

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3883209号  
(P3883209)

(45) 発行日 平成19年2月21日(2007.2.21)

(24) 登録日 平成18年11月24日(2006.11.24)

(51) Int. Cl. F I  
**C07C 46/02 (2006.01)** C O 7 C 46/02  
**C07C 50/34 (2006.01)** C O 7 C 50/34  
**C07C 69/017 (2006.01)** C O 7 C 69/017 Z

請求項の数 8 (全 8 頁)

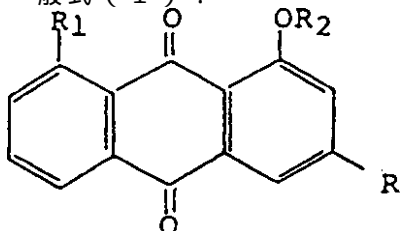
(21) 出願番号	特願平9-517120	(73) 特許権者	ジ レ
(86) (22) 出願日	平成8年10月31日(1996.10.31)		フランス国 エフ-29000 カンペール、リュ・レントゲン 11
(65) 公表番号	特表平11-502865	(74) 代理人	弁理士 萩野 平
(43) 公表日	平成11年3月9日(1999.3.9)		弁理士 添田 全一
(86) 国際出願番号	PCT/FR1996/001714	(74) 代理人	弁理士 本多 弘徳
(87) 国際公開番号	W01997/016404		弁理士 濱田 百合子
(87) 国際公開日	平成9年5月9日(1997.5.9)	(72) 発明者	エスタノヴ, シリ
審査請求日	平成15年10月6日(2003.10.6)		フランス国 エフ-92100 ポローニユ, アブニ・アンドレーモリゼ 103
(31) 優先権主張番号	95/12950		最終頁に続く
(32) 優先日	平成7年11月2日(1995.11.2)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

(54) 【発明の名称】 置換アントラキノン類の製造方法及びレイン類の製造への適用

(57) 【特許請求の範囲】

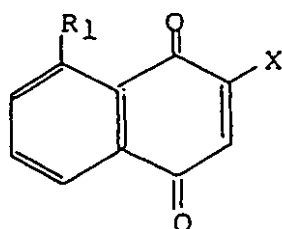
【請求項1】

一般式 ( I ) :



( I )

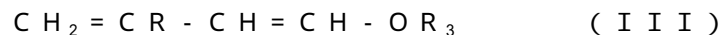
〔式中、Rは水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基、クロロメチル基、-COCl基、-COOR'基若しくは-CH<sub>2</sub>OR'基(式中、R'は〔脱落〕水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す)を表し、R<sub>1</sub>は水素原子、ヒドロキシル基、炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルコキシ基又は炭素数1～5のアシルオキシ基を表し、R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す〕により表される置換アントラキノン類の製造方法であって、  
 一般式 ( II ) :



( I I )

(式中、 $R_1$ は水素原子、ヒドロキシル基、炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルコキシ基又は炭素数1～5のアシルオキシ基を表し、 $X$ は水素原子又はハロゲン原子を表す)で表される1,4-ナフトキノン類と、

一般式( I I I ) :



(式中、 $R$ は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基、クロロメチル基、 $-COCl$ 基、 $-COOR'$ 基若しくは $-CH_2OR'$ 基(式中、 $R'$ は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す)を表し、 $R_3$ は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基又はアルキルの部分が直鎖状若しくは分岐であって且つ炭素数が1～5であるアシル基を表す)で表される非環式ジエンと、

の間でディールス-アルダー反応を実施した後、  
ケン化、芳香族化及び酸化反応をおこなって、  
一般式( I )で表される置換アントラキノン得る、  
ことを特徴とする方法。

【請求項2】

前記反応を、無水酢酸の存在下で実施することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記反応を、ルイス酸の存在下で実施することを特徴とする、請求項1及び2のいずれか1項に記載の方法。

【請求項4】

前記ルイス酸が、塩化亜鉛及び塩化第二鉄から選択されることを特徴とする、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

$R_1$ はヒドロキシル基又はアセトキシ基を表し、 $X$ は水素原子又は塩素原子を表す、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

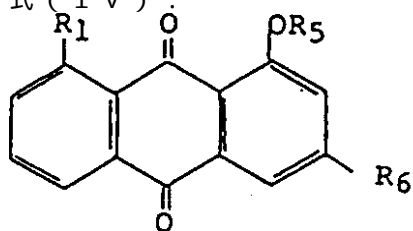
$R$ は水素原子又はメチル基を表し、 $R_3$ はアセチル基を表すことを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

式( I I I )で表されるジエンは、1-アセトキシ-1,3-ブタジエン又は1-アセトキシ-3-メチル-1,3-ブタジエンから選択されることを特徴とする、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の方法により得られた置換アントラキノン類の、一般式( I V ) :



