

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4973210号
(P4973210)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl.	F 1
C O 7 C 45/64 (2006. 01)	C O 7 C 45/64
C O 7 C 49/82 (2006. 01)	C O 7 C 49/82
C O 7 B 61/00 (2006. 01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2007-10929 (P2007-10929)	(73) 特許権者	000003034
(22) 出願日	平成19年1月22日 (2007. 1. 22)		東亜合成株式会社
(65) 公開番号	特開2008-143880 (P2008-143880A)		東京都港区西新橋1丁目14番1号
(43) 公開日	平成20年6月26日 (2008. 6. 26)	(72) 発明者	加藤 久豊
審査請求日	平成21年7月29日 (2009. 7. 29)		茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式
(31) 優先権主張番号	特願2006-307374 (P2006-307374)		会社内
(32) 優先日	平成18年11月14日 (2006. 11. 14)	審査官	福島 芳隆
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

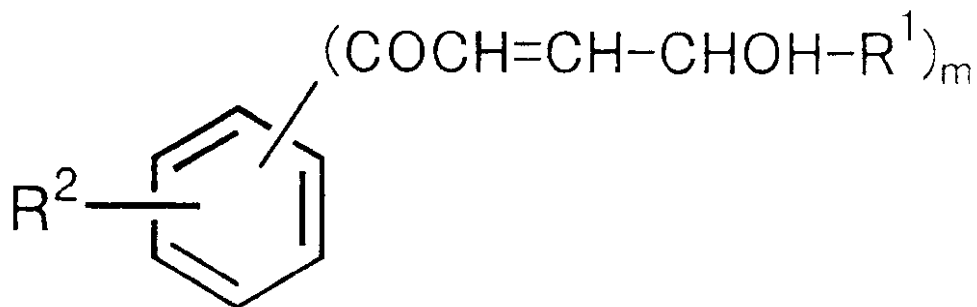
(54) 【発明の名称】 新規合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (2) で表される化合物を、まず過安息香酸または3-クロロ過安息香酸から選ばれたカルボン酸の過酸化物を用いてエポキシ化した後、有機アミン類の存在下で更に反応系中に含まれる該過酸化物由来のカルボン酸を反応させることを特徴とする下記式 (1) で表される化合物の製造方法。

【化 1】

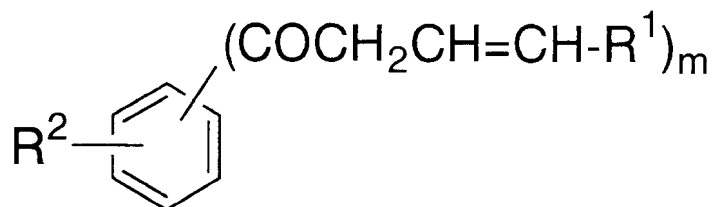


10

(1)

20

【化 2】



(2)

10

(式 (1) および (2) において、R¹は、水素原子、または炭素数 1 ～ 11 の炭化水素基であり、R²は、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、または炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基であり、m は 1 ～ 3 の整数である。)

【請求項 2】

前記カルボン酸の過酸化物が 3-クロロ過安息香酸であり、有機アミン類がトリエチルアミンである請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

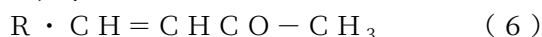
本発明は、γ 位に水酸基を有する α, β-不飽和ケトン合成方法に関するものである。 20

【背景技術】

【0002】

α, β-不飽和ケトン類の合成方法として、

アルデヒド類とアセト酢酸のアルカリ金属塩とを、触媒として脂肪族 2 級アミンの存在下、水と水難溶性有機溶媒との異種溶剤の混合溶媒中において反応して下記式 (6) で表される α, β-不飽和ケトン類の合成方法が知られている (例えば、特許文献 1 参照)。



(式 (6) において、R は、炭素数 1 ないし 9 の直鎖または分岐状のアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、フェニルチオ置換アルキル基、置換されたフェニルチオ置換アルキル基、フェニルスルホニル置換アルキル基、もしくは置換されたフェニルスルホニル置換アルキル基、を表す。) 30

上記の脂肪族 2 級アミンとして 3-アザビシクロ [3, 2, 2] ノナンなどを用いたものが知られている (例えば、特許文献 2 参照)。

相応の α, β-不飽和アルコールとアセト酢酸アルキルとのキャロル反応により α, β-不飽和ケトン類を合成する方法が知られている (例えば、特許文献 3 参照)。

