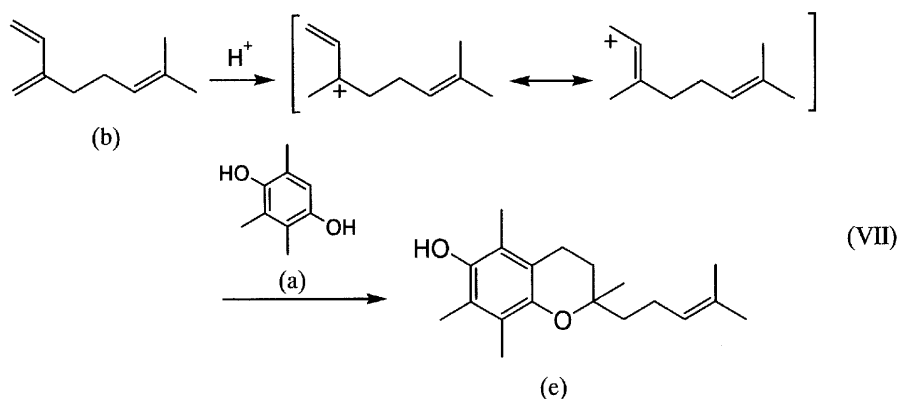


20

30

## 【0005】

## 【化16】



40

## 【0006】

また、トリメチルヒドロキノンとイソフィトールとの反応において、モンモリロナイトの金属塩が  $\alpha$ -トコフェロールの生成を高収率で得られる触媒として有用であることが報告

50

されている。特に、ニッケル、アルミニウム、鉄、亜鉛、スズ等とモンモリロナイトの塩が有効であり、トルエン、イソブチルエーテル等の溶媒中でその作用が顕著であり、反復して使用可能であることが報告されている（例えば、非特許文献2参照。）。

また、トリメチルヒドロキノンとイソフィトールとの反応において、極性非プロトン性溶媒、特に、2相溶媒中で、パーフルオロアルカンシルホニルイミンや、ペンタフルオロベンゼンシルホニルイミン等のフッ素化イミン化合物〔 $(R_f^1 SO_2)(R_f^2 SO_2)NH$ 〕を触媒としたとき、少ない触媒量で高収率で生成物が得られることが明らかにされている（例えば、非特許文献3参照。）。

【0007】

この他、トリメチルヒドロキノンのイソフィトールとの触媒縮合によるd,l-トコフェロールの製造の際、トリフルオロメタンシルホニイミド〔 $HN(SO_2CF_3)_2$ 〕、又は式： $Met[N(SO_2CF_3)_2]_n$ （式中、Metは、リチウム、スカンジウム等を表す）で示される金属塩と強酸を組み合わせた触媒を用いることが示され（例えば、特許文献1、2参照。）、また、有機溶媒中で一般式（I）： $[(R^1SO_2)_2N]_xR^2$ 〔式中、各 $R^1$ は、独立に、ペルフルオロアルキル基： $C_nF_{2n+1}$ 又はペンタフルオロフェニルを表す〕等で示されるパーフルオロアルカンシルホニイミド又はその金属塩の存在下で反応を行う方法（例えば、特許文献3参照。）や、エステル形極性溶媒中でブレンステッド酸とハロゲン化亜鉛の存在下で反応を行なう方法（例えば、特許文献4参照。）や、金属イオン交換モンモリロナイト（IV）、金属イオン交換ベントナイト（V）、金属イオン交換サポナイト（VI）存在下に行なう方法（例えば、特許文献5参照。）等が明らかにされている。

【0008】

【特許文献1】

特表2001-504111号公報

【特許文献2】

特開平10-1477号公報

【特許文献3】

特開2002-128775号公報

【特許文献4】

特表2002-526489号公報

【特許文献5】

特開平7-330754号公報

【非特許文献1】

Matsui, M., Yamamoto, H. 著「Bull. Chem. Soc. Jpn., 68, No. 9」1995年p. 2657 - 2661

【非特許文献2】

Matsui, M., Yamamoto, H. 著「Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, No. 1」1996年p. 137 - 139

【非特許文献3】

Bonrath, W., Haas, A., Hoppmann, E., Netscher, T., Pauling, H., Schager, F., Wildermann, A. 著「Adv. Synth. Catal., 344, No. 1」2002年p. 37 - 39

【非特許文献4】

Ishihara, K., Kubota, M., Yamamoto, H. 著「SYNLETT」1996年p. 1045 - 1046

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、クロマン化合物誘導体を効率よく高純度で得られる製造方法や、クロマン化合物誘導体の製造に使用し、その使用量を少量とし金属を含有せず環境汚染を抑制することができる触媒を提供することにある。



## 【 0 0 1 0 】

## 【 課題を解決するための手段 】

本発明者らは、既に、トリメチルヒドロキノンとイソフィトールから(±)- $\alpha$ -トコフェロールを生成する縮合反応において、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート(スカンジウムトリフレート)がルイス酸触媒として有効であり、次に、スカンジウムトリフルオロメタンスルホンイミド(スカンジウムトリフリリイミド)はスカンジウムトリフレートより触媒として優れていることを明らかにした。更に、トリフルオロメタンスルホンイミド(トリフリリイミド)はプレステッド酸触媒としてスカンジウムトリフリリイミドより優れており、トリフリリイミドを、塩化亜鉛等のプレステッド酸触媒やルイス酸触媒と共に使用すると、触媒としての使用量は少量でより高純度の生成物を得ることができることを報告している(非特許文献4参照)。