( I V )

(式中、 $R_5$ はアセチル基を表し、 $R_6$ は $-CO_2R'$ 基(式中、 $R'$ は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す)を表す)で表されるレイン類の製造における使用であって、置換アントラキノン類のアセチル化後に必要に応じて酸化を実施す

10

20

30

40

50

ることを特徴とする使用。

【発明の詳細な説明】

本発明は、1,4-ナフトキノロン類から置換アントラキノロン類を製造する新規な方法、及び得られた生成物の治療学的に有用な性質を有するレイン類の合成中間体としての適用に関する。

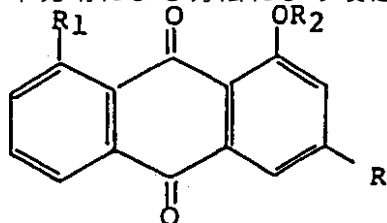
ジグロン等のナフトキノロン類に6-メトキシ-4-メチルピロンを添加してディールス-アルダー反応によりクリソファノール等のアントラキノロン類を製造することは、M. E. Jung等、J. C. S. Chem. Comm., 95 (1978) によって記載されている。しかしながら、この方法は、多数の段階、即ち、付加後に酸化銀で酸化して環を芳香族化し、そして脱メチル化することが必要である。さらに、反応には、ジアゾメタン

10

を使用するが、これには周知の欠点を伴う。また、シクロ-ディールス-アルダー反応によるアントラキノロン類への合成経路は、M. Petržilka及びJ. I. Grayson [Synthesis, 753 (1981)] によっても記載されている。これらの著者によれば、ジエンとキノロンとの位置特異的付加反応を、化合物 $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ からなるルイス酸を触媒として使用することにより達成できる。

本発明の方法により、1,4-ナフトキノロン類から置換アントラキノロン類をたった2段階でしかも十分な収率で製造できる。

本発明による方法により製造できるアントラキノロン類は、一般式(I)：



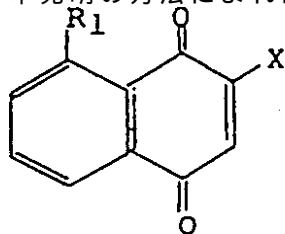
(I)

20

〔式中、Rは水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基、クロロメチル基、 $-\text{COCl}$ 基、 $-\text{COOR}'$ 基若しくは $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 基(式中、R'は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す)を表し、R<sub>1</sub>は水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルコキシ基又は炭素数1～5のアシルオキシ基を表し、R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す〕により表すことができる。

30

本発明の方法によれば、ディールス-アルダー反応を、一般式(II)：

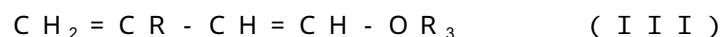


(II)

〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルコキシ基又は炭素数1～5のアシルオキシ基を表し、Xは水素原子又はハロゲン原子を表す〕で表される1,4-ナフトキノロン類と、

40

式(III)：



〔式中、Rは水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基、クロロメチル基、 $-\text{COCl}$ 基、 $-\text{COOR}'$ 基若しくは $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 基(式中、R'は水素原子又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す)を表し、R<sub>3</sub>は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐アルキル基又はアルキルの部分が直鎖状若しくは分岐であって且つ炭素数が1～5であるアシル基を表す〕で表される非環式ジエンと、

の間で実施し、

ケン化、芳香族化及び酸化反応を続いておこなう。

50

出発物質であるナフトキノンを表す上記式 ( I I ) において、 $R_1$  は好ましくはヒドロキシル又はアセトキシ基を表し、 $X$  は水素原子又は塩素原子である。非環式ジエンを表す一般式 ( I I I ) において、 $R$  が水素原子又はメチル基を表し、 $R_3$  がメチル、アセチル又は  $t$ -ブチルカルボニル基を表すことが好ましい。

上記に記載の反応に使用される式 ( I I I ) で表される非環式ジエンは、エステル等のブタジエン誘導体、例えば、1-アセトキシ-1,3-ブタジエン又は1-アセトキシ-3-メチル-1,3-ブタジエンであることができる。

