

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6055293号  
(P6055293)

(45) 発行日 平成28年12月27日 (2016.12.27)

(24) 登録日 平成28年12月9日 (2016.12.9)

(51) Int.Cl. F 1  
C 0 7 H 15/18 (2006.01) C O 7 H 15/18

請求項の数 6 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2012-259024 (P2012-259024)                  (22) 出願日 平成24年11月27日 (2012.11.27)                  (65) 公開番号 特開2014-105182 (P2014-105182A)                  (43) 公開日 平成26年6月9日 (2014.6.9)                  審査請求日 平成27年11月27日 (2015.11.27)</p>	<p>(73) 特許権者 000173924                  公益財団法人野口研究所                  東京都板橋区加賀一丁目9番7号                  (72) 発明者 後藤 浩太郎                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財                  団法人野口研究所内                  (72) 発明者 水野 真盛                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財                  団法人野口研究所内                    審査官 三上 晶子</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エーテル化合物製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水酸基含有有機物と、分子内に脱離基を持つ有機物とを塩基性化合物を用いて縮合させエーテル化合物を製造する方法であって、

(1) 水酸基含有有機物、および分子内に脱離基を持つ有機物を溶媒に溶解させた後に、または水酸基含有有機物、分子内に脱離基を持つ有機物、および添加剤を溶媒に溶解させた後に、塩基性化合物を加えて反応を開始させること、

(2) 分子内に脱離基を持つ有機物を過剰量用いること、および

(3) 反応停止剤として弱酸性水溶液を加えて反応を停止させることを特徴とするエーテル化合物製造法。

10

【請求項 2】

水酸基含有有機物が、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物である請求項 1 記載のエーテル化合物製造法。

【請求項 3】

分子内に脱離基を持つ有機物を 3 . 0 当量以上使用する請求項 1 または 2 記載のエーテル化合物製造法。

【請求項 4】

添加剤がクラウンエーテル、4 級アンモニウム塩、または 2 種類以上の添加剤である請求項 1 から 3 のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

【請求項 5】

20

塩基性化合物が水素化ナトリウムである請求項 1 から 4 のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

【請求項 6】

水酸基含有有機物が、糖誘導体またはアミノ酸誘導体である請求項 1 から 5 のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エーテル化合物の製造方法に関し、ウィリアムソン合成法を改良し、従来は 10  
困難であった、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物を用いても高収率でエーテル化合物を製造できる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

エーテル化合物の製造は有機合成において最も用いられる反応のひとつであり、合成化学上最も重要な反応の 1 つとして挙げることができる。現在エーテル化合物の製造法として最も代表的なものは「ウィリアムソンエーテル合成法」である。この方法はまず、一段目としてアルコールを水素化ナトリウムなどの塩基性化合物（通常水酸基 1 つに対して 1 . 0 から 1 . 5 当量）によって対応するアルコキシドへと変換した後、二段目として分子内に脱離基を持つ有機物（通常塩基性化合物に対して 0 . 8 から 1 . 0 当量）を加えること 20  
によって目的のエーテル化合物を製造する方法である。しかしながら、このウィリアムソン合成法を用いる場合には一段目に用いる塩基性化合物の強い塩基性により、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物を用いた場合、それらの官能基が分解あるいは脱離してしまい目的物の収率が大幅に低下してしまうという問題がある。

【0003】

この問題を解決する方法としては P o o n らによる中性ベンジル化法が既に報告されている。（非特許文献 1 ~ 3）。しかしこの方法はベンジル化に用いる試薬が非常に高価であり、また試薬自体がベンジル化のみに対応したもののなので他のエーテル化合物の製造には対応できない、さらに反応前に十分に酸化マグネシウムを活性化させる必要があり操作が煩雑になってしまう、あるいはマイクロ波発生装置が必要であるといった設備上の問題 30  
がある。つまり、現在分子内に塩基性条件下に不安定な官能基を含む水酸基含有有機物の水酸基を任意のエーテル化合物へ変換できる簡便な方法は未だ存在しない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】K . W . C . P o o n ら、Synlett 3142 (2005)

【非特許文献 2】K . W . C . P o o n ら、J . Org . Chem . Vol . 71 , 3923 (2006)

