(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
2010 年 9 月 10 日(10.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/100990 A1

(51) 国際特許分類:

C07B 49/00 (2006.01)	*C07C 41/30* (2006.01)
C07C 29/40 (2006.01)	*C07C 43/178* (2006.01)
C07C 31/135 (2006.01)	*C07C 67/31* (2006.01)
C07C 33/14 (2006.01)	*C07C 69/732* (2006.01)
C07C 33/18 (2006.01)	*C07C 209/66* (2006.01)
C07C 33/20 (2006.01)	*C07C 211/45* (2006.01)
C07C 33/24 (2006.01)	*C07C 213/02* (2006.01)
C07C 33/28 (2006.01)	*C07C 217/84* (2006.01)
C07C 33/46 (2006.01)	*C07D 211/70* (2006.01)
C07C 35/08 (2006.01)	*C07D 213/30* (2006.01)
C07C 35/23 (2006.01)	*C07D 333/16* (2006.01)
C07C 35/30 (2006.01)	*C07F 3/02* (2006.01)
C07C 35/37 (2006.01)	*C07B 61/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/051493

(22) 国際出願日: 2010 年 2 月 3 日(03.02.2010)

(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 2009-051013 2009 年 3 月 4 日(04.03.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学(**National University Corporation Nagoya University**) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町１番 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原 一彰 (**ISHIHARA, Kazuaki**) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町１番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 波多野 学(**HATANO, Manabu**) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町１番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (**ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM**); 〒4600008 愛知県名古屋市中区栄二丁目９－２６ ポーラ名古屋ビル Aichi (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2010/100990 A1

(54) **Title**: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF NUCLEOPHILIC ADDUCTS BY GRIGNARD REACTION, AND NUCLEOPHILIC ADDITION REACTANT

(54) 発明の名称 : グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤

(57) **Abstract**: A process of reacting acetophenone with isopropylmagnesium bromide in the presence of zinc chloride, trimethylsilylmethyl- magnesium chloride ($TMSCH_2MgCl$), and lithium chloride. In the process, the formation of a secondary alcohol (reduction product) or an aldol adduct of acetophenone is suppressed in comparison with a conventional process using a zinc-magnesium ate complex, whereby a tertiary alcohol can be obtained in a high yield.

(57) 要約: アセトフェノンと臭化イソプロピルマグネシウムとの反応を、塩化亜鉛、塩化トリメチルシリルメチルマグネシウム（ＴＭＳＣＨ$_2$ＭｇＣｌ）及び塩化リチウムの存在下で行なったところ、従来の亜鉛－マグネシウムアート錯体を用いた場合と比べて、第２級アルコール（還元体）の生成やアセトフェノンのアルドール付加体の生成を抑制し、第３級アルコールが高収率で得られた。

明　細　書

発明の名称 ：

グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤

技術分野

[0001] 本発明は、グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤に関する。

背景技術

[0002] 従来より、カルボニル炭素に炭化水素基を付加する求核付加反応に用いられる求核試薬としては、アルキルリチウムやグリニャール反応剤などが広く知られている。また、医農薬の合成中間体やフォトレジスト原料として有用であることが知られている第３級アルコールの一般的な合成手法としては、アルキルリチウムやグリニャール反応剤などを用いてケトンのカルボニル炭素に炭化水素基を付加する方法が挙げられるが、この方法ではケトンが還元されることにより第２級アルコールが副生して所望の第３級アルコールの収率低下を招くといった問題がある。本発明者らは亜鉛－マグネシウムアート錯体がこうした既往の問題を克服することを発見し、ケトンのカルボニル炭素に炭化水素基を付加することにより第３級アルコールを高収率で得る方法を報告している（特許文献１）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開２００７－２９０９７３号公報

発明の開示

[0004] しかしながら、特許文献１では、適用できるグリニャール反応剤はほとんどが塩化物であった。このため、グリニャール反応剤の適用範囲を塩化物のみならず臭化物やヨウ化物に広げることが望まれていた。グリニャール反応剤の臭化物やヨウ化物は市販されているものが多く、調製も塩化物よりも容易な場合が多いからである。

[0005] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、適用できるグリニャール反応剤の範囲を広げることができるようにすることを目的の一つとする。また、求核付加体を高収率で得ることを目的の一つとする。更に、副反応（例えば還元反応やアルドール反応などの、望む求核付加体以外の化合物を生ずる反応）を抑制することを目的の一つとする。

[0006] 上述した目的を達成するために、本発明者らは、アセトフェノンとグリニャール反応剤である臭化イソプロピルマグネシウムとの反応を、塩化亜鉛、塩化トリメチルシリルメチルマグネシウム及び塩化リチウムの存在下で行なったところ、従来の亜鉛－マグネシウムアート錯体を用いた場合と比べて、第２級アルコール（還元体）の生成やアセトフェノンのアルドール付加体の生成が抑制され第３級アルコールが高収率で得られることやグリニャール反応剤のハロゲンが塩素でなくても好結果を与えることを見いだし、本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明の求核付加体の製造方法は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニャール反応剤との求核付加反応を、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（ｎは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行うものである。