10

## 【 0 0 1 1 】

本発明者らは更なる研究の結果、トリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンや、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンを触媒とすると、高純度な $\alpha$ -トコフェロールが高収率で得られ、反応系に存在するこれら化合物にメタリルトリメチルシランを添加することにより生成されるアルキルシリル化合物を触媒として反応を行なうことにより、99%の高純度な $\alpha$ -トコフェロールが高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

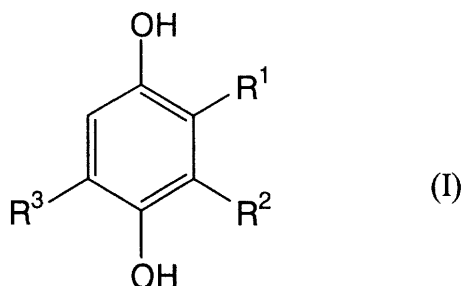
## 【 0 0 1 2 】

すなわち本発明は、一般式(I)

20

## 【 0 0 1 3 】

## 【 化 1 7 】



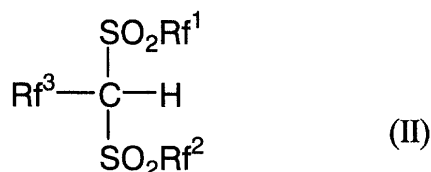
30

## 【 0 0 1 4 】

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、互いに独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表す。)で示されるp-ベンゾキノンと、 $\alpha$ -アリルアルコールとを、一般式(II)

## 【 0 0 1 5 】

## 【 化 1 8 】



40

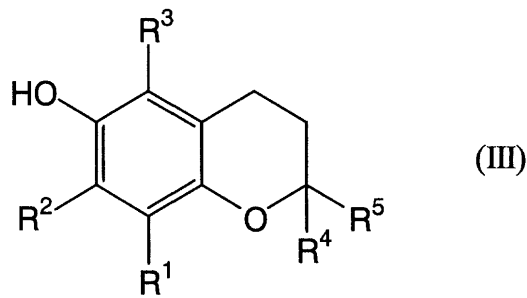
## 【 0 0 1 6 】

(式中、 $Rf^1$ 、 $Rf^2$  は、互いに独立してパーフルオロアルキル基を表し、 $Rf^3$  はパーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンスルホニル基、パーフルオロアリアル基又は1H, 1H-パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリアル基を表す。)で示される化合物及び/又は一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物を含有する触媒存在下で反応させることを特徴とする、一般式(III)

50

【 0 0 1 7 】

【 化 1 9 】



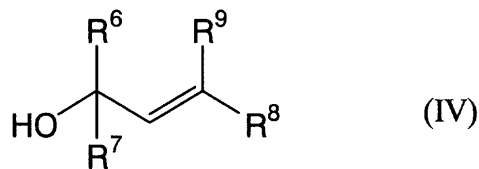
10

【 0 0 1 8 】

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、一般式 (I) における  $R^1 \sim R^3$  と同じものを表し、 $R^4$ 、 $R^5$  は互いに独立して水素原子 (但し、同時に水素原子である場合を除く。)、未置換若しくは置換基を有するアルキル基、又は未置換若しくは置換基を有するアルケニル基を表す。 ) で示されるクロマン化合物誘導体の製造方法 (請求項 1) や、 $\alpha$ -アリルアルコールが、一般式 (IV) )

【 0 0 1 9 】

【 化 2 0 】



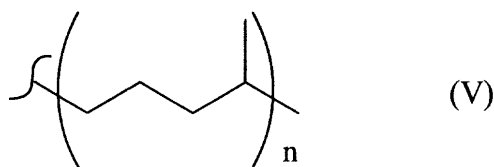
20

【 0 0 2 0 】

(式中、 $R^6$  又は  $R^7$  のいずれか一方が、一般式 (V) )

【 0 0 2 1 】

【 化 2 1 】



30

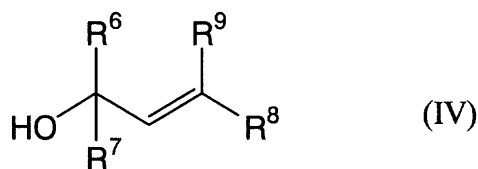
【 0 0 2 2 】

(式中、 $n$  は 0 ~ 5 の整数を表す。 ) で示されるアルキル基を表し、他方が  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を表し、 $R^8$ 、 $R^9$  が水素原子を表す。 ) で示される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法 (請求項 2) や、 $\alpha$ -アリルアルコールがイソフィトールであることを特徴とする請求項 2 記載のクロマン化合物誘導体の製造方法 (請求項 3) や、 $\alpha$ -アリルアルコールが、一般式 (IV) )

40

【 0 0 2 3 】

【 化 2 2 】



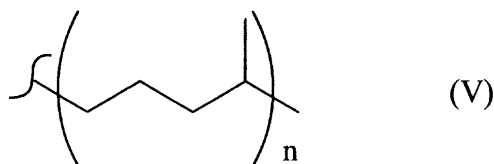
【 0 0 2 4 】

(式中、 $R^8$  又は  $R^9$  のいずれか一方が、一般式 (V))

【 0 0 2 5 】

【 化 2 3 】

10



【 0 0 2 6 】

(式中、 $n$ は0～5の整数を表す。)で示されるアルキル基を表し、他方がC1～C3のアルキル基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$ が水素原子を表す。)で示される化合物であることを特徴とする請求項1記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項4)や、 $\alpha$ -アリルアルコールがフィトールであることを特徴とする請求項4記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項5)や、一般式(II)で示される化合物が、トリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン又はペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンであることを特徴とする請求項1～5のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項6)や、一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物が、一般式(II)で示される化合物とメタリルトリメチルシランとの反応生成物であることを特徴とする請求項1～6のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項7)や、一般式(II)で示される化合物が、高分子樹脂に担持されていることを特徴とする請求項1～7のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項8)や、触媒が、アルキルシラン化合物誘導体を含むことを特徴とする請求項1～8のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項9)や、アルキルシラン化合物誘導体が、メタリルトリメチルシランであることを特徴とする請求項9記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項10)や、溶媒中で反応させることを特徴とする請求項1～10のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項11)や、溶媒が、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、イソブチルエーテル等であることを特徴とする請求項11記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項12)や、クロマン化合物誘導体が、 $\alpha$ -トコフェロールであることを特徴とする請求項1～12のいずれか記載のクロマン化合物誘導体の製造方法(請求項13)に関する。

