

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4825969号
(P4825969)

(45) 発行日 平成23年11月30日(2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日(2011.9.22)

(51) Int.Cl. F 1
C07C 29/36 (2006.01) C O 7 C 29/36
C07C 29/40 (2006.01) C O 7 C 29/40
C07C 31/125 (2006.01) C O 7 C 31/125
C07C 31/36 (2006.01) C O 7 C 31/36
C07C 33/03 (2006.01) C O 7 C 33/03

請求項の数 5 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-174781 (P2005-174781)
 (22) 出願日 平成17年6月15日(2005.6.15)
 (65) 公開番号 特開2006-347932 (P2006-347932A)
 (43) 公開日 平成18年12月28日(2006.12.28)
 審査請求日 平成20年4月14日(2008.4.14)

特許法第30条第1項適用 平成17年2月16日 国立大学法人徳島大学主催の「平成16年度 徳島大学総合科学部・自然システム学科 物質・環境コース卒業研究発表会」において文書をもって発表

特許法第30条第1項適用 2005年2月21日 国立大学法人徳島大学主催の「2004年度 徳島大学大学院人間・自然環境研究科(自然環境専攻 物質科学系)」において文書をもって発表

(73) 特許権者 304020292
 国立大学法人徳島大学
 徳島県徳島市新蔵町2丁目24番地
 (74) 代理人 100065215
 弁理士 三枝 英二
 (74) 代理人 100076510
 弁理士 掛樋 悠路
 (74) 代理人 100108084
 弁理士 中野 睦子
 (72) 発明者 三好 徳和
 徳島県徳島市南常三島町一丁目一番地 国立大学法人徳島大学総合科学部内
 (72) 発明者 和田 眞
 徳島県徳島市南常三島町一丁目一番地 国立大学法人徳島大学総合科学部内
 最終頁に続く

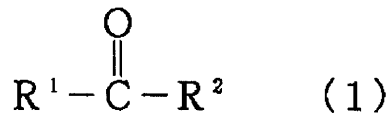
(54) 【発明の名称】 第3級アルコールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



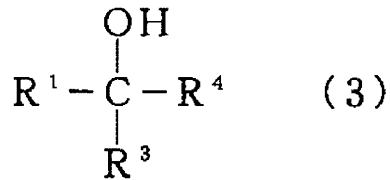
[式中、R¹は、電子吸引基を有することのあるアリール基、電子吸引基を有することのあるアリールアルキル基、電子吸引基を有することのあるアルキル基又は電子吸引基を有することのあるアルケニル基を示す。R²はアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基又は水酸基を示す。]

で表される化合物と一般式(2)

R³X (2)[式中、R³は第1級アルキル基を示す。Xはハロゲン原子を示す。]

で表されるハロゲン化アルキルとを、金属ストロンチウムの存在下に室温にて反応させて、一般式(3)

【化2】



【式中、R¹及びR³は前記に同じ。一般式(1)におけるR²がアルキル基を示す場合には、R⁴はR²を示し、また、一般式(1)におけるR²がアルコキシ基、アリールオキシ基又は水酸基を示す場合には、R⁴はR³を示すものとする。】

10

で表される第3級アルコールを得る、第3級アルコールの製造方法。

【請求項2】

一般式(1)において、R²が、アルコキシ基又はアリールオキシ基である請求項1に記載の方法。

【請求項3】

一般式(1)の化合物に対して、2~3当量の一般式(2)の化合物を使用する請求項2に記載の方法。

【請求項4】

一般式(1)の化合物に対して、2~3当量の金属ストロンチウムを使用する請求項2に記載の方法。

20

【請求項5】

反応をテトラヒドロフラン中で行う請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、第3級アルコールの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬合成、機能性材料合成等に幅広く用いられている代表的なアルキル化反応として、グリニャール(Grignard)反応が知られている。グリニャール反応では、マグネシウム等の金属とハロゲン化アルキルとから予めグリニャール試薬を調製しておき、該試薬をカルボニル化合物と反応させて、カルボニル基にアルキル基が導入される。

30

【0003】

しかしながら、グリニャール反応は、グリニャール試薬の調製が困難であり、該試薬が発火性を有していることから、工業的な製法として適していない。

【0004】

グリニャール反応の簡便法としてバルビエ(Barbier)型反応が知られている。この反応は、反応系内において金属、ハロゲン化アルキル及びカルボニル化合物を同時に混合し、反応系内でグリニャール試薬を形成させつつグリニャール反応を行って、カルボニル基にアルキル基を導入する技術である。

40

【0005】

しかしながら、このバルビエ型反応では、カルボニル化合物のうちでも特にエステルの反応性は極めて低い。このために、カルボニル化合物としてエステルを用いてアルコールを製造する方法にはバルビエ型反応が殆ど適用されておらず、僅かに非特許文献1及び2が報告されているに過ぎない。

