

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3281920号
(P3281920)

(45)発行日 平成14年5月13日(2002.5.13)

(24)登録日 平成14年3月1日(2002.3.1)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	
C 0 7 D 307/36		C 0 7 D 307/36	
B 0 1 J 31/24		B 0 1 J 31/24	X
C 0 7 D 307/56		C 0 7 D 307/56	
307/79		307/79	
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数1(全 6 頁)

(21)出願番号 特願2000-70419(P2000-70419)

(22)出願日 平成12年3月14日(2000.3.14)

(65)公開番号 特開2001-261667(P2001-261667A)

(43)公開日 平成13年9月26日(2001.9.26)

審査請求日 平成12年3月14日(2000.3.14)

(73)特許権者 391012394
東北大学長
宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号

(72)発明者 山本 嘉則
宮城県仙台市青葉区一番町2丁目10-26-1003

(72)発明者 中村 達
宮城県仙台市太白区大崎町9-20 第3
メゾンアルプス206

(72)発明者 斎藤 慎一
宮城県仙台市太白区向山4-25-12-10

(74)代理人 100058479
弁理士 鈴江 武彦 (外5名)

審査官 内藤 伸一

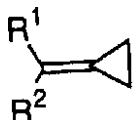
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アリルフラン化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)：

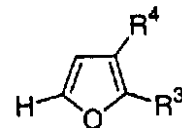
【化1】



(1)

(ここで、R¹ は、置換または無置換アルキル基、R² は、水素またはアルキル基であり、R¹ とR² は互いに結合して環を形成していてもよい)で示されるメチレンシクロプロパン化合物と下記一般式(2)：

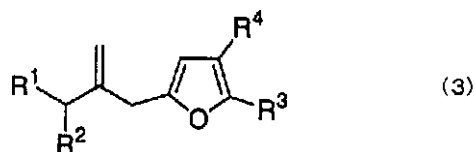
【化2】



(2)

(ここで、R³ は、官能性置換基、R⁴ は、水素または官能性置換基であり、R³ とR⁴ は互いに結合して環を形成していてもよい)で示されるフラン化合物とをテトラ(トリフェニルホスフィナト)パラジウムおよびトリブチルホスフィンオキシドの存在下に反応させて一般式(3)：

【化3】



(ここで、R¹、R²、R³ およびR⁴ は上記定義の通り)で示されるアリルフラン化合物を製造することを特徴とするアリルフラン化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アリルフラン化合物の製造方法に係り、特に、パラジウム触媒を用いたアリルフラン化合物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】フランおよびその誘導体は、医薬品および化粧品の間接原料として重要な化合物群である。特に、アリル基を有するフラン化合物は、アリル基の有する反応性により種々の医薬品や化粧品を製造し得るため、有望視されている。

【0003】このようなフラン化合物の製造方法として、ロジウムカルボニル錯体によるフランの2位の炭素水素結合の触媒的活性化を利用してアセチレン類をフランと反応させた例が報告されている(Hong, P.; Cho, B.-R.; Yamazaki, H. Chem. Lett. 1980, 507)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記従来の製造方法は、大過剰のフラン化合物を使用し、さらに一酸化炭素による高圧条件と極度の高温条件を必要とする。

【0005】従って、本発明は、より温和な条件で効率よくアリルフラン化合物を製造し得る方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】炭素炭素結合生成は、有機合成において最も重要な素過程の一つである。特に、炭素炭素多重結合へのプロ求核体の炭素水素結合の付加、すなわち、ヒドロカーボネーション反応は、高原子効率型、かつ環境調和型のプロセスであり、炭素炭素結合の構築手法として最も理想的である。本発明者らは、新規なヒドロカーボネーション反応の開発の過程において、フラン誘導体がプロ求核体としての能力を有し、その2位の炭素水素結合が、アルキリデンシクロプロパンの二重結合に付加する、いわばヒドロフリル化反応の開発に成功した。すなわち、パラジウム触媒によるアルキリデンシクロプロパンのヒドロフリル化反応がより穏和な条件下で、2-アリルフラン誘導体を位置選択的に生成することを見いだした。本発明は、この知見に基づくものである。