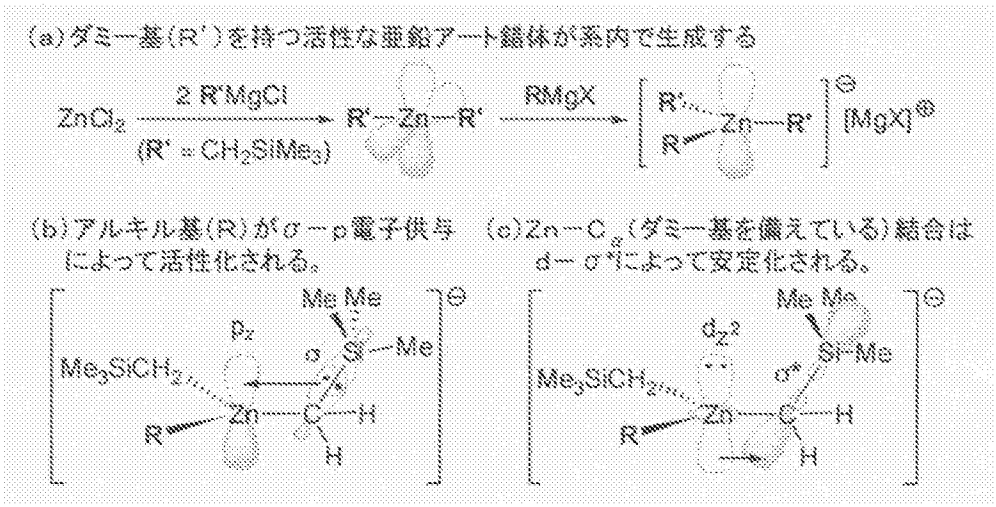
[0008] また、本発明の求核付加反応剤は、炭化水素基を有するグリニャール試薬と、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と、（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（ｎは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）とを含むものである。

[0009] 本発明の求核付加体の製造方法によれば、グリニャール反応剤の適用範囲を塩化物のみならず臭化物やヨウ化物に広げることができる。また、従来の

グリニャール反応剤を利用した反応に比べて、求核付加体を高収率で得ることができる。更に、副反応（例えば基質をケトンとする場合には還元体である第２級アルコールの生成やアルドール付加体の生成など）を抑制することができる。一方、本発明の求核付加反応剤は、こうした求核付加体の製造方法に用いるのに適している。

[0010] 本発明では、求核付加反応剤の活性が高くなっているが、その理由は以下のように考えられる（下記式参照）。すなわち、ZnX^1_2と$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$とが反応して系内にZnR'_2（但し、R'はダミー基であり、$(R_3Si)_nCH_{3-n}$を表す）が生成し、これとグリニャール反応剤RMgX（但し、Rは炭化水素基、Xは塩素、臭素又はヨウ素）とが反応して$[RR'_2Zn]^-[MgX]^+$が生成する（下記式の（ａ）参照）。次に、$[RR'_2Zn]^-[MgX]^+$の求核基Rがσ－ｐ電子供与によって活性化され（下記式の（ｂ）参照）、亜鉛のとなりでダミー基R'に結合している炭素と亜鉛との結合Ｚｎ－Ｃαがｄ－σ*電子供与によって安定化される（下記式の（ｃ）参照）。このような機構によって、求核基Ｒの求核性が高くなったと考えられる。なお、$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$の代わりに$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$を用いた場合も下記式と同様の機構で反応が進行すると考えられる。

[化1]



発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明の求核付加体の製造方法は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む

反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニャール反応剤との求核付加反応を、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（nは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行うものである。

[0012] 本発明の求核付加体の製造方法において、カルボニル炭素を含む反応基質としては、例えばアルデヒド、ケトン、エステル、ケトエステル、アミドなどが挙げられるが、このうちケトン、エステルが好ましい。ケトンやエステルを反応基質として用いた場合には、医農薬の合成中間体やフォトレジスト原料などに有用な第３級アルコールを製造することができる。ケトンとしては、特に限定されるものではないが、例えばベンゾフェノンのようにカルボニル炭素に２つの芳香族炭化水素が結合したもの；アセトフェノンやプロピオフェノン、アセトナフトンのようにカルボニル炭素に脂肪族炭化水素（ペルフルオロアルキル基を含む）と芳香族炭化水素とが結合したもの；シクロヘキサノンやシクロペンタノン、１－又は２－インダノン、１－又は２－テトラロン、アダマンタノンなどのようにカルボニル炭素が脂環式炭化水素の環を構成するもの；メチル－２－チエニルケトンやメチル－３－チエニルケトン、メチル－２－ピリジルケトンのようにカルボニル炭素にヘテロ環と脂肪族炭化水素とが結合したもの；２，２’－ジチエニルケトンのようにカルボニル炭素にヘテロ環が結合したものなどが挙げられる。また、エステルとしては、特に限定されるものではないが、例えば安息香酸エチルのように芳香族カルボン酸エステルなどが挙げられる。一方、イミノ炭素を含む反応基質としては、例えばアルジミンやケチミンなどが挙げられるが、このうちアルジミンが好ましい。アルジミンとしては、特に限定されるものではないが、例えば芳香族アルデヒドと第１級アミン（脂肪族アミン、芳香族アミンなど）との反応によって得られるものが挙げられる。

[0013] 本発明の求核付加体の製造方法において、グリニャール反応剤の炭化水素基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アリール基などが挙げられる。アルキル基としては、例えばメチル基、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、ｓｅｃ－ブチル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、２－メチル－１－ブテニル基、３－メチル－１－ブテニル基、スチリル基などが挙げられる。シクロアルケニル基としては、例えば２－シクロペンテン－１－イル、３－シクロペンテン－１－イル、２－シクロヘキセン－１－イル、３－シクロヘキセン－１－イルなどが挙げられる。アルキニル基としては、例えばエチニル基、２－プロピニル基などが挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、トリル基、４－フルオロフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピレニル基などが挙げられる。