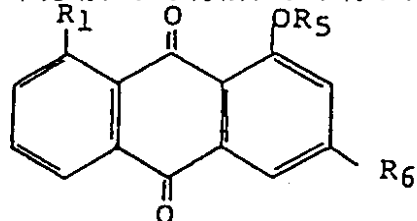
一般式 ( I I ) で表されるナフトキノンのうち、式 ( I I ) ( 式中、 $R_1$  がヒドロキシル基を表す ) で表されるジユグロン、又は同式 ( 式中、 $X$  が塩素原子である ) で表される3-クロロジユグロンを使用することが好ましい。ジユグロンは、例えば、特許SU-1,817,767に記載のようにして1,5-ジヒドロキシナフタリンを適当な触媒の存在下又は酸化クロムにより酸化することによるか、G. Jesaitis等、J. Chem. Ed., 49, 436 ( 1972 ) の方法によるか、T. Wakamatsu等、Synthetic Communications, 14, 1167 ( 1984 ) の方法によりサルコミン等のコバルト系触媒の存在下で大気酸素による酸化により、製造できる。一般式 ( I I ) で表される1,4-ナフトキノンの一般式 ( I I I ) で表される非環式ジエンとの間のシクロ-ディールス-アルダー付加反応は、好ましくは炭化水素溶媒及びトルエン、キシレン、ベンゼン又はメタノール等のアルコール類から選択できる溶媒中で、無水酢酸の存在下で実施するのが好ましい。無水酢酸は、過剰に使用するのが好ましい。本発明の有利な実施態様によれば、反応は、触媒量のヒドロキノンの存在下で実施される

。本発明に含まれる別の態様によれば、反応を、塩化亜鉛及び塩化第二鉄から好ましく選択できるルイス酸の存在下で実施する。

付加反応は、室温で実施するか、20~60 の温度で穏やかに加熱することにより実施できる。また、反応は、溶媒の還流温度、例えば、使用溶媒に応じて約60~130 の温度で加熱することにより実施できる。

本発明による方法は、上記アントラキノン、即ち、芳香環を有する化合物を、従来の反応スキームとは異なり、2段階の簡単な方法で、中間体化合物を単離することなく及び酸化銀等の化合物を使用することなく芳香族化して得ることができる点で特に有利である。付加環化反応により、式 ( I ) で表されるアントラキノン類に相当するテトラヒドロアントラキノン類が2種の異性体の混合物 ( $R$  基がそれぞれ2位又は3位にあり、 $OR_3$  基が4位又は1位にあり、割合が操作条件に依存して異なる) の形態で得られる。これらのテトラヒドロアントラキノン類は、ケン化、酸化及び芳香族化、例えば、 $N$ -プロモスクシンイミド又は二酸化マンガン等の酸化剤による処理によって、式 ( I ) で表されるアントラキノン類に容易に転化できる。有利な実施態様によれば、ケン化-酸化-芳香族化反応は、異性テトラヒドロアントラキノンの混合物について直接実施して、処理を容易にし且つ総合収率を向上できる。

本発明による方法により得られる置換アントラキノンは、一般式 ( I V ) :



( I V )

[ 式中、 $R_5$  はアセチル基を表し、 $R_6$  は  $-CO_2R'$  基 ( 式中、 $R'$  は水素原子又は炭素数1~5の直鎖状若しくは分岐アルキル基を表す ) を表す ] で表されるレイン類の製造に使用でき、この一般式 ( I V ) で表されるレイン類は、一般式 ( I ) で表される置換アントラキノン類をアセチル化し、必要に応じてその後酸化及び精製を実施することにより得られる。

これらのレイン類は、ヒト及び家畜の治療において、薬剤の有効成分として、特に関節炎

及び骨関節炎の治療における非ステロイド抗炎症薬として有用である。

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1

ジグロン 0.5 g と、1 - アセトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 0.93 g と、無水酢酸 0.9 ml とをトルエン 10 ml に添加した混合物を、100 ml 丸底フラスコ中で還流 (約 110 ) させ、触媒量のヒドロキノンの存在下で 48 時間還流状態を維持する。

反応の進行を、薄層クロマトグラフィーにより監視する。この反応は、ジグロンがもはや検出されなくなったときに完了する。

減圧下でトルエンを留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附する (溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル (80/20) 混合物により実施)。

このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 65% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 35% とからなる混合物 180 mg が得られる。

これら 2 種の異性体を、塩基性媒体 (希薄炭酸ナトリウム) 中で迅速にケン化し、二酸化マグネシウム (IV) 150 mg を用いて酸化及び芳香族化する。2 種の異性体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離する。このようにして得られたクリソファノール (収率 9%) を、NMR スペクトルにより同定する。

#### 実施例 2

トルエン中の無水酢酸の量を 5.4 ml とすることと、還流下で 24 時間加熱すること以外は、実施例 1 の製造方法を実施する。

反応は、約 24 時間後に完了する。トルエンを、減圧下で留去する。

このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 65% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 35% とからなる混合物 200 mg が得られる。

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 10%)。

#### 実施例 3

トルエンの代わりにキシレンを使用した以外は、実施例 2 の製造方法を実施する。

反応は、同様に生じ、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 65% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 35% とからなる混合物 200 mg が得られる。

