京都薬科大学

A Modified Procedure for Synthesis of *tert*-Butyl Carboxylates

SHUNSAKU OHTA,* AKIHIRO SHIMABAYASHI, NAOKO MAKINO,
and MASAO OKAMOTO*

*Kyoto College of Pharmacy, 5, Nakauchi-cho, Misasagi,
Yamashina-ku, Kyoto, 607, Japan*

(Received April 18, 1983)

tert-Butyl esters of various carboxylic acids were conveniently prepared by applications of a modified Taschner's procedure in which carboxylic acids were treated in a mixture of *tert*-butyl acetate (1 vol) and *tert*-butanol (1 vol) with sulfuric acid at 0°C to room temperature.

Keywords—*tert*-butyl ester; *tert*-butyl carboxylate; *tert*-butyl alkanoate; transesterification; isobutene; isobutylene; esterification

カルボン酸と液体イソブテンの硫酸の存在下における反応により, *tert*-butyl ester を合成する方法は広く用いなどられてきたが, イソブテンの高圧ポンペを要したり, また, 液体イソブテンの取扱いに特別な器具を必要とするなど面倒な点があり, 手軽に行える合成とはいいい難い。¹⁾ Taschner らは, 1961 年, *tert*-butyl acetate 中過塩素酸を触媒として用いることにより, 種々のアミノ酸およびその誘導体の *tert*-butyl ester を合成する方法を報告している。²⁾ 本法は, 中間にイソブテンもしくは *tert*-ブチルカルボカチオンを生成し, エステル交換反応の形式をとるが, *in situ* でカルボン酸が加えられるため, 簡便さという点で興味深い方法である。しかしながら, 一般的应用については残念ながら余り行われていない。その理由は, 恐らく Taschner らの方法が 3—4 日におよぶ反応時間を要すると記載されているためではないかと考えられる。著者らは, Taschner らの方法を一般のカルボン酸へ応用することおよび反応時間の短縮を検討した結果, *tert*-butyl acetate と *tert*-butanol の 1:1 (vol) 混合物中にカルボン酸を溶解し, これに 0°C で濃硫酸を滴下したのち室温 (25±2°C) で数時間反応させることにより種々のカルボン酸の *tert*-butyl ester が収率よく得られた。本法は著者らが先に報告した方法³⁾と共に *tert*-butyl ester 合成の簡便な方法を提供するものである。Table I の結果は本法の高い応用性を示す。Monomethyl *cis*-4'-tetrahydrophthalate では二重結合の移動やトランス体への異性化を伴わず好収率で相当する *tert*-butyl ester を与えた。また, アミノ酸に対しては一例ではあるが L-tyrosine は反応液中に次第に溶解し, 最終的に澄明な溶液を与え, これから 82% の収率で相当する *tert*-butyl ester⁴⁾ を光学活性を失わずに与えた。本改良法は, Taschner 法による *tert*-butyl ester 合成法の簡便さを再認識させると共に, より広い応用性を可能にするものである。

Chart 1

実験の部

沸点，融点は未補正である．Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H -NMR) は Varian Model CFT-20 を用い，内部標準として TMS を含む CDCl_3 を溶媒として用いた．また，化学シフトは δ 値を用い，シグナルバ

TABLE I. *tert*-Butyl Esters (4a—j) Prepared

Product R	Yield (%)	bp/mmHg (lit. bp/mmHg)	n_D^{20} (lit. n_D^{20})	IR (CHCl ₃) (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (80 MHz in CDCl ₃ , δ ppm)	Anal. Calcd (Found)
4a Phenyl	92	110—113°C/10 (94°C/10) ^{b)}	1.4915 (1.4904) ^{b)}	1710 ($\nu_{C=O}$)		
4b 2-Chlorophenyl	78	130—133°C/2 (135—140°C/2) ^{b)}	1.5055 (1.5052) ^{b)}	1720 ($\nu_{C=O}$)		
4c 2-Phenylvinyl	62	150—155°C/2	1.5305 (1.5385) ^{b)}	1705 ($\nu_{C=O}$)		
4d 2-(4-Hydroxyphenyl)- 1-aminoethyl	82	mp 144—145°C (mp 143—145°C) ^{d)}		1730 ($\nu_{C=O}$)		
4e 3-Phenyl- <i>n</i> -propyl	75	145—150°C/2 (150—152°C/2) ^{b)}	1.4842 (1.4847) ^{b)}	1715 ($\nu_{C=O}$)		
4f 3-Oxo- <i>n</i> -butyl	66	100—101°C/3 (72—74°C/0.2) ^{c)}	1.4246	1710 ($\nu_{C=O}$)		
4g 1-Bromoethyl	92	95—98°C/27 (62°C/13) ^{b)}	1.4385 (1.4374) ^{b)}	1730 ($\nu_{C=O}$)		
4h <i>cis</i> -2-Methoxycarbonyl- cyclohex-4-en-1-yl	87	97—102°C/2	1.4612	1730 ($\nu_{C=O}$) 1655 ($\nu_{C=O}$) 1365 (δCH_2) 1150 (ν_{C-O})	1.40 (s, 9H, CH ₃ × 3), 2.20—2.50 (m, 4H, CH ₂ × 2), 2.80—3.50 (m, 2H, CH × 2), 3.70 (s, 3H, OCH ₃), 5.60 (m, 2H, vinyl)	C: 64.98 (64.93) H: 8.39 (8.34)
4i 2-Oxocyclohexyl	53	111—115°C/2.5	1.4697	1730 ($\nu_{C=O}$) 1645 ($\nu_{C=O}$) 1370 (δCH_3) 1160 (ν_{C-O})	1.40 (s, 9H, CH ₃ × 3), 1.50—2.50 (m, 8H, CH ₂ × 4), 12.30 (m, 1H, enol OH)	C: 66.64 (66.16) H: 9.15 (9.57)
4j 2-Bromoethyl	80	88—90°C/2.5	1.4456	1725 ($\nu_{C=O}$) 1370 (δCH_3) 1145 (ν_{C-O})	1.50 (s, 9H, CH ₃ × 3), 2.80 (t, 2H, CH ₂ CO, $J=6.5$ Hz), 3.50 (t, 2H, BrCH ₂ , $J=6.5$ Hz)	C: 40.21 (40.69) H: 6.27 (6.54)

