

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年1月26日(26.01.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/014180 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 67/343 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/070983
- (22) 国際出願日: 2016年7月15日(15.07.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-143463 2015年7月17日(17.07.2015) JP
- (71) 出願人: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目3番18号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 山本 昇平 (YAMAMOTO, Shohei); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 西山 章 (NISHIYAMA, Akira); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 植木 久一, 外 (UEKI, Kyuichi et al.); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番16号 フジタ東洋紡ビル9階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2-HYDROXY ESTER

(54) 発明の名称: 2-ヒドロキシエステルの製造方法

(57) Abstract: Provided is a method with which it is possible to produce 2-hydroxy ester inexpensively, efficiently, and on an industrial scale via a reaction of a Grignard reagent with a glycidic acid ester used in the production of 2-hydroxy ester. By mixing, at a temperature of at least -20°C, a Grignard reagent with a mixture containing glycidic acid ester and a copper salt, it is possible to increase the yield based on the Grignard reagent of 2-hydroxy ester, which is the product of said mixing.

(57) 要約: 2-ヒドロキシエステルの製造に用いられるグリシド酸エステルとグリニャール試薬の反応において、2-ヒドロキシエステルを安価、且つ効率よく、工業的規模で実施できる製造方法を提供する。本願発明によれば、グリシド酸エステルと銅塩とを含む混合物と、-20°C以上の温度で、グリニャール試薬を混合することにより、生成物である2-ヒドロキシエステルのグリニャール試薬を基準とした収率を高めることができる。



WO 2017/014180 A1

明 細 書

発明の名称： 2-ヒドロキシエステルの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、2-ヒドロキシエステルの工業的に好適な製造方法に関する。

背景技術

[0002] 2-ヒドロキシエステルは、医薬品、化粧品、農薬、及びそれらの中間体として重要な化合物である。例えば、2-ヒドロキシエステルから容易に誘導される2-ヒドロキシ-9-(Z)-オクタデセン酸は抗がん剤として臨床試験に付されている。また2-ヒドロキシエステルから誘導される炭素数が10以上の2-ヒドロキシ脂肪酸類は、セラミドの構成成分として化粧品原料として利用されている。

[0003] 2-ヒドロキシエステルの製造法としては例えば、アルデヒドと青酸からシアンヒドリンを製造してシアノ基をエステルに変換する方法、2-ケトエステルを還元する方法、エステルの α 位をハロゲン化した後に水酸基に変換する方法などが知られている。中でも、グリニャール試薬と銅塩から調製したキュープラートとグリシド酸エステルを反応させる方法も有効な製造法の一つに挙げられる。

[0004] このキュープラートとグリシド酸エステルとの反応の具体例として特許文献1では、 CuI (3 mmol) とメチルマグネシウムブロミド (60 mmol) を -15°C 以下で混合し、混合溶液を -78°C に冷却した後、(S)-グリシド酸n-ブチル (21 mmol) を加えることにより、(S)-2-ヒドロキシブタン酸n-ブチル (21 mmol) を生成物として得ている。

[0005] 特許文献2では、 Li_2CuCl_4 (25 mmol) とシクロペンチルマグネシウムブロミド (270 mmol) を 50°C で混合し、混合溶液を -78°C に冷却した後、(R)-グリシド酸メチル (245 mmol) を加えることにより、(R)-2-ヒドロキシ-3-シクロペンチルプロピオン酸メチル

(159～172 mmol) を生成物として得ている。

[0006] 特許文献3では、 $\text{CuBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ 錯体 (51 mmol) と *n*-ブチルマグネシウムクロリド (97 mmol) を -78°C で混合し、(R)-グリシド酸ベンジル (47 mmol) を加えることにより、(R)-ヒドロキシヘプタン酸ベンジル (47 mmol) を生成物として得ている。

[0007] 以上のグリニャール試薬と銅塩から調製したキュープラートとグリシド酸エステルを反応させる先行技術は、いずれもグリシド酸エステルに対してグリニャール試薬を過剰量用いており、グリシド酸エステルを基準にした収率は高いが、グリニャール試薬を基準とした収率は、特許文献1では35%、特許文献2では59～64%、特許文献3では48%にすぎず、最高でも64% (特許文献2) である。一般にグリニャール試薬は高価なので、グリニャール試薬を基準とした収率において、いずれの先行技術も十分な収率を達成しているとは言い難い。またいずれの先行技術も、 -78°C といった極端な低温条件を必要としており、超低温設備が必要となるため工業的規模での実施には適さない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第2007/013555号

