

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-322128

(P2002-322128A)

(43) 公開日 平成14年11月8日 (2002.11.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 C 67/303		C 0 7 C 67/303	4 C 0 3 7
	67/333	67/333	4 C 0 7 1
	69/612	69/612	4 H 0 0 6
	69/618	69/618	4 H 0 3 9
C 0 7 D 307/93		C 0 7 D 307/93	

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-132081(P2001-132081)

(22) 出願日 平成13年4月27日 (2001.4.27)

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72) 発明者 北 泰行

大阪府柏原市高井田1587番地の8

(74) 代理人 100090686

弁理士 鎌田 充生

最終頁に続く

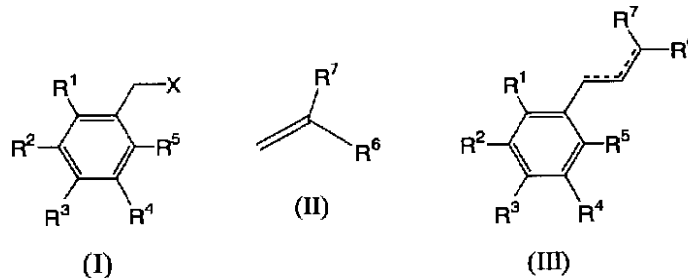
(54) 【発明の名称】 ベンジル誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ベンジル位にアルケン類との炭素 - 炭素結合が導入されたベンジル誘導体を簡便に効率良く製造する。

* 【解決手段】 白金族金属触媒及びアルキルアミン類の存在下、下記式で表される化合物 (I) とアルケン類 (II) とを反応させて、化合物 (III) を製造する。

【化1】



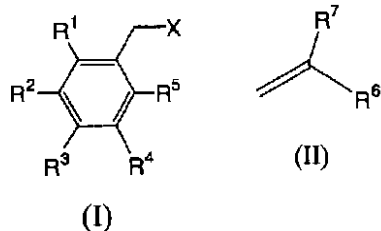
(式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹ ~ R⁵は、同一又は異なって、水素原子、無機の基又は有機基を示し、隣接する有機基 R¹ ~ R⁵は互いに結合して複素環を形成し

てもよい。R⁶は水素原子、ハロゲン原子又は有機基を示す。R⁷は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】白金族金属触媒及びアルキルアミン類の存在下、式(I)で表される化合物と、式(II)で表さ*



(式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹~R⁵は、同一又は異なって、水素原子、無機の基又は有機基を示し、隣接する有機基R¹~R⁵は互いに結合して複素環を形成してもよい。R⁶は水素原子、ハロゲン原子又は有機基を示す。R⁷は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)

【請求項2】アルキルアミン類として、トリC₅₋₂₀アルキルアミンを用いる請求項1記載の方法。

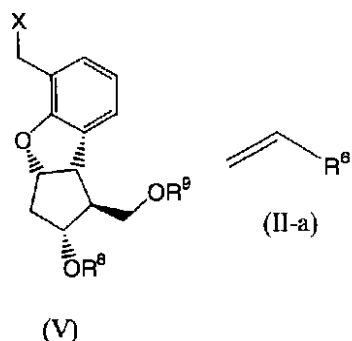
【請求項3】R⁶がカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルケニル基、ハロゲン化アルケニル基又はアルキルハロゲン化アルケニル基である請求項1記載の方法。

【請求項4】R⁶がアルコキシカルボニル基である請求項1記載の方法。

【請求項5】白金族金属触媒がパラジウム触媒である請求項1記載の方法。

【請求項6】白金族金属触媒がパラジウムと有機酸との錯体である請求項1記載の方法。

【請求項7】Xが塩素原子又は臭素原子である請求項1記載の方法。



(式中、R⁶はアルコキシカルボニル基を示し、R⁸及びR⁹は、同一又は異なって、反応に不活性な有機基を示し、R⁸及びR⁹は互いに結合して環を形成してもよい。Xは前記に同じ)

