

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5254974号
(P5254974)

(45) 発行日 平成25年8月7日(2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年4月26日(2013.4.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 41/09	(2006.01)	C07C 41/09	C S P
C07C 43/205	(2006.01)	C07C 43/205	A
C07C 69/716	(2006.01)	C07C 69/716	Z
C07C 49/84	(2006.01)	C07C 49/84	C
C07C 43/23	(2006.01)	C07C 43/23	C

請求項の数 31 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-521253 (P2009-521253)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月25日 (2007.7.25)
 (65) 公表番号 特表2009-544663 (P2009-544663A)
 (43) 公表日 平成21年12月17日 (2009.12.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2007/057650
 (87) 國際公開番号 WO2008/012321
 (87) 國際公開日 平成20年1月31日 (2008.1.31)
 審査請求日 平成22年7月23日 (2010.7.23)
 (31) 優先権主張番号 06/53178
 (32) 優先日 平成18年7月28日 (2006.7.28)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 508346594
 クラリアント スペシャルティー ファイ
ン ケミカルズ (フランス)
 フランス国, エフ-92800 ピュトー
, アブニュ デュ ジェネラル ドゥ ゴ
ール, 70
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100128495
 弁理士 出野 知

最終頁に続く

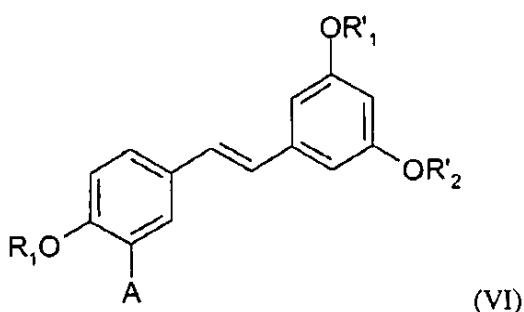
(54) 【発明の名称】レスペラトロールおよびピセアタンノールを得ることを可能にする(E)ースチルベン誘導体を合成するための新規な方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V I)

【化 1】



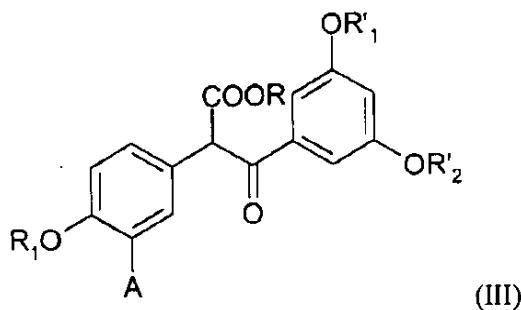
10

(式中、

A は、水素またはOR₂基を表し、そしてR₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン

20

基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(III)
【化2】

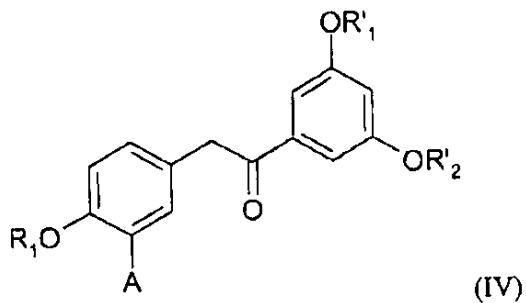


10

{式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りであり、Rは1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基であってこれから脱カルボキシル化によって式(IV)、

20

【化3】



30

(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである。)

の化合物が得られる。}

の化合物を合成中間体として反応させ、次いで、

-式(IV)の化合物をアルコール中で還元し、次いで形成されたアルコールを脱水するか、

-または、アリールスルホニルヒドラジドと反応させ、次いでこれにより形成されるアリールスルホニルヒドラゾンを塩基と反応させることによって、

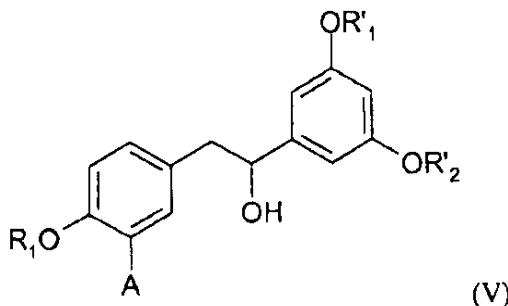
前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

【請求項2】

前記式(IV)の化合物を還元して式(V)

40

【化4】



(式中、

Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、

R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

のアルコールを形成し、前記の反応が式(IV)の化合物の還元からなり、続いて式(V)の1,2-ジアリールエタノール誘導体を脱水して請求項1に記載の式(VI)の化合物を形成することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記還元反応を、金属水素化物の存在下で行なうことを特徴とする、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記還元反応を、水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行なうことを特徴とする、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記還元反応を、式(IV)のケトンであって、式中、Aが、水素またはさもなければOR₂基を表し、R₁、R₂、R'₁およびR'₂が、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、更にR₁およびR₂がn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよいケトンの水素化によって行なうことを特徴とする、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