[0014] 本発明の求核付加体の製造方法において、ZnX^1_2は、X^1が塩素、臭素又はヨウ素であり、このうちX^1が塩素であることが好ましい。このZnX^1_2の使用量は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質に対して１～２０ｍｏｌ％が好ましく、５～１５ｍｏｌ％がより好ましい。

[0015] 本発明の求核付加体の製造方法は、$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（ｎは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）を用いるものである。ここで、アルキル基としては、前述したものを使用可能である。アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基などが挙げられる。アリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基などが挙げら

れる。（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ の使用量は、ZnX^1に対して０．５～２倍モルが好ましく、２倍モルがより好ましい。

[0016] 本発明の求核付加体の製造方法では、グリニャール反応剤による求核反応を、更にMX^3（MはＬｉ、Ｎａ、Ｋであり、X^3は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行うことが好ましい。これにより、副反応の生成が一層抑制され、結果として目的とする求核付加体の収率が一層高くなる。こうしたMX^3としては、ＬｉＣｌ，ＬｉＢｒ又はＮａＣｌが好ましく、ＬｉＣｌがより好ましい。ＬｉＣｌを用いた場合には、他の塩と一線を画した効果が得られるが、その理由は、いわゆる塩効果のほかに、グリニャール反応剤のハロゲンがＬｉＣｌの塩素原子に置き換わるハロゲン交換が起き、そのハロゲン交換後の高活性なグリニャール反応剤が求核付加反応に寄与するためと考えられる。また、MX^3の使用量は、グリニャール反応剤に対して０．９～１．１倍モル使用するのが好ましい。

[0017] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応溶媒はエーテル系溶媒を使用するのが好ましい。エーテル系溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などのほか、これらと炭化水素系溶媒（ヘキサンなど）との混合溶媒などが挙げられる。

[0018] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応温度は目的生成物である求核付加体と副生成物である還元体との比率や単位時間当たりの求核付加体の生成率などを考慮して適宜設定すればよいが、例えば－７８～１００℃の範囲で設定するのが好ましく、－２０～５０℃の範囲で設定するのがより好ましく、０～３０℃の範囲で設定するのが更に好ましい。

[0019] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応時間は、反応基質、反応温度などに応じて適宜設定すればよいが、通常は数分～数１０時間である。なお、求核付加反応は反応基質が完全に消費されるまで行ってもよいが、反応が進むにつれて反応基質の消失速度が極端に遅くなる場合には反応基質が完全に消費されなくても反応を終了して反応生成物を取り出した方が好ましい場合もある。

[0020] 本発明の求核付加体の製造方法において、求核付加体を単離するには、通常知られている単離手法を適用すればよい。例えば、反応混合物に水と有機溶媒とを加えて分液ロートで水層と有機層に分液し、有機層をろ過及び濃縮した後、カラムクロマトグラムなどで精製することにより、目的とする求核付加体を単離することができる。

[0021] また、本発明の求核付加反応剤は、炭化水素基を有するグリニャール試薬と、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と、$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（nは１又は２であり、３つのRは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）とを含むものである。

[0022] ここで、グリニャール反応剤の炭化水素基やZnX^1_2、$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$については、上述したものを使用可能である。また、ZnX^1_2の含有量はグリニャール反応剤に対して１～２０ｍｏｌ％が好ましく、５～１５ｍｏｌ％がより好ましい。$(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は$(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$の含有量はZnX^1_2に対して０．５～２倍モルが好ましく、２倍モルがより好ましい。この求核付加反応剤は、更にMX^3（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋであり、X^3は塩素、臭素又はヨウ素である）を含んでいることが好ましい。ここで、MX^3については、上述したものを使用可能である。また、MX^3の含有量はグリニャール反応剤に対して０．９～１．１倍モルが好ましい。この求核付加反応剤は、反応溶媒と同じ溶媒に溶解されていることが好ましい。

実施例

[0023] ［一般的手法］

本発明の求核付加体の製造方法の一般的手法を以下に示す。窒素置換したシュレンク反応容器に、$ZnCl_2$（４０．８ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を加えて、減圧下（＜５ｍｍＨｇ）でヒートガンにより溶融乾燥する。次いでＬｉＣｌ（１３９．９ｍｇ，３．３ｍｍｏｌ）を加え、再び減圧下（＜５Ｔｏｒｒ）でヒートガンにより溶融乾燥する。次いでMe_3SiCH_2MgCl（１

Ｍ ｉｎ Et_2O，０．６０ｍＬ，０．６０ｍｍｏｌ）を加えて室温で１５分撹拌する。Me_3SiCH_2－はＴＭＳＣH_2またはＴＭＳＭと略す。さらにグリニャール反応剤であるハロゲン化アルキルマグネシウムＲＭｇＸ（０．５－２．０Ｍ ｉｎ ＴＨＦ ｏｒ Et_2O，３．３ｍｍｏｌ）を加えて、室温で４５分攪拌する。なお、グリニャール反応剤の濃度が１Ｍを超える場合には、そのグリニャール反応剤を系内で１Ｍになるように希釈し、濃度が１Ｍ以下の場合には、直接使用する。その後、混合液を０℃に冷却し、反応基質（３．０ｍｍｏｌ）をシリシンジポンプを用いて１時間掛けて加え、さらに２時間撹拌する。なお、反応基質が固体の場合、前もってＴＨＦ（約２ｍＬ）に溶かしておく。反応終了をＴＬＣで確認し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて反応を停止する。酢酸エチルで抽出し（１０ｍＬ×３）、抽出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開＝ヘキサン／酢酸エチル）にて生成物を分取・精製し、求核付加体を得る。

