

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 307/93		C 0 7 D 307/93	4 C 0 3 7
493/04	1 0 6	493/04	1 0 6 C 4 C 0 7 1
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-189841(P2001-189841)

(22) 出願日 平成13年6月22日 (2001.6.22)

(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 正垣 武志

大阪府吹田市山田南45-B-903

(72) 発明者 柿田 孝雄

奈良県北葛城郡上牧町松里園3丁目13-16

(72) 発明者 八木 卓

兵庫県宝塚市長尾台1丁目6番33号

(74) 代理人 100090686

弁理士 鎌田 充生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾイル誘導体の製造方法

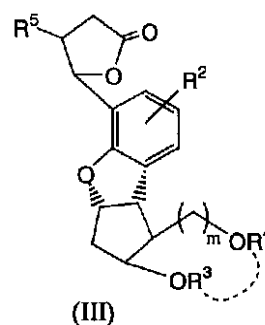
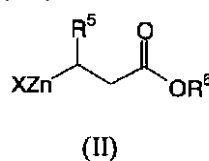
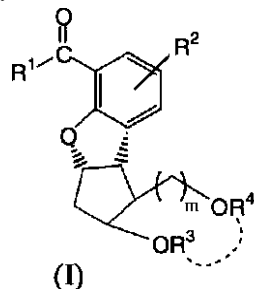
(57) 【要約】

【課題】 ベンゾイル誘導体を簡便かつ効率よく製造する。

【解決手段】 式(I)で表される化合物と式(II)で\*

\*表される有機亜鉛化合物とを反応させて、立体配置を維持したまま、式(III)で表される化合物を製造する。

【化22】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はハロゲン原子を示し、mは0以上の整数を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、有機基を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して、置換基を有していても

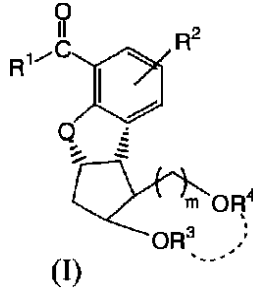
よい環を形成してもよい。R<sup>5</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す)

(2)

【特許請求の範囲】

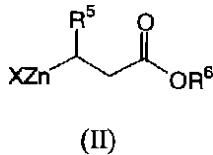
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



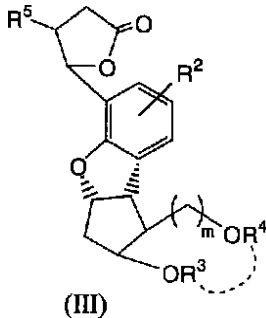
(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はハロゲン原子を示し、mは0以上の整数を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、有機基を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよい)で表される化合物と、式(I)

【化 2】



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される有機亜鉛化合物とを反応させて、式(II)

【化 3】

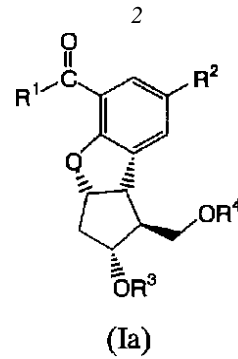


(式中、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>及びmは前記に同じ)で表される化合物を製造する方法。

【請求項 2】 式(II)において、R<sup>5</sup>が水素原子又はメチル基であり、R<sup>6</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキル基であり、かつXがハロゲン原子である請求項1記載の方法。

【請求項 3】 化合物(I)が、式(Ia)

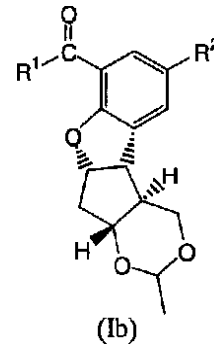
【化 4】



10

(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>は前記に同じ)又は式(Ib)

【化 5】



20

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記に同じ)で表される化合物である請求項1記載の方法。

【請求項 4】 チタン触媒の存在下で反応を行う請求項1記載の方法。

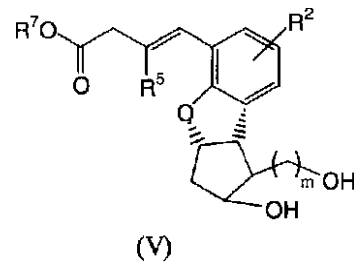
【請求項 5】 請求項1記載の方法で得られた化合物(II)を、強酸及び式(IV)

R<sup>7</sup>OH (IV)

