

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5042958号
(P5042958)

(45) 発行日 平成24年10月3日 (2012. 10. 3)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012. 7. 20)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 309/22 (2006.01)

F I

C O 7 D 309/22 C S P

請求項の数 7 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2008-255947 (P2008-255947)	(73) 特許権者	304039548
(22) 出願日	平成20年10月1日 (2008. 10. 1)		コリア・インスティテュート・オブ・サイ
(65) 公開番号	特開2009-196974 (P2009-196974A)		エンス・アンド・テクノロジー
(43) 公開日	平成21年9月3日 (2009. 9. 3)		大韓民国, ソウル 136-791, ソン
審査請求日	平成20年10月1日 (2008. 10. 1)		ブックーク, ファランノ 14-ギル 5
(31) 優先権主張番号	10-2008-0015550	(74) 代理人	110000338
(32) 優先日	平成20年2月20日 (2008. 2. 20)		特許業務法人原謙三国際特許事務所
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(72) 発明者	チョ ヨン ソ
			大韓民国 130-772 ソウル トン
			デムンーク チェギードン ハンシン ア
			パートメント ナンバー112-1103

最終頁に続く

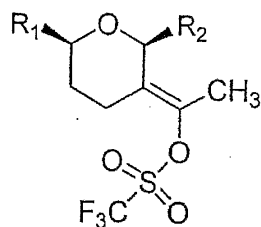
(54) 【発明の名称】 C 2 及び C 6 位置にシス置換基があるテトラヒドロピラン誘導体とその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C 2 及び C 6 位置にシス置換基が存在する下記化学式 1 a で表わされることを特徴とするテトラヒドロピラン誘導体：

【化 1】



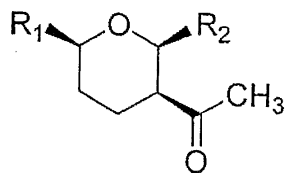
化学式 1 a

(式中、R₁ 及び R₂ は各々 C₁ ~ C₆ アルキル基、C₆ ~ C₁₅ アリール C₁ ~ C₆ アルキル基、または C₆ ~ C₁₅ アリール基を示し、該アリールは、ハロゲン、ニトロ及び C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択された置換体が 1 ないし 4 個置換または非置換である。)。

【請求項 2】

C 2、C 3 及び C 6 位置にシス置換基が存在する下記化学式 1 b で表わされることを特徴とするテトラヒドロピラン誘導体：

【化 2】



化学式 1 b

(式中、 R_1 及び R_2 は各々 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{15}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_6 \sim C_{15}$ アリール基を示し、該アリールは、ハロゲン、ニトロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択された置換体が 1 ないし 4 個置換または非置換である。)

10

【請求項 3】

前記テトラヒドロピラン誘導体が、

(1) (E)-1-(2S, 6S)-2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(2) (E)-1-(2, 6-ジフェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(3) (E)-1-(2-(ナフタリン-2-イル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

20

(4) (E)-1-(2-(4-クロロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(5) (E)-1-(2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(6) (E)-1-(2-メチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(7) (E)-1-(2S, 6R)-2, 6-ジメチル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(8) (E)-1-(2-エチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

30

(9) (E)-1-(2-イソプロピル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(10) (E)-1-(2-ペンチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(11) (E)-1-(2-フェニルエチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、及び

(12) 1-(2R, 3R, 6S)-2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エタノンからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のテトラヒドロピラン誘導体。

40

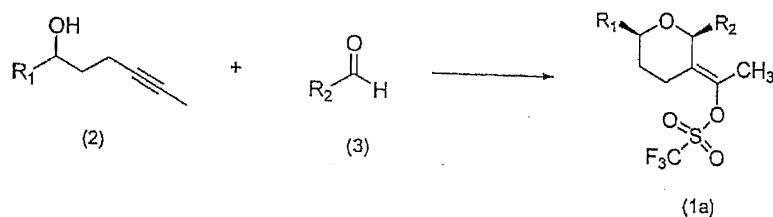
【請求項 4】

下記化学式 2 で表わされるホモプロパギルアルコール誘導体と下記化学式 3 で表わされるアルデヒド化合物をルイス酸存在下でプリンス反応させて、下記化学式 1 a で表わされるジヒドロピラン-3-イリデントリフラート化合物を製造する工程であって、