[0024] ［実施例１～４－１，比較例１～５］

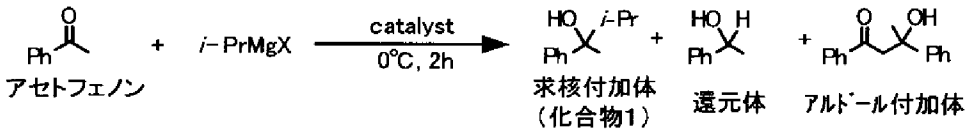
実施例１～４－１，比較例１～５では、上述した一般的手法に準じて、表１に示す製造条件を採用してグリニャール反応を行ない、化合物１を得た。その結果を表１に示す。表１から明らかなように、$ZnCl_2$、ＴＭＳCH_2ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌのいずれも存在しない系でグリニャール反応を行なった比較例１，２では、還元体やアルドール付加体が多く生成し、求核付加体である化合物１の収率は低かった。また、比較例２にＬｉＣｌを添加した比較例３では、化合物１の収率が若干向上したが、十分とはいえなかった。一方、比較例１に$ZnCl_2$を添加した比較例４では、亜鉛－マグネシウムアート錯体が系内で生成するため化合物１の収率は８５％に向上したが、グリニャール反応剤のハロゲンを臭素に代えた比較例５では、化合物１の収率は４８％にとどまった。こうしたことから、$ZnCl_2$は、グリニャール反応剤のハロゲンが塩素の場合には化合物１の収率を大幅に向上させる効果があるが、

ハロゲンが臭素の場合にはそうした効果はあまりみられないことがわかった。なお、ハロゲンをヨウ素に代えた場合も臭素と同様の結果であった。

[0025] これに対して、比較例５にＴＭＳＣH_2ＭｇＣｌを添加した実施例１では、グリニャール反応剤のハロゲンが臭素であっても化合物１の収率は８０％と大幅に向上し、この実施例１の系に更にＬｉＣｌを添加した実施例２では、化合物１の収率は９６％と更に向上した。また、グリニャール反応剤のハロゲンを臭素から塩素やヨウ素に代えた実施例３，４では、化合物１がほぼ定量的に得られた。更に、特許文献１の亜鉛－マグネシウムアート錯体を用いた比較例４では、求核付加体が収率８５％という高収率で得られているが、これにＴＭＳＣH_2ＭｇＣｌとＬｉＣｌとを添加した実施例３では、更なる収率の改善（収率９９％）が見られた。こうしたことから、ＺｎCl_2、ＴＭＳＣH_2ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌが存在する系でグリニャール反応を行なうと、グリニャール反応剤のハロゲンが塩素、臭素及びヨウ素のいずれであっても、求核反応以外の反応（還元反応やアルドール反応）が抑制され、化合物１が高収率で得られることがわかった。実施例２のＴＭＳＣH_2ＭｇＣｌをＴＭＳＣH_2Ｌｉに代えた実施例４－１でも、実施例２と同様、化合物１が高収率で得られると共に求核反応以外の反応が抑制された。化合物１のスペクトルデータを以下に示す。

[0026]

[表1]



	i-PrMgX[equiv]	$ZnCl_2$ (equiv)	TMSMMgCl (equiv)	LiCl (equiv)	収率(%)		
					求核付加体（化合物1）	還元体	アルドール付加体
比較例1	i-PrMgCl[1.1]	-	-	-	31	11	6
比較例2	i-PrMgBr[1.1]	-	-	-	29	24	12
比較例3	i-PrMgBr[1.1]	-	-	1.1	42	16	17
比較例4	i-PrMgCl[1.1]	0.1	-	-	85	0	7
比較例5	i-PrMgBr[1.1]	0.1	-	-	48	9	19
実施例1	i-PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	-	80	8	6
実施例2	i-PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	1.1	96	0	2
実施例3	i-PrMgCl[1.1]	0.1	0.2	1.1	99	1	0
実施例4 ※1	i-PrMgI[1.1]	0.1	0.2	1.1	>99	0	0
実施例4-1 ※2	i-PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	1.1	94	0	1

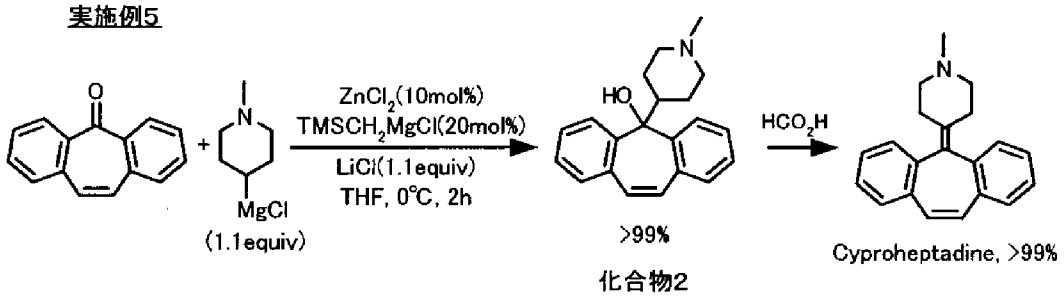
※1 溶媒は、実施例4ではEt_2Oを使用し、その他はTHFを使用した。
※2 実施例4－1では、TMSMMgClの代わりにTMSMLiを使用した。

[0027] 化合物１：^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 2.02 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17.2, 17.4, 26.7, 38.6, 77.8, 125.2, 126.4, 127.8, 147.8. HRMS(FAB+) calcd for $C_{11}H_{15}$ $[M-OH]^+$ 147.1174, found 147.1170.