20

30

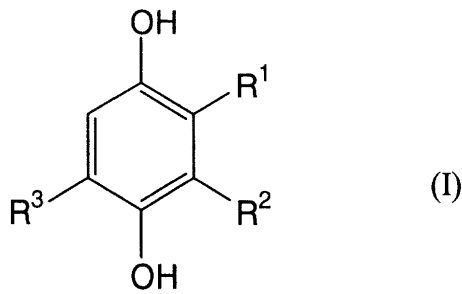
40

【 0 0 2 7 】

また本発明は、一般式 (I)

【 0 0 2 8 】

【 化 2 4 】



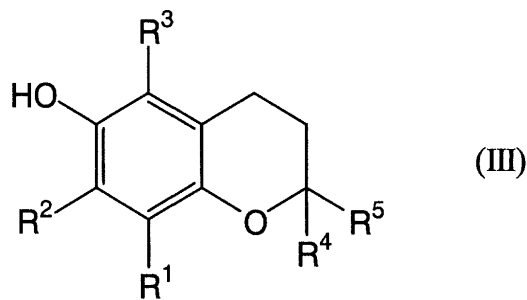
10

【0029】

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、互いに独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表す。)で示される p - ベンゾキノンと、 - アリルアルコールとを反応させ、一般式 ( I I I )

【0030】

【化25】



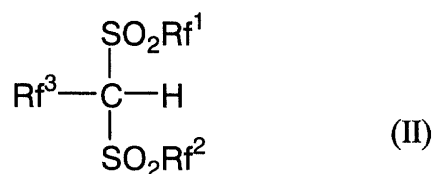
20

【0031】

(式中、 $R^1 \sim R^3$  は、一般式 ( I ) における  $R^1 \sim R^3$  と同じものを表し、 $R^4$ 、 $R^5$  は互いに独立して水素原子 (但し、同時に水素原子である場合を除く。)、未置換若しくは置換基を有するアルキル基、又は未置換若しくは置換基を有するアルケニル基を表す。)で示されるクロマン化合物誘導体製造用触媒であって、一般式 ( I I )

【0032】

【化26】



30

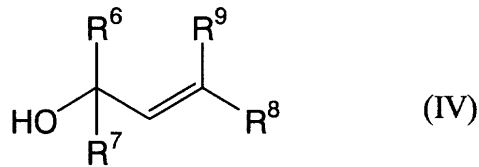
【0033】

(式中、 $Rf^1$ 、 $Rf^2$  は、独立してパーフルオロアルキル基を表し、 $Rf^3$  はパーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンスルホニル基、パーフルオロアリアル基又は置換基として 1 H , 1 H - パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリアル基を表す。)で示される化合物及び / 又はこれらのアルキルシラン化合物とを含有することを特徴とするクロマン化合物誘導体製造用触媒 (請求項 1 4 ) や、 - アリルアルコールが、一般式 ( I V )

40

【0034】

【化27】



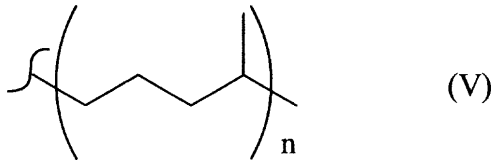
【0035】

(式中、 $\text{R}^6$  又は  $\text{R}^7$  のいずれか一方が、一般式(V)

【0036】

【化28】

10



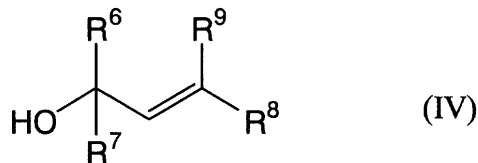
【0037】

(式中、 $n$ は0~5の整数を表す。)で示されるアルキル基を表し、他方がC1~C3のアルキル基を表し、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ が水素原子を表す。)で示される化合物であることを特徴とする請求項14記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項15)や、 $\alpha$ -アリルアルコールがイソフィトールであることを特徴とする請求項15記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項16)や、 $\beta$ -アリルアルコールが、一般式(IV)

20

【0038】

【化29】



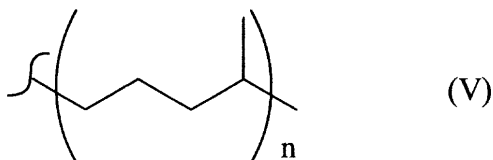
30

【0039】

(式中、 $\text{R}^8$  又は  $\text{R}^9$  のいずれか一方が、一般式(V)

【0040】

【化30】



40

【0041】

(式中、 $n$ は0~5の整数を表す。)で示されるアルキル基を表し、他方がC1~C3のアルキル基を表し、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ が水素原子を表す。)で示される化合物であることを特徴とする請求項14記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項17)や、 $\alpha$ -アリルアルコールがフィトールであることを特徴とする請求項17記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項18)や、一般式(II)で示される化合物が、トリス(トリフルオ