【0006】

非特許文献1には、金属としてSmI₂(samarium diiodide)を使用し、ハロゲン化アルキル及びエステルからバルビエ型反応により第3級アルコールを製造する方法が開示されている。

【0007】

50

しかしながら、非特許文献1に記載の方法は、 SmI_2 と共に NiI_2 等の反応触媒を反応系内に存在させることを必須としている。該反応で用いられる NiI_2 等の反応触媒は、反応終了後に反応混合物から分離する必要がある等、反応操作が煩雑となり、工業的には極めて不利である。更に、 SmI_2 及び NiI_2 等の反応触媒は、比較的高価な化合物であり、また、 SmI_2 はテトラヒドロフラン等の溶剤に対する溶解性が乏しいため、0.1モル/リットル程度の低濃度でしか用いることができないが、 SmI_2 を低濃度で使用する場合には逆に大量の溶剤が必要になるので、大量合成には適していない。

【0008】

また、非特許文献2では金属としてAl (aluminium)を使用し、ハロゲン化アリル及びエステルからバルビエ型反応により第3級アルコールを製造する方法が開示されている。

10

【0009】

しかしながら、非特許文献2に記載の方法は、Alと共に PbBr_2 等の反応触媒を反応系内に存在させることを必須としている。該反応で用いられる PbBr_2 等の反応触媒は、排水基準が厳しく、反応終了後に反応混合物から分離する必要がある等、反応操作が煩雑となり、工業的には極めて不利である。また、この方法は、ハロゲン化アルキルには適用できない問題点がある。

【非特許文献1】Henri B. Kagan et. al., SYNLETT, 633頁, July号1996巻

【非特許文献2】Hideo Tanaka et. al., Inorganica Chimica Acta, 296巻, 204-207頁, 1999年

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、ハロゲン化アルキル及びエステルからバルビエ型反応により第3級アルコールを工業的に有利に製造する方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記課題を解決するために、金属ストロンチウムを用いたバルビエ型反応について種々の研究を行って来た。その研究過程において、金属ストロンチウム、安息香酸エチルエステル及びヨウ化tert-ブチルを、テトラヒドロフラン中、-20で反応させることにより、安息香酸エチルエステルのパラ位にtert-ブチル基を選択的に導入でき、tert-ブチル安息香酸エチルエステルを製造できることを見出した。

30

【0012】

前記反応では、第3級アルコールを製造することができなかったが、本発明者らは、使用するヨウ化アルキルの種類、反応温度等の反応条件を変更して更に上記研究を重ねるうちに、特定の反応条件下にバルビエ型反応を行えば、安息香酸エチルエステルのパラ位に第1級ヨウ化アルキル基が導入されずに、安息香酸エチルエステルのエステル部分に選択的にアルキル基を2個導入でき、その結果、第3級アルコールを製造できることを見出した。

【0013】

また、本発明者らは、安息香酸エチルエステルの代わりに、プロピオフェノン等のケトン及び3-フェニルプロピオン酸等のカルボン酸を用いた場合にも、上記と同様に第3級アルコールを製造できることを見出した。

40

【0014】

本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

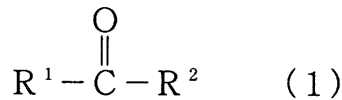
【0015】

本発明は、下記1~7に示す第3級アルコールの製造方法を提供する。

1. 一般式(1)

【0016】

【化 1】



[式中、 R^1 は有機基を示す。 R^2 はアルキル基、アルコキシ基、アリアルオキシ基又は水酸基を示す。]

で表される化合物と一般式 (2)

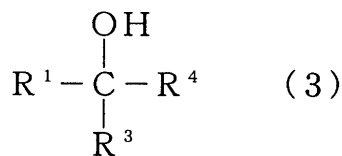


[式中、 R^3 は第 1 級アルキル基を示す。 X はハロゲン原子を示す。]

で表されるハロゲン化アルキルとを、金属ストロンチウムの存在下に反応させて、一般式 (3)

【 0 0 1 7 】

【化 2】



[式中、 R^1 及び R^3 は前記に同じ。一般式 (1) における R^2 がアルキル基を示す場合には、 R^4 は R^2 を示し、また、一般式 (1) における R^2 がアルコキシ基、アリアルオキシ基又は水酸基を示す場合には、 R^4 は R^3 を示すものとする。]

で表される第 3 級アルコールを得る、

第 3 級アルコールの製造方法。

2 . 一般式 (1) において、 R^1 で示される有機基が、置換基を有することのあるアリアル基、置換基を有することのあるアリアルアルキル基、置換基を有することのあるアルキル基又は置換基を有することのあるアルケニル基である上記 1 に記載の方法。