式(V)の化合物の脱水を、触媒量の強酸の存在下で行なうことを特徴とする、請求項2~5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

請求項1に記載の式(IV)の化合物を、アリールスルホニルヒドラジド化合物と反応させて、式(VII)

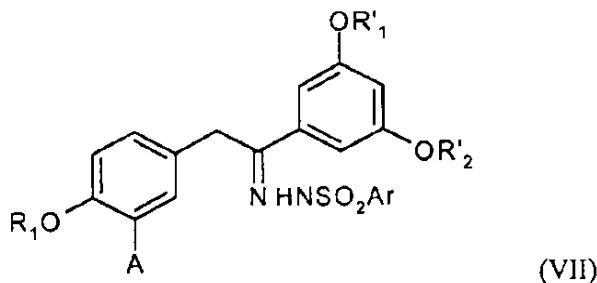
10

20

30

40

【化 5】



(式中、

A *r* は、フェニル基または *o* -、*m* - もしくは *p* - トリル基を表し、

A は、水素またはさもなければ OR_2 基を表し、

R_1 、 R_2 、 R' ₁および R' ₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更に R_1 および R_2 は $n = 1$ から3の- $(C_2H_5)_n-$ 構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の中間体アリールスルホニルヒドラゾン化合物を生成し、続いて前記式(Ⅷ)の化合物を強塩基と反応させることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 (VII) の化合物を得るために、前記式 (VII) の化合物をアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ塩基、または炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムの存在下で処理することを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式（VII）の化合物と強塩基との反応を、沸点が少なくとも 90° である溶媒の存在下で行なうこととする、請求項 7 または 8 に記載の方法。

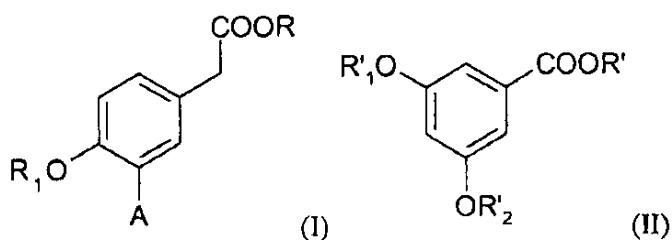
【請求項 10】

式(VIII)の化合物と強塩基との反応を、非水酸化溶媒の存在下で行なうことを特徴とする、請求項7～9のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記式(ⅠⅡⅢ)の化合物が、式(Ⅰ)のエーテル／エステル誘導体と式(ⅠⅡ)のエーテル／エステル誘導体

【化 6】



(式中、

A は、水素またはさもなければ OR_2 基を表し、

R_1 、 R_2 、 R'_1 および R'_2 は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン

基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよく、

RおよびR'は、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基を表す。)

の間の、強塩基存在下での縮合によって得られることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

ヒドロキシ芳香族酸、ヒドロキシ芳香族エステルまたはエーテル化ヒドロキシ芳香族酸から式(I)および(II)のエーテル/エステルを得ることを特徴とする、請求項11に記載の方法。 10

【請求項13】

前記ヒドロキシ芳香族酸が、4-ヒドロキシフェニル酢酸、レソルシル酸または3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸から選択されることを特徴とする、請求項12に記載の方法。 15

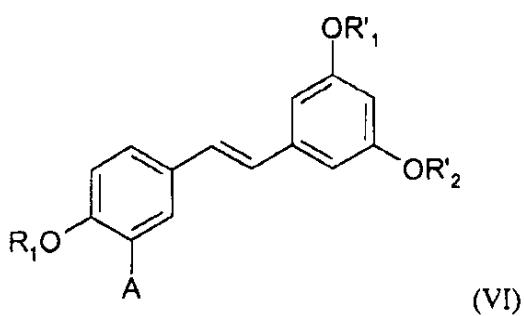
【請求項14】

式(VI)の(E)-スチルベン誘導体が、(E)-トリメチルレスベラトロール、(E)-トリベンジルレスベラトロールまたは(E)-テトラメチルピセアタンノールから選択されることを特徴とする、請求項1~13のいずれかに記載の方法。 20

【請求項15】

式(VI)

【化7】



(式中:

- Aが水素を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂が各々ベンジル基を表すか、
- または、Aが-OCH₃基を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂が各々メチル基を表すかのいずれかである。)