特許文献2：米国特許出願公開第2010/0063063号明細書

特許文献3：国際公開第2013/187480号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 上記先行技術に対し本発明者らが解決しようとする課題は、2-ヒドロキシエステルの製造に用いられるグリシド酸エステルとグリニャール試薬の反応において、工業的規模の実施に際し障害となる低温条件を回避することにある。また、グリシド酸エステルとグリニャール試薬の反応において、グリニャール試薬を基準とした収率を向上させることにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、グリシド酸エステルとグリニャール試薬の反応に関して鋭意検討を行った結果、キュープラートを調製する先行技術とは異なる試剤の添加順序を採用することにより、グリニャール試薬を基準とした収率を向上させることに成功し、同時に工業的規模で実施容易な温度領域での反応制御も達成した。これにより、効率的な2-ヒドロキシエステルの製造方法を確立するに至った。

即ち本発明は、下記式(1)；

[0011] [化1]



(式中、R¹は、置換基を有しても良い炭素数1～15のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～15のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～15のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数3～15のシクロアルキル基を表す。)で表されるグリシド酸エステルと銅塩とを含む混合物と、-20℃以上の温度で、下記式(2)；

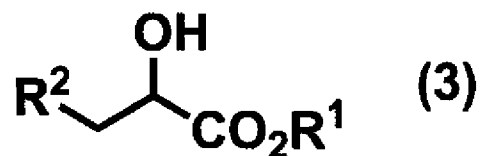
[0012] [化2]



(式中、R²は、置換基を有しても良い炭素数1～30のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～30のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数2～30のアルキニル基、置換基を有しても良い炭素数6～30のアリール基、置換基を有しても良い炭素数4～30のヘテロアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～30のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数3～30のシクロアルキル基を表す。Xは塩素原子、臭素原子、又はヨ

ウ素原子を表す。) で表されるグリニャール試薬を混合することを特徴とする、下記式 (3) ;

[0013] [化3]



(式中、 R^1 、 R^2 は前記に同じである。) で表される 2-ヒドロキシエステルの製造方法である。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、工業的規模で実施容易な温度範囲で反応を制御できる。更に好ましい態様では、温度範囲を高くしても、グリニャール試薬を基準とした収率を従来と同程度にすることができ、より好ましくは該収率を従来に比して向上させることができる。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に、本発明について詳述する。

本発明では、下記式 (1) ;

[0016] [化4]



で表されるグリシド酸エステルと銅塩とを含む混合物と、 -20°C 以上の温度で、下記式 (2) ;

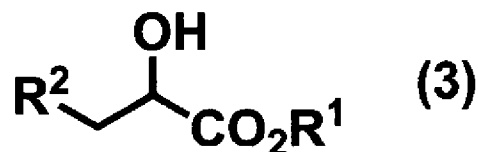
[0017] [化5]



で表されるグリニャール試薬を混合することにより、下記式 (3) ;

[0018]

[化6]



で表される 2-ヒドロキシエステルを製造する。

[0019] 前記化合物 (1)、及び前記化合物 (3) において、R¹は、置換基を有しても良い炭素数 1～15 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～15 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～15 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～15 のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数 3～15 のシクロアルキル基を表す。具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-デシル基、n-ドデシル基等の炭素数 1～15 のアルキル基；ビニル基、アリル基等の炭素数 2～15 のアルケニル基；ベンジル基、1-フェネチル基等の炭素数 7～15 のアラルキル基；フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等の炭素数 6～15 のアリール基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数 3～15 のシクロアルキル基；等である。

[0020] 前記 R¹における置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基；トリフルオロメチル基；アセチル基；ベンゾイル基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。置換基の数及び置換位置は特に限定されない。

[0021] R¹としては、好ましくは置換基を有しても良い炭素数 1～15 のアルキル基であり、より好ましくは置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-

t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-デシル基又はn-ドデシル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、又はn-ドデシル基である。