【0003】

α, β-不飽和ケトン化合物の一つである 1-フェニル-4-ヒドロキシ-2-ブテン-1-オンは、特殊な酸化剤を使用する合成方法が報告されている (非特許文献 1)。しかし、この化合物を入手容易な化合物を原料として、汎用のカルボン酸の過酸化物を用いる製造方法は知られていない。 40

【0004】

【特許文献 1】特開昭 57-4930 号公報

【特許文献 2】特開平 3-161456 号公報

【特許文献 3】特開 2000-159721 号公報

【非特許文献 1】R.Badri, H.Shalbaf, M.A.Heidary, Synthetic Communications, 31(22), 3473-3479(2001).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

本発明は、 γ 位に水酸基を有する α , β -不飽和ケトンの合成方法を提供するものである。

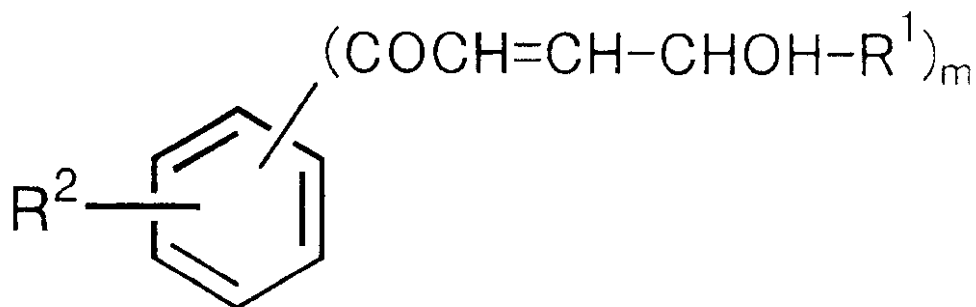
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は、下記式(1)で表わされる γ 位に水酸基を有する α , β -不飽和ケトンの合成方法を提供するため鋭意研究した結果、下記式(2)で表される化合物を、まず過安息香酸または3-クロロ過安息香酸から選ばれたカルボン酸の過酸化物を用いてエポキシ化した後、塩基性物質として有機アミン類の存在下で更に反応系中に含まれる該過酸化物由来のカルボン酸を反応させることにより合成できることを見出し、本発明を完成させたのである。

【0007】

【化1】



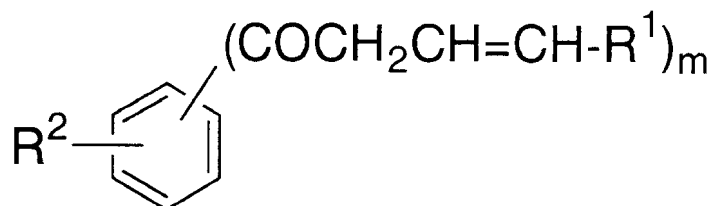
(1)

【0008】

(式(1)において、 R^1 は、水素原子、または炭素数1～11の炭化水素基であり、 R^2 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、または炭素数1～6のアルコキシ基であり、 m は1～3の整数である。)

【0009】

【化2】



(2)

【0010】

(式(2)において、 R^1 は、水素原子または炭素数1～11の炭化水素基であり、 R^2 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、または炭素数1～6のアルコキシ基であり、 m は1～3の整数である。)

【発明の効果】

【0011】

本発明の製造方法を用いることにより、 α , β -不飽和ケトンの γ 位に水酸基を容易に導入することができる。このことから γ 位に水酸基がある α , β -不飽和ケトンをも有する化合物が容易に合成することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

10

20

30

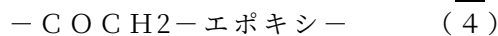
40

50

本発明の下記式（3）で表される γ 位に水酸基を有する α ， β －不飽和ケトンの製造方法を詳細に説明する。

本発明の製造方法は、下記式（4）で表されるエポキシ基を有する化合物に過酸化物由来のカルボン酸と塩基性物質とを作用させさせることにより容易に合成することができる。

この式（4）で表される化合物において、不斉エポキシ基を有するものであれば水酸基の結合位置に不斉を導入することができる。即ち、不斉エポキシ基を有する化合物に対して本発明の製造方法を適用することにより、水酸基の結合位置に不斉を導入することができる。



10

【0013】

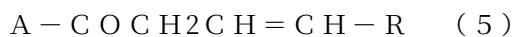
本発明の製造方法において、式（4）で表されるもののカルボニル基の隣にはアリール基を有するものが合成収率の面から必要である。

