

(19) 日本国特許庁 (JP)

再 公 表 特 許 (A1)

(11) 国際公開番号

W02018/012425

発行日 令和1年5月9日 (2019. 5. 9)

(43) 国際公開日 平成30年1月18日 (2018. 1. 18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 51/093 (2006.01)	C O 7 C 51/093	4 C O 2 3
C07C 55/10 (2006.01)	C O 7 C 55/10	4 C O 5 5
C07C 53/126 (2006.01)	C O 7 C 53/126	4 C O 5 6
C07C 57/44 (2006.01)	C O 7 C 57/44	4 C O 9 1
C07C 53/134 (2006.01)	C O 7 C 53/134	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く		

出願番号	特願2018-527577 (P2018-527577)	(71) 出願人	503359821
(21) 国際出願番号	PCT/JP2017/024961		国立研究開発法人理化学研究所
(22) 国際出願日	平成29年7月7日 (2017. 7. 7)		埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
(31) 優先権主張番号	特願2016-139445 (P2016-139445)	(74) 代理人	100080089
(32) 優先日	平成28年7月14日 (2016. 7. 14)		弁理士 牛木 護
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100121153
			弁理士 守屋 嘉高
		(74) 代理人	100194892
			弁理士 齋藤 麻美
		(72) 発明者	内山 真伸
			埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発
			法人理化学研究所内
		(72) 発明者	宮本 和範
			埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発
			法人理化学研究所内
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 カルボン酸又はその塩の製造方法

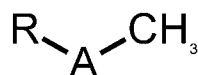
(57) 【要約】

温和な条件下、簡便で高選択的かつ高収率でカルボン酸又はその塩を製造する方法の提供。

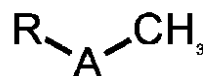
ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物と、

一般式 (1) :

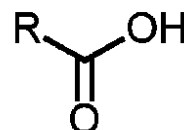
【化 1】



(1)



(1)



(2)

[一般式 (1) 中、R は置換基及び / 又はヘテロ原子を有してもよい炭化水素基を示し、A は - C (= O) - 又は - C (H) (O H) - を示す。]

で表される化合物

とを反応させることを特徴とする、

一般式 (2) :

【化 2】

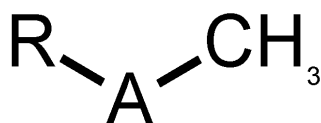
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物と、

一般式 (1) :

【化 1】



(1)

10

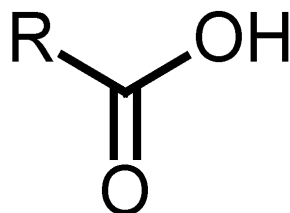
[一般式 (1) 中、R は置換基及び / 又はヘテロ原子を有してもよい炭化水素基を示し、A は - C (= O) - 又は - C (H) (OH) - を示す。]

で表される化合物

とを反応させることを特徴とする、

一般式 (2) :

【化 2】



(2)

20

[一般式 (2) 中、R は一般式 (1) における R と同じものを示す。]

で表される化合物又はその塩の製造方法。

【請求項 2】

アルカリ金属第三級アルコキシドがカリウム t - ブトキシドであることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

溶媒として第三級アルコールを用いることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

30

【請求項 4】

ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物に水を加える工程を含む請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、温和な条件下、簡便で高選択的かつ高収率でカルボン酸又はその塩を製造する方法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

アセチル基を有する化合物にハロゲン化剤及び塩基を作用させ、トリハロメタンとカルボン酸を生成するハロホルム反応が知られている。特にハロゲン化剤としてヨウ素を用いるヨードホルム反応は、得られるヨードホルムが黄色結晶であるため、アセチル基を有する化合物及びエタノールを部分構造として有する第二級アルコールの呈色による定性試験に利用されてきた。

【0003】

しかしながら、アセチル基を有する化合物のメチル基と反対側の α 位もハロゲン化され得ること、強い塩基性条件のため副反応も起きやすいことなどから、ハロホルム反応をカルボン酸の合成方法として実質的に適用できるのはアセトフェノン誘導体など α 水素を持

50

たない化合物に限られていた（特許文献１）。このように適用できる化合物に限界があったため、カルボン酸の合成方法としてハコホルム反応は現在ではほとんど利用されていない。

【０００４】

また、アセチル基を有する化合物の一つであるレブリン酸からカルボン酸の一種であるコハク酸への変換反応も報告はあるが、収率も60%程度と高くなく、副生成物がかなりの量副生する（非特許文献１）、あるいは高温高压を要する、毒性のある金属試薬を用いる必要がある等の課題があった（非特許文献２）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【０００５】

【特許文献１】特開平９－２６３５６４号公報

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】S. Dutta, L. Wu, M. Mascal, Green Chemistry, 2015年, 17, p. 2335-2338

【非特許文献２】I. Podolean, V. Kuncser, N. Gheorghe, D. Macovei, V. I. Parvulescu, S. M. Coman, Green Chemistry, 2013年, 15, p. 3077-3082

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【０００７】

従って、本発明の目的は、温和な条件下、簡便で高選択的かつ高収率でカルボン酸を製造する方法を見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、アセチル基を有する化合物又はエタノールを部分構造として有する第二級アルコールに、ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドを第三級アルコール中、常温常圧で反応させることで、化学・位置選択的に一炭素減少したカルボン酸を得ることができた。これにより上述した課題をすべて解決できることを見出し、本発明に想到するに至った。

30

【０００９】

即ち、本発明は、次の発明を提供するものである。

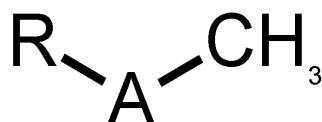
【００１０】

１

ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物と、

一般式（１）：

【化１】



（１）

40

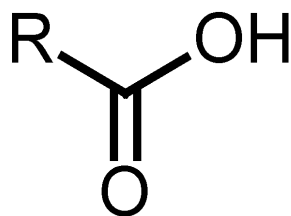
[一般式（１）中、Rは置換基及び／又はヘテロ原子を有してもよい炭化水素基を示し、Aは-C(=O)-又は-C(H)(OH)-を示す。]

で表される化合物

とを反応させることを特徴とする、

一般式（２）：

【化 2】



(2)

