

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6732177号  
(P6732177)

(45) 発行日 令和2年7月29日(2020.7.29)

(24) 登録日 令和2年7月10日(2020.7.10)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07C 63/70</b> (2006.01)	C O 7 C 63/70
<b>C07C 67/08</b> (2006.01)	C O 7 C 67/08
<b>C07C 69/612</b> (2006.01)	C O 7 C 69/612
<b>C07D 313/00</b> (2006.01)	C O 7 D 313/00
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2018-548998 (P2018-548998)  
 (86) (22) 出願日 平成29年10月30日(2017.10.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2017/039187  
 (87) 国際公開番号 W02018/084120  
 (87) 国際公開日 平成30年5月11日(2018.5.11)  
 審査請求日 平成31年4月15日(2019.4.15)  
 (31) 優先権主張番号 特願2016-214362 (P2016-214362)  
 (32) 優先日 平成28年11月1日(2016.11.1)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 日本国(JP)

(73) 特許権者 000125370  
 学校法人東京理科大学  
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地  
 (74) 代理人 100079049  
 弁理士 中島 淳  
 (74) 代理人 100084995  
 弁理士 加藤 和詳  
 (74) 代理人 100099025  
 弁理士 福田 浩志  
 (72) 発明者 椎名 勇  
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内

審査官 谷尾 忍

最終頁に続く

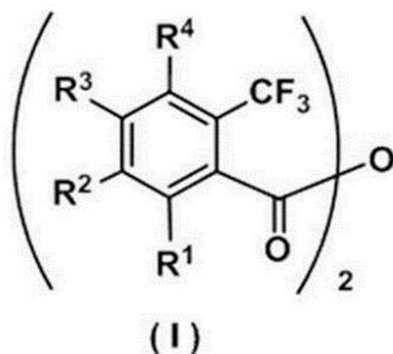
(54) 【発明の名称】 安息香酸誘導体及び脱水縮合剤、並びにエステル及びラクTONの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)で表される安息香酸誘導体。

【化1】

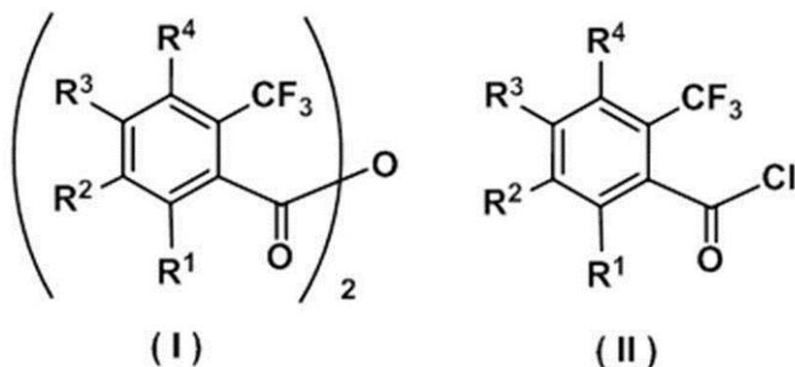


式(I)中、R<sup>1</sup>は、フッ素原子又はトリフルオロメチル基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、水素原子を示す。

【請求項2】

下記式(I)又は式(II)で表される化合物からなる脱水縮合剤。

## 【化 2】



10

式 ( I ) 及び式 ( I I ) 中、 $R^1$  は、フッ素原子又はトリフルオロメチル基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  は、水素原子を示す。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の安息香酸誘導体及び触媒の存在下でカルボン酸とアルコールとを反応させる工程を含むエステルの製造方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の安息香酸誘導体及び触媒の存在下でヒドロキシカルボン酸を反応させる工程を含むラクトンの製造方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、安息香酸誘導体及び脱水縮合剤、並びにエステル及びラクトンの製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

脱水縮合反応は、エステル、ラクトン等を合成する上で最も基本的且つ重要な反応の 1 つである。近年では、医薬品を始めとする生理活性物質の開発において、複雑で不安定な化合物が合成目標として取り上げられることが多くなりつつある。このため、温和な条件で効率良く脱水縮合反応を進行させる方法が望まれている。

30

## 【0003】

従来、温和な条件で効率良く脱水縮合反応を進行させることの可能な脱水縮合剤として、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 ( M N B A ) が広く知られている。例えば、特開 2 0 0 3 - 3 3 5 7 3 1 号公報には、M N B A を脱水縮合剤として用いたエステル及びラクトンの製造方法が開示されている。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

しかし、本発明者が鋭意検討したところ、M N B A を脱水縮合剤として用いた場合、M N B A のニトロ基に起因し、基質によっては収率が低下することが判明した。具体的には、M N B A を脱水縮合剤とし、含硫黄化合物又は含窒素化合物を基質とした場合、収率が低下しやすいことが判明した。

40

## 【0005】

本発明は、上記のような事情に鑑みてなされたものであり、分子内にニトロ基を有しない新規な安息香酸誘導体及び脱水縮合剤を提供することを課題とする。また、本発明は、分子内にニトロ基を有しない新規な安息香酸誘導体を用いたエステル及びラクトンの製造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】

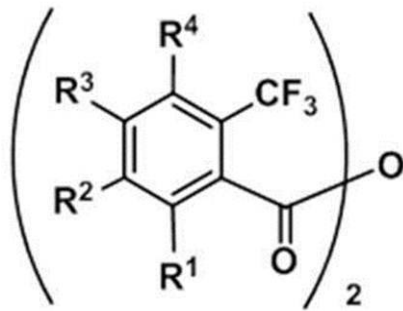
## 【0006】

50

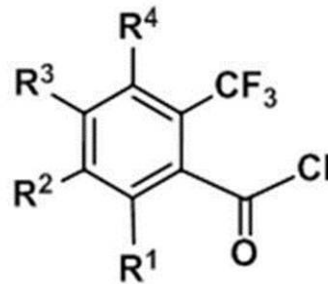
上記課題を解決するための具体的な手段には、以下の実施態様が含まれる。

< 1 > 下記式 ( I ) 又は式 ( I I ) で表される安息香酸誘導体。

【化 1】



( I )



( II )

