

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年3月16日(16.03.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/037935 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 45/68 (2006.01) C07C 49/323 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/032638

(22) 国際出願日: 2022年8月30日(30.08.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-148842 2021年9月13日(13.09.2021) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目26番30号 Tokyo (JP). 富士フイルム和光純薬株式会社 (FUJIFILM WAKO PURE CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5408605 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番2号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 綱 和宏 (TSUNA, Kazuhiro); 〒2588577 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 Kanagawa (JP). 岩▲崎▼孝一 (IWASAKI, Koichi); 〒2588577 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 Kanagawa (JP). 和田 健二 (WADA, Kenji); 〒2588577 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 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人イイダアンドパートナーズ, 外 (IIDA & PARTNERS et al.); 〒1050004 東京都港区新橋3丁目1番10号 石井ビル3階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1,3-DISUBSTITUTED BICYCLO[1.1.1]PENTANE BY PHOTOREACTION

(54) 発明の名称: 光反応による1, 3-二置換ビスクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法

(57) Abstract: A method for producing 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentanes which allow the co-existence of a cyclic ether compound in a reaction solution when obtaining a 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentane by causing [1.1.1]propellane and a 1,2-diketone compound to undergo a photoreaction in a solvent containing a non-cyclic ether solvent having five or more carbon atoms.

(57) 要約: 炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中で [1. 1. 1] プロペランと1, 2-ジケトン化合物とを光反応させて1, 3-二置換ビスクロ [1. 1. 1] ペンタンを得るに当たり、反応液に環状エーテル化合物を共存させることを含む、1, 3-二置換ビスクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。



WO 2023/037935 A1

明 細 書

発明の名称：

光反応による 1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、光反応による 1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] ピシクロ [1. 1. 1] ペンタン (BCP) 化合物は、生物学的に活性化化合物として注目されている。BCPモチーフは、パラ置換フェニル基、アルキニル基、tert-ブチル基などと等価な生体機能性を有しながら、三次元性が高く、生体安全性も高いために、ドラッグデリバリーへの応用が期待されている。BCPの1, 3-二置換体は、ビルディングブロックとして医薬品候補化合物の合成において実際に導入が進んでいる。

[1. 1. 1] プロペランと1, 2-ジケトン化合物とを光反応に付してBCPの1, 3-二置換体を得る方法が知られている。例えば1, 3-ジアセチルBCPの合成方法として、特許文献1には、[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとを光反応に付す方法が記載されている。また、特許文献2には、[1. 1. 1] プロペランとグリオキシル酸化合物とを光反応に付して、BCPの1, 3-二置換体を得たことが記載されている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 特許文献1：特表2020-533330号公報
特許文献2：特表2019-510012号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、[1. 1. 1] プロペランと1, 2-ジケトン化合物とを光反応に付して1, 3-二置換BCPを得るに当たり、光反応を促進でき、目的

の1, 3-二置換BCPを高効率に得ることができる、1, 3-二置換BCPの製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明の課題は下記的手段により解決された。

[0006] [1]

炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中で[1. 1. 1]プロペランと1, 2-ジケトン化合物とを光反応させて1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンを得るに当たり、反応液に環状エーテル化合物を共存させることを含む、1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[2]

上記非環状エーテル溶媒の炭素数が5~10である、[1]に記載の1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[3]

上記非環状エーテル溶媒の炭素数が5又は6である、[1]又は[2]に記載の1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[4]

上記1, 2-ジケトン化合物がジアセチル化合物又はグリオキシル酸化合物である、[1]~[3]のいずれかに記載の1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[5]

上記環状エーテル化合物がテトラヒドロフラン化合物である、[1]~[4]のいずれかに記載の1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[6]

上記光反応を波長200~600nmの光を照射して行う、[1]~[5]のいずれかに記載の1, 3-二置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンの製造方法。

[7]

上記光反応の反応温度を $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ とする、[1]～[6]のいずれかに記載の1,3-二置換ビスクロ[1.1.1]ペンタンの製造方法。

[0007] 本発明ないし明細書において「 \sim 」を用いて表される数値範囲は、「 \sim 」の前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味する。

発明の効果

[0008] 本発明の1,3-二置換BCPの製造方法によれば、[1.1.1]プロペランと1,2-ジケトン化合物との光反応を促進でき、目的の1,3-二置換BCPを光反応により高効率に得ることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、実施例で使用したフロー式反応システムの概略図である。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の1,3-二置換BCPの製造方法（以下、本発明の製造方法とも称す。）では、炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中で、[1.1.1]プロペランと1,2-ジケトン化合物とを光反応させる。本発明の製造方法は、この光反応において、反応液に環状エーテル化合物を共存させるものであり、これにより、目的の1,3-二置換BCPを高効率に得ることができる。この反応系において環状エーテルは、反応を促進するための添加剤として機能するものである。

[0011] [炭素数5以上の非環状エーテル溶媒]

本発明の製造方法に用いる炭素数5以上の非環状エーテル溶媒は、その炭素数が $5\sim 10$ であることが好ましく、 $5\sim 8$ がより好ましく、 $5\sim 7$ がさらに好ましく、5又は6がさらに好ましい。

炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を用いることにより、環状エーテルの添加による反応促進作用を効果的に発現させることができる。

炭素数5以上の非環状エーテル溶媒は、シクロペンチルメチルエーテル及びメチルtert-ブチルエーテルの少なくとも1種であることがより好ましい。

[0012] 本発明の製造方法に用いる溶媒は、炭素数5以上の非環状エーテル以外の溶媒（「炭素数5以上の非環状エーテル」以外の溶媒）（環状エーテル化合物を除く）を含んでもよい。炭素数5以上の非環状エーテル溶媒以外の溶媒は特に制限されず、本発明の効果を損なわない範囲で適宜に用いることができる。炭素数5以上の非環状エーテル溶媒以外の溶媒の好ましい例としては、炭化水素溶媒が挙げられ、なかでも脂肪族炭化水素溶媒（例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘプタンなど）が好ましい。炭素数5以上の非環状エーテルとそれ以外の溶媒とを含む場合、これらの量比は、質量比で、〔炭素数5以上の非環状エーテル溶媒〕／〔炭素数5以上の非環状エーテル以外の溶媒〕が1／10以上が好ましく、1／5以上がより好ましく、1／2以上がさらに好ましく、1／1以上がさらに好ましい。すなわち、溶媒中に占める炭素数5以上の非環状エーテル溶媒の割合は、50質量%以上が好ましく、60質量%以上であることも好ましく、65質量%以上であることも好ましい。

[0013] [[1. 1. 1] プロペラン]

[1. 1. 1] プロペランは、一般的には、1, 1-ジブromo-2, 2-ビス(クロロメチル)シクロプロパンと有機金属試薬とを反応させて得ることができる。

有機金属化合物としては、アルキルリチウム、アリアルリチウム等を広く用いることができる。

1, 1-ジブromo-2, 2-ビス(クロロメチル)シクロプロパンと有機金属試薬とを反応させて[1. 1. 1] プロペランを得る反応それ自体は、すでに公知であり、例えば、Chem. Commun., 2021年、第57巻、p. 2871-2874などを参照することができる。

[0014] [1, 2-ジケトン化合物]

1, 2-ジケトン化合物は、「* - C (=O) - C (=O) - *」構造を有する化合物である。*は連結部位を示す。1, 2-ジケトン化合物は、光エネルギーにより2つのカルボニル基の間が切断されやすく、[1. 1. 1