30

(式中、R<sup>7</sup>は水素原子又はアルキル基を示す)で表される化合物を含む溶液中で処理して、式(V)

【化 6】

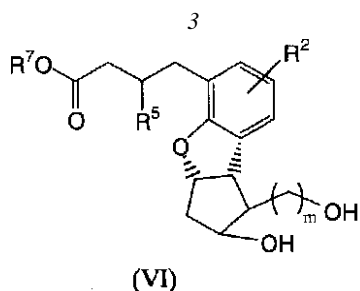


40

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>及びmは前記に同じ)で表される化合物を製造する方法。

【請求項 6】 請求項5記載の方法で得られた化合物(V)を水素添加して、式(VI)

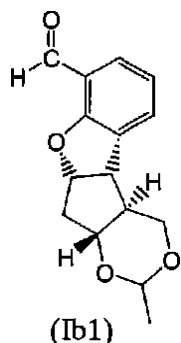
【化 7】



(式中、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $m$ は前記に同じ)で表される化合物を製造する方法。

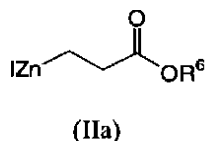
【請求項7】  $C_{1-4}$ アルコキシハロゲン化チタンの存在下、式(Ib1)

【化8】



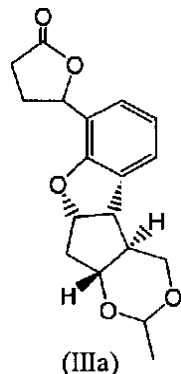
で表される化合物と、式(IIa)

【化9】



(式中、 $R^6$ は前記に同じ)で表される有機亜鉛化合物とを反応させて、立体配置を維持したまま、式(IIIa)

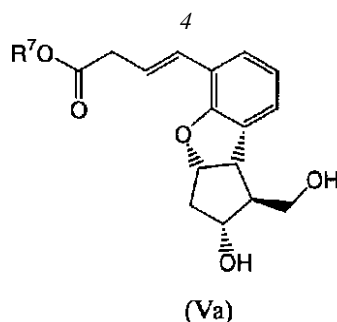
【化10】



で表される化合物を製造する方法。

【請求項8】 請求項7記載の方法で得られた化合物(IIIa)を、塩酸及び $C_{1-4}$ アルコールを含む溶液中で処理して、式(Va)で表される化合物を製造する方法。

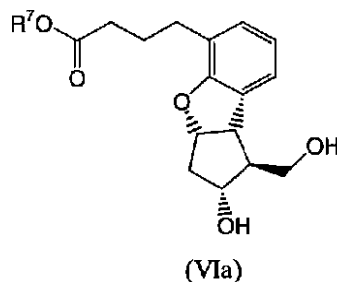
【化11】



10 (式中、 $R^7$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基である)

【請求項9】 請求項8記載の方法で得られた化合物(Va)を水素添加して、式(VIa)で表される化合物を製造する方法。

【化12】



20

(式中、 $R^7$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基である)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンゾイル化合物のベンゾイル位に炭素-炭素結合を生成してベンゾイル誘導体(例えば、ベラプロスト中間体)を製造する方法に関する。

30 【0002】

【従来の技術】ベラプロストは、アラキドン酸からエンドパーオキシドを経由して動脈壁にて生成されるプロスタグランジン $I_2$ の誘導体である。ベラプロストは、強力な血小板凝集作用及び末梢血管の拡張作用を有するため、抗血栓剤などの医薬品として使用されている。このようなベラプロストを合成するためには、その製造工程の中で、ベンジル位やベンゾイル位の増炭が必要である。

40 【0003】特開昭58-124778号公報には、ベラプロスト及びその製造方法が開示されている。この文献では、ベラプロスト中間体のベンジル位を増炭するために、ベンジル位をハロゲン化し、グリニャール試薬に変換した後、銅化合物を触媒としてプロピオラクトンと反応させて増炭しているが、収率が充分でない。また、“Journal of Organic Chemistry, 53, 3134-3140, 1988”にも、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。さらに、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。

50

5

【0004】一方、ベンゾイルの増炭方法として、“Journal of Organic Chemistry, 53, 1343-1344, 1988”には、チタン触媒の存在下、有機亜鉛化合物を用いて、ベンズアルデヒドやブチルアルデヒドを増炭する方法が開示されている。しかし、ペラプロストのような立体配置を有する化合物（特に、複雑な構造を有する化合物）におけるベンゾイル位の増炭方法については開示されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、ベンゾイル誘導体を簡便かつ効率よく製造する方法を提供することにある。