の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(IV) 40

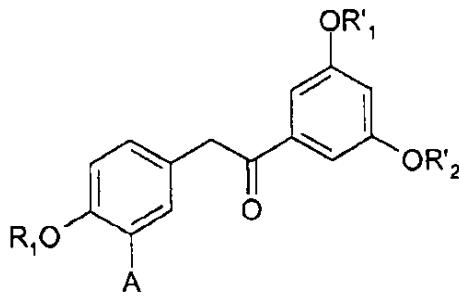
30

20

30

40

【化 8】

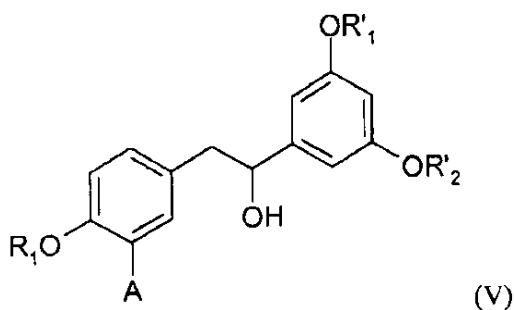


(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである)
の化合物を合成中間体として反応させ、

式(V)

【化 9】

20



30

(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである)
のアルコール中で還元し、次いで、形成されたアルコールを脱水して前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

【請求項16】

式(IV)の化合物の前記還元反応を、金属水素化物の存在下で行なうことを特徴とする、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

式(IV)の化合物の前記還元反応を、水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行なうことを特徴とする、請求項15に記載の方法。

40

【請求項18】

式(VI)の化合物の前記還元反応を水素化によって行なうことを特徴とする、請求項15に記載の方法。

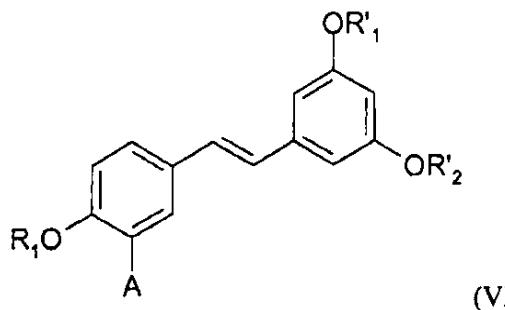
【請求項19】

式(V)の化合物の脱水を、触媒量の強酸の存在下で行なうことを特徴とする、請求項15～18のいずれかに記載の方法。

【請求項20】

式(VI)

【化10】



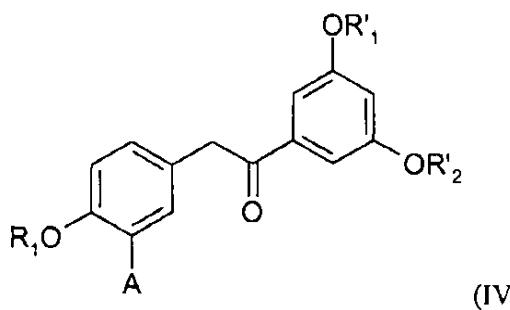
(式中、

Aは、水素またはOR₂基を表し、そして

R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(IV)、

【化11】

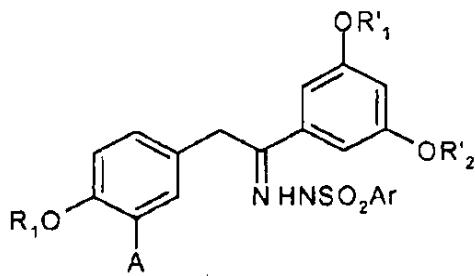


(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである。)

の化合物を合成中間体としてアリールスルホニルヒドラジドと反応させて、式(VII)

、

【化12】



(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りであり、そしてArは、フェニル基またはo-、m-もしくはp-トリル基を表す。)

のアリールスルホニルヒドラゾンを得て、

次いでこれにより形成されるアリールスルホニルヒドラゾンを塩基と反応させて前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

【請求項21】

請求項20に記載の式(VI)の化合物を、アリールスルホニルヒドラジド化合物と反応させて請求項20に記載の式(VII)の中間体アリールスルホニルヒドラゾン化合物を生成し、続いて前記式(VII)の化合物を強塩基と反応させることを特徴とする、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

請求項20に記載の式(VI)の化合物を得るために、前記式(VII)の化合物をアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ塩基、または炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムの存在下で処理することを特徴とする、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

式(VII)の化合物と強塩基との反応を、沸点が少なくとも90°である溶媒の存在下で行なうことを特徴とする、請求項21または22に記載の方法。

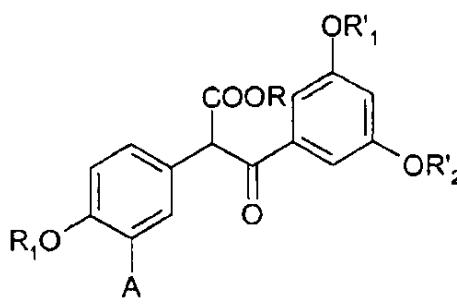
【請求項24】

式(VII)の化合物と強塩基との反応を、非水酸化溶媒の存在下で行なうことを特徴とする、請求項21～23のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

式(III)、

【化13】



(式中、

50

R はメチル基を表し、そして

- A が水素を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基がメチル基またはベンジル基を表すか、
- または、A が - O C H₃ 基を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基が各々メチル基を表すか、
- または、A が水素を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ がイソプロピル基を表すか、
- または、A が O R₂ 基を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ および R₂ が n = 1 の - (C H₂)_n - 構造の炭化水素鎖を形成するかのいずれかである。)