10

式 ( I ) 及び式 ( I I ) 中、 $R^1$  は、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示す。式 ( I ) 中の 2 個の  $R^1$ 、2 個の  $R^2$ 、2 個の  $R^3$ 、及び 2 個の  $R^4$  は、互いに同一であっても異なってもよい。

【 0 0 0 7 】

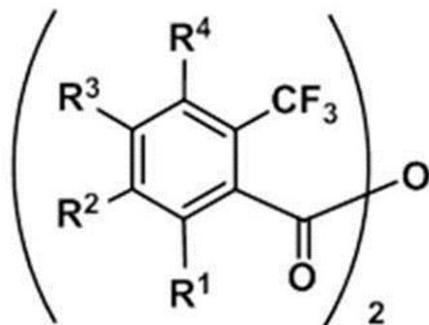
20

< 2 > 前記式 ( I ) 及び式 ( I I ) 中、 $R^1$  がフッ素原子又はトリフルオロメチル基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  が水素原子である < 1 > に記載の安息香酸誘導体。

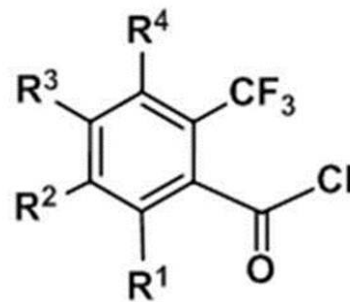
【 0 0 0 8 】

< 3 > 下記式 ( I ) 又は式 ( I I ) で表される脱水縮合剤。

【化 2】



( I )



( II )

30

式 ( I ) 及び式 ( I I ) 中、 $R^1$  は、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示す。式 ( I ) 中の 2 個の  $R^1$ 、2 個の  $R^2$ 、2 個の  $R^3$ 、及び 2 個の  $R^4$  は、互いに同一であっても異なってもよい。

【 0 0 0 9 】

40

< 4 > 前記式 ( I ) 及び式 ( I I ) 中、 $R^1$  がフッ素原子又はトリフルオロメチル基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  が水素原子である < 3 > に記載の脱水縮合剤。

【 0 0 1 0 】

< 5 > < 1 > 又は < 2 > に記載の安息香酸誘導体及び触媒の存在下でカルボン酸とアルコールとを反応させる工程を含むエステルの製造方法。

【 0 0 1 1 】

< 6 > < 1 > 又は < 2 > に記載の安息香酸誘導体及び触媒の存在下でヒドロキシカルボン酸を反応させる工程を含むラク톤の製造方法。

50

## 【発明の効果】

## 【0012】

本発明によれば、分子内にニトロ基を有しない新規な安息香酸誘導体及び脱水縮合剤を提供することができる。また、本発明によれば、分子内にニトロ基を有しない新規な安息香酸誘導体を用いたエステル及びラク톤の製造方法を提供することができる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

## 【0014】

本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

本明細書において「工程」との語には、他の工程から独立した工程に加え、他の工程と明確に区別できない場合であってもその工程の目的が達成されれば、当該工程も含まれる。

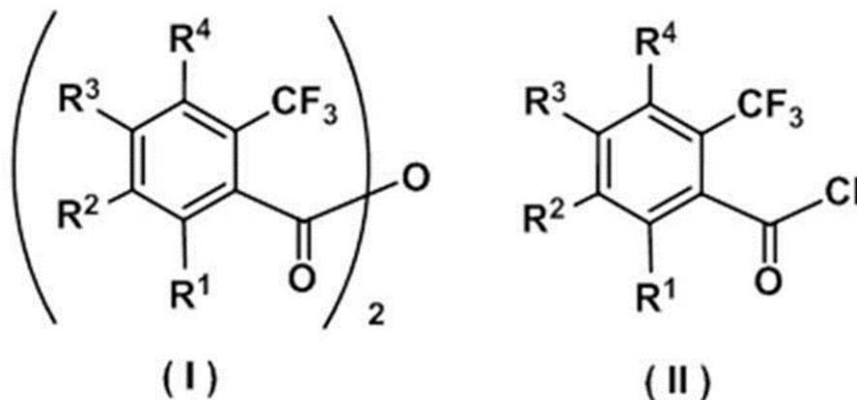
## 【0015】

<安息香酸誘導体及び脱水縮合剤>

本実施形態の安息香酸誘導体は、下記式(I)又は式(II)で表される。本実施形態の安息香酸誘導体は、脱水縮合剤として好適に用いることができる。

## 【0016】

## 【化3】



## 【0017】

式(I)及び式(II)中、R<sup>1</sup>は、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はシアノ基を示す。式(I)中の2個のR<sup>1</sup>、2個のR<sup>2</sup>、2個のR<sup>3</sup>、及び2個のR<sup>4</sup>は、互いに同一であっても異なってもよい。

## 【0018】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、又はR<sup>4</sup>で表されるハロアルキル基は、アルキル基の水素原子の少なくとも1個がハロゲン原子で置換されたものである。ハロアルキル基の炭素数は、1～3であることが好ましく、1又は2であることがより好ましく、1であることが更に好ましい。ハロアルキル基が有するハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が挙げられ、フッ素原子であることが好ましい。

ハロアルキル基としては、アルキル基の水素原子の全てがフッ素原子で置換されたパーフルオロアルキル基であることが好ましく、トリフルオロメチル基又はペンタフルオロエチル基であることがより好ましく、トリフルオロメチル基であることが更に好ましい。

## 【0019】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、又はR<sup>4</sup>で表されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が挙げられ、フッ素原子であることが好ましい。

## 【0020】

10

20

30

40

50

上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体の中でも、脱水縮合反応の効率の観点から、R<sup>1</sup>がフッ素原子又はトリフルオロメチル基であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>が水素原子である化合物が好ましく、R<sup>1</sup>がフッ素原子であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>が水素原子である化合物がより好ましい。

【0021】

上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体は、エステル及びラクトン等を製造する際の脱水縮合剤として好適に用いることができる。特に、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体は、分子内にニトロ基を有しないため、含硫黄化合物又は含窒素化合物を基質とする場合であっても収率の低下が抑えられる傾向にある。また、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体は、分子内にニトロ基を有しないため、大量合成プロセスにおいても好適に用いることができる。