【請求項11】請求項10記載の方法で得られた式(VI)で表される化合物を水素添加して、式(VII)で表される化合物を製造する方法。

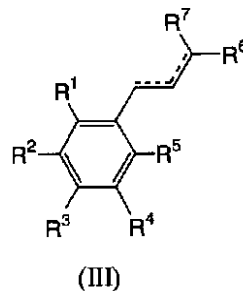
【化4】

50

2

*れるアルケン類とを反応させて、式(III)で表される化合物を製造する方法。

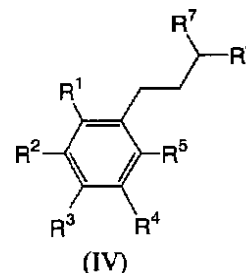
【化1】



【請求項8】隣接する有機基R¹及びR²が互いに結合してフラン環を形成している請求項1記載の方法。

【請求項9】請求項1記載の方法で得られた式(III)で表される化合物を水素添加して、式(IV)で表される化合物を製造する方法。

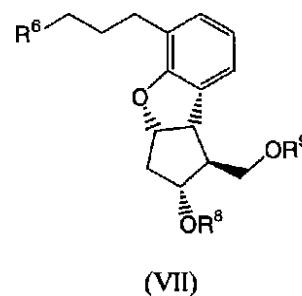
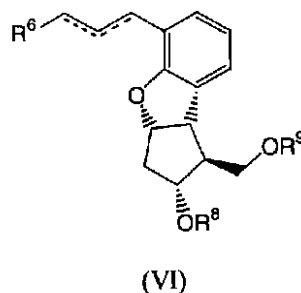
【化2】



(式中、R¹~R⁷は前記に同じ)

【請求項10】パラジウム触媒及びアルキルアミン類の存在下、式(V)で表される化合物と、式(II-a)で表されるアルケン類とを反応させて、立体配置を維持したまま、式(VI)で表される化合物を製造する方法。

【化3】



(式中、R⁶、R⁸及びR⁹は前記に同じ)

【発明の詳細な説明】

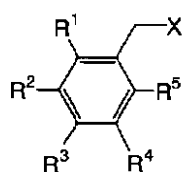
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンジル位にアルケン類との炭素-炭素結合を生成するベンジル誘導体の製造方法に関する。

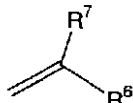
【0002】

【従来の技術】ベンジル化合物は、そのベンジル基のメチルの位置が活性部位に当たるため、ベンジル基のメチルの処理が、ベンジル化合物の増炭反応を行う際のポイントの一つとなっている。そのようなベンジル化合物の増炭方法としては、ベンジル位をリチウムやマグネシウム等の有機金属塩にした後、適当な試薬を用いて増炭反応を行うことが可能である。しかしながら、“Journal of Organic Chemistry, 53, 3134-3140, 1988”には、有機金属のマグネシウムを用いた反応において、ベンジル位における有機金属反応の制御が困難なことが開示されている。また、有機金属塩を調製するには強力な塩基性条件を必要とするため、基質が限定される場合が多い。

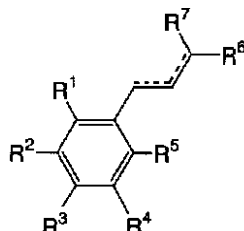
【0003】ベンジル体の例として、特開昭58-124778号公報に記載されている化合物は、医薬品として重要な化合物である。しかし、この文献における増炭反応も、ベンジル位に有機金属化合物を利用する方法で*



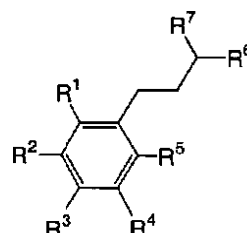
(I)



(II)



(III)



(IV)

【0009】(式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹~R⁵は、同一又は異なって、水素原子、無機の基又は有機基を示し、隣接する有機基R¹~R⁵は互いに結合して複素環を形成してもよい。R⁶は水素原子、ハロゲン原子又は有機基を示す。R⁷は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)。

【0010】前記アルキルアミン類として、トリC₅₋₂₀アルキルアミンを用いてもよく、アルケン類(II)は、アクリル酸アルキルエステル等であってもよい。前記白金族金属触媒としては、パラジウム触媒などが使用できる。

【0011】本発明には、前記式(III)で表される化合物を水素添加して、式(IV)で表される化合物を製造する方法も含まれる。

【0012】

【化6】

(3)