50

ロメタンスルホニル)メタン又はペンタフルオロフェニルビス(パーフルオロメタンスルホニル)メタンであることを特徴とする請求項14~18のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項19)や、一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物が、一般式(II)で示される化合物とメタリルトリメチルシランとの反応生成物であることを特徴とする請求項14~19のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項20)や、アルキルシラン化合物誘導体を含むことを特徴とする請求項14~20のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項21)や、アルキルシラン化合物誘導体が、メタリルトリメチルシランであることを特徴とする請求項21記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項22)や、一般式(II)で示される化合物が、高分子樹脂に担持されていることを特徴とする請求項14~22のいずれか記載のクロマン化合物誘導体製造用触媒(請求項23)に関する。

10

【0042】

【発明の実施の形態】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法としては、一般式(I)(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表す。)で示されるp-ベンゾキノんと、 $\text{-Ar-}$ アリルアルコールとを、一般式(II)(式中、 $R^f1, R^f2$ は、独立してパーフルオロアルキル基を表し、 $R^f3$ はパーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンスルホニル基、パーフルオロアリール基又は1H, 1H-パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリール基を表す。)で示される化合物及び/又は一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物を含む触媒存在下で反応させることを特徴とする、一般式(III)(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、一般式(I)における $R^1 \sim R^3$ と同じものを表し、 $R^4, R^5$ は独立して水素原子(但し、同時に水素原子である場合を除く。)、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基、アルケニル基を表す。)で示されるクロマン化合物誘導体を製造する方法であれば、特に制限されるものではない。

20

【0043】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法において用いられるp-ベンゾキノンは一般式(I)で示され、式中、 $R^1 \sim R^3$ は独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表し、反応生成物のクロマン化合物誘導体におけるベンゼン環を形成する。式中、 $R^1 \sim R^3$ が表すアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基等を挙げることができるが、C1~C3のアルキル基が好ましく、このうちメチル基が特に好ましい。かかる $R^1 \sim R^3$ が表すアルキル基の置換基としては、メチル基、エチル基等のアルキル基や、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基等のアルケニル基等を挙げることができる。一般式(I)で示されるp-ベンゾキノンは、2,3,5-トリメチル-p-ベンゾキノンを好ましい具体例として挙げることができる。

30

【0044】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法において用いられる $\text{-Ar-}$ アリルアルコールは、そのヒドロキシ基がp-ベンゾキノンのヒドロキシ基と脱水縮合し、そのアリル基がp-ベンゾキノンのベンゼン環と縮合環を形成し、クロマン環を形成する。 $\text{-Ar-}$ アリルアルコールとしては、1-プロペン-3-オール、2-ブテニル-4-オール等いずれのものであってもよいが、C3~C26の直鎖状、あるいは環状の未置換若しくは置換基を有するアルコールであってもよい。かかる $\text{-Ar-}$ アリルアルコールの置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等のアルキル基や、ビニル基、メチレン基、エチリデン基、イソプロペニル基等のアルケニル基や、その他、フェニル基等を挙げることができる。

40

【0045】

かかる $\text{-Ar-}$ アリルアルコールの好ましい具体例として、一般式(IV)において、 $R^6$ 又は $R^7$ のいずれか一方が、一般式(V)(式中、nは0~5の整数を表す。)で示されるアルキル基を表し、他方がメチル基、エチル基、プロピル基等のC1~C3のアルキル基

50

を表し、 $R^8$ 、 $R^9$  が水素原子を表す第三級アルコールや、一般式 (IV) において、 $R^8$  又は  $R^9$  のいずれか一方が、一般式 (V) (式中、 $n$  は 0 ~ 5 の整数を表す。) で示されるアルキル基を表し、他方がメチル基、エチル基、プロピル基等の  $C1 \sim C3$  のアルキル基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$  が水素原子を表すフィトール等のアルコールを挙げることができ、特に、末端にアシル基を有する  $\alpha$ -アシルアルコールが好ましく、一般式 (V) 中、 $n = 3$  であるイソフィトールを好ましい具体例として挙げることができる。

## 【0046】

かかる  $\alpha$ -アシルアルコールの使用量は、一般式 (I) で示される  $p$ -ベンゾキノンに対して、同当量 ~ 1.2 当量等とすることができ、同当量 ~ 1.1 当量であることが好ましい。

10

## 【0047】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法において触媒として用いられる一般式 (II) で示される化合物は、式中、独立してパーフルオロアルキル基を表わす置換基  $Rf^1$ 、 $Rf^2$  と、パーフルオロアルキル基、パーフルオロアルカンシルホニル基、パーフルオロアリール基又は  $1H$ 、 $1H$ -パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリール基を表す置換基  $Rf^3$  とを有する嵩高いプレステッド超強酸である。置換基  $Rf^1$ 、 $Rf^2$ 、 $Rf^3$  が表すパーフルオロアルキル基としては、特に制限されるものではなく、互いに同一または相異なってもよく、具体的に、パーフルオロエチル基、パーフルオロプロピル基等、 $C1 \sim C8$  のパーフルオロアルキル基を挙げることができる。また、 $Rf^3$  が表すパーフルオロアルカンシルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基を好ましい具体例として例示することができ、 $Rf^3$  が表すパーフルオロアリール基としては、ペンタフルオロフェニル基、ノナフルオロビフェニル基、ヘプタフルオロナフチル基等を挙げることができる。このうちペンタフルオロフェニル基を好ましい具体例として例示することができる。また、 $Rf^3$  が表す  $1H$ 、 $1H$ -パーフルオロアルキル基を有するフルオロアリール基としては、パーフルオロアリール基のフッ素原子が一般式  $CF_3(CF_2)_nCH_2O$  基で表される置換基に変わったものであり、ペンタフルオロフェニル基のパラ位又はメタ位のフッ素原子が置換された  $1H$ 、 $1H$ -パーフルオロアルキルテトラフルオロフェニル基等を例示することができる。