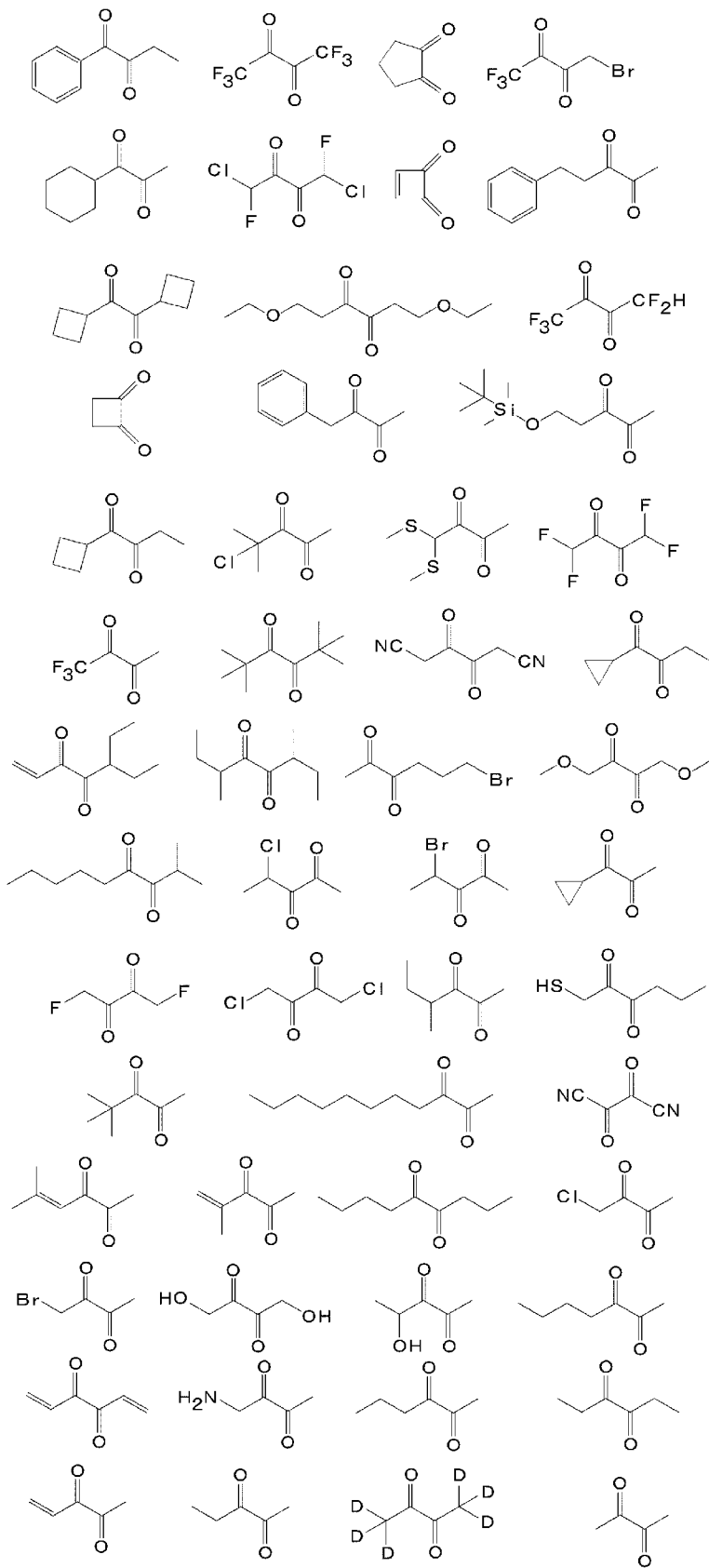
] プロペランと光反応して、1, 3-二置換BCPが生成する。

1, 2-ジケトン化合物として、ジアセチル化合物（2, 3-ブタンジオン化合物）及びグリオキシル酸化合物などが挙げられる。本発明において「～化合物」という場合、「～骨格を有する化合物」を意味する。例えば「ジアセチル化合物」は、ジアセチルそのもの（2, 3-ブタンジオンそのもの）に加え、ジアセチルが有する水素原子の少なくとも一部が置換された形態も包含する意味である。ジアセチルが有する水素原子の少なくとも一部が置換された形態には、ジアセチルの $-CH_3$ が、 $-CH=CH_2$ 、 $-CN$ などのように、不飽和結合を有する構造に変化した形態を含む意味である。また、ジアセチルの $-CH_3$ の2つ又は3つの水素原子が置換基に置き換わった形態には、2つ又は3つの置換基同士が互いに連結して環を形成した形態も含まれる。

[0015] 上記ジアセチル化合物の好ましい具体例を以下に示す。下表中、Dは重水素を示す。

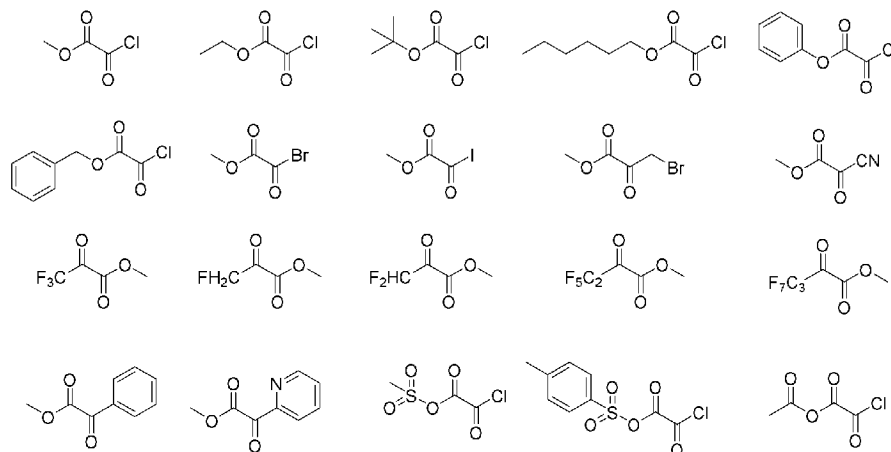
[0016]

[化1]



[0017] 上記グリオキシル酸化合物の好ましい具体例を以下に示す。

[0018] [化2]



[0019] [環状エーテル化合物]

本発明において環状エーテル化合物は、溶媒として作用するものではなく、少量で添加されて反応促進剤として機能する。すなわち、本発明の製造方法では溶媒として炭素数5以上の非環状エーテル溶媒が用いられており、環状エーテル化合物は溶媒とは異なる添加剤として配合されるものである。環状エーテル化合物の添加により、本発明で規定する光反応の反応速度を格段に促進することができ、目的の1, 3-二置換BCPの収率を効果的に高めることができる。この理由は定かではないが、光エネルギーにより1, 2-ジケトン化合物の2つのカルボニル基の間が切断された活性種が環状エーテル化合物により安定化され、活性種同士の再結合が抑制されることが一因と考えられる。後述する実施例に示すように、環状エーテル化合物以外の種々の化合物を添加しても反応促進作用は認められない。すなわち、本発明で規定する光反応において、環状エーテル化合物の反応促進作用は、他の化合物には認められない、環状エーテル化合物に特有のものである。

環状エーテル化合物の好ましい例として、テトラヒドロフラン（THF）

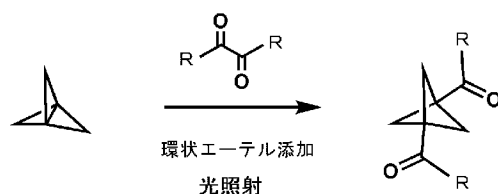
化合物（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、2-メチルテトラヒドロフラン（2-メチルTHF）、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン-d₈（重水素化テトラヒドロフラン）、3-メチルテトラヒドロフラン、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、2-クロロテトラヒドロフランなど）、テトラヒドロピラン、4-メチルテトラヒドロピラン、フラン、1,4-ジオキサン、などが挙げられる。なかでもTHF化合物が好ましく、THF及び2-メチルTHFの少なくとも1種がより好ましい。