[0028] ［実施例５］

ここでは、シプロヘプタジン（セロトニン受容体拮抗体であり抗ヒスタミン作用を有する）の合成中間体を製造した。すなわち、上述した一般的手法に準じて、下記式に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、シプロヘプタジンの合成中間体である第３級アルコール（化合物２）をほぼ定量的に得た。化合物２のスペクトルデータを以下に示す。なお、化合物２は、ギ酸処理（Tetrahedron Lett., 1988, vol.29, p5701）によりシクロヘプタジンに誘導することもできた。

[0029] [化2]



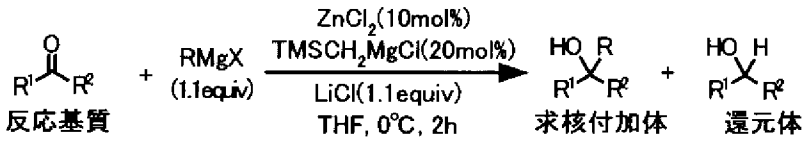
[0030] 化合物２：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76-1.06 (m, 10H), 2.38 (s, 1H), 2.52 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.3, 26.5, 26.8, 38.3, 79.2, 124.8, 126.2, 128.3, 129.4, 131.4, 132.3, 142.2. HRMS(FAB+) calcd for $C_{21}H_{21}$ $[M-OH]^+$ 273.1643, found 273.1642.

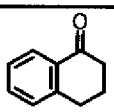
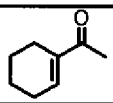
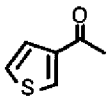
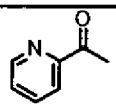
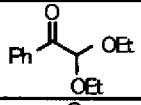
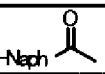
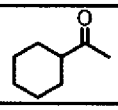
[0031] ［実施例６～３１，比較例６～３１］

ここでは、多種多様の反応基質（ケトン、エステル、ケトエステル）を用い、それに対応する第３級アルコールの収率を検討した。すなわち、実施例６～３１，比較例６～３１では、反応基質の種類を変え、上述した一般的手法に準じて表２及び表３に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、各種の第３級アルコールを得た。その結果を表２及び表３に示す。実施例６～３１は、ＺｎＣｌ$_2$、ＴＭＳＣＨ$_2$ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌが存在する系でグリニャール反応を行なった例であり、比較例６～３１は、ＺｎＣｌ$_2$、ＴＭＳＣＨ$_2$ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌが存在しない系でグリニャール反応を行なった例である。表２から明らかなように、還元体が生成する比較例に対応する実施例では、還元体の生成が抑制され、目的とする第３級アルコールの収率が向上した。また、還元体の生成がゼロの比較例に対応する実施例では、還元体の生成はゼロのまま、目的とする第３級アルコールの収率が向上した。実施例２２－１，２２－２はアリール基を有するグリニャール反応剤を使用した例であるが、いずれも目的とする第３級アルコールが高収率で得られた。なお、各実施例で得られた第３級アルコールは、^{1}ＨＮＭＲ、^{13}ＣＮＭＲ、ＨＲＭＳ

などのスペクトルデータにより構造を決定した。

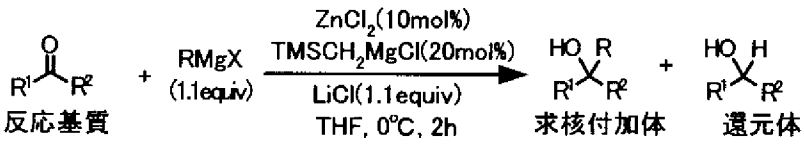
[0032] [表2]

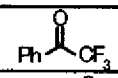
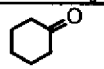
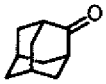
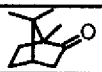
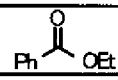
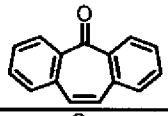
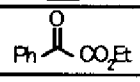


反応基質	RMgX	求核付加体の収率(%)(カッコ内は還元体の収率(%))			
		With $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl		Without $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl	
	*i*-PrMgBr	実施例6	85(5)	比較例6	16(36)
	EtMgBr	実施例7	96(0)	比較例7	56(13)
	MeMgI	実施例8	90(0)	比較例8	42(0)
	*i*-PrMgBr	実施例9	82(13)	比較例9	41(30)
	EtMgBr	実施例10	74(0)	比較例10	73(0)
	*i*-PrMgBr	実施例11	83(0)	比較例11	30(2)
	EtMgBr	実施例12	>99(0)	比較例12	75(0)
	MeMgI	実施例12-1	91(0)	比較例12-1	48(0)
	*i*-PrMgBr	実施例13	92(0)	比較例13	76(0)
	*i*-PrMgBr	実施例14	72(25)	比較例14	30(65)
	EtMgBr	実施例15	84(7)	比較例15	72(21)
	EtMgBr	実施例16	91(9)	比較例16	20(78)
	$(CH_2)_2MgBr$	実施例17	64(32)	比較例17	11(89)
	*i*-PrMgBr	実施例18	81(0)	比較例18	51(0)
	*i*-PrMgBr	実施例19	95(4)	比較例19	25(50)
	*i*-PrMgBr	実施例20	94(0)	比較例20	36(17)
	*c*-PrMgBr	実施例21	73(0)	比較例21	60(0)
	MgBr	実施例22	87(0)	比較例22	87(0)
	4-FC_6H_4MgBr	実施例22-1	92(0)	比較例22-1	86(0)
	1-NaphMgBr	実施例22-2	82(0)	比較例22-2	49(0)
PhCHO	MeMgI	実施例22-3	>99(0)	比較例22-3	58(0)

[0033]