【非特許文献 3】G . B . Dudley ら、Org . Biomol . Chem . Vol . 10 , 248 (2012) 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、従来は困難であった、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物に対して応用可能な汎用性の高い簡便なエーテル化合物製造法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は上記課題を解決するべく鋭意検討した結果、通常ウィリアムソン合成法を 3 ないし 4 か所改良することで、これまで困難とされてきた分子内に塩基性条件下に弱い 50

官能基を有する水酸基含有有機物を原料に用いた場合でも高収率でエーテル化合物を製造できるという新たな知見に基づいて完成されたものである。

【0007】

すなわち、(1)通常、一段目にアルコールと水素化ナトリウムなどの塩基性化合物を反応させてアルコキシドを生成させることが常識とされているウィリアムソン合成法の試薬の加える順番を変え、1番最後に塩基性化合物を加える。(2)分子内に脱離基を持つ有機物の使用量(当量)を通常より大幅に増加させる。(3)反応を停止する際に、弱酸性水溶液を用いる。(4)1~3の改良を行った場合でも目的物の収率が悪い場合には添加剤を加える。以上3あるいは4点を改良することで本発明を完成するに至った。

【0008】

つまり、本発明は、以下の通りのエーテル化合物製造法である。

<1> 水酸基含有有機物と、分子内に脱離基を持つ有機物とを塩基性化合物を用いて縮合させエーテル化合物を製造する方法であって、

(1)水酸基含有有機物、および分子内に脱離基を持つ有機物を溶媒に溶解させた後に、または水酸基含有有機物、分子内に脱離基を持つ有機物、および添加剤を溶媒に溶解させた後に、塩基性化合物を加えて反応を開始させること、

(2)分子内に脱離基を持つ有機物を過剰量用いること、および

(3)反応停止剤として弱酸性水溶液を加えて反応を停止させることを特徴とするエーテル化合物製造法。

<2> 水酸基含有有機物が、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物である<1>記載のエーテル化合物製造法。

<3> 分子内に脱離基を持つ有機物を3.0当量以上使用する<1>または<2>記載のエーテル化合物製造法。

<4> 添加剤がクラウンエーテル、4級アンモニウム塩、または2種類以上の添加剤である<1>から<3>のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

<5> 塩基性化合物が水素化ナトリウムである<1>から<4>のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

<6> 水酸基含有有機物が、糖誘導体またはアミノ酸誘導体である<1>から<5>のいずれかに記載のエーテル化合物製造法。

【発明の効果】

【0009】

本発明のエーテル化合物製造法を用いれば、従来困難であった分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物を原料に用いた場合でも高収率で様々なエーテル化合物を製造できるため、これまでのウィリアムソンエーテル合成法と比較して格段に汎用性を向上させることに成功した。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のエーテル化合物製造法は、通常ウィリアムソン合成法とは異なり、

(1)水酸基含有有機物、分子内に脱離基を持つ有機物、および必要な場合は添加剤を溶媒に溶解させた後に、塩基性化合物を加えて反応を開始させること、

(2)分子内に脱離基を持つ有機物を過剰量用いること、および

(3)反応停止剤として弱酸性水溶液を加えて反応を停止させることを特徴とする。

【0011】

原料として用いる水酸基含有有機物としては、分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する各種アルコール化合物を使用することができる。水酸基含有有機物の構造としては、直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構造であっても、または部分的に環構造を有する構造であっても、または構造中に直鎖構造や分岐構造や環構造が混在する構造であっても、また環構造が複数連結した構造であってもよい。

水酸基含有有機物の炭素数は特に制限されないが、炭素数1~50程度のものが好まし

10

20

30

40

50

い。

水酸基含有有機物の分子内に含まれる水酸基の数に特に制限はないが、1～20個程度が好ましい。

【0012】

塩基性条件下で不安定な官能基としては、エステル、アシル基、イミド、シリルエーテル、カーバメート等が挙げられる。例えばエステルとしてはメチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステルなど、アシル基としてはアセチル基、ベンゾイル基などの保護基、イミドとしてはN-フタロイル基などの保護基、シリルエーテルとしてはt-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基などの保護基、カーバメートとしてはベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基などの保護基が挙げられる。