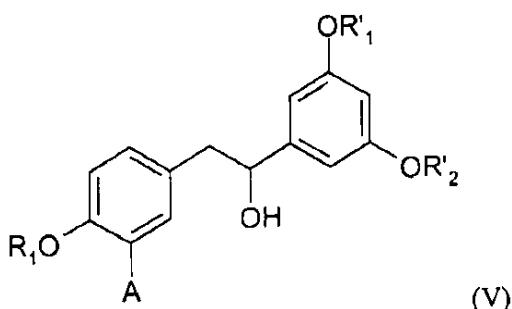
10

の化合物。

【請求項 2 6】

式 (V)、

【化 1 4】



20

(式中、

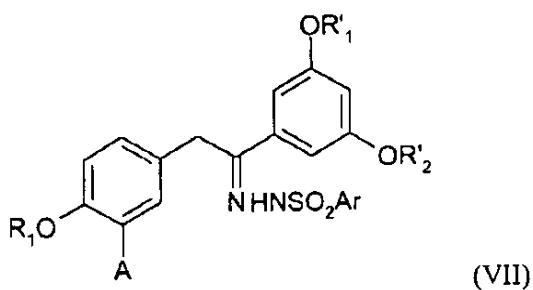
A は水素を表し、そして R₁、R'₁ および R'₂ が各々ベンジル基を表す。)

の化合物であって、1 - (3, 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノールからなる化合物。

【請求項 2 7】

式 (VII)、

【化 1 5】



40

(式中、

A r は、p - トリル基を表し、そして

- A が水素を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基がメチル基もしくはベンジル基を表すか、

50

- または、A が - O C H₃ 基を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基がメチル基を表すか、
 - または、A が水素を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ がイソプロピル基を表すか、

- または、A が O R₂ 基を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ および R₂ が n = 1 の - (C H₂)_n - 構造の炭化水素鎖を形成するか
 のいずれかである。)

の化合物。

【請求項 28】

請求項 11 ~ 27 のいずれかに記載の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (VII) の化合物の、式 (VI) の (E) - スチルベン誘導体の合成における中間体としての使用。 10

【請求項 29】

式 (VI) のスチルベン誘導体が、(E) - トリメチルレスベラトロール、(E) - トリベンジルレスベラトロールまたは (E) - テトラメチルピセアタンノールから選択されることを特徴とする、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

請求項 11 ~ 27 のいずれかに記載の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (VII) の化合物の、ポリヒドロキシスチルベン化合物の合成における中間体としての使用。 20

【請求項 31】

ポリヒドロキシスチルベン化合物が、レスベラトロールまたはピセアタンノールであることを特徴とする、請求項 30 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題は、特にレスベラトロールおよびピセアタンノールを得ることを目的とする (E) - スチルベン誘導体の合成のための新規な方法である。

【0002】

本発明は、より詳細には、レスベラトロールおよびピセアタンノールを得ることを可能にする、本件において規定する式 (VI) の (E) - スチルベン誘導体、特に (E) - トリメチルレスベラトロール、(E) - トリベンジルレスベラトロールおよび (E) - テトラメチルピセアタンノールを合成する方法に関する。 30

【背景技術】

【0003】

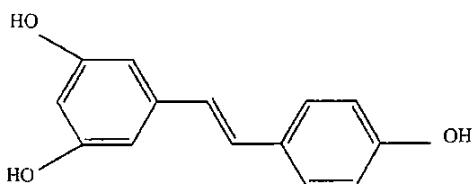
ポリヒドロキシスチルベンは、種々の植物に見出される化合物であり、そして、これらが多種多様な治療特性を示すという理由で特別な注目を受けてきたものである。

【0004】

これらの誘導体としては、式 :

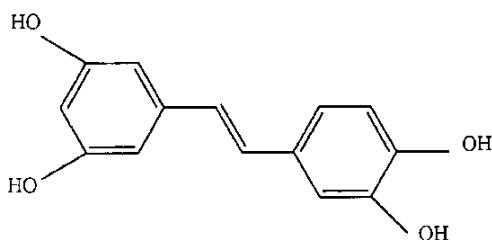
【0005】

【化1】



レスベラトロール

10



ピセアタンノール

20

【0006】

のレスベラトロール((E)-3,5,4'-トリヒドロキシスチルベン)およびピセアタンノール((E)-3,5,3',4'-テトラヒドロキシスチルベン)が挙げられる。

【0007】

レスベラトロールおよびピセアタンノールは、酸化的ストレスの悪影響を防止または遅延できる抗酸化効果を発揮することが公知であるポリフェノールの分類に属する化合物である。

