

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6212462号  
(P6212462)

(45) 発行日 平成29年10月11日(2017.10.11)

(24) 登録日 平成29年9月22日(2017.9.22)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 C	67/297 (2006.01)	C O 7 C	67/297
C O 7 C	69/732 (2006.01)	C O 7 C	69/732 Z
C O 7 C	69/96 (2006.01)	C O 7 C	69/96 Z
C O 7 C	68/06 (2006.01)	C O 7 C	68/06 Z
C O 7 B	53/00 (2006.01)	C O 7 B	53/00 G

請求項の数 5 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2014-203885 (P2014-203885)  
 (22) 出願日 平成26年10月2日(2014.10.2)  
 (65) 公開番号 特開2016-74606 (P2016-74606A)  
 (43) 公開日 平成28年5月12日(2016.5.12)  
 審査請求日 平成29年1月31日(2017.1.31)

(73) 特許権者 306037311  
 富士フイルム株式会社  
 東京都港区西麻布2丁目26番30号  
 (74) 代理人 100080159  
 弁理士 渡辺 望稔  
 (74) 代理人 100090217  
 弁理士 三和 晴子  
 (74) 代理人 100152984  
 弁理士 伊東 秀明  
 (74) 代理人 100148080  
 弁理士 三橋 史生  
 (72) 発明者 邑上 健  
 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地  
 富士フイルム株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 4, 5-トリカフェオイルキナ酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

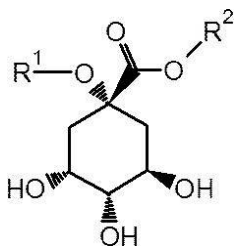
【請求項1】

式(1)で表される化合物とメルドラム酸とを非プロトン性極性溶媒中にて反応させ、式(2)で表される化合物を得る工程Aと、

前記式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させ、式(4)で表される化合物を得る工程Bと、

前記式(4)で表される化合物を脱保護し、式(5)で表される3, 4, 5-トリカフェオイルキナ酸を得る工程Cと、を少なくとも有する、3, 4, 5-トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

【化1】

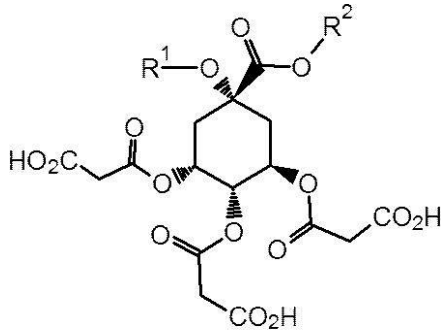


式(1)

式(1)中、R<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基を示し、かつ、R<sup>2</sup>はカルボキシル保護基を示すか

、または、 $R^1$ と $R^2$ とが一緒になって、 $-B(R^a)-$ で表される保護基を示す。 $R^a$ は、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されてもよいアリール基、または、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。

【化2】

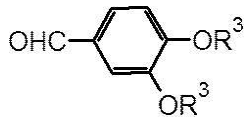


10

式(2)

式(2)中、 $R^1$ および $R^2$ は、前記と同様の意味を有する。

【化3】

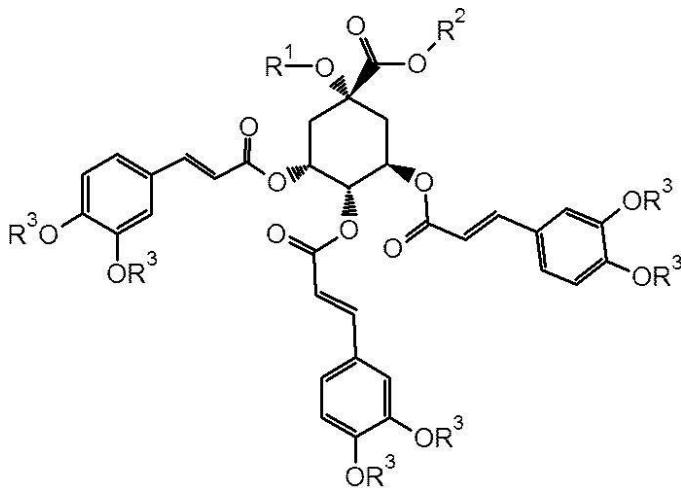


20

式(3)

式(3)中、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子若しくはフェノール性ヒドロキシル保護基を示すか、または、一緒になって、カルボニル基( $-C(=O)-$ )および置換されてもよいメチレン基からなる群から選ばれる保護基を示す。

【化4】



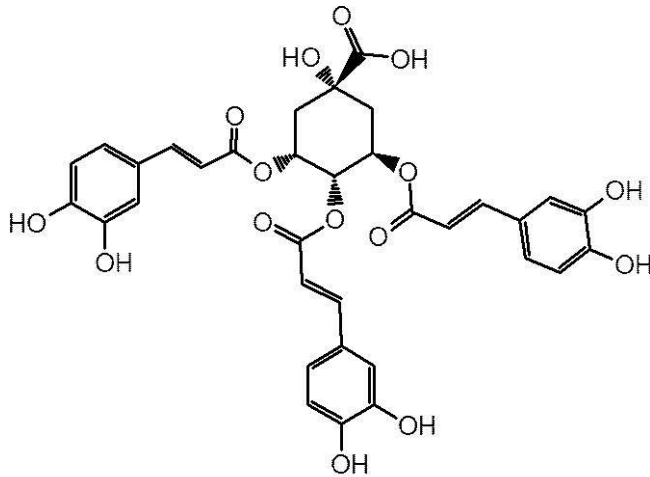
30

式(4)

式(4)中、 $R^1 \sim R^3$ は、前記と同様の意味を有する。

40

## 【化5】



式(5)

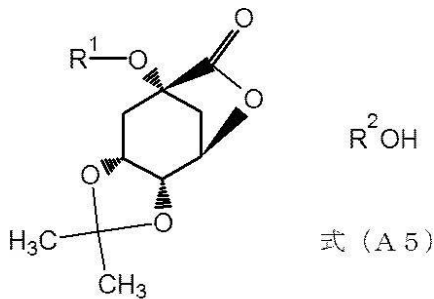
10

## 【請求項2】

前記式(1)中、 $R^1$ はヒドロキシル保護基を示し、 $R^2$ はカルボキシル保護基を示し、前記工程Aの前に、式(A3)で表される化合物と式(A5)で表される化合物とを反応させ、前記式(1)で表される化合物を得る工程Dを有する、請求項1に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