20

## 【0048】

また、かかる一般式 (II) で示される化合物は高分子樹脂に担持されたものであってもよく、高分子樹脂に担持された一般式 (II) で示される化合物は、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒等の有機溶媒に対し優れた膨潤能を有し、プレステッド酸やルイス酸触媒として、本発明のクロマン化合物誘導体の製造に極めて有効なものとして使用することができる。かかる一般式 (II) で示される化合物を担持する高分子樹脂としては、いずれのものであってもよいが、4-プロモポリスチレン樹脂等のハロアルゲノポリスチレン樹脂を好ましい具体例として挙げることができる。

30

## 【0049】

かかる上記一般式 (II) で示される化合物としては、具体的に、トリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン、トリス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メタン、トリス(トリフルオロメタンスルホニル)エタン、トリス(ペンタフルオロエタンスルホニル)エタン、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン、ペンタフルオロフェニルビス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メタン、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)エタン、ペンタフルオロフェニルビス(ペンタフルオロエタンスルホニル)エタン等を挙げることができる。

40

## 【0050】

かかる一般式 (II) で示される化合物の使用量は、一般式 (I) で示される  $p$ -ベンゾキノンに対して、0.1 ~ 10 mol% とすることができ、0.1 ~ 0.5 mol% の使用量であっても 99% の純度のクロマン化合物誘導体を得られるため好ましい。

## 【0051】

上記一般式 (II) で示される化合物は、公知の方法によって製造することができる。例

50

えば、パーフルオロアリアルピス（パーフルオロアルカンスルホニル）メタンは、アリアルフルオロメタンとパーフルオロアルカンスルフィン酸塩とを反応させて生成したアリアルメチルパーフルオロアルカンスルホンを *t*-ブチルリチウムや、*t*-ブチルマグネシウムクロリド等の有機金属又は金属塩からなる脱プロトン化剤と反応させ、得られたアリアルメチルパーフルオロアルカンスルホンの金属塩をパーフルオロアルカンスルホン酸無水物と反応させることによって得ることができる。具体的には、テトラブチルアンモニウムヨウ化物、ヨウ化カリウム等のヨウ化物からなる触媒を用い、乾燥不活性ガス雰囲気中、プロピオニトリル等の溶媒中で、100～120 の加熱還流下で、アリアルフルオロメタンとパーフルオロアルカンスルフィン酸塩とを反応させ、得られたアリアルメチルパーフルオロアルカンスルホンをジエチルエーテル等の溶媒に溶解した後、アルキルリチウムを -78 で加え、5～10 分間反応させ、反応後にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を加えて室温で1～2 時間反応させる方法等を挙げることができる。また、トリス（パーフルオロアルカンスルホニル）メタンは、文献（Waller, F. J. et al. *Ducray, R. J. Org. Chem.* 1999, 64, 2910）記載の方法やそこに引用された文献等に記載される方法に準じて製造することができる。

10

20

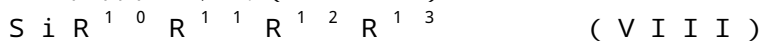
30

40

50

#### 【0052】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法に触媒として使用される一般式（II）で示される化合物のアルキルシラン化合物は、一般式（II）で示される化合物の水素原子がアルキルシラン化合物と置換した化合物であり、嵩高いルイス酸として作用する。かかる一般式（II）で示される化合物のアルキルシラン化合物としては、一般式（II）で示される化合物と、式（VII）



で示されるアリルトリアルキルシランまたはトリアルキルシラン化合物との反応生成物を挙げることができる。かかる式中、 $\text{R}^{10} \sim \text{R}^{12}$  は独立してアルキル基を表し、 $\text{R}^{13}$  はアリル基又はヒドリド基等を表し、アリル基としては2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロピニル基等を挙げることができ、式（VII）で示されるアルキルシラン化合物としては、 $\text{R}^{10} \sim \text{R}^{12}$  がメチル基、エチル基、 $\text{R}^{13}$  が2-メチル-2-プロペニル基であるメタリルトリメチルシランや、メタリルトリエチルシラン化合物等を挙げることができ、特に、メタリルトリメチルシラン化合物を好ましい具体例として例示することができる。

#### 【0053】

かかる一般式（II）で示される化合物のアルキルシラン化合物は、予め一般式（II）で示される化合物とメタリルトリメチルシラン（2-メチルプロペニルトリメチルシラン）等の式（VII）で示されるアルキルシラン化合物とを反応させて反応生成物として得られたシラン化合物を単離した後、反応系に添加してもよいが、一般式（I）で示される *p*-ベンゾキノン等と共に一般式（II）で示される化合物が存在する反応系に、直接、式（VII）で示されるアリルトリアルキルシラン化合物を添加することにより、反応系において一般式（II）で示される化合物の一部又はその全量と容易に反応して生成された一般式（II）で示される化合物のアルキルシラン化合物を単離せずにそのまま使用することができる。特に、トリス（トリフルオロメタンスルホニル）メタンとメタリルトリメチルシランとの反応生成物であるトリメチルシリルトリス（トリフルオロメタンスルホニル）メチドは水に不安定であり単離せずに反応系で直接生成させて使用することが好ましい。また、ペンタフルオロフェニルピス（トリフルオロメタンスルホニル）メタンとメタリルトリメチルシランとの反応生成物であるトリメチルシリルペンタフルオロフェニルピス（トリフルオロメタンスルホニル）メチドは単離が可能であるため、予め反応生成物として得られた一般式（II）で示される化合物のアルキルシラン化合物であるトリメチルシリルペンタフルオロフェニルピス（トリフルオロメタンスルホニル）メチドを反応系に添加してもよい。かかる一般式（II）で示される化合物に添加する式（VII）で示されるアルキルシラン化合物の使用量は、一般式（I）で示される酸触媒に対して