光反応において、反応液（光反応に付される液。反応基質溶液とも称す。）中の環状エーテル化合物の含有量は、1～50質量%が好ましく、2～40質量%がより好ましく、4～35質量%がさらに好ましく、6～30質量%がさらに好ましく、10～25質量%がさらに好ましく、12～23がさらに好ましく、15～22質量%がさらに好ましい。

[0020] [光反応]

本発明において光反応は、光照射により、[1,1,1]プロペランと1,2-ジケトン化合物とを反応させて1,3-二置換BCPを生成する反応である。この反応スキームは下記の通りである。Rは水素原子又は置換基を示す。

[0021] [化3]



[0022] 本発明において光反応は、炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中で、上記の通り反応促進剤として環状エーテル化合物を添加して行われる。

光反応は、波長300～500nmの光を照射して行うことが好ましく、320～450nmの光を照射して行うことがより好ましく、340～43

0 nmの光を照射して行うことがさらに好ましい。光源として、発光ダイオード（LED）ランプ、紫外線（UV）ランプ、白熱ランプ（例えばタングステンランプ）などを、特に制限なく用いることができる。

この光反応はバッチ式反応で行ってもよく、フロー式反応で行ってもよい。光吸収効率の観点からは、フロー式反応で行うことが好ましい。

[0023] フロー式反応における光反応は、光反応器を用いて行うことができる。光反応器は、例えば、光源冷却管に光透過性の反応管（チューブ）を巻き付けることにより構築することができる。光源冷却管内には光源が配され、水又は他の溶媒によって冷却されている。光反応器は、光損失を抑えるために、アルミニウム箔等の反射材により覆うことも好ましい。光透過性の反応管の材質としては、テトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体（FEP）チューブ、テトラフルオロエチレン・パーフルオロアルキルビニルエーテル共重合体（PFA）チューブ、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）チューブなどが挙げられるが、これらに限られず、本発明の効果を損なわない範囲で種々の材質のものを用いることができる。

[0024] フロー式反応は、例えば、[1, 1, 1]プロペランと1, 2-ジケトン化合物と環状エーテル化合物とを、炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中に共存させた溶液を調製し、この溶液をポンプにより反応管に送り込み、反応管内を流通させる形態とすることができる。

また、炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中に[1, 1, 1]プロペランを溶解した溶液と、炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中に1, 2-ジケトン化合物を溶解した溶液とをそれぞれ異なる流路に流通させて、これらを合流し、合流液が下流へと流通中に光反応器により光反応を生じる形態とすることもできる。この反応において、反応促進剤である環状エーテル化合物は遅くとも光反応の前に添加される。例えば、環状エーテル化合物を[1, 1, 1]プロペラン溶液中に含ませたり、1, 2-ジケトン化合物溶液中に含ませたり、光反応の前に環状エーテルを含む液を合流したりすることができる。

上記では反応様式について好ましい形態を説明したが、本発明は、本発明で規定すること以外は、上記の形態に限定されるものではない。例えば、バッチ式反応を適用することも、本発明の好ましい一実施形態である。

[0025] 続いて、光反応の好ましい反応条件について説明する。

光反応の反応温度は、例えば、 $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ とすることができ、収率向上の観点からは、 $-30\sim 30^{\circ}\text{C}$ とすることが好ましく、 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ とすることがより好ましく、 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ とすることも好ましい。

また、光反応の反応時間は特に制限されず、適宜に設定することができる。例えば、 $0.001\sim 7000$ 分間とすることができ、 $0.01\sim 5000$ 分間としてもよく、 $0.1\sim 700$ 分間としてもよい。

[0026] 上記の反応において、 $[1.1.1]$ プロペランと1,2-ジケトン化合物との反応モル比は、化学量論等を考慮して適宜に調整される。例えば、 $[1.1.1]$ プロペラン / $[1,2\text{-ジケトン化合物}]$ を $1/0.5\sim 1/10$ とすることができ、 $1/1\sim 1/5$ が好ましく、 $1/1\sim 1/2$ がさらに好ましい。

[0027] 反応液（光反応に付される液）の $[1.1.1]$ プロペラン及び1,2-ジケトン化合物の各濃度は、目的に応じて、また上記の反応モル比を考慮して適宜に設定される。例えば、反応液中の $[1.1.1]$ プロペラン濃度は $0.01\sim 3\text{ mol/L}$ とすることができ、 $0.1\sim 0.5\text{ mol/L}$ とすることも好ましい。