【0008】

治療分野では、レスベラトロールは血小板凝集抑制剤、抗炎症剤または血管拡張剤として、または細胞増殖阻害剤として挙げられている。

30

【0009】

これらの製品は、多くの合成ルートの開発をもたらしてきたが、近年は工業的観点から満足できるものではない。

【0010】

予想される合成ルートは、大部分の場合、エーテル誘導体(一般的にメチル誘導体、イソプロピル誘導体、ベンジル誘導体またはシリル誘導体)の形またはエステル誘導体(一般的にはアセチル誘導体またはベンゾイル誘導体)の形のいずれかでフェノール官能基を保護し、そして続いて前記の官能基を公知の方法で外すことによってポリヒドロキシスチルベンを得ることを必要とする。

40

【0011】

レスベラトロールまたはピセアタンノールを得るために最も広く用いられるルートは、多くの公開公報および特許出願に記載されており、以下：EP 1 466 884号；WO 2003/086414号が挙げられる。これは、“Wittig”または“Wittig-Horner”条件に従って、保護ヒドロキシ芳香族(またはポリヒドロキシ芳香族)アルデヒド、例えば、保護3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドを、ホスホニウム塩またはホスホネート、例えば保護4-ヒドロキシベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドと縮合させることである。

【0012】

しかし、WittigまたはWittig-Horner条件は、一般的には、(E)

50

および(Z) - スチルベン異性体の混合物を与える、これらは分離困難であり、U S 2 0 0 4 / 0 0 1 1 5 0 2 0 号に開示されるヨウ素触媒、またはさもなければCh e m . P h a r m . B u l l , (1 9 9 2) , 4 0 (1 0) , 2 8 4 2 - 2 8 4 4 に記載されるジアリールジスルフィドとの反応のいずれかで、不所望の Z 異性体を E 異性体に変換するために追加の段階を必要とする。この追加の段階は、副生成物の形成で、工業的にあまり望ましくない困難な精製段階を必要とするような場合をもたらす。Z 異性体から E 異性体への変換は、J . O r g . C h e m . , (2 0 0 2) , 6 7 , 4 6 2 7 - 4 6 2 9 に記載される Z 異性体のパラジウム (I I) 錯体との反応によって得ることができる。しかし、用いるべき多量の前記の錯体 [2 0 m o l % の (M e C N)₂ P d C l₂] によってプロセスが極めて高価になる。

10

【 0 0 1 3 】

レスベラトロールまたはピセアタンノールを得るための他の従来のルートは、W O 2 0 0 0 / 6 9 4 3 0 号およびT e t r a h e d r o n , 5 9 , (2 0 0 3) , 3 3 1 5 - 2 1 に開示されるようにP e r k i n 反応によって、ヒドロキシ (またはポリヒドロキシ) フェニル酢酸 (またはエーテル / エステル誘導体) を (保護または非保護) ヒドロキシ (またはポリヒドロキシ) 芳香族アルデヒドと反応させることによって - フェニル桂皮酸を得ることである。次いで、桂皮酸誘導体の脱カルボキシル化 (C u / K i n o r i n , 2 6 0 にて) によりスチルベン誘導体が与えられる。

【 0 0 1 4 】

しかし、後者の反応は、脱カルボキシル化のために厳しい条件 (高温、汚染性金属触媒) を必要とし、そして一般的に優勢な (Z) 異性体を生じ、追加の異性化段階を必要とする。

20

【 0 0 1 5 】

レスベラトロールおよびピセアタンノールの合成のための他のルートは、H e c k 型の反応、例えば、W O 2 0 0 5 / 0 2 3 7 4 0 号に開示されるような、3 , 5 - ジアセトキシスチレンと4 - アセトキシプロモベンゼンとの縮合、またはさもなければW O 2 0 0 1 / 6 0 7 7 4 号に示されるような、4 - アセトキシスチレンと3 , 5 - ジメトキシベンゾイルクロリドとの縮合もしくはさもなければ同様にW O 2 0 0 5 / 0 6 9 9 9 8 号に開示される3 , 5 - ジアセトキシベンゾイルクロリドとの縮合を用いる。

【 0 0 1 6 】

30

しかし、これらの反応は、得るのが困難な出発物質、例えば3 , 5 - ジアセトキシスチレン、およびまた高価で必要な反応条件下あまり安定でないパラジウム塩系の触媒の使用を必要とし、これにより、得られる収率は低くかつばらつく。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 7 】

上記の合成ルートの不都合を解決してレスベラトロールおよびピセアタンノールの生成のためのコストを低減するために、発明者らは、ポリヒドロキシスチルベンの合成のための代替ルートを開発した。

