

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3869530号

(P3869530)

(45) 発行日 平成19年1月17日(2007.1.17)

(24) 登録日 平成18年10月20日(2006.10.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 63/36 (2006.01)

C O 7 C 63/36

C O 7 C 67/30 (2006.01)

C O 7 C 67/30

C O 7 C 69/757 (2006.01)

C O 7 C 69/757

Z

C O 7 C 253/30 (2006.01)

C O 7 C 253/30

C O 7 C 255/46 (2006.01)

C O 7 C 255/46

請求項の数 7 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-219793
 (22) 出願日 平成9年8月1日(1997.8.1)
 (65) 公開番号 特開平11-49721
 (43) 公開日 平成11年2月23日(1999.2.23)
 審査請求日 平成15年8月18日(2003.8.18)

(73) 特許権者 000004086
 日本化薬株式会社
 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
 (72) 発明者 戸谷 哲也
 埼玉県与野市上落合6-7-8
 (72) 発明者 白倉 秀敏
 埼玉県与野市上落合6-11-15
 (72) 発明者 今 淳一
 埼玉県与野市上落合6-8-22

審査官 守安 智

最終頁に続く

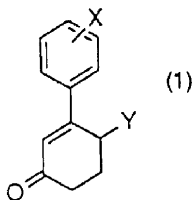
(54) 【発明の名称】 ビフェニル誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

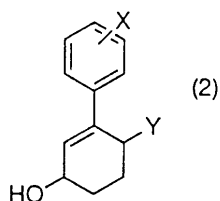
一般式(1)

【化1】



(式中 X は H、C₁ ~ C₄ のアルキル基又は C₁ ~ C₄ のアルコキシ基を示し、Y は C O₂ R 又は C N を示し、R は H 又は C₁ ~ C₄ のアルキル基を示す。) で示されるシクロヘキセノン誘導体を溶媒中無機塩類の存在または非存在下、水素化ホウ素化合物または水素化アルミニウム化合物にて還元反応を行うことを特徴とする一般式(2)

【化 2】

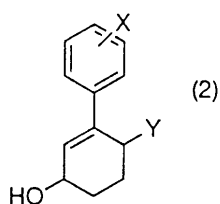


(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) で表されるシクロヘキセノール誘導体の製造法。 10

【請求項 2】

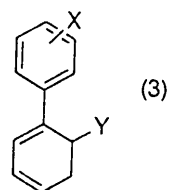
一般式 (2)

【化 3】



(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) を溶媒中または無溶媒にて脱水剤の存在または非存在下脱水反応を行うことを特徴とする一般式 (3) 20

【化 4】

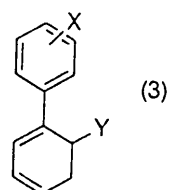


(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) で表されるシクロヘキサジエン誘導体の製造法。 30

【請求項 3】

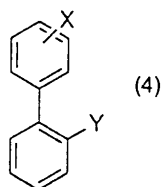
一般式 (3)

【化 5】



(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) を溶媒または無溶媒中にて酸化反応を行うことを特徴とする一般式 (4) 40

【化 6】



(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) で表されるビフェニル誘導体の製造法。 10

【請求項 4】

X がメチルであり Y が CN である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項 5】

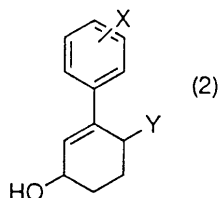
X がメチルであり Y が CO_2Me または CO_2Et である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項 6】

一般式 (2)

【化 7】

20

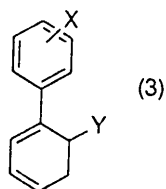


(式中 X は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN、を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) で表される中間体。 30

【請求項 7】

一般式 (3)

【化 8】



(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) で表される中間体。 40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医農薬、液晶、耐熱性高分子、及び液晶性高分子等の中間体として有用であるビフェニル誘導体の製造に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、ビフェニル誘導体の製造法として、1) Ullmann 反応による方法 (特開平 4 - 50

257564)、2)有機金属化合物とハロゲン化アリール化合物をPd錯体等の触媒存在下カップリングさせる方法(特開平5-97813、6-234690)、3)ハロゲン化アリール化合物をNi触媒および金属粉の存在下カップリングさせる方法(特開平6-65153)、4)-シアノケイ皮酸エステル類とブタジエンを環化反応させてテトラヒドロピフェニル誘導体を合成し、さらに脱水素、脱炭酸することにより合成する方法(特開平9-87238)などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従来の方法は有機金属化合物等を用いる無水条件下での反応や高温・高圧条件下での反応、また高価な触媒等を必要とするなど製造上設備及びコスト面において多くの問題があった。さらに反応の選択性が必ずしも高くないことから、副生成物が多く生成し、単離精製が煩雑であるなどの問題もあった。