【0006】本発明の他の目的は、ペラプロスト中間体などの生理活性物質として有用なペラプロスト中間体を、立体配置を維持したまま、高い収率で工業的に有利に製造できる方法を提供することにある。

【0007】

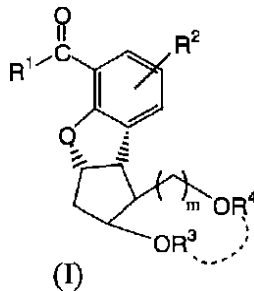
【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討の結果、特定の有機亜鉛化合物を用いて反応を行うことにより、複雑な構造を有して

いても、ベンゾイル誘導体を簡便かつ効率よく生成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明のベンゾイル誘導体の製造方法は、式(I)

【0009】

【化13】

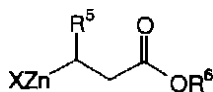


(I)

【0010】[式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はハロゲン原子を示し、mは0以上（特に0～2）の整数を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、有機基を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよい]

【0011】

【化14】



(II)

【0012】[式中、R<sup>5</sup>は水素原子又はアルキル基（特にメチル基）を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又はアルキル基（特にC<sub>1-3</sub>アルキル基）を示し、Xはハロゲン原子

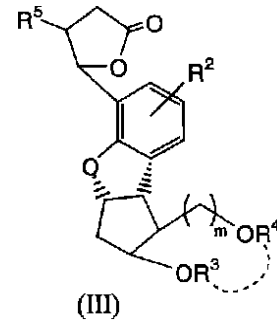
(4)

6

を示す]で表される有機亜鉛化合物とを反応させて、式(III)

【0013】

【化15】



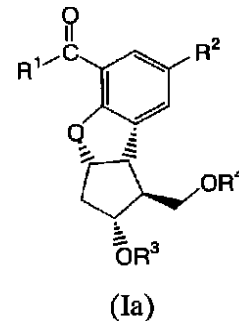
(III)

【0014】(式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>及びmは前記に同じ)で表される化合物を製造する。

【0015】前記化合物(I)は、式(Ia)又は式(Ib)で表される化合物であってもよい。

【0016】

【化16】

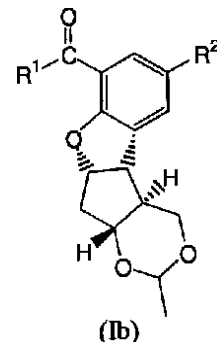


(Ia)

30 【0017】(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は前記に同じ)

【0018】

【化17】



(Ib)

40 【0019】(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記に同じ)

前記製造方法において、チタン触媒の存在下で反応を行ってもよい。

【0020】本発明には、前記方法で得られた化合物(I II)を、強酸及び式(IV)

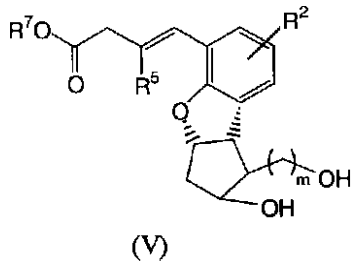
R<sup>7</sup>OH (IV)

(式中、R<sup>7</sup>は水素原子又はアルキル基を示す)で表される化合物を含む溶液中で処理して、式(V)

7

【0021】

【化18】

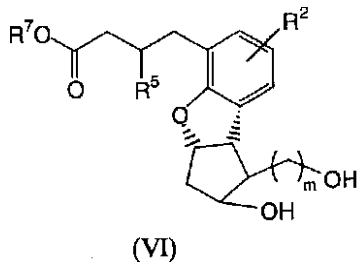


【0022】(式中、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $m$ は前記に同じ)で表される化合物を製造する方法も含まれる。

【0023】本発明には、前記方法で得られた化合物(V)を水素添加して、式(VI)

【0024】

【化19】



【0025】(式中、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $m$ は前記に同じ)で表される化合物を製造する方法も含まれる。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明では、前記式(I)で表される化合物と、前記式(II)で表される有機亜鉛化合物とを反応させて、前記式(III)で表される化合物を製造する。