3 . 一般式 (1) において、 R^2 が、アルコキシ基又はアリアルオキシ基である上記 1 に記載の方法。

4 . 一般式 (1) の化合物に対して、2 ~ 3 当量程度の一般式 (2) の化合物を使用する上記 3 に記載の方法。

5 . 一般式 (1) の化合物に対して、2 ~ 3 当量程度の金属ストロンチウムを使用する上記 3 に記載の方法。

6 . 反応をテトラヒドロフラン中で行う上記 1 に記載の方法。

7 . 反応を室温付近で行う上記 1 に記載の方法。

【 0 0 1 8 】

一般式 (1) において、 R^1 で示される有機基としては、例えば、置換基を有することのあるアリアル基、置換基を有することのあるアリアルアルキル基、置換基を有することのあるアルキル基、置換基を有することのあるアルケニル基等が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

置換基を有することのあるアリアル基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、置換基を有するフェニル基、置換基を有するナフチル基等が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

フェニル環上又はナフチル環上の置換基は、電子吸引基であるのが好ましい。電子吸引基としては、例えば、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子等)、カルボニル基、ニトロ基、スルホニル基、ニトリル基等が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

また、フェニル環上又はナフチル環上に置換する置換基の置換位置によっては、置換基は電子供与基であってもよい。電子供与基としては、例えば、アルキル基、アミノ基、ア

10

20

30

40

50

ルキルアミノ基（メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等）、アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）等が挙げられる。

【0022】

フェニル環上又はナフチル環上に置換する置換基の数は、1～5個、好ましくは1～3個である。

【0023】

置換基を有することのあるアリールアルキル基としては、フェニルアルキル基、ナフチルアルキル基、置換基を有するフェニルアルキル基、置換基を有するナフチルアルキル基等が挙げられる。フェニル環上又はナフチル環上の置換基は、上述したフェニル基及びナフチル基の置換基と同じでよい。

10

【0024】

アリールアルキル基を構成するアルキル基としては、 C_{1-8} の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

【0025】

フェニルアルキル基の具体例としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基等を例示できる。ナフチルアルキル基の具体例としては、ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基、3-ナフチルプロピル基等を例示できる。

【0026】

置換基を有することのあるアルキル基としては、 C_{1-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する C_{1-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基等が挙げられる。アルキル基上の置換基は、上述したフェニル基及びナフチル基の置換基と同じでよい。

20

【0027】

C_{1-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基の具体例としては、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、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基、*n*-ノナデシル基等を例示できる。

30

【0028】

置換基を有することのあるアルケニル基としては、 C_{2-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する C_{2-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基等が挙げられる。アルケニル基上の置換基は、上述したフェニル基及びナフチル基の置換基と同じでよい。

【0029】

C_{2-30} の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基の具体例としては、ビニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチルアリル基、2-ペンテニル基、2-ヘキセニル基等を例示できる。アルケニル基中の二重結合の数は、1～3個程度である。

【0030】

一般式(1)において、 R^2 で示されるアルキル基としては、例えば、 C_{1-8} の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を挙げることができ、その具体例としては、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、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等を例示できる。

40

【0031】

一般式(1)において、 R^2 で示されるアルコキシ基としては、例えば、 C_{1-8} の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基を挙げることができ、その具体例としては、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、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキ

50

シ基、*n*-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基等を例示できる。

【0032】

一般式(1)において、 R^2 で示されるアリアルオキシ基としては、例えば、例えば、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、置換基を有するフェニルオキシ基、置換基を有するナフチルオキシ基等が挙げられる。フェニル環上又はナフチル環上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子等)、カルボニル基、ニトロ基、スルホニル基、ニトリル基、アルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基(メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等)、アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基等)等が挙げられる。フェニル環上又はナフチル環上に置換する置換基の数は、1~5個、好ましくは1~3個である。

10

【0033】

一般式(2)において、 R^3 で示される第1級アルキル基としては、例えば、 C_{1-20} 、より好ましくは C_{1-8} の直鎖又は分枝鎖状の第1級アルキル基を挙げることができ、その具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等を例示できる。

【0034】

一般式(2)において、*X*で示されるハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、臭素原子、沃素原子等が挙げられる。

【0035】

本発明の方法において、一般式(1)の化合物に対する一般式(2)の化合物及び金属ストロンチウムの使用量は、一般式(1)の化合物の種類により異なる。

20

【0036】

例えば、 R^2 がアルキルオキシ基又はアリアルオキシ基を示す一般式(1)の化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物は、一般式(1)の化合物に対して、通常1.8~4当量程度、好ましくは2~3当量程度、より好ましくは2.5当量前後の割合で使用される。また、金属ストロンチウムは、一般式(1)の化合物に対して、通常1.8~4当量程度、好ましくは2~3当量程度、より好ましくは2.5当量前後の割合で使用される。