[0028] 本発明の製造方法における収率（ $[1.1.1]$ プロペランと1,2-ジケトン化合物とを光反応させて1,3-二置換BCPを得る反応における1,3-二置換BCPの収率、すなわち、 $[\text{生成した1,3-二置換BCPのモル量}] / [\text{出発原料である[1.1.1]プロペランのモル量}]$ ）は、80%以上が好ましく、85%以上がより好ましく、90%以上がさらに好ましく、92%以上であることも好ましい。このような高収率を、反応促進剤として環状エーテル化合物を添加することにより達成することができる。

[0029] 本発明の製造方法では、光反応で生成した1,3-二置換BCPは、分離

し、精製することもできる。この分離ないし精製方法としては、一般的な手法を適宜に適用することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿、昇華などを単独で、または組合せて適用することができる。

[0030] 本発明を実施例に基づき更に詳細に説明するが、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。

実施例

[0031] [実施例 1]

下記スキームに従って 1, 3-ジアセチルBCPを得た。

[0032] [化1]



[0033] < [1. 1. 1] プロペランの調製 >

500 mLの3つ口フラスコにシクロペンチルメチルエーテル (CPME) を100 mL、1, 1-ジブromo-2, 2-ビス (クロロメチル) シクロプロパンを10 g入れ、窒素雰囲気下で-78°Cに冷やした。そこにn-ブチルリチウムを1.6 Mの濃度でn-ヘキサンに溶解した溶液を42 mL加え、10分攪拌して反応させた。その後0°Cに昇温し、更に30分攪拌した。こうして溶媒中に [1. 1. 1] プロペランを得た。ここに水を30 mL添加し、室温 (25°C) に昇温後、分液し有機層を得た。有機層を0°Cに冷やし、蒸留装置を接続し、受けフラスコを-78°Cに冷却して蒸留処理をし、受けフラスコに [1. 1. 1] プロペランを移行させた。こうして、 [1. 1. 1] プロペランを0.15 M濃度で含有するCPME/n-ヘキサン (3.6/1、質量比) 溶液を得た。 [1. 1. 1] プロペランの収率は62%であった。 [1. 1. 1] プロペランが得られていることは以下のデータから確認された。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、溶媒：DMSO-d6、内部基準物質：テトラメチルシラン (TMS)) による化学シフト σ (ppm) = 2.04 (6H, s)

[0034] <1, 3-ジアセチルBCPの調製>

フロー式反応により1, 3-ジアセチルBCPを調製した。使用したフロー式反応システムの概略は図1に示す通りである。このフロー式反応システムは、0℃に設定した恒温槽2内に内径1.0mm、長さ1.0mのステンレス鋼 (SUS316) 製チューブ3を配し、その下流に、内径1.6mm、長さ3.0mのPFAチューブ4を接続した。このPFAチューブ4は光源冷却管5に巻き付けた状態とした。光源冷却管5内には光源として、波長385nmのLED (100W) ランプを配した。また、光源冷却管5の温度 (光反応の反応温度に相当) は0℃とした。反応基質溶液1はシリンジポンプにより送液される。

[0035] 上記の< [1. 1. 1] プロペランの調製>で得られた、[1. 1. 1] プロペランを0.15M濃度で含有するCPME/n-ヘキサン溶液と、[1. 1. 1] プロペランに対して2.0モル当量 ([1. 1. 1] プロペランの2倍のモル量) の2, 3-ブタンジオンとを混合し、さらにTHFを下表に示す濃度となるように添加し、混合した。この混合液を5℃に冷却し、窒素バブリングを5分行い、反応基質溶液 (光反応に付す前の反応液) とした。この反応基質溶液を、流速1.2mL/minで上記フロー式反応システムの流路内に送液し、光反応により1, 3-ジアセチルBCPを生成した。この光反応の反応時間 (光源冷却管5に巻き付けたPFAチューブ内の流通時間) は5分間である。得られた反応後の液を用いて、核磁気共鳴法 (内部標準：ピフェニル) により、[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を算出した。結果を下表に示す。1, 3-ジアセチルBCP [別名：1, 1'- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1, 3-ジイル) ビス (エタン-1-オン)] が得られていることは以下のデータから確認された。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、溶媒: DMSO- d_6 、内部基準物質: テトラメチルシラン (TMS)) による化学シフト σ (ppm) = 2.16 (6H, s)、2.10 (6H, s)。

[0036] [実施例 2~4]

実施例 1 において、反応基質溶液中の THF 濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例 1 と同様にして 1, 3-ジアセチル BCP を得た。[1. 1. 1] プロペランと 2, 3-ブタンジオンとの光反応による 1, 3-ジアセチル BCP の収率を下表に示す。

[0037] [実施例 5]

実施例 1 において、< [1. 1. 1] プロペランの調製 > で用いた CPME をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) に変えたこと以外は、実施例 1 における < [1. 1. 1] プロペランの調製 > と同様にして、[1. 1. 1] プロペランを 0.15 M 濃度で含有する MTBE / *n*-ヘキサン溶液を得た。