特開2002-322128

4

*あり、収率が充分でない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、ベンジル位にアルケン類との炭素-炭素結合を簡便かつ効率よく生成できるベンジル誘導体の製造方法を提供することにある。

【0005】本発明の他の目的は、生理活性物質の中間体として有用なベンジル誘導体を高い収率で工業的に有利に製造することにある。

10 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討の結果、白金族金属触媒及び特定のアルキルアミン類の存在下で反応を行うことにより、ベンジルハライド骨格を有する化合物のベンジル位にアルケン類との炭素-炭素結合を簡便に効率良く生成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明のベンジル誘導体の製造方法は、白金族金属触媒及びアルキルアミン類の存在下、式(I)で表される化合物と、式(II)で表されるアルケン類とを反応させて、式(III)で表される化合物を製造する。

【0008】

【化5】

20

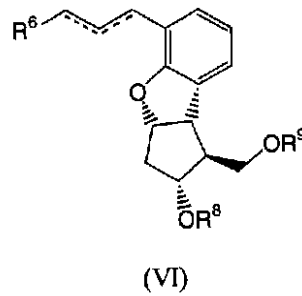
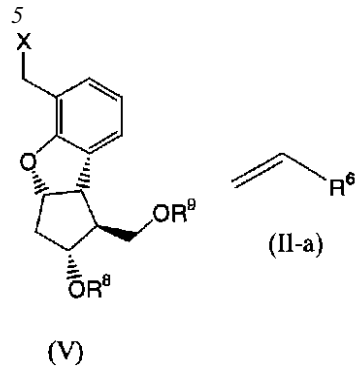
40

【0013】(式中、R¹~R⁷は前記に同じ)。

【0014】また、本発明には、パラジウム触媒及びアルキルアミン類の存在下、式(V)で表される化合物と、式(II-a)で表されるアルケン類とを反応させて、立体配置を維持したまま、式(VI)で表される化合物を製造する方法も含まれる。

【0015】

【化7】

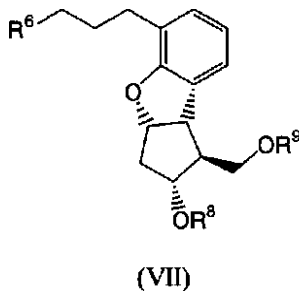


【0016】(式中、 R^6 はアルコキシカルボニル基を示し、 R^8 及び R^9 は、同一又は異なって、反応に不活性な有機基を示し、 R^8 及び R^9 は互いに結合して環を形成してもよい。Xは前記に同じ)。

【0017】前記方法で得られた式(VI)で表される化合物を水素添加して、式(VII)で表される化合物を製造してもよい。

【0018】

【化8】



【0019】(式中、 R^6 、 R^8 及び R^9 は前記に同じ)

【0020】

【発明の実施の形態】本発明では、白金族金属触媒及びアルキルアミン類の存在下、前記式(I)で表される化合物と、前記式(II)で表されるアルケン類とを反応させて、前記式(III)で表される化合物を製造する。

【0021】[化合物(I)]化合物(I)において、Xで表されるハロゲン原子としては、ヨウ素、臭素、塩素、フッ素原子が例示できる。好ましいハロゲン原子は、塩素又は臭素原子(特に塩素原子)である。

【0022】 $R^1 \sim R^5$ における無機の基には、アミンやハロゲン原子(ヨウ素、臭素、塩素、フッ素原子)などが含まれる。有機基には、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基等が含まれる。アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基等のアルキル基等が挙げられる。シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基などが例示できる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の

アリール基が挙げられる。アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、t-ブトキシ等のアルコキシ基等が挙げられる。アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等のアシル基等が挙げられる。アシルオキシ基としては、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等のアシルオキシ基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等、ブトキシカルボニル基のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。前記有機基は、さらに、無機の基又は有機基(例えば、アミン、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基等)を置換基として有していてもよい。

【0023】隣接する有機基 $R^1 \sim R^5$ は互いに結合して環(例えば、同素環や複素環等の3~10員環など)を形成してもよい。

【0024】同素環には、芳香族環や脂肪族環等が含まれる。芳香族環としては、ベンゼン環などが例示できる。脂肪族環としては、シクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロデカン環、シクロデセン環、ノルボルネン環等が例示できる。

