

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6657611号
(P6657611)

(45) 発行日 令和2年3月4日(2020.3.4)

(24) 登録日 令和2年2月10日(2020.2.10)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 319/06 (2006.01) C O 7 D 319/06
C O 7 B 61/00 (2006.01) C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 5 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2015-120301 (P2015-120301)
 (22) 出願日 平成27年6月15日(2015.6.15)
 (65) 公開番号 特開2017-2006 (P2017-2006A)
 (43) 公開日 平成29年1月5日(2017.1.5)
 審査請求日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(73) 特許権者 000002886
 D I C株式会社
 東京都板橋区坂下3丁目35番58号
 (74) 代理人 100177471
 弁理士 小川 眞治
 (74) 代理人 100163290
 弁理士 岩本 明洋
 (74) 代理人 100149445
 弁理士 大野 孝幸
 (72) 発明者 林 卓央
 埼玉県北足立郡伊奈町大字小室4472-1
 D I C株式会社 埼玉工場内

最終頁に続く

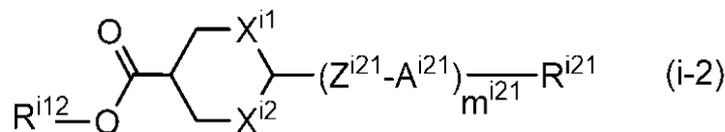
(54) 【発明の名称】 カルボニル化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(i-2)

【化1】



(式中、 R^{i12} は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、
 X^{i1} 及び X^{i2} はそれぞれ独立して - O -、- NRⁱ⁶ -、- S - 又は - CH₂ - を表すが、 X^{i1} 及び X^{i2} の少なくとも1つは - O -、- NRⁱ⁶ -、- S - のいずれかを表し、
 R^{i14} 、 R^{i15} 及び R^{i6} は水素原子又は炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基を表し、
 Z^{i21} は単結合を表し、
 A^{i21} は 1, 4 - フェニレン基 (この基中に存在する水素原子はフッ素原子に置換されてもよい。) を表し、
 R^{i21} は水素原子又は炭素原子数 1 ~ 15 のアルキル基を表し、 R^{i21} 中の 1 個又は 2 個以上の - CH₂ - はそれぞれ独立して - CH = CH -、- C = C -、- O -、- S -、- NRⁱ²⁴ -、- N = CH -、- CH = N -、- CH = N - N = CH -、- CO -

、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 又は $-OCF_2-$ によって置換されていてもよく、 R^{i21} 中の1個以上の水素原子はそれぞれ独立してシアノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されていてもよく、 m^{i21} は1, 2又は3を表すが、 m^{i21} が2又は3であって A^{i21} が複数存在する場合は、それらは同一であっても異なってもよい。))

で表される2, 5-二置換六員複素環式化合物の、シス-2, 5-二置換六員複素環式化合物、又はシス-2, 5-二置換六員複素環式化合物とトランス-2, 5-二置換六員複素環式化合物を含む混合物に対し、エーテル系溶媒を含む反応溶媒中においてプレステッド酸を反応させることにより、化合物又は混合物中のシス-2, 5-二置換六員複素環式化合物(シス体)の質量に対するトランス-2, 5-二置換六員複素環式化合物(トランス体)の質量の比の値である、(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値が酸と反応する前の(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値より大きい混合物の製造方法。

10

【請求項2】

一般式(i-2)中の R^{i12} が、メチル基である、請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

前記プレステッド酸がスルホン酸である請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】

前記プレステッド酸と反応させた後の(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値が7/3以上である請求項1~3のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項5】

得られた混合物を精製する、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はカルボニル化合物の製造方法の製造に関する。

【背景技術】

【0002】

カルボニル化合物は医・農薬、液晶を含む電子材料、樹脂などの原料、またはその中間体として広く用いられている。中でも、1, 4-フェニレン基、シクロヘキサン-1, 4-ジイル基、テトラヒドロピラン-2, 5-ジイル基、1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基等の環構造にカルボニル基が結合したカルボニル化合物は、液晶組成物に用いられる化合物、または当該化合物を合成するための中間体として多用されている。

30

【0003】

テトラヒドロピラン-2, 5-ジイル基、1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基等を有する二置換環式化合物の場合、分子内のテトラヒドロピラン-2, 5-ジイル基、及び1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基等が「シス(cis)体」及び「トランス(trans)体」の立体異性体が存在する。例えば1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基を分子内に少なくとも1つ有する化合物を製造すると、一般には、少なくとも一つの1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基がシス体である化合物と、すべての1, 3-ジオキサン-2, 5-ジイル基がトランス体である化合物との混合物(異性体の混合物)として得られる。しかしシス体を分子内に有する化合物を液晶組成物に添加すると液晶組成物の液晶性を悪化させることから、液晶組成物の成分として使用する化合物としては、シス体の割合が0%(例えば現在用い得る最良の分析手段を用いてもシス体を分子内に有する化合物の存在が実質的に検出し得ない意味での0%)であることが好ましく、通常はシス体を分子内に有する化合物の含有量が数ppm程度になるまで精製を重ねて使用している。

40

【0004】

上述のようなシス体を分子内に有する化合物の含有量を数ppm程度とするにあたっては、化合物の製造後に得られる立体異性体の混合物に対し、再結晶などの精製操作を繰り返すことにより目的物の収率低下、併せて生産コストの押し上げを招いていた。したがって、収

50

率をより向上させるために、「シス体」及び「トランス体」の選択的な合成が求められる。

【0005】

非特許文献1及び非特許文献2には、カルボキシル基、ヒドロキシル基、スルホン、チオール等の種々の官能基で置換されたジオキサン骨格もしくはジチアン骨格を有する化合物に対し、三フッ化ほう素、もしくは三フッ化ほう素と添加剤を組み合わせ用いる異性化条件について開示されている。しかし、非特許文献1及び非特許文献2は、「シス体」及び「トランス体」のエネルギー差について開示しているものの、シス・トランス異性体の「シス体」又は「トランス体」の比率に着目するものではない。「シス体」又は「トランス体」のどちらを優先的に得るかは、基質に依存することから、その選択性は十分に高いものではない。

10

【0006】

また、特許文献1には、ジオキサンにアルキル基及びアルキルフェニル基が置換された基質を用い、「シス体」から「トランス体」を得る方法が開示されているが、異性化反応のみではトランス体の比率を十分に高くできるものではなく、中程度の収率にとどまっている。したがって、より高い比率でトランス体を得られるような選択的な異性化条件が求められている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】J. Org. Chem. 2004, 69, 9063-9072.

【非特許文献2】Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9369-9372.

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】中国特許出願公開第102633768号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の解決しようとする課題は、2,5-二置換六員複素環式化合物にカルボニル基が結合したカルボニル化合物において、高い比率で「トランス体」を選択的に得られる製造方法を提供することにある。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

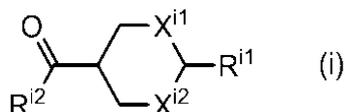
上記課題を解決するために鋭意検討した結果、カルボニル基を含むことで、ケト-エノール互変異性が起き、これにより異性化が促進されて、高い比率でトランス体を得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち本発明は一般式(i)

【0012】

【化1】



40

【0013】

(式中、 R^{i1} は炭素原子数1~20のアルキル基を表し、 R^{i2} は水素原子又は炭素原子数1~20のアルキル基を表し、 R^{i1} 及び R^{i2} 中の1個又は2個以上の $-CH_2-$ はそれぞれ独立して $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{i4}-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-N=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-OCF_2-$ 又は

50

(a) 1,4-シクロヘキシレン基(この基中に存在する1個の $-CH_2-$ 又は隣接していない2個以上の $-CH_2-$ は $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{i5}$ に置換されていてもよい。)

(b) 1,4-フェニレン基(この基中に存在する1個の $-CH=$ 又は隣接していない2個以上の $-CH=$ は $-N=$ に置換されていてもよい。)

(c) ナフタレン-2,6-ジイル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル基又はデカヒドロナフタレン-2,6-ジイル基(ナフタレン-2,6-ジイル基又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル基中に存在する1個の $-CH=$ 又は隣接していない2個以上の $-CH=$ は $-N=$ に置換されていてもよい。)

10

からなる群より選ばれる基によって置換されていてもよく、 R^{i1} 及び R^{i2} 中の1個又は2個以上の水素原子はそれぞれ独立してシアノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されていてもよく、

X^{i1} 及び X^{i2} はそれぞれ独立して $-O-$ 、 $-NR^{i6}$ 、 $-S-$ 又は $-CH_2-$ を表すが、 X^{i1} 及び X^{i2} の少なくとも1つは $-O-$ 、 $-NR^{i6}$ 、 $-S-$ のいずれかを表し、

R^{i4} 、 R^{i5} 及び R^{i6} は水素原子又は炭素原子数1~10のアルキル基を表す。)