【0037】

R^2 がアルキル基を示す一般式(1)の化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物は、一般式(1)の化合物に対して、通常1~3当量程度、好ましくは1~1.5当量程度、より好ましくは1~1.2当量程度の割合で使用される。また、金属ストロンチウムは、一般式(1)の化合物に対して、通常1~3当量程度、好ましくは1~1.5当量程度、より好ましくは1~1.2当量程度の割合で使用される。

30

【0038】

R^2 が水酸基を示す一般式(1)の化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物は、一般式(1)の化合物に対して、通常2~5当量程度、好ましくは2~3.5当量程度、より好ましくは2~2.5当量程度の割合で使用される。また、金属ストロンチウムは、一般式(1)の化合物に対して、通常2~5当量程度、好ましくは2~3.5当量程度、より好ましくは2~2.5当量程度の割合で使用される。

40

【0039】

本発明の反応は、適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、本発明の反応に不活性であり、反応に悪影響を及ぼさない限り公知の溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1,3-ジオキサラン、ジエチルエーテル、*n*-ヘキサン、ベンゼン等が挙げられる。これらの中でも、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及び1,3-ジオキサランが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。溶媒の使用量は、一般式(2)の化合物1ミリモルに対して、通常0.5~2ml程度、好ましくは0.8~1.2ml程度である。

50

【 0 0 4 0 】

本発明の反応は、加温下、室温下及び冷却下のいずれでも進行するが、好ましくは - 40 ~ 40 程度、好ましくは 5 ~ 室温付近である。反応時間は、反応温度等の反応条件により異なるが、通常 0 . 1 ~ 2 時間程度、好ましくは 0 . 5 時間程度である。

【 0 0 4 1 】

本発明の方法で得られる一般式 (3) の第 3 級アルコールは、反応混合物から、公知に単離、精製手段により、容易に単離、精製される。

【 発明の効果 】

【 0 0 4 2 】

本発明の方法により、一般式 (3) で表される第 3 級アルコールを高収率、高純度で製造できる。 10

【 0 0 4 3 】

本発明の方法で使用される金属ストロンチウム等の原料は、いずれも入手が容易で安価な化合物である。金属ストロンチウムは、特に廃液処理の基準がなく、反応終了後に反応混合物から分離する必要がない。そのため、反応後の後処理操作が極めて簡易である。また、金属ストロンチウムは、金属ナトリウムのように空気中で容易に発火する問題点を有していない。

【 0 0 4 4 】

本発明の方法では、NiI₂等の反応触媒の使用を必要としない。

【 0 0 4 5 】

また、本発明の方法では、グリニャール法とは異なり、発火性の有機金属を予め調製する必要がない。また、グリニャール法に比べても溶媒量が少なく高濃度でも反応が可能であるため、プラントでの大量製造に適する利点を有する。 20

【 0 0 4 6 】

さらに、SmI₂では用いることのできない分子内にハロゲンを含む化合物も基質として用いることができる等、使用できる基質の汎用性は、従来技術に記されている方法に比べ遙かに大きい。

【 0 0 4 7 】

従って、本発明の方法は、バルビエ型反応を適用した第 3 級アルコールの製造方法として工業的に極めて有利である。 30

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 8 】

以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【 0 0 4 9 】

以下の実施例においては、金属ストロンチウムは、流動パラフィン中に保存された状態で市販されている塊状のものを n - ヘキサンにて洗浄し、彫刻刀で細かく刻んだものを十分に乾燥させて使用した。溶媒として用いた THF (テトラヒドロフラン) は、ナトリウム - ベンゾフェノンより使用直前に蒸留したものを用いた。その他の試薬は、市販品を精製せずそのまま用いた。 40

【 0 0 5 0 】

薄層クロマトグラフィーには、Wakogel-B5F (シリカゲル) を用い、カラムクロマトグラフィーには、Silica Gel 60 (230-400 mesh) (nacalai tesque) を用いた。

【 0 0 5 1 】

各種分析値は、下記の分析装置を用い測定した。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (¹H - NMR スペクトル)

400 MHz ; JEOL EX-400 (日本電子)

90 MHz ; JEOL EX-90A (日本電子)

赤外線吸収スペクトル (IR スペクトル)

