

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4440167号  
(P4440167)

(45) 発行日 平成22年3月24日 (2010.3.24)

(24) 登録日 平成22年1月15日 (2010.1.15)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07C 233/47</b> (2006.01)	C O 7 C 233/47 C S P
<b>C07B 51/00</b> (2006.01)	C O 7 B 51/00 B
<b>C07C 231/12</b> (2006.01)	C O 7 C 231/12
<b>C07H 3/02</b> (2006.01)	C O 7 H 3/02

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2005-131877 (P2005-131877)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2006-306785 (P2006-306785A)		東京都板橋区加賀 1-8-1
(43) 公開日	平成18年11月9日 (2006.11.9)	(72) 発明者	水野 真盛
審査請求日	平成19年1月18日 (2007.1.18)		東京都板橋区加賀 1丁目8番1号 野口研 究所内
		(72) 発明者	後藤 浩太郎
			東京都板橋区加賀 1丁目8番1号 野口研 究所内
		審査官	近藤 政克

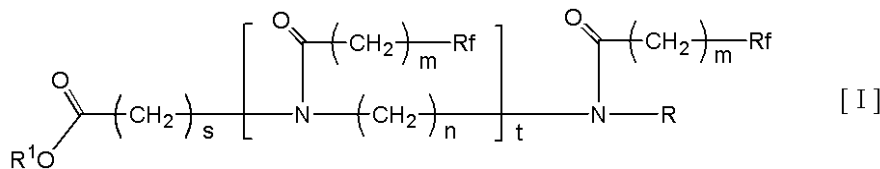
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 [ I ]



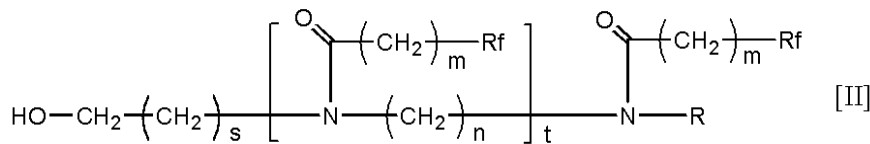
(式中、R f は炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基を、R は水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基のいずれかを、R<sup>1</sup> は水素、アルキル基を、m は 0 ~ 8 の整数を、n は 1 ~ 3 の整数を、s は 1 ~ 3 の整数を、t は 1 ~ 5 の整数を表し、R f、m、n はその表示各位において同一である必要はない。) で表される高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体。

【請求項 2】

R f が C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>、R が水素またはメチル基、R<sup>1</sup> が水素、メチル基またはエチル基、s が 1 ~ 2、m が 2、n が 2、t が 1 ~ 2 の整数である請求項 1 記載の高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体。

【請求項 3】

下記式 [ II ]

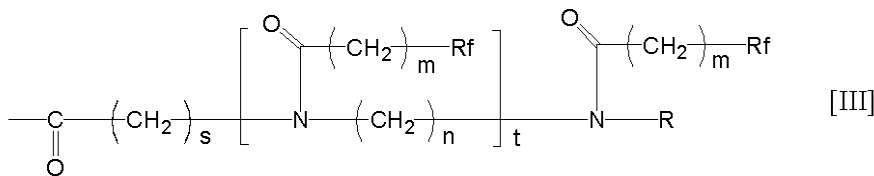


(式中、Rfは、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基を、Rは水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基のいずれかを、mは0～8の整数を、nは1～3の整数を、sは1～3の整数を、tは1～5の整数を表し、Rf、m、nはその表示各位において同一である必要はない。)

で表される高度にフッ素化されたアルコールを酸化し、請求項1記載の式[I]で表される高度にフッ素化されたカルボン酸を製造する方法。 10

【請求項4】

式[III]



(式中、Rfは、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基を、Rは水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基のいずれかを、mは0～8の整数を、nは1～3の整数を、sは1～3の整数を、tは1～5の整数を表し、Rf、m、nはその表示各位において同一である必要はない。)

で示される高度にフッ素化されたアシル基を保護基として使用する方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体に関する。医薬や食品添加物、化粧品、液晶、電子材料、高分子材料モノマー、機能性材料、医療材料などのファインケミカルズの製造には有機合成化学の果たす役割が極めて高い。従来の有機合成の概念を越える技術としてフルオラス合成が提案され、その発展が望まれている。これはパーフルオロカーボンが有機溶媒や水に溶解せず、三者が互いに分液できることに着目し、高度にフッ素化した誘導体のみをパーフルオロカーボン層に抽出させ、化合物の精製を容易にかつ安全に行うという方法である。 30