10

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は安価な原料を用いた穏和な反応条件での選択的なビフェニル化合物の新規製造法を提供する。

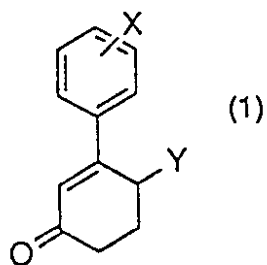
【0005】

すなわち一般式(1)

【0006】

【化12】

20



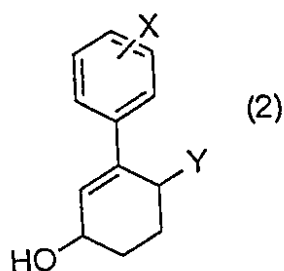
30

【0007】

(式中XはH、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Yは CO_2R 又はCNを示し、RはH又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。)で示されるシクロヘキセノン誘導体から、一般式(2)

【0008】

【化13】



40

【0009】

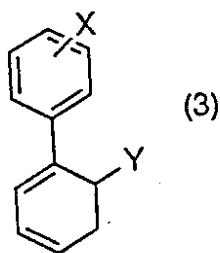
(式中XはH、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Yは CO_2R 又はCNを示し、RはH又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。)で表されるシクロヘ

50

キセノール誘導体から、一般式(3)

【0010】

【化14】



10

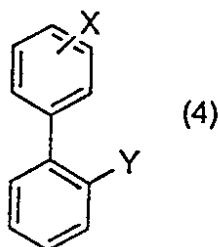
【0011】

(式中XはH、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Yは CO_2R 又はCNを示し、RはH又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。)で表されるシクロヘキサジエン誘導体及びそれらを中間体とする一般式(4)

【0012】

【化15】

20



30

【0013】

(式中XはH、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Yは CO_2R 又はCNを示し、RはH又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。)で表されるビフェニル誘導体の製造法に関する。

【0014】

本発明の一般式(1)から一般式(4)においてXとしては例えば水素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基が挙げられ、好ましくはメチル基であり、その置換位置としてはパラ位が好ましい。Yとしては例えばシアノ基、カルボン酸基、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、ブトキシカルボニル基が挙げられ、好ましくはシアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

40

【0015】

【発明の実施の形態】

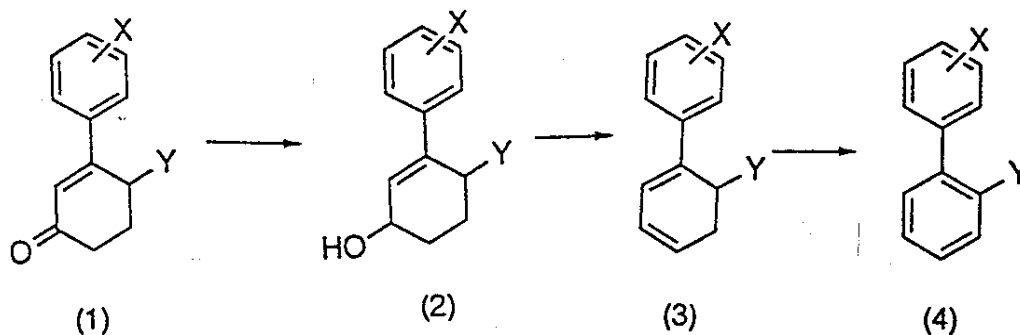
以下本発明を詳細に説明する。

反応工程は次に示すとおりである。

【0016】

【化16】

50



10

【0017】

(図中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。)

【0018】

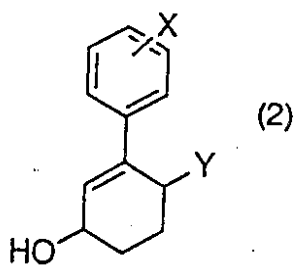
第 1 工程：一般式 (1) の化合物から一般式 (2) の化合物製造：

一般式 (2)

【0019】

【化 17】

20



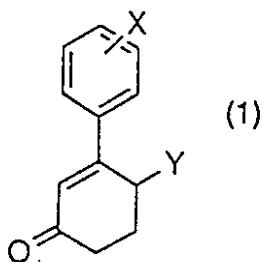
30

【0020】

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物は一般式 (1)