FT-IR ; HORIBA FT-210

【 0 0 5 2 】

実施例 1

ラバーセプタムを付けた 30 ml 側管付フラスコに、金属攪拌子を入れ、三方コックを付けた。その一方にアルゴン風船をつけた。他方には減圧ポンプを接続し、反応フラスコを減圧下、ヒートガンを用いてよく乾燥した。続いてアルゴン置換した後、金属ストロンチウム (3.09 mmol, 271.0 mg) を加え、再び減圧下での乾燥を行った。反応フラスコ内を十分にアルゴン置換した後、室温にてフラスコを放冷した。反応容器が室温に戻ったところで、シリンジを用いて溶媒の無水 THF (5 ml)、基質の安息香酸メチル (1.16 mmol, 158.3 mg)、ヨウ化メチル (3.52 mmol, 499.8 mg) の順に滴下した。室温にて 30 分反応させ、0.2 N 塩酸 (20 ml) で反応を停止した。反応液はジエチルエーテル (15 ml × 3) で抽出し、5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) にて洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水、濾過後、溶媒を留去した。単離は TLC (薄層クロマトグラフィー) により行い (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)、2-フェニル-2-プロパノール (黄色油状物質) を 79% (125.7 mg) の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3); ppm = 1.56 (s, 6H), 2.01 (brs, 1H), 7.25 - 7.44 (m, 5H)

IR (ニート); 3392, 3060, 3028, 2976, 2929, 1495, 1446, 1365, 1257, 1174, 1155, 1142, 1074, 1030, 910, 862, 764, 734, 700 cm^{-1}

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び IR スペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-フェニル-2-プロパノールであることを確認した。

【0053】

実施例 2

金属ストロンチウム (2.50 mmol, 219.4 mg)、無水 THF (5 ml)、安息香酸メチル (1.01 mmol, 138.4 mg) 及びヨウ化メチル (2.78 mmol, 395.7 mg) を用い、実施例 1 と同様にして 30 分反応させ、実施例 1 と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) を行い、2-フェニル-2-プロパノール (黄色油状物質) を 96% (132.6 mg) の収率で得た。

【0054】

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び IR スペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。

【0055】

実施例 3

金属ストロンチウム (2.08 mmol, 182.9 mg)、無水 THF (5 ml)、安息香酸メチル (1.02 mmol, 139.3 mg) 及びヨウ化メチル (2.11 mmol, 299.9 mg) を用い、実施例 1 と同様にして 30 分反応させ、実施例 1 と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) を行い、2-フェニル-2-プロパノール (黄色油状物質) を 78% (109.3 mg) の収率で得た。

【0056】

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び IR スペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。

【0057】

実施例 4

金属ストロンチウム (2.50 mmol, 218.5 mg)、無水 THF (5 ml)、安息香酸エチル (1.02 mmol, 153.5 mg) 及びヨウ化メチル (2.68 mmol, 381.6 mg) を用い、実施例 1 と同様にして 30 分反応させ、実施例 1 と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) を行い、2-フェニル-2-プロパノール (黄色油状物質) を 96% (133.7 mg) の収率で得た。

【0058】

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。

【0059】

実施例5

金属ストロンチウム(3.06 mmol, 268.5 mg)、無水THF(5 ml)、安息香酸*i*-プロピル(1.03 mmol, 170.6 mg)及び、ヨウ化メチル(3.12 mmol, 443.2 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行い、2-フェニル-2-プロパノール(黄色油状物質)を91%(127.9 mg)の収率で得た。

【0060】

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。

【0061】

実施例6

金属ストロンチウム(3.14 mmol, 274.4 mg)、無水THF(5 ml)、安息香酸*t*-ブチル(1.00 mmol, 179.4 mg)及びヨウ化メチル(3.09 mmol, 438.7 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行い、2-フェニル-2-プロパノール(黄色油状物質)を74%(103.6 mg)の収率で得た。

【0062】

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。

【0063】

実施例7

金属ストロンチウム(2.53 mmol, 222.2 mg)、無水THF(5 ml)、安息香酸メチル(0.99 mmol, 135.8 mg)及びヨウ化エチル(2.50 mmol, 390.5 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行い、1-エチル-1-フェニル-1-プロパノール(黄色油状物質)を85%(139.8 mg)の収率で得た。

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃); ppm = 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.74 (brs, 1H), 1.85 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.23 - 7.40 (m, 5H)

IR(ニート); 3446, 3060, 3028, 2970, 2937, 2879, 1494, 1446, 1377, 1155, 1052, 1030, 962, 894, 758, 702 cm⁻¹

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、1-エチル-1-フェニル-1-プロパノールであることを確認した。

【0064】

実施例8

金属ストロンチウム(3.12 mmol, 273.7 mg)、無水THF(5 ml)、安息香酸メチル(1.03 mmol, 140.9 mg)及びヨウ化*n*-ブチル(3.07 mmol, 566.5 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)を行い、1-*n*-ブチル-1-フェニル-1-ペンタノール(黄色油状物質)を84%(191.1 mg)の収率で得た。

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃); ppm = 0.78 - 1.90 (m, 19H), 7.21 - 7.45 (m, 5H)

IR(ニート); 3475, 3060, 3028, 2935, 2871, 1494, 14

10

20

30

40

50

68, 1446, 1379, 1149, 1049, 1034, 910, 766, 735, 702 cm^{-1}

生成物の ^1H -NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、1-n-ブチル-1-フェニル-1-ペンタノールであることを確認した。