[0022] 前記化合物(2)、及び前記化合物(3)において、 R^2 は、置換基を有しても良い炭素数1~30のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2~30のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数2~30のアルキニル基、置換基を有しても良い炭素数6~30のアリール基、置換基を有しても良い炭素数4~30のヘテロアリール基、置換基を有しても良い炭素数7~30のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数3~30のシクロアルキル基を表す。

[0023] R^2 におけるアルキル基の炭素数は、好ましくは1~20である。該炭素数1~30のアルキル基としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基、n-ドデシル基、n-オクタデシル基、n-イコシル基等が挙げられる。

[0024] R^2 におけるアルケニル基の炭素数は、好ましくは2~15である。該炭素数2~30のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基等が好ましく例示される。

[0025] R^2 におけるアルキニル基の炭素数は、好ましくは2~15である。該炭素数2~30のアルキニル基としては、エチニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基等が好ましく例示される。

[0026] R^2 におけるアラルキル基の炭素数は、好ましくは7~15である。該炭素数7~30のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェネチル基等が好ましく例示される。

[0027] R^2 におけるアリール基の炭素数は、好ましくは6~15である。該炭素数

6～30のアリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が好ましく例示される。

[0028] R^2 におけるヘテロアリール基の炭素数は、好ましくは6～15である。該炭素数4～30のヘテロアリール基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チオフェニル基、2-フリル基等が好ましく例示される。

[0029] R^2 におけるシクロアルキル基の炭素数は、好ましくは3～15である。該炭素数3～30のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基等が好ましく例示される。

[0030] 前記 R^2 における置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基；トリフルオロメチル基；アセチル基；ベンゾイル基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。置換基の数及び置換位置は特に限定されない。

[0031] R^2 としては、好ましくは置換基を有しても良い炭素数1～30のアルキル基又は置換基を有しても良い炭素数2～30のアルケニル基であり、より好ましくはn-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、アリル基、又は3-ブテニル基である。

[0032] 前記化合物(2)において、Xは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表し、好ましくは塩素原子、又は臭素原子である。

[0033] ここで、前記式(1)で表されるグリシド酸エステルは、R体或いはS体のいずれであってもよく、原料として使用される前記式(1)で表されるグリシド酸エステルは、ラセミ体、又は光学活性体のいずれであっても構わない。ラセミ体の場合は、Heterocycles, 2014, 89(2), 487-493. (落合ら)に記載の方法に従って、簡便に製造することができる。具体的には、入手容易なアクリル酸エステルに、アンモニウム塩

触媒存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を作用させるとよい。

[0034] 次に本発明の反応条件について説明する。本反応は、前記式（１）で表されるグリシド酸エステルと銅塩を、必要により溶媒と共に予め混合させた溶液（予備混合物）を調製する。この予備混合物と、前記式（２）で表されるグリニャール試薬を、そのまま又は必要により溶媒で希釈したものとを次に混合することを特徴とする。前記化合物（１）と銅塩の混合方法には特に制限はない。前記化合物（２）の混合方法については、前記化合物（１）と銅塩とを含む混合物（混合溶液）に対し、前記化合物（２）を添加してもよく、また前記化合物（２）に前記化合物（１）と銅塩とを含む混合物（混合溶液）を添加してもよい。好ましくは、前記化合物（１）と銅塩とを含む混合物（混合溶液）に対して、前記化合物（２）を添加するとよい。

[0035] なお、前記予備混合物に必要な応じて混合される溶媒としては、後述する反応溶媒と同様のものが好ましく使用される。

[0036] 前記化合物（２）の添加時間は、好ましくは０．１分以上、更に好ましくは５分以上、特に好ましくは３０分以上かけて添加するとよい。

[0037] 本反応における前記式（１）で表されるグリシド酸エステルの使用量は、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、上限として好ましくは前記化合物（２）に対し２０当量であり、更に好ましくは１０当量であり、特に好ましくは３当量である。下限として好ましくは前記化合物（２）に対し０．７当量であり、更に好ましくは０．８当量であり、特に好ましくは０．９当量である。