[表3]



反応基質	RMgX	求核付加体の収率(%)(カッコ内は還元体の収率(%))			
		With $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl		Without $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl	
 ※1	*i*-PrMgCl	実施例23	89(11)	比較例23	23(73)
	*i*-PrMgBr	実施例24	51(-)	比較例24	27(-)
	EtMgBr	実施例25	80(16)	比較例25	18(80)
	allylMgBr	実施例26	>99(0)	比較例26	>99(0)
 ※2	*i*-PrMgCl	実施例27	76(19)	比較例27	50(40)
	*i*-PrMgBr	実施例28	94(6)	比較例28	11(89)
	EtMgBr	実施例29	91(9)	比較例29	45(49)
	c-HexMgCl	実施例30	89(0)	比較例30	39(61)
	EtMgBr	実施例31	71	比較例31	45

※1 実施例23, 比較例23では0.3当量の$ZnCl_2$, 0.6当量のTMSMMgCl, 1.1当量のLiCl, 1.7当量の*i*-PrMgBrを用いた。
※2 実施例27, 比較例27では、2.5当量の*i*-PrMgBrを用いた。

[0034] [実施例３２～３６、比較例３２～３６]

ここでは、反応基質として種々のアルデヒド、アルジミン及びアミドを用い、それに対応する求核付加体の収率を検討した。すなわち、実施例３２～３６では、上述した一般的手法に準じて表４に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、各種の求核付加体を得た。その結果を表４に示す。実施例３２～３６は、ＺｎＣｌ$_2$、ＴＭＳＣＨ$_2$ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌが存在する系でグリニャール反応を行なった例であり、比較例３２～３５は、ＺｎＣｌ$_2$、ＴＭＳＣＨ$_2$ＭｇＣｌ及びＬｉＣｌが存在しない系でグリニャール反応を行なった例である。

[0035] 表４から明らかなように、反応基質としてアルデヒドを用いた場合、還元体（第１級アルコール）が生成する比較例３２に対応する実施例３２では、

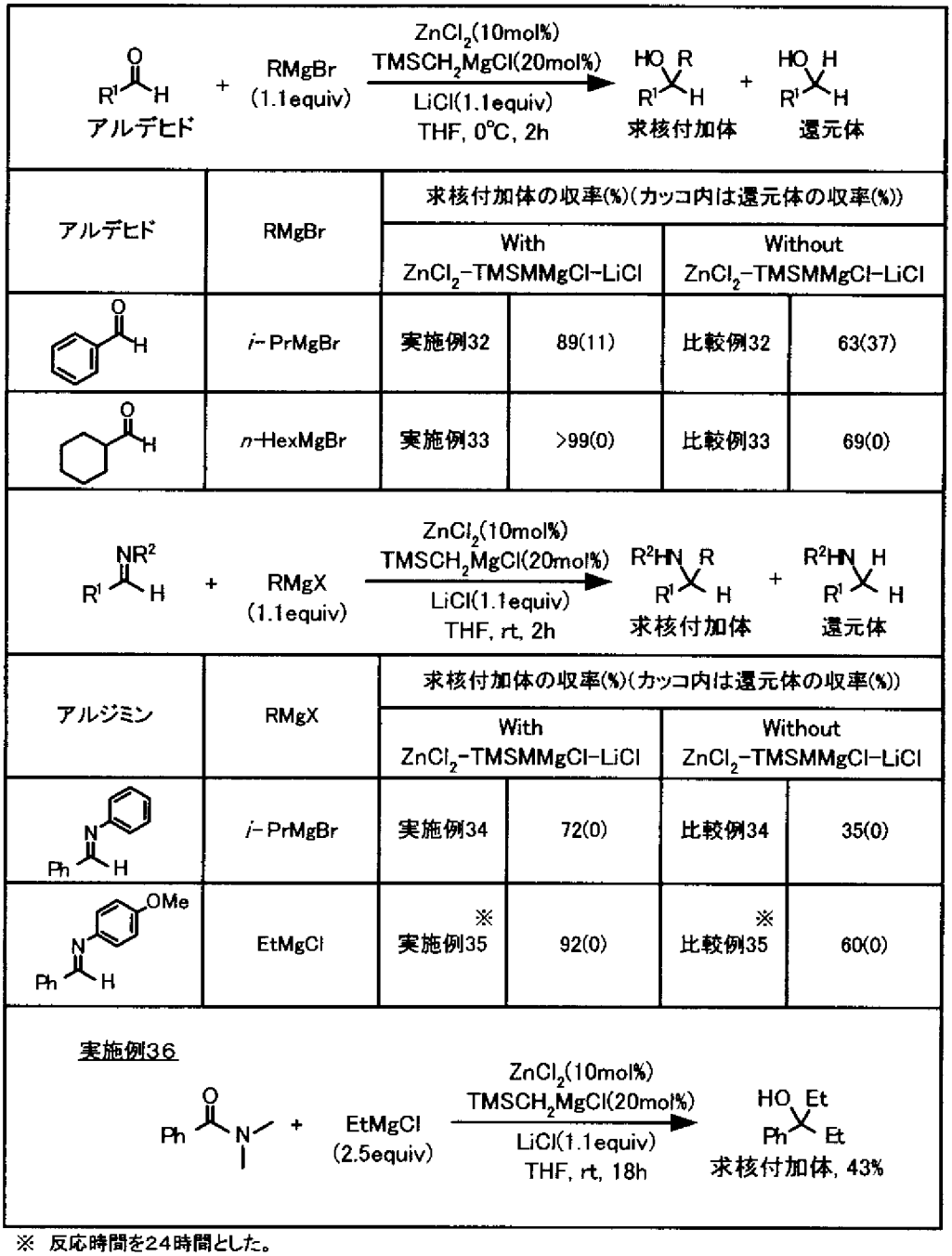
還元体（第１級アルコール）の生成が抑制され、目的とする第２級アルコールの収率が向上した。また、還元体（第１級アルコール）の生成がゼロで第２級アルコールが収率６９％で得られた比較例３３に対応する実施例３３では、還元体（第１級アルコール）の生成はゼロのままで第２級アルコールの収率が大幅に向上した。