【0027】[化合物(I)]化合物(I)において、 $R^1$ で表さ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、*t*-ブチル基等の $C_{1-6}$ アルキル基(特に $C_{1-4}$ アルキル基)等が挙げられる。 $R^1$ は、通常、水素原子、又はメチル基や*t*-ブチル基等の $C_{1-4}$ アルキル基である。

【0028】 $R^2$ 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。ハロゲン原子の置換位置は、特に制限されないが、通常、1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン環の7位の位置である。好ましいハロゲン原子は、塩素又は臭素原子(特に臭素原子)である。

【0029】 $R^3$ 及び $R^4$ における有機基は、特に制限されないが、ヒドロキシル基の保護基である。例えば、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基等の $C_{1-4}$ アルキル基、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

8

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、バレリル基、イソバレリル基、ピパロイル基等)、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、イソブトキシカルボニル基、*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(カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等)、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。

【0030】前記 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して、置換基を有していてもよい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2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(特にジオキシシノ環)が形成されていてもよい。置換基としては、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基等の $C_{1-4}$ アルキル基等が例示できる。そのような化合物としては、例えば、前記式(I)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、環を形成させた前記式(Ib)で表される化合物であってもよい。

【0031】 $m$ は0以上(特に0~2)の整数であり、通常、 $m=1$ である。

【0032】化合物(I)としては、シクロペンタ[b]ベンゾフラン骨格を有する前記化合物(Ia)、例えば、5-ホルミル-2-エンド-テトラヒドロピラニルオキシ-1-エキソ-テトラヒドロピラニルオキシメチル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフランなどの5- $C_{1-4}$ アシル-2-エンド-テトラヒドロピラニルオキシ-1-エキソ-テトラヒドロピラニルオキシメチル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフランなどや、ジオキシシノ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン骨格を有する前記化合物(Ib)、例えば、7-ホルミル-3-メチル-トランス-4a-シソイド-4a, 5a-シス-5a-1, 1a, 5, 5a, 10b, 10c-ヘキサヒドロジオキシノ[5,4-a]シクロペンタ[b]ベンゾフランなどの7- $C_{1-4}$ アシル-3-メチル-トランス-4a-シソイド-4a, 5a-シス-5a-1, 1a, 5, 5a, 10b, 10c-ヘキサヒドロジオキシノ[5,4

- a ]シクロペンタ [ b ]ベンゾフランなどが例示できる。

【0033】[有機亜鉛化合物(II)]本発明では、有機亜鉛化合物(II)を化合物(I)と反応させることにより、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。

【0034】有機亜鉛化合物(II)において、R<sup>5</sup>で表さ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、t-ブチル基等のC<sub>1-6</sub>アルキル基(特にC<sub>1-4</sub>アルキル基)等が挙げられる。R<sup>1</sup>は、通常、水素原子、又はメチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基、特に水素原子である。

【0035】R<sup>6</sup>で表されるアルキル基としては、前記アルキル基が例示できる。R<sup>6</sup>としては、メチル基やエチル基等のC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。

【0036】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、通常、ヨウ素や臭素原子(特にヨウ素原子)である。

【0037】有機亜鉛化合物(II)としては、例えば、3-エトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛、3-メトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛、3-エトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛、3-メトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛等の3-C<sub>1-3</sub>アルコキシ-3-オキソC<sub>3-5</sub>アルキルハロゲン化亜鉛や、1-メチル-3-エトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛、1-メチル-3-メトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛、1-メチル-3-エトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛、1-メチル-3-メトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛等の1-C<sub>1-3</sub>アルキル-3-C<sub>1-3</sub>アルコキシ-3-オキソC<sub>3-5</sub>アルキルハロゲン化亜鉛等が例示できる。

【0038】これらの有機亜鉛化合物(II)のうち、3-C<sub>1-3</sub>アルコキシ-3-オキソC<sub>3-5</sub>アルキルハロゲン化亜鉛、特に3-C<sub>1-3</sub>アルコキシ-3-オキソC<sub>3-5</sub>アルキルヨウ化亜鉛(例えば、3-メトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛、3-エトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛等)が好ましい。

【0039】[チタン触媒]本発明では、チタン触媒の存在下で前記反応を行うのが好ましい。チタン触媒としては、チタンを含む種々の化合物が例示できる。チタンを含む化合物は、水素化物、酸化物、硫化物、酸素酸塩、ホウ化物、炭化物、ケイ化物、窒化物、リン化物等の無機チタン化合物であってもよいが、チタンのハロゲン化合物や有機チタン化合物が好ましい。チタン触媒は、単独で又は二種以上組み合わせで使用できる。