そして、[1. 1. 1] プロペランを 0.15 M 濃度で含有する CPME / *n*-ヘキサン溶液に代えて上記の [1. 1. 1] プロペランを 0.15 M 濃度で含有する MTBE / *n*-ヘキサン溶液を用いたこと以外は、実施例 1 における < 1, 3-ジアセチル BCP の調製 > と同様にして 1, 3-ジアセチル BCP を得た。[1. 1. 1] プロペランと 2, 3-ブタンジオンとの光反応による 1, 3-ジアセチル BCP の収率を下表に示す。

[0038] [実施例 6~8]

実施例 5 において、反応基質溶液中の THF 濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例 5 と同様にして 1, 3-ジアセチル BCP を得た。[1. 1. 1] プロペランと 2, 3-ブタンジオンとの光反応による 1, 3-ジアセチル BCP の収率を下表に示す。

[0039] [実施例 9]

実施例 1 において、THF に変えて 2-メチル THF を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして 1, 3-ジアセチル BCP を得た。[1. 1. 1]

プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0040] [実施例10~12]

実施例9において、反応基質溶液中の2-メチルTHF濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例9と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1, 1, 1]プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0041] [実施例13]

実施例9において、[1, 1, 1]プロペランを0.15M濃度で含有するCPME/n-ヘキサン溶液に代えて、実施例5と同様に[1, 1, 1]プロペランを0.15M濃度で含有するMTBE/n-ヘキサン溶液を用いたこと以外は、実施例9と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1, 1, 1]プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0042] [実施例14~16]

実施例13において、反応基質溶液中の2-メチルTHF濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例13と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1, 1, 1]プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0043] [実施例17]

フロー式反応システムの光源冷却管内に配する光源として、波長385nmのLED(100W)ランプに代えて波長405nmのLED(100W)ランプを配したこと以外は、実施例1と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1, 1, 1]プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0044] [実施例18]

実施例17において、反応基質溶液中のTHF濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例17と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1

． 1． 1] プロペランと 2， 3－ブタンジオンとの光反応による 1， 3－ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0045] [実施例 19]

実施例 17 において、 [1． 1． 1] プロペランを 0． 15 M 濃度で含有する CPME / ヘキサン溶液に代えて、 実施例 5 と同様に [1． 1． 1] プロペランを 0． 15 M 濃度で含有する MTBE / ヘキサン溶液を用いたこと以外は、 実施例 17 と同様にして 1， 3－ジアセチルBCPを得た。 [1． 1． 1] プロペランと 2， 3－ブタンジオンとの光反応による 1， 3－ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0046] [実施例 20]

実施例 19 において、 反応基質溶液中の THF 濃度を下表の通りに変更した以外は、 実施例 19 と同様にして 1， 3－ジアセチルBCPを得た。 [1． 1． 1] プロペランと 2， 3－ブタンジオンとの光反応による 1， 3－ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0047] [実施例 21]

フロー式反応システムの光源冷却管内に配する光源として、 波長 385 nm の LED (100W) ランプに代えて波長 365 nm の LED (100W) ランプを配したこと以外は、 実施例 1 と同様にして 1， 3－ジアセチルBCPを得た。 [1． 1． 1] プロペランと 2， 3－ブタンジオンとの光反応による 1， 3－ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0048] [実施例 22]

実施例 21 において、 反応基質溶液中の THF 濃度を下表の通りに変更した以外は、 実施例 21 と同様にして 1， 3－ジアセチルBCPを得た。 [1． 1． 1] プロペランと 2， 3－ブタンジオンとの光反応による 1， 3－ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0049] [実施例 23]

実施例 21 において、 [1． 1． 1] プロペランを 0． 15 M 濃度で含有する CPME / ヘキサン溶液に代えて、 実施例 5 と同様に [1． 1． 1] プ

ロペランを0.15M濃度で含有するMTBE／ヘキサン溶液を用いたこと以外は、実施例21と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0050] [実施例24]

実施例23において、反応基質溶液中のTHF濃度を下表の通りに変更した以外は、実施例23と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0051] [比較例1]

実施例1において、反応基質溶液にTHFを配合しなかったこと以外は、実施例1と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0052] [比較例2]

実施例5において、反応基質溶液にTHFを配合しなかったこと以外は、実施例5と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0053] [比較例3]

実施例1において、反応基質溶液にTHFに代えてエチルアセテート(EtOAc)を配合したこと以外は、実施例1と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0054] [比較例4]

比較例3において、反応基質溶液中のエチルアセテート濃度を下表の通りに変更した以外は、比較例3と同様にして1,3-ジアセチルBCPを得た。[1.1.1]プロペランと2,3-ブタンジオンとの光反応による1,

3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0055] [比較例5]

実施例1において、反応基質溶液にTHFに代えてトルエンを配合したこと以外は、実施例1と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0056] [比較例6]

比較例5において、反応基質溶液中のトルエン濃度を下表の通りに変更した以外は、比較例5と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0057] [比較例7]

実施例1において、反応基質溶液にTHFに代えてアセトニトリルを配合したこと以外は、実施例1と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0058] [比較例8]

比較例7において、反応基質溶液中のアセトニトリル濃度を下表の通りに変更した以外は、比較例7と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0059] [比較例9]