10

【0022】

<エステルの製造方法>

本実施形態のエステルの製造方法は、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体及び触媒の存在下でカルボン酸とアルコールとを反応させる工程を含む。上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体は脱水縮合剤として作用するため、カルボン酸とアルコールとを分子間で脱水縮合させることにより、反応生成物としてのエステルを得ることができる。

【0023】

基質であるカルボン酸としては、分子内にカルボキシ基を有する化合物であれば特に制限されない。また、基質であるアルコールとしては、分子内にヒドロキシ基を有する化合物であれば特に制限されない。

20

【0024】

触媒としては、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、4-ピロリジノピリジン(PPY)、4-ジメチルアミノピリジンN-オキシド(DMAPO)、4-ピロリジノピリジンN-オキシド(PPYO)等の求核性触媒；金属ハライド、金属トリフラート等のルイス酸触媒；プロトン酸触媒；などが挙げられる。これらは1種単独で用いてもよい、2種以上を併用してもよい。

【0025】

また、反応に使用し得る溶媒としては、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

30

【0026】

カルボン酸とアルコールとを反応させる際には、必要に応じて、反応促進剤として塩基を用いてもよい。塩基としては求核性を示さない有機塩基が好ましく、具体的には、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ(1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン)等が挙げられる。

【0027】

基質、触媒等の使用量は特に制限されない。ある態様では、アルコール1当量に対し、カルボン酸の使用量が0.5当量~2当量、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体の使用量が1当量~6当量、触媒の使用量(触媒を2種以上併用する場合には、それぞれ触媒の含有量)が0.01当量~6当量とされる。塩基を用いる場合、ある態様では、アルコール1当量に対し、塩基の使用量が2当量~12当量とされる。

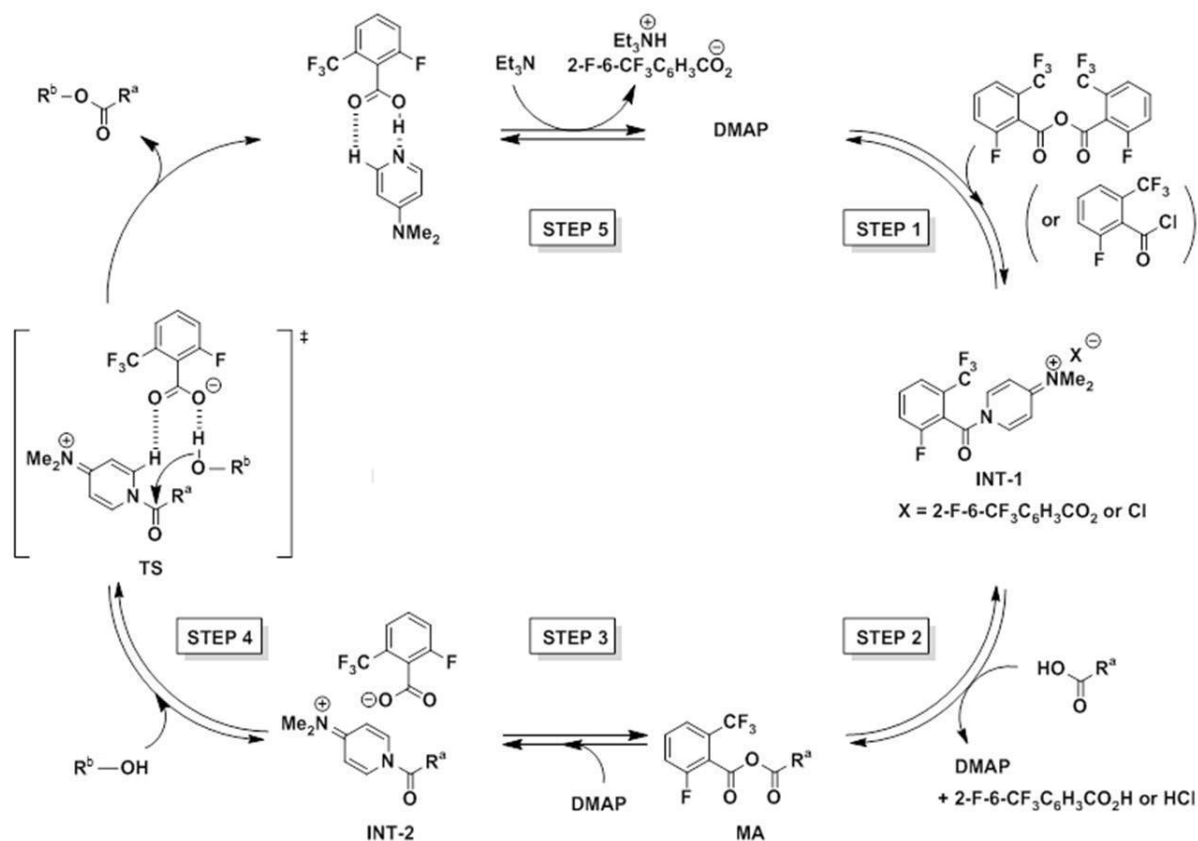
40

【0028】

本実施形態のエステルの製造方法の反応機構の一例を下記に示す。下記の反応機構は、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体として、R<sup>1</sup>がフッ素原子であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>が水素原子である化合物を用い、触媒としてDMAPを用い、塩基としてトリエチルアミンを用いた場合の例である。

【0029】

## 【化4】



10

20

## 【0030】

上記の反応機構では、まず、DMAPが安息香酸誘導体（2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸無水物又は2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸塩化物）に作用することにより、ピリジニウム塩（INT-1）が生成する（ステップ1）。次いで、このINT-1と基質のカルボン酸とが反応することにより、混合酸無水物（MA；Mixed Anhydride）が生成する（ステップ2）。次いで、DMAPがMAに含まれるカルボン酸部位に選択的に作用することにより、ピリジニウム塩（INT-2）が生成する（ステップ3）。次いで、INT-2のカルボニル基に基質のアルコールが求核攻撃し、同時に2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸のカルボキシラートアニオンが脱プロトン化剤として作用することにより、目的のエステルが生成する（ステップ4）。最後に、DMAPが求核剤として再生し、反応が終結する（ステップ5）。上記の反応機構は、アルコールの求核攻撃を除き、可逆反応で構成されている。