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 10%)。

#### 実施例 4

ジグロン 0.5 g と、1 - アセトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 0.93 g と、塩化亜鉛 195 mg とをトルエン 10 ml に添加した混合物を、100 ml 丸底フラスコ中で還流させる。この混合物を、触媒量のヒドロキノンの存在下で約 90 分間還流状態を維持する。

90 分後に、薄層クロマトグラフィーによりジグロンがもはや検出されなくなる。

減圧下でトルエンを留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附する (溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル (80/20) 混合物により実施)。

このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 70% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 30% とからなる混合物 210 mg が得られる。

10

20

30

40

50

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 11%)。

#### 実施例 5

ジユグロン 0.5 g と 1 - アセトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 0.93 g とを、100 ml 丸底フラスコに入れたトルエン 10 ml に混合する。この混合物を、触媒量のヒドロキノンの存在下で、室温で攪拌しながら約 14 時間維持する。

14 時間後に、薄層クロマトグラフィーによりジユグロンがもはや検出されなくなる。減圧下でトルエンを留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附する (溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル (80/20) 混合物により実施)。このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 80% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 20% とからなる混合物 670 mg が得られる。

10

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 42%)。

#### 実施例 6

塩化亜鉛の使用量が 78 mg であり、反応を、触媒量のヒドロキノンの存在下で、室温で攪拌しながらおこなう以外は、実施例 4 の製造方法を実施する。

薄層クロマトグラフィーにより監視すると、ジユグロンが 14 時間後に反応し終わったことが分かる。

20

減圧下でトルエンを留去した後所望の生成物を集め、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに附する (溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル (80/20) 混合物により実施)。

このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 70% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 30% とからなる混合物 700 mg が得られる。

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 38%)。

#### 実施例 7

30

塩化亜鉛の代わりに塩化第二鉄 93 mg をトルエン 10 ml に添加して室温で攪拌しながら行う以外は、実施例 6 の製造方法を実施する。

出発物質のジユグロンは、14 時間後には薄層クロマトグラフィーによってはもはや検出されない。

減圧下でトルエンを留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附する (溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル (80/20) 混合物により実施)。

このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 55% と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 1a, 4, 4a - テトラヒドロアントラキノン 45% とからなる混合物 710 mg が得られる。

40

実施例 1 に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得られる (収率 30%)。

#### 実施例 8

3 - クロロジユグロン 0.6 g と 1 - アセトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 0.93 g との混合物をトルエン 10 ml 中で反応させること以外は、実施例 5 の製造方法を実施する。

14 時間後に、薄層クロマトグラフィーによりジユグロンがもはや検出されなくなり、反応が完了したことが分かる。

減圧下でトルエンを留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

50

附する（溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル（80/20）混合物により実施）。  
このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 1 a, 4, 4 a -  
テトラヒドロアントラキノン90%と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル -  
1, 1 a, 4, 4 a - テトラヒドロアントラキノン10%とからなる混合物660mgが  
得られる。

実施例1に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、クリソファノールが得ら  
れる（収率46%）。

#### 実施例9

ジユグロン0.5gと1 - アセトキシ - 1, 3 - ブタジエン0.83gとの混合物をトル  
エン10ml中で反応させること以外は、実施例5の製造方法を実施する。

10

12時間後に、薄層クロマトグラフィーによりジユグロンがもはや検出されなくなる。  
減圧下でトルエンを留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
附する（溶出はシクロヘキサン/エチルエーテル（80/20）混合物により実施）。  
このようにして、1 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 1, 1 a, 4, 4 a - テトラヒドロ  
アントラキノン80%と、4 - アセトキシ - 8 - ヒドロキシ - 1, 1 a, 4, 4 a - テト  
ラヒドロアントラキノン20%とからなる混合物660mgが得られる。

実施例1に記載の方法によりケン化、酸化及び芳香族化した後、1, 8 - ジヒドロキシア  
ントラキノンが得られる（収率41%）。

---

フロントページの続き

(72)発明者 ブリュヴォス, フランソワ  
フランス国 エフ - 2 9 0 0 0 カンペール, シェミン・デュ・キンキ 17

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特開昭51 - 43752 (JP, A)  
英国特許出願公開第1313982 (GB, A)  
特開昭60 - 185744 (JP, A)  
特開昭55 - 383 (JP, A)  
特開昭59 - 59641 (JP, A)  
特開昭62 - 185038 (JP, A)  
特開昭58 - 79943 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07C 46/00 - 46/10  
C07C 50/00 - 50/38  
CA(STN)  
CASREACT(STN)  
REGISTRY(STN)