20

## 【化6】



式(A5)

## 式(A3)

式(A3)中の $R^1$ はヒドロキシル保護基を表し、式(A5)中の $R^2$ はカルボキシル保護基を表す。

30

## 【請求項3】

前記非プロトン性極性溶媒が、エーテル系溶媒である、請求項1または2に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

## 【請求項4】

前記工程Aにおける反応温度が、65 ~ 140 である、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

## 【請求項5】

前記工程Aにおいて、前記非プロトン性極性溶媒中での前記式(1)で表される化合物の濃度が50 mmol/L以上である、請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、様々な分野で植物資源を活用する研究開発が行われている。

それらの中で、ヘルスケアの観点から、特にポリフェノールが注目されており、種々の

50

ポリフェノールが植物から抽出され、様々な用途で利用されている。例えば、甘藷由来ポリフェノールが、ガン、糖尿病、高血圧、アルツハイマー病、HIVまたはメラニン生成抑制などの疾病や美容に有効との報告がなされている（非特許文献1）。

ポリフェノール的一种であるクロロゲン酸類は、コーヒー豆、サツマイモの葉、ヨモギ、すいかずらまたはひまわりなどに含まれ、熱水やエタノールを用いて植物から抽出されてきた。しかし、クロロゲン酸類を医薬品として利用できる程度に高純度化するのは極めて困難であった。

【0003】

3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸は、クロロゲン酸類の中で最も高い生理活性を有し、強い抗腫瘍作用、抗糖尿病作用、抗高血圧作用および抗ウイルス作用などの様々な生理活性を有することが報告されている（非特許文献2）。3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸は、さつまいもの茎葉またはブラジル産プロポリスからアルコールで抽出した後、ヘキサンで脱脂し、吸着クロマトグラフィーおよびゲル濾過クロマトグラフィーにより分画することによって得られる（特許文献1）。

10

【0004】

しかしながら、植物などに含まれる3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸は、ごくわずかであり、高純度の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸を得るためには、煩雑で長い精製工程が必要である。3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸は、魅力ある生理活性を有するにも拘らず、実用的な用途への適用は、困難であった。

一方、3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の合成が検討され、非特許文献3において、初めて全合成が報告された。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2005 - 298382号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】食品工業, 2005年、第3巻, 1 ~ 7頁（食品技術図書出版）

【非特許文献2】食品と技術, 2008年、第8巻, 10 ~ 18頁（食品産業センター）

【非特許文献3】Chem. Pharm. Bull. 2011年、第59巻、502 ~ 507頁

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、非特許文献3に記載の方法は、工程が長い、操作が煩雑である、高価な試薬が必要である、極低温の反応条件を必要とする、最終工程で保護基の離脱に著しく長時間を要することなどの様々な課題を有していた。

本発明は、上記実情に鑑みて、短い工程で簡便な操作により、効率良く3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸を製造できる、3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0008】

本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の新規な製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、以下の構成により上記目的を達成することができることを見出した。

【0009】

(1) 後述する式(1)で表される化合物とメルドラム酸とを非プロトン性極性溶媒中にて反応させ、後述する式(2)で表される化合物を得る工程Aと、

後述する式(2)で表される化合物と後述する式(3)で表される化合物とを反応させ、後述する式(4)で表される化合物を得る工程Bと、

後述する式(4)で表される化合物を脱保護し、後述する式(5)で表される3, 4,

50

5 - トリカフェオイルキナ酸を得る工程 C と、を少なくとも有する、3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

(2) 式(1)中、 $R^1$ はヒドロキシル保護基を示し、 $R^2$ はカルボキシル保護基を示し、

工程 A の前に、後述する式(A3)で表される化合物と後述する式(A5)で表される化合物とを反応させ、式(1)で表される化合物を得る工程 D を有する、(1)に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

(3) 非プロトン性極性溶媒が、エーテル系溶媒である、(1)または(2)に記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

(4) 工程 A における反応温度が、65 ~ 140 である、(1) ~ (3)のいずれかに記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

(5) 工程 A において、非プロトン性極性溶媒中での式(1)で表される化合物の濃度が50 mmol/L以上である、(1) ~ (4)のいずれかに記載の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、短い工程で簡便な操作により、効率良く、多量にかつ高純度で3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸を製造できる製造方法を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明の3, 4, 5 - トリカフェオイルキナ酸の製造方法(以後、単に「本発明の製造方法」とも称する)の好適態様について、詳細に説明する。なお、本明細書において「~」を用いて表される数値範囲は、「~」の前後に記載される数値を下限値および上限値として含む範囲を意味する。

本発明において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

【0012】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

$C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基およびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数1~6のアルキル基を意味する。

$C_{2-6}$ アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、1,3-ブタジエニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~6のアルケニル基を意味する。

$C_{2-6}$ アルキニル基とは、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~6のアルキニル基を意味する。

$C_{3-8}$ シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基などの炭素数3~8のシクロアルキル基を意味する。

アリール基とは、フェニル基またはナフチル基などを意味する。

アル $C_{1-6}$ アルキル基とは、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、フェネチル基およびナフチルメチル基などのアル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

【0013】

$C_{1-6}$ アルコキシ基とは、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、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基およびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数1~6のアルキルオキシ基を意味する。

アリーロキシ基とは、フェノキシ基またはナフチロキシ基などを意味する。

$C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基とは、メトキシメチル基および1-エトキシエチル基などの炭素数1~6のアルキルオキシが置換した炭素数1~6のアルキル基を意味する。

【0014】

$C_{2-6}$ アルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、バレリル基、イソバレリル

10

20

30

40

50

基およびピバロイル基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2 ~ 6 のアルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、ベンゾイル基またはナフトイル基などを意味する。

アシル基とは、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基またはアロイル基を意味する。

$C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基とは、アセチルオキシ基およびプロピオニルオキシ基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2 ~ 6 のアルカノイルオキシ基を意味する。

アシルオキシ基とは、 $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を意味する。

#### 【 0 0 1 5 】

$C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基および 1, 1 - ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシカルボニル基を意味する。

10

アリーロキシカルボニル基とは、フェニロキシカルボニル基またはナフチロキシカルボニル基などを意味する。

$C_{1-6}$ アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基およびプロピルスルホニル基などの炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基またはナフタレンスルホニル基などを意味する。

$C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基およびプロピルスルホニルオキシ基などの炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニルオキシ基を意味する。

20

アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシ基またはナフタレンスルホニルオキシ基などを意味する。