【0021】

【化 18】



40

【0022】

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物を溶媒中無

50

機塩類の存在または非存在下、水素化ホウ素化合物または水素化アルミニウム化合物にて還元反応を行うことにより製造することができる。

【0023】

上記反応に用いる溶媒としては例えばメタノール、エタノールなどの脂肪族低級アルコール、トルエンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフランなどのエーテル系炭化水素、水及びそれらの混合物が挙げられる。好ましくは、脂肪族低級アルコール、エーテル系炭化水素、水及びそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常 - 40 から溶媒還流温度であり、好ましくは - 20 から 40 である。

【0024】

無機塩類としては $CeCl_3$ などが挙げられる。

またその使用量は通常 0.1 から 5 当量であり、好ましくは 0.5 から 2 当量である。

水素化ホウ素化合物としては例えば $NaBH_4$ 、 $NaBH_3$ などが挙げられ、水素化アルミニウム化合物としては例えば $LiAlH_4$ などが挙げられる。好ましくは $NaBH_4$ が挙げられる。

またその使用量は通常 0.2 から 10 当量であり、好ましくは 0.25 から 5 当量である。

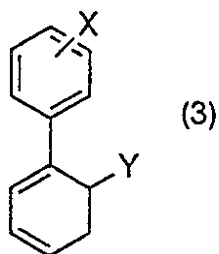
【0025】

第2工程：一般式(2)の化合物から一般式(3)の化合物の製造：

一般式(3)

【0026】

【化19】

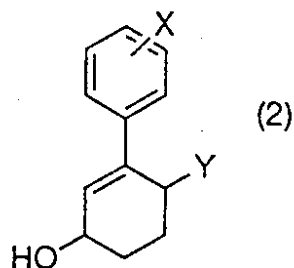


【0027】

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物は一般式(2)

【0028】

【化20】



【0029】

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物を溶媒中または無溶媒にて脱水剤の存在下脱水反応を行うことにより製造することができる。

【0030】

上記反応に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどの脂肪族低級アルコール、トルエンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフランなどのエーテル系炭化水素、ジクロロメタン、1、2-ジクロロエタンなどの有機塩素系炭化水素、n-ヘキサンなどの脂肪族炭化水素、水及びそれらの混合物が挙げられる。好ましくは、芳香族炭化水素、脂肪族炭化水素、有機塩素系炭化水素及びそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常 -20 から溶媒還流温度であり、好ましくは 0 から溶媒還流温度である。 10

【0031】

脱水剤としては $FeSO_4 \cdot SiO_2$ が挙げられる。

また、その使用量は通常 0.01 から 10 当量であり、好ましくは 0.1 から 5 当量である。

【0032】

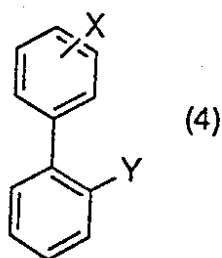
第3工程：一般式(3)の化合物から一般式(4)の化合物の製造：

一般式(4)

【0033】

【化21】

20



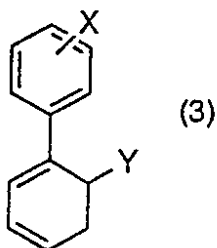
30

【0034】

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物は一般式(3)

【0035】

【化22】



40

【0036】

50

(式中 X は H、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を示し、Y は CO_2 R 又は CN を示し、R は H 又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す。) の化合物を溶媒中または無溶媒にて酸化反応を行うことにより製造することができる。

【0037】

上記反応に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどの脂肪族低級アルコール、トルエンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフランなどのエーテル系炭化水素、ジクロロメタン、1、2-ジクロロエタンなどの有機塩素系炭化水素、n-ヘキサンなどの脂肪族炭化水素、水及びそれらの混合物が挙げられる。好ましくは、芳香族炭化水素、脂肪族炭化水素、有機塩素系炭化水素及びそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常 -20 から溶媒還流温度であり、好ましくは 0 から溶媒還流温度である。 10

【0038】

酸化剤としては MnO_2 などが挙げられる。

その使用量は通常 0.5 から 20 当量であり、好ましくは 1 から 10 当量である。

【0039】

【実施例】

以下に実施例を示し本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)シクロヘキシ-2-エンカルボン酸エチルエステルの製造 20