で表される2,5-二置換六員複素環式化合物の、シス-2,5-二置換六員複素環式化合物、又はシス-2,5-二置換六員複素環式化合物とトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物を含む混合物に対し、酸又は塩基を反応させることにより、化合物又は混合物中のシス-2,5-二置換六員複素環式化合物(シス体)の質量に対するトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物(トランス体)の質量の比の値である、(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値が酸又は塩基と反応する前の(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値より大きい混合物の製造方法を提供する。

20

【発明の効果】

【0014】

本発明の製造方法により、六員複素環構造にカルボニル基が結合したカルボニル化合物を、シス体から高い選択性でトランス体に変換できる。したがって、目的とするトランス体の化合物を高収率で得ることができる。

【発明を実施するための形態】

30

【0015】

本発明は、一般式(i)で表されるシス-2,5-二置換六員複素環式化合物、又はシス-2,5-二置換六員複素環式化合物とトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物を含む混合物において、酸又は塩基と反応させることにより、混合物中のシス体の質量に対するトランス体の質量の比の値を反応前の値よりも大きくするものである。ここで、一般式(i)で表される化合物が複数の二置換複素環式構造を有する場合、例えば「トランス,トランス体」、「トランス,シス体」、「シス,トランス体」、「シス,シス体」等の異性体が存在するが、本発明では、「一般式(i)のシス体」とは一般式(i)中の X^{i1} 及び X^{i2} を有する環がシス体を表す異性体をいい、「一般式(i)のトランス体」とは一般式(i)中の X^{i1} 及び X^{i2} を有する環がトランス体を表す異性体をいう。

40

【0016】

一般式(i)で表される化合物はカルボニル基を含み、カルボニル基の位のプロトンが活性であることから、本発明では、酸性条件又は塩基性条件のどちらでもケト-エノール互変異性が起きるため、異性化が促進される。使用する酸及び塩基としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、具体的には、カリウム-tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムジイソピロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピロリジン、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]

50

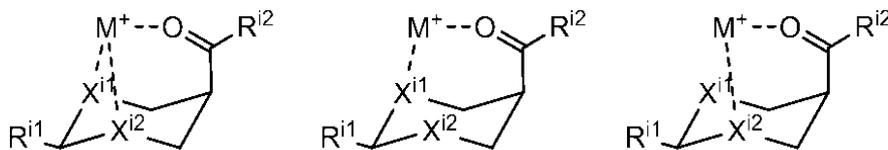
]ノナ-5-エン、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン等の塩基、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、三フッ化ほう素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等の酸が挙げられる。酸性条件下では、一般式(i)において X^{i1} 及び X^{i2} の両方が-O-、-NRⁱ⁶-又は-S-のいずれかを表す複素環の開環-閉環により、異性化がより促進されるため、好ましい。

【0017】

また、より高い選択性でトランス体の化合物を得るために、前述した例の中でも、金属カチオンを含まないp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のブレンステッド酸、及び三フッ化ほう素等のルイス酸を使用する事が好ましく、p-トルエンスルホン酸、メ
10
タンスルホン酸等のブレンステッド酸がより好ましい。金属カチオンを系内に存在させて異性化反応を行う場合、下図に示した様に、カルボニル基の酸素原子と複素環内のヘテロ原子による金属カチオンをキレートした構造が安定化に寄与するため、速度論的または熱力学的にシス体の生成が有利になることが推定されるため、反応系内に金属イオンが存在しないか、存在したとしても存在量を抑えた方が好ましい。

【0018】

【化2】



20

【0019】

(図中、 R^{i1} 、 R^{i2} 、 X^{i1} 、 X^{i2} は一般式(i)中の R^{i1} 、 R^{i2} 、 X^{i1} 、 X^{i2} を表し、 M^+ は金属カチオンを表す。)

ブレンステッド酸と反応させるときの温度は、0 ~ 150 であることが好ましく、50 ~ 130 の温度であることがより好ましく、ルイス酸と反応させるときの温度は、-78 ~ 100 であることが好ましく、-78 ~ 25 の温度であることがより好ましく、塩基と反応させるときの温度は、-40 ~ 150 であることが好ましく、0 ~ 100 の温度であることがより好ましい。
30

【0020】

反応時に使用する溶媒としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、エーテル系溶媒、塩素系溶媒、炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒および極性溶媒等を好ましく用いることができる。エーテル系溶媒としては、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびt-ブチルメチルエーテル等を、塩素系溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンおよび四塩化炭素等を、炭化水素系溶媒としてはペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンおよびオクタン等を、芳香族系溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼンおよびジクロロベンゼン等を、極性溶媒としては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
40
ロリドン、ジメチルスルホキシドおよびスルホラン、メタノール等を好例として挙げる
ことができる。

【0021】

ブレンステッド酸と反応させる場合、中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒およびベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒がより好ましい。

【0022】

ルイス酸と反応させる場合、中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒がより好ましい。

【0023】

50

塩基と反応させる場合、中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩素系溶媒およびジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒がより好ましい。

【0024】

また、前記の各溶媒を単独で使用しても、2種もしくはそれ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

【0025】

異性化反応の際には空気中に行ってもよいし、空気中の酸素による酸化の影響や結晶中に水分が取り込まれることを防ぐため、希ガス又は窒素雰囲気下等の不活性雰囲気下で行ってもよい。中でも、ルイス酸を使用して異性化反応を行う場合は、不活性雰囲気下で、且つ、禁水条件で行うことが好ましい。本発明は、一般式(i)で表される2,5-二置換六員複素環式化合物の、シス-2,5-二置換六員複素環式化合物、又はシス-2,5-二置換六員複素環式化合物とトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物を含む混合物において、シス-2,5-二置換六員複素環式化合物(シス体)の質量に対するトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物(トランス体)の質量の比の値である、(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値が、酸又は塩基と反応する前の(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値より大きいものである。酸又は塩基と反応させた後の(トランス体の質量)/(シス体の質量)の値は、1/9以上が好ましく、2/8以上が好ましく、3/7以上が好ましく、4/6以上が好ましく、5/5以上が好ましく、5.5/4.5以上が好ましく、6/4以上が好ましく、7/3以上が好ましく、8/2以上が好ましく9/1以上が好ましい。酸性条件下ではシス体からトランス体への異性化がより促進されるため、トランス体の比率を大きくすることができる。(トランス体の質量)/(シス体の質量)は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー又はNMR(Nuclear Magnetic Resonance)により測定することができる。なお、異性化反応後にシス-2,5-二置換六員複素環式化合物が検出されず、シス-2,5-二置換六員複素環式化合物の割合が0となる場合は、シス体の質量に対するトランス体の質量の比の値は、最大値を表すものとする。

【0026】

一般式(i)において、 X^{i1} 及び X^{i2} の少なくともいずれか一方が-O-又は-S-を表すことが好ましく、-O-を表すことがより好ましい。また、 X^{i1} 及び X^{i2} の両方が-O-、-NRⁱ⁶-又は-S-を表すことが好ましく、両方が-O-又は-S-を表すことが好ましく、両方が-O-を表すことがより好ましい。

【0027】

Rⁱ¹は炭素原子数1~8のアルキル基、炭素原子数2~8のアルケニル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子、シアノ基、-CF₃又は-OCF₃であることが好ましく、炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数2~5のアルケニル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はフッ素原子であることが特に好ましい。また、直鎖状であることが好ましい。Rⁱ¹がアルキル基を表す場合、該アルキル基中の1個以上の-CH₂-はそれぞれ独立して-CH=CH-、-C=C-、-O-、-S-、-NRⁱ⁵-、-CO-、-COO-、-OCO-、1,4-シクロヘキシレン基、1,4-フェニレン基又はナフタレン-2,6-ジイル基で置換されていることが好ましく、1,4-シクロヘキシレン基、1,4-フェニレン基で置換されていることがより好ましい。

【0028】

Rⁱ²は水素原子又は炭素原子数1~12のアルキル基であることが好ましく、炭素原子数1~8のアルキル基であることが好ましく、1~5のアルキル基であることがより好ましい。また、Rⁱ²が炭素原子数2~20のアルキル基であるとき、アルキル基中の1個以上の-CH₂-はそれぞれ独立して-CH=CH-、-C=C-、-O-、-S-、-NRⁱ⁴-、-N=CH-、-CH=N-、-CO-、-COO-、-OCO-で置換されていることが好ましく、-O-で置換されていることがより好ましい。さらに、Rⁱ

10

20

30

40

50

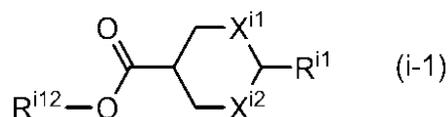
² が OH とならないことが好ましい。一般式 (i) の異性化反応を酸又は塩基を作用させて行うため、一般式 (i) の分子内に酸性度が高い基が存在するのを避けるためである。