10

分子内に含まれる塩基性条件下で不安定な官能基の数としては特に制限はないが、1～10程度が好ましい。

【0013】

本発明に用いる分子内に脱離基を持つ有機物の構造としては、直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構造であっても、または部分的に環構造を有する構造であっても、または構造中に直鎖構造や分岐構造や環構造が混在する構造であっても、また環構造が複数連結した構造であってもよい。

分子内に脱離基を持つ有機物の脱離基としては、通常脱離基として用いる官能基であれば特に制限はないが、ハロゲン、スルホン酸エステルなどが好ましい。

20

分子内に脱離基を持つ有機物の使用量は、水酸基含有有機物の水酸基1つに対して1.0当量を超える過剰量であり、3.0～20.0当量が好ましく、5.0～10.0当量がさらに好ましい。

【0014】

本発明に用いる塩基性化合物は、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化セシウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、金属ナトリウム、金属リチウム、金属カルシウムなどのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属など通常、ウィリアムソン合成法に供しうる各種の塩基性化合物を使用できるが、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の水素化物が好ましく、特にアルカリ金属の水素化物が好ましい。当該塩基性化合物の使用量としては特に制限はないが、水酸基含有有機物の水酸基1つに対して0.5～5.0当量が好ましく、1.0～2.5当量がさらに好ましい。

30

【0015】

本発明に用いる添加剤としては特に制限はないが、1種または2種以上の添加剤を用いる。添加剤としては、各種クラウンエーテルや4級アンモニウム塩、アルカリ金属およびアルカリ土類金属のハロゲン化物などが好ましく、特にクラウンエーテル、4級アンモニウム塩、または2種類以上の添加剤を用いることが好ましい。

本発明に用いる添加剤の使用量に特に制限はないが、水酸基含有有機物の水酸基1つに対して0.5から3.0当量が好ましい。

40

【0016】

本発明に用いる溶媒としては、当該反応において不活性な溶媒の1種または2種以上を用いる。溶媒としては、シクロヘキサン、イソオクタン、n-ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、ベンゾトリフルオリド等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、ペルフルオロヘキサン、ペルフルオロメチルシクロヘキサン、ペルフルオロデカリン、3M社のフロリナート(登録商標)シリーズなどのペルフル

50

オロアルキル系溶媒、3M社のノベック(商標登録)シリーズなどのハイドロフルオロエーテル系溶媒、DuPont社のKrytox(登録商標)シリーズや、ダイキン工業社のデムナム(登録商標)シリーズ、ソルベイソレクシス社のガルデン(登録商標)シリーズなどのペルフルオロポリエーテル系溶媒が用いられる。また用いる溶媒の量に特に制限はない。

【0017】

反応の圧力は、減圧下、大気圧下、または加圧下のいずれであってもよい。

反応時間には何ら制限はないが、30分～72時間が好ましい。

反応温度には何ら制限はないが、-30～40が好ましい。

【0018】

当該反応を停止させる反応停止剤としては、生成物に影響を与えない酸性物質であれば特に制限はないが、希塩酸、希硫酸、または各種カルボン酸等の弱酸性水溶液が好ましく、5%～10%のクエン酸水溶液がさらに好ましい。

【0019】

反応終了後は、弱酸性水溶液を用いて反応を停止させたのち、蒸留法、クロマトグラフィー法等の精製工程を経て、目的のエーテル化合物を高純度で取得する。本発明を用いることで得られたエーテル化合物の収率は、水酸基含有有機物を基準に、通常90モル%程度である。

【実施例】

【0020】

以下に、本発明を実施例を用いて更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の具体例を示すもので、本発明を何ら限定するものではない。