【0007】すなわち、本発明によれば、下記一般式(1)：

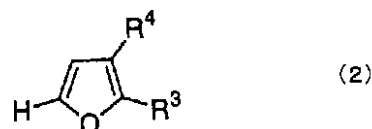
【化4】



【0008】(ここで、R¹ は、置換または無置換アルキル基、R² は、水素またはアルキル基であり、R¹ とR² は互いに結合して環を形成していてもよい)で示されるメチレンシクロプロパン化合物と下記一般式

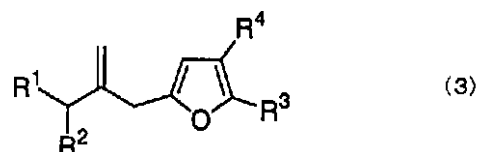
(2)：

【化5】



【0009】(ここで、R³ は、官能性置換基、R⁴ は、水素または官能性置換基であり、R³ とR⁴ は互いに結合して環を形成していてもよい)で示されるフラン化合物とをテトラ(トリフェニルホスフィナト)パラジウムおよびトリブチルホスフィンオキシドの存在下に反応させて一般式(3)：

【化6】



【0010】(ここで、R¹、R²、R³ およびR⁴ は上記定義の通り)で示されるアリルフラン化合物を製造することを特徴とするアリルフラン化合物の製造方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明をより詳しく説明する。

【0012】本発明は、上記一般式(1)で示されるメチレンシクロプロパン化合物と上記一般式(2)で示されるフラン化合物とをテトラ(トリフェニルホスフィナト)パラジウム(Pd(PPh₃)₄)およびトリブチルホスフィンオキシドの存在下に反応させて上記一般式(3)で示されるアリルフラン化合物を製造する方法である。

【0013】一般式(1)において、R¹ は、置換または無置換アルキル基、R² は、水素またはアルキル基である。R¹ とR² とは、互いに結合して、シクロアルカンのような環を形成していてもよい。R¹ またはR² によって表されるアルキル基は、通常、1ないし10個の炭素原子を有し、シクロアルキル基も含む。アルキル基に対する置換基としては、フェニル基のような芳香環が含まれる。メチレンシクロプロパンは、市販されている。

【0014】一般式(2)において、 R^3 は、官能性置換基、 R^4 は、水素または官能性置換基である。 R^3 と R^4 は互いに結合してベンゼン環等の環を形成していてもよい。 R^3 または R^4 によって表される官能性置換基には、アルキル基、エステル基(アルコキシカルボニル等)が含まれる。これら官能性置換基におけるアルキル基は、通常、1~10個の炭素を有することができる。このようなフラン化合物は、市販されている。

【0015】一般式(1)の化合物と一般式(2)の化合物を反応させるためには、反応系内に $Pd(PPh_3)_4$ とトリブチルホスフィンオキシドとの両者を共存させることが重要である。 $Pd(PPh_3)_4$ のようなパラジウム錯体からなる触媒のみでは、反応がほとんど進行しない。トリブチルホスフィンオキシドが共存することにより、それが $Pd(PPh_3)_4$ の第5配座および第6配座に配位して触媒として優れたパラジウム錯体を生成するものと考えられる。

【0016】一般式(1)の化合物と一般式(2)の化合物は、前者1当量に対し、後者2~20当量の割合で反応させることができ、前者1当量に対し、後者5当量の割合で反応させることが好ましい。反応に当たり、通常、 $Pd(PPh_3)_4$ は一般式(1)の化合物の1当量に対して、0.01~0.1当量の割合で用いること

ができ、トリブチルホスフィンオキシドは $Pd(PPh_3)_4$ の少なくとも2倍モル量の割合で用いることが好ましい。反応温度は、通常、100~120である。本反応は、常圧下で、しかも溶媒を使用しないで行うことができる。

【0017】

【実施例】以下本発明を実施例により説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0018】実施例1~8

アルゴン雰囲気下、 $Pd(PPh_3)_4$ (28.9mg、0.025ミリモル)とトリブチルホスフィンオキシド(10.9mg、0.05ミリモル)の混合物に下記表1に示す一般式(1)のアルキリデンシクロプロパン(0.5ミリモル)と下記表1に示す一般式(2)のフラン化合物(2.5ミリモル)とを加えた。この反応混合物を120に加熱し15~37時間攪拌後、反応混合物を少量のフロリジルカラムで濾過した。フロリジルカラムクロマトグラフィーで分離後、中圧カラムクロマトグラフィーによる精製により、一般式(3)のアリルフラン化合物を得た。結果を下記表1に示す。