−78℃の条件で上記ルイス酸を加え、同じ温度で1時間攪拌した後、3時間かけて温度を常温まで上げ、常温でさらに1～2時間攪拌した後、NaHCO₃により反応を停止する工程を含み、

前記ルイス酸は、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (TMSOTf) を使用することを特徴とするテトラヒドロピラン誘導体の製造方法：

【化 3】

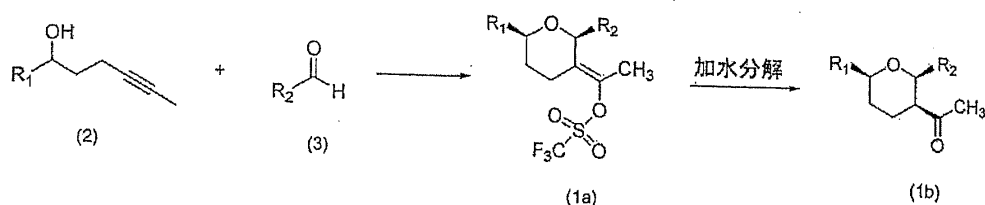


(式中、 R_1 及び R_2 は各々 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{15}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_6 \sim C_{15}$ アリール基を示し、該アリールは、ハロゲン、ニトロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択された置換体が1ないし4個置換または非置換である。)

【請求項 5】

下記化学式 1 a で表わされるジヒドロピラン-3-イリデントリフラート化合物を加水分解反応させて下記化学式 1 b で表わされるテトラヒドロピラン化合物を製造する工程をさらに含むことを特徴とする請求項 4 に記載のテトラヒドロピラン誘導体の製造方法：

【化 4】



(式中、 R_1 及び R_2 は請求項 4 で定義したのと同様である。)

【請求項 6】

前記トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (TMSOTf) を、前記化学式 2 で表わされるホモプロパギルアルコール誘導体に対して、2.5ないし3.5当量の範囲で使用することを特徴とする請求項 4 に記載のテトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 7】

前記反応溶媒は、ジクロロメタンを使用することを特徴とする請求項 4 に記載のテトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C2及びC6位置にシス置換基があるテトラヒドロピラン誘導体とその製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

治療活性が優秀な多くの自然物の中には、テトラヒドロピラン母核のC2及びC6位置にまたはC2、C3及びC6位置に同時にシス置換基を含む立体選択性構造を有しているものがある(非特許文献1、非特許文献2)。

【0003】

したがって、本発明が提供するテトラヒドロピラン誘導体は、文献に公開されたことがない新規な化合物であり、テトラヒドロピラン母核のC2及びC6位置にまたはC2、C3及びC6位置に同時にシス置換基が置換されているので、治療活性が優秀な立体選択性自然物の合成と新薬開発などにとても重要な中間体として非常に有用に使用することができる。

10

20

30

40

50

【非特許文献1】Org. Lett. 2007年, 第9巻, 1437-1440頁

【非特許文献2】JACS. 1981年, 第103巻, 2491-2494頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、C2及びC6位置にシス置換基がある新規なテトラヒドロピラン誘導体を提供することである。

本発明の他の目的は、前記テトラヒドロピラン誘導体を製造する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

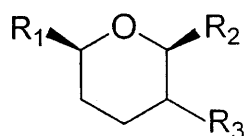
10

【0005】

前記目的を達成するために、本発明は、C2及びC6位置にシス置換基が存在する下記の化学式1で表わされるテトラヒドロピラン誘導体を提供する。

【0006】

【化1】



化学式1

20

【0007】

式中、R₁及びR₂は各々C₁～C₆アルキル基、C₆～C₁₅アリールC₁～C₆アルキル基、またはC₆～C₁₅アリール基を示し、該アリールは、ハロゲン、ニトロ及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択された置換体が1ないし4個置換または非置換され、R₃はメチリデンエチルトリフラート基またはアセトキシ基である。

【0008】

また、本発明はホモプロパギルアルコール誘導体とアルデヒド化合物をルイス酸存在下でプリンス反応させる工程を含む前記テトラヒドロピラン誘導体の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0009】

30

本発明による製造方法によって、一つの炭素の立体性でプリンス反応を通じて残り炭素の立体性を一度に決定するシス-2, 6-ジヒドロピラン-3-イリデントリフラート化合物と、シス-2, 3, 6-テトラヒドロピラン誘導体を合成することができる。また、本発明のプリンス環化反応は比較的簡潔で、立体選択性が非常に高く、反応条件が穏和でキラル(chiral)化合物合成にも応用が可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明を詳しく説明する。