【0025】複素環には、酸素原子や窒素原子、硫黄原子等をヘテロ原子として含有する複素環が含まれる。酸素原子をヘテロ原子として含有する複素環としては、例えば、オキシラン環、フラン環、ピラン環、ジオキシラン環、テトラオキソ環等が例示できる。窒素原子をヘテロ原子として含有する複素環としては、例えば、ピロール環、ピリジン環、ピペラジン環、イミダゾール環、ピリミジン環、イミダゾール環、トリアジン環等が例示できる。硫黄原子をヘテロ原子として含有する複素環としては、例えば、チオフェン環、チオピラン環等が例示できる。前記ヘテロ原子を2種以上含有する複素環としては、例えば、モルホリン環、オキサチオラン環、チアゾール環、チアジアジン環等が例示できる。

【0026】形成される環は、例えば、フラン環であってもよい。すなわち、フラン環はベンゼン環と縮合してベンゾフラン環を形成してもよい。

【0027】前記縮合環は、さらに前記同素環や複素環で縮合されていてもよい。例えば、ベンゾフラン環のフラン環は、さらに、シクロアルカン環が縮合して、シクロアルカン-ベンゾフラン環を形成してもよい。シクロアルカン環は、シクロペンタン環やシクロヘキサン環等の5~8員環、特にシクロペンタン環であってもよく、シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン環を形成してもよい。

【0028】これらの環は、それぞれ、無機の基又は有機基(例えば、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、メチロール基、ハロゲン原子等)で置換されていてもよい。

【0029】前記シクロアルカン-ベンゾフラン環は、例えば、シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン環に、反応に不活性な有機基が置換した前記化合物(V)であってもよい。

式(V)において、 R^8 及び R^9 は、ヒドロキシル基の保護基であることが好ましく、例えば、*t*-ブチル基、シクロアルキル基(シクロヘキシル基など)、アリール基(2,4-ジニトロフェニル基など)、アラルキル基(ベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、3-

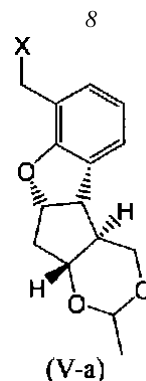
プロモベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ジメチルカルバモイルベンジル基、トリフェニルメチル基などの置換基を有していてもよいベンジル基等)、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリル基、飽和脂肪族アシル基(アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等)、芳香族アシル基(ベンゾイル基、*p*-フェニルベンゾイル基、フタロイル基、ナフトイル基等)、脂環式アシル基(シクロヘキシルカルボニル基など)、アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニル基、メトキシベンジルオキシカルボニル基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等)、ジアルキルホスフィノチオイル基(ジメチルホスフィノチオイル基など)、ジアリールホスフィノチオイル基(ジフェニルホスフィノチオイル基など)等が例示できる。

前記 R^8 及び R^9 は互いに結合して環を形成していてもよい。すなわち、シクロアルカン環には、少なくとも1つの酸素原子をヘテロ原子として含む5又は6員複素環(特にジオキシン環)が縮合していてもよい。

そのような化合物としては、例えば、前記式(V)において、ヒドロキシル基の保護基としてアセタール(例えば、1,1-ジメトキシエタンや1,1-ジエトキシエタン等)を用いて、環を形成させた式(V-a)で表される化合物であってもよい。

【0030】

【化9】



10

【0031】(式中、Xは前記に同じ)。

【0032】化合物(I)としては、ベンジルハライド骨格を有する限り使用することができ、例えば、塩化ベンジルや臭化ベンジル等のハロベンジル、アルキル基やアルコキシ基を有するハロベンジル、シクロペンタ

[*b*]ベンゾフラン骨格を有する化合物[例えば、5-クロロメチル-3a,8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[*b*]ベンゾフランや、この化合物に前記不活性な有機基が置換した誘導体(例えば、前記化合物(V))等]、ジオキシノ-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン骨格を有する化合物(例えば、8-クロロメチル-4,4a,4b,9a,10,10a-ヘキサヒドロ-2-メチル-1,3-ジオキシノ(5,4:3,4)シクロペンタ(1,2-*b*)ベンゾフラン等の前記化合物(V-a)など)が例示できる。