、1～4当量とすることができ、1当量の使用量であっても99%の純度のクロマン化合物誘導体が得られるため好ましい。

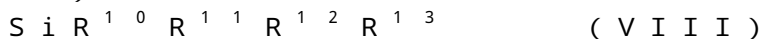
【0054】

上記一般式(II)で示される化合物のアリルトリアルキルシラン化合物としては、トリメチルシリルトリス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド、トリメチルシリルトリス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メチド、トリエチルシリルトリス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド、トリエチルシリルトリス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メチド、トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド、トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メチド、トリエチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド、トリエチルシリルペンタフルオロフェニルビス(ペンタフルオロエタンスルホニル)メチド等を挙げることができる。

10

【0055】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法に使用する触媒は、アルキルシラン化合物誘導体を含むものであってもよい。アルキルシラン化合物誘導体は、一般式(II)で示される化合物等と共に使用され、得られる反応生成物のクロマン化合物誘導体の純度、収率をより向上することができる。かかるアルキルシラン化合物誘導体としては、式(VII)



で示され、式中、 $\text{R}^{10} \sim \text{R}^{12}$ は独立してアルキル基を表し、 $\text{R}^{13}$ はアリル基又はヒドリド基等を表し、アリル基としては2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロピニル基等を挙げることができ、式(VII)で示されるアルキルシラン化合物誘導体としては、 $\text{R}^{10} \sim \text{R}^{12}$ がメチル基、エチル基、 $\text{R}^{13}$ が2-メチル-2-プロペニル基であるメタリルトリメチルシランや、メタリルトリエチルシラン化合物等を挙げることができ、特に、メタリルトリメチルシラン化合物を好ましい具体例として例示することができる。アルキルシラン化合物誘導体、特に、メタリルトリメチルシランは、反応系中で加水分解した一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物を再生し触媒作用を復活させる作用を有する。アルキルシラン化合物誘導体がかかる作用を有することは、反応系中でアルキルシラン化合物の一部が加水分解して生じる化学式(II)で示されるプレステッド酸とアンモニウム塩を作って触媒作用を失活させる2,6-ジ(t-ブチル)ピリジンを加えると生成物のクロマン化合物誘導体の純度は向上するが、収率が低下することからも分かる。かかるアルキルシラン化合物誘導体の使用量は、一般式(I)で示されるp-ベンゾキノンに対して、0.2～7mol%、より好ましくは、0.5～5mol%である。

20

30

【0056】

上記アルキルシラン化合物誘導体は、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン等一般式(II)で示される化合物と式(VII)で示されるアリルトリアルキルシラン化合物誘導体とを無溶媒条件下に添加し、室温、必要に応じて加熱、例えば、18～40℃で攪拌することにより、トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド等反応生成物として得ることができ、これを、蒸留(120℃、7～10Pa)の方法により単離することができる。

40

【0057】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法は、一般式(I)で示されるp-ベンゾキノンと、 $\alpha$ -アリルアルコールとを一般式(II)で示される化合物及びアリルトリアルキルシラン化合物誘導体又は一般式(II)で示される化合物のアルキルシラン化合物とを溶媒中で反応させることが好ましく、かかる溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソブチルエーテル等の非プロトン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒や、エチレンカルボナート等を使用することができ、これらの1種又は2種以上を混合して使用してもよく、例えば、ヘプタンとエチレンカルボナートの2相系を例示することができる。溶媒の使用量としては、6molのp-ベンゾキノンに対し3～12mol

50

l であり、好ましくは 4 ~ 6 ml である。

【0058】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法は、上記溶媒中に一般式 (I) で示される p - ベンゾキノンと、一般式 (II) で示される化合物、又は一般式 (II) で示される化合物及びメタリルトリメチルシランとを添加し、攪拌下、温度 100 ~ 130、好ましくは、110 ~ 120 で、共沸脱水した状態で、溶媒に溶解した - アリルアルコールを、約 2 mmol / h 滴下速度で加え、更に 2 ~ 12 時間攪拌を継続し、室温に冷却した後、1 N 水酸化ナトリウムと、飽和食塩水を加え、ヘキサンで抽出することにより行うことができる。生成物は硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物とし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等公知の方法により精製することができる。

10

【0059】

本発明によって製造されるクロマン化合物誘導体は、一般式 (III) で表され、式中、 $R^1 \sim R^3$  は、一般式 (I) における  $R^1 \sim R^3$  と同じもの、即ち、独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基を表し、 $R^4$ 、 $R^5$  は独立して水素原子、又は未置換若しくは置換基を有するアルキル基、若しくはアルケニル基を表し、但し、同時に水素原子である場合はなく、置換基  $R^4$ 、 $R^5$  が結合される炭素において不斉炭素を有するものである。一般式 (III) における  $R^1 \sim R^3$  が表すアルキル基としては、いずれのものであってもよいが、具体的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、n - ブチル基等を挙げることができるが、C1 ~ C3 のアルキル基が好ましく、このうちメチル基が特に好ましい。かかる  $R^1 \sim R^3$  が表すアルキル基の置換基としては、メチル基、エチル基等のアルキル基や、ビニル基、アリル基、1 - プロペニル基等のアルケニル基等を挙げることができる。

20

【0060】

一般式 (III) における  $R^4$  が表すアルキル基としては、いずれであってもよく、具体的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、n - ブチル基、n - ペンチル基、n - ヘキシル基等を挙げることができ、このうち、C1 ~ C3 のアルキル基を好ましい具体例として例示することができ、また、 $R^4$  が表すアルケニル基としては、いずれのものであってもよく、具体的には、ビニル基、アリル基、1 - プロペニル基、イソプロペニル基、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基等を挙げることができ、このうち C3 ~ C6 のアルケニル基を好ましい具体例として例示することができる。また、一般式 (III) における  $R^4$