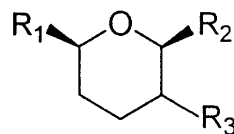
【0011】

本発明は、下記化学式1で表わされるテトラヒドロピラン誘導体を提供する。

40

【0012】

【化2】



化学式1

【0013】

式中、R₁及びR₂は各々C₁～C₆アルキル基、C₆～C₁₅アリールC₁～C₆アルキル基、またはC₆～C₁₅アリール基を示し、該アリールは、ハロゲン、ニトロ及び

50

C₁～C₆アルキルからなる群から選択された置換体が1ないし4個置換または非置換され、R₃はメチリデンエチルトリフラート基またはアセトキシ基である。

【0014】

本発明において、「アルキル基」は炭素原子が1ないし6個である直鎖状または分鎖状の炭素鎖をすべて含み、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどがある。

【0015】

本発明において、「アリール基」は最小限6個の原子を有した一つの環または最小限10個の原子を有した二つの環または隣接した炭素原子に二重結合で共鳴安定化した状態の芳香族の環をすべて含み、アリール基は具体的にフェニル基、ナフチル基などがある。

【0016】

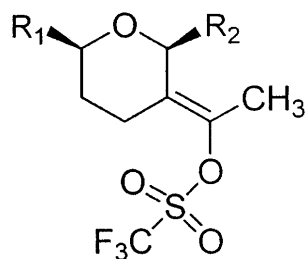
本発明において、「アリールアルキル基」は前記で定義されたアリール基がアルキル基に結合した基で、具体的にベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基などがある。前記で定義されたアリール基またはアリールアルキル基の芳香族環には、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、ニトロ基などの置換体を1ないし4個有することができる。

【0017】

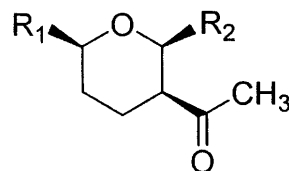
本発明によるテトラヒドロピラン誘導体をより具体化すると、下記化学式1aまたは1bで表わすことができる。

【0018】

【化3】



(1a)



(1b)

【0019】

前記化学式1aで表わされるテトラヒドロピラン誘導体は、C2及びC6位置に同時にシス置換基が存在して、前記化学式1bで表わされるテトラヒドロピラン誘導体は、前記化学式1aで表わされる化合物を加水分解反応させて製造したもので、C2、C3及びC6位置に同時にシス置換基が存在する。

【0020】

以上で説明した前記化学式1で表わされるテトラヒドロピラン誘導体に含まれる代表的化合物を、下記に示す。

(1) (E)-1-((2S, 6S)-2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(2) (E)-1-(2, 6-ジフェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(3) (E)-1-(2-(ナフタリン-2-イル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(4) (E)-1-(2-(4-クロロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(5) (E)-1-(2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナート、

(6) (E)-1-(2-メチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-

10

20

30

40

50

-イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、
 (7) (E) -1-((2S, 6R) -2, 6-ジメチル-ジヒドロ-2H-ピラン-3
 (4H) -イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、
 (8) (E) -1-((2-エチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4H)
 -イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、
 (9) (E) -1-((2-イソプロピル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4
 H) -イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、
 (10) (E) -1-((2-ペンチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4
 H) -イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、
 (11) (E) -1-((2-フェニルエチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-
 3 (4H) -イリデン) -エチルトリフルオロメタンスルホナート、及び
 (12) 1-((2R, 3R, 6S) -2-(4-ニトロフェニル) -6-フェニル-テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) エタノン。