30

## 【0031】

<ラク톤の製造方法>

本実施形態のラク톤の製造方法は、上記式（I）又は式（II）で表される安息香酸誘導体及び触媒の存在下でヒドロキシカルボン酸を反応させる工程を含む。上記式（I）又は式（II）で表される安息香酸誘導体は脱水縮合剤として作用するため、ヒドロキシカルボン酸を分子内で脱水縮合させることにより、反応生成物としてのラク톤を得ることができる。

40

## 【0032】

基質であるヒドロキシカルボン酸としては、分子内にヒドロキシ基及びカルボキシ基を有する化合物であれば特に制限されない。

## 【0033】

触媒としては、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、4-ピロリジノピリジン（PPY）、4-ジメチルアミノピリジンN-オキド（DMAPO）、4-ピロリジノピリジンN-オキド（PPYO）等の求核性触媒；金属ハライド、金属トリフラート等のルイス酸触媒；プロトン酸触媒；などが挙げられる。これらは1種単独で用いてもよいし

50

、2種以上を併用してもよい。

【0034】

また、反応に使用し得る溶媒としては、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0035】

ヒドロキシカルボン酸を反応させる際には、必要に応じて、反応促進剤として塩基を用いてもよい。塩基としては求核性を示さない有機塩基が好ましく、具体的には、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ(1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン)等が挙げられる。

10

【0036】

基質、触媒等の使用量は特に制限されない。ある態様では、ヒドロキシカルボン酸1当量に対し、上記式(I)又は式(II)で表される安息香酸誘導体の使用量が1当量~10当量、触媒の使用量(触媒を2種以上併用する場合には、それぞれ触媒の含有量)が0.01当量~10当量とされる。塩基を用いる場合、ある態様では、ヒドロキシカルボン酸1当量に対し、塩基の使用量が2当量~20当量とされる。

【実施例】

【0037】

以下、本発明の実施形態を更に具体的に説明する。但し、本発明の実施形態は、その主旨を超えない限り、以下の試験例に限定されるものではない。なお、特に断りのない限り、「%」は質量基準である。

20

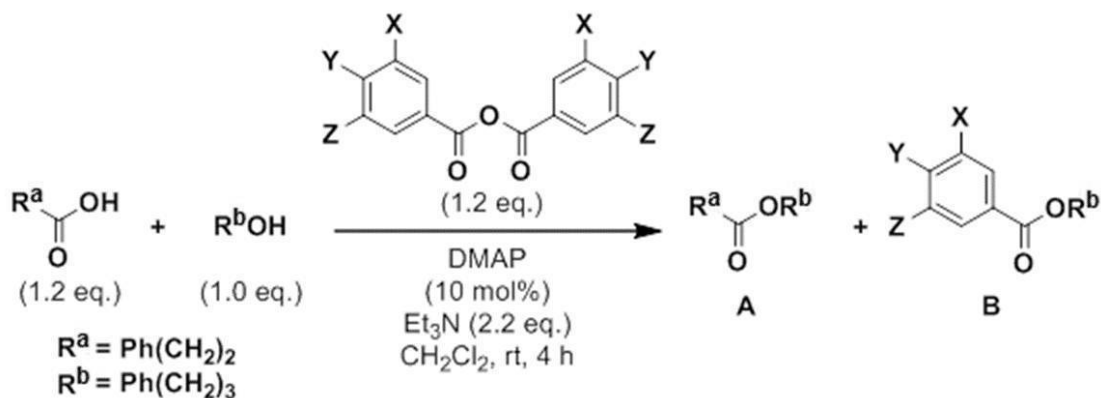
【0038】

<試験例1>

試験例1では、下記反応式に示すように、オルト位以外に置換基を有する置換安息香酸無水物(脱水縮合剤)の存在下で3-フェニルプロピオン酸と3-フェニルプロパノールとを反応させ、3-フェニルプロピル3-フェニルプロピオネート(A)を合成した。

【0039】

【化5】



30

【0040】

合成方法の詳細は以下のとおりである。

トリエチルアミン(22.3mg、0.22mmol)を含有するジクロロメタン溶液(0.9mL)に対し、DMAP(1.2mg、0.010mmol)、脱水縮合剤(0.120mmol)、及び3-フェニルプロピオン酸(18.0mg、0.120mmol)を室温にて加えた。10分間攪拌した後、3-フェニルプロパノール(13.5mg、0.10mmol)を含有するジクロロメタン溶液(0.6mL)を加えた。反応混合液を室温にて4時間攪拌した後、0にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止させた。反応後の溶液をジクロロメタンで抽出した後、有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製

50

することにより、3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート (A) を得た。

【0041】

3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート (A) の収率及び化学選択性の結果を下記表 1 に示す。

【0042】

【表 1】

エントリー	X, Y, Z	Aの収率 [%] <sup>a</sup>	A/B <sup>b</sup>
1	4-F-3-CF <sub>3</sub> (2)	81	63/1
2	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> (3)	88	32/1
3	3-F-4-CF <sub>3</sub> (4)	80	16/1
4	3-F-5-CF <sub>3</sub> (5)	Not available <sup>c</sup>	-
5	3-Br-5-CF <sub>3</sub> (6)	Not available <sup>c</sup>	-
6	4-NO <sub>2</sub> -3-CF <sub>3</sub> (7)	60	67/1
7	5-NO <sub>2</sub> -3-CF <sub>3</sub> (8)	61	69/1
8	3-NO <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> (9)	62	37/1
9	2-Me-6-NO <sub>2</sub> (MNBA) (1)	98	>500/1

<sup>a</sup> 単離収率

<sup>b</sup> 粗生成物について<sup>1</sup>H NMRにより確認

<sup>c</sup> 生成物に脱水縮合剤が混合し、分離できなかった

【0043】

表 1 に示すように、置換基としてハロゲン原子及びトリフルオロメチル基を有する 3, 4 - 二置換安息香酸無水物を用いた場合 (エントリー 1 ~ 3) には、80% を超える高い収率で目的のエステルが得られた。しかし、MNBA (エントリー 9) と比較して、化学選択性は顕著に低かった。