30

が表すこれらのアルキル基、アルケニル基の置換基としては、メチル基、エチル基等のアルキル基や、ビニル基、アリル基、1 - プロペニル基等のアルケニル基等を挙げることができる。更に、一般式 (III) における  $R^5$  が表すアルキル基としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、n - ブチル基、n - ペンチル基、n - ヘキシル基、n - ヘプチル基等直鎖状や、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等環状のいずれであってもよいが、C1 ~ C26 を具体的に挙げることができ、アルケニル基としては、これらのアルキル基に 1 又は 2 以上の不飽和結合を有するものを挙げることができる。また、一般式 (III) における  $R^5$  が表すアルキル基、アルケニル基の置換基としては、メチル基、エチル基等のアルキル基や、ビニル基、アリル基、1 - プロペニル基等のアルケニル基等を挙げることができる。かかる一般式 (III) における  $R^5$  として、一般式 (V) で表される置換基を好ましい具体例として挙げることができ、このうち、n = 3 で表され置換基が、特に好ましい。一般式 (III) で表されるクロマン化合物誘導体としては、- トコフェロールを代表として挙げることができる。

40

【0061】

【実施例】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

実施例 1 - 2

トリメチルヒドロキノン 0.9 g (6 mmol)、トリス (トリフルオロメタンスルホニ

50

ル)メタン(0.5 mmol%)、ヘプタン3 mLを25 mL容枝付きフラスコに入れ、この溶液をバス温度、115 で十分に攪拌し共沸脱水させた状態で、イソフィトール2.2 mL(6.2 mmol)をヘプタン2 mLに溶かした溶液を約3時間かけて滴下した。溶液をさらに共沸脱水条件下で2時間から12時間攪拌した後、室温まで冷却後エーテル2 mLを加え、さらに1 N水酸化ナトリウム溶液2 mL、飽和食塩水4 mLを加え、ヘキサンで抽出した。その後、さらに水層をヘキサンで2度抽出した。有機層をあわせたものを硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)を用いて精製し、 $\alpha$ -トコフェロールを得た。収率93%、純度98%であった(実施例1)。結果を表1に示す。

10

## 【0062】

得られた  $\alpha$ -トコフェロールは以下の条件で、分析した。

## 分析条件

Hewlett Packard, HP 6890 Series, GC System  
Column: DB-1 (length: 30 m, I.D.: 0.25 mm, Film: 0.25  $\mu$ m)

Column Temperature: 260 (1 min), 5 / min, 300 (10 min)

Injection Temp.: 320

Detection Temp.: 320

Constant flow mode

Split ratio: 50

Carrier gas (He): Total flow: 24.1 mL, column flow: 2.0 mL/min

H<sub>2</sub> flow: 30 mL/min

Air flow: 400 mL/min

$\alpha$ -トコフェロール: 6.9 min

5員環副生成物 A: 5.5 min

5員環副生成物 B: 6.1 min

20

## 【0063】

トリス(トリフルオロメタンシルホニル)メタンの代わりに、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンシルホニル)メタン(10 mmol%)を用いた他は実施例1と同様にして  $\alpha$ -トコフェロールを得た。収率99%、純度90%であった(実施例2)。結果を表1に示す。

30

## 【0064】

## 実施例3

ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンシルホニル)メタン6.69 g(15 mmol)と、メタリルトリメチルシラン2.6 mL(15 mmol)とを無溶媒中に添加し、18~40 等で1時間攪拌し、トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンシルホニル)メチドを得た。

40

得られたトリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンシルホニル)メチド(0.5 mmol%)と、トリメチルヒドロキノン0.9 g(6 mmol)、ヘプタン3 mLを25 mL容枝付きフラスコに入れ、この溶液をバス温度、115 で十分に攪拌し共沸脱水させた状態で、イソフィトール2.2 mL(6.2 mmol)をヘプタン2 mLに溶かした溶液を約3時間かけて滴下した。溶液をさらに共沸脱水条件下で2時間から12時間攪拌した後、室温まで冷却後エーテル2 mLを加え、さらに1 N水酸化ナトリウム溶液2 mL、飽和食塩水4 mLを加え、ヘキサンで抽出した。その後、さらに水層をヘキサンで2度抽出した。有機層を合わせたものを硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)を用いて精製し、 $\alpha$ -トコフェロールを得た。収率は

50

79%、純度は90%であった。結果を表1に示す。

【0065】

実施例4-9

トリメチルヒドロキノン0.9g(6mmol)、トリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン(0.2mmol)、メタリルトリメシルシラン(0.8mmol)、ヘプタン3mLを25mL容枝付きフラスコに入れ、この溶液をバス温度、115で十分に攪拌し共沸脱水させた状態で、イソフィトール2.2mL(6.2mmol)をヘプタン2mLに溶かした溶液を約3時間かけて滴下した。溶液をさらに共沸脱水条件下で2時間から12時間攪拌した後、室温まで冷却後エーテル2mLを加え、さらに1N水酸化ナトリウム溶液2mL、飽和食塩水4mLを加え、ヘキサンで抽出した。その後、さらに水層をヘキサンで2度抽出した。有機層を合わせたものを硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)を用いて精製し、 $\alpha$ -トコフェロールを得た。収率は83%、純度は99%であった。同様に、トリス(トリフルオロメタンスルホン)メタン(0.5mol)(実施例5)、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン(0.5mol)(実施例6)、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)(メタン5mol)(実施例7)、実施例3と同様にして得たトリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド(0.5mmol)(実施例8)、トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチド(5mmol)(実施例9)について同様に行ない、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた。結果を表1に示す。