【一般式(2)中、Rは一般式(1)におけるRと同じものを示す。】

で表される化合物又はその塩の製造方法。

10

【0011】

2

アルカリ金属第三級アルコキシドがカリウム *t*-ブトキシドであることを特徴とする

1 記載の製造方法。

【0012】

3

溶媒として第三級アルコールを用いることを特徴とする 1 又は 2 記載の製造方法。

【0013】

4

ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物に水を加える工程を含む 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

20

【発明の効果】

【0014】

本発明によれば、温和な条件下、簡便で高選択的かつ高収率でカルボン酸又はその塩を得ることができる。さらに、本発明はアセトフェノン誘導体以外にもさまざまなアセチル基を有する化合物及びエタノールを部分構造として有する第二級アルコールに適用することができるため、合成高分子、医薬品等の各種化成品の中間体として有用なカルボン酸又はその塩を得ることができる。

【発明を実施するための形態】

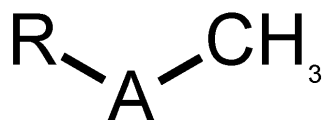
30

【0015】

本発明で反応基質として用いられる化合物は、下記一般式(1)で表される化合物である。

【0016】

【化 3】



(1)

40

【0017】

一般式(1)中、Rは置換基及び/又はヘテロ原子を有してもよい炭化水素基を示し、Aは-C(=O)-又は-C(H)(OH)-を示す。

【0018】

Rで示される炭化水素基は、直鎖状、分岐鎖状及び環状のいずれの構造であってもよい。また、Rで示される炭化水素基は、置換基を有していてもよく、また、ヘテロ原子を含有していてもよい。

Rで示される炭化水素基は、炭素原子数1~40のものが好ましく、炭素原子数1~30のものがより好ましく、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基、ステロイド骨格を有する炭化水素

50

基等が挙げられる。

【0019】

アルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよく、シクロアルキル基、ビシクロアルキル基及びトリシクロアルキル基も含む。具体的には、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、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、2-エチルヘキシル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、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、2-ノルボルニル基、1-アダマンチル基、2-アダマンチル基等が挙げられる。

【0020】

アルケニル基は、直鎖状でも分岐状でもよく、シクロアルケニル基、ビシクロアルケニル基及びトリシクロアルケニル基も含む。具体的には、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、2-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニル基、1-ウンデセニル基、1-ドデセニル基等が挙げられる。

【0021】

アルキニル基は、直鎖状でも分岐状でもよく、具体的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基等が挙げられる。

【0022】

アリール基は、単環式であっても多環式であってもよい。また、ベンゼン環又は縮合環2個以上が単結合又は2価の有機基、例えば、ビニレン基等のアルケニレン基を介して結合した基も含まれる。具体的には、フェニル基、アルキルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントラセニル基、2-アントラセニル基、9-アントラセニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等が挙げられる。

【0023】

前記アリール基のうち、アルキルフェニル基は、フェニル基の水素原子が上述したアルキル基で置換されたものである。具体的には、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、n-ブチルフェニル基、イソブチルフェニル基、t-ブチルフェニル基、ジメチルフェニル基、トリメチルフェニル基、テトラメチルフェニル基、メチルエチルフェニル基、2-イソプロピル-5-メチルフェニル基(チミル基)、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基(カルバクリル基)等が挙げられる。

【0024】

アラルキル基は、アルキル基の水素原子が上述したアリール基で置換されたものであり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、クミル基、ヒドロシンナミル基、ネオフィル基等が挙げられる。

【0025】

アリールアルケニル基は、アルケニル基の水素原子が上述したアリール基で置換されたものであり、具体的には、スチリル基、シンナミル基等が挙げられる。

【0026】

複素環基は、複素環式化合物から1個の水素原子を除いた原子団であり、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、フリル基、テトラヒドロフリル基、ベンゾフリル基、チエニル基、テトラヒドロチエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、モルホリニル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリジニル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

【0027】

10

20

30

40

50

本発明の R で表される炭化水素基には、ステロイド骨格を有する炭化水素基も含まれる。ステロイド骨格を有する炭化水素基は、炭化水素骨格としてシクロペンタヒドロフェナントレン構造を有しているものをいい、その骨格内に炭素 - 炭素二重結合を有していてもよい。また、ステロイド骨格を有する炭化水素基の水素原子が上述したメチル基等の他の炭化水素基や後述する置換基で置換されていてもよい。

【0028】

R で示される炭化水素基は置換基を有していてもよい。該置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基；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、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基；スルホ基；シアノ基；イソシアノ基；ニトロ基；ニトロソ基等が挙げられる。

また、R で示される炭化水素基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を有して（即ち、炭化水素基中の 1 以上の C、CH、又は CH_2 がヘテロ原子に置換されて）いてもよい。ヘテロ原子を含有する炭化水素基の例には、前記複素環基の例が含まれる。

【0029】

本発明では、ハロゲン化剤としてヨウ素を用いる。本発明で用いるヨウ素の量は、一般式 (1) で表される化合物に対して、少なくとも 3 倍当量、好ましくは 3 ~ 30 倍当量、より好ましくは 3 ~ 10 倍当量である。ヨウ素の量が 3 倍当量よりも少ない場合、化学量論的に不利となり収率が低くなるおそれがあり、3 倍当量以上であれば、高収率で生成物を得ることができるため好ましい。

【0030】

本発明では、塩基としてアルカリ金属第三級アルコキシドを用いる。本発明において、反応系内に該アルカリ金属第三級アルコキシドが存在していればよく、反応系内への供給のされ方は特に限定されない。アルカリ金属第三級アルコキシドの反応系内への供給法としては、例えば、アルカリ金属第三級アルコキシドを反応系内に直接入れる方法、溶媒としての第三級アルコールにアルカリ金属やアルカリ金属塩を加えて反応系内においてアルカリ金属第三級アルコキシドを生成する方法等が挙げられる。

アルカリ金属第三級アルコキシドを構成するアルカリ金属イオンとしては、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオンが挙げられるが、なかでもカリウムイオンが好ましい。アルカリ金属第三級アルコキシドを構成するアルコキシドアニオンは、炭素原子数 4 以上の第三級アルコキシドアニオンが好ましく、特に t - ブトキシドアニオンが好ましい。