【 課題を解決するための手段 】

40

【 0 0 1 8 】

この新規ルートは、1 , 2 - ジアリールエタノン誘導体から (E) - スチルベン誘導体を得ることである。

【 0 0 1 9 】

得られる (E) - スチルベン誘導体は、後で脱保護されて目的の生成物、例えばレスベラトロールまたはピセアタンノール等を与える E 型の異性体である。

【 0 0 2 0 】

この新規合成ルートは、先行技術において問題となっていた E 異性体と Z 異性体との分離の段階を不必要にすることに加えて、出発物質としてヒドロキシ芳香族酸 (任意にエーテル化されたもの) およびヒドロキシ芳香族エステル等の反応物質から低コストで得るこ

50

とができる 1, 2 - ジアリールエタノン誘導体を用いる利点を示す。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、本件において開示するポリヒドロキシスチルベンを合成するための新規ルートを示す。

【発明を実施するための形態】

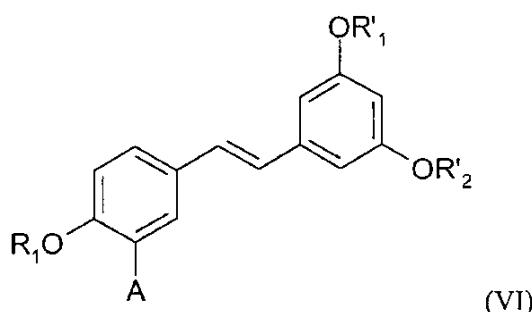
【0022】

したがって、本件の第1の主題は、式(VI)、

【0023】

【化2】

10



20

【0024】

(式中、

Aは、水素またはOR₂基を表し、そして

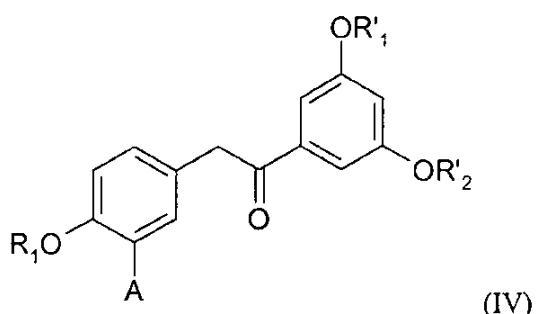
R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

30

の(E)-スチルベン誘導体を合成するための方法であって、式(IV)、

【0025】

【化3】



40

【0026】

(式中、

Aは、水素またはOR₂基を表し、そして

R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン

50

基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の1,2-ジアリールエタノン化合物を合成中間体として反応させることを特徴とする方法である。

【0027】

本発明および以下において、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、これは例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル基である。R₁、R₂、R'₁およびR'₂が、7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表す場合、これは例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、ナフチルメチルまたは1-ナフチルエチル基である。

【0028】

本発明および以下において、置換基に関し、用語「アルコキシ」は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはブトキシ基を意味する。

【0029】

ハロゲン基はCl, Br, FまたはIを意味する。

【0030】

本発明の好ましい側面は、以下の式(VI)の(E)-スチルベン誘導体
- (E)-トリメチルレスベラトロール(式中、Aは水素原子を表し、R₁、R'₁およびR'₂はメチル基である。)、または

- (E)-トリベンジルレスベラトロール(式中、Aは水素原子を表し、R₁、R'₁およびR'₂はベンジル基である。)

を、レスベラトロールを得る目的で、そして

- (E)-テトラメチルピセアタンノール(式中、Aは-OCH₃を表し、R₁、R'₁およびR'₂はメチル基である。)

を、ピセアタンノールを得る目的で、合成することである。

【0031】

このような式(VI)の生成物は文献に記載されている。

【0032】

式(IV)(式中、Aは水素を表し、そしてR₁、R'₁およびR'₂は各々ベンジル基を表すか、または、式中、Aは-OCH₃基を表し、そしてR₁、R'₁およびR'₂は各々メチル基を表すか、または、式中、Aは水素を表し、R'₁およびR'₂はメチル基を表し、かつR₁はイソプロピル基を表すか、または、式中、Aは-OR₂基を表し、R'₁およびR'₂はメチル基を表し、そしてR₁およびR₂はn=1の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成する。)の中間体は、本発明の更なる主題を表す新規生成物である。

【0033】

これらの式(IV)の新規化合物は、特に、以下:

1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノン(または、3,5,4'-トリベンジルオキシデオキシベンゾイン);

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノン(または3,5,3',4'-テトラメトキシデオキシベンゾイン);

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)エタノン、および

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エタノン

にあり、これらは以下の式(VI)の誘導体:

(E)-トリベンジルレスベラトロール(これは、後述の段階の間にレスベラトロールを得ることを可能にする。);

10

20

30

40

50

(E) - テトラメチルピセアタンノール(これは、後述の段階の間にピセアタンノールを得ることを可能にする。)；
 (E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4' - イソプロピルオキシ - スチルベン；および
 (E) - 3, 5 - ジメトキシ - 3', 4' - メチレンジオキシ - スチルベン
 の製造においてそれぞれ有用である。