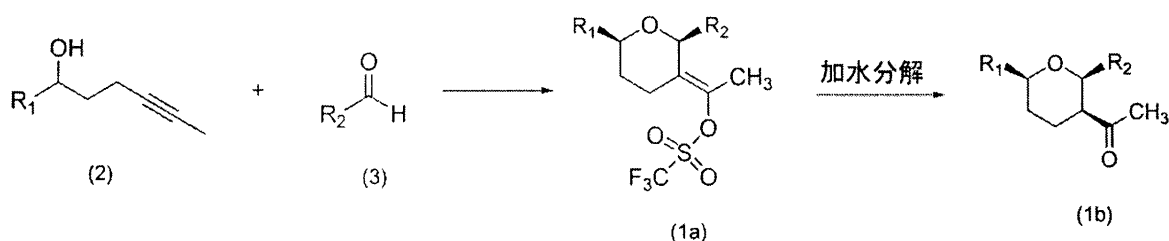
10

【0021】

また、本発明は下記スキーム1で表わされるように、ホモプロパギルアルコール誘導体
 2とアルデヒド化合物3をルイス酸存在下でプリンス反応させて化学式1aの化合物を製
 造する工程を含む、前記テトラヒドロピラン誘導体の製造方法を提供する。

【0022】

【化4】



20

スキーム1

【0023】

前記スキーム1で、 R_1 及び R_2 は化学式1で定義したのと同様であり、化学式1a及
 び1bの化合物は化学式1の化合物に含まれる。

30

【0024】

前記スキーム1に示された最初の反応は、前記化学式2で表わされるホモプロパギルア
 ルコール誘導体と前記化学式3で表わされるアルデヒド化合物をルイス酸存在下でプリ
 ンス反応させて、前記化学式1aで表わされるジヒドロピラン-3-イリデントリフラート
 化合物を製造する工程である。

【0025】

前記プリンス反応に使用するルイス酸 (Lewis acid) は、トリメチルシリル
 トリフルオロメタンスルホナート (TMSOTf) を使用することが好ましい。ルイス酸
 の使用量は、出発物質に使用する前記化学式2で表わされるホモプロパギルアル
 コール誘導体に対して1ないし4当量であり、2.5ないし3.5当量で使用するこ
 とが好ましい。

40

【0026】

反応溶媒には、通常の有機溶媒を使用することができ、ジクロロメタンを使用するこ
 とが好ましい。反応温度は、 -78°C ないし 30°C の範囲を維持することが好ましいが、常
 温でも反応は円滑に遂行する。反応時間は、3ないし5時間が好ましい。

【0027】

本発明による製造方法において、前記スキーム1に示した二番目の反応のように、前記
 化学式1aで表わされるジヒドロピラン-3-イリデントリフラート化合物を加水分解反
 応させて、前記化学式1bで表わされるテトラヒドロピラン化合物を製造する工程をさ
 らに含むことができる。

50

【0028】

前記加水分解反応は、酸条件またはアルカリ条件で通常の方法で遂行することができる。加水分解反応溶媒は、前記プリンス反応で使用した通常の有機溶媒を使用することが可能で、ジクロロメタンを使用することが好ましい。反応温度は、0℃ないし30℃の範囲を維持することが好ましいが、常温でも反応は円滑に遂行する。反応時間は、1ないし3時間が好ましい。

【0029】

以上で説明したように、本発明による製造方法によって、一つの炭素の立体性でプリンス反応を通じて残り炭素の立体性を一度に決定するシス-2, 6-ジヒドロピラン-3-イリデントリフラート化合物とシス-2, 3, 6-テトラヒドロピラン誘導体を合成する
10
ことができる。また、本発明のプリンス環化反応は比較的簡潔で、立体選択性が非常に高く、反応条件が穏和でキラル(chiral)化合物合成にも応用が可能である。したがって、本発明によるテトラヒドロピラン誘導体は、化合自然物や新薬の中間体として医薬及び精密化学分野で有用に使用することができる。

【0030】

以下、実施例及び実験例を通じて本発明を詳細に説明する。但し、下記の実施例及び実験例は本発明を例示するだけのものであって、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

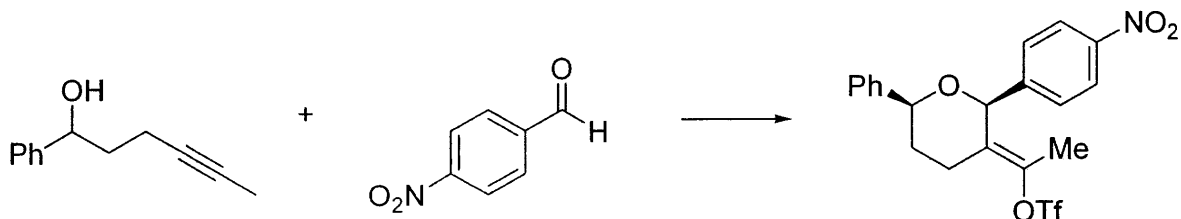
【実施例】

【0031】

実施例1：(E)-1-((2S, 6S)-2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成
20

【0032】

【化5】



【0033】

ジクロロメタン(3.0ml)に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール(0.28mmol)と 4-ニトロベンズアルデヒド(0.34mmol)を溶解した後、温度を-78℃に下げてトリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)(0.86mmol)を加えた。反応溶液は、同じ温度で1時間攪拌した後、約3時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で1~2時間さらに攪拌した。反応溶液にNaHCO₃の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄してMgSO₄で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、82%の収率で純粋な目的化合物を得た
40