$C_{1-3}$ アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基またはプロピレン基を意味する。

#### 【 0 0 1 6 】

シリル基とは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基またはトリブチルシリル基などを意味する。

ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ホスホリル基とは、ジメチルホスホリル基、ジエチルホスホリル基およびジブチルホスホリル基などのジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ホスホリル基を意味する。

30

ジアリールホスホリル基とは、ジフェニルホスホリル基などを意味する。

ジアリールホスフィニル基とは、ジフェニルホスフィニル基などを意味する。

#### 【 0 0 1 7 】

脱離基とは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基などを意味する。これらの基は、後述する置換基群 A から選ばれる 1 つ以上の基で置換されてもよい。

アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 4 版、696 ~ 926 頁、2007 年、ジョン・ウィレイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。

40

具体例としては、アル  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルキル基、アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、置換基群 A から選ばれる 1 つ以上の基で置換されてもよい。

#### 【 0 0 1 8 】

カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 4 版、533 ~ 646 頁、2007 年、ジョン・ウィレイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons,

50

INC.)に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、アリール基、アル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、後述する置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

【0019】

ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W.グリーン(W.Greene)ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、16~366頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社(John Wiley & Sons, INC.)に記載されている基が挙げられる。

10

具体例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、アル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)ホスホリル基、ジアリールホスホリル基、ジアリールホスフィニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、後述する置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

【0020】

フェノール性ヒドロキシル保護基としては、通常のフェノール性ヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W.グリーン(W.Greene)ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第370~424頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社(John Wiley & Sons, INC.)に記載されている基が挙げられる。

20

具体例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、アル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アシル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

【0021】

置換基群A：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、保護されてもよいカルボキシル基、後述する置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいスルファモイル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアリールオキシ基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアシル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアシルオキシ基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、オキソ基。

30

40

【0022】

置換基群B：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、保護されてもよいカルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、オキソ基。

【0023】

脂肪族炭化水素類としては、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンまたは石油エーテルなどが挙げられる。

ハロゲン化炭化水素類としては、塩化メチレン、クロロホルムまたは1,2-ジクロロエタンなどが挙げられる。

50

エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルなどが挙げられる。

エステル類としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピルまたは酢酸ブチルなどが挙げられる。

ケトン類としては、アセトン、2 - ブタノンまたは4 - メチル - 2 - ペンタノンなどが挙げられる。

アミド類としては、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドまたは1 - メチル - 2 - ピロリドンなどが挙げられる。

#### 【0024】

$R^a$  の  $C_{1-6}$  アルキル基、アリール基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基は、置換基群 A から選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

$R^1$  の好適態様である  $C_{1-6}$  アルコシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアシル基は、置換基群 A から選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

$R^2$  の好適態様である  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{2-6}$  アルケニル基は、置換基群 A から選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

$R^3$  の好適態様である  $C_{1-6}$  アルコシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアシル基は、置換基群 A から選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

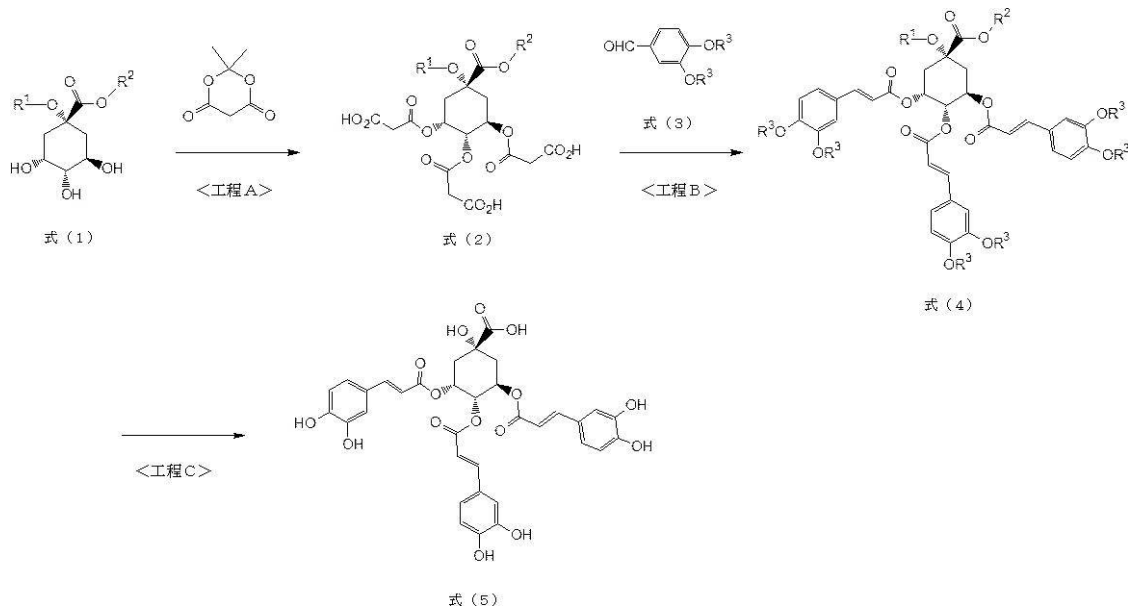
2つの  $R^3$  が一緒になって形成するメチレン基は、置換基群 A から選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

#### 【0025】

本発明の製造方法は、以下のスキームで表される工程 A ~ 工程 C を含む製造方法である。以下、各工程で使用される化合物および工程の手順について詳述する。

#### 【0026】

##### 【化1】



#### 【0027】

##### < 工程 A >

工程 A は、上記スキームに示すように、式 (1) で表される化合物とメルドラム酸とを非プロトン性極性溶媒中にて反応させ、式 (2) で表される化合物を製造する工程である。非プロトン性極性溶媒を使用することにより、上記2種の化合物間の反応が効率的に進行する。一方、トルエンのような非プロトン性極性溶媒以外の溶媒を使用すると、上記2種の化合物間の反応性が低く、所望の効果が得られない。

以下では、まず、本工程で使用される化合物について詳述し、その後、工程の手順について詳述する。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 2 8 】

(式(1)で表される化合物)

式(1)中、 $R^1$ および $R^2$ は、 $R^1$ がヒドロキシル保護基を示し、かつ、 $R^2$ がカルボキシル保護基を示すか、または、 $R^1$ と $R^2$ とが一緒になって、 $-B(R^a)-$ で表される保護基を示す。言い換えると、 $R^1$ および $R^2$ の定義(意味)は、以下の(A)または(B)である。