【0040】チタンのハロゲン化合物としては、例えば、二ヨウ化チタン、三ヨウ化チタン、四ヨウ化チタン等のヨウ化チタン、二臭化チタン、三臭化チタン、四臭

化チタン等の臭化チタン、二塩化チタン、三塩化チタン、四塩化チタン等の塩化チタン、三フッ化チタン、四フッ化チタン等のフッ化チタン等が例示できる。

【0041】有機チタン化合物としては、例えば、テトラメトキシチタン、テトラエトキシチタン、テトラブトキシチタン、テトライソプロポキシチタン等のテトラC<sub>1-6</sub>アルコキシチタン、メチルトリイソプロポキシチタン、エチルトリイソプロポキシチタン、ブチルトリイソプロポキシチタン等のC<sub>1-6</sub>アルキルトリC<sub>1-6</sub>アルコキシチタン、ジメチルジイソプロポキシチタン、ジエチルジイソプロポキシチタン等のジC<sub>1-6</sub>アルキルジC<sub>1-6</sub>アルコキシチタン等が例示できる。

【0042】有機チタン化合物には、有機ハロゲン化合物も含まれ、有機ハロゲン化合物としては、例えば、メチル三塩化チタンなどのC<sub>1-6</sub>アルキルトリハロゲン化チタン、トリイソプロポキシ塩化チタン、トリイソプロポキシ臭化チタン等のトリC<sub>1-6</sub>アルコキシハロゲン化チタン、ジイソプロポキシ塩化チタン、ジイソプロポキシ臭化チタン等のジC<sub>1-6</sub>アルコキシジハロゲン化チタン等が例示できる。

【0043】これらのチタン含有化合物のうち、チタンの有機ハロゲン化合物、特に、トリC<sub>1-6</sub>アルコキシハロゲン化チタン(例えば、トリイソプロポキシ塩化チタンなどのトリC<sub>2-4</sub>アルコキシ塩化チタン)が好ましい。

【0044】[化合物(III)の製造方法]本発明では、必要によりチタン触媒の存在下、前記化合物(I)と有機亜鉛化合物(II)とを反応させて、前記化合物(I)のベンゾイル位を増炭する。前記化合物(I)と有機亜鉛化合物(II)との割合(モル比)は、化合物(I)/有機亜鉛化合物(II)=1/0.5~1/10、好ましくは1/0.7~1/5、さらに好ましくは1/1~1/4(特に1/2~1/3)程度である。

【0045】前記化合物(I)とチタン触媒との割合(モル比)は、特に制限されないが、化合物(I)/チタン触媒=1/0.5~1/10、好ましくは1/0.7~1/5、さらに好ましくは1/1~1/4(特に1/2~1/3)程度である。

【0046】有機亜鉛化合物(II)とチタン触媒との割合(モル比)は、有機亜鉛化合物(II)/チタン触媒=1/0.1~1/10、好ましくは1/0.2~1/5、さらに好ましくは1/0.5~1/2程度である。

【0047】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、ブromoホルム、クロロベンゼン、ブromo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。

【0048】反応温度は、高温下又は低温下でもよいが、例えば、0~100、好ましくは10~70、さらに好ましくは15~40程度の範囲から選択でき、通常、室温でよい。

【0049】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)雰囲気で行ってもよい。

【0050】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。

【0051】[化合物(V)の製造方法]このようにして得られた化合物(III)は、ベンゾイル位にヘテロ原子として酸素原子を含む複素環が形成されて増炭している。この化合物(III)を、さらに開環及び脱保護して、化合物(V)を得ることもできる。

【0052】化合物(V)を得る方法としては、慣用の開環又は脱保護剤で処理する方法を用いることができる。慣用の開環又は脱保護剤としては、例えば、塩基類(ナトリウム及び液体アンモニアを含む溶液、水酸化ナトリウム、ヒドラジン等)、フッ素化合物(液体フッ化水素など)、ホウ素化合物(酸臭化ホウ素など)、酸類(トリフルオロメタンスルホン酸やメタンスルホン酸等のスルホン酸、塩酸などの無機酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸等)等が例示できる。これらの方法のうち、酸類を含む溶液で処理する方法、特に、強酸及び前記化合物(III)を含む溶液中で処理(例えば、加熱環流)する方法が好ましい。