当該アリール基としては、アルキル基やアルコキシ基などの置換基を有していても良い。

【0014】

本発明において、上記式（4）で表されるエポキシ基を有する化合物は、下記式（5）で表される化合物にカルボン酸の過酸化物などを用いてエポキシ化することにより合成する。

20



（式（5）において、Aは、置換基を有していても良いアリール基であり、Rは水素原子または置換基を有していても良いアルキル基である。）

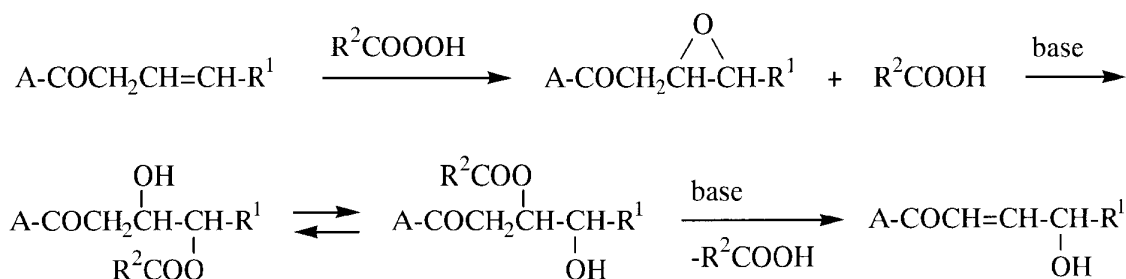
【0015】

本発明の製造方法の一例としては、式（5）で表わされる化合物中の二重結合を、カルボン酸の過酸化物との反応によりエポキシ化する（エポキシ化合物）。カルボン酸の過酸化物はカルボン酸に還元される。この混合物に、塩基性物質の存在下で該エポキシ化合物とカルボン酸との間で付加反応が進行し、エステル化合物が生成する。該エステル化合物は、塩基性物質の存在下で平衡混合物となった後、カルボン酸が脱離することにより、一般式（3）で表わされるものに変換することができる。下記にこのスキームを示す。

30

【0016】

【化3】



40

【0017】

本発明の製造方法は、はじめのエポキシ化反応とそれ以降の反応を連続的に実施する。また、一旦、エポキシ化合物を抽出後、それ以降の反応を実施することもできる。

本発明では、式（5）で表される化合物は式（2）のものであり、式（3）で表される化合物は、式（1）のものである。

【0018】

本発明の製造方法において、カルボン酸の過酸化物は、過安息香酸または3-クロロ過安息香酸であり、好ましく3-クロロ過安息香酸である。

本発明の製造方法において、カルボン酸の過酸化物の量は式（5）で表わされる化合物

50

中の二重結合に対して、基本的には化学量論量であり、反応性等を勘案して、化学量論量の0.5～2.0倍、好ましくは、0.8～1.2倍を用いるのが好ましい。使用するカルボン酸の過酸化物の量が少なすぎると反応の進行が不十分となり、また、使用する量が多すぎる場合は、コストが増大するとともに副反応が進行しやすくなるので好ましくない。

【0019】

本発明の製造方法は、溶媒中で実施することが好ましく、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、アセトン、水、および、これらの混合溶媒を使用することができる。

本発明の製造方法において、カルボン酸の過酸化物と反応させる温度は、使用する過酸化物とその使用量により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ が例示でき、好ましくは $10^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応温度が低すぎる場合は反応の進行が遅く、また、高すぎる場合は副反応が進行しやすくなるので好ましくない。

本発明の製造方法において、カルボン酸の過酸化物との反応時間は、条件により異なるが、通常数時間から、数十時間である。

【0020】

本発明の製造方法において、式(5)で表わされる化合物中の二重結合をエポキシ化した後、塩基性物質を作用させることにより、式(4)で表わされるエポキシ化合物に変換する。当該塩基性物質としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類であり、特に好ましくはトリエチルアミンである。

本発明の製造方法において、当該塩基性物質の量はカルボン酸の過酸化物に対して、0.1～3当量であり、好ましくは0.3～1.2当量である。当該塩基性物質の量が少なすぎると反応の進行が不十分となり、また、使用する量が多すぎる場合は、コストが増大するので好ましくない。

【0021】

本発明の製造方法において、塩基性物質との反応温度は、使用する物とその使用量により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。当該反応温度が低すぎる場合は反応の進行が遅く、また、高すぎる場合は副反応が進行しやすくなるので好ましくない。当該反応時間は条件により異なるが、通常数時間から、数十時間である。