(A)  $R^1$ がヒドロキシル保護基を示し、かつ、 $R^2$ がカルボキシル保護基を示す。

(B)  $R^1$ と $R^2$ とが一緒になって、 $-B(R^a)-$ で表される保護基を示す。

## 【 0 0 2 9 】

$R^1$ で表されるヒドロキシル保護基の定義は、上記の通りである。なかでも、3, 4, 5-トリカフェオイルキナ酸をより効率よく製造できる点(以後、単に「本発明の効果がより優れる点」とも称する)から、 $R^1$ としては、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、または、置換されてもよいアシル基が好ましく、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、または、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアシル基がより好ましく、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基がさらに好ましく、メトキシカルボニル基またはトリクロロエトキシカルボニル基が最も好ましい。

## 【 0 0 3 0 】

$R^2$ で表されるカルボキシル保護基の定義は、上記の通りである。なかでも、本発明の効果がより優れる点から、 $R^2$ としては、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換されてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基が好ましく、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基がより好ましく、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基がさらに好ましく、メチル基またはトリクロロエチル基が最も好ましい。

## 【 0 0 3 1 】

なお、 $R^1$ が $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基である場合、 $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル基であることが好ましい。 $R^1$ がハロゲン原子で置換される $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基である場合、 $R^2$ がハロゲン原子で置換される $C_{1-6}$ アルキル基であることが好ましい。

## 【 0 0 3 2 】

$R^a$ は、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。なかでも、本発明の効果がより優れる点から、 $R^a$ としては、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基が好ましく、置換されてもよいアリール基がより好ましく、フェニル基がさらに好ましい。

## 【 0 0 3 3 】

(メルドラム酸)

メルドラム酸とは、別名2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソラン-4, 6-ジオンであり、上記スキームにて構造式で表される化合物である。

## 【 0 0 3 4 】

(非プロトン性極性溶媒)

非プロトン性極性溶媒は、プロトン性の水素(プロトン供与性)を有さない極性溶媒であり、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、アセトニトリル、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサソランなどが挙げられる。なかでも、本発明の効果がより優れる点で、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサソランなどのエーテル系溶媒(エーテル結合含有非プロトン性極性溶媒)が好ましい。

## 【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

(工程の手順)

本工程においては、非プロトン性極性溶媒中において、式(1)で表される化合物とメルドラム酸とを反応させる。より具体的には、例えば、非プロトン性極性溶媒に、式(1)で表される化合物とメルドラム酸とを添加して、必要に応じて、加熱処理を施しながら、攪拌処理を実施する。

上記反応の条件は特に制限されないが、式(2)で表される化合物の収率がより優れる点で、反応温度としては、65~140 が好ましく、85~120 がより好ましい。

反応時間は特に制限されないが、生産性および収率のバランスの点で、10分間~12時間が好ましく、30分間~6時間がより好ましい。

【0036】

非プロトン性極性溶媒中における式(1)で表される化合物の濃度は特に制限されないが、式(2)で表される化合物の収率がより優れる点で、50 mmol/L以上が好ましく、70 mmol/L以上がより好ましい。上限は特に制限されないが、溶解性の点から、500 mmol/L以下の場合が多い。

なお、上記数値は、式(1)で表される化合物のモル量(mmol)を、非プロトン性極性溶媒の量(L)で除した値である。

【0037】

式(1)で表される化合物とメルドラム酸との混合モル比(メルドラム酸のモル量/式(1)で表される化合物のモル量)の範囲は特に制限されないが、式(2)で表される化合物の収率がより優れる点で、3~10が好ましく、4~6がより好ましい。

【0038】

なお、上記反応終了後、必要に応じて、生成物である式(2)で表される化合物と不純物(未反応原料、副生成物、など)との分離精製を実施してもよい。分離精製は常法により行えばよく、例えば、有機溶媒を用いた抽出操作、再結晶、貧溶媒を用いた晶析またはシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーなどが挙げられる。

なお、本明細書では、以後、上記処理を単に「分離精製処理」と称する場合もある。

また、式(2)で表される化合物は、単離せずに、そのまま次の反応に使用してもよい。

【0039】

<工程B>

工程Bは、上記スキームに示すように、式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させ、式(4)で表される化合物を製造する工程である。

以下では、まず、本工程で使用される化合物について詳述し、その後、工程の手順について詳述する。なお、工程(2)で表される化合物中の各基の定義は、上述の通りであり、説明を省略する。

【0040】

(式(3)で表される化合物)

式(3)中、 $R^3$ は、同一または異なって、水素原子若しくはフェノール性ヒドロキシル保護基を示すか、または、2つの $R^3$ は、一緒になって、カルボニル基(-CO-)および置換されてもよいメチレン基からなる群から選ばれる保護基を示す。

$R^3$ としては、本発明の効果がより優れる点で、水素原子、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基または置換されてもよいアシル基が好ましく、水素原子、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアリールオキシカルボニル基または置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよいアシル基がより好ましく、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基がさらに好ましく、水素原子、メトキシカルボニル基またはトリクロロエトキシカルボニル基が最も好ましい。

【0041】

(工程の手順)

10

20

30

40

50

本工程では、式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させる。本反応は、いわゆるクネーベナーゲル縮合反応である。

#### 【0042】

本反応は、塩基の存在下にて実施することが好ましい。塩基が存在することにより、反応がより効率よく進行し、収率が向上する。

使用される塩基の種類は特に制限されないが、例えば、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類；トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン類；ピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などのシクロアミン類が挙げられる。

10

塩基は1種のみを使用しても、2種以上を合わせて使用してもよい。

塩基の使用量は特に制限されないが、反応がより効率よく進行する点で、式(2)で表される化合物と塩基との混合モル比(塩基のモル量/式(2)で表される化合物のモル量)は0.1~2.0が好ましく、0.2~1.0がより好ましい。

#### 【0043】

本反応は、溶媒の存在下にて実施してもよい。

使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、非プロトン性極性溶媒、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類およびエステル類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

20

溶媒の使用量は特に限定されないが、式(2)で表される化合物に対して、1~50倍量(v/w)が好ましく、1~20倍量(v/w)がより好ましい。

#### 【0044】

反応の条件は特に制限されないが、式(3)で表される化合物の収率がより優れる点で、反応温度としては、0~50℃が好ましく、15~35℃がより好ましい。

反応時間は特に制限されないが、生産性および収率のバランスの点で、6時間~12日が好ましく、24時間~8日がより好ましい。

#### 【0045】

式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物との混合モル比(式(3)で表される化合物のモル量/式(2)で表される化合物のモル量)の範囲は特に制限されないが、式(4)で表される化合物の収率がより優れる点で、3~10が好ましく、4~8がより好ましい。

