

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-128677

(P2003-128677A)

(43) 公開日 平成15年5月8日(2003.5.8)

(51) Int.Cl.⁷

C 0 7 F 5/02

識別記号

F I

C 0 7 F 5/02

テームコード*(参考)

A 4 H 0 4 8

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全7頁)

(21) 出願番号 特願2002-240103(P2002-240103)

(22) 出願日 平成14年8月21日(2002.8.21)

(31) 優先権主張番号 1 0 1 4 0 8 5 7 . 9

(32) 優先日 平成13年8月21日(2001.8.21)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 598109501

クラリアント・ゲーエムベーハー

ドイツ連邦共和国デー-65929 フランク

フルト・アム・マイン, プリュニングシュ

トラーセ 50

(72) 発明者 マンフレート、コッホ

ドイツ連邦共和国エプシュタイン-ニーダ

ーヨスバッハ、ツァイルリング、56

(74) 代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次 (外3名)

最終頁に続く

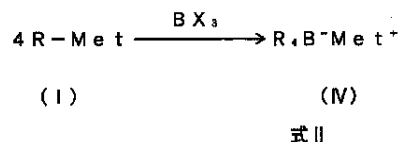
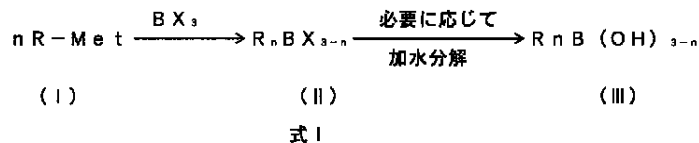
(54) 【発明の名称】 マイクロリアクターでのアリールホウ素およびアルキルホウ素化合物の製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 純度が高いアリールホウ素およびアルキルホウ素化合物を高収率で製造する方法の提供。

【解決手段】 式(I)のアリールマグネシウムおよびアルキルマグネシウムのハロゲン化物をホウ素化合物と、

Iまたは式IIにより、冷却/加熱可能なマイクロリアクター中で、十分な滞留時間の間に反応溶液を強く攪拌しながら、反応させることにより、式(II)および(III)のアリールホウ素およびアルキルホウ素化合物を製造する方法。

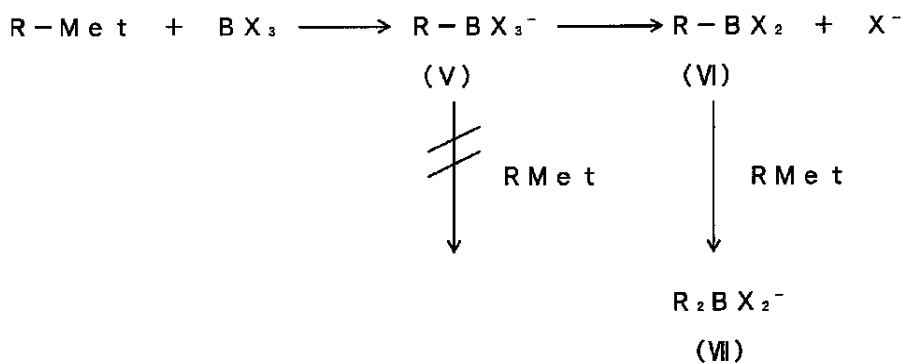


(式中、XはC₁~C₅アルコキシなどを示し、MetはMg Yであり、Yはハロゲンであり、nは1, 2又は

3であり、Rはフェニル基などを示す。)