【0034】

本発明の他の好ましい側面は、(E) - トリメチルレスベラトロール(式(VI)の化合物)を、式(IV)の化合物1-(3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル)エタノン(または3, 5, 4' - トリメトキシデオキシベンゾイン)から合成することである。

10

【0035】

式(IV)の化合物は、本発明の核心である2つの異なる手法で
 - 式(IV)の化合物を還元して式(V)のアルコールを与えることにより、そして次いで形成されたアルコールを脱水することによって(ルートA)；
 - または、式(IV)の化合物をアリールスルホニルヒドラジドと反応させることによるアリールスルホニルヒドラゾン化合物の合成により、そして次いで形成されたアリールスルホニルヒドラゾンを塩基と反応させることによって(ルートB)；
 使用して、式(VI)の(E) - スチルベン誘導体を得ることができる。

【0036】

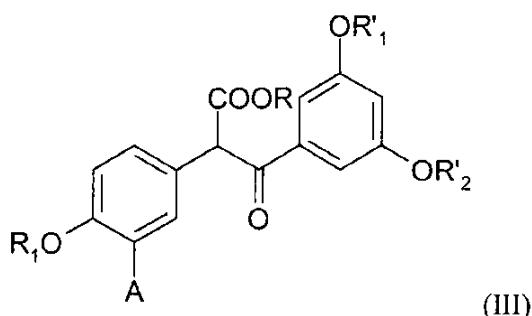
式(IV)の1, 2 - ジアリールエタノンの合成

20

本発明に係る方法において用いる式(IV)の1, 2 - ジアリールエタノンは、好ましくは、式(III)。

【0037】

【化4】



【0038】

(式中、

Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、
 R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn = 1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよく、

30

Rは、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基である。)
 の - - ケトイステルから出発する脱カルボキシリ化反応によって得られる。

40

【0039】

本発明および以下において、Rが、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基を表す場合、これは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基また

50

はヘキシリル基である。

【0040】

式(III)の -ケトエステルを脱カルボキシリ化して構造(IV)のケトンを与えるための反応は、Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, John Wiley & Sons, 4th edition, 第629頁に示されるように、酸性条件下で、例えば、酸 / 溶媒の対、例えば以下の、高濃度の塩酸 / 酢酸、高濃度の塩酸 / エタノールもしくは硫酸 / 酢酸の存在下、または他には溶媒なしで、ホウ酸またはホウ酸無水物の存在下で行なうことができる。

【0041】

好ましくは、脱カルボキシリ化反応は、溶媒なしで、1から5当量のホウ酸またはホウ酸無水物の存在下、温度100から180 の間で行ない、より好ましくは、1から2当量のホウ酸の存在下、またはより好ましくは更には1当量のホウ酸で行なう。

【0042】

本発明は、この目的を達成するために、式(III)、
(式中、

Rはメチル基を表し、そして

Aが水素を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基がメチル基またはベンジル基を表すか、
または、Aが-OCH₃基を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基が各々メチル基を表すか
、

または、Aが水素を表し、R'₁およびR'₂がメチル基を表し、かつR₁がイソプロピル基を表すか、

または、AがOR₂基を表し、R'₁およびR'₂がメチル基を表し、かつR₁およびR₂がn=1の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成するか
のいずれかである。)

の新規化合物を提供し；特に以下の化合物：

- メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオネート；

- メチル3-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-オキソプロピオネート；

- メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロピオネート；

- メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)-3-オキソプロピオネート；

- メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-オキソプロピオネート；

からなる新規化合物を提供し、これらの化合物はそれぞれ、(E)-トリメチルレスベラトロール、(E)-トリベンジルレスベラトロール、(E)-テトラメチルピセアタンノール、(E)-3,5-ジメトキシ-4'-イソプロピルオキシ-スチルベン、および(E)-3,5-ジメトキシ-3',4'-メチレンジオキシ-スチルベンを生成するのに有用な、式(IV)の以下の化合物：

- 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノン；

- 1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノン；

- 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノン；

- 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)エタノン；および

- 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エタノン；

10

20

30

40

50

を得ることを可能にする。

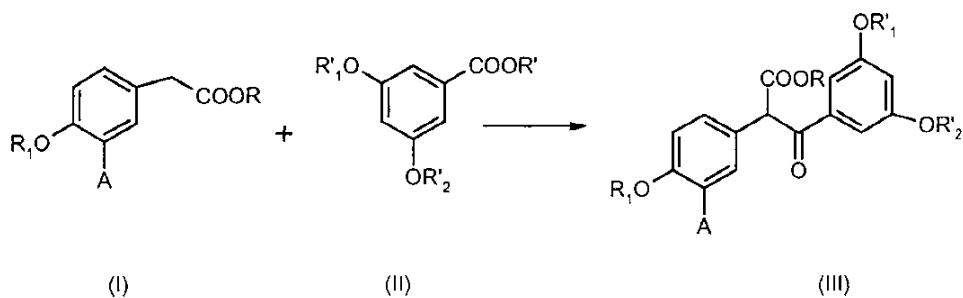
【0043】

式(III)の -ケトエステルは、好ましくは、例えば、Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, John Wiley & Sons, 4th edition, 第491-493頁に記載されるような、以下に示すような、エーテル/エステル誘導体(I)とエーテル/エステル誘導体(II)との間のClaisen型の縮合反応によって得ることができる。