【実施例1】

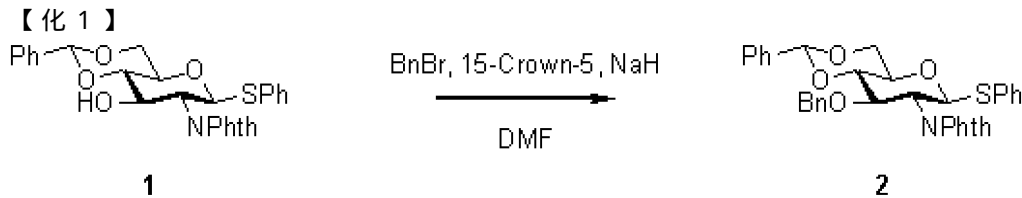
【0021】

分子内にN-フタロイル基を持つ化合物1のベンジル化

化合物1(675mg, 1.38mmol)、15-クラウン-5(274μL, 1.38mmol)およびベンジルプロミド(822μL, 6.89mmol(5.0当量))をN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(120mg, 2.76mmol)を加え、0で19時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液(2mL)を加え、反応を停止させた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重層水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、白色粉末の化合物2(758mg, 95%)を得た。

【0022】

化合物2  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3.65 - 3.76 (m, 1H), 3.80 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.46 (m, 2H), 4.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.84 - 6.94 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 3H), 7.32 - 7.45 (m, 5H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H).



## 【比較例】

## 【0023】

分子内にN-フタロイル基を持つ化合物1のベンジル化(従来法)

化合物1(940mg, 1.92mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、水素化ナトリウム(126mg, 2.88mmol)を加え、0℃で40分間攪拌した後、ベンジルブロミド(320μL, 2.68mmol(1.4当量))を加え、0℃で3.5時間攪拌した。反応液にメタノール(0.8mL)を加え、反応を停止させた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重層水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、白色粉末の化合物2(510mg, 46%)を得た。

## 【実施例2】

## 【0024】

分子内にアセチル基を持つ化合物4のベンジル化

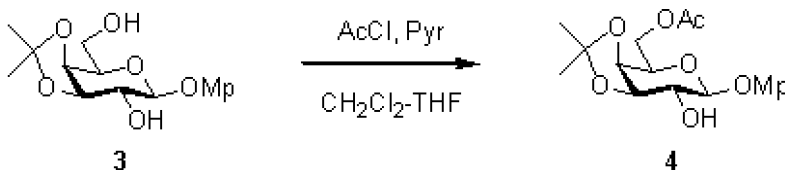
## (1)工程1

化合物3(1.73g, 5.30mmol)をジクロロメタン(15mL)-テトラヒドロフラン(15mL)混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、ピリジン(858μL, 10.6mmol)およびアセチルクロリド(565μL, 7.95mmol)を加え、-20℃で2時間攪拌した。反応液にメタノール(3mL)を加え、反応を停止させた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重層水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、白色粉末の化合物4(1.50g, 77%)を得た。

## 【0025】

化合物4  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.37 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.52 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (dt,  $J = 2.8$  Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.17 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 2.1$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H) .

## 【化2】



## 【0026】

## (2)工程2

化合物4(236mg, 640μmol)およびベンジルブロミド(381μL, 3.20mmol(5.0当量))をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(33.5mg, 769μmol)を加え、0℃で1

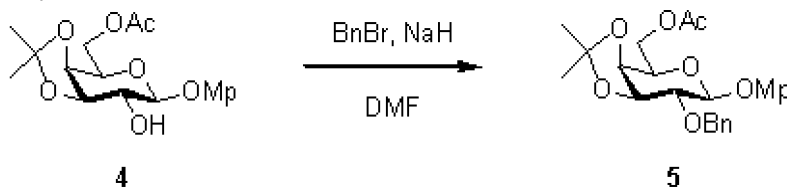
6時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液(2 mL)を加え、反応を停止させた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重層水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、白色粉末の化合物5(265 mg, 90%)を得た。

【0027】

化合物5  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.02 - 4.07 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J = 2.1$  Hz, 6.2 Hz, 1H), 4.26 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 11.7 Hz, 2H), 4.39 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

10

【化3】



20

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明によって従来困難とされていた分子内に塩基性条件下で不安定な官能基を有する水酸基含有有機物に対しても高収率で対応するエーテル化合物を製造することが可能になる。このため生理活性化合物の合成に幅広く用いることが可能であり、従って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。

30

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平8 - 333293 (JP, A)  
特開昭51 - 118714 (JP, A)  
特開2009 - 7279 (JP, A)  
特開昭61 - 68435 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00 - 99/00  
C07C 1/00 - 409/44  
C07B 31/00 - 61/00  
CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)