【0065】

実施例9

金属ストロンチウム(3.08 mmol, 270.3 mg)、無水THF(5 ml)、安息香酸メチル(1.01 mmol, 138.7 mg)及びヨウ化イソブチル(3.00 mmol, 553.0 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)を行い、1-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-1-ブタノール(黄色油状物質)を96%(212.8 mg)の収率で得た。

^1H -NMR(90 MHz, CDCl_3); ppm = 0.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.47 - 1.79 (m, 7H), 7.22 - 7.36 (m, 5H)

IR(ニート); 3504, 3060, 3028, 2952, 2867, 1602, 1496, 1468, 1446, 1365, 1160, 1031, 910, 769, 735, 702 cm^{-1}

生成物の ^1H -NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、1-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-1-ブタノールであることを確認した。

【0066】

実施例10

金属ストロンチウム(3.07 mmol, 269.2 mg)、無水THF(5 ml)、4-クロロ-安息香酸メチル(1.00 mmol, 171.6 mg)及びヨウ化メチル(3.11 mmol, 442.8 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行い、2-(4-クロロフェニル)-2-プロパノール(黄色油状物質)を90%(154.5 mg)の収率で得た。

^1H -NMR(90 MHz, CDCl_3); ppm = 1.55 (s, 6H), 1.90 (brs, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)

IR(ニート); 3354, 2976, 2930, 2872, 1599, 1487, 1400, 1364, 1168, 1141, 1097, 1013, 957, 862, 829 cm^{-1}

生成物の ^1H -NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-(4-クロロフェニル)-2-プロパノールであることを確認した。

【0067】

実施例11

金属ストロンチウム(2.53 mmol, 221.7 mg)、無水THF(5 ml)、フェニル酢酸メチル(1.03 mmol, 155.1 mg)及びヨウ化メチル(2.60 mmol, 370.0 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行い、2-メチル-3-フェニル-2-プロパノール(黄色油状物質)を81%(124.6 mg)の収率で得た。

^1H -NMR(90 MHz, CDCl_3); ppm = 1.14 (s, 6H), 1.53 (brs, 1H), 2.69 (s, 2H), 7.19 (brs, 5H)

IR(ニート); 3400, 3028, 2972, 2931, 1492, 1452, 13

10

20

30

40

50

75, 1151, 1126, 901, 727, 712, 700 cm^{-1}

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-3-フェニル-2-プロパノールであることを確認した。

【0068】

実施例12

金属ストロンチウム(3.19 mmol, 280.0 mg)、無水THF(5 ml)、3-フェニルプロピオン酸エチル(1.01 mmol, 180.8 mg)及びヨウ化メチル(3.15 mmol, 448.5 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)を行い、2-メチル-4-フェニル-2-ブタノール(黄色油状物質)を90%(157.6 mg)の収率で得た。

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃); ppm = 1.28 (s, 6H), 1.50 - 1.88 (m, 3H), 2.60 - 2.80 (m, 2H), 7.22 (m, 5H)
IR(ニート); 3384, 3026, 2970, 2864, 1604, 1495, 1468, 1377, 1213, 1151, 1126, 928, 914, 740, 698 cm^{-1}

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-4-フェニル-2-ブタノールであることを確認した。

【0069】

実施例13

金属ストロンチウム(3.26 mmol, 286.5 mg)、無水THF(5 ml)、10-ウンデセン酸メチル(1.05 mmol, 208.7 mg)及びヨウ化メチル(3.04 mmol, 432.5 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理操作を行った。生成物の単離は、カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で行い、2-メチル-11-ドデセン-2-オール(無色油状物質)を87%(181.8 mg)の収率で得た。

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃); ppm = 1.20 (s, 6H), 1.28 - 1.60 (m, 14H), 1.95 - 2.15 (m, 2H), 4.87 - 5.10 (m, 2H), 5.59 - 5.98 (m, 1H)
IR(ニート); 3352, 2926, 2855, 1641, 1468, 1377, 1151, 991, 908, 735 cm^{-1}

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-11-ドデセン-2-オールであることを確認した。

【0070】

実施例14

金属ストロンチウム(3.04 mmol, 267.2 mg)、無水THF(5 ml)、パルミチン酸メチル(1.14 mmol, 308.8 mg)及びヨウ化メチル(3.12 mmol, 443.6 mg)を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理操作を行った。生成物の単離は、カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で行い、2-メチル-2-ヘプタドデカノール(白色固体)を84%(258.2 mg)の収率で得た。

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃); ppm = 0.85 (m, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.20 - 1.90 (m, 29H)
IR(KBr); 3460, 2966, 2920, 2848, 1471, 1466, 1379, 1157, 1149, 910, 727, 721 cm^{-1}