式中、Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $C_1 \sim C_5$ -アルコキシ、N、N-ジ($C_1 \sim C_5$ -アルキル)アミノおよび($C_1 \sim C_5$ -アルキル)チオからなる群から選択された、同一であるか、または異なった基であり、Me tはMg Yであり、Yはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり、n=1、2または3であり、Rは、直鎖または分岐鎖状の $C_1 \sim C_6$ -アルキルであるか、 $R_1 O$ 、 $R_1 R_1' N$ (ここで、 R_1 および R_1' では直鎖または分岐鎖状の $C_1 \sim C_6$ -アルキルである)、フェニル、置換されたフェニル、フッ素およびRSからなる群から選択された基により置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキルであるか、フェニルであるか、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ -チオエーテル、シリル、フッ素、塩素、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノからなる群から選択された基により置換されたフェニルであるか、1または2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアル、N、OおよびSからなる群から選択された1または2個の異原子を含む5員ヘテロアリアル、あるいは置換または非置換の2環または3環芳香族化合物である。

【0002】アリールホウ素およびアルキルホウ素化合物は、近年、非常に汎用性の高い合成上の構築ブロックになっており、例えばSuzukiカップリングに使用することにより、多くの経済的に非常に重要な、特に製薬および農薬工業用のファインケミカルを製造することができる。先ず第一に、活性化化合物の合成における用途が近年激増しているアリールボロン酸およびアルキルボロン酸を挙げることができる。しかし、ジアリールボリン酸も、例えばオレフィンの重合における共触媒として、あるいは両方のアリール基を移動させることができるSuzukiカップリングにおける出発物質として、重要性が増している。



式III

というのは、遊離のボロン酸エステルまたはハロゲン化合物(VI)は未反応 $B X_3$ と、有機金属化合物(I)を求めて競合し、副生成物の形成を引き起こし、収率を低下させることがあるためである。非常によく似た状況は、より高度にアルキル化された、またはアリール化されたホウ素化合物の製造でも起こる(式III)。

【0007】理想的な反応温度は $-20^\circ C$ 未満である

【0003】アリールグリニャールおよびアルキルグリニャール化合物をアルキルホウ素およびアリールホウ素化合物に転化させる方法は多くの文献に記載されており、反応条件をそれぞれの場合に非常に厳密に最適化すれば、良好な収率が得られる。

【0004】しかし、広範囲な副生成物が、使用する反応条件によって大きく異なる量で形成されることは不利である。原則的に、反応混合物の加水分解後に得られる生成物は、ホモカップリング生成物、すなわち対応するビアリールまたはビアルキル、のみならず、ボロン酸、ボリン酸、トリアリールボランおよびトリアルキルボランおよびテトラアリールボラネートまたはテトラアルキルボラネートも含む。これらの化合物は別にしても、所望の反応生成物は、それぞれの場合に、複雑な生成操作を行わないと分離できないので、生成物の収率が下がり、製造コストが著しく増加する。

【0005】アリールボロン酸またはアルキルボロン酸を製造する場合、下記のことが当てはまる。例えば、2、3または4当量の有機金属試薬が消費されることがあるビアリールまたはビアルキル、ボリン酸、ボラン、およびボラネートさえも形成される危険性があるので、最適な条件を守らなければ、この理由から収率が激減することがある。多くの場合、精製が困難な粗製物が低収率で得られる。同様な状況がボリン酸、ボランおよびボラネートの製造にも当てはまる。

【0006】上記の二次反応を回避するために、反応を低温で行い、一次反応で形成される一次生成物、ボロン酸製造の場合はアリールボラネートまたはアルキルボラネート(V)を、遊離のボロン酸エステルまたはハロゲン化合物(VI)への分解から保護しなければならない。

【化3】

が、良好な結果は $-35^\circ C$ 未満でなければ得られず、 $-55^\circ C$ 未満の温度で純粋なホウ素化合物が得られ、副生成物が事実上形成されない。これらの温度は、安価な冷却方法、例えば食塩水冷却、では工業的に到底達成できず、代わりに高コスト、高エネルギー消費で発生させなければならない。例えば、一般的に還流温度で行うグリニャール試薬の製造、および通常は蒸留による溶剤の除