【0029】

一般式 (i) で表される化合物は、以下の一般式 (i-1) で表される化合物であることが好ましい。

【0030】

【化3】



10

【0031】

(式中、 R^{i1} 、 X^{i1} 及び X^{i2} はそれぞれ独立して一般式 (i) 中の R^{i1} 、 X^{i1} 及び X^{i2} と同じ意味を表し、

R^{i12} は炭素原子数 1 ~ 19 のアルキル基を表し、 R^{i12} 中の 1 個又は 2 個以上の -CH₂- はそれぞれ独立して -CH=CH-、-C-C-、-O-、-S-、-NRⁱ¹⁴-、-N=CH-、-CH=N-、-CH=N-N=CH-、-CO-、-COO-、-OCO-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CF₂O-、-OCF₂- 又は

(a) 1, 4-シクロヘキシレン基 (この基中に存在する 1 個の -CH₂- 又は隣接していない 2 個以上の -CH₂- は -O-、-S- 及び -NRⁱ¹⁵- に置換されていてもよい。)

20

(b) 1, 4-フェニレン基 (この基中に存在する 1 個の -CH= 又は隣接していない 2 個以上の -CH= は -N= に置換されていてもよい。)

(c) ナフタレン-2, 6-ジイル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2, 6-ジイル基又はデカヒドロナフタレン-2, 6-ジイル基 (ナフタレン-2, 6-ジイル基又は 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2, 6-ジイル基中に存在する 1 個の -CH= 又は隣接していない 2 個以上の -CH= は -N= に置換されていてもよい。)

からなる群より選ばれる基によって置換されていてもよく、 R^{i12} 中の 1 個以上の水素原子はそれぞれ独立してシアノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されていてもよく、

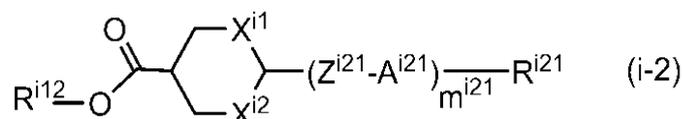
30

R^{i14} 及び R^{i15} は水素原子、又は炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基を表す。)

一般式 (i-1) で表される化合物は、以下の一般式 (i-2) で表される化合物であることが好ましい。

【0032】

【化4】



40

【0033】

(式中、 R^{i12} 、 X^{i1} 及び X^{i2} は一般式 (i-1) 中の R^{i12} 、 X^{i1} 及び X^{i2} と同じ意味を表し、

R^{i21} は水素原子又は炭素原子数 1 ~ 15 のアルキル基を表し、 R^{i21} 中の 1 個又は 2 個以上の -CH₂- はそれぞれ独立して -CH=CH-、-C-C-、-O-、-S-、-NRⁱ²⁴-、-N=CH-、-CH=N-、-CH=N-N=CH-、-CO-、-COO-、-OCO-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CF₂O- 又は -OCF₂- によって置換されていてもよく、 R^{i21} 中の 1 個以上の水素原子はそれぞれ独立してシアノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されていてもよく、

Z^{i21} は単結合、-CH₂CH₂-、-(CH₂)₄-、-OCH₂-、-CH₂O-

50

、 $-OCF_2-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-N=CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 又は $-OCO-$ を表し、

A^{i21} は

(a) 1,4-シクロヘキシレン基(この基中に存在する1個の $-CH_2-$ 又は隣接していない2個以上の $-CH_2-$ は $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{i25}$ に置換されていてもよい。)

(b) 1,4-フェニレン基(この基中に存在する1個の $-CH=$ 又は隣接していない2個以上の $-CH=$ は $-N=$ に置換されていてもよく、この基中に存在する水素原子はフッ素原子に置換されてもよい。)

(c) ナフタレン-2,6-ジイル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル基又はデカヒドロナフタレン-2,6-ジイル基(ナフタレン-2,6-ジイル基又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル基中に存在する1個の $-CH=$ 又は隣接していない2個以上の $-CH=$ は $-N=$ に置換されていてもよく、ナフタレン-2,6-ジイル基又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル基中に存在する水素原子はフッ素原子に置換されてもよい。)

からなる群より選ばれる基を表し、

R^{i24} 及び R^{i25} は水素原子又は炭素原子数1~10のアルキル基を表し、

m^{i21} は0,1,2又は3を表すが、 m^{i21} が2又は3であって Z^{i21} が複数存在する場合は、それらは同一であっても異なってもよく、 m^{i21} が2又は3であって A^{i21} が複数存在する場合は、それらは同一であっても異なってもよい。)

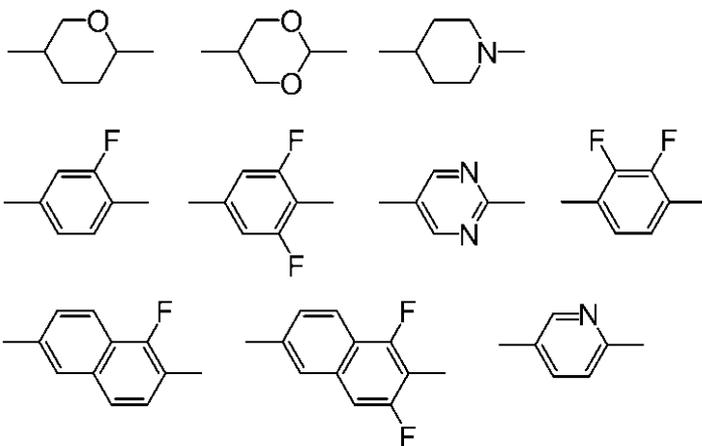
Z^{i21} は $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は単結合であることが好ましく、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は単結合であることがより好ましい。

【0034】

A^{i21} はトランス-1,4-シクロヘキシレン基、無置換のナフタレン-2,6-ジイル基又は無置換の1,4-フェニレン基であることが好ましい。また、 A^{i21} 中の $-CH_2-$ 、 $-CH=$ 又は水素原子が置換された基としては、以下の基が好ましい。

【0035】

【化5】



【0036】

R^{i21} は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、炭素原子数2~8のアルケニル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子、シアノ基、 $-CF_3$ 又は $-OCF_3$ であることが好ましく、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数2~5のアルケニル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はフッ素原子であることが特に好ましい。また、直鎖状であることが好ましい。