例えば化合物Aと化合物Bを反応させる工程に先立ち、高度にフッ素化されたカルボン酸(高度にフッ素化された基の導入試剤)を化合物Aと反応させ、高度にフッ素化された基を化合物Aの特定の官能基、例えばアミノ基へ導入する。そののちに主反応である、当該反応生成物と化合物Bとの反応が行われる。これは化合物Aのもう一つの官能基、例えばカルボキシル基と化合物Bの、例えばアミノ基との反応である。このようにして得られた反応生成物は高度のフッ素含有率を有する為、この反応系にパーフルオロカーボン(溶媒)を加えると、この反応生成物は容易にパーフルオロカーボン層に移行するので、この特性を利用した操作により、分離が極めて容易となる。しかる後、主反応に先立ち付加しておいた高度にフッ素化された基を加水分解等により当該反応生成物からはずし、目的とする反応生成物を、純度高く、効率良く得ることができる。 40

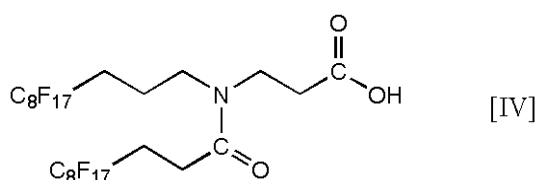
一方、フッ素原子の特性を利用し、材料表面を高度にフッ素化することで撥水性、潤滑性などを付与できることが期待できる。しかし、いずれの場合にも高度にフッ素化する方法として、高度にフッ素化された基を導入する試剤が必要となる。

【背景技術】

【0002】

これまで、高度にフッ素化された基を導入する試剤として、高度にフッ素化された化合 50

物（特許文献 1 及び 2、3 参照）が開発され、糖鎖やペプチドの合成に用いられた。たとえば式 [IV] で表される高度にフッ素化されたカルボン酸は水酸基への高度にフッ素化されたアシル型保護基の導入試剤としてのみならず、特許文献 2 及び 3 に記載された高度にフッ素化された化合物の合成原料としても用いられている。しかし、式 [IV] で表される高度にフッ素化されたカルボン酸の合成には 5 工程かかり、かつシリカゲルクロマトグラフィーによる精製工程が 2 回必要であることから、大量に合成するには多大な労力を必要とする。また、工程数の多さは人件費を含む製造コストに反映されることから、高度にフッ素化されたアシル型保護基の導入試剤として市販する際には非常に高価になることが考えられる。



【 0 0 0 3 】

【特許文献 1】特開 2 0 0 2 - 3 3 8 5 3 4

【特許文献 2】特開 2 0 0 3 - 2 6 1 5 2 3

【特許文献 3】特開 2 0 0 4 - 1 3 1 4 5 2

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

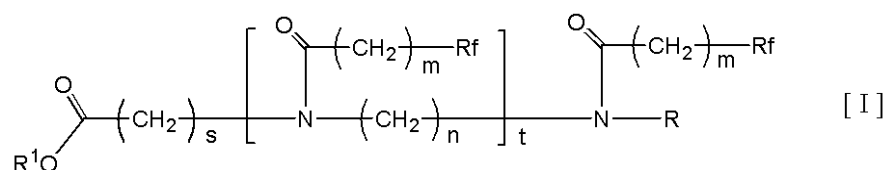
本発明の目的は、例えば式 [IV] で表される高度にフッ素化されたカルボン酸等と同様の性能を有し、かつ短工程で簡便に合成できる高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体およびアシル型保護基の導入試剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

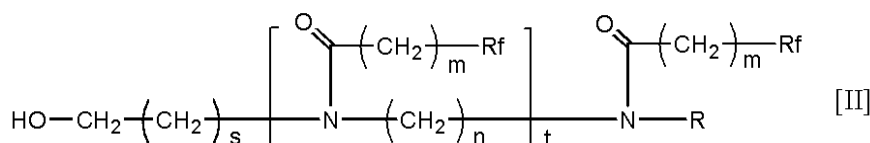
【 0 0 0 5 】

本発明者らは、鋭意検討した結果、本発明化合物を創出した。

すなわち、本発明は、式 [I]