置換基としてハロゲン原子及びトリフルオロメチル基を有する 3, 5 - 二置換安息香酸無水物を用いた場合 (エントリー 4, 5) には、生成物に脱水縮合剤が混合し、目的のエステルを単離することができなかった。

置換基としてニトロ基及びトリフルオロメチル基を有する 3, 4 - 又は 3, 5 - 二置換安息香酸無水物を用いた場合 (エントリー 6 ~ 8) には、目的のエステルの収率が約 60% と低く、化学選択性も低かった。

【0044】

< 試験例 2 >

試験例 2 では、下記反応式に示すように、オルト位にフッ素原子を有する置換安息香酸無水物 (脱水縮合剤) の存在下で 3 - フェニルプロピオン酸と 3 - フェニルプロパノールとを反応させ、3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート (A) を合成した。合成方法の詳細は、脱水縮合剤の種類を除き、試験例 1 と同様である。

【0045】

10

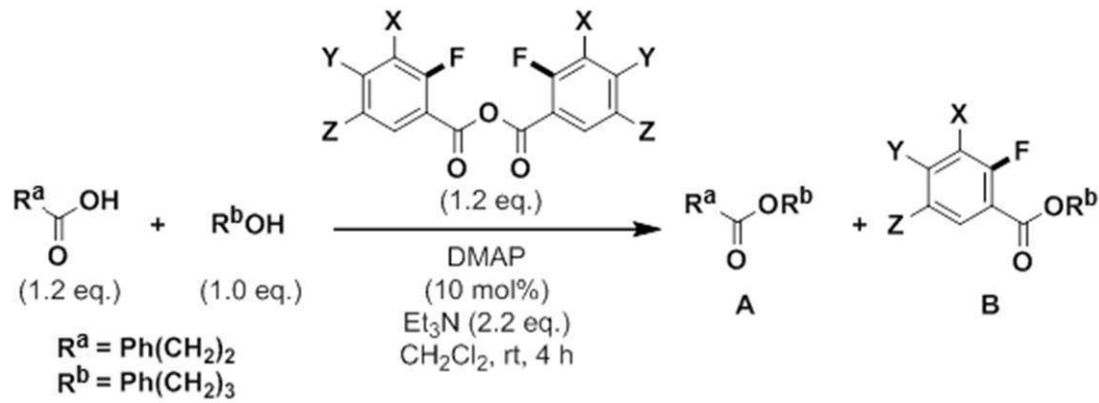
20

30

40



## 【化6】



10

## 【0046】

3-フェニルプロピル3-フェニルプロピオネート(A)の収率及び化学選択性の結果を下記表2に示す。

## 【0047】

## 【表2】

エントリー	X, Y, Z	Aの収率 [%] <sup>a</sup>	A/B <sup>b</sup>
1	2-F-3-CF <sub>3</sub> (10)	82	7.4/1
2	2-F-4-CF <sub>3</sub> (11)	88	8.2/1
3	2-F-5-CF <sub>3</sub> (12)	84	11/1
4	2,4,5-F <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> (13)	50	1.6/1
5	2-Me-6-NO <sub>2</sub> (MNBA) (1)	98	>500/1

20

<sup>a</sup> 単離収率

<sup>b</sup> 粗生成物について<sup>1</sup>H NMRにより確認

## 【0048】

表2に示すように、オルト位にフッ素原子を有し、メタ位又はパラ位にトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー1~4)には、中程度以上の収率で目的のエステルが得られた。しかし、MNBA(エントリー5)と比較して、化学選択性は顕著に低かった。

30

## 【0049】

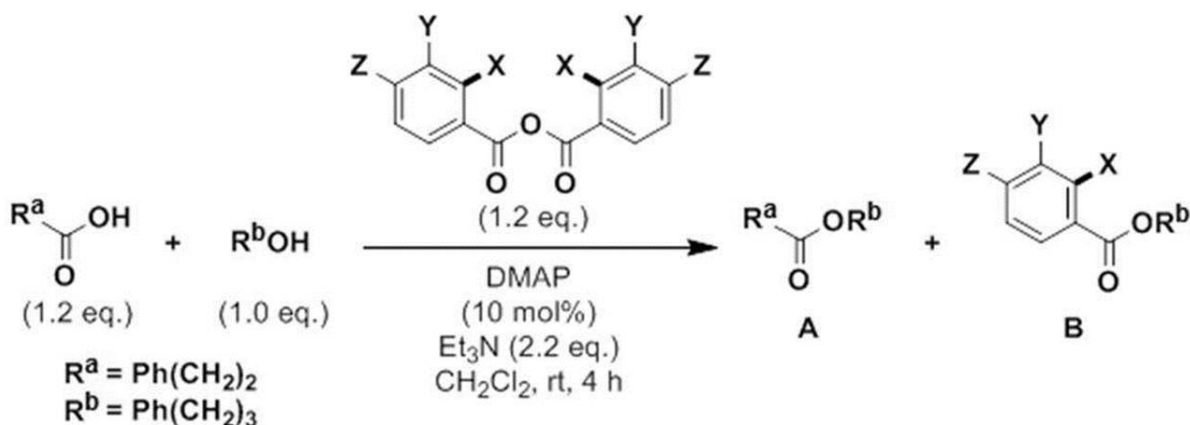
< 試験例3 >

試験例3では、下記反応式に示すように、オルト位に置換基を有する置換安息香酸無水物(脱水縮合剤)の存在下で3-フェニルプロピオン酸と3-フェニルプロパノールとを反応させ、3-フェニルプロピル3-フェニルプロピオネート(A)を合成した。合成方法の詳細は、脱水縮合剤の種類を除き、試験例1と同様である。

40

## 【0050】

## 【化7】



10

## 【0051】

3-フェニルプロピル3-フェニルプロピオネート(A)の収率及び化学選択性の結果を下記表3に示す。

## 【0052】

## 【表3】

20

エントリー	X, Y, Z	Aの収率 [%] <sup>a</sup>	A/B <sup>b</sup>
1	2-Cl-3-CF <sub>3</sub> (14)	92	12/1
2	2-NO <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> (15)	79	73/1
3	2-Me-4-CF <sub>3</sub> (16)	75	109/1
4	2-Me-6-NO <sub>2</sub> (MNBA) (1)	98	>500/1