【0033】[アルケン類(II)]アルケン類(II)において、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子又は有機基であり、 $R^1 \sim R^5$ と同様の有機基を例示することができる。前記有機基のうち、 R^6 としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルバモイル基、アルケニル基、ハロゲン化アルケニル基、アルキルハロゲン化アルケニル基等が例示できる。 R^6 は、アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基)、アルケニル基(例えば、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基等)、ハロゲン化アルケニル基(例えば、塩化ビニル基、臭化ビニル基等)、アルキルハロゲン化アルケニル基(例えば、1-メチル塩化ビニル基、1-エチル塩化ビニル基等)が好ましく、特にメトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基等が好ましい。 R^7 のアルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基等のアルキル基等が挙げられる。

【0034】アルケン類(II)としては、例えば、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸アルキルエステル

[(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチ

ル、(メタ)アクリル酸プロピル、(メタ)アクリル酸イソプロピル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ペンチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸ヘプチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸ノニル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸ドデシル等が挙げられる。

【0035】

【0036】

【0037】

ル、(メタ)アクリル酸プロピル、(メタ)アクリル酸イソプロピル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸t-ブチル等の(メタ)アクリル酸アルキルエステル]、(メタ)アクリルアミド、不飽和カルボン酸又はそのアルキルエステル、不飽和カルボン酸アミド等が例示できる。これらのアルケン類のうち、アクリル酸アルキルエステル、特にアクリル酸メチルなどのアクリル酸アルキルエステルが好ましい。本発明では、炭素数3以上のアルケン類を用いて、ベンジル位に炭素-炭素結合を形成し、炭素数3以上の増炭をすることもできる。

【0035】[白金族金属触媒]白金族金属触媒としては、白金族金属又は白金族金属を含む化合物が挙げられる。白金族金属としては、例えば、周期表8族金属(例えば、ルテニウム、オスミウム等)、9族金属(例えば、ロジウム、イリジウム等)、10族金属(例えば、パラジウム、白金等)等を例示できる。これらの金属のうち、10族金属(特にパラジウム)が好ましい。これらの白金族金属触媒は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0036】白金族金属を含む化合物は、酸化物、水酸化物等であってもよいが、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩等の炭酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩のリン酸塩、ホウ酸塩等)、ハロゲン化物(例えば、塩化物、臭化物等)、白金族金属やその塩に配位子が配位した錯体等が例示できる。配位子としては、有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、乳酸、シュウ酸等のカルボン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等のオキシカルボン酸等)、ホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィンなどのトリアリールホスフィン)、ニトリル、OH(ヒドロキソ)、アルコキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アセチルアセトナト、ハロゲン原子、CO、H₂O、窒素含有化合物(例えば、NH₃、NO₂、NO₃等)等が例示できる。なお、白金族金属の価数は特に限定されず、例えば、0~6程度であってもよい。

【0037】これらの白金族金属触媒のうち、パラジウム触媒、特にパラジウム錯体[例えば、酢酸パラジウムやテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等]が好ましい。これらの触媒は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0038】前記触媒は、担体(例えば、活性炭、シリカ、シリカゲル、アルミナ、アルミナゲル、ゼオライト、ケイソウ土、活性白土等)に担持させた形態で使用してもよい。

【0039】[アルキルアミン類]本発明では、アルキルアミン類を用いることにより、高い転化率及び選択率で目的化合物を生成させることができる。特に、光学活性な反応成分を用いても、立体配置を維持しつつ、目的化合物を生成させることができる。