（式中、Rf は炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基を、R は水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基のいずれかを、R' は水素、アルキル基を、m は 0 ~ 8 の整数を、n は 1 ~ 3 の整数を、s は 1 ~ 3 の整数を、t は 1 ~ 5 の整数を表し、Rf、m、n はその表示各位において同一である必要はない。）で表される高度にフッ素化されたカルボン酸誘導体と式 [II]



（式中、Rf は、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基を、R は水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基のいずれかを、m は 0 ~ 8 の整数を、n は 1 ~ 3 の整数を、s は 1 ~ 3 の整数を、t は 1 ~ 5 の整数を表し、Rf、m、n はその表示各位において同一である必要はない。）

で表される高度にフッ素化されたアルコールを酸化し、式 [I] で表される高度にフッ素化されたカルボン酸を製造する方法および、式 [III]

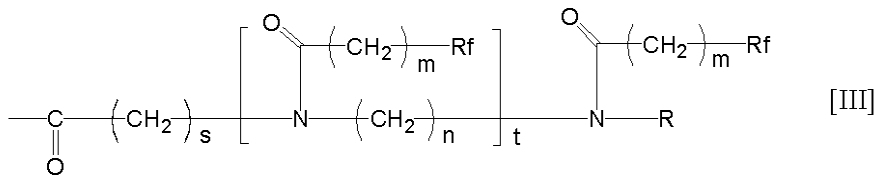
10

20

30

40

50



(式中、Rfは、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基を、Rは水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基のいずれかを、mは0～8の整数を、nは1～3の整数を、sは1～3の整数を、tは1～5の整数を表し、Rf、m、nはその表示各位において同一である必要はない。)

10

で示される高度にフッ素化されたアシル基を水酸基やアミノ基、イミノ基、チオール基等の官能基の保護基として使用する方法である。なお、保護基とは有機化学反応でよく利用される、その単位プロセスで反応に係わらない官能基を保護するものである。

【発明の効果】

【0006】

本発明化合物は、従来の高度にフッ素化されたアシル基導入試剤である式[IV]で表される高度にフッ素化されたカルボン酸に比べ、その合成工程数が少ないため、高度にフッ素化されたアシル基導入試剤を従来に比べ大量生産でき、かつ安価に提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

20

以下、本発明を詳細に説明する。

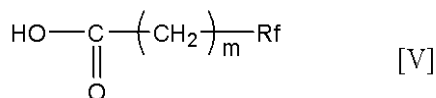
まず、中間体の製造法を説明する。

式[II](式中、Rfは、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基を、Rは水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数3～16のパーフルオロアルキル基のいずれかを、mは0～8の整数を、nは1～3の整数を、sは1～3の整数を、tは1～5の整数を表し、Rf、m、nはその表示各位において同一である必要はない。)で表される中間体は、有機溶媒中、塩基存在下、アミノアルコール誘導体とパーフルオロアルキル基を有するカルボン酸とを反応させ製造する。

【0008】

原料となるカルボン酸は式[V]

30



(式中、Rfはパーフルオロアルキル基を、mは0～8の整数を表す。)

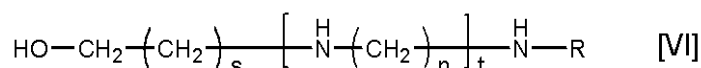
で示されるパーフルオロアルキル基を有するカルボン酸を用いる。パーフルオロアルキル基としては周知のパーフルオロアルキル基を用いることができる。たとえば、パーフルオロヘキシル基、パーフルオロヘプチル基、パーフルオロオクチル基、パーフルオロデシル基、パーフルオロテトラデシル基などを挙げることができる。さらに、分岐構造や立体異性体の有無などを問わないことは言うまでもない。フッ素原子の導入率を高めるにはパーフルオロアルキル基は長鎖の方が有効である。しかし、通常取り扱いや入手の容易さを考慮し、炭素数3～16の範囲の誘導体を使用する。好ましくは炭素数4～10の範囲の誘導体である。

40

パーフルオロアルキル基に結合しているメチレン鎖は何ら制限はなく、通常炭素数0～8のメチレン鎖である。特に、炭素数1～4のメチレン鎖が好ましい。

【0009】

原料となるアミノアルコール誘導体は式[VI]



(式中、Rは水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基を、nは1～3の整数を、s

50

は 1 ~ 3 の整数を、 $t$  は 1 ~ 5 の整数を表す。)