【0053】強酸としては、例えば、無機酸(塩酸、硫酸、硝酸等)や、有機酸[スルホン酸類(メタンスルホン酸などの脂肪族スルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのハロゲン化脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等)、カルボン酸類(トリフルオロ酢酸、モノ、ジ又はトリクロロ酢酸等のハロゲン化カルボン酸など)等]が例示できる。これらの強酸のうち、塩酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類が好ましい。

【0054】化合物(IV)において、R<sup>7</sup>で表されるアルキル基としては、前記C<sub>1-6</sub>アルキル基(特にC<sub>1-4</sub>アルキル基)等が例示でき、R<sup>7</sup>は、通常、水素原子又はメチル基やエチル基等のC<sub>1-4</sub>アルキル基(特にC<sub>1-2</sub>アルキル基)である。化合物(IV)としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノ

ール等のC<sub>1-4</sub>アルコールが例示できる。これらの化合物(IV)のうち、メタノールやエタノール等のC<sub>1-4</sub>アルコールが好ましい。

【0055】強酸と化合物(IV)との割合(重量比)は、強酸/化合物(IV)=1/99~3/70、好ましくは3/97~20/80、さらに好ましくは5/95~15/85程度である。

【0056】反応温度は、0~200、好ましくは30~150、さらに好ましくは50~120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。

【0057】[化合物(V)の水素添加方法]このようにして得られた化合物(V)は、ベンゾイル位に導入された複素環が開環し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>で表される有機基(保護基)が脱保護されている。この化合物(V)を、さらに水素添加して、化合物(VI)を得ることもできる。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、1~5 atm(特に1.5~4 atm)程度の水素ガスを導入してもよい。

【0058】水添触媒としては、慣用の触媒を使用でき、例えば、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。

【0059】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(IV)の製造に用いた溶媒と同様の溶媒、例えば、水やアルコール類(メタノール、エタノール等のC<sub>1-4</sub>アルコール)などが使用できる。

【0060】反応温度は、0~200、好ましくは10~150、さらに好ましくは20~120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。

【0061】前記化合物(III)の製造工程と、前記化合物(V)の製造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、化合物(V)の製造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)をそのまま化合物(V)の製造工程に供することもできる。

【0062】前記化合物(V)の製造工程と、前記化合物(VI)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(V)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(V)をそのまま水添工程に供することもできる。

【0063】特に、本発明の方法では、ベンゾイル位の増炭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)から、立体配置を維持したまま、化合物(III)(V)(VI)を得ることができる。

【0064】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。

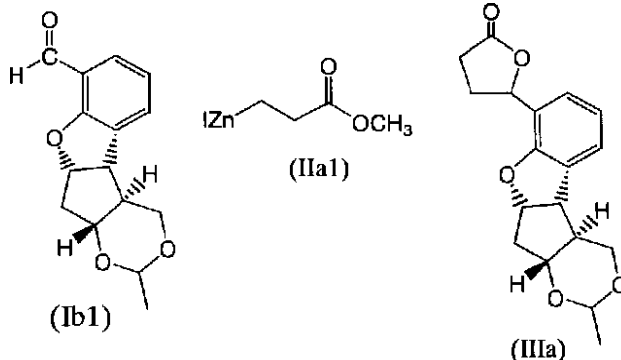
【0065】このようにして得られた化合物(III)(V)(VI)は、ペラプロストの中間体又は前駆体として有用である。例えば、5-メトキシカルボニルプロピル-2-エンド-ヒドロキシ-1-エキソ-ヒドロキシメチル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフランなどの5-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-4</sub>アルキル-2-エンド-ヒドロキシ-1-エキソ-ヒドロキシメチル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフランは、ペラプロストの前駆体として使用することができる。ペラプロストは、強力な血小板抑制作用及び末梢血管の拡張作用に基づく血圧降下作用や、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)(V)(VI)からペラプロスト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。

#### 【0066】

【発明の効果】本発明によれば、ベンゾイル誘導体を簡便かつ効率よく製造できる。また、複雑な構造を有していても、立体配置を維持したまま、ベンゾイル化合物のベンゾイル位に炭素-炭素結合を簡便かつ効率よく生成できる。従って、ペラプロスト中間体などの生理活性物質として有用なベンゾイル誘導体を高い収率で工業的に有利に製造できる。