本発明において、アルカリ金属第三級アルコキシドは、カリウム t - ブトキシドが好ましい。

本発明で用いるアルカリ金属第三級アルコキシドの量は、一般式 (1) で表される化合物に対して、少なくとも 9 倍当量、好ましくは 9 ~ 90 倍当量、より好ましくは 9 ~ 30 倍当量である。

【0031】

本発明における溶媒は、一般式 (1) で表される化合物及びヨウ素を溶解することができ、これらの化合物と反応しないものから適宜選択することができるが、塩基として用いられるアルカリ金属第三級アルコキシドのアルコキシドに対応する第三級アルコールを用いることが好ましい。このような第三級アルコールは、炭素原子数 4 以上のものが好ましく、炭素原子数 4 ~ 9 のものがより好ましく、具体的には、t - ブタノール、t - アミルアルコール、2, 3 - ジメチル - 2 - ブタノール、2 - メチル - 2 - ペンタノール、3 - メチル - 3 - ペンタノール等が挙げられる。

【0032】

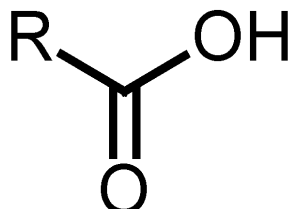
本発明における反応温度は特に限定されず、使用する溶媒によって適宜選択すればよく、例えば、溶媒に t - ブタノールを用いた場合は、加熱を必要とせず室温程度で反応が進行する。また、本発明における反応時間も特に限定されず、速やかに反応が進行する。本

発明の反応は、アルゴンガスや窒素ガス等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。

【 0 0 3 3 】

本発明の方法では、まず、溶媒中でヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物を得る。次に、反応基質に対して少なくとも 1 当量、好ましくは 3 ~ 10 当量の水を該反応生成物に加え、さらに、反応基質を加え、室温で数分 ~ 数時間、好ましくは 1 ~ 3 時間程攪拌する。反応終了後、適宜精製を行ない、一般式 (2) で表されるカルボン酸が得られる。また、反応終了後、精製せずにカルボン酸塩、特にカルボン酸のアルカリ金属塩を得て、該カルボン酸塩を各種カルボン酸誘導体の合成に用いてもよい。

【化 4】



(2)

10

【 0 0 3 4 】

一般式 (2) 中、R は一般式 (1) における R と同じものを示す。

【 0 0 3 5 】

本発明の方法により得られる一般式 (2) で表される化合物は、合成高分子、医薬品等の各種化成品の中間体として有用である。

20

【 0 0 3 6 】

本発明の一実施形態は、

(a) セルロースから 1 以上の反応工程を経て一般式 (1) で表される化合物を得ること、及び

(b) ヨウ素とアルカリ金属第三級アルコキシドとの反応生成物と、前記 (a) で得られた一般式 (1) で表される化合物とを反応させて、一般式 (2) で表される化合物又はその塩を得ること、

を含む一般式 (2) で表される化合物又はその塩の製造方法である。

本実施形態における前記 (a) 工程については、特に制限はなく、従来公知の方法により実施できる。

30

また、本実施形態における前記 (b) 工程の詳細については、上記通りであり、各化合物等の好ましい例および好ましい反応条件等についても上記通りである。

本実施形態の一例は、前記 (a) 工程でレブリン酸を得、前記 (b) 工程でコハク酸またはその塩を得る方法である。

【実施例】

【 0 0 3 7 】

以下、実施例を示し、本願発明を更に詳細に説明するが、本願発明は下記の例に制限されるものではない。

【 0 0 3 8 】

40

[実施例 1] レブリン酸からコハク酸の合成

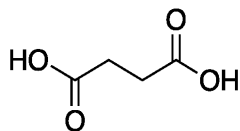
t-BuOK (94 mg, 0.84 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、I₂ (71 mg, 0.28 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間攪拌した。続いて、該反応液に水 (5.0 mg, 0.28 mmol) を加えた後、レブリン酸 (11 mg, 0.092 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間攪拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液を濃塩酸で中和した後、溶媒を減圧下留去し、残渣からジエチルエーテルにて有機物を抽出した。得られた抽出液の溶媒を減圧下留去し、残渣をジクロロメタンで洗浄すると、コハク酸が ¹H NMR 収率 83% (内部標準 ジオキサン, 7.9 μL) にて得られた。乾燥後秤量により、少量の不純物 (リンゴ酸 2%, フマル酸 2%, 等) が混入したコハク酸 (10 mg, 収

50

率 89%) が得られた。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 3 9 】

【 化 5 】



【 0 0 4 0 】

淡黄色粉末: IR (neat): ν = 3364-2159, 1680, 1410, 1306, 1196, 892, 800, 635, 581, 545 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ = 2.80 ppm (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ = 177.0, 28.7 ppm; ESIMS (negative) m/z 117 [(M-H) $^-$]. 10

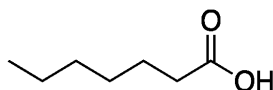
【 0 0 4 1 】

[実施例 2] 2-オクタノンからヘプタン酸の合成

t-BuOK (85 mg, 0.75 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (72 mg, 0.28 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.0 mg, 0.28 mmol) を加えた後、2-オクタノン (12 mg, 0.093 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.46 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 2 回洗浄し、濃塩酸で中和した後、チオ硫酸ナトリウムで余剰の I_2 を還元した。還元後の液の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、ジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去すると、ヘプタン酸が ^1H NMR 収率 91% (内部標準 ジオキサン, 7.9 μL) にて得られた。乾燥後秤量により、少量の不純物が混入した下記式で表されるヘプタン酸 (12 mg, 収率 98%) が得られた。 20