【0014】シリコンチップの製造に使用する技術を使用して製造することができる反応器を使用するのが好ましい。しかし、グリニャール溶液およびホウ素化合物に対して不活性である他の材料、例えばグラナイト、セラミックまたはガラスまたは金属性材料、例えばステンレス鋼またはHastelloy、から製造された同等の反応器も使用できる。マイクロリアクターは、好ましくはケイ素構造を互いに接合することにより製造する。

【0015】使用する小型フロースルー反応器の選定では、下記のパラメータに注意することが重要である。

・反応混合物を各体積成分でほぼ一様に混合しなければならない。

・通路は、好ましくない圧力蓄積を起こさずに、円滑に流れる様に十分に広い必要がある。

・マイクロリアクターの構造を設定流量と組み合わせることにより、最小限度に転化するのに十分な滞留時間を可能にしなければならない。

・マイクロリアクターおよび排出管を含んでなる機構が、冷却および加熱可能でなければならない。

【0016】本発明による転化は、温度 $-60^{\circ}\text{C}\sim+80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50^{\circ}\text{C}\sim+60^{\circ}\text{C}$ 、特に好ましくは $-40^{\circ}\text{C}\sim+40^{\circ}\text{C}$ 、で行うのが有利である。

【0017】使用するマイクロリアクター中で達成できる最適な混合により、形成されるホウ素化合物中に存在する上記の副生成物の量が、反応温度によって事実上左右されない、という非常に注目すべき結果が得られることが分かった。製造されるホウ素化合物中に存在する上記副生成物の典型的な量は、ボロン酸製造の場合、ボリン酸 $0.1\sim4.0\%$ 、ボラン $<1\%$ 、およびボラネート $<1\%$ であるが、通常は著しく高い純度を得られ、ボリン酸含有量 $<2\%$ 、ボラン含有量 $<1\%$ 、およびボラネート含有量 $<0.5\%$ が測定されている。そのような選択性は、「古典的なプロセスエンジニアリング技術」を使用しては、低温であっても達成できない。

【0018】生成物の精製が最早必要ないので、仕上げ処理は非常に簡単である。非常に高い純度が必要とされる用途の場合でも、得られるホウ素化合物は直接使用できる。好ましい仕上げ方法は、例えば、反応混合物を水中に入れ、混合物を鉍酸で酸性化し、溶剤を留別し、純粋なホウ素化合物を濾過することである。

例2～4

PhMgClおよびB(OMe)₃からフェニルボロン酸の製造—温度変化

実験	T (出発材料、 反応器)	単離された 生成物の収率	HPLC a/a (純度)	ボリン酸含有量 HPLC a/a
2	-20°C	94.4%	98.9%	0.6%
1	0°C	95.5%	99.2%	0.8%
3	$+15^{\circ}\text{C}$	95.1%	99.0%	0.7%
4	$+30^{\circ}\text{C}$	94.7%	98.9%	0.6%

注 実験した温度範囲では、温度依存性は認められない。

【0019】本発明のアリールボロン酸製造法では、この様にして例えば $>99\%$ の生成物純度および $>95\%$ の収率を達成することができる。

【0020】本発明のホウ素化合物製造法に適切な溶剤は、脂肪族および芳香族エーテルおよび炭化水素および窒素上に水素を持たないアミン、好ましくはトリエチルアミン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、トルエン/THF混合物、アニソールおよびジイソプロピルエーテル、特に好ましくはトルエン、THFまたはジイソプロピルエーテル、である。溶剤濃度は $1\sim35$ 重量%、特に $5\sim30$ 重量%、特に好ましくは $8\sim25$ 重量%、である。