【0034】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 2H, J = 4.3 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 4.3 Hz), 7.30-7.39 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 4.69 (dd, 1H, J = 10.6, 5.2 Hz), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.81, 146.33, 141.87, 141.76, 130.51, 128.56, 127.86, 125.72, 123.97, 123.12, 119.93, 116.76, 113.58, 77.37, 76.15, 31.50, 21.82, 17.30
実施例2：(E)-1-((2, 6-ジフェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0035】

10

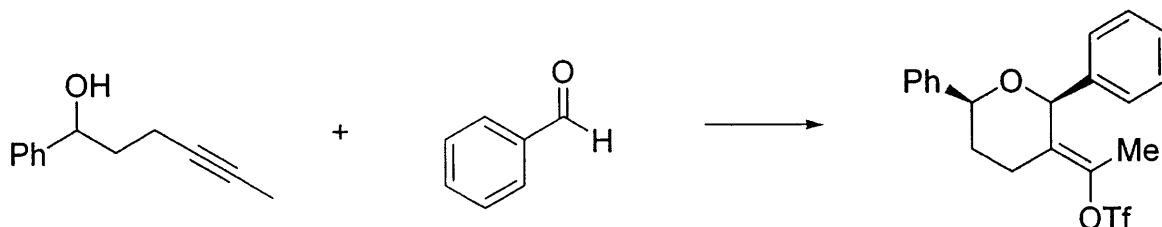
20

30

40

50

【化 6】



【0036】

ジクロロメタン (3.0 ml) に、1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) とベンズアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で1時間攪拌した後、約3時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で1~2時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、79%の収率で純粋な目的化合物を得た。

10

【0037】

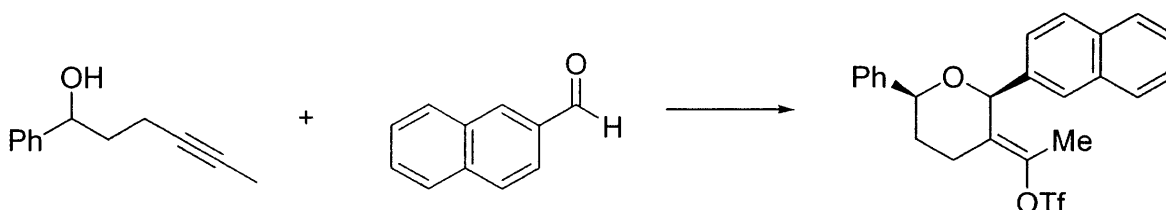
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.51 (m, 10H), 5.50 (s, 1H), 4.68 (dd, 1H, $J = 10.4, 5.2$ Hz), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.48, 141.43, 131.03, 128.76, 128.44, 128.37, 127.70, 127.53, 127.13, 125.76, 120.00, 116.82, 113.58, 78.53, 76.15, 31.84, 30.35, 22.30, 17.19

20

実施例3: (E)-1-(2-(ナフタリン-2-イル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0038】

【化 7】



30

【0039】

ジクロロメタン (3.0 ml) に1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と 2-ナフタレンアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で1時間攪拌した後、約3時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で1~2時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、81%の収率で純粋な目的化合物を得た。