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】



30

【 0 0 4 3 】

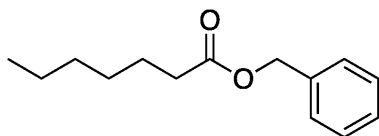
[参考合成例 1] ヘプタン酸ベンジルの合成

続いて、得られたカルボン酸を用いて以下のエステル化合物を合成した。

得られたカルボン酸と 18-クラウン-6 (6.7 mg, 0.025 mmol) のアセトニトリル溶液 (1.8 mL) に無水炭酸カリウム (14 mg, 0.10 mmol) とベンジルブロミド (17 mg, 0.10 mmol) を加え、75 で 29 時間撹拌した。反応液を濃縮し、有機物をジクロロメタンで抽出した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン → ヘキサン-ベンゼン (1:1)) で精製し、ヘプタン酸ベンジル (7.2 mg, 2 段階で 収率 35%) を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 4 4 】

【 化 7 】



40

【 0 0 4 5 】

黄色油状物: IR (neat): ν = 2958, 2928, 2857, 1737, 1455, 1376, 1216, 1160, 733, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36-1.24 (m, 6H), 0.87 ppm (t 50

, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7, 136.2, 128.5, 128.2, 66.1, 34.4, 31.4, 28.8, 24.9, 22.5, 14.0$ ppm; MS: m/z (%): 220 (4) [M^+], 129 (6), 108 (28), 91 (100), 77 (13), 65 (16), 55 (7).

【0046】

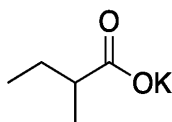
[実施例3] 3-メチル-2-ペンタノンからヒドロアンゲリカ酸カリウムの合成

t-BuOK (85 mg, 0.75 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (72 mg, 0.28 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.0 mg, 0.28 mmol) を加えた後、3-メチル-2-ペンタノン (9.3 mg, 0.093 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.46 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、ヒドロアンゲリカ酸カリウムを得た。

10

【0047】

【化8】



【0048】

[参考合成例2] ヒドロアンゲリカ酸ベンジルの合成

20

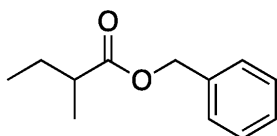
続いて、得られたカルボン酸カリウムを用いて以下のエステル化合物を合成した。

残渣中のヒドロアンゲリカ酸カリウムをベンジルブロミド (17 mg, 0.10 mmol) と 18-クラウン-6 (5.2 mg, 0.020 mmol) を用い、アセトニトリル中 (0.92 mL) で室温下 4 日間撹拌することで、ベンジルエステルに変換した。該反応液の溶媒を減圧下留去し、ペンタンでベンジルエステルを抽出したのち、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン → ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、ヒドロアンゲリカ酸ベンジル (15 mg, 収率 85%) を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【0049】

【化9】

30



【0050】

淡黄色油状物: IR (neat): $\nu = 2968, 1732, 1456, 1383, 1177, 1145, 1077, 1012, 748, 696$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{--}7.29$ (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.43 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.71 (d quint, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.49 (d quint, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6, 136.3, 128.5, 128.1, 128.0, 66.0, 41.1, 26.8, 16.6, 11.6$ ppm; MS: m/z (%): 192 (12) [M^+], 108 (10), 91 (100), 77 (12), 65 (16), 57 (18).

40

【0051】

[実施例4] ベンジリデンアセトンからケイヒ酸の合成

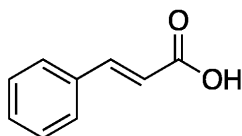
t-BuOK (86 mg, 0.76 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (73 mg, 0.29 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.2 mg, 0.29 mmol) を加えた後、ベンジリデンアセトン (14 mg, 0.096 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.48 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とし

50

た。該水溶液をジクロロメタンで 2 回洗浄し、濃塩酸で中和した後、チオ硫酸ナトリウムで余剰の I_2 を還元した。還元後の液の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、ジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、溶媒を減圧下留去し、ケイヒ酸 (14 mg, 収率 100%) が得られた。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 5 2 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 5 3 】

無色針状結晶：IR (neat): ν = 3398-2068, 1673, 1628, 1495, 1449, 1419, 1312, 1284, 1221, 978, 942, 767, 707, 682, 590, 543 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.46 ppm (d, J = 16.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.4, 147.1, 134.1, 130.8, 129.0, 128.4, 117.3 ppm; MS: m/z (%): 148 (67) [M^+], 147 (100), 131 (19), 103 (31), 91 (20), 77 (26), 51 (15).

【 0 0 5 4 】

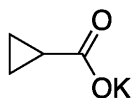
20

[実施例 5] アセチルシクロプロパンからシクロプロパンカルボン酸カリウムの合成

t-BuOK (81 mg, 0.72 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (69 mg, 0.27 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間搅拌した。続いて、該反応液に水 (4.8 mg, 0.27 mmol) を加えた後、アセチルシクロプロパン (7.5 mg, 0.089 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.43 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間搅拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、シクロプロパンカルボン酸カリウムを得た。

【 0 0 5 5 】

【 化 1 1 】



30

【 0 0 5 6 】

[参考合成例 3] シクロプロパンカルボン酸ベンジルの合成

続いて、得られたカルボン酸カリウムを用いて以下のエステル化合物を合成した。

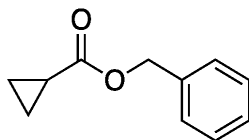
残渣中のシクロプロパンカルボン酸カリウムをベンジルブロミド (17 mg, 0.097 mmol) と 18-クラウン-6 (3.0 mg, 0.012 mmol) を用い、アセトニトリル中 (1.8 mL) で 75

にて 1 日間搅拌することで、ベンジルエステルに変換した。該反応液の溶媒を減圧下留去し、ペンタンでベンジルエステルを抽出したのち、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン → ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製すると、シクロプロパンカルボン酸ベンジルが 1H NMR 収率 84% (内部標準 ジオキサン, 7.6 μL) にて得られた。乾燥後秤量により、シクロプロパンカルボン酸ベンジル (19 mg, 収率 100%) を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

40

【 0 0 5 7 】

【化 1 2】



【0 0 5 8】

淡黄色油状物: IR (neat): ν = 3102-2750, 1725, 1455, 1397, 1360, 1265, 1164, 1065, 1029, 890, 747, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.31 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 1.66 (tt, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.03 (dt, J = 7.5, 4.5 Hz, 2H), 0.87 ppm (dt, J = 7.5, 4.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 174.8, 136.2, 128.6, 128.2 (2C), 66.3, 12.9, 8.6 ppm; MS: m/z (%): 176 (30) [M^+], 104 (18), 91 (100), 77 (32), 69 (56), 65 (31), 51 (16).