#### 【0067】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細\*



【0071】次に、化合物(IIIa)150mg(0.47ミリモル)に10重量%の塩酸を含むメタノール溶液2

\*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。

#### 【0068】実施例1

アルゴン気流下、1モル/リットルのトリイソプロポキシ塩化チタン2.5ml(2.5ミリモル)を乾燥塩化メチレン5mlに加え、-30℃に冷却した。続いて、0.45モル/リットルの3-メトキシ-3-オキソプロピルヨウ化亜鉛(IIa1)のベンゼン-N,N-ジメチルアセトアミド溶液5.6ml(2.5ミリモル)を滴下し、10分間攪拌した。反応混合物に化合物(Ib1)260mg(1ミリモル)を加え、室温で1時間反応した。反応混合物に1モル/リットルの塩酸水溶液50mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を水50ml、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。得られたオイル状物質をシリカゲルカラム(移動相:ヘキサン/酢酸エチル=60/40(容積比))で精製すると、無色粘状の化合物315mgを得た(収率99.6%)。この化合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル=50/50(容積比))により分析した結果、R<sub>f</sub>=0.50であった。この化合物の赤外スペクトル、NMRスペクトル及びMSスペクトルを以下に示す。得られた物性値より、この化合物は、式(IIIa)で表される構造を有していた。

【0069】IR(ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>, KBr): 1776, 1454, 1386, 1216, 1176, 1156, 1112, 965

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz): 1.36ppm(d, 3H, J=4.9Hz), 1.77-2.02ppm(m, 2H), 2.16-2.33ppm(m, 1H), 2.54-2.80ppm(m, 4H), 3.15-3.21ppm(m, 1H), 3.39-3.50ppm(m, 1H), 3.74ppm(t, 1H, J=10.7Hz), 4.37-4.43ppm(m, 1H), 4.73ppm(dd, 1H, J=4.9, 10.2Hz), 5.13-5.22ppm(m, 1H), 5.56-5.66ppm(m, 1H), 6.84-6.91ppm(m, 1H, arom-H), 7.06-7.09ppm(m, 1H, arom-H), 7.14-7.19ppm(m, 1H, arom-H)

EI-MS(DI, m/z): 316(M<sup>+</sup>, BP)

#### 【0070】

#### 【化20】

0mlを加え、15時間加熱環流した。さらに、10重量%パラジウム炭素(50重量%含水物)150mgを



加えて、4時間水素添加した。濾過により反応混合物から触媒を除き、溶媒を留去した。得られた粘状物をシリカゲルカラム（移動相：クロロホルム/メタノール=95/5（容積比））で精製すると、白色固体の化合物132mgを得た（収率91.3%）。この化合物(VIa1)をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（移動層：クロロホルム/メタノール=95/5（容積比））により分析した結果、 $R_f = 0.35$ であった。この化合物の融点、赤外スペクトル、NMRスペクトル及びMSスペクトルを以下に示す。得られた物性値より、この化合物は、式(VIa1)で表される構造を有し、かつベラプロスト中間体として有用な化合物であった。

【0072】 mp58.9-60.2

IR( ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3307, 2963, 1729, 1439, 1261, 1177, 1067, 1027

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , , 300MHz) : 1.86-2.21ppm(m, 4H), 2.32ppm(t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 2.54-2.64ppm(m, 3H), 3.39-3.44ppm

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C037 UA07

4C071 AA01 AA08 BB01 CC13 EE05

FF16 GG01 JJ06 KK14 LL01

4H039 CA19 CA42 CB10 CH10

(m, 1H), 3.65ppm(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79ppm(dd, 1H,  $J = 8.0, 10.4\text{Hz}$ ), 3.96ppm(dd, 1H,  $J = 5.5, 10.4\text{Hz}$ ), 4.13ppm(dd, 1H,  $J = 6.6, 14.3\text{Hz}$ ), 5.10-5.16ppm(m, 1H), 6.79ppm(dd, 1H,  $J = 7.4\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$ , arom-H), 6.95ppm(d, 1H,  $J = 7.4\text{Hz}$ , arom-H), 7.02ppm(d, 1H,  $J = 7.4\text{Hz}$ , arom-H)

EI-MS(DI, m/z) : 306( $\text{M}^+$ ), 232(BP)

【0073】

【化21】

10