[0038] 前記銅塩としては、銅イオンをカチオンとして含む塩であれば特に制限はなく、許容される一価の銅、許容される二価の銅のいずれでも構わない。具体的には例えば、 CuF 、 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 CuF_2 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、 CuI_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})$ 、 $\text{Cu}(\text{OCOCF}_3)$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 、 CuCN 、 $\text{Cu}(\text{CN})_2$ 、 CuCO_3 、 CuOMe 、 $\text{Cu}(\text{OMe})_2$ 、 CuClO_4 、 $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ 、 CuSCF_3 、 Cu_2O 、 CuO 、 Cu_2S 、 CuS 、 Cu_2SO_4 、 CuSO_4 、 C

CuNO_3 、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ 、 CuOTf 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ などが挙げられる。好ましくは、 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 CuCN 、 Cu_2O 、 CuO 、又は CuSO_4 であり、更に好ましくは CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 CuCl_2 、又は CuBr_2 であり、特に好ましくは CuCl 、 CuBr 、又は CuI であり、より更に好ましくは CuBr 又は CuI であり、最も好ましくは CuI である。また、これらの銅塩は安定化のために、塩化リチウム、ジメチルスルフィド、ピリジンなどと錯体を形成していてもよい。

[0039] 前記銅塩の使用量は、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、上限として好ましくは前記化合物(2)に対し50当量であり、更に好ましくは10当量であり、特に好ましくは3当量である。下限として好ましくは前記化合物(2)に対し0.01当量であり、更に好ましくは0.1当量であり、特に好ましくは0.5当量である。

[0040] 本反応の反応溶媒としては、反応に影響を与えない限りにおいて特に制限はなく、具体的には例えば、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-メチル-ε-カプロラクタム、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒等を用いることができる。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、反応溶媒の混合比は特に制限されない。好ましくはテトラヒドロフラ

ン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒であり、更に好ましくはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、又はメチルテトラヒドロフランである。

[0041] 前記反応溶媒の使用量は、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、上限としては、前記化合物(2)に対して好ましくは100倍重量であり、更に好ましくは50倍重量であり、特に好ましくは20倍重量である。下限としては、前記化合物(2)に対して好ましくは0.1倍重量であり、更に好ましくは0.5倍重量であり、特に好ましくは1倍重量である。

[0042] 本反応における反応温度は、工業的規模での実施に際し、特別な冷却設備を必要とせず、更にエネルギー消費も低く抑える観点で、下限として好ましくは-20℃であり、更に好ましくは-10℃であり、特に好ましくは0℃である。また、反応時間を短縮し、且つ副生成物の生成を少なくするため、上限として好ましくは120℃であり、更に好ましくは80℃であり、特に好ましくは50℃である。また、反応温度を高くしてもグリニャール試薬を基準とした式(3)で表される2-ヒドロキシエステルの収率を従来と同程度にすることができ、更には向上させることもできるという効果は、従来の知見に反し、意外なものである。

[0043] 本反応における反応時間には特に制限はなく、適宜設定すればよいが、上限としては好ましくは100時間であり、更に好ましくは50時間であり、特に好ましくは25時間である。下限として好ましくは0.1時間であり、より好ましくは1時間であり、更に好ましくは3時間であり、特に好ましくは10時間である。

[0044] 反応後の反応液から生成物を取得する方法としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は塩化アンモニウム水溶液を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び

抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続の工程に使用できる十分な純度を有しているが、純度を更に高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、更に純度を高めてもよい。

[0045] 本願は、2015年7月17日に出願された日本国特許出願第2015-143463号に基づく優先権の利益を主張するものである。2015年7月17日に出願された日本国特許出願第2015-143463号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

実施例

[0046] 以下に、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、これら実施例は本発明を何ら限定するものではない。

[0047] (参考例1) 2-ヒドロキシノナン酸n-ブチルの製造

CuI (190mg, 1mmol) にテトラヒドロフラン (5mL) を添加し、温度を-5℃に設定した。続けてn-ヘキシルマグネシウムブロミドの1Mテトラヒドロフラン溶液 (1mL, 1mmol) を5分かけて滴下した。-5℃で1時間攪拌した後、グリシド酸n-ブチル (141mg, 1mmol) を添加し、-5℃で23時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 1%)。