【0040】アルキルアミン類は、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミンのいずれであってもよい。このようなアルキルアミン類としては、モノ-、ジ-又はトリ-メチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-エチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-プロピルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ブチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ペンチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ヘキシルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ヘプチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-オクチルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ノニルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-デシルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ドデシルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-テトラデシルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-ペンタデシルアミン、モノ-、ジ-又はトリ-セチルアミン等のC₁₋₂₀アルキルアミンが例示できる。なお、ジ又はトリアルキルアミンの場合、アルキル基は異なってもよく、例えば、メチルエチルアミン、メチルジエチルアミン、メチルブチルアミン、エチルブチルアミン、オクチルデシルアミン、オクチルジデシルアミン、デシルドデシルアミン、デシルジドデシルアミン等が例示できる。アルキルアミン類のうち、トリアルキルアミンが好ましい。これらのアルキルアミン類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0041】前記アルキルアミン類のうち、モノ-、ジ-又はトリ-C₄₋₂₀アルキルアミン、特にモノ-、ジ-又はトリ-C₅₋₂₀アルキルアミン(例えば、モノ-、ジ-又はトリ-C₆₋₁₈アルキルアミン)が好ましい。また、ジ-又はトリアルキルアミン、特にトリアルキルアミンが好ましく、例えば、トリC₅₋₂₀アルキルアミン(例えば、トリC₆₋₁₈アルキルアミン)、特にトリC₈₋₁₂アルキルアミン(トリオクチルアミン、トリデシルアミン、トリドデシルアミン等)が好ましい。なお、収率及び反応効率の点から炭素数5以上のアルキル基を有するアミンを用いるのが好ましい。

【0042】[化合物(Ⅰ)の製造方法]本発明では、白金族金属触媒及びアルキルアミン類の存在下、前記化合物(Ⅰ)とアルケン類(Ⅱ)とを反応させて、前記化合物(Ⅰ)のベンジル位を増炭する。前記化合物(Ⅰ)とアルケン類(Ⅱ)との割合(モル比)は、化合物(Ⅰ)/アルケン類(Ⅱ)=1/0.5~1/3、好ましくは1/0.7~1/2、さらに好ましくは1/0.8~1/1.5(特に1/1~1/1.3)程度である。

【0043】白金族金属触媒の使用量は、特に制限されないが、化合物(Ⅰ)1モルに対して0.0001~1モル、好ましくは0.001~0.1モル、さらに好ましくは0.005~0.05モル程度である。アルキルアミン類の使用量は、化合物(Ⅰ)1モルに対して0.1~10モル、好ましくは0.5~5モル、さらに好ましくは0.6~2モル(特に0.7~1.5モル)程度

である。

【0044】白金族金属触媒とアルキルアミン類との割合(モル比)は、白金族金属触媒/アルキルアミン類=1/1~1/500、好ましくは1/10~1/300、さらに好ましくは1/50~1/200程度である。

【0045】反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。溶媒は反応の進行を阻害しない限り、特に制限はなく、例えば、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)、エステル類(酢酸エチルなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン等)、エーテル類(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、スルホン類(スルホランなど)、脂肪族炭化水素類(ペンタン、ヘキサン等)、芳香族炭化水素(トルエンなど)、含ハロゲン化合物類(塩化メチレン、クロロホルム、プロモホルム、クロロベンゼン、プロモベンゼン等)を例示できる。これらの溶媒は、混合溶媒として用いてもよい。

【0046】反応温度は、例えば、50~200、好ましくは70~150、さらに好ましくは80~130程度の範囲から選択できる。

【0047】この反応は、減圧又は加圧下で反応を行ってもよいが、通常、常圧で行われる。また、反応は不活性ガス(例えば、窒素、ヘリウム、アルゴン等)雰囲気下で行ってもよい。

【0048】本反応はバッチ式、セミバッチ式及び連続式のいずれの方法でも行うことができる。

【0049】[化合物(III)の水素添加方法]このようにして得られた化合物(III)は、ベンジル位にアルケン類が結合して導入されて増炭している。この化合物(III)を、さらに水素添加して、化合物(IV)を得ることができる。水素添加(水添)の方法としては、慣用の水添方法を用いることができ、例えば、水添触媒の存在下、1~5atm(特に1.5~4atm)程度の水素ガスを導入してもよい。

【0050】水添触媒としては、慣用の触媒を使用でき、例えば、前記白金族金属触媒や、ニッケル触媒(還元ニッケル、酸化ニッケル、ラニーニッケル等)、コバルト触媒(ラニーコバルトなど)、銅クロム酸化物触媒(亜クロム酸銅など)、白金触媒(例えば、白金黒、酸化白金、白金炭素等)、パラジウム触媒(パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素)等が例示できる。好ましい水添触媒は、パラジウム触媒、例えば、パラジウム炭素(パラジウムを活性炭に担持させた触媒)である。