[0036] 反応基質としてアルジミンを用いた場合、実施例３４，３５では、比較例３４，３５に比べて目的とする第２級アミンの収率が向上した。

[0037] 反応基質としてアミドを用いた実施例３６では、実施例２７のエステル基質と同様、ケトンを経由する２段階アルキル化により第３級アルコールが得られた。

[0038]

[表4]



アルデヒド	RMgBr	求核付加体の収率(%)(カッコ内は還元体の収率(%))			
		With $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl		Without $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl	
	i-PrMgBr	実施例32	89(11)	比較例32	63(37)
	n-HexMgBr	実施例33	>99(0)	比較例33	69(0)

アルジミン	RMgX	求核付加体の収率(%)(カッコ内は還元体の収率(%))			
		With $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl		Without $ZnCl_2$-TMSMMgCl-LiCl	
	i-PrMgBr	実施例34	72(0)	比較例34	35(0)
	EtMgCl	実施例35※	92(0)	比較例35※	60(0)

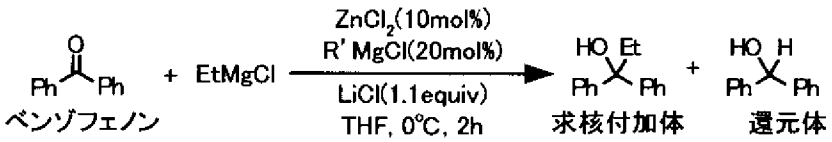
※ 反応時間を24時間とした。

[0039] [実施例３７～４０]

ここでは、種々のダミー基R’を持つマグネシウム化合物（R’ＭｇＣｌ）について検討した。すなわち、実施例３７～４０では、反応基質としてベンゾフェノン、グリニャール反応剤としてＥｔＭｇＣｌを用い、表５に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、第３級アルコールを得た。その

結果を表５に示す。なお、表５には、参考までに比較例１７の結果も示した。表５から明らかなように、ダミー基Ｒ’として、Ｓｉ上の置換基がメチル基（アルキル基）、イソプロポキシ基（アルコキシ基）、フェニル基（アリール基）のいずれのものを用いた場合でも、還元体の生成が抑制され、第３級アルコールの収率が向上した。

[0040] [表5]



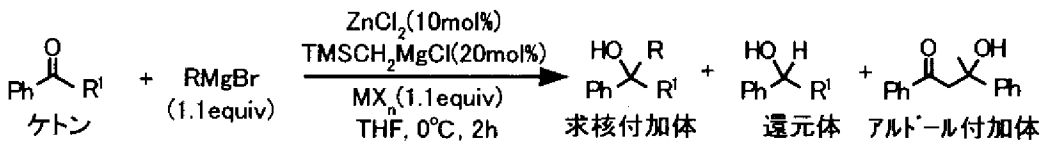
	R' MgCl	収率(%)	
		求核付加体	還元体
比較例17	($ZnCl_2$,R' MgCl,LiCl不存在)	20%	78%
実施例37	TMSMMgCl	88%	4%
実施例38	$Me_2PhSiCH_2MgCl$	93%	7%
実施例39	(*i*-PrO)Me_2SiCH_2MgCl	90%	6%
実施例40	$(Me_3Si)_2CHMgCl$	76%	11%

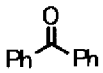
[0041] [実施例４１～４５]

ここでは、種々のハロゲン化金属について検討した。すなわち、実施例４１～４３では、反応基質としてアセトフェノン、グリニャール反応剤としてｉ－ＰｒＭｇＢｒを用い、表６に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、第３級アルコールを得た。参考までに、実施例１，２の結果も表６に示した。一方、実施例４４，４５では、反応基質としてベンゾフェノン、グリニャール反応剤としてＥｔＭｇＢｒを用い、表６に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、第３級アルコールを得た。参考までに、実施例１７の結果も表６に示した。これらの結果から明らかなように、ハロゲン化金属として、ＬｉＣｌ以外にＮａＣｌやＬｉＢｒを用いた場合でも、還元体の生成が抑制され、第３級アルコールの収率が向上した。

[0042]

[表6]



	ケトン	RMgBr	MX_n	収率(%)		
				求核付加体	還元体	アルドール付加体
実施例1		*i*-PrMgBr	なし	80%	8%	6%
実施例2			LiCl	96%	0%	2%
実施例41			NaCl	87%	0%	8%
実施例42			$MgCl_2$	64%	0%	24%
実施例43			LiBr	84%	0%	2%
実施例44		EtMgBr	なし	60%	31%	—
実施例17			LiCl	91%	9%	—
実施例45			LiBr	86%	14%	—

[0043] 本出願は、２００９年３月４日に出願された日本国特許出願第２００９－０５１０１３号を優先権主張の基礎としており、引用によりその内容の全てが本明細書に含まれる。

産業上の利用可能性

[0044] 本発明は、主に薬品化学産業に利用可能であり、例えば医薬品や農薬、化粧品の中間体のほかフォトレジストの原料などとして利用される種々のアルコールやアミンを製造する際に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、