<sup>a</sup> 単離収率

30

<sup>b</sup> 粗生成物について<sup>1</sup>H NMRにより確認

## 【0053】

表3に示すように、オルト位に塩素原子を有し、メタ位にトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー1)には、92%という高い収率で目的のエステルが得られた。しかし、MNBA(エントリー4)と比較して、化学選択性は顕著に低かった。

オルト位にニトロ基又はメチル基を有し、パラ位にトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー2、3)には、オルト位にフッ素原子を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(表2のエントリー2)よりも目的のエステルの収率が低下した。また、MNBA(エントリー4)と比較して、化学選択性は顕著に低かった。

40

## 【0054】

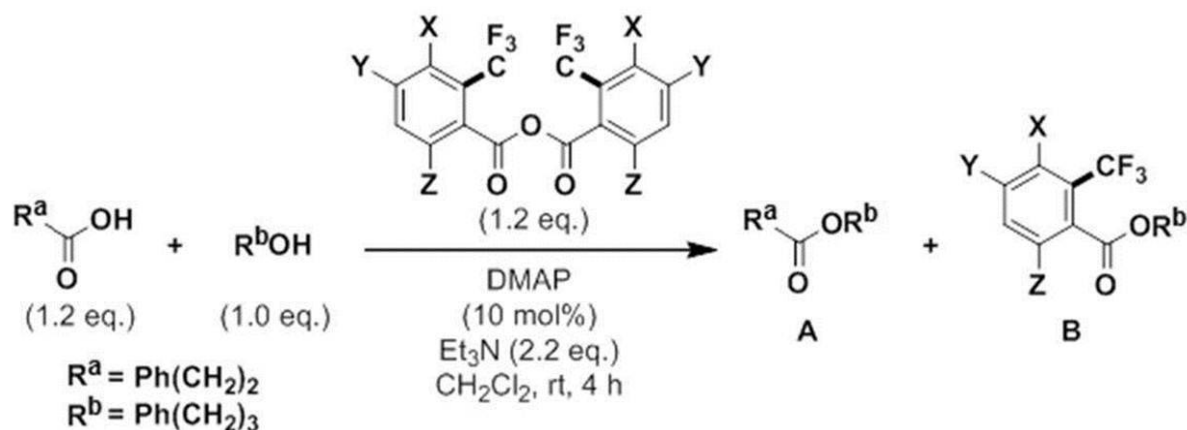
<試験例4>

試験例4では、下記反応式に示すように、オルト位にトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物(脱水縮合剤)の存在下で3-フェニルプロピオン酸と3-フェニルプロパノールとを反応させ、3-フェニルプロピル3-フェニルプロピオネート(A)を合成した。合成方法の詳細は、脱水縮合剤の種類及び後述するエントリー6~8の反応条件を除き、試験例1と同様である。

50

【 0 0 5 5 】

【 化 8 】



10

【 0 0 5 6 】

3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート ( A ) の収率及び化学選択性の結果を下記表 4 に示す。

【 0 0 5 7 】

【 表 4 】

エントリー	X, Y, Z	Aの収率 [%] <sup>a</sup>	A/B <sup>b</sup>
1	2-CF <sub>3</sub> (17)	85	183/1
2	4-Cl-2-CF <sub>3</sub> (18)	97	29/1
3	4-NO <sub>2</sub> -2-CF <sub>3</sub> (19)	82	38/1
4	3-F-2-CF <sub>3</sub> (20)	85	104/1
5	4-F-2-CF <sub>3</sub> (21)	89	55/1
6	2-F-6-CF <sub>3</sub> (22)	96 <sup>c</sup>	>500/1
7	2-Me-6-CF <sub>3</sub> (23)	95 <sup>c</sup>	171/1
8	2,6-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (24)	82 <sup>c</sup>	>500/1

20

<sup>a</sup> 単離収率<sup>b</sup> 粗生成物について<sup>1</sup>H NMRにより確認<sup>c</sup> 反応時間は12時間(エントリー6)又は24時間(エントリー7、8)

【 0 0 5 8 】

表 4 に示すように、オルト位にトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー1)には、85%という高い収率で目的のエステルが得られ、化学選択性も比較的高かった。

40

オルト位にトリフルオロメチル基を有し、メタ位又はパラ位にハロゲン原子、ニトロ基、又はメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー2~5、7)には、高い収率で目的のエステルが得られたものの、メタ位又はパラ位に置換基を有しない置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー1)よりも化学選択性が低下した。

オルト位にトリフルオロメチル基及びフッ素原子、又は2個のトリフルオロメチル基を有する置換安息香酸無水物を用いた場合(エントリー6、8)には、80%を超える高い収率で目的のエステルが得られた。また、MNB Aに匹敵する高い化学選択性を示した。

【 0 0 5 9 】

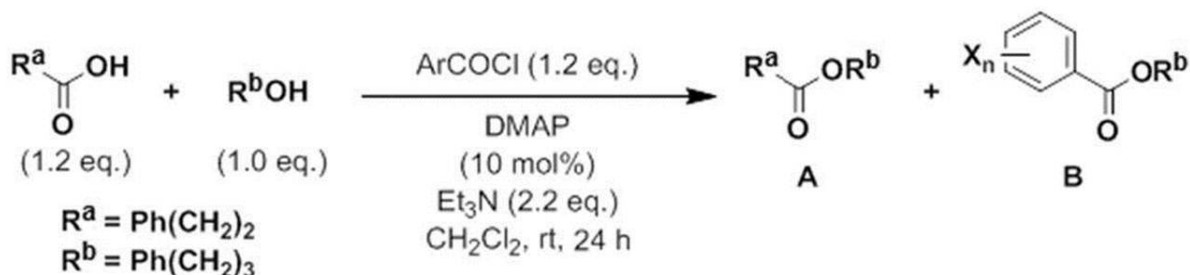
&lt; 試験例 5 &gt;

50

試験例 5 では、下記反応式に示すように、置換安息香酸塩化物（脱水縮合剤）の存在下で 3 - フェニルプロピオン酸と 3 - フェニルプロパノールとを反応させ、3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート（A）を合成した。合成方法の詳細は、脱水縮合剤の種類、反応時間、及び後述するエントリー 2 の反応条件を除き、試験例 1 と同様である。