実施例1において、反応基質溶液にTHFに代えてアセトンを配合したこと以外は、実施例1と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0060] [比較例10]

比較例9において、反応基質溶液中のアセトン濃度を下表の通りに変更し

た以外は、比較例9と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0061] [比較例11]

比較例2において、フロー式反応システムの光源冷却管内に配する光源として、波長385nmのLED(100W)ランプに代えて波長405nmのLED(100W)ランプを配したこと以外は、比較例2と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0062] [比較例12]

比較例2において、フロー式反応システムの光源冷却管内に配する光源として、波長385nmのLED(100W)ランプに代えて波長365nmのLED(100W)ランプを配したこと以外は、比較例2と同様にして1, 3-ジアセチルBCPを得た。[1. 1. 1] プロペランと2, 3-ブタンジオンとの光反応による1, 3-ジアセチルBCPの収率を下表に示す。

[0063]

[表1]

表 1

	溶媒種	反応促進剤		光源波長 (nm)	収率 (%)
		種類	反応基質 溶液中濃度 (質量%)		
実施例1	CPME/n-ヘキサン	THF	6.5	385	57
実施例2	CPME/n-ヘキサン	THF	13.4	385	87
実施例3	CPME/n-ヘキサン	THF	20.6	385	94
実施例4	CPME/n-ヘキサン	THF	34.1	385	96
実施例5	MTBE/n-ヘキサン	THF	6.5	385	58
実施例6	MTBE/n-ヘキサン	THF	13.4	385	85
実施例7	MTBE/n-ヘキサン	THF	20.6	385	93
実施例8	MTBE/n-ヘキサン	THF	34.1	385	96
実施例9	CPME/n-ヘキサン	2-メチルTHF	6.5	385	56
実施例10	CPME/n-ヘキサン	2-メチルTHF	13.4	385	83
実施例11	CPME/n-ヘキサン	2-メチルTHF	20.6	385	91
実施例12	CPME/n-ヘキサン	2-メチルTHF	34.1	385	94
実施例13	MTBE/n-ヘキサン	2-メチルTHF	6.5	385	55
実施例14	MTBE/n-ヘキサン	2-メチルTHF	13.4	385	84
実施例15	MTBE/n-ヘキサン	2-メチルTHF	20.6	385	93
実施例16	MTBE/n-ヘキサン	2-メチルTHF	34.1	385	97
実施例17	CPME/n-ヘキサン	THF	6.5	405	60
実施例18	CPME/n-ヘキサン	THF	34.1	405	95
実施例19	MTBE/n-ヘキサン	THF	6.5	405	61
実施例20	MTBE/n-ヘキサン	THF	34.1	405	97
実施例21	CPME/n-ヘキサン	THF	6.5	365	51
実施例22	CPME/n-ヘキサン	THF	34.1	365	94
実施例23	MTBE/n-ヘキサン	THF	6.5	365	52
実施例24	MTBE/n-ヘキサン	THF	34.1	365	95
比較例1	CPME/n-ヘキサン	-	-	385	10
比較例2	MTBE/n-ヘキサン	-	-	385	13
比較例3	CPME/n-ヘキサン	EtOAc	6.5	385	15
比較例4	CPME/n-ヘキサン	EtOAc	34.1	385	21
比較例5	CPME/n-ヘキサン	トルエン	6.5	385	14
比較例6	CPME/n-ヘキサン	トルエン	34.1	385	22
比較例7	CPME/n-ヘキサン	アセトニトリル	6.5	385	18
比較例8	CPME/n-ヘキサン	アセトニトリル	34.1	385	25
比較例9	CPME/n-ヘキサン	アセトン	6.5	385	20
比較例10	CPME/n-ヘキサン	アセトン	34.1	385	28
比較例11	MTBE/n-ヘキサン	-	-	405	18
比較例12	MTBE/n-ヘキサン	-	-	365	10

[0064] 上記表に示されるように、反応基質溶液に環状エーテルであるテトラヒドロフラン化合物を配合すると、配合していない場合に比べて収率が劇的に向上することがわかる（比較例1と、実施例1～4及び実施例9～12との対比、比較例2と実施例5～8及び実施例13～16との対比、比較例11と

実施例 19 及び 20 との対比、比較例 12 と実施例 23 及び 24 との対比)

。

また、反応促進剤として環状エーテル化合物以外の化合物を試した場合、収率の向上作用は認められなかった（比較例 3～10）。この結果から、本発明の光反応において、環状エーテル化合物が反応促進剤として突出した作用を示すことがわかる。

[0065] 本発明をその実施態様とともに説明したが、我々は特に指定しない限り我々の発明を説明のどの細部においても限定しようとするものではなく、添付の請求の範囲に示した発明の精神と範囲に反することなく幅広く解釈されるべきであると考える。

[0066] 本願は、2021年9月13日に日本国で特許出願された特願2021-148842に基づく優先権を主張するものであり、これはここに参照してその内容を本明細書の記載の一部として取り込む。