30

#### 【0046】

工程Bの後には、必要に応じて、生成物と不純物(未反応原料、副生成物、など)との分離精製処理を実施してもよい。

#### 【0047】

<工程C>

工程Cは、式(4)で表される化合物を脱保護し、式(5)で表される3,4,5-トリカフェオイルキナ酸を製造する工程である。

より具体的には、上記式(4)で表される化合物中に含まれる保護基(ヒドロキシル保護基、カルボキシル保護基、フェノール性ヒドロキシル保護基、-B(R<sup>a</sup>)-など)を脱離させ(除去し)、所望の3,4,5-トリカフェオイルキナ酸を得る工程である。

40

なお、本工程では、脱保護とは、上記のように3,4,5-トリカフェオイルキナ酸中のヒドロキシル基、フェノール性ヒドロキシル基およびカルボキシル基を保護する基を脱離することを意図する。

なお、R<sup>3</sup>が水素原子である場合は、R<sup>3</sup>部分の脱保護は実施する必要がない。

#### 【0048】

式(5)で表される化合物は、式(4)で表される化合物を脱保護することによって、製造することができる。

この反応は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス

50

(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、367~430頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載された方法に準じて行えばよい。

好ましい脱保護の方法としては、求核剤を用いる方法(方法M1)、または、亜鉛末を用いる方法(方法M2)が挙げられる。以下、それぞれの方法について詳述する。

#### 【0049】

(方法M1：求核剤を用いる方法)

式(5)で表される化合物は、式(4)で表される化合物と求核剤とを反応させることによって、製造することができる。

本反応に使用される求核剤の種類は特に制限されないが、例えば、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化トリメチルシリル、塩化トリメチルシリル/ヨウ化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ナトリウムドデシルチオラート、ナトリウムヘキサデシルチオラートおよびジナトリウムチオグリコラートが挙げられ、塩化リチウム、塩化リチウム/臭化ナトリウム、塩化リチウム/臭化カリウム、塩化リチウム/ヨウ化ナトリウム、塩化リチウム/ヨウ化カリウム、臭化リチウムおよびヨウ化リチウムが好ましく、塩化リチウム/臭化ナトリウム、塩化リチウム/ヨウ化ナトリウム、臭化リチウムおよびヨウ化リチウムがより好ましい。なお、上記「A/B」は、AとBとを併用することを意図する。

求核剤の使用量は、式(4)で表される化合物に対して、12~100倍モルが好ましく、12~90倍モルがより好ましい。

#### 【0050】

本反応には、必要に応じて、溶媒が使用されてもよい。

使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ニトリル類、アミド類およびピリジン類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

溶媒の使用量は特に限定されないが、式(4)で表される化合物に対して、2~100倍量(v/w)が好ましく、3~70倍量(v/w)がより好ましい。

#### 【0051】

方法M1における反応条件は特に制限されず、使用される化合物に応じて最適な条件が選択される。なかでも、反応温度は、反応がより効率よく進行する点で、20~180が好ましく、60~150がより好ましい。反応時間は、生成物の収率および生産性の点から、10分間~12時間が好ましく、30分間~5時間がより好ましい。

#### 【0052】

(方法M2：亜鉛末を用いる方法)

式(5)で表される化合物は、式(4)で表される化合物と亜鉛末とを反応させることによって、製造することができる。

本反応には、必要に応じて、溶媒が使用されてもよい。

使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ギ酸、酢酸およびプロピオン酸が好ましい。

溶媒の使用量は特に限定されないが、式(4)で表される化合物に対して、3~50倍量(v/w)が好ましく、4~30倍量(v/w)がより好ましい。

本反応に使用される亜鉛末の使用量は特に制限されないが、式(4)で表される化合物に対して、10~60倍モルが好ましく、12~30倍モルがより好ましい。

方法M2における反応条件は特に制限されず、使用される化合物に応じて最適な条件が選択される。なかでも、反応温度は、反応がより効率よく進行する点で、10~100が好ましく、20~50がより好ましい。反応時間は、生成物の収率および生産性の点から、10分~12時間が好ましく、30分~3時間がより好ましい。

#### 【0053】

なお、式(4)中、 $R^1$ と $R^2$ とが一緒になって-B( $R^a$ )-を示す場合、上記方法M1や方法M2などを実施する前に、必要に応じて、式(4)で表される化合物を酸性水溶

10

20

30

40

50

液と接触させ、 $-B(R^a)$ -を脱離させる処理を実施してもよい。

使用される酸性水溶液に含まれる酸としては、例えば、リン酸、塩酸および硫酸などが挙げられる。

酸性水溶液の温度は特に制限されないが、反応がより効率よく進行する点で、 $0 \sim 40$ が好ましく、 $0 \sim 30$ がより好ましい。

式(4)で表される化合物と酸性水溶液との反応時間は特に制限されないが、生成物の収率および生産性の点から、 $1 \sim 30$ 分が好ましく、 $3 \sim 10$ 分がより好ましい。

なお、 $-B(R^a)$ -を脱離させる処理は、上記方法M1や方法M2などを実施した後にも実施してもよい。

#### 【0054】

また、脱保護の手順としては、段階的に実施してもよい。より具体的には、第1段階目で、 $R^3$ で表される部分を脱保護して、第2段階目で $R^1$ および $R^2$ で表される部分を脱保護してもよい。また、第1段階目で、 $R^1$ および $R^2$ で表される部分を脱保護して、第2段階目で $R^3$ で表される部分を脱保護してもよい。

また、 $R^1 \sim R^3$ で表される部分を同時に脱保護してもよい。

脱保護の方法は、上述した方法を含め、公知の方法が採用できる。

#### 【0055】

本工程の後には、必要に応じて、生成物と不純物(未反応原料、副生成物、など)との分離精製処理を実施してもよい。

上記工程A～工程Cを経ることにより、所望の3,4,5-トリカフェオイルキナ酸を効率よく製造することができる。

3,4,5-トリカフェオイルキナ酸は種々の用途に使用することができ、例えば、抗腫瘍作用、抗糖尿病作用、抗高血圧作用、抗ウイルス作用および美白効果、殺菌効果などの様々な生理活性を有するので、種々の医薬品や医薬部外品、特定保険用食品、健康補助食品、化粧品などが挙げられる。