【0022】

本発明の製造方法において、反応終了後、一般式(1)で表わされる化合物は、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、晶析方法などの従来公知の方法により分離・精製することができる。

【0023】

<実施例>

次に実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の製造方法はこれらに限定されるものではない。

【0024】

<合成例1>

○1-フェニル-3-ブテン-1-オンの合成

2.0 Mアリルマグネシウムクロリド/テトラヒドロフラン溶液 (400 ml) に氷冷下でベンジルアルデヒド (380 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (450 ml) を滴下した。同温で15分間攪拌した後、3 N塩酸 (300 ml) を加えて反応を停止した。酢酸エチル (300 ml) を加えて分配し、有機層を回収した。有機層を飽和食塩水 (300 ml) で洗浄した後、減圧下で溶媒を留去した。

つぎに、得られた残渣をアセトン (1500 ml) に溶解し、冷却した。Jones試薬 (予め、無水クロム酸75.0gを47%硫酸225mlに溶解し、蒸留水を加えて全量を300mlとした溶液) を

反応液の温度が $-5\sim 20^{\circ}\text{C}$ の範囲となるように約20分間で加えた。10分間攪拌後、イソプロピルアルコール (50 ml) を加えた。10分間攪拌後、不溶物を濾別し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル (400 ml) で抽出し、蒸留水 (300 ml) および飽和食塩水 (150 ml $\times 2$) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、1-フェニル-3-ブテン-1-オンを得た。

また、1-フェニル-3-ブテン-1-オンは、Adam Shih-Yuan Lee, Li-Shin Lin, Tetrahedron Lett., 41, 8803-8806(2000)に記載の合成法を用いて合成を行うこともできる。

【実施例1】

【0025】

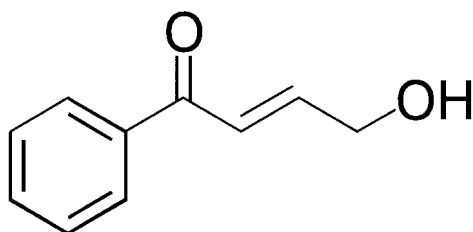
○1-フェニル-4-ヒドロキシ-2-ブテン-1-オン(化合物1)の合成(その1)

1-フェニル-3-ブテン-1-オン (317 mmol) のジクロロメタン (1000 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (377 mmol) を加えた。18時間加熱還流後、放冷し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (500 ml) を加えて反応を停止した。有機層を分取し、水層をクロロホルム (200 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

つぎに、得られた残渣をアセトン (600 ml) に溶解し、トリエチルアミン (187 mmol) を加えて、加熱還流した。3時間後、放冷し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルエステル (500 ml) および20%炭酸ナトリウム水溶液 (400 ml) を加えて分配した。有機層を回収し、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで淡黄色結晶性の化合物1 (下記式(6))を得た(24.2g, 収率47%)。

【0026】

【化4】



(6)

【0027】

○化合物1の理化学的性質

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 2.59(1H, br), 4.73(2H, s), 7.11-7.17(1H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.44-7.49(2H, m), 7.55-7.96(1H, m), 7.97(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

【0028】

○化合物1の合成(その2)

1-フェニル-3-ブテン-1-オン (260 mmol) のジクロロメタン (1300 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (70.0 g, 264 mmol) を加えた。室温で20時間攪拌後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 ml) を加えて15分間攪拌した。つぎに、トリエチルアミン (273 mmol) を加えて攪拌した。5時間後、有機層を分取し、水層をクロロホルム (150 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。つぎに、濃縮残渣を酢酸エチルエステル (300 ml) に溶解し、10%炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml $\times 2$) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、淡黄色結晶性の化合物1を得た(8.00g, 収率19%)。

【0029】

○化合物2の合成

2.0 Mアリルマグネシウムクロリド/テトラヒドロフラン溶液 (400 ml) に氷冷下でイソ

10

20

30

40

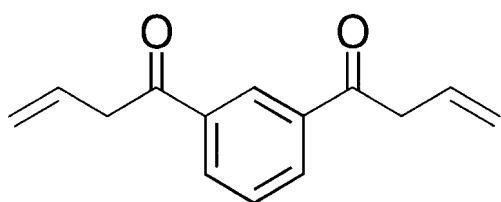
50

フタルアルデヒド (51.0 g, 380 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (450 ml) を滴下した。同温で15分間攪拌した後、3 N塩酸 (300 ml) を加えて反応を停止した。酢酸エチル (300 ml) を加えて分配し、有機層を回収した。有機層を飽和食塩水 (300 ml) で洗浄した後、減圧下で溶媒を留去した。