10

【0 0 5 9】

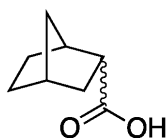
[実施例 6] 2-アセチルノルボルナンから 2-ノルボルナンカルボン酸の合成

$t\text{-BuOK}$ (88 mg, 0.79 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (75 mg, 0.30 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.2 mg, 0.29 mmol) を加えた後、2-アセチルノルボルナン (endo:exo = 4:1, 13 mg, 0.097 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (0.49 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 2 回洗浄し、濃塩酸で中和した後、チオ硫酸ナトリウムで余剰の I_2 を還元した。水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、ジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、溶媒を減圧下留去すると、2-ノルボルナンカルボン酸が ^1H NMR 収率 81% (endo:exo = 4:1, 内部標準 1,1,2,2-テトラクロロエタン, 10 μL) にて得られた。乾燥後秤量により、不純物が少量混入した下記式で表される 2-ノルボルナンカルボン酸 (18 mg, 収率 100%) が得られた。

20

【0 0 6 0】

【化 1 3】



30

【0 0 6 1】

[参考合成例 4] 2-ノルボルナンカルボン酸ベンジルの合成

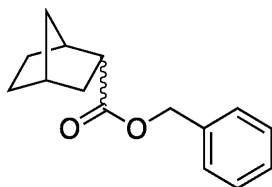
続いて、得られたカルボン酸を用いて以下のエステル化合物を合成した。

得られたカルボン酸と 18-クラウン-6 (2.4 mg, 0.0091 mmol) のアセトニトリル溶液 (1.9 mL) に無水炭酸カリウム (15 mg, 0.11 mmol) とベンジルブロミド (18 mg, 0.11 mmol) を加え、室温下で 41 時間撹拌した。反応液を濃縮し、有機物をジクロロメタンで抽出した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン $\rightarrow$ ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、18-クラウン-6 とベンジルブロミドを除去した。更に、得られた油状物を分取用 TLC (トルエン-ヘキサン (1:1)) で精製し、endo- 及び exo- 2-ノルボルナンカルボン酸ベンジルの 4:1 混合物 (18 mg, 2 段階で収率 80%) を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

40

【0 0 6 2】

【化 1 4】



【 0 0 6 3】

淡黄色油状物: IR (neat): ν = 2954, 2872, 1731, 1455, 1310, 1164, 1118, 1026, 747, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.31 (m, 5H (endo 体 及び exo 体)), 5.14 (s, 2H (endo 体)), 5.12 (s, 2H (exo 体)), 2.81 (m, 1H (endo 体)), 2.57 (br, 1H (endo 体)), 2.52 (br, 1H (exo 体)), 2.38 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H (exo 体)), 2.30 (br, 1H (exo 体)), 2.26 (br, 1H (endo 体)), 1.87 (m, 1H (exo 体)), 1.68 (m, 1H (endo 体)), 1.66 (m, 1H (endo 体)), 1.63-1.18 ppm (m, 6H (endo 体) 及び 7H (exo 体)); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.9 (exo 体), 175.0 (endo 体), 136.4 (endo 体 及び exo 体), 128.5 (2C (endo 体 及び exo 体)), 128.1 (endo 体 及び exo 体), 66.1 (exo 体), 66.0 (endo 体), 46.5 (exo 体), 46.1 (endo 体), 41.0 (exo 体), 40.5 (endo 体), 40.2 (endo 体), 37.0 (endo 体), 36.5 (exo 体), 36.0 (exo 体), 34.2 (exo 体), 31.9 (endo 体), 29.5 (exo 体), 29.1 (endo 体), 28.6 (exo 体), 24.9 ppm (endo 体); MS: m/z (%): 230 (5) [M^+], 139 (18), 95 (27), 91 (100), 77 (16), 67 (27), 65 (23).

10

20

【 0 0 6 4】

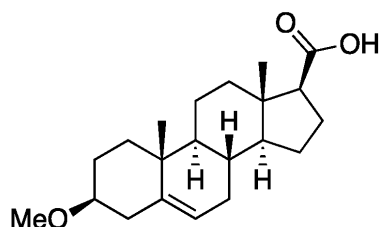
[実施例 7] 3β-メトキシ-5-プレグネン-20-オンから 3β-メトキシ-5-アンドロステン-17β-カルボン酸の合成

t-BuOK (86 mg, 0.77 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (73 mg, 0.29 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.1 mg, 0.28 mmol) を加えた後、3β-メトキシ-5-プレグネン-20-オン (31 mg, 0.095 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 2 回洗浄し、濃塩酸で中和した後、チオ硫酸ナトリウムで余剰の I_2 を還元した。還元後の液の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、ジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、溶媒を減圧下留去し、3β-メトキシ-5-アンドロステン-17β-カルボン酸 (29 mg, 収率 92%) が得られた。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

30

【 0 0 6 5】

【化 1 5】



40

【 0 0 6 6】

淡黄色粉末: IR (neat): ν = 3364-2423, 2933, 1694, 1452, 1381, 1241, 1191, 1099, 935, 798, 728, 698, 523 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07 (tt, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 3H), 2.01 (dtd, J = 17.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 5H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.16-0.95 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.75 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 179.7, 141.0, 121.3, 80.3, 56.3, 55.6, 55.1, 50.1, 44

50

.1, 38.6, 38.0, 37.2, 37.0, 32.0, 31.9, 27.9, 24.6, 23.4, 20.9, 19.4, 13.2 ppm;
MS: m/z (%): 332 (22) [M⁺], 300 (96), 285 (100), 261 (44), 258 (21), 161 (28), 145 (28), 105 (23), 91 (24).