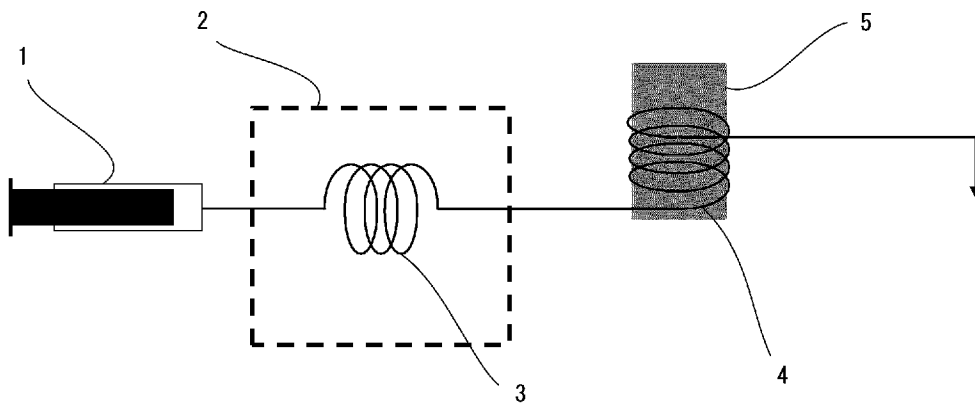
符号の説明

- [0067]
- 1 反応基質溶液（シリンジポンプ）
 - 2 恒温槽
 - 3 SUSチューブ
 - 4 PFAチューブ
 - 5 光源冷却管

請求の範囲

- [請求項1] 炭素数5以上の非環状エーテル溶媒を含む溶媒中で [1. 1. 1] プロペランと1, 2-ジケトン化合物とを光反応させて1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンを得るに当たり、反応液に環状エーテル化合物を共存させることを含む、1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項2] 前記非環状エーテル溶媒の炭素数が5～10である、請求項1に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項3] 前記非環状エーテル溶媒の炭素数が5又は6である、請求項1又は2に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項4] 前記1, 2-ジケトン化合物がジアセチル化合物又はグリオキシル酸化合物である、請求項1～3のいずれか1項に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項5] 前記環状エーテル化合物がテトラヒドロフラン化合物である、請求項1～4のいずれか1項に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項6] 前記光反応を波長200～600nmの光を照射して行う、請求項1～5のいずれか1項に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。
- [請求項7] 前記光反応の反応温度を-50～50℃とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の1, 3-二置換ピシクロ [1. 1. 1] ペンタンの製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/032638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 45/68(2006.01)i; C07C 49/323(2006.01)i FI: C07C45/68; C07C49/323		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C45/68; C07C49/323		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105294442 A (SHANGHAI SYNTHEALL PHARMACEUTICALS RESEARCH CO., LTD.) 03 February 2016 (2016-02-03) example 1, claim 1	1-7
Y	JP 2007-022921 A (TOSOH FINECHEM CORP.) 01 February 2007 (2007-02-01) claims 1, 3, paragraphs [0003], [0017], [0019]	1-7
A	WO 2020/248126 A1 (JINLIN ASYMCHEM LABORATORIES CO., LTD.) 17 December 2020 (2020-12-17) entire text	1-7
A	JP 2019-510012 A (SPIROCHEM AG) 11 April 2019 (2019-04-11) entire text	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 November 2022		Date of mailing of the international search report 15 November 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2022/032638

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 105294442 A	03 February 2016	(Family: none)	
JP 2007-022921 A	01 February 2007	WO 2007/007697 A1	
WO 2020/248126 A1	17 December 2020	US 2022/0144744 A1 entire text KR 10-2022-0019803 A EP 3912968 A1	
JP 2019-510012 A	11 April 2019	US 2019/0092714 A1 entire text WO 2017/157932 A1 EP 3429986 A1 CN 109071409 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 45/68(2006.01)i; C07C 49/323(2006.01)i FI: C07C45/68; C07C49/323		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C45/68; C07C49/323 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	CN 105294442 A (SHANGHAI SYNTHETICAL PHARMACEUTICALS RESEARCH CO., LTD.) 03.02.2016 (2016-02-03) 実施例1、請求項1	1-7
Y	JP 2007-022921 A (東ソー・ファインケム株式会社) 01.02.2007 (2007-02-01) 請求項1、3、[0003][0017][0019]	1-7
A	WO 2020/248126 A1 (JINLIN ASYMCHEM LABORATORIES CO., LTD) 17.12.2020 (2020-12-17) 全文	1-7
A	JP 2019-510012 A (スピロケム アーゲー) 11.04.2019 (2019-04-11) 全文	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	02.11.2022	国際調査報告の発送日 15.11.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 三須 大樹 4H 7883 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/032638

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 105294442 A	03.02.2016	(ファミリーなし)	
JP 2007-022921 A	01.02.2007	WO 2007/007697 A1	
WO 2020/248126 A1	17.12.2020	US 2022/0144744 A1 全文	
		KR 10-2022-0019803 A	
		EP 3912968 A1	
JP 2019-510012 A	11.04.2019	US 2019/0092714 A1 全文	
		WO 2017/157932 A1	
		EP 3429986 A1	
		CN 109071409 A	