#### 【0056】

(好適態様)

上述した式(1)で表される化合物の製造方法は特に制限されず、公知の方法を適宜組み合わせ実施することができる。なかでも、式(1)で表される化合物は、生産性に優れる点で、キナ酸を出発原料とする後述する方法から製造されることが好ましい。

以下、式(1)で表される化合物の製造方法の好適態様について、詳述する。

#### 【0057】

[式(1)で表される化合物の製造方法の好適態様(その1)]

式(1)中、 $R^1$ はヒドロキシル保護基を示し、 $R^2$ はカルボキシル保護基を示す場合、式(1)で表される化合物は、以下のスキームにより製造されることが好ましい。以下の方法であれば、式(1)で表される化合物を効率よく製造することができる。なお、以下のスキームには、式(A3)で表される化合物と式(A5)で表される化合物とを反応させ、上記式(1)で表される化合物を得る工程Dが含まれ、本発明の効果がより優れる点で、工程Dは上記工程Aの前の実施することが好ましい。

なお、以下のスキーム中、式(1a)で表される化合物は、 $R^1$ がヒドロキシル保護基を示し、 $R^2$ がカルボキシル保護基を示す化合物に該当する。

なお、式中、 $L^1$ は、脱離基を示す。

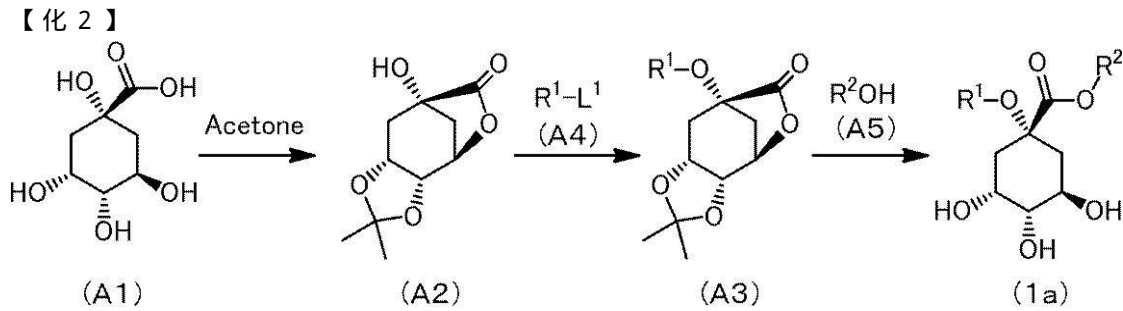
#### 【0058】

10

20

30

40



## 【0059】

式(A2)で表される化合物は、酸(例えば、硫酸、塩酸、硝酸)の存在下、式(A1)で表されるキナ酸とアセトンとを反応させることによって、製造することができる。

10

この反応は、Rohloff J. C.ら、J. Org. Chem., 第63巻、4545~4550頁、1998年に記載の方法に準じて行えばよい。

本反応の製造条件は特に制限されないが、反応が効率よく進行する点より、反応温度は20~60℃が好ましく、30~60℃がより好ましく、反応時間は1~6時間が好ましく、2~5時間がより好ましい。

なお、反応終了後、必要に応じて、アルカリを添加して中和して、上述した分離精製処理を実施してもよい。

## 【0060】

式(A3)で表される化合物は、式(A2)で表される化合物と式(A4)で表される化合物とを反応させることによって、製造することができる。

20

本反応の手順としては、例えば、塩基の存在下、式(A2)で表される化合物と、R¹-L¹で表されるクロロギ酸アルキルとを反応させ、式(A3)で表される化合物を得る方法がある。

## 【0061】

式(1a)で表される化合物は、好ましくは酸(酸触媒)の存在下、式(A3)で表される化合物と式(A5)で表される化合物とを反応させることによって、製造することができる。

使用される酸の種類は特に制限されず、硫酸、メタンスルホン酸、およびトルエンズルホン酸などが挙げられ、安価で反応がより効率的に進行する点より、硫酸およびメタンスルホン酸が好ましい。

30

酸の使用量は特に制限されないが、反応がより効率的に進行する点より、式(A3)で表される化合物に対して、0.001~1.0倍モルが好ましく、0.005~0.5倍モルがより好ましい。

## 【0062】

式(A5)で表される化合物中のR²の定義は上述の通りである。なかでも、本反応が効率よく進行し、その後の脱保護が容易な点で、R²OHはメタノールが好ましい。

式(A5)で表される化合物の使用量は特に制限されないが反応がより効率的に進行する点より、式(A3)で表される化合物に対して、10~200倍モルが好ましく、20~100倍モルがより好ましい。

40

## 【0063】

本反応には、必要に応じて、溶媒が使用されてもよいが、通常は式(A5)で表される化合物が溶媒を兼ねて用いられる。

## 【0064】

本反応の製造条件は特に制限されないが、反応が効率よく進行し、かつ副反応を抑制する点より、反応温度は0~80℃が好ましく、0~60℃がより好ましく、反応時間は1~8時間が好ましく、1~5時間がより好ましい。

## 【0065】

[式(1)で表される化合物の製造方法の好適態様(その2)]

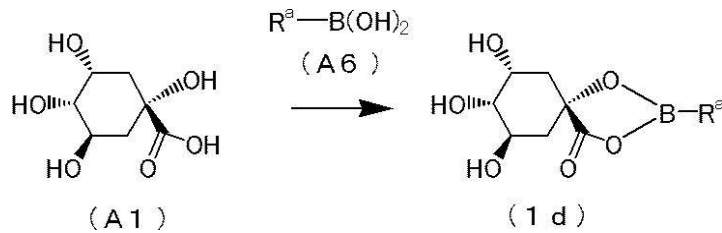
式(1)中、R¹とR²とが一緒になって-B(R³)-を示す場合、式(1)で表され

50

る化合物は、以下のスキームにより製造されることが好ましい。以下の方法であれば、式(1)で表される化合物を効率よく製造することができる。

【0066】

【化3】



10

【0067】

式(1d)で表される化合物は、式(A1)で表される化合物と式(A6)で表される化合物とを反応させることによって、製造することができる。

式(A6)で表される化合物中の $R^a$ の定義は上述の通りである。なかでも、本反応がより効率的に進行する点で、 $R^a$ はフェニル基が好ましい。

式(A6)で表される化合物の使用量は特に制限されないが反応がより効率的に進行する点より、式(A1)で表される化合物に対して、0.95~1.05倍モルが好ましく、1.0~1.03倍モルがより好ましい。