【 0 0 6 7 】

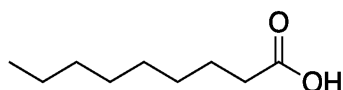
[実施例 8] 2-デカノールからノナン酸の合成

t-BuOK (106 mg, 0.94 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、I₂ (96 mg, 0.38 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.0 mg, 0.28 mmol) を加えた後、2-デカノール (15 mg, 0.093 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.46 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 3 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 2 回洗浄し、濃塩酸で中和した後、チオ硫酸ナトリウムで余剰の I₂ を還元した。還元後の液の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、ジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、溶媒を減圧下留去し、ノナン酸が ¹H NMR 収率 71% (内部標準 1,1,2,2-テトラクロロエタン, 10 μL) にて得られた。乾燥後秤量により、不純物が少量混入した下記式で表されるノナン酸 (16 mg, 収率 100%) が得られた。

10

【 0 0 6 8 】

【 化 1 6 】



20

【 0 0 6 9 】

[参考合成例 5] ノナン酸ベンジルの合成

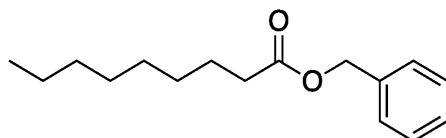
続いて、得られたカルボン酸を用いて以下のエステル化合物を合成した。

得られたカルボン酸と 18-クラウン-6 (6.9 mg, 0.026 mmol) のアセトニトリル溶液 (1.3 mL) に無水炭酸カリウム (17.7 mg, 0.13 mmol) とベンジルブロミド (17 mg, 0.10 mmol) を加え、75 °C で 29 時間撹拌した。反応液を濃縮し、有機物をジクロロメタンで抽出した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン → ヘキサン-ベンゼン (1:1)) で精製し、ノナン酸ベンジル (11.5 mg, 2 段階で収率 50%) を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

30

【 0 0 7 0 】

【 化 1 7 】



【 0 0 7 1 】

黄色油状物: IR (neat): ν = 2925, 2855, 1736, 1456, 1156, 1108, 734, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 10H), 0.87 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.7, 136.2, 128.5, 128.2, 66.1, 34.4, 31.8, 29.2, 29.14, 29.12, 25.0, 22.6, 14.1 ppm; MS: m/z (%): 248 (2) [M⁺], 157 (7), 139 (7), 108 (33), 91 (100), 77 (10), 65 (15), 55 (9).

40

【 0 0 7 2 】

[実施例 9] 4-プロモアセトフェノンから4-プロモ安息香酸の合成

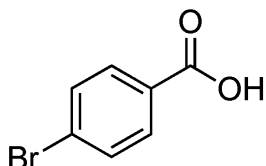
t-BuOK (86 mg, 0.77 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、I₂ (73 mg, 0.29 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.1 mg, 0.28 mmol) を加えた後、4-プロモアセトフェノ

50

ン (18.8 mg, 0.095 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 3 回洗浄し、濃塩酸で中和した。中和後の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、次いでジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回、チオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去すると、4-ブromo安息香酸 (20.1 mg) を無色針状晶として得た。さらにヘキサンで再結晶し、無色針状の純粋な4-ブromo安息香酸が得られた。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 7 3 】

【 化 1 8 】



【 0 0 7 4 】

無色針状晶: IR (neat): ν = 3325-2175, 1675, 1584, 1421, 1176, 1126, 1066, 1011, 927, 849, 805, 756, 680 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 ppm (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 166.0, 131.7, 131.4, 129.8, 127.2 ppm; MS: m/z (%): 202 (93), 200 (100) (M^+), 185 (78), 183 (77), 157 (39), 155 (40), 75 (42), 50 (48).

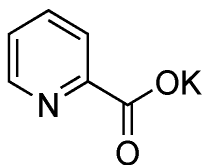
【 0 0 7 5 】

[実施例 1 0] 2-アセチルピリジンから2-ピリジンカルボン酸カリウムの合成

t-BuOK (85 mg, 0.76 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (73 mg, 0.29 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.1 mg, 0.28 mmol) を加えた後、2-アセチルピリジン (11.5 mg, 0.095 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、 ^1H NMR 分析 (内部標準ジオキサン) により、2-ピリジンカルボン酸カリウム (90 %) の生成を確認した。

【 0 0 7 6 】

【 化 1 9 】



【 0 0 7 7 】

[参考合成例 6] 2-ピリジンカルボン酸ベンジルの合成

続いて、得られたカルボン酸カリウムを用いて以下のエステル化合物を合成した。

溶媒を減圧留去した後の残渣を DMF (2.0 mL) に懸濁し、ベンジルブロミド (18 mg, 0.103 mmol) と 18-クラウン-6 (8.0 mg, 0.030 mmol) を加え、85 °C で 21 時間撹拌した。加熱後の混合物を水 (5 mL) に溶解し、塩酸により酸性 (pH 約 1) とした。酸性とした液の水層をヘキサンで洗浄し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、中和後の水層から有機物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣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 (2:1)) で精製し、純粋な 2-ピリジンカルボン酸ベンジル (6.2 mg, 2 段階で 収率 31 %) を無色油状物として得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 7 8 】

10

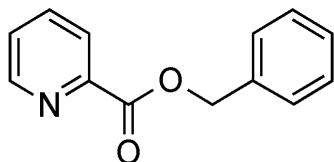
20

30

40

50

【化 2 0】



【 0 0 7 9】

無色油状物: IR (neat): ν = 3125-2800, 1717, 1584, 1437, 1377, 1303, 1243, 1122, 1086, 1044, 995, 744, 697, 619 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.77 (ddd, J = 5.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.46 ppm (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 165.0, 150.0, 148.1, 137.0, 135.6, 128.6, 128.4 (3C), 127.0, 125.3, 67.6 ppm; MS: m/z (%): 213 (<1) (M^+), 168 (11), 107 (47), 91 (80), 79 (100), 65 (21), 51 (34).

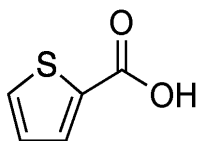
【 0 0 8 0】

[実施例 1 1] 2-アセチルチオフエンから2-チオフエンカルボン酸の合成

$t\text{-BuOK}$ (85 mg, 0.75 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (73 mg, 0.29 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.1 mg, 0.28 mmol) を加えた後、2-アセチルチオフエン (12 mg, 0.094 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 3 回洗浄し、濃塩酸で中和した。中和後の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、次いでジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去すると、2-チオフエンカルボン酸 (14 mg) を淡黄色針状晶として得た。さらにヘキサンで再結晶し、淡黄色針状の純粋な2-チオフエンカルボン酸が得られた。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 8 1】

【化 2 1】



【 0 0 8 2】

淡黄色針状晶: IR (neat): ν = 3341-2227, 1664, 1527, 1430, 1353, 1281, 1106, 1043, 910, 856, 721, 648 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.15 ppm (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 135.0, 134.0, 132.8, 128.1 ppm; MS: m/z (%): 128 (91) (M^+), 111 (100), 57 (19).