【0060】

【化9】



10

【0061】

3 - フェニルプロピル 3 - フェニルプロピオネート（A）の収率及び化学選択性の結果を下記表 5 に示す。

【0062】

【表5】

エントリー	ArCOCl	Aの収率 [%] <sup>a</sup>	A/B <sup>b</sup>
1	2-F-6-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> COCl (22')	92	>500/1
2 <sup>c</sup>	2,6-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl (24')	90	>500/1
3	2-Me-6-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl (1')	94	>500/1

20

<sup>a</sup> 単離収率

<sup>b</sup> 粗生成物について<sup>1</sup>H NMRにより確認

<sup>c</sup> Et<sub>3</sub>Nを用いず、DMAPを3.0当量に変更した

【0063】

表 5 に示すように、2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル安息香酸塩化物又は 2 , 6 - ビストリフルオロメチル安息香酸塩化物を用いた場合（エントリー 1、2）には、MNB A に対応する塩化物である 2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸塩化物を用いた場合（エントリー 3）と同等の収率及び化学選択性で目的のエステルが得られた。

30

【0064】

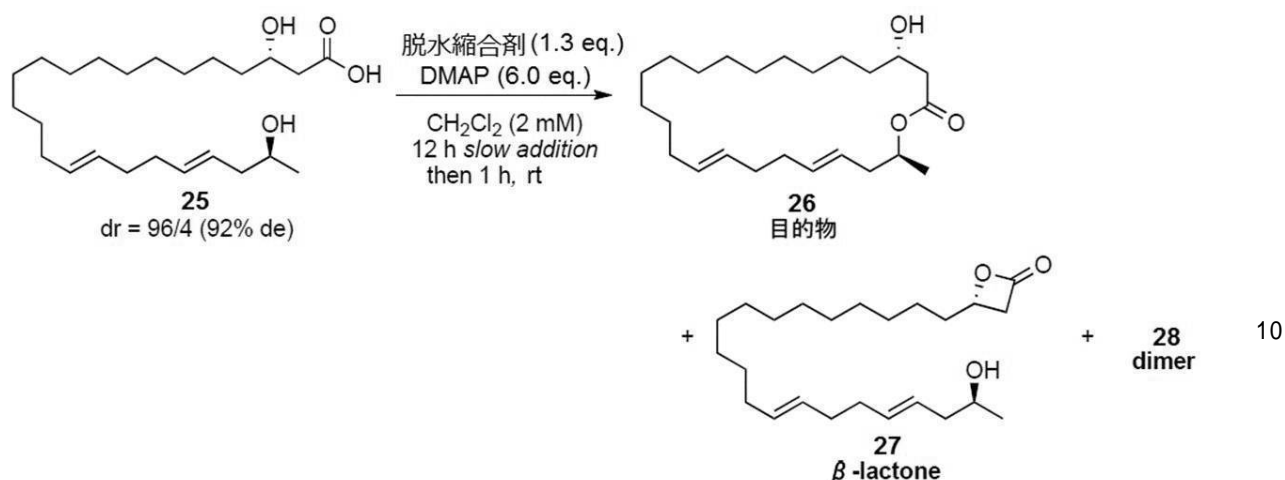
< 試験例 6 >

試験例 6 では、下記反応式に示すように、各種脱水縮合剤の存在下でヒドロキシカルボン酸（25）を反応させ、ラクトン（26）を合成した。ラクトン（26）に含まれる 24 員環ラクトン骨格は、抗菌活性を有する天然物であるユーシアリライド（Eushearilide）の中心骨格である。

【0065】

40

## 【化10】



## 【0066】

脱水縮合剤としては、2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸無水物 (FTFB A)、2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸塩化物 (FTFB C)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (MNB A)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸塩化物 (MNB C)、2,4,6-トリクロロ安息香酸無水物 (TCB A)、及び2,4,6-トリクロロ安息香酸塩化物 (TCB C) の6種を用いた。なお、TCB Cは、山口ラクトン化反応に用いられる脱水縮合剤として広く知られている。

20

## 【0067】

合成方法の詳細は以下のとおりである。

脱水縮合剤 (1.3当量) 及びDMAP (6.0当量) を含有するジクロロメタン溶液に対し、所定量のヒドロキシカルボン酸 (25) を含有するジクロロメタン溶液を室温にて12時間かけてゆっくり加え、室温にて1時間攪拌した。0 に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止させた。反応停止後、有機層を分離した。水層については、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を集め、水及びブラインで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) を用いて精製することにより、ラクトン (26) を得た。

30

## 【0068】

得られたラクトン (26) の物性値を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.51-5.34 (m, 4H, 16-H, 17-H, 20-H, 21-H), 5.00 (dt, J = 1.5, 6.0 Hz, 1H, 3-H), 3.94 (m, 1H, 23-H), 2.54-2.39 (m, 2H, 2-H), 2.31-2.17 (m, 2H, 22-H), 2.05 (br s, 4H, 18-H, 19-H), 2.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H, 15-H), 1.58-1.27 (m, 22 H, 4-H to 14-H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 24-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.2 (C1), 133.7 (C20), 130.8 (C16), 129.8 (C17), 125.0 (C21), 70.8 (C23), 68.2 (C3), 41.4 (C2), 39.0 (C22), 36.1 (C4), 32.9 (C19), 32.5 (C18), 31.9 (C15), 28.7, 28.6, 28.4, 28.2, 28.2, 28.2, 28.1, 28.0, 27.5 (C6 to C14), 24.7 (C5), 19.6 (C24).

40

HR-MS (ESI-TOF): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>401.3026, found 401.3008.

IR (neat): 3410, 2924, 2854, 1728 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>-13.5 (c 0.87, CHCl<sub>3</sub>).