【0019】

【表1】

実施例	一般式(1)	一般式(2)	反応時間(時間)	一般式(3)化合物名	収率(%)
1	 1a	 2a	28	3a	70
2	1a	 2b	34	3b	70
3	1a	 2c	19	3c	77
4	1a	 2d	21	3d	63
5	 1b	2a	15	3e	68
6	 1c	2a	39	3f	74
7	 1d	2a	21	3g	65
8	 1e	2a	17	3h	43 ^c

注) 表1において、Me=メチル；Et=エチル；Bu=ブチル；
n-pent=n-ペンチル；Ph=フェニル。
収率は一般式(1)の化合物に基づく。

【0020】<一般式(3)の化合物3a~3iの分析データ>化合物3a(2-(3-ブチル-2-メチレンヘプチル-5-メチルフラン)：IR(neat) 3103-2858, 1643, 1618, 1568, 1465, 1458, 1421, 1379, 1220, 1157, 1110, 1020, 997, 972, 952, 893, 773, 727 cm⁻¹. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) 0.87(t, J=6.9 Hz, 6H), 1.09-1.37(m, 12H), 2.01(m, 1H), 2.24(s, 3H), 3.25(s, 2H), 4.76(m, 1H), 4.79(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.91(m, 1H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) 13.55, 14.09, 22.85, 29.58, 32.49, 33.61, 45.74, 105.89, 107.15, 111.58, 149.33, 150.55, 152.02. HRMS(EI)C₁₇H₂₈Oの計算値：m/z 248.2139；実測値：m/z 248.2147.

【0021】化合物3b(2-(3-ブチル-2-メチレンヘプチル)-5-ペンチルフラン)：IR(neat) 3076-2858, 1645, 1614, 1564, 1508, 1465, 1458, 1379, 1176, 1012, 972, 893, 773, 729 cm⁻¹. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) 0.87(t, J=7.1 Hz, 9H), 1.09-1.

37(m, 18H), 1.61(m, 2H), 2.02(m, 1H), 2.56(t, J=7.7 Hz, 2H), 3.20(s, 2H), 4.75(m, 1H), 4.79(m, 1H), 5.86(d, J=2.9 Hz, 1H), 5.91(d, J=2.9 Hz, 1H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) 14.02, 14.10, 22.43, 22.86, 27.88, 28.06, 29.59, 31.39, 32.46, 33.59, 45.77, 105.00, 108.89, 111.55, 149.37, 151.87, 155.17. HRMS(EI)C₂₁H₃₆Oの計算値：m/z 304.2765；実測値：m/z 304.2767.

【0022】化合物3c(エチル5-(3-ブチル-2-メチレンヘプチル)-2-フロエート)：IR(neat) 3078-2858, 1732, 1716, 1643, 1595, 1529, 1517, 1465, 1380, 1301, 1205, 1174, 1132, 1016, 970, 894, 806, 759 cm⁻¹. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) 0.86(t, J=7.0 Hz, 6H), 1.06-1.40(m, 12H), 1.36(t, J=7.2 Hz, 3H), 2.03(m, 1H), 3.33(s, 2H), 4.34(d, J=7.2 Hz, 2H), 4.78(m, 1H), 4.86(m, 1H), 6.18(d, J=3.3 Hz, 1H), 5.91(d, J=3.4 Hz, 1H). ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) 14.06, 14.36, 22.79, 29.5

3, 32.32, 33.43, 46.06, 60.67, 109.10, 112.79, 119.04, 143.42, 147.74, 158.88, 159.10. HRMS (EI) $C_{19}H_{30}O_3$ の計算値: m/z 306.2194; 実測値: m/z 306.2198.