4-オキシ-2-(4-メチルフェニル)シクロヘキシ-2-エンカルボン酸エチルエステル 3.40 g (13.2 mmol) のメタノール溶液 (20 ml) に塩化セリウム 7 水和物 5.41 g (14.5 mmol) を加え、0 に冷却した。次いで同温でナトリウムボロヒドリド 1.99 g (52.8 mmol) を少量ずつ添加し、2 時間攪拌した。同温に冷却したままアセトンを加え、過剰のナトリウムボロヒドリドを分解した後、減圧下溶媒を留去した。次いで酢酸エチルを加え、希塩酸及び飽和食塩水により順次洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムにより乾燥、次いで濾過し、減圧下溶媒を留去することにより目的物である 4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)シクロヘキシ-2-エンカルボン酸エチルエステルを淡黄色オイルとして得た。(3.43 g、収率 100%)

【0040】 30

1H -NMR (ppm, 300 MHz, $CDCl_3$)

7.25 (2H, d, $J = 7.9$ Hz)、7.09 (2H, d, $J = 7.9$ Hz)、6.18 (1H, brd, $J = 2.9$ Hz)、4.40 (1H, brs)、4.00 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)、3.67 (1H, dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz)、2.31 (3H, s)、2.08 ~ 2.15 (1H, m)、1.90 ~ 2.07 (2H)、1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)

【0041】

実施例 2

2-(4-メチルフェニル)シクロヘキサ-2,4-ジエンカルボン酸エチルエステルの製造 40

4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)シクロヘキサ-2-エンカルボン酸エチルエステル 0.68 g (2.61 mmol) のジクロロメタン溶液 (6 ml) にあらかじめシリカゲルで活性化させておいた硫酸鉄 1.68 g (硫酸鉄として 1.31 mmol) を加え、45 で 1 時間加熱攪拌した。反応液を濾過後減圧下溶媒を留去することにより残留物を得た。次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的物である 2-(4-メチルフェニル)シクロヘキサ-2,4-ジエンカルボン酸エチルエステルを淡黄色オイルとして得た。(275 mg、収率 43.5%)

【0042】

1H -NMR (ppm, 300 MHz, $CDCl_3$)

7.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)、7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)、6 50

. 43 (1H, d, J = 5.5 Hz)、6.12 (1H, m)、5.85 (1H, m)、
4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz)、3.61 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz)、
2.86 (1H, ddd, J = 17.7, 5.3, 3.3 Hz)、2.61 (1H,
dddd, J = 17.7, 8.9, 2.9, 2.9 Hz)、2.34 (3H, s)、1.
.14 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【0043】

実施例3

4'-メチル-2-ピフェニルカルボン酸エチルエステルの製造

2-(4-メチルフェニル)シクロヘキサ-2,4-ジエンカルボン酸エチルエステル 275 mg (1.13 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に二酸化マンガン 491 mg (5.65 mmol) を加え、45 で4時間加熱撹拌した。反応液を濾過後溶媒を減圧下留去することにより目的物である4'-メチル-2-ピフェニルカルボン酸エチルエステルを淡黄色オイルとして得た。(265 mg、収率97.5%)

10

【0044】

¹H-NMR (ppm, 300 MHz, CDCl₃)

7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz)、7.48 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz)、7.35 ~ 7.45 (2H)、7.10 ~ 7.25 (4H)、4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz)、2.39 (3H, s)、1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz)

【0045】

【発明の効果】

本発明によれば医農薬、液晶、耐熱性高分子、及び液晶製高分子等の中間体として有用であるピフェニル誘導体の選択的に製造できる。本合成法は安価な原料を用い、特殊な設備や反応条件を用いることなく選択的なピフェニル誘導体の工業的製造法を提供することができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 C 255/49 (2006.01) C 0 7 C 255/49

(56) 参考文献 特開平 1 1 - 0 4 9 7 2 2 (J P , A)
特開昭 5 6 - 1 2 5 3 4 0 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 0 8 4 7 3 (W O , A 1)
特開平 0 9 - 0 3 1 0 2 3 (J P , A)
特開平 0 7 - 2 5 2 1 8 3 (J P , A)
特開平 0 9 - 0 5 9 2 4 0 (J P , A)
化学総説No.37 ランタノイドを利用する有機合成(1998) p139-140, 化学総説No.37, 1998
年 9月 1日, p139-140
第4版 実験化学講座26 p159-163, 1992年
第4版 実験化学講座23 p26, 1991年
有機化学ハンドブック p134-147, 1985年

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 69/738
C07C 67/30
C07C 69/757
C07C 69/753
C07C 69/76
C07C253/30
C07C255/46
C07C255/50