【0037】

10

20

30

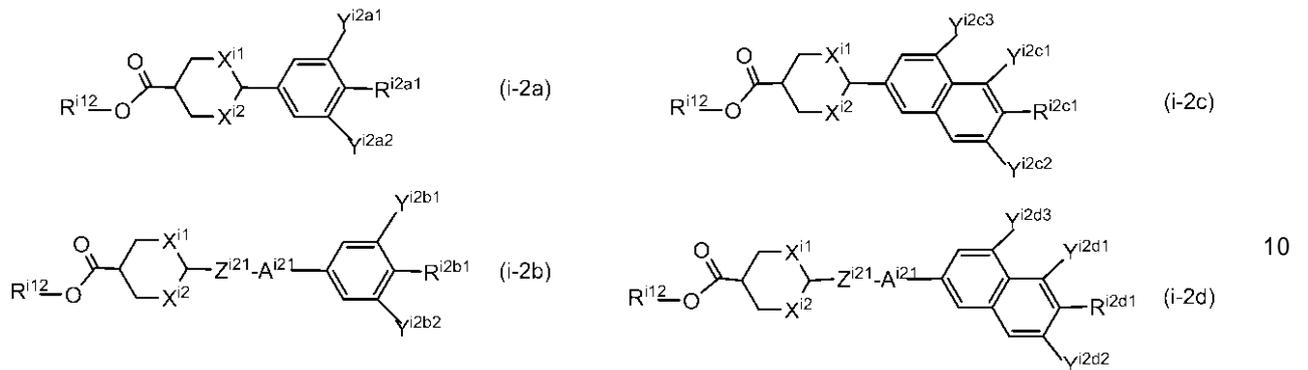
40

50

好ましい化合物の具体例を以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0038】

【化6】



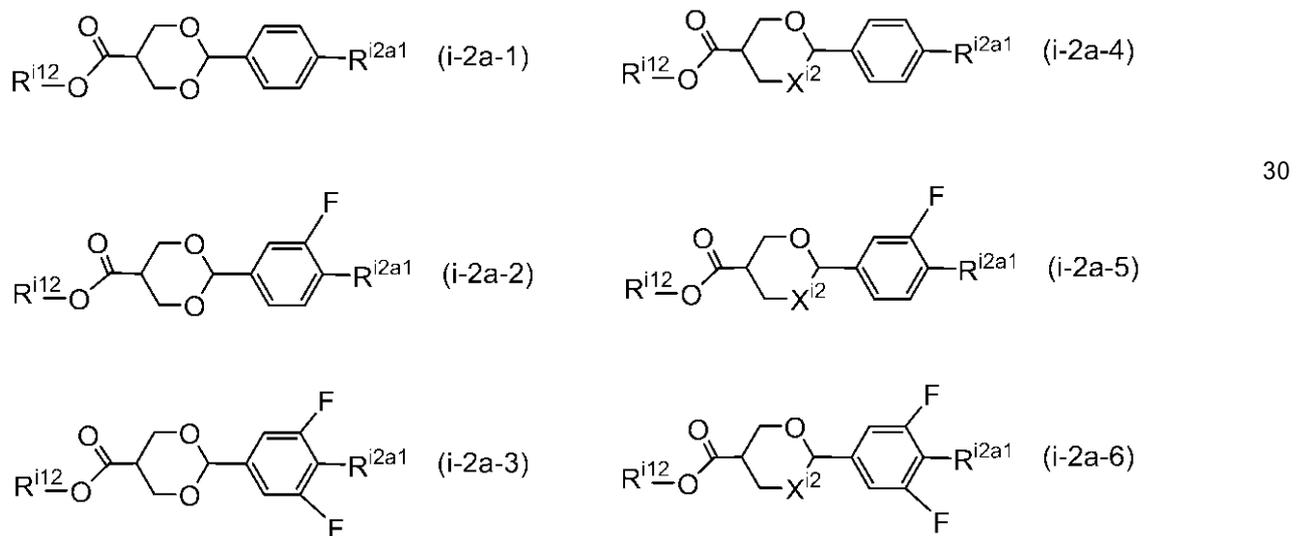
【0039】

(式中、 R^{i12} 、 X^{i1} 、 X^{i2} 、 Z^{i21} 及び A^{i21} はそれぞれ独立して一般式 (i-2) 中の R^{i12} 、 X^{i1} 、 X^{i2} 、 Z^{i21} 及び A^{i21} と同じ意味を表し、 Y^{i2a1} 、 Y^{i2a2} 、 Y^{i2b1} 、 Y^{i2b2} 、 Y^{i2c1} 、 Y^{i2c2} 、 Y^{i2c3} 、 Y^{i2d1} 、 Y^{i2d2} 及び Y^{i2d3} はそれぞれ独立して水素原子又はフッ素原子を表し、 R^{i2a1} 、 R^{i2b1} 、 R^{i2c1} 及び R^{i2d1} はそれぞれ独立して水素原子、炭素原子数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素原子数 2 ~ 5 のアルケニル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、 $-CF_3$ 又は $-OCF_3$ を表す。) 20

一般式 (i-2a) で表される化合物としては、下記一般式 (i-2a-1) ~ 一般式 (i-2a-6) がより好ましい。

【0040】

【化7】



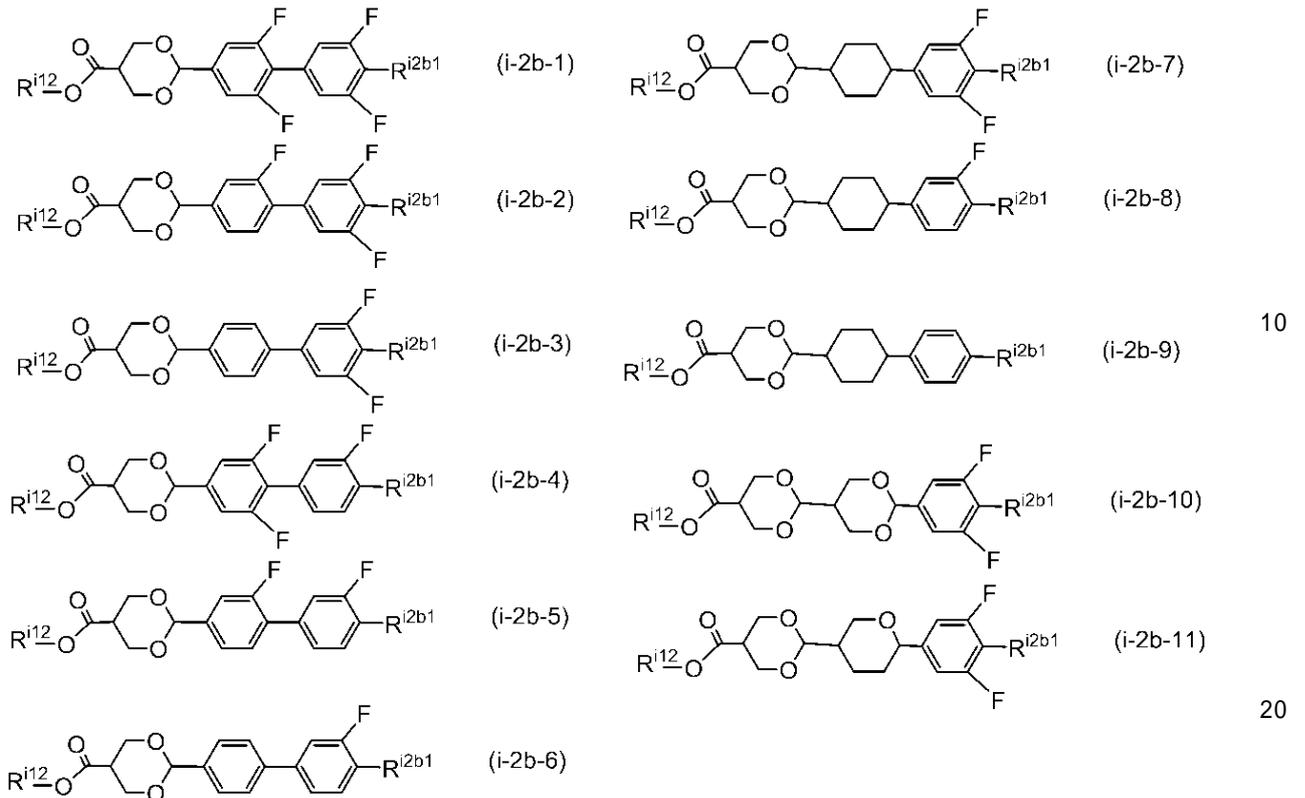
【0041】

(式中、 R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2a1} はそれぞれ独立して一般式 (i-2a) 中の R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2a1} と同じ意味を表す。)

一般式 (i-2b) で表される化合物としては、下記一般式 (i-2b-1) ~ 一般式 (i-2b-22) がより好ましい。

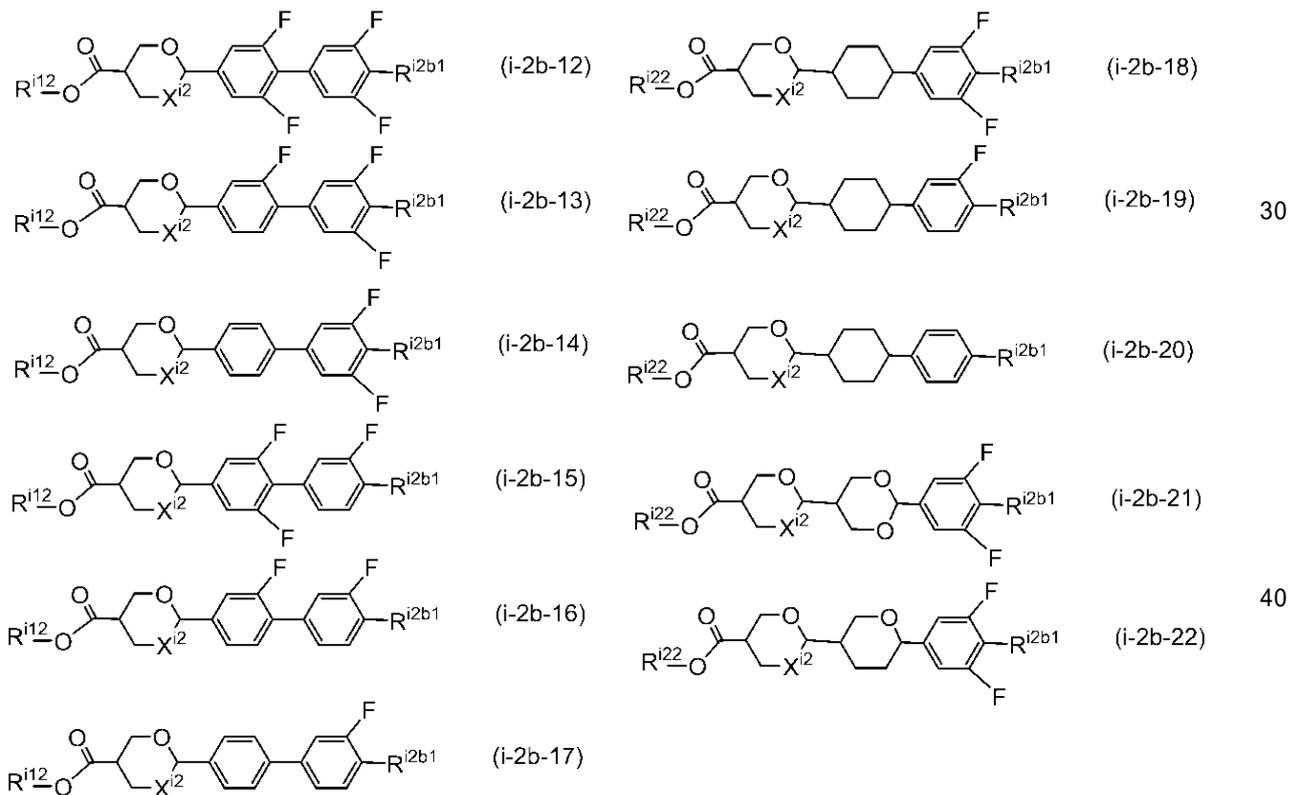
【0042】

【化 8】



【 0 0 4 3 】

【化 9】



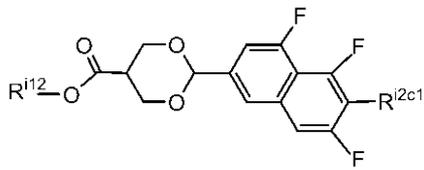
【 0 0 4 4 】

(式中、 R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2b1} はそれぞれ独立して一般式 (i-2b) 中の R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2b1} と同じ意味を表す。)