10

20

【0066】

実施例10-11

メタリルトリメシルシランの代わりに2,6-ジ(*t*-ブチル)ピリジン(5mmol、10mmol)を用いた他は、実施例8と同様に行ない、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた。結果を表1に示す。

【0067】

比較例1-2

トリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンの代わりにトリフルオロメタンスルホニルイミンを用いた他は、実施例1と同様にして反応を行ない、 $\alpha$ -トコフェロールを得、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた(比較例1)。結果を表1に示す。得られた生成物の純度が低下した。同様にしてトリフルオロメタンスルホン酸を用いて、 $\alpha$ -トコフェロールを得、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた(比較例2)。結果を表1に示す。得られた生成物の収率、純度が低下した。

30

【0068】

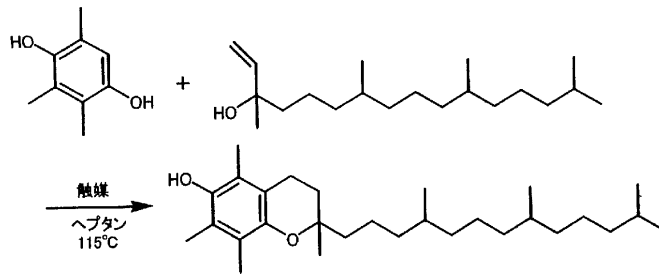
比較例3-4

ペンタフルオロフェニルビス(トリフルオロメタンスルホニル)トリメチルシランの代わりにトリメチルシリル(トリフルオロメタンスルホニル)イミドを用いた他は、実施例10と同様にして反応を行ない、 $\alpha$ -トコフェロールを得、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた(比較例3)。結果を表1に示す。得られた生成物の収率は向上したが、純度は低下した。同様に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートを用いて、 $\alpha$ -トコフェロールを得、得られた $\alpha$ -トコフェロールの収率と純度を求めた(比較例4)。結果を表1に示す。得られた生成物の純度が低下した。

40

【0069】

【表1】



	酸 (mol%)	添加物 (mol%)	収率 (%)	純度 (%)	
実施例	1	HC(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	-	93	98
	2	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (10)	-	99	90
	3	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> (0.5)	-	79	90
	4	HC(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (0.2)	メタリルトリメチルシラン (0.8)	83	99
	5	HC(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	メタリルトリメチルシラン (2)	96	99
	6	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.5)	メタリルトリメチルシラン (2)	88	98
	7	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (5)	メタリルトリメチルシラン (5)	94	98
	8	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> (0.5)	メタリルトリメチルシラン (2)	88	98
	9	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> (5)	メタリルトリメチルシラン (5)	94	98
	10	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> (5)	2,6-ジ(t-ブチル)ピリジン (5)	78	99
	11	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> C(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> (10)	2,6-ジ(t-ブチル)ピリジン (5)	97	99
比較例	1	HN(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (10)	-	99	91
	2	(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )OH (10)	-	92	89
	3	Me <sub>3</sub> SiN(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (10)	2,6-ジ(t-ブチル)ピリジン (10)	94	93
	4	Me <sub>3</sub> SiO(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) (10)	2,6-ジ(t-ブチル)ピリジン (10)	79	86

10

20

30

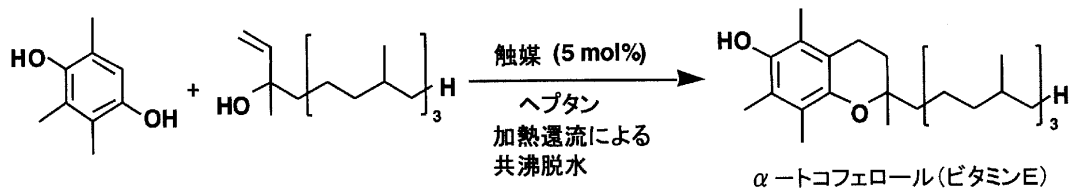
## 【0070】

## 実施例12-14

ポリスチレン樹脂担持型プレステッド酸 (Ishihara, K.; Hasagawa, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4077-4079) (実施例12) 及びポリスチレン樹脂担持型プレステッド酸のシリルルイス酸 (実施例13)、またフルオラスシリルルイス酸 (Ishihara, K.; Hasegawa, A.; Yamamoto, H. *Synlett* 2002, 1299-1301) (実施例14) を用いた場合も高収率、高純度で  $\alpha$ -トコフェロールが合成された。ポリスチレン担持型プレステッド酸は反応後、濾過により回収できた。フルオラスシリルルイス酸も反応後、プレステッド酸としてパーフルオロアルカンにより抽出できた。結果を表2に示す。

## 【0071】

## 【表2】



	酸	添加物 (mol%)	収率	純度
12		—	85%	98%
13			86%	98%
14			81%	98%

10

20

## 【 0 0 7 2 】

## 【 発 明 の 効 果 】

本発明のクロマン化合物誘導体の製造方法や、クロマン化合物誘導体製造用触媒によれば、一般式 ( I I ) で表される化合物や、一般式 ( I I ) で表される化合物を高分子樹脂に担持した化合物また、反応系においてこれら一般式 ( I I ) で表されるアルキルシラン化合物を添加して得られるアルキルシラン化合物や、これらに更にアルキルシラン化合物誘導体を添加することにより、高純度なクロマン化合物誘導体を高収率で得ることができ、大量に製造されている  $\alpha$ -トコフェロールを有機金属を極微量の触媒存在下で、環境破壊を抑制して高純度、高収率で得ることができ、工業化を図ることができる。