40

【0040】

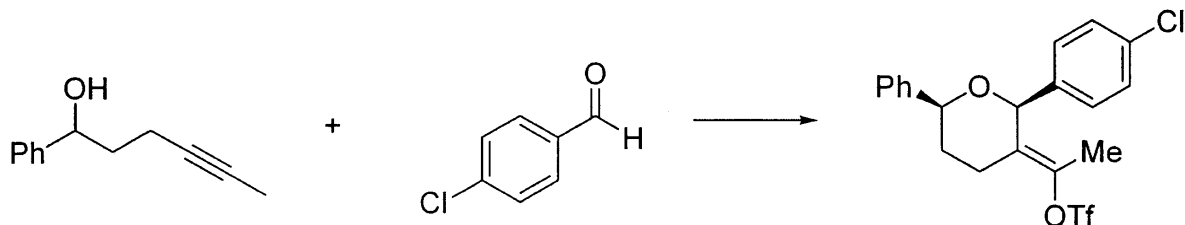
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.90 (m, 4H), 7.71-7.73 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.72 (dd, 1H, $J = 10.4, 5.4$ Hz), 2.91-2.94 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.47, 141.56, 136.51, 133.23, 130.89, 128.65, 128.45, 128.28, 127.67, 127.55, 126.36, 126.32, 126.06, 125.77, 125.16, 123.17, 119.99, 116.82, 113.64, 78.63, 76.26, 31.73, 22.36, 17.27

実施例4: (E)-(2-(4-クロロフェニル)-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0041】

50

【化 8】



【0042】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と 4-クロロベンズアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78℃ に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO₃ の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、78% の収率で純粋な目的化合物を得た。

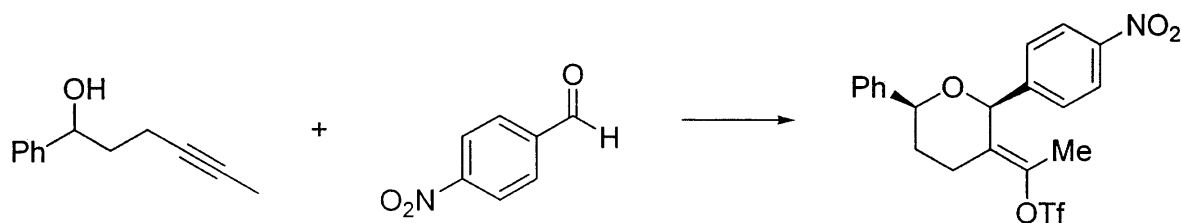
【0043】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.41 (m, 10H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (dd, 1H, J = 10.5, 5.4 Hz), 2.83-2.86 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 1.89 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.19, 141.44, 137.12, 134.20, 130.69, 128.93, 128.46, 127.62, 125.70, 124.70, 120.46, 116.23, 111.99, 77.73, 76.11, 31.60, 22.06, 17.21

実施例 5: (E)-(2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニルジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0044】

【化 9】



【0045】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と 2-ニトロベンズアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78℃ に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO₃ の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、78% の収率で純粋な目的化合物を得た。

【0046】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.35 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.70 (dd, 1H, J = 10.6, 4.7 Hz), 2.78-2.81 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.34, 141.83, 141.61, 133.30, 129.59, 129.46, 128.81, 128.43, 127.63, 125.53, 124.70, 123.13, 119.95, 116.78, 113.60, 78.00, 75.10, 32.23, 24.72, 17.20

実施例 6: (E)-1-(2-メチル-6-フェニルジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

10

20

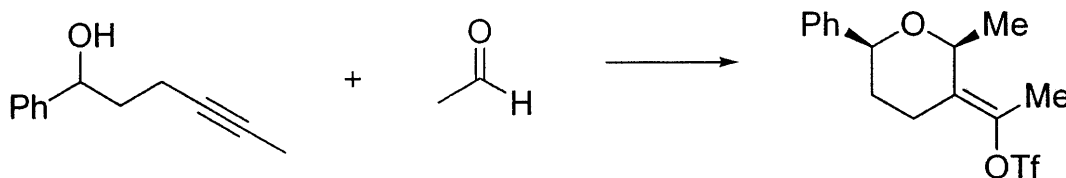
30

40

50

【0047】

【化10】



【0048】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と エタナル (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で1時間攪拌した後、約3時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で1~2時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、76%の収率で純粋な目的化合物を得た。

10

【0049】

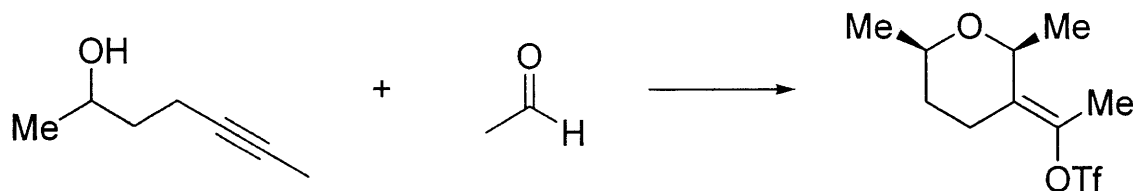
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.37 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 1H), 4.59 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.38 (dd, 1H, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 5H), 1.40-1.41 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz)