【0068】

本反応は、必要に応じて、無水硫酸ナトリウムおよびモレキュラーシーブなどの脱水剤の存在下で実施してもよい。脱水剤を使用することにより、反応がより効率的に進行する。

20

【0069】

本反応には、必要に応じて、溶媒が使用されてもよい。

使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類およびエステル類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、酢酸エチル、トルエンおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

溶媒の使用量は特に限定されないが、式(A6)で表される化合物に対して、1~50倍量(v/w)が好ましく、1~20倍量(v/w)がより好ましい。

30

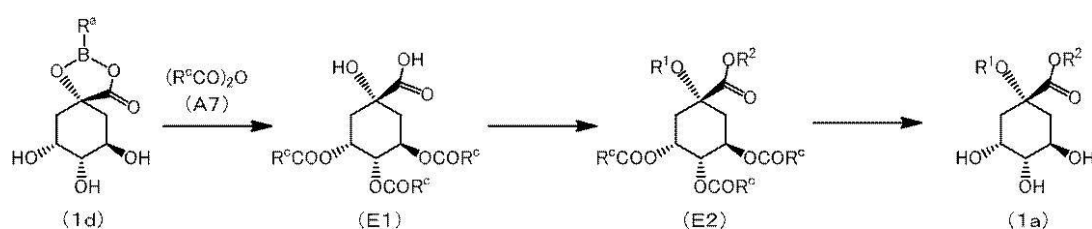
【0070】

[式(1)で表される化合物の製造方法の好適態様(その3)]

式(1)で表される化合物は、以下のスキームにより製造されることが好ましい。以下の方法であれば、式(1a)で表される化合物を効率よく製造することができる。

【0071】

【化4】



40

【0072】

式(E1)で表される化合物は、式(1d)で表される化合物と式(A7)で表される化合物とを反応させることによって、製造することができる。

式(A7)中、 $R^c$ はハロゲン化アルキル基を示し、例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、モノクロロメチル基などが挙げられる。

本反応においては、必要に応じて、塩基の存在下で実施してもよい。塩基が存在することにより、反応がより効率よく進行し、収率が向上する。使用される塩基の種類は、上述した工程Bで述べた塩基などが挙げられる。

50

また、本反応においては、必要に応じて、溶媒を使用してもよい。

使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、上述した工程 B で述べた溶媒などが挙げられる。

なお、上記では式 (A7) で表される化合物として、いわゆる酸無水物を使用した。式 (8) :  $R^cCOX^2$  で表される化合物を使用してもよい。なお、 $X^2$  は、ハロゲン原子を示す。

【0073】

式 (E2) で表される化合物は、式 (E1) で表される化合物中のヒドロキシル基およびカルボキシル基を保護することによって、製造することができる。

保護の方法は特に制限されず、例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチルおよびクロロギ酸トリクロロエチルなどのクロロギ酸エステル類 ( $ClCOOR^d$ ) と、式 (E1) で表される化合物とを反応させる方法がある。なお、 $R^d$  は、ハロゲン原子が置換されてもよいアルキル基を示す。上記クロロギ酸エステル類と式 (E1) で表される化合物とを反応させる場合、式 (E2) 中の  $R^1$  は  $-COOR^d$  を示し、 $R^2$  は  $-R^d$  を示す。

なお、クロロギ酸エステル類などを使用する場合は、反応がより効率よく進行する点で、上述した塩基の存在下で反応を実施することが好ましい。

クロロギ酸エステル類などを使用する場合の反応条件は特に制限されないが、反応が効率よく進行する点より、反応温度は  $-10 \sim 20$  が好ましく、 $-5 \sim 10$  がより好ましく、反応時間は 30 分 ~ 4 時間が好ましく、1 ~ 3 時間がより好ましい。

【0074】

式 (1a) で表される化合物は、式 (E2) で表される化合物を脱保護することによって、製造することができる。

この反応は、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 4 版、16 ~ 366 頁、2007 年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載された方法に準じて行えばよい。

例えば、上述したクロロギ酸エステル類を使用した場合、好ましい脱保護の方法としては、塩基の存在下、式 (E2) で表される化合物と水とを反応させる方法が挙げられる。塩基の種類としては、上述の通りである。

【0075】

なお、上述した各工程・各方法の反応終了後には、必要に応じて、上述した分離精製処理により、単離精製することができる。また、各工程・各方法によって得られる化合物は、単離せずにそのまま次の反応に使用してもよい。

【実施例】

【0076】

以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって、何ら限定されるものではない。

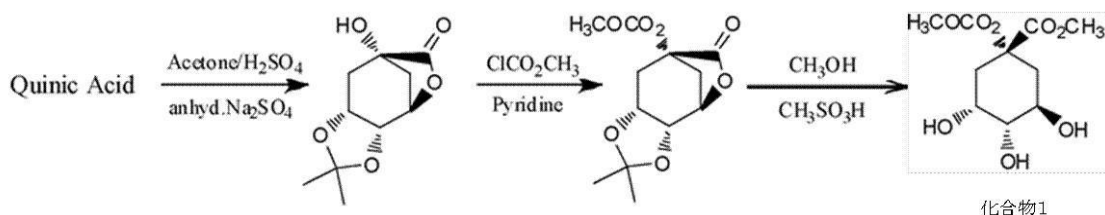
【0077】

<実施例 1>

(化合物 1 の合成)

【0078】

【化 5】



【0079】

キナ酸 (100 g)、無水硫酸ナトリウム (500 g) およびアセトン (2500 mL

10

20

30

40

50



の混合物に攪拌下、硫酸（5 mL）を滴下し、5時間還流加熱した。放冷後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（200 mL）を滴下して硫酸を中和し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル（1500 mL）を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液次いで食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、酢酸エチルを減圧留去して、3,4-O-イソプロピリデン-1,5-キニドラクトン（104 g）を得た。

3,4-O-イソプロピリデン-1,5-キニドラクトン（21.4 g）、ピリジン（80 mL）および塩化メチレン（100 mL）の混合物に、氷冷下、0~5 でクロロギ酸メチル（11.6 mL）を滴下した。5 で1時間攪拌後、氷冷下さらにクロロギ酸メチル（11.6 mL）を滴下し、5 で2時間攪拌した。反応液を冷希塩酸（1 L）に注ぎ、酢酸エチル（300 mL）を加え、有機相を分液した。有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン/イソプロパノールで再結晶して、1-カルボメトキシ-3,4-O-イソプロピリデン-1,5-キニドラクトンの白色結晶（18.5 g）を得た。