つぎに、得られた残渣をアセトン (1500 ml) に溶解し、冷却した。Jones試薬 (予め、無水クロム酸75.0gを47%硫酸225mlに溶解し、蒸留水を加えて全量を300mlとした溶液) を反応液の温度が-5~20℃の範囲となるように約20分間で加えた。10分間攪拌後、イソプロピルアルコール (50 ml) を加えた。10分間攪拌後、不溶物を濾別し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル (400 ml) で抽出し、蒸留水 (300 ml) および飽和食塩水 (150 ml ×2) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、淡黄色液状の化合物 2 (下記式 (7)) を得た(収量30.1g)。

【0030】

【化5】



(7)

【0031】

○化合物 2 の理化学的性質

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 3.81(4H,d,J=6.8Hz), 5.22-5.28(4H,m), 6.04-6.14(2H,m), 7.57-7.62(1H,m), 8.15-8.18(2H,m), 8.54(1H,s).

【実施例 2】

【0032】

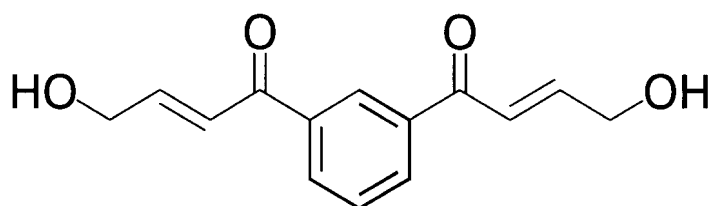
○化合物 3 の合成

化合物 2 (61.6 mmol) のジクロロメタン (500 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (124 mmol) を加えた。室温で20時間攪拌後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えて15分間攪拌した。有機層を分取し、水層をクロロホルム (150 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。

つぎに、濃縮残渣をアセトン (150 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.20 ml, 37.3 mmol) を加えて加熱還流した。3時間後、放冷し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで淡黄色液状の化合物 3 (下記式 (8)) を得た(1.80g, 収率12%)。

【0033】

【化6】



(8)

【0034】

○化合物 3 の理化学的性質

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 3.00-3.41(2H,br), 4.48(4H,q,J=4.0Hz), 7.13-7.28(4H,m), 7.53(1H,t,J=7.6Hz), 8.10(2H,dd,J=4.0 and 7.6Hz), 8.44(1H,s).

【実施例 3】

【0035】

○1-(4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブテン-1-オン(化合物4)の合成

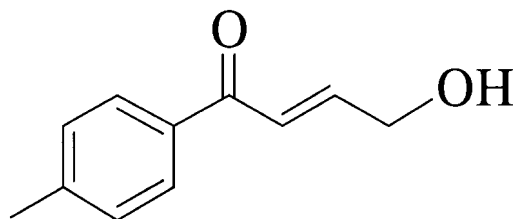
1-(4-メチルフェニル)-3-ブテン-1-オン (173 mmol) のジクロロメタン (600 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (222 mmol) を加えた。3時間加熱還流後、放冷した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (200 ml)、10%炭酸ナトリウム水溶液 (300 ml) で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

つぎに、得られた残渣をアセトン (200 ml) に溶解し、トリエチルアミン (87.6 mmol) と酢酸 (175 mmol) とをあらかじめアセトン (200 ml) に溶かした溶液を加えて、50℃で攪拌した。1時間後、放冷し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (200 ml)

および10%炭酸ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えて分配した。有機層を回収し、水層をクロロホルム (50 ml) で3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した後、トルエンから再結晶することで無色板状結晶の化合物4 (下記式(9))を得た(12.7g, 収率42%)。

【0036】

【化7】



(9)

【0037】

○化合物4の理化学的性質

融点61.7-62.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm :1.90 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.42 (3H, s), 4.74 (2H, m), 7.12 (1H, dt, $J=3.6$ and 15.6 Hz), 7.22 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.0$ Hz).

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明の製造方法を用いることにより、 α , β -不飽和ケトンの γ 位に水酸基を有する化合物を容易に提供することができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭57-004930 (JP, A)
特開平03-161456 (JP, A)
特開平03-161457 (JP, A)
特開平03-255046 (JP, A)
特開平03-275640 (JP, A)
特開平11-080036 (JP, A)
特開平11-193248 (JP, A)
特開2000-159721 (JP, A)
特開2008-143881 (JP, A)
特開2008-214276 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 45/64
C07C 49/82
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)