前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニャール反応剤との求核付加反応を、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（nは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行う、求核付加体の製造方法。

[請求項2] ZnX^1_2を前記反応基質に対して１～２０ｍｏｌ%使用し、（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$をZnX^1_2に対して０．５～２倍モル使用する、請求項１に記載の求核付加体の製造方法。

[請求項3] 前記求核付加反応を、更にMX^3（ＭはＬｉ、Ｎａ又はＫであり、X^3は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行う、請求項１又は２に記載の求核付加体の製造方法。

[請求項4] MX^3を前記グリニャール反応剤に対して０．９～１．１倍モル使用する、請求項３に記載の求核付加体の製造方法。

[請求項5] 炭化水素基を有するグリニャール試薬と、ZnX^1_2（X^1は塩素、臭素又はヨウ素である）と、（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$（nは１又は２であり、３つのＲは同じであっても異なっていてもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、X^2は塩素、臭素又はヨウ素である）とを含む、求核付加反応剤。

[請求項6] ZnX^1_2を前記グリニャール反応剤に対して１～２０ｍｏｌ%含み、（$R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は（$R_3Si)_nCH_{3-n}Li$をZnX^1に対して０．５～２倍モル含む、請求項５に記載の求核付加反応剤。

[請求項7] 更にMX^3（ＭはＬｉ、Ｎａ又はＫであり、X^3は塩素、臭素又はヨウ素である）を含む、請求項５又は６に記載の求核付加反応剤。

[請求項8] ＭＸ^{3}を前記グリニャール反応剤に対して０．９～１．１倍モル含む、請求項７に記載の求核付加反応剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/051493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
C07B49/00, C07C29/40, C07C31/135, C07C33/14, C07C33/18, C07C33/20, C07C33/24, C07C33/28, C07C33/46, C07C35/08, C07C35/23, C07C35/30, C07C35/37, C07C41/30, C07C43/178, C07C67/31, C07C69/732, C07C209/66, C07C211/45, C07C213/02,

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/134890 A1 (VALORISATION-RECHERCHE, SOCIETE EN COMMANDITE), 13 November 2008 (13.11.2008), claims & EP 2155759 A1	1-8
A	Dirk BROHM et al., Journal of the American Chemical Society, 2002, vol.124, pp.13171-13178	1-8
A	Alexandre COTE et al., Journal of the American Chemical Society, 2008, vol.130, pp.2771-2773	1-8

☐ 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	Date of mailing of the international search report
23 April, 2010 (23.04.10)	11 May, 2010 (11.05.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/051493

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07B49/00(2006.01)i, *C07C29/40*(2006.01)i, *C07C31/135*(2006.01)i, *C07C33/14*(2006.01)i, *C07C33/18*(2006.01)i, *C07C33/20*(2006.01)i, *C07C33/24*(2006.01)i, *C07C33/28*(2006.01)i, *C07C33/46*(2006.01)i, *C07C35/08*(2006.01)i, *C07C35/23*(2006.01)i, *C07C35/30*(2006.01)i, *C07C35/37*(2006.01)i, *C07C41/30*(2006.01)i, *C07C43/178*(2006.01)i, *C07C67/31*(2006.01)i, *C07C69/732*(2006.01)i, *C07C209/66*(2006.01)i, *C07C211/45*(2006.01)i, *C07C213/02*(2006.01)i, *C07C217/84*(2006.01)i, *C07D211/70*(2006.01)i, *C07D213/30*(2006.01)i, *C07D333/16*(2006.01)i, *C07F3/02*(2006.01)i, *C07B61/00*(2006.01)n

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C217/84, C07D211/70, C07D213/30, C07D333/16, C07F3/02, C07B61/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５１４９３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

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.　C07B49/00, C07C29/40, C07C31/135, C07C33/14, C07C33/18, C07C33/20, C07C33/24, C07C33/28, C07C33/46, C07C35/08, C07C35/23, C07C35/30, C07C35/37, C07C41/30, C07C43/178, C07C67/31, C07C69/732, C07C209/66, C07C211/45, C07C213/02, C07C217/84, C07D211/70, C07D213/30, C07D333/16, C07F3/02, 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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０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）

CASREACT(STN)

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
X	WO 2008/134890 A1 (VALORISATION-RECHERCHE, SOCIETE EN COMMANDITE) 2008.11.13, 請求の範囲 & EP 2155759 A1	1-8
A	Dirk BROHM et al., Journal of the American Chemical Society, 2002, vol.124, pp.13171-13178	1-8
A	Alexandre COTE et al., Journal of the American Chemical Society, 2008, vol.130, pp.2771-2773	1-8

☐　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 ２３．０４．２０１０	国際調査報告の発送日 １１．０５．２０１０
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｈ　３３４５ 神野　将志 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

発明の属する分野の分類
C07B49/00(2006.01)i, C07C29/40(2006.01)i, C07C31/135(2006.01)i, C07C33/14(2006.01)i, C07C33/18(2006.01)i, C07C33/20(2006.01)i, C07C33/24(2006.01)i, C07C33/28(2006.01)i, C07C33/46(2006.01)i, C07C35/08(2006.01)i, C07C35/23(2006.01)i, C07C35/30(2006.01)i, C07C35/37(2006.01)i, C07C41/30(2006.01)i, C07C43/178(2006.01)i, C07C67/31(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07C209/66(2006.01)i, C07C211/45(2006.01)i, C07C213/02(2006.01)i, C07C217/84(2006.01)i, C07D211/70(2006.01)i, C07D213/30(2006.01)i, C07D333/16(2006.01)i, C07F3/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n