生成物の¹H-NMRスペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-2-ヘプタドデカノールであることを

10

20

30

40

50

確認した。

【0071】

実施例15

金属ストロンチウム (3.03 mmol, 265.6 mg)、無水THF (5 ml)、6-プロモヘキサン酸エチル (1.01 mmol, 226.3 mg) 及びヨウ化メチル (3.02 mmol, 428.3 mg) を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) を行い、7-プロモ-2-メチル-2-ヘプタノール (無色油状物質) を90% (157.6 mg) の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3); ppm = 1.25 (s, 6H), 1.29 - 2.09 (m, 9H), 3.46 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H)

IR (ニート); 3383, 2968, 2936, 2862, 1466, 1377, 1238, 1150, 908, 733 cm^{-1}

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、7-プロモ-2-メチル-2-ヘプタノールであることを確認した。

【0072】

実施例16

ラバーセプタムを付けた30ml側管付フラスコに、金属攪拌子を入れ、三方コックを付けた。その一方にアルゴン風船をつけ、他方には減圧ポンプを接続した。まず、反応フラスコを減圧下、ヒートガンを用いてよく乾燥した。続いてアルゴン置換した後、金属ストロンチウム (1.22 mmol, 107.6 mg) を加え、再び減圧下での乾燥を行った。反応フラスコ内を十分にアルゴン置換した後、室温にてフラスコを放冷した。反応容器が室温に戻ったところで、シリンジを用いて溶媒の無水THF (1.5 ml)、基質のプロピオフェノン (1.04 mmol, 140.4 mg)、ヨウ化メチル (1.68 mmol, 239.7 mg) の順に滴下した。室温にて20分反応させ、0.2 N塩酸で反応を停止した。反応液はジエチルエーテルで抽出し、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水、濾過後、溶媒を留去した。単離はTLC (薄層クロマトグラフィ) により行い (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)、1-メチル-1-フェニル-1-プロパノール (黄色油状物質) を39% (61.5 mg) の収率で得た。

【0073】

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、1-メチル-1-フェニル-1-プロパノールであることを確認した。

【0074】

実施例17

金属ストロンチウム (1.18 mmol, 103.7 mg)、無水THF (5 ml)、プロピオフェノン (1.00 mmol, 135.5 mg) 及びヨウ化メチル (3.38 mmol, 480.0 mg) を用い、実施例16と同様にして5 にて60分反応させ、実施例16と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) を行い、1-メチル-1-フェニル-1-プロパノール (黄色油状物質) を29% (44.1 mg) の収率で得た。

【0075】

生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及びIRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、1-メチル-1-フェニル-1-プロパノールであることを確認した。

【0076】

実施例18

ラバーセプタムを付けた30ml側管付フラスコに、金属攪拌子を入れ、三方コックを付けた。その一方にアルゴン風船をつけた。他方には減圧ポンプを接続し、反応フラスコ

10

20

30

40

50

を減圧下、ヒートガンを用いてよく乾燥した。続いてアルゴン置換した後、金属ストロンチウム (3.05 mmol, 267.0 mg) を加え、再び減圧下での乾燥を行った。反応フラスコ内を十分にアルゴン置換した後、室温にてフラスコを放冷した。反応容器が室温に戻ったところで基質の安息香酸 (1.00 mmol, 122.3 mg) を加え、シリンジを用いて溶媒の無水THF (10 ml)、ヨウ化メチル (3.15 mmol, 448.0 g) の順に滴下した。室温にて30分反応させ、0.2 N塩酸 (20 ml) で反応を停止した。反応液はジエチルエーテル (15 ml × 3) で抽出し、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml)、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml)、飽和食塩水 (15 ml) にてそれぞれ洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水、濾過後、溶媒を留去した。単離はTLC (薄層クロマトグラフィー) により行い (n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)、2-フェニル-2-プロパノール (黄色油状物質) を18% (24.3 mg) の収率で得た。

10

【0077】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれとよく一致をした。そのため、得られた化合物は、2-フェニル-2-プロパノールであることを確認した。

【0078】

実施例19

金属ストロンチウム (3.05 mmol, 267.5 mg)、無水THF (10 ml)、p-トルイル酸 (1.05 mmol, 143.8 mg) 及びヨウ化メチル (3.22 mmol, 457.3 mg) を用い、実施例18と同様にして30分反応させ、実施例18と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:1) を行い、2-(4-メチルフェニル)-2-プロパノール (黄色油状物質) を16% (24.3 mg) の収率で得た。

20

【0079】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-(4-メチルフェニル)-2-プロパノールであることを確認した。