【0051】水添反応には、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合には、反応の進行を阻害せず、かつ反応成

分を溶解するものであれば特に制限はない。溶媒としては、前記化合物(III)の製造に用いた溶媒と同様の溶媒、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール等のC₁₋₄アルコール)などが使用できる。

【0052】反応温度は、0~100、好ましくは10~70、さらに好ましくは20~50程度の範囲から選択できる。この反応は、減圧又は加圧下で反応を行ってもよいが、通常、常圧で行われる。

【0053】前記化合物(III)の製造工程と、化合物(IV)の製造工程(水添工程)とを連続して行う場合は、得られた化合物(III)を単離して、水添工程に供することも可能であるし、系中で生成した化合物(III)をそのまま水添工程に供することもできる。

【0054】特に、本発明の方法では、アルケン類の導入工程から水添工程に至るまで、出発原料の立体配置を維持することができ、例えば、出発原料である光学活性な化合物(I)や化合物(V)から、立体配置を維持したまま、光学活性な化合物(III)(IV)や化合物(VI)(VII)を得ることができる。

【0055】なお、前記化合物(III)(IV)(VI)(VII)が、塩基性基(例えば、アミノ基)を有する場合には、酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸や、酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸等の有機酸等)との塩を形成してもよい。また、前記化合物(III)(IV)(VI)(VII)が、酸性基(例えば、カルボキシ基、スルホン酸基等)を有する場合には、塩基(ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属や、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン等のアミン類や複素環式環状アミン類等)との塩を形成してもよい。

【0056】反応終了後、生成物の単離にあたっては、慣用の分離精製手段、例えば、濾過、濃縮、蒸留、抽出、晶析、再結晶、吸着、カラムクロマトグラフィー等の分離精製手段やこれらを組み合わせた手段により容易に分離精製できる。

【0057】このようにして得られた化合物(III)(IV)(VI)(VII)は、生理活性化合物の中間体又は前駆体として有用である。例えば、8-メトキシカルボニル-4,4a,4b,9a,10,10a-ヘキサヒドロ-2-メチル-1,3-ジオキシノ(5,4:3,4)シクロペンタ(1,2-b)ベンゾフランなどのC₁₋₄アルコキシ-カルボニル-4,4a,4b,9a,10,10a-ヘキサヒドロ-2-C₁₋₄アルキル-1,3-ジオキシノ(5,4:3,4)シクロペンタ(1,2-b)ベンゾフランは、プロスタグランジンI型化合物の前駆体として使用することができる。プロスタグランジンI型化合物は、強力な血小板抑制作用及び末梢血管の拡張作用に基づく血圧効果作用や、胃粘膜細胞保護作用及び胃液分泌抑制作用を有している。そのため、例

例えば、抗潰瘍剤、抗血栓剤、降圧剤、抗喘息剤等の医薬品として有用である。化合物(III)(IV)(VI)(VII)からプロスタグランジンI型化合物を製造する方法については、慣用の方法を使用でき、例えば、特開昭58-124778号公報に開示されている方法を使用できる。

【0058】

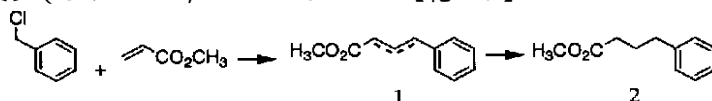
【発明の効果】本発明によれば、簡便な方法で、ベンジル位にアルケン類との炭素-炭素結合を簡便かつ効率よく生成できる。そして、生理活性物質の中間体として有用なベンジル誘導体を高い収率で工業的に有利に製造できる。

【0059】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

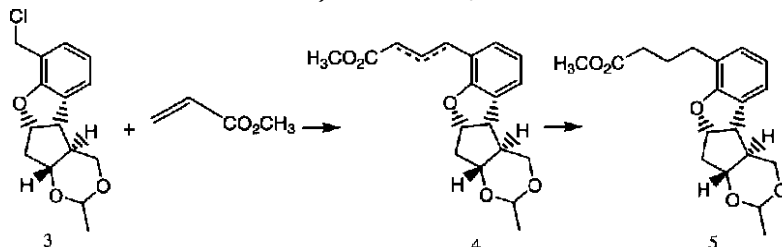
【0060】実施例1

アルゴンガス雰囲気下、塩化ベンジル(1.2ml, 10mmol)、酢酸パラジウム(22mg, 0.1mmol)、トリオクチルアミン(5.2ml, 12mmol)*