【 0 0 8 3】

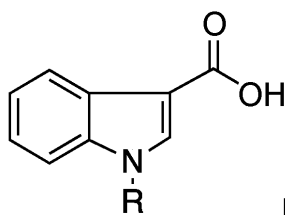
[実施例 1 2] 3-アセチル-1-ペンチル-1H-インドールから1-ペンチル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成

$t\text{-BuOK}$ (83 mg, 0.74 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (1.4 mL) に、 I_2 (71 mg, 0.28 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (4.9 mg, 0.27 mmol) を加えた後、3-アセチル-1-ペンチル-1H-インドール (20.9 mg, 0.091 mmol) の脱水 $t\text{-BuOH}$ 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで3回洗浄し、濃塩酸で中和した。中和後の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、次いでジエチルエーテルで 1 回抽出し、

合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去すると、1-ペンチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (16.6 mg) を褐色粉末として得た。さらにヘキサンで再結晶し、淡黄色針状の純粋な1-ペンチル-1H-インドール-3-カルボン酸を得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

【 0 0 8 4 】

【 化 2 2 】



R = n-C₅H₁₁

10

【 0 0 8 5 】

淡黄色針状晶: IR (neat): ν = 3325-2150, 1650, 1525, 1274, 1205, 930, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24-8.22 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.90 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 136.7, 135.5, 127.0, 122.8, 122.1, 121.9, 110.1, 106.1, 47.2, 29.5, 29.0, 22.3, 13.4 ppm; MS: m/z(%): 231 (85) (M⁺), 175 (45), 174 (100), 130 (40).

20

【 0 0 8 6 】

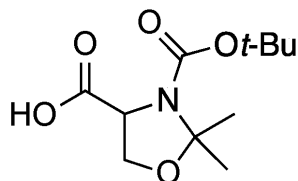
[実施例 1 3] N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-(1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジンからN-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸の合成

t-BuOK (106 mg, 0.95 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (1.4 mL) に、I₂ (96 mg, 0.38 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまでアルゴン雰囲気下、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (5.1 mg, 0.28 mmol) を加えた後、N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4-(1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン (23 mg, 0.092 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (0.47 mL) を 10 分間かけて滴下し、室温下で更に 24 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加えて水溶液とした。該水溶液をジクロロメタンで 3 回洗浄し、濃塩酸で中和した。中和後の水層から有機物をジクロロメタンで 2 回、次いでジエチルエーテルで 1 回抽出し、合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、溶媒を減圧下留去すると、純粋なN-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸 (7.0 mg) を無色油状物として得た。得られた化合物の構造と物性データは、次の通りであった。

30

【 0 0 8 7 】

【 化 2 3 】



40

【 0 0 8 8 】

無色油状物: IR (neat): ν = 3325-2775, 1694, 1368, 1169, 1096, 853 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.52-4.39 (m, 1H), 4.35-4.10 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.51-1.39 ppm (m, 12H); MS: m/z (%): 230 (17) [M-CH₃]⁺, 174 (18), 172 (17), 130 (93), 84 (29), 69 (23), 57 (100).

【 0 0 8 9 】

[実施例 1 4] セルロースからコハク酸のワンボット合成

50

第 1 工程

既報 (K. Nemoto, K. Tominaga, K. Sato, Chem. Lett. 2014, 43, 1327-1329) に従って合成した。具体的には、以下の方法にて合成した。

シュレンク管中、セルロース (428 mg, 2.64 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸インジウム (III) (22.4 mg 0.04 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (38 mg, 0.2mmol) をメタノール (20 mL) にアルゴン雰囲気下で懸濁し、200 で12 時間、激しく撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して褐色油状物を得た。¹H NMR 収率 89% (内部標準 1,4-ジオキサン) にてレブリン酸メチルを得た。

【 0 0 9 0 】

第 2 工程

続いて、第 1 工程後の混合物 (褐色油状物) に水 (10 mL) を加え、レブリン酸メチルが消失するまで、100 で18 時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、褐色油状物を得た。¹H NMR 収率 100% (内部標準 1,4-ジオキサン) にてレブリン酸を得た。続く第 3 工程の変換反応に使用するため、残渣を脱水 t-BuOH (10 mL) に溶解し、シリンジに移した。