【0021】下記の諸例は本発明の製造法を説明するためのものであるが、これらの例に限定されるものではない。

【0022】例1

フェニルマグネシウムクロライドおよびトリメチルボレートからフェニルボロン酸の製造

a) フェニルマグネシウムクロライドのTHF溶液、 $c=0.5$ モル/l、およびb) トリメチルボレートのTHF溶液、 $c=0.5$ モル/l、を使用した。Institut fuer Mikrotechnik Mainz製の、銅の裏張り上に $25\times 300\mu\text{m}$ および $40\times 300\mu\text{m}$ ニッケル構造を含んでなるシングルマイクロミキサーを使用した。最初の実験では滞留時間を10秒間に設定した。2種類の溶剤およびマイクロリアクターを温度 0°C に保持した。合計1.5lのTHF(無水)で装置を十分に洗い流した後、合計2lの各出発溶液を供給した。得られた反応混合物を集め、水(330ml)中に注ぎ込み、pH4.5に調節し、続いてTHFを200mbarで穏やかに蒸留することにより濃縮した。 0°C に冷却し、生成物を濾過し、 $40^{\circ}\text{C}/100\text{mbar}$ で乾燥させることにより、フェニルボロン酸116.3g、(0.955モル、95.5%)、純度99.2%(HPLC a/a、ボリン酸含有量=0.6%、トリフェニルボラン検出されず)が得られた。反応生成物は、 $75^{\circ}\text{C}/0.5\text{mbar}$ で5時間乾燥させることにより、三量体状無水トリフェニルボロキシンに定量的に転化させることができる。この手順で、正確に計算量の水が放出される。

【0023】

【0024】

例5~8

PhMgClおよびB(OMe)₃からフェニルボロン酸の製造—滞留時間変化

実験	T(出発材料、反応器)	滞留時間	単離された生成物の収率	HPLC a/a(純度)	ボリン酸含有量 HPLC a/a
5	20℃	5 s	94.9%	98.9%	0.6%
6	20℃	60 s	93.9%	99.1%	0.8%
7	20℃	120 s	95.7%	98.9%	1.1%
8	20℃	180 s	94.8%	98.5%	1.3%

この表から、滞留時間が短い程、選択性が高い(=流量が大きい程、選択性が高い)傾向が分かる。

【0025】

例9

PhMgClおよびB(OMe)₃からフェニルボロン酸の製造—濃度変化

実験	T(出発材料、反応器)	出発材料の濃度	滞留時間	単離された生成物の収率	HPLC a/a(純度)	ボリン酸含有量 HPLC a/a
5	20℃	0.5モル/l	5 s	94.9%	98.9%	0.6%
9	20℃	1モル/l	5 s	93.7%	98.4%	1.1%

【0026】この表から、濃度が高い程、選択性は低いが、その影響は、マイクロ反応技術を使用することにより可能な改良可能性と比較して、それほど顕著ではないことが分かる(比較実験10参照)。

【0027】例10

「古典的な」反応手順

a) フェニルマグネシウムクロライドのTHF溶液、c=0.5モル/l、T=20℃、およびb) トリメチルボレートのTHF溶液、c=0.5モル/l、T=20

℃、を、トリメチルボレート溶液およびグリニャール溶液を、20℃に維持した丸底フラスコ中に同時に入れることにより、反応させた。これらの溶液は、温度を(20±5)℃に保持できる速度(総量1.5lに対して22分間)で入れた。総収率83%(副生成物を含む)が得られ、HPLC分析により、ボリン酸含有量13.8%およびトリフェニルボラン含有量1.1%(それぞれの場合a/a)であることが分かった。

【0028】

例11~13

PhMgHalおよびBX₃からフェニルボロン酸の製造—HalおよびX変化(条件:T(出発材料、反応器)=20℃、滞留時間=5s)

実験	Hal	X	単離された生成物の収率	HPLC a/a(純度)	ボリン酸含有量 HPLC a/a
5	Cl	OMe	94.9%	98.9%	0.6%
11	Br	OMe	93.9%	98.7%	0.9%
12	Cl	F(BF ₃ x Et ₂ Oとして)	73.2%	96.9%	2.1%
13	Cl	OiPr	84.5%	97.1%	<0.1%