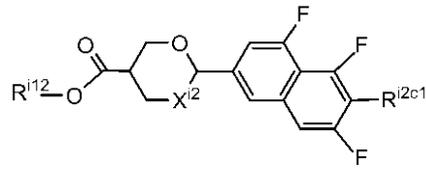
一般式 (i-2c) で表される化合物としては、下記一般式 (i-2c-1) ~ 一般式 (i-2c-6) がより好ましい。

【 0 0 4 5 】

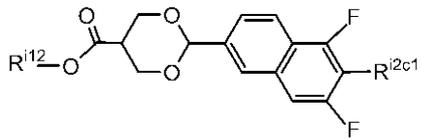
【 化 1 0 】



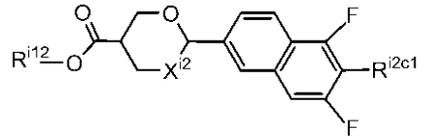
(i-2c-1)



(i-2c-4)

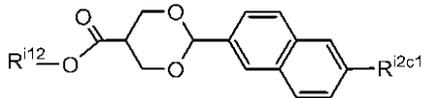


(i-2c-2)

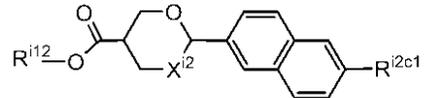


(i-2c-5)

10



(i-2c-3)



(i-2c-6)

【 0 0 4 6 】

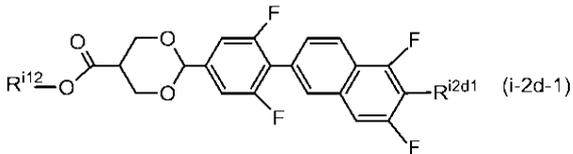
(式中、 R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2c1} はそれぞれ独立して一般式(i-2c)中の R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2c1} と同じ意味を表す。)

一般式(i-2d)で表される化合物としては、下記一般式(i-2d-1)～一般式(i-2d-10)がより好ましい。

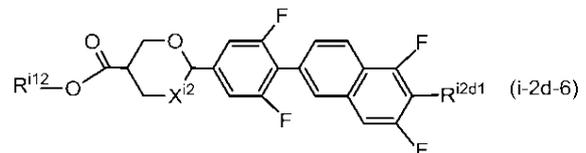
20

【 0 0 4 7 】

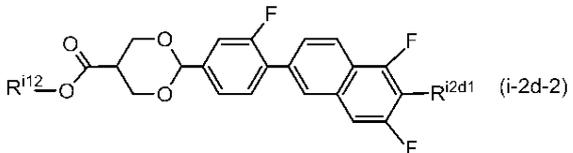
【 化 1 1 】



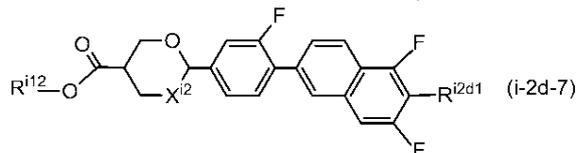
(i-2d-1)



(i-2d-6)

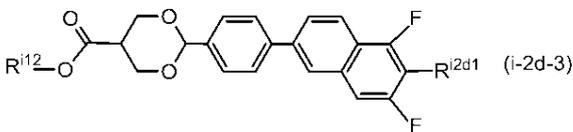


(i-2d-2)

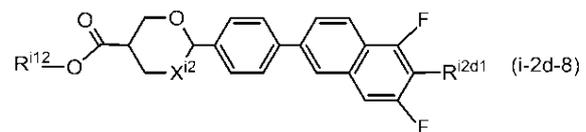


(i-2d-7)

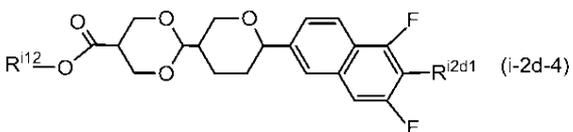
30



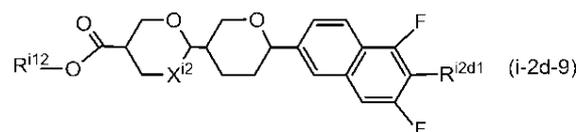
(i-2d-3)



(i-2d-8)

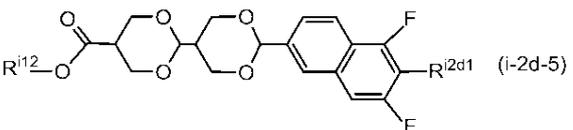


(i-2d-4)

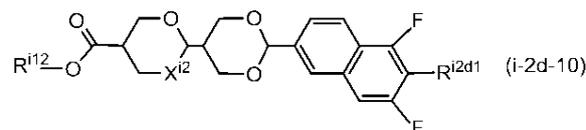


(i-2d-9)

40



(i-2d-5)



(i-2d-10)

【 0 0 4 8 】

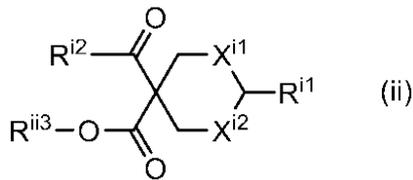
(式中、 R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2d1} はそれぞれ独立して一般式(i-2d)中の R^{i12} 、 X^{i2} 及び R^{i2d1} と同じ意味を表す。)

一般式(i)で表される化合物は、例えば一般式(i i)で表される化合物に対し脱炭酸反応を行うことにより得られる。

【 0 0 4 9 】

50

【化12】



【0050】

(式中、 R^{i1} 、 R^{i2} 、 X^{i1} 及び X^{i2} はそれぞれ独立して一般式 (i) 中の R^{i1} 、 R^{i2} 、 X^{i1} 及び X^{i2} と同じ意味を表し、 R^{ii3} は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。)

一般式 (ii) で表される化合物の脱炭酸反応により一般式 (i) で表される化合物を得る反応は、塩を作用させて加熱することによって行うことができる。塩としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、具体的には、金属塩、例えば金属ハロゲン化物、金属シアン化物、金属炭酸塩、金属リン酸塩、金属カルボン酸塩、金属アミド等を挙げることができ、中でもアルカリ金属塩、例えばアルカリ金属ハロゲン化物、アルカリ金属シアン化物、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属炭酸塩、及びアルカリ金属アミドが好ましく、アルカリ金属ハロゲン化物、アルカリ金属シアン化物は更に好ましい。アルカリ金属ハロゲン化物としては塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウムを、アルカリ金属シアン化物としては青酸ナトリウム、青酸カリウムを、アルカリ金属リン酸塩としてはリン酸三カリウムを、アルカリ金属炭酸塩としては炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムをそれぞれ好ましく挙げるができる。また、チオールと塩基を作用させて反応させてもよい。使用するチオールとしては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、例えば、E. Keinan, D. Eren, J. Org. Chem. 1986, 51, 3165-3169. に記載のチオールを使用することが好ましく、チオフェノール誘導体であることが好ましい。使用する塩基としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、金属炭酸塩であることが好ましい。

【0051】

脱炭酸の際の加熱温度は、80 ~ 180 の温度であることが好ましく、90 ~ 150 であることが好ましく、100 ~ 130 であることがより好ましい。

【0052】

反応時に使用する溶媒としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、エーテル系溶媒、塩素系溶媒、炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒および極性溶媒等を好ましく用いることができる。エーテル系溶媒としては、1, 4 - ジオキサン、1, 3 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよび *t*-ブチルメチルエーテル等を、塩素系溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタンおよび四塩化炭素等を、炭化水素系溶媒としてはペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンおよびオクタン等を、芳香族系溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼンおよびジクロロベンゼン等を、極性溶媒としては *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、ジメチルスルホキシドおよびスルホラン等を好例として挙げるができる。中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒およびジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等の極性溶媒がより好ましい。また、前記の各溶媒を単独で使用しても、2種もしくはそれ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