[0048] (参考例2) 2-ヒドロキシノナン酸n-ブチルの製造

CuI (190mg, 1mmol) にテトラヒドロフラン (5mL) を添加し、温度を40℃に設定した。続けてn-ヘキシルマグネシウムブロミドの1Mテトラヒドロフラン溶液 (1mL, 1mmol) を5分かけて滴下した。40℃で1時間攪拌した後、グリシド酸n-ブチル (141mg, 1mmol) を添加し、40℃で23時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 0%)。

[0049] (参考例3) 2-ヒドロキシノナン酸n-ブチルの製造

CuI (190mg, 1mmol)、グリシド酸n-ブチル (141mg, 1mmol) にテトラヒドロフラン (5mL) を添加し、温度を-5℃に

設定した。続けて、*n*-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液（1.5 mL, 1.5 mmol）を5分かけて滴下し、−5℃で21時間攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：53%）。

[0050] (参考例4) 2-ヒドロキシノナン酸*n*-ブチルの製造

CuI（190 mg, 1 mmol）、グリシド酸*n*-ブチル（141 mg, 1 mmol）にテトラヒドロフラン（5 mL）を添加し、温度を−5℃に設定した。続けて、*n*-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液（2 mL, 2 mmol）を5分かけて滴下し、−5℃で1時間攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：45%）。

[0051] (実施例1) 2-ヒドロキシノナン酸*n*-ブチルの製造

CuI（190 mg, 1 mmol）、グリシド酸*n*-ブチル（141 mg, 1 mmol）にテトラヒドロフラン（5 mL）を添加し、温度を−5℃に設定した。続けて、*n*-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液（1 mL, 1 mmol）を5分かけて滴下し、−5℃で23時間攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：72%）。

[0052] (実施例2) 2-ヒドロキシノナン酸*n*-ブチルの製造

CuI（190 mg, 1 mmol）、グリシド酸*n*-ブチル（141 mg, 1 mmol）にテトラヒドロフラン（5 mL）を添加し、温度を40℃に設定した。続けて、*n*-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液（1 mL, 1 mmol）を5分かけて滴下し、40℃で17時間攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：78%）。

[0053] (実施例3) 2-ヒドロキシノナン酸*n*-ブチルの製造

CuI（19 mg, 0.1 mmol）、グリシド酸*n*-ブチル（141 mg, 1 mmol）にテトラヒドロフラン（5 mL）を添加し、温度を−5℃に設定した。続けて、*n*-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液（1 mL, 1 mmol）を10分かけて滴下し、−5℃で2時間攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：55%）。

[0054] (実施例4) 2-ヒドロキシノナン酸*n*-ブチルの製造

CuBr (143 mg, 1 mmol)、グリシド酸n-ブチル (141 mg, 1 mmol) にテトラヒドロフラン (5 mL) を添加し、温度を -5°C に設定した。続けて、n-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液 (1 mL, 1 mmol) を5分かけて滴下し、 -5°C で23時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 68%)。

[0055] (実施例5) 2-ヒドロキシノナン酸n-ブチルの製造

CuCl (99 mg, 1 mmol)、グリシド酸n-ブチル (141 mg, 1 mmol) にテトラヒドロフラン (5 mL) を添加し、温度を -5°C に設定した。続けて、n-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液 (1 mL, 1 mmol) を5分かけて滴下し、 -5°C で23時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 52%)。

[0056] (実施例6) 2-ヒドロキシノナン酸n-ブチルの製造

CuBr₂ (223 mg, 1.0 mmol)、グリシド酸n-ブチル (141 mg, 1 mmol) にテトラヒドロフラン (5 mL) を添加し、温度を 20°C に設定した。続けて、n-ヘキシルマグネシウムブロミドの1 Mテトラヒドロフラン溶液 (1 mL, 1 mmol) を5分かけて滴下し、 20°C で7時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 50%)。

[0057] (実施例7) 2-ヒドロキシヘプタン酸n-ブチルの製造

CuI (190 mg, 1 mmol)、グリシド酸n-ブチル (141 mg, 1 mmol) にTHF (5 mL) を添加し、温度を 20°C に設定した。続けて、n-ブチルマグネシウムクロリドの2 Mテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL, 1 mmol) を5分かけて滴下し、 20°C で19時間攪拌した (グリニャール試薬基準の収率: 74%)。