【0023】化合物3d (2-(3-ブチル-2-メチレンヘプチル)ベンゾフラン): IR (neat) 3072-2858, 1643, 1602, 1587, 1454, 1421, 1377, 1253, 1188, 1161, 1105, 1008, 956, 925, 896, 873, 833, 798, 748, 740 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 0.85 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.17-1.42 (m, 12H), 2.07 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 14.04, 22.82, 29.56, 29.71, 32.59, 33.49, 33.66, 46.02, 103.61, 110.83, 111.36, 112.56, 120.22, 122.37, 123.17, 128.93, 148.16, 154.83, 157.23.

HRMS (EI) $C_{20}H_{28}O$ の計算値: m/z 284.2139; 実測値: m/z 284.2141.

【0024】化合物3e (2-(3-メチル-2-メチレン-5-フェニルペンチル)ベンゾフラン): IR (neat) 3084-2869, 1645, 1602, 1585, 1494, 1454, 1423, 1373, 1253, 1191, 1163, 1105, 1008, 958, 925, 900, 833, 802, 748, 698, 665 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.10 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.58-1.87 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.57 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.10-7.50 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 19.83, 33.57, 33.65, 37.18, 38.94, 103.71, 110.90, 111.62, 120.31, 122.46, 123.28, 125.64, 128.28, 128.36, 128.89, 142.57, 149.64, 154.87, 157.06. HRMS (EI) $C_{21}H_{22}O$ の計算値: m/z 290.1670; 実測値: m/z 290.1683.

【0025】化合物3f (2-(3-メチル-2-メチレン-5-フェニルペンチル)-5-メチルフラン) IR (neat) 3084-2923, 1643, 1604, 1568, 1496, 1454, 1373, 1218, 1155, 1114, 1020, 997, 970, 894, 781, 750, 698 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.15 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.62-1.91 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 13.55, 19.90, 33.33, 33.59, 37.22, 38.88, 105.97, 107.19, 110.64, 125.58, 128.23, 128.35, 142.77, 150.65, 150.77, 151.90. HRMS (EI) $C_{18}H_{22}O$

の計算値: m/z 254.1670; 実測値: m/z 254.1677.

元素分析 $C_{18}H_{22}O$ (254.37): 計算値: C, 84.99; H, 8.72; 実測値: C, 85.02; H, 9.02.

【0026】化合物3g (2-(3-シクロヘキシル-2-メチレンブチル)-5-メチルフラン): IR (neat) 3078-2852, 1645, 1616, 1568, 1448, 1373, 1263, 1220, 1157, 1058, 1020, 997, 970, 954, 893, 846, 777 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 0.77-1.31 (m, 6H), 0.98 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.64-1.72 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.90 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 13.54, 16.61, 26.61, 26.64, 26.70, 31.88, 33.61, 40.84, 45.29, 105.91, 107.09, 110.88, 150.53, 150.63, 152.10. HRMS (EI) $C_{16}H_{24}O$ の計算値: m/z 232.1826; 実測値: m/z 232.1828.

【0027】化合物3h (2-(2-シクロヘキシル-2-プロペニル)-5-メチルフラン) IR (neat) 3084-2852, 1643, 1618, 1566, 1508, 1448, 1382, 1361, 1218, 1020, 997, 972, 950, 889, 779, 669 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.08-1.31 (m, 5H), 1.65-1.91 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.89 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 13.59, 26.39, 26.73, 32.32, 34.27, 43.49, 105.95, 106.92, 109.35, 150.61, 151.91, 152.28. HRMS (EI) $C_{14}H_{20}O$ の計算値: m/z 204.1513; 実測値: m/z 204.1517.

【0028】化合物3i (2-(2-メチレン-5-フェニルペンチル)-5-メチルフラン): IR (neat) 3084-2858, 1649, 1602, 1566, 1510, 1496, 1452, 1382, 1361, 1218, 1078, 1020, 997, 970, 950, 893, 783, 750, 700 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.77 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.14-7.30 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 13.55, 19.29, 35.08, 35.36, 35.46, 105.95, 106.96, 111.41, 125.66, 128.24, 128.24, 142.43, 146.20, 150.70, 151.73. HRMS (EI) $C_{17}H_{20}O$ の計算値: m/z 240.1513; 実測値: m/z 240.1519.

【0029】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の方法によれば、温和な条件で効率よくアリルフラン化合物を製造することができる。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.7, DB名)

C07D 307/36

B01J 31/24

C07D 307/56

C07D 307/79

C07B 61/00 300

C A (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)