【0053】

脱炭酸反応の際には空気中で行っても良いし、空気中の酸素による酸化の影響や結晶中に水分が取り込まれることを防ぐため、希ガス又は窒素雰囲気下等の不活性雰囲気下で行ってもよい。ただし、脱炭酸反応時に二酸化炭素が発生するため、脱炭酸反応を密閉系に

10

20

30

40

50

て行う場合は、発生した二酸化炭素によって生じる圧力変化に耐え得る条件の密閉系とすることが好ましい。

【0054】

一般式(i i)において $R^{i i 3}$ のアルキル基の炭素原子数はより小さいことが好ましく、メチル基を表すことが好ましい。 $R^{i i 3}$ を含むエステル部位を小さくすることにより、脱炭酸の反応速度を速くすることができる。また、脱炭酸反応時の塩の存在と加熱により、一般式(i i)で表される化合物が分解する可能性があるが、これを抑制できるためである。

【0055】

一般式(i i)において、 $X^{i 1}$ 及び $X^{i 2}$ の少なくともいずれか一つ以上が-O-、
-NR^{i 6}-又は-S-のいずれかで置換されている場合、塩を用いて脱炭酸を行う際、
一般式(i i)においてリチウムカチオン等のカチオン成分を捕捉した構造が安定となる
ことから、得られる化合物がシス体選択的となる。

10

【0056】

すなわち、塩として「MX(式中、Mは金属カチオンを表し、Xはカウンターアニオンを表す)」を使用し、一般式(i i)において $X^{i 1}$ 及び $X^{i 2}$ の少なくともいずれか一つが-O-、-NR^{i 6}-又は-S-のいずれかで置換されている化合物の脱炭酸反応を行った場合、 $X^{i 1}$ 及び/又は $X^{i 2}$ 中のヘテロ原子とカルボニルの酸素原子により、カチオン成分をキレートした構造が安定化に寄与するため、シス選択的に反応が進行すると考えられる。

20

【0057】

よって、一般式(i i)に対して脱炭酸を行うと、シス(cis)体を高い割合で得られる。具体的には、一般式(i i)で表される化合物に対する脱炭酸反応により得られた2,5-二置換六員複素環式化合物において、トランス-2,5-二置換六員複素環式化合物の質量に対するシス-2,5-二置換六員複素環式化合物の質量の比の値である、(シス体の質量)/(トランス体の質量)の値が、4以上であることが好ましく、4.5以上であることが好ましく、5以上であることがより好ましい。(シス体の質量)/(トランス体の質量)は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー又はNMR(Nuclear Magnetic Resonance)により測定することができる。

【0058】

30

なお、一般式(i i)で表される化合物が複数の二置換複素環式構造を有する場合、例えば「トランス,トランス体」、「トランス,シス体」、「シス,トランス体」、「シス,シス体」等の異性体が存在するが、本発明では、「シス体」とは一般式(i-2)中に少なくとも1つ以上のシス体を表す異性体とし、「トランス体」とは一般式(i-2)中の全てがトランス体を表す異性体とする。

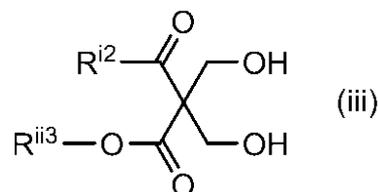
【0059】

一般式(i i)において、 $X^{i 1}$ 及び $X^{i 2}$ が酸素原子を表す以下の一般式(i i-1)で表される化合物は、例えば以下のようにして製造できる。

【0060】

【化13】

40



【0061】

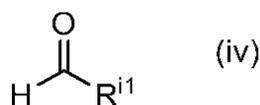
(式中、 $R^{i 2}$ 及び $R^{i i 3}$ はそれぞれ独立して一般式(i i)中の $R^{i 2}$ 及び $R^{i i 3}$ と同じ意味を表す。)

で表される化合物と、一般式(i v)

50

【 0 0 6 2 】

【 化 1 4 】



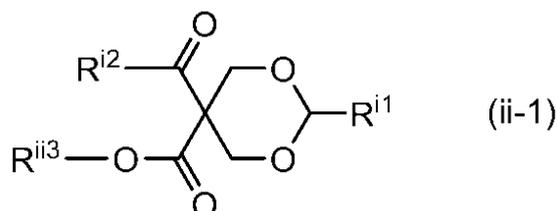
【 0 0 6 3 】

(式中、 R^{i1} は一般式 (ii) 中の R^{i1} と同じ意味を表す。)

で表される化合物を脱水縮合させて反応させることにより、一般式 (ii) で表される化合物として一般式 (ii-1)

【 0 0 6 4 】

【 化 1 5 】



【 0 0 6 5 】

(式中、 R^{i1} 、 R^{i2} 及び R^{i3} はそれぞれ独立して一般式 (ii) 中の R^{i1} 、 R^{i2} 及び R^{i3} と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得ることができる。

【 0 0 6 6 】

使用する溶媒としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒が好ましく、ベンゼン、トルエン、ジイソプロピルエーテル又はジクロロメタンが好ましい。

【 0 0 6 7 】

反応温度としては、反応を好適に進行させる温度であればいずれでも構わないが、室温から反応溶媒が還流するまでの温度が好ましく、使用している溶媒が水と共沸するものである場合には還流下反応により生成した水をディーン・スターク装置等を用いて分離、除去する事が特に好ましい。

【 0 0 6 8 】

使用する酸触媒としては、反応を好適に進行させるものであればいずれでも構わないが、p-トルエンスルホン酸、クロロトリメチルシラン、硫酸等が好ましく、p-トルエンスルホン酸又は硫酸が更に好ましい。

【 0 0 6 9 】

その後、一般式 (ii-1) で表される化合物を脱炭酸反応することにより、一般式 (i) において X^{i1} 及び X^{i2} が酸素原子を表す化合物を得られる。

【 0 0 7 0 】

本発明では、脱炭酸反応により得られる一般式 (i) で表される化合物を、精製することが好ましい。また、本発明では、一般式 (i) で表される化合物を異性化することにより得られたシス-2,5-二置換六員複素環式化合物とトランス-2,5-二置換六員複素環式化合物を含む混合物を、精製することが好ましい。精製により、トランス体の比率をより向上させることができる。精製方法としてはクロマトグラフィー、再結晶、蒸留、昇華、再沈殿、吸着、分液処理等が挙げられる。精製剤を用いる場合、精製剤としてシリカゲル、アルミナ、活性炭、活性白土、セライト、ゼオライト、メソポーラスシリカ、カーボンナノチューブ、カーボンナノホーン、備長炭、木炭、グラフェン、イオン交換樹脂、酸性白土、二酸化ケイ素、珪藻土、パーライト、セルロース、有機ポリマー、多孔質ゲル等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0071】

なお、前記一般式(i)で表される化合物、一般式(i-1)で表される化合物、一般式(i-2)で表される化合物、一般式(ii)で表される化合物及び一般式(ii-1)で表される化合物において、

R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{i3} 、 R^{i12} 、 R^{i21} 及び R^{i13} 中の2個以上の $-CH_2-$ がそれぞれ独立して $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{i4}$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-N=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 又は $-OCF_2-$ に置換される場合、隣接する2個以上の $-CH_2-$ が上記 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{i4}$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-N=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2O-$ 又は $-OCF_2-$ に置換されることはない。

10

【実施例】

【0072】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳述するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。得られたシス体及びトランス体の混合物におけるトランス/シスの比率、及び収率は、ガスクロマトグラフィー(以下GC)(カラム:DB-17ms 30m、膜厚0.25µm、内径0.25mm、検出器:FID)又はNMRを用いて測定した。NMRの解析、およびシス、トランスの決定には、以下の非特許文献を参考にした。

E. Juaristi, F. Diaz, G. Cuellar, H. A. Jimenez-Vazquez, J. Org. Chem. 1997, 62, 4029-4035.

20

GCを用いる場合、シス体及びトランス体等の各成分のピーク面積比を、各成分の割合として算出した。なお、本発明において上記カラムを使用する場合には、分析を行った各成分のピーク面積比は、各成分の質量%にほぼ対応している。各成分の化合物における補正係数にほとんど差が無いからである。

【0073】

以下の実施例及び比較例の組成物における「%」は特段の指定のない限り『質量%』を意味する。

以下、下記の略語を使用する。

Me:メチル基

Et:エチル基

DMSO:ジメチルスルホキシド

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

THF:テトラヒドロフラン

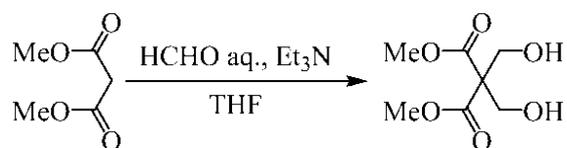
PTSA·H₂O:p-トルエンスルホン酸一水和物

CSA:10-カンファースルホン酸

(実施例1)