## 【0069】

ラクトン (26)、並びに副生物である β-ラクトン (27) 及びダイマー (28) の収率の結果を下記表6に示す。

## 【0070】

【表 6】

エントリー	25の量 [mg]	脱水縮合剤	26の収率 [%]	27の収率 [%]	28の収率 [%]	全収率 [%] <sup>a</sup>
1	14.7	FTFBA	86	trace	6	98
2	14.4	FTFBC	67	2	3	75
3	19.3	MNBA	84	0	trace	84
4	14.9	MNBC	79	1	1	82
5	11.9	TCBA	58	0.5	4	67
6	11.0	TCBC	65	6	9	89

<sup>a</sup> ダイマーである28の収率は最大50%で算出しているため、全収率は下式で計算される。

$$\text{全収率(\%)} = 26\text{の収率} + 27\text{の収率} + 28\text{の収率} \times 2$$

【0071】

表6に示すように、FTFBAを用いた場合(エントリー1)のラクトン(26)の収率は、MNBA又はTCBAを用いた場合(エントリー3、5)の収率よりも高かった。

FTFBCを用いた場合(エントリー2)のラクトン(26)の収率は、MNBCを用いた場合(エントリー4)の収率よりも低かったものの、山口ラクトン化反応に用いられる脱水縮合剤として広く知られているTCBCを用いた場合(エントリー6)の収率よりも高かった。

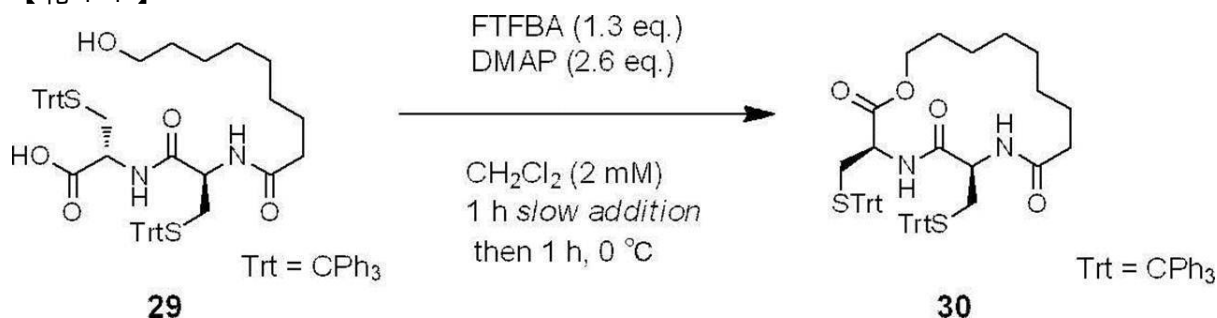
【0072】

<試験例7>

試験例7では、下記反応式に示すように、脱水縮合剤(FTFBA)の存在下でヒドロキシカルボン酸(29)を反応させ、ラクトン(30)を合成した。

【0073】

【化11】



【0074】

合成方法の詳細は以下の通りである。

2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸無水物(FTFBA)(12.0 mg、30 μmol [1.3当量])及びDMAP(7.3 mg、60 μmol [2.6当量])を含有するジクロロメタン溶液(9.3 mL)に対し、所定量のヒドロキシカルボン酸(29)(20.0 mg、23 μmol)を含有するジクロロメタン溶液(2.3 mL)を0 にて1時間かけてゆっくり加え、0 にて1時間撹拌した。0 にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止させた。反応停止後、有機層を分離した。水層については、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を集め、水及びブラインで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、ラクトン(30)(8.9 mg、45%)を得た。

また、2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸無水物(FTFBA)(12.0 mg、30 μmol [1.3当量])を、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(MNBA)(10.3 mg、30 μmol [1.3当量])に変更し、上述の方法と同様に

10

20

30

40

50

ヒドロキシカルボン酸 ( 29 ) を反応させ、ラクトン ( 30 ) を合成した。この合成によれば、ラクトン ( 30 ) の収率は 2 / 3 まで低下し、 30 % となった。

【 0075 】

得られたラクトン ( 30 ) の物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.34-7.25 (m, 30H, Trt), 6.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 5-H), 5.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 2-H), 4.36-4.32 (m, 1H, 9-H), 4.28 (td,  $J = 5.3, 7.3$  Hz, 1H, 3-H), 3.90-3.85 (m, 2H, 6-H, 9-H), 2.87 (dd,  $J = 7.2, 12.9$  Hz, 1H, 17-H), 2.77 (dd,  $J = 5.2, 12.6$  Hz, 1H, 18-H), 2.68 (dd,  $J = 5.7, 12.6$  Hz, 1H, 18-H), 2.48 (dd,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H, 17-H), 2.22 (dq,  $J = 3.4, 14.7$  Hz, 1H, 16-H), 1.95-1.90 (m, 1H, 16-H), 1.74-1.21 (m, 12H, 10-H to 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.4 (C1), 169.5 (C4), 169.3 (C7), 144.6 (Trt), 144.5 (Trt), 129.3 (Trt), 128.2 (Trt), 128.0 (Trt), 127.3 (Trt), 127.0 (Trt), 126.8 (Trt), 67.4 (Trt), 66.6 (Trt), 65.7 (C9), 52.7 (C6), 52.1 (C3), 36.0 (C16), 33.6 (C18), 33.4 (C17), 27.2 (C10), 26.5, 26.2, 26.1 (C4 to C6), 24.5 (C15), 23.4 (C11).

HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  869.3423, found 869.3415.

IR (neat): 3379, 3286, 3062, 3024, 2931, 2854, 1736, 1651  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\text{D}]_D^{24} -11.9$  (c 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ).

## フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2014-509316(JP,A)  
特開2016-141632(JP,A)  
特開2007-063247(JP,A)  
特開2003-335731(JP,A)  
EMMERLING, Franziska, et al., Journal of Molecular Structure, 2007年, vol.832, p.124-131, 第126頁左欄第8行  
AHLEMANN, Jens-T., et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1998年, vol.87, p.87-90, 化合物4  
KAYAMA, Susumu, et al., Tetrahedron, 2015年, vol.71, p.7046-7053, 化合物10  
椎名勇ほか, 日本化学会第96春季年会予稿集, 2016年 3月10日, 2C1-28  
SHIINA, Isamu, Tetrahedron, 2004年, vol.60, p.1587-1599, Table 1

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 63/70  
C07C 63/10  
C07C 67/08  
C07C 69/612  
C07D 313/00  
C07B 61/00  
CAplus/REGISTRY(STN)