【0080】

実施例20

金属ストロンチウム (3.16 mmol, 276.5 mg)、無水THF (10 ml)、p-クロロ安息香酸 (1.03 mmol, 162.2 mg) 及びヨウ化メチル (3.21 mmol, 455.7 mg) を用い、実施例18と同様にして30分反応させ、実施例1と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:1) を行い、2-(4-クロロフェニル)-2-プロパノール (無色油状物質) を17% (30.6 mg) の収率で得た。

30

【0081】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-(4-クロロフェニル)-2-プロパノールであることを確認した。

【0082】

実施例21

金属ストロンチウム (3.04 mmol, 267.0 mg)、無水THF (10 ml)、3-フェニルプロピオン酸 (1.02 mmol, 153.3 mg) 及びヨウ化メチル (3.13 mmol, 444.9 mg) を用い、実施例18と同様にして30分反応させ、実施例18と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:1) を行い、2-メチル-4-フェニル-2-ブタノール (黄色油状物質) を21% (35.0 mg) の収率で得た。

40

【0083】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-4-フェニル-2-ブタノールであることを確認した。

50

【0084】

実施例22

金属ストロンチウム (3.04 mmol, 266.7 mg)、無水THF (10 ml)、n-デカン酸 (1.02 mmol, 175.9 mg) 及びヨウ化メチル (3.15 mmol, 447.2 mg) を用い、実施例18と同様にして30分反応させ、実施例18と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) を行い、2-メチル-2-ウンデカノール (黄色油状物質) を19% (36.8 mg) の収率で得た。

【0085】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-2-ウンデカノールであることを確認した。

10

【0086】

実施例23

金属ストロンチウム (3.01 mmol, 263.9 mg)、無水THF (10 ml)、10-ウンデセン酸 (1.02 mmol, 188.2 mg) 及びヨウ化メチル (3.08 mmol, 436.9 mg) を用い、実施例1と同様にして30分反応させ、実施例18と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) を行い、2-メチル-11-ドデセン-2-オール (黄色油状物質) を22% (43.6 mg) の収率で得た。

【0087】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、2-メチル-11-ドデセン-2-オールであることを確認した。

20

【0088】

実施例24

金属ストロンチウム (3.08 mmol, 269.6 mg)、無水THF (10 ml)、6-プロモヘキサン酸 (1.03 mmol, 201.7 mg) 及びヨウ化メチル (3.33 mmol, 473.8 mg) を用い、実施例18と同様にして30分反応させ、実施例18と同様の後処理及び単離操作 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 8:1) を行い、7-プロモ-2-メチル-2-ヘプタノール (黄色油状物質) を17% (36.0 mg) の収率で得た。

【0089】

生成物の¹H-NMRスペクトルは、標準物質のそれらとよく一致した。そのため、得られた化合物は、7-プロモ-2-メチル-2-ヘプタノールであることを確認した。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 0 7 C 33/20 (2006.01) C 0 7 C 33/20
 C 0 7 C 33/46 (2006.01) C 0 7 C 33/46

特許法第30条第1項適用 平成17年3月11日 社団法人日本化学会発行の「日本化学会第85春季年会講演予稿集 2」に発表

特許法第30条第1項適用 2005年3月18日 山口大学工学部発行の「Proceedings of Choshu(長州) - London Memorial Symposium in Organic Chemistry」に発表

特許権者において、権利譲渡・実施許諾の用意がある。

(72)発明者 松尾 強
 徳島県徳島市南常三島町一丁目一番地 国立大学法人徳島大学大学院人間・自然環境研究科内

審査官 安藤 達也

(56)参考文献 特開昭49-124009(JP,A)
 特開平01-261341(JP,A)
 特開平01-224338(JP,A)
 国際公開第00/017139(WO,A1)
 特開2003-081979(JP,A)
 特開昭58-065233(JP,A)
 特開平01-213244(JP,A)
 特開昭49-030333(JP,A)
 Journal of The Chemical Society, Dalton Transactions, , NO.6, , P.657-664
 The Barbier-Type Alkylation of Aldehyde with Alkyl Halides in the Presence of Metallic Strontium, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 日本, 2004年, Vol.77, No.2, 341-345
 Journal of Organo metallic Chemistry, , Vol.101, No.3, , P.C37-C39
 日本化学会中国四国支部徳島地区化学講演会, , Vol.2001, , P.10-13
 日本化学会西日本大会講演予稿集, , Vol.2002, , P.117
 第46回有機合成化学協会関東協会シンポジウム(新潟シンポジウム)講演要旨集, , P.97-98

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 B 3 1 / 0 0 ~ C 0 7 B 6 3 / 0 4
 C 0 7 C 1 / 0 0 ~ C 0 7 C 4 0 9 / 4 4
 C A P l u s (S T N)
 R E G I S T R Y (S T N)
 C A S R E A C T (S T N)
 J S T P l u s (J D r e a m I I)
 J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)