【0074】

【化16】



40

【0075】

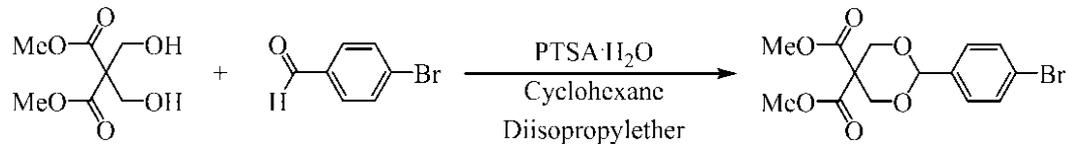
(1-1)窒素雰囲気下、マロン酸ジメチル(320.3g)、ホルムアルデヒド液(36%水溶液、435.4g)のTHF(2L)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(4.6g)を滴下した。反応溶液を室温にて1日攪拌後、溶媒を減圧留去した。塩化ナトリウム(150g)、水(400mL)及び酢酸エチル(500mL)を加えて分液し、水層を酢酸エチルで3回(400mL、300mL、200mL)抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧留去する事で無

50

色油状物質 (436.3 g) を得た。ジクロロメタン (350 mL) 及びヘキサン (220 mL) の混合溶媒から再結晶を行い、ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジメチル (218.7 g、収率 47%) を白色固体として得た。

【0076】

【化17】

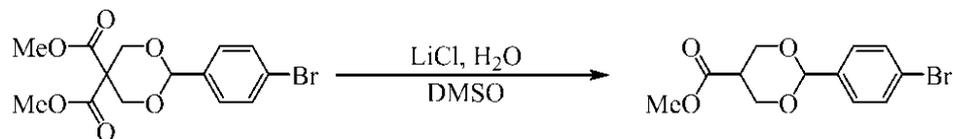


【0077】

(1-2) 窒素雰囲気下、p-ブロモベンズアルデヒド (44.3 g)、ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジメチル (72.0 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.3 g)、シクロヘキサン (220 mL) 及びジイソプロピルエーテル (45 mL) の混合物を3時間加熱還流し、ディーン・スターク装置を用いて脱水した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (200 mL) で3回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧留去する事で無色油状物質 (83.2 g) を得た。エタノール (250 mL) 及びヘキサン (80 mL) の混合溶媒から再結晶を行い、2-(4-プロモフェニル)-5,5-ビス(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン (71.1 g、収率 83%) を白色固体として得た。

【0078】

【化18】



【0079】

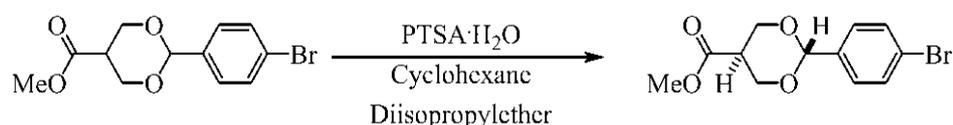
(1-3) 窒素雰囲気下、2-(4-プロモフェニル)-5,5-ビス(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン (10.0 g)、塩化リチウム (2.3 g)、水 (0.5 g) 及びジメチルスルホキシド (20 mL) の混合物を120 °Cにて6時間加熱攪拌した。放冷後、水 (50 mL) を加えて氷冷し、ろ過により得られた白色沈殿を水洗し、減圧下で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、移動相: 酢酸エチル/トルエン = 1/1 1/3) により精製する事で2-(4-プロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン (8.3 g、収率 99%、トランス/シス = 9/91) を白色固体として得た。これをアセトン/メタノール混合溶媒から再結晶 (1回) することにより、シス-2-(4-プロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン (6.0 g、収率 71%、NMRにてトランス体未検出) を白色固体として得た。

シス-2-(4-プロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン
¹H NMR: (CDCl₃, TMS 内部標準) (ppm) = 2.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (アキシアル, m, 2H), 4.72 (エクソトリアル, d, 2H, J = 10.8 Hz), 5.47 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, 2.0 Hz), 7.47 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, 2.0 Hz)

[M]: 300

【0080】

【化19】



10

20

30

40

50

【0081】

(1-4)窒素雰囲気下、2-(4-ブロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(51.4g、シス/トランス=89/11)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.6g)、シクロヘキサン(150mL)及びジイソプロピルエーテル(50mL)の混合物を2時間加熱還流した。放冷後、トルエン(200mL)、THF(100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)及び水(200mL)を加えて分液し、水層をトルエン/THF=1/2の混合溶媒で2回(300mL、150mL)抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、移動相：トルエン)により精製し、続いてアセトン/エタノール混合溶媒から再結晶することにより、トランス-2-(4-ブロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(44.0g、収率86%、NMRにてシス体未検出)を白色固体として得た。

10

トランス-2-(4-ブロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン

¹H NMR : (CDCl₃、TMS内部標準) (ppm) = 3.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.98 (アキシアル, t, 2H, J = 12.0 Hz), 4.46 (エカトリアル, dd, 2H, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz), 5.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.0 Hz)

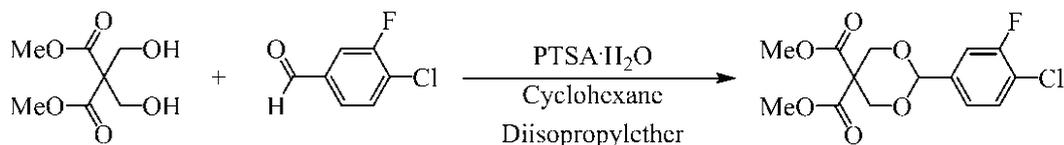
[M] : 300

20

(実施例2)

【0082】

【化20】



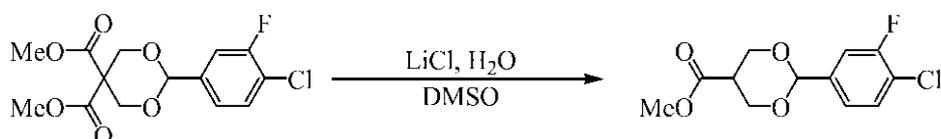
【0083】

(2-1)窒素雰囲気下、4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド(27.6g)、ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジメチル(50.0g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.7g)、シクロヘキサン(135mL)及びジイソプロピルエーテル(30mL)の混合物を2時間加熱還流し、ディーン・スターク装置を用いて脱水した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)及び水(100mL)を加えて氷冷し、ろ過により得られた白色沈殿を水洗し、減圧下で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g、移動相：ヘキサン/トルエン=1/2混合溶媒)、続くエタノール/ヘキサン=3/1の混合溶媒から再沈殿を行う事により、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5,5-ビス(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(49.7g、収率86%)を白色固体として得た。

30

【0084】

【化21】



40

【0085】

(2-2)窒素雰囲気下、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5,5-ビス(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(48.0g)、塩化リチウム(12.0g)、水(13.0g)及びジメチルスルホキシド(100mL)の混合物を130℃にて5時間半加熱撹拌した。放冷後、水(200mL)を加えて氷冷し、ろ過により得られた白色沈殿を水洗し、減圧下で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカ

50

ゲル40g、移動相：酢酸エチル）により精製する事で2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(36.3g、収率92%、トランス/シス=9/91)を白色固体として得た。

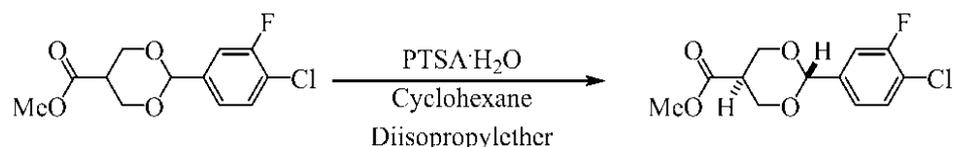
シス-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン

¹H NMR: (CDCl₃、TMS内部標準) (ppm) = 2.46 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.12 (アキシアル, m, 2H), 4.74 (エカトリアル, d, 2H, J = 11.8 Hz), 5.48 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 8.0 Hz)

[M]: 274

【0086】

【化22】



【0087】

(2-3)窒素雰囲気下、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(32.1g、トランス/シス=9/91)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.1g)、シクロヘキサン(90mL)及びジイソプロピルエーテル(30mL)の混合物を2時間半加熱還流した。放冷後、トルエン(100mL)、THF(200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)及び水(100mL)を加えて分液し、水層をトルエン/THF=1/2の混合溶媒(150mL)で2回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、移動相：トルエン)により精製し、続いてアセトン/エタノール混合溶媒から再結晶することにより、トランス-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(28.2g、収率88%、NMRにてシス未検出)を白色固体として得た。

トランス-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン

¹H NMR: (CDCl₃、TMS内部標準) (ppm) = 3.14 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.98 (アキシアル, t, 2H, J = 11.6 Hz), 4.47 (エカトリアル, dd, 2H, J = 11.6 Hz, 4.8 Hz), 5.39 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.8 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz)

[M]: 274

(実施例3)