【 0 0 9 1 】

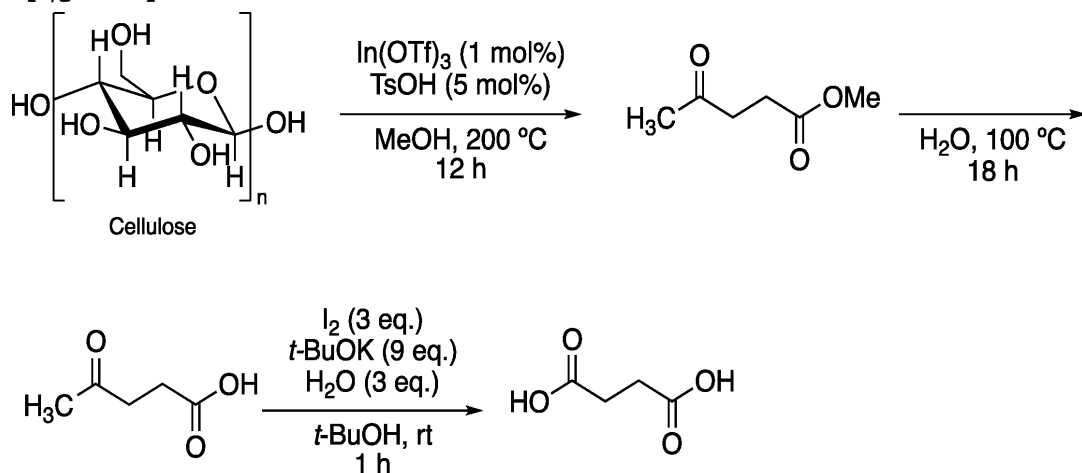
第 3 工程

シュレンク管中で、t-BuOK (2.4 g, 21.2 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (30 mL) に、I₂ (1.8 g, 7.05 mmol) を加え、色調の変化により反応が完了するまで、室温にて数分間撹拌した。続いて、該反応液に水 (127 mg, 7.05 mmol) を加えた後、上記レブリン酸 (2.35 mmol) の脱水 t-BuOH 溶液 (10 mL) を10 分間かけて滴下し、室温下で更に 1 時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、水を加え、塩酸で酸性 (pH 約1) とし、過剰の 30 % H₂O₂ 水溶液で処理した。その後、I₂ 及び CHI₃ の色が薄くなるまで反応混合物をジクロロメタンで数回洗浄し、水層を減圧下で濃縮し、有機物をアセトンで数回抽出した。合わせた有機層に無水酢酸を添加し、混合物を 80 で8 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去し、無水コハク酸 (190 mg, 収率 81%) を白色粉末として得た。

合成スキーム、得られた化合物の構造及び物性データは、次の通りであった。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 4 】



【 0 0 9 3 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.91 ppm (s, 4H).

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 9 4 】

容易に入手可能な原料を用い、温和な条件下、簡便で高選択的かつ高収率でカルボン酸を製造する方法を確立した。本方法は、種々のアセチル基を有する有機化合物及びエタノールを部分構造として有する第二級アルコールに適用することができるため、合成高分子、医薬品等の各種化成品の中間体として有用なカルボン酸又はその塩を得ることができる

。特に、非可食バイオマス資源であるセルロースから得ることができるレブリン酸をコハク酸に変換する方法にきわめて適しており、高収率で反応が進行するため、バイオマス資源の有効活用という面でも期待される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/024961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C51/093(2006.01)i, C07C53/126(2006.01)i, C07C55/10(2006.01)i,
C07C57/44(2006.01)i, C07C61/04(2006.01)i, C07C61/13(2006.01)i

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)

C07C51/093, C07C53/126, C07C55/10, C07C57/44, C07C61/04, C07C61/13

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 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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

CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamIII),
JST7580 (JDreamIII), JSTChina (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-263564 A (Arakawa Chemical Industries, Ltd.), 07 October 1997 (07.10.1997), claims; examples (Family: none)	1-4
A	Gerald Dyker et al., Synthesis of Benzo[a] pyren-6-yl-Substituted Carboxylic Acids, Eur. J. Org. Chem., 2003, 3167-3172	1-4
A	Shin Jikken Kagaku Koza 15 Sanka to Kangen I-1, Maruzen Co., Ltd., 1976, 377 to 379	1-4
A	4th edition Jikken Kagaku Koza 22 Yuki Gosei IV -San·Aminosan·Peptide-, Maruzen Co., Ltd., 1992, 5 to 6	1-4

☒ 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
07 August 2017 (07.08.17)Date of mailing of the international search report
29 August 2017 (29.08.17)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/JP2017/024961

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jikken Kagaku Koza 17 Yuki Kagobutsu no Hanno I (first volume), Maruzen Co., Ltd., 1957, 205 to 207	1-4

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 2 4 9 6 1	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C51/093(2006.01)i, C07C53/126(2006.01)i, C07C55/10(2006.01)i, C07C57/44(2006.01)i, C07C61/04(2006.01)i, C07C61/13(2006.01)i			
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 (IPC)) Int.Cl. C07C51/093, C07C53/126, C07C55/10, C07C57/44, C07C61/04, C07C61/13			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2017年 日本国実用新案登録公報 1996-2017年 日本国登録実用新案公報 1994-2017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) Caplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTplus (JDreamIII), JST7580 (JDreamIII), JSTChina (JDreamIII)			
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 9-263564 A (荒川化学工業株式会社) 1997.10.07, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-4	
A	Gerald Dyker et al., Synthesis of Benzo[a]pyren-6-yl-Substituted Carboxylic Acids, Eur. J. Org. Chem., 2003, 3167-3172	1-4	
A	新実験化学講座 15 酸化と還元 I-1, 丸善株式会社, 1976, 377-379	1-4	
☒ 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 07.08.2017		国際調査報告の発送日 29.08.2017	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 水島 英一郎	4H 3968 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 2 4 9 6 1
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	第4版 実験化学講座 2 2 有機合成 I V ー酸・アミノ酸・ペプチドー, 丸善株式会社, 1992, 5-6	1-4
A	実験化学講座 1 7 有機化合物の反応 I (上), 丸善株式会社, 1957, 205-207	1-4

フロントページの続き

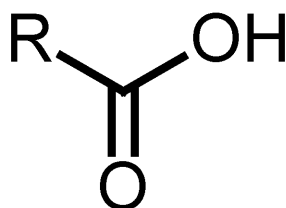
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 53/136 (2006.01)	C 0 7 C 53/136	4 H 0 0 6
C 0 7 C 62/34 (2006.01)	C 0 7 C 62/34	
C 0 7 C 63/70 (2006.01)	C 0 7 C 63/70	
C 0 7 J 3/00 (2006.01)	C 0 7 J 3/00	
C 0 7 D 213/807 (2006.01)	C 0 7 D 213/807	
C 0 7 D 333/40 (2006.01)	C 0 7 D 333/40	
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 263/06 (2006.01)	C 0 7 D 263/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

F ターム(参考) 4C023 HA02

4C055 AA01 BA02 BA57 CA01 DA01 FA01 FA11 FA32 FA37
 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE01 AF04 BA01 BB14 BC09
 4C091 AA01 BB06 CC01 DD01 EE03 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01
 LL01 MM03 NN01 PA02 PA12 PB01 QQ01 RR08
 4C204 AB01 BB04 CB03 DB18 EB02 FB03 GB01
 4H006 AA02 AC46 BE53 BE60 BS10

【要約の続き】



(2)

[一般式 (2) 中、R は一般式 (1) における R と同じものを示す。]
 で表される化合物又はその塩の製造方法。

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。