[0058] (実施例8) 2-ヒドロキシ-5-ヘキセン酸n-ブチルの製造

CuI (190 mg, 1 mmol)、グリシド酸n-ブチル (141 mg, 1 mmol) にテトラヒドロフラン (5 mL) を添加し、温度を 20°C に設定した。続けて、アリルマグネシウムブロミドの0.7 Mジエチルエーテル溶液 (1.4 mL, 1 mmol) を5分かけて滴下し、 20°C で17時間

攪拌した（グリニャール試薬基準の収率：60％）。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1) ;

[化1]



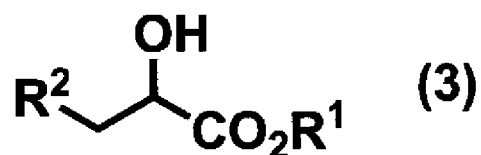
(式中、 R^1 は、置換基を有しても良い炭素数1～15のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～15のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～15のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数3～15のシクロアルキル基を表す。)で表されるグリシド酸エステルと銅塩とを含む混合物と、 -20°C 以上の温度で、下記式(2) ;

[化2]



(式中、 R^2 は、置換基を有しても良い炭素数1～30のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～30のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数2～30のアルキニル基、置換基を有しても良い炭素数6～30のアリール基、置換基を有しても良い炭素数4～30のヘテロアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～30のアラルキル基、又は置換基を有しても良い炭素数3～30のシクロアルキル基を表す。 X は塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表す。)で表されるグリニャール試薬を混合することを特徴とする、下記式(3) ;

[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 は前記に同じである。)で表される2-ヒドロキシエステルの製造方法。

- [請求項2] 前記銅塩がCuCl、CuBr、又はCuIである、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記銅塩を、前記化合物(2)に対して0.1当量以上用いることを特徴とする、請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記化合物(1)を、前記化合物(2)に対して0.7当量以上用いることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項5] 前記 R^1 がメチル基、エチル基、*n*-ブチル基、*n*-ヘキシル基、又は*n*-ドデシル基である、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項6] 前記 R^2 が*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、アリル基、又は3-ブテニル基であり、前記Xが塩素原子、又は臭素原子である、請求項1～5のいずれかに記載の製造法。
- [請求項7] 前記化合物(1)と銅塩とを含む混合物に対して、前記化合物(2)を添加する請求項1～6のいずれかに記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C67/343(2006.01)i, C07C69/675(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i,
C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C67/343, C07C69/675, C07C69/732, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-212329 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 September 1987 (18.09.1987), entire text (Family: none)	1-7
A	WO 2007/013555 A1 (Kowa Co., Ltd.), 01 February 2007 (01.02.2007), entire text & JP 5094392 B & US 2009/0209780 A1 & EP 1908747 A1	1-7
A	JP 08-053394 A (Nitto Chemical Industry Co., Ltd.), 27 February 1996 (27.02.1996), entire text & US 5684186 A & EP 696566 A1 & CN 1122325 A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 September 2016 (28.09.16)

Date of mailing of the international search report
25 October 2016 (25.10.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 08-208585 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 13 August 1996 (13.08.1996), entire text & AU 3447395 A & KR 10-0433748 B1 & CN 1131146 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/343(2006.01)i, C07C69/675(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/343, C07C69/675, C07C69/732, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 62-212329 A (三共株式会社) 1987.09.18, 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 2007/013555 A1 (興和株式会社) 2007.02.01, 全文 & JP 5094392 B & US 2009/0209780 A1 & EP 1908747 A1	1-7
A	JP 08-053394 A (日東化学工業株式会社) 1996.02.27, 全文 & US 5684186 A & EP 696566 A1 & CN 1122325 A	1-7

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 8 . 0 9 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 5 . 1 0 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中島 芳人

4 H

3 2 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 08-208585 A (住友化学工業株式会社) 1996.08.13, 全文 & AU 3447395 A & KR 10-0433748 B1 & CN 1131146 A	1-7