で表される誘導体を使用できる。R は、例えば水素もしくは炭素数 1 ~ 16 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、アリル基、ベンジル基、フェネチル基などで、特に R は水素、もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基が好ましい。式 [VI] で表されるアミノアルコール誘導体は、例えばポリアミン誘導体とハロゲン化アルキルアルコールを塩基存在下で反応させる、または、ポリアミン誘導体と不飽和アルコールとを反応させることにより容易に合成できるが、安価でかつ入手が容易なのは 2 - (2 - アミノエチルアミノ) エタノールである。

#### 【0010】

アミノアルコール誘導体とカルボン酸を反応させる方法についても何ら制限はない。反応させるパーフルオロアルキル基を有するカルボン酸を予め、酸ハロゲン化物、混合酸無水物、対称酸無水物、活性エステルに変換させて反応させる方法や、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) などの縮合試薬と直接反応させる方法が挙げられる。いずれの誘導体も周知の誘導体を利用できる。具体的には、酸塩化物、酸臭化物、ピバル酸混合酸無水物、ペンタフルオロフェニルエステル、p - ニトロフェニルエステル、コハク酸イミドエステルなど周知の誘導体を例示できる。また、縮合試薬としては前述の DCC、PyBOP<sup>TM</sup> (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、BOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート) 等を挙げる事ができる。

10

20

#### 【0011】

有機溶媒としては、周知の溶媒を使用できる。ジクロロメタン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、メチルエチルケトン、パーフルオロヘキサン、パーフルオロカーボン (たとえば、フロリナート<sup>TM</sup> FC72) などを挙げる事ができる。また、これらの混合物や含水物、あるいは、不均一系での反応ができることは言うまでもない。

#### 【0012】

塩基としては、何ら制限はない。例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DBU などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基あるいは、ブチルリチウム、フェニルリチウムなどの有機金属化合物を挙げる事ができる。

30

#### 【0013】

用いる両原料、塩基の当量数にも何ら制限はない。いずれか 1 成分か 2 成分を過剰に用いることもできる。アミノアルコール誘導体に 1 当量 ~ 1.5 当量の範囲の塩基と式 [VI] (式中、R<sub>f</sub> はパーフルオロアルキル基を、 $m$  は 0 ~ 8 の整数を表す。) で表されるカルボン酸誘導体を用いる。

#### 【0014】

反応時間、反応温度にも何ら制限はない。いずれも個々の誘導体によって異なり、また塩基や溶媒によっても異なるが、通常、室温から溶媒の沸点までの範囲で、1 時間から 7 日間の範囲である。

40

#### 【0015】

次に中間体から本発明化合物である高度にフッ素化されたカルボン酸の製造法について述べる。

有機溶媒中、酸化剤存在下、式 [II] (式中、R<sub>f</sub> は、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基を、R は水素、アルキル基、アラルキル基、アリール基、炭素数 3 ~ 16 のパーフルオロアルキル基のいずれかを、 $m$  は 0 ~ 8 の整数を、 $n$  は 1 ~ 3 の整数を、 $s$  は 1 ~ 3 の整数を、 $t$  は 1 ~ 5 の整数を表し、R<sub>f</sub>、 $m$ 、 $n$  はその表示各位において同一である必要はない。) で示される高度にフッ素化されたアルコール誘導体を反応させる。

#### 【0016】

50

酸化剤としては何ら制限は無い。例えば過マンガン酸カリウム、二クロム酸カリウム、酸化クロム(VI) - ピリジン錯体、酸化クロム(VI) - 硫酸などを挙げることができる。

【0017】

有機溶媒としては周知の溶媒を使用できる。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1,4 - ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムベンゼン、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、メチルエチルケトン、パーフルオロヘキサン、パーフルオロカーボン(たとえば、フオリナート™FC72)などを挙げることができる。また、これらの混合物や含水物、あるいは、不均一系での反応ができることは言うまでもない。

10

【0018】

反応時間、反応温度にも何ら制限はない。いずれも個々の誘導体によって異なり、また酸化剤や溶媒によっても異なるが、通常、-100 から溶媒の沸点までの範囲で、1時間から7日間の範囲である。

【0019】

また本発明化合物であるカルボン酸誘導体は、フルオラス合成に於ける目的化合物あるいは材料表面のアミノ基や官能基に高度にフッ素化されたアシル型保護基として導入できる。その導入は通常のアシル化の方法が適用できることは言うまでもない。本アシル基が導入された化合物はパーフルオロカーボン層へ抽出されやすくなり、精製操作が容易になる。しかも、脱保護された後に本発明化合物もしくはその誘導体はパーフルオロカーボン層へ容易に抽出されるため、回収、再利用ができ、環境に優しい製造システムを確立できる。加えて、本発明化合物のみをフルオラス有機プロトン酸触媒として利用することも言うまでもない。