ターンの表示には, m (multiplet), s (singlet), d (doublet), t (triplet) の略号を用いた. 赤外吸収スペクトル (IR) は島津 IR-420 型分光器を使用した. 減圧蒸留には, Büchi 製 Kugel-Rohr GKR-50 を用い, 沸点は留出時の浴温として表示した. 屈折率はアタゴ製作所製 Model 1 型を用いて測定した.

一般的手順 [*tert*-Butyl Methyl *cis*- Δ^4 -Tetrahydrophthalate (4h) を例として] Monomethyl *cis*- Δ^4 -tetrahydrophthalate (3h, 1.84 g, 10 mmol) を *tert*-butyl acetate-*tert*-butanol=1:1 (vol) (20 ml) に溶かし, 窒素気流中この溶液に攪拌, 氷冷下, 濃硫酸 (1 ml) を滴下する. 滴下終了後, 0°C で 1 時間, ついで, 室温において 4 時間攪拌する.⁹⁾ この混合物にエーテル (50 ml) を加えて水洗後 (20 ml×2), 10% 炭酸ナトリウム (20 ml×2), ついで, 飽和食塩水 (10 ml) で洗う. エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去して得られる油状物を減圧蒸留する. 収量, 2.09 g (87%); bp 97—102°C (2 mmHg). このほかのデータは Table I に記載.

L-Tyrosine *tert*-Butyl Ester (4d) L-Tyrosine (3d, 1.81 g, 10 mmol) を *tert*-butyl acetate-*tert*-butanol=1:1 (20 ml) に懸濁させ, 窒素気流下, 0°C において硫酸 (1 ml) を滴下し, そのまま 1 時間攪拌後, 室温において 4 時間攪拌すると澄明な溶液が得られる. これを過剰量の 10% 炭酸カリウム溶液 (100 ml) 中に注ぎ込み, エーテル (50 ml×2) で抽出する. エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去すると結晶性の残留物が得られる. 少量のメタノールより再結晶すると無色針状晶を与える, mp 144—145°C (文献値⁴⁾: mp 143—145°C); $[\alpha]_D^{25} = +24.0^\circ$ ($c=2$, 溶媒: C_2H_5OH) [文献値⁴⁾: $[\alpha]_D^{25} = +24.4^\circ$ ($c=2$, 溶媒: C_2H_5OH)] を与える. 収量, 1.94 g (82%) (Table I).

謝辞 元素分析をして頂いた日本新薬株式会社研究所元素分析室の方々に深謝します. また, PMR の測定をして頂いた京都薬科大学 NMR 室 藤原靖弘助手に深謝致します.

引用文献および注

- 1) A. L. McCloskey, G. S. Fonken, R. W. Kluiber, W. S. Johnson, "Org. Synth.," Coll. Vol. IV, 1963, p. 261; G. W. Anderson, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3359 (1960); R. J. Stedman, *J. Med. Chem.*, **9**, 444 (1966).
- 2) E. Taschner, C. Wasielewski, J. F. Biernat, *Liebigs Ann. Chem.*, **646**, 119 (1961); E. Taschner, A. Chimiak, B. Bator, T. Sokołowska, *ibid.*, **646**, 134 (1961); E. Taschner, A. Chimiak, J. F. Biernat, C. Wasielewski, T. Sokołowska, *ibid.*, **663**, 188 (1963).
- 3) S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aono, M. Okamoto, *Synthesis*, **1982**, 833.
- 4) R. Roeske, *J. Org. Chem.*, **28**, 1251 (1963).
- 5) H. A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.*, **95**, 1248 (1962).
- 6) T. M. Velga, T. P. McGovern, M. Beroza, D. H. Miyashita, L. F. Steiner, *J. Econ. Entomol.*, **60**, 835 (1967).
- 7) G. Gal, M. Sletzinger, U. S. Patent, 3489795 (1960) [*Chem. Abstr.*, **72**, 89802 (1970)].
- 8) A. Vollmar, M. S. Dunn, *J. Org. Chem.*, **25**, 387 (1960).
- 9) 冷却しないで硫酸を滴下するときはイソブテンが重合して生じたと思われる低沸点成分がかなり生成する. 低沸点の *tert*-butyl ester の合成の場合, 減圧蒸留も含めて注意を要する.