(3-1)、(3-2)及び(3-3)

実施例1の(1-1)、(1-2)及び(1-3)と同様の方法により、シス-2-(4-プロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサンを得た。

【0088】

【化23】



【0089】

(3-4)窒素雰囲気下、シス-2-(4-プロモフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1,3-ジオキサン(100mg)、カリウム-tert-ブトキシド(3.7m

10

20

30

40

50

g) 及び DMF (0.5 mL) の混合物を氷冷下 4 時間攪拌した。トルエンで希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した有機層を、減圧下で溶媒を留去した。NMR によりこのサンプルの分析を行った。ピーク面積比から、2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンのトランス / シス比率は 23 / 77 であった。

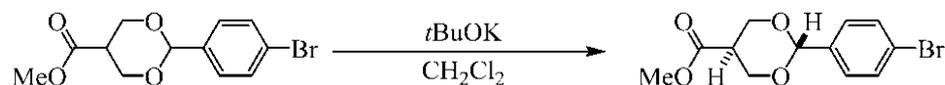
(実施例 4)

(4 - 1)、(4 - 2) 及び (4 - 3)

実施例 1 の (1 - 1)、(1 - 2) 及び (1 - 3) と同様の方法により、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンを得た。

【0090】

【化 2 4】



10

【0091】

(4 - 4) 窒素雰囲気下、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサン (100 mg)、カリウム - tert - ブトキシド (3.7 mg) 及びジクロロメタン (0.5 mL) の混合物を氷冷下 3 時間攪拌した。トルエンで希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した有機層を、減圧下で溶媒を留去した。NMR によりこのサンプルの分析を行った。ピーク面積比から、2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンのトランス / シス比率は 40 / 60 であった。

20

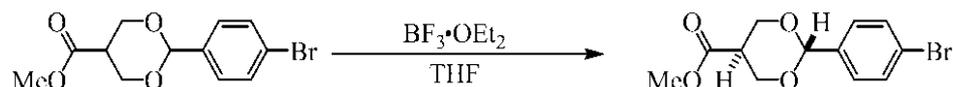
(実施例 5)

(5 - 1)、(5 - 2) 及び (5 - 3)

実施例 1 の (1 - 1)、(1 - 2) 及び (1 - 3) と同様の方法により、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンを得た。

【0092】

【化 2 5】



30

【0093】

(5 - 4) 窒素雰囲気下、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサン (100 mg)、三フッ化ほう素 (10.9 mg) 及び THF (1.5 mL) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。トルエンで希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した有機層を、減圧下で溶媒を留去した。NMR によりこのサンプルの分析を行った。ピーク面積比から、2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンのトランス / シス比率は 72 / 28 であった。

(実施例 6)

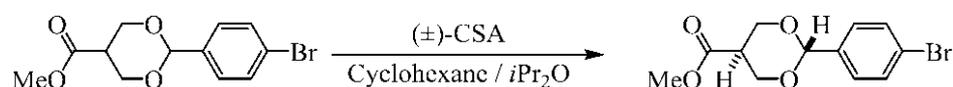
(6 - 1)、(6 - 2) 及び (6 - 3)

実施例 1 の (1 - 1)、(1 - 2) 及び (1 - 3) と同様の方法により、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサンを得た。

40

【0094】

【化 2 6】



【0095】

(6 - 4) 窒素雰囲気下、シス - 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキサン (100 mg)、10 - カンファースルホン酸 (3.8 mg)、シクロヘキサン (0.4 mL) 及びジイソプロピルエーテル (0.1 mL) の混合物を

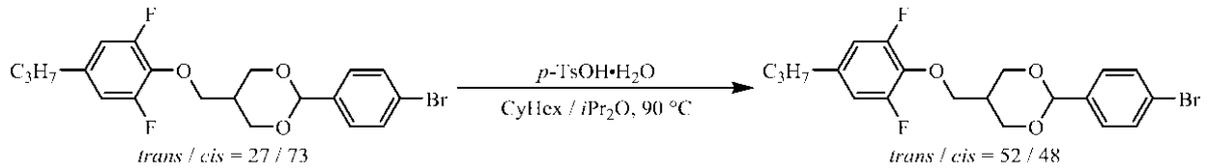
50

6時間加熱還流した。トルエンで希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した有機層を、減圧下で溶媒を留去した。NMRによりこのサンプルの分析を行った。ピーク面積比から、2-(4-ブロモフェニル)-5-((2,6-ジフルオロ-4-プロピルフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキサン(27/73)のトランス/シス比率は80/20であった。

(比較例1)

【0096】

【化27】



10

【0097】

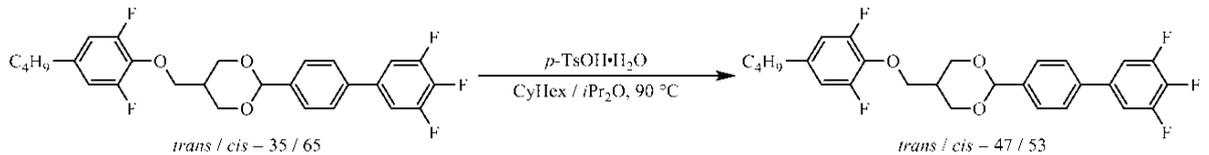
窒素雰囲気下、2-(4-ブロモフェニル)-5-((2,6-ジフルオロ-4-プロピルフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキサン(20.5g、トランス/シス=27/73)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.5g)、シクロヘキサン(100mL)及びジイソプロピルエーテル(35mL)の混合物を1時間加熱還流した。トルエンで希釈し、水で洗浄した有機層をサンプルとし、GCにより分析を行った。ピーク面積比から、2-(4-ブロモフェニル)-5-((2,6-ジフルオロ-4-プロピルフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキサンのトランス/シス比率は52/48であった。

20

(比較例2)

【0098】

【化28】



【0099】

窒素雰囲気下、5-((4-ブチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)メチル)-2-(3',4',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジオキサン(514.8g、トランス/シス=35/65)、p-トルエンスルホン酸一水和物(9.9g)、シクロヘキサン(1350mL)及びジイソプロピルエーテル(450mL)の混合物を1時間加熱還流した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400mL)及び水(600mL)を加えて分液し、水層をトルエン(500mL)で抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧留去後、GCにより分析を行った。ピーク面積比から、5-((4-ブチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)メチル)-2-(3',4',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジオキサンのトランス/シス比率は47/53であった。

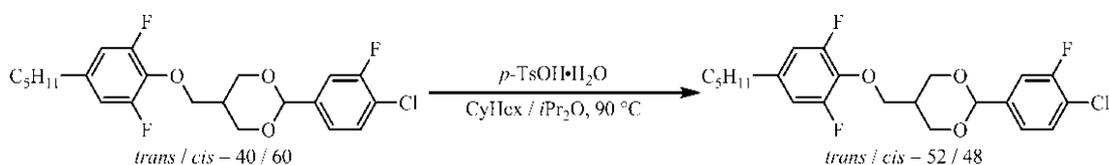
30

40

(比較例3)

【0100】

【化29】



【0101】

窒素雰囲気下、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-((2,6-ジフル

50

オロ - 4 - ペンチルフェノキシ)メチル) - 1, 3 - ジオキサン (168.3 g、トランス/シス = 40/60)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (3.7 g)、シクロヘキサン (330 mL) 及びジイソプロピルエーテル (110 mL) の混合物を1時間加熱還流した。トルエンで希釈し、水で洗浄した有機層をサンプルとし、GCにより分析を行った。ピーク面積比から、2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - ((2, 6 - ジフルオロ - 4 - ペンチルフェノキシ)メチル) - 1, 3 - ジオキサンのトランス/シス比率は52/48であった。

フロントページの続き

- (72)発明者 青木 良夫
埼玉県北足立郡伊奈町大字小室4472-1
内 D I C 株式会社 埼玉工場
- (72)発明者 楠本 哲生
埼玉県北足立郡伊奈町大字小室4472-1
内 D I C 株式会社 埼玉工場

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特開昭58-152880(JP,A)
特表2013-523675(JP,A)
特表2009-507759(JP,A)
特表2012-506374(JP,A)
特開2009-263336(JP,A)
特開平02-019344(JP,A)
特開2004-352720(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0093733(US,A1)
CLAYDEN, J. et al., Organic Chemistry, Oxford University Press, 2004年, pp. 856-857
ELIEL, E. L., Pure and Applied Chemistry, 1971年, Vol. 25, No. 3, pp. 509-525
BANKS, H. D., The Journal of Organic Chemistry, 1981年, Vol. 46, pp. 1743-1745
NDIBWAMI, A. et al., Canadian Journal of Chemistry, 1986年, Vol. 64, pp. 1788-1794
GROSU, I. et al., Liebigs Annalen/Recueil, 1997年, pp. 2371-2377
JUARISTI, E. et al., The Journal of Organic Chemistry, 1997年, Vol. 62, pp. 4029-4035

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)