20

【実施例】

【0020】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、その要旨を超えない限り、何ら制限を受けるものではない。

【0021】

[実施例1]

2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノール(1.01g, 9.7mmol)と2H, 2H, 3H, 3H - パーフルオロウンデカン酸(9.78g, 19.9mmol)をクロロホルムに溶解させ、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(8.4ml, 48.5mmol)、及びベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(12.7g, 24.3mmol)を加え、40 で5.5時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。沈殿物をガラスフィルターでろ過し、クロロホルムで3回洗浄し、式[II](但し、RfはC<sub>8</sub>F<sub>17</sub>を、Rは水素を、mは2、nは2を、sは1、tは1を示す。)で表される化合物を白色粉末で6.77g(66%)得た。

30

MALDI-TOF MASS: Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>: 1053.09(exact)、Found: 1053.02

【0022】

[実施例2]

実施例1で得た高度にフッ素化されたアルコール(2.00g, 1.90mmol)をアセトン160mlに溶解させ、0 で10分間攪拌した。冷却後2.67M ジョーンズ試薬を1.8ml(4.80mmol)加え、室温で1.5時間攪拌した。2 - プロパノールを40mlを加えて更に1時間室温で攪拌した後、反応液に水を加えジクロロメタンで3回抽出した。ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄し目的とする式[I](但し、RfはC<sub>8</sub>F<sub>17</sub>を、R及びR<sup>1</sup>は水素を、mは2、nは2、sは1、tは1を示す。)で表される高度にフッ素化されたカルボン酸を白色粉末で1.76g(87%)得た。更に濾液より再結晶化した白色粉末0.15g(7%)を得た。

40

50

MALDI-TOF MASS : Calcd for  $C_{26}H_{16}F_{34}N_2O_4Na[M+Na]^+$  : 1089.05(exact)、Found : 1088.97 (exact)

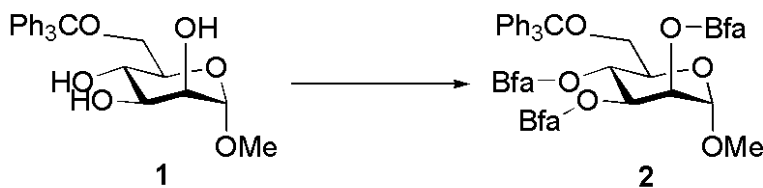
【 0 0 2 3 】

[実施例 3]

下記の式 [ VII ] の化合物 1 (152mg, 0.35mmol) と実施例 2 で得た式 [ I ] (但し、 $R_f$  は  $C_8F_{17}$  を、 $R$  及び  $R^1$  は水素を、 $m$  は 2、 $n$  は 2、 $s$  は 1、 $t$  は 1 を示す。) で表される高度にフッ素化されたカルボン酸 (1.16g, 1.08mmol) をジクロロメタン (5 mL) とエチルパーフルオロブチルエーテル (5 mL) と  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合溶媒に溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン (167 mg, 1.36 mmol) と  $DI C$  (0.31 mL, 2.10mmol) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応液をメタノール (30mL) とパーフルオロカーボン (フロリナートTMFC-72) (30 mL) で分配抽出し、FC-72層を減圧濃縮して当該アシル基 (式 [ VII ] の  $Bfa$ ) で水酸基を保護した化合物 2 (1.05g, 83 %) を得た。

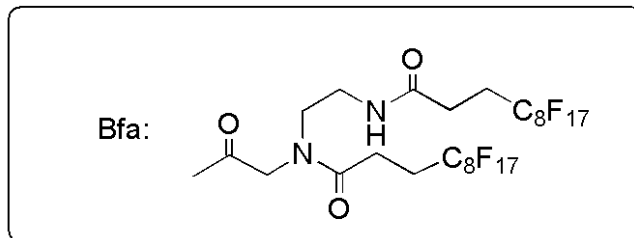
10

MALDI-TOF MASS : Calcd for  $C_{104}H_{70}F_{102}N_6O_{15}Na[M+Na]^+$  : 3604.53、Found : 3605.13



20

[VII]