【0029】例14

pTolMgClおよびB(OEt)₃から4-トリルボロン酸の製造

条件:T(出発材料、反応器)=20℃、滞留時間=5s、c(出発THF溶液)=0.75モル/l。集めた有機相を水中に注ぎ込み、20%硫酸を使用してpHを

4.5に調節し、溶剤を100mbarで留別し、生成物を5℃でろ過して単離した。4-トリルボロン酸が収率92%で得られ、ジトリルボロン酸含有量は僅か0.4%(HPLC a/a)であり、トリトリルボランは検出されなかった。

【0030】

例15~19

RMgClおよびB(OMe)₃からボロン酸の製造

条件：T（出発材料、反応器）=20℃、滞留時間=5s、c（出発THF溶液）=0.75モル/l。

実験	R	単離された生成物の収率	HPLC a/a（純度）	ボリン酸含有量 HPLC a/a
15	4-CF ₃ -Ph	92.2%	98.9%	0.8%
16	3-F-Ph	90.8%	98.7%	0.4%
17	4-ビフェニル-4'-イル	89.1%	96.9%	<0.1%
18	4-MeO-Ph	91.2%	97.8%	0.8%
19	iPr	71.5%	95.2%*	1.3%

* ピナコール誘導体に転化された後のGCによる分析、数値はすべて面積による百分率。

【0031】例20

ジフェニルボリン酸の製造

ジフェニルボリン酸は、例1に記載する手順と類似の手順により、a) フェニルマグネシウムクロライドのTHF溶液、c=1.0モル/l、およびb) トリメチルボレートのTHF溶液、c=0.5モル/l、を、例1に記載するマイクロリアクターで反応させて製造することができる。仕上げ処理は、上記の様式で、水中に注ぎ込み、pH6.0（ボリン酸の加水分解感度）に調節し、穏やかな条件下で溶剤を留別することにより行う。逕過および乾燥の後、ジフェニルボリン酸が収率88%（トリメチルボレートに対して）、HPLC純度97.1%、副生成物含有量フェニルボロン酸1.1%、トリフェニルボラン0.4%（それぞれの場合HPLC a/a）で得られる。

【0032】例21

トリフェニルボランの製造

トリフェニルボランは、同様に、a) フェニルマグネシウムクロライドのTHF溶液、c=1.0モル/l、およびb) トリメチルボレートのTHF溶液、c=0.33モル/l、を、上記のマイクロリアクターで反応させることにより、製造することができる。仕上げ処理は、上記の様式で、水中に注ぎ込み、pH6.0に調節し、穏やかな条件下で溶剤を留別することにより行う。逕過および乾燥の後、トリフェニルボランが収率88%（トリメチルボレートに対して）、HPLC純度97.1%、副生成物含有量フェニルボロン酸1.1%、ジフェニルボリン酸0.4%（それぞれの場合HPLC a/a）で得られる。

フロントページの続き

(72)発明者 デトレフ、ベーレ
ドイツ連邦共和国ブレッヒェン、シュューベ
ルトシュトラッセ、16
(72)発明者 シュテファン、シェーラー
ドイツ連邦共和国ビュッテルボルン、レル
ヒエンウエーク、5
(72)発明者 クラウス、フォルスティンガー
ドイツ連邦共和国バーベンハウゼン、ヘル
ナイゲンウエーク、6

(72)発明者 アンドレアス、モイト
ドイツ連邦共和国フレールスハイム-バイ
ルバッハ、ラウンハイマー、シュトラッ
セ、6
(72)発明者 フォルカー、ヘッセル
ドイツ連邦共和国ヒュンステッテン、ウン
ター、デム、ベルク、4
(72)発明者 ベルント、ベルナー
ドイツ連邦共和国プフングシュタット、エ
ルベシュトラッセ、16
(72)発明者 ホルガー、レーベ
ドイツ連邦共和国オッペンハイム、アン
ナ-ゼーガース-シュトラッセ、3
Fターム(参考) 4H048 AA02 BC10 BC19 BD70 BD81
BE56 BE60 VA20 VA75 VB10