20

実施例7：(E)-1-(2S, 6R)-2, 6-ジメチル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0050】

【化11】



30

【0051】

ジクロロメタン (3.0 ml) に ヘプト-5-エン-2-オール (0.28 mmol) と アセトアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で1時間攪拌した後、約3時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で1~2時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、72%の収率で純粋な目的化合物を得た。

【0052】

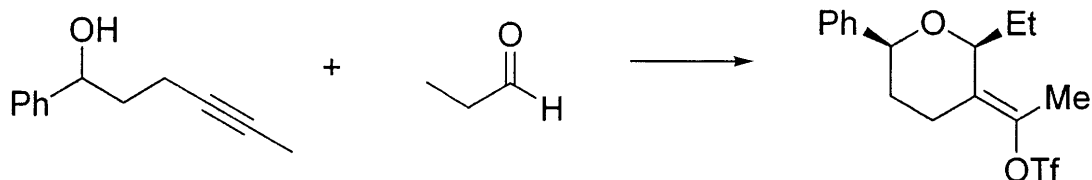
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.54 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.70 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 5H), 1.40-1.41 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)

40

実施例8：(E)-1-(2-エチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0053】

【化 1 2】



【0054】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と プロピオンアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78 °C に下げて トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO₃ の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、77% の収率で純粋な目的化合物を得た。

10

【0055】

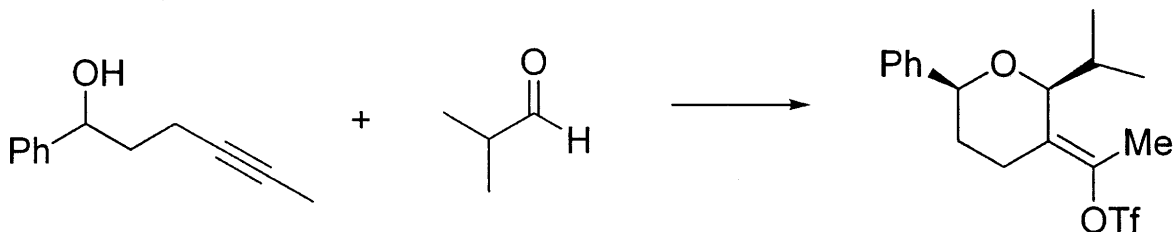
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 4.37-4.48 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 5H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.04-1.08 (t, 3H)

実施例 9: (E)-1-(2-イソプロピル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3-ylidene)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

20

【0056】

【化 1 3】



30

【0057】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) と イソブチルアルデヒド (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78 °C に下げて トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO₃ の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO₄ で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、75% の収率で純粋な目的化合物を得た。

【0058】

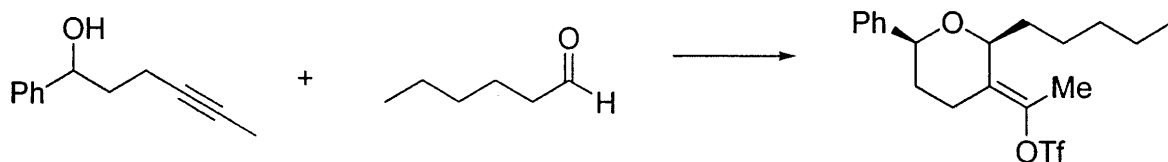
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.37 (m, 5H), 4.40 (dd, 1H, J = 10.6, 5.6 Hz), 4.24 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 6H), 1.14 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 10.6 Hz)

40

実施例 10: (E)-1-(2-ペンチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3-ylidene)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

【0059】

【化 1 4】



【0060】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) とヘキサナール (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、76% の収率で純粋な目的化合物を得た。