【 0 0 2 4 】

[実施例 4]

下記の式 [ VIII ] の化合物 3 (325mg, 89  $\mu$ mol) のエチルパーフルオロブチルエーテル (7mL) とメタノール (7mL) の混合溶液に 5.2M  $NaOMe$  (100  $\mu$ L) を加え、室温で一晩攪拌し脱保護した。アンバーライト (IR-120; H+form) を加えて中和し、ろ過した。ろ液の減圧濃縮残渣をエチルパーフルオロブチルエーテル (20 mL) と酢酸エチル (10 mL) との混合溶媒と水 (20 mL) で分配抽出し、水層を凍結乾燥してメチル = O - ( - D - ガラクトピラノシル) - (1 6) - - D - マンノピラノシド (式 [ VIII ] 化合物 4) (24mg, 74 %) :  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) : 3.38(3H, s), 3.47(1H, dd,  $J=3.44, 9.62$  Hz), 3.51(1H, m), 3.55(1H, dd,  $J=7.56, 9.62$  Hz), 3.65-3.66(3H, m), 3.70-3.78(3H, m), 3.81-3.84(2H, m), 4.13(1H, D,  $J=10.31$  Hz), 4.32(1H, d,  $J=7.56$  Hz), 4.62(1H, d,  $J=1.38$  Hz) を得た。

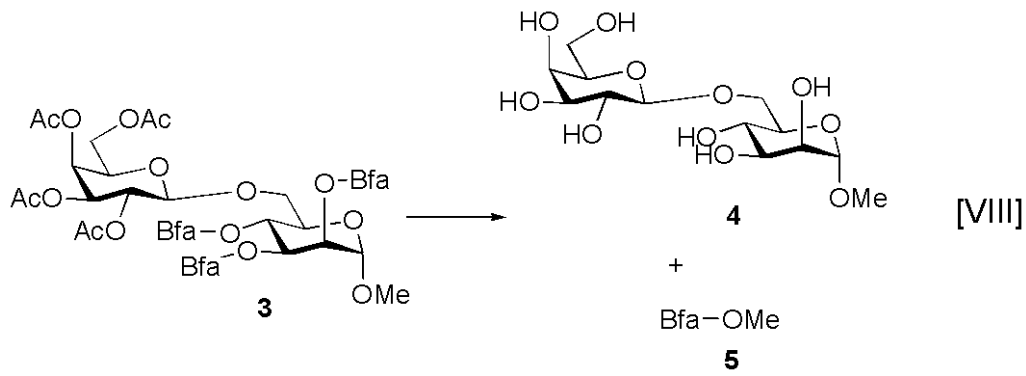
30

【 0 0 2 5 】

一方、有機層を減圧濃縮して式 [ I ] (但し、 $R_f$  は  $C_8F_{17}$  を、 $R$  は水素を、 $R^1$  はメチル基を、 $m$  は 2、 $n$  は 2、 $s$  は 1、 $t$  は 1 を示す。) で表される高度にフッ素化されたカルボン酸のメチルエステル (式 [ VIII ] 化合物 5 ;  $Bfa-OMe$ ) (290 mg, quant.) :

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) : 2.42-2.64 (8H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 3.55-3.61(2H, m), 3.79 and 3.81 (each s, 3H, sprit of  $OMe$  peak), 4.02 and 4.10 (each s, 2H, sprit of  $CH_2-COOME$  peak) を得た。

40



【産業上の利用可能性】

【0026】

本発明化合物は簡便かつ安価に製造できることから、高度にフッ素化されたアシル基の導入試剤の使用が容易になる。また、本発明化合物は目的化合物合成後、リサイクルすることも可能である。本発明化合物を用いるフルオラス合成が、医薬や食品添加物、化粧品、液晶、電子材料、高分子材料モノマー、機能性材料、医療材料などのファインケミカルズの製造、ペプチド、糖鎖、核酸などの複雑な天然物やそのアナログの製造を容易にすることは確実である。また、フルオラスプロトン酸触媒や材料表面の改質剤などとしても利用可能であり、本発明化合物の工業的価値や波及効果は極めて大である。



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特表2004-508364(JP,A)  
特開平02-000247(JP,A)  
特開2002-338534(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 233/47  
C07B 51/00  
C07C 231/12  
C07H 3/02  
CA/REGISTRY(STN)  
Science Direct  
CiNii  
JSTPlus(JDreamII)  
JST7580(JDreamII)