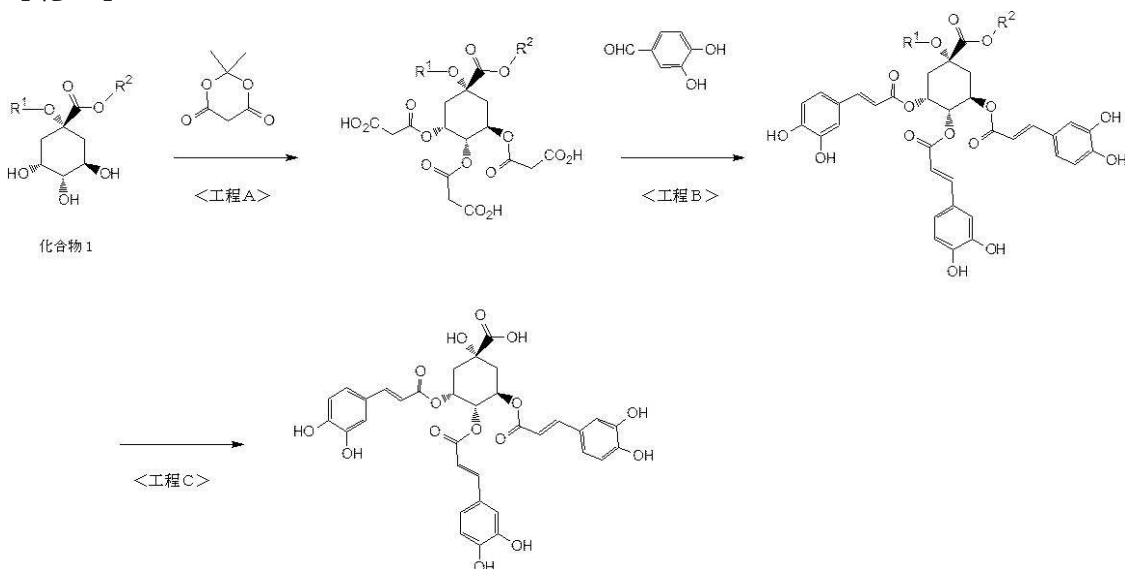
得られた白色結晶（5.44 g）とメタノール（200 mL）との混合物にメタンスルホン酸5滴を加え、60 で5時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル（100 mL）と炭酸水素ナトリウム（2.0 g）を加え、室温で30分攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液から溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、化合物1の白色結晶（4.5 g）を得た。

【0080】

（3,4,5-トリカフェオイルキナ酸の合成）

【0081】

【化6】



【0082】

なお、上記スキーム中、 $R^1$ は「 $OCOCH_3$ 」を、 $R^2$ は「 $CH_3$ 」を表す。

【0083】

窒素雰囲気下、ナスフラスコに化合物1（100 mg）、メルドラム酸（218 mg）、1,4-ジオキサン（5.0 mL）を加え、105 に加熱しながら、4時間30分攪拌を行った。反応混合物の一部のサンプリングを行い、 $^1H$ -NMR測定を行い、化合物1がないこと、および、所望の化合物（上記式（2）で表される化合物）が得られていることを確認した（反応開始時の1,4-ジオキサン中での化合物1の濃度は、75.6 mmol/L）。

【0084】

次に、室温まで冷却後、反応混合物から1,4-ジオキサンを減圧留去した。残った反応混合物に、脱水N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）、3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド（261 mg）、ジメチルアミノピリジン（11 mg）、ピペリジン

10

20

30

40

50

(20 mg) を加え、室温で7日間攪拌した。

攪拌終了後、反応混合物に、1 N塩酸水(10 mL)、酢酸エチル(20 mL)を加え、良く攪拌した後、分液操作を行った。有機相と水相とを分離して、水相は更に酢酸エチル(15 mL)で抽出、分液操作を行った。得られた有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥を行い、ろ過、濃縮を行い、オレンジ色油状物質(上記式(4)で表される化合物)(0.73 g)を得た。

【0085】

窒素雰囲気下、このオレンジ色油状物質、脱水ピリジン(12 mL)、ヨウ化リチウム(4.05 g)を混合し、120 に加熱しながら、4時間攪拌を行った。反応混合物に、1 N塩酸水(30 mL)、酢酸エチル(20 mL)を加え、良く攪拌した後、分液操作を行った。有機相と水相とを分離して、水相は更に酢酸エチル(15 mL)で抽出、分液操作を行った。得られた有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥を行い、ろ過、濃縮を行い、茶色油状物質(0.36 g)を得た。この茶色油状物質をHPLCにて分析を行ったところ、3, 4, 5-トリカフェオイルキナ酸(3, 4, 5-O-トリカフェオイルキナ酸)が、26 mg含まれていた(化合物1からの収率16.1%)。

10

【0086】

<比較例1>

窒素雰囲気下、ナスフラスコに化合物1(100 mg)、メルドラム酸(218 mg)、トルエン(5.0 mL)を加え、60 に加熱しながら、2日間、攪拌を行った。反応混合物の一部のサンプリングを行い、<sup>1</sup>H-NMR測定を行ったが、未反応の化合物1が観測され、所望の反応物が得られていないことが確認された。(反応開始時の1, 4-ジオキサン中での化合物1の濃度は、75.6 mmol/L)。

20

【0087】

<比較例2>

窒素雰囲気下、ナスフラスコに化合物1(100 mg)、メルドラム酸(218 mg)、トルエン(5.0 mL)を加え、加熱還流(120 )しながら、2日間、攪拌を行った。反応混合物の一部のサンプリングを行い、<sup>1</sup>H-NMR測定を行ったが、未反応の化合物1が観測され、所望の反応物が得られていないことが確認された。(反応開始時の1, 4-ジオキサン中での化合物1の濃度は、75.6 mmol/L)。

---

フロントページの続き

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 中国特許出願公開第101497567(CN, A)  
国際公開第2014/148471(WO, A1)  
和漢医薬学雑誌, 2001年, 18(5), pp.183-190  
Organic and Biomolecular Chemistry, 2008年, 6(6), pp.986-987  
Chem. Pharm. Bull., 2011年, 59(4), pp. 502-507

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 67/297

C07C 68/06

C07C 69/732

C07C 69/96

C07B 53/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)