10

【0061】

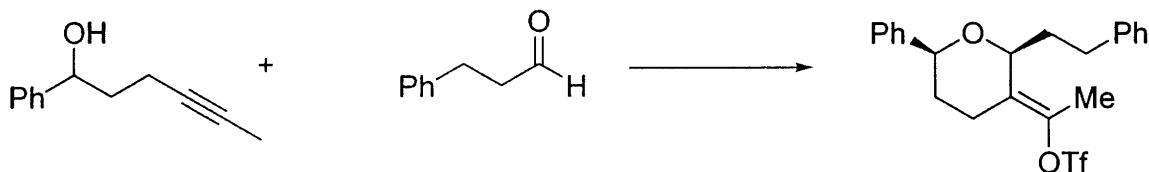
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 4.38 (m, 1H, $J = 10.5, 6.0$ Hz), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 5H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 4H), 1.34-1.37 (m, 4H), 0.90-0.93 (t, 3H)

実施例 11: (E)-1-(2-フェニルエチル-6-フェニル-ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)-エチルトリフルオロメタンスルホナートの合成

20

【0062】

【化 1 5】



【0063】

ジクロロメタン (3.0 ml) に 1-フェニルヘクス-4-エン-1-オール (0.28 mmol) とフェニルプロパナール (0.34 mmol) を溶解した後、温度を -78°C に下げてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) (0.86 mmol) を加えた。反応溶液は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、約 3 時間ゆっくり温度を常温まで上げて、常温で 1~2 時間さらに攪拌した。反応溶液に NaHCO_3 の水溶液を入れた後、ジエチルエーテルで薄めた後、有機層を水と塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥させ、ろ過濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、69% の収率で純粋な目的化合物を得た。

30

【0064】

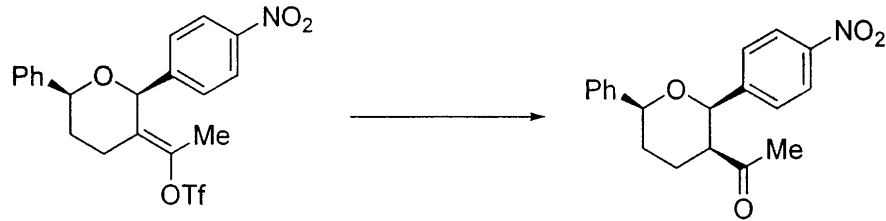
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.39 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 3H), 4.38-4.44 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.0-2.17 (m, 3H), 1.93-1.94 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 1H)

40

実施例 12: 1-((2R, 3R, 6S)-2-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エタノールの合成

【0065】

【化 1 6】



【0066】

(E) - (2 - (4 - ニトロフェニル) - 6 - フェニル - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 (4 H) - イリデン) エチルトリフルオロメタンスルホナート (0.3 mmol) を 1, 4 - ジオキサンとメタノールを 2 : 1 で混合した溶液に溶解した後、常温で NaOH 水溶液 (1%, 4 ml) で処理した後、3 時間よく撹拌した。反応がすべて終わった後、塩水を入れてエチルアセテートで薄めた後、有機層を水で洗った。有機層は、Na₂SO₄ で乾燥させた後、ろ過して濃縮して管クロマトグラフィーを使用し、純粋な目的化合物を 75% の収率で得た。

10

【0067】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.27-7.43 (m, 7H), 4.84 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H)

20

【産業上の利用可能性】

【0068】

本発明による前記化学式 1 で表わされるテトラヒドロピラン化合物は、テトラヒドロピラン母核内にシス置換基が 2 個以上含まれた立体選択性を有しているので、医薬的治療効果を有する立体選択性自然物を合成するための中間体として有用に使用することができ、その製造方法も簡単で容易に製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 キム ユ スン

大韓民国 135-786 ソウル カンナムーク アックジョンドン 433 ヒュンダイ
アパートメント ナンバー109-406

(72)発明者 リー ジ ギュン

大韓民国 139-220 ソウル ノウォンーク チュンゲードン 34 ヒュンダイ アパー
トメント ナンバー104-902

(72)発明者 チュ ヒュナ

大韓民国 137-949 ソウル ソチョーク チャムウォンドン ハンシン シンバンボ
4-チャ アpartment ナンバー204-605

(72)発明者 ペ エ ニム

大韓民国 138-737 ソウル ソンパーク オグムードン 19 デイリム アパートメン
ト ナンバー7-108

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 Organic Letters, 2006年, Vol.8, No.16, pp.3617-3619

Tetrahedron Letters, 2005年, Vol.46, pp.6861-6863

Organic Letters, 2007年, Vol.9, No.8, pp.1437-1440

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D309/00-315/00

CAPLUS/REGISTRY (STN)