【0063】実施例2

乾燥した封管容器に、下記式で表される化合物3: 8-クロロメチル-4,4a,4b,9a,10,10a-ヘキサヒドロ-2-メチル-1,3-ジオキシノ(5,4:3,4)シクロペンタ(1,2-b)ベンゾフラン(140mg, 0.50mmol)、酢酸パラジウム(1.1mg, 0.0050mmol)、トリドデシルアミン(0.38ml, 0.60mmol)を加えてアルゴンガスを封入し、さらにアクリル酸メチル(0.054ml, 0.60mmol)を加えて蓋を閉め、110で5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(50ml)及びジエチルエーテル(20ml)の混合液に注ぎ、水層をジエチルエーテル(20ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(容積比)=100/0から3/1まで)で



【0066】mp 65 - 66

IR (KBr) cm^{-1} : 1738, 1455, 1157

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.36

*1) 及びアクリル酸メチル(1.1ml, 12mmol)を110で15時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(100ml)及び酢酸エチル(40ml)の混合液に注ぎ、水層を酢酸エチル(40ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/ジエチルエーテル(容積比)=100/0から10/1まで)で精製し、下記式で表される薄黄色油状の異性体混合物1(1.3g, 収率72%)を得た。

【0061】得られた異性体混合物1(115mg, 0.65mmol)の無水エタノール(5.0ml)溶液に、5重量%パラジウム炭素(12.5mg)を加えて水素ガス(3atm)で置換し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、溶媒を留去して、下記式で表される化合物2(106mg, 収率91%)を得た。

【0062】

【化10】

精製し、下記式で表される薄黄色油状の異性体混合物4(155mg, 収率94%)を得た。

【0064】得られた異性体混合物4(155mg, 0.47mmol)の無水メタノール(4.7ml)溶液に、5重量%パラジウム炭素(9.3mg)を加えて水素ガス(2atm)で置換し、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(容積比)=4/1)で精製して、下記式で表される白色固体の化合物5: 8-メトキシカルボニルプロピル-4,4a,4b,9a,10,10a-ヘキサヒドロ-2-メチル-1,3-ジオキシノ(5,4:3,4)シクロペンタ(1,2-b)ベンゾフラン(149mg, 収率96%)を得た。この化合物5の融点、赤外及びNMRスペクトルを以下に示す。

【0065】

【化11】

(3H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 1.78 - 1.90

(1H, m), 1.90 - 2.01 (2H, m), 2.

33 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.61 (2H,

15

t, J = 7.7 Hz), 2.70 - 2.78 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 9.1, 10.7 Hz), 3.38 - 3.48 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 10.7, 10.7 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.4, 10.7 Hz), 4.73 (1H, q, J = 5.2 Hz), 5.07 - 5.15 (1H, m), 6.78 (1

16

H, t, J = 7.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.4 Hz)
¹³C - NMR (75 MHz, CDCl₃) : 20.6, 24.7, 29.1, 33.3, 37.9, 45.2, 48.2, 51.4, 70.7, 79.5, 83.4, 99.5, 120.4, 121.7, 123.5, 128.3, 129.0, 157.2, 173.9

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ 識別記号
 C 0 7 D 493/04 1 0 6
 // C 0 7 B 61/00 3 0 0

F I テーミング (参考)
 C 0 7 D 493/04 1 0 6 C
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72) 発明者 樋口 和宏
 大阪府箕面市小野原東4 - 24 - 12 - 205
 (72) 発明者 正垣 武志
 大阪府吹田市山田南45 - B - 903
 (72) 発明者 澤田 一之
 兵庫県神戸市垂水区名谷町字寺池山3677 -
 145

Fターム (参考) 4C037 AA02 UA07
 4C071 AA01 BB01 BB06 CC13 EE05
 FF16 GG01 KK11 KK14
 4H006 AA02 AC24 AC48 BA25 BA32
 BA51 BA61 BE20 BJ50
 4H039 CA41 CA42 CA66 CB10 CD10
 CD20