【0044】

【化5】

10



(I)

(II)

(III)

20

【0045】

式(I)および(II)中、
 Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、
 R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよく、そして
 RおよびR'は、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基を表す。

30

【0046】

本発明において、R'が1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基を表す場合、これは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基である。

【0047】

この縮合反応は、一般的に、強塩基の存在下、ストイキオメトリー量のエーテル/エステル誘導体(I)および(II)を有する反応媒体の還流温度で行なう。

【0048】

40

強塩基の例として、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物が挙げられる。

【0049】

上記のプロセスの実施の好ましい条件下で、2から5当量、特に2から2.5当量の強塩基を採用する。

【0050】

出発エーテル/エステル(I)および(II)は、対応するヒドロキシ芳香族酸、ヒドロキシ芳香族エステルまたはエーテル化ヒドロキシ芳香族酸から、J. Med. Chem., 30(11), (1987), 2121-26; Tetrahedron, 59, (2003), 3315-22; Chem. Lett., 11, (1999), 1193-

50

94 ; J. Am. Chem. Soc., 126 (32), (2004), 9882-83
に記載されるような公知の方法によって合成できる。これらの出発物質は、当業者が採用する
するのが容易な安価な反応物質である。

[0 0 5 1]

4 - ヒドロキシフェニル酢酸、レソルシル酸または 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸は、ヒドロキシ芳香族酸の例として挙げることができる。

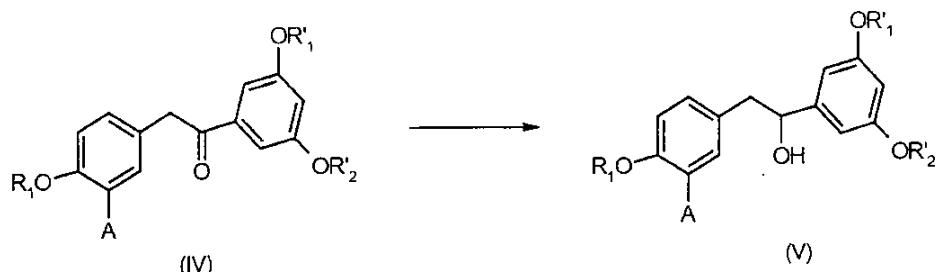
(0 0 5 2)

式(VI)の化合物の合成のためのルートA

このルートは、下記の式（V）の1，2-ジアリールエタノール誘導体を得るための、上記の式（IV）のケトンの還元からなる。

【 0 0 5 3 】

【化 6】



[0 0 5 4]

(式中、

A は、水素またはさもなければOR₂基を表し、

R_1 、 R_2 、 R'_1 および R'_2 は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更に R_1 および R_2 は $n = 1$ から3の $- (C_2H_4)_n -$ 構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

式(IV)のケトンは、例えばAdvanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, John Wiley & Sons, 4th edition, 第910-918頁に記載される方法の適用または適合によって還元できる。

[0 0 5 5]

上記のプロセスの好ましい条件下で、式(IV)のケトンを還元し、LiAlH₄またはNaBH₄等の金属水素化物の作用によって式(V)のアルコールを与える。この還元は、一般的には、0.25から3当量の金属水素化物を用いて行なう。特に、1当量のNaBH₄を使用できる。

[0 0 5 6]

これに代えて、式(IV)（式中、Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、そしてR₁、R₂、R_{1'}およびR_{2'}は、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。）のケトンについては、水素化によって還元を行なうことができる。好ましい条件下で、水素化は、Pd/C等の触媒の存在下、メタノールまたはエタノール等の溶媒中、水素圧力約3×10⁵Pa(3bar)から50×10⁵Pa(50bar)で、室温から約50までの間の温度で行なう。

(0 0 5 7)

特に、前記の水素化反応は、 5×10^5 Pa から 10×10^5 Pa の間の水素圧力、室温

、式(IV)のケトンに対して5から20質量%のPd/Cの存在下で行なう。

〔 0 0 5 8 〕

この反応は、特に式（V）の以下の好ましい化合物：

- 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノール、
および
- 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノール

およびより具体的には、式(Ⅴ)(式中、Aは、水素を表し、そしてR₁、R'₁およびR'₂はベンジル基を表す。)の新規化合物、特に、1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノールからなるものを得ることを可能にする。この新規化合物は、上記の式(Ⅳ)の化合物1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノンを反応させることによって得られる。

[0 0 5 9]

構造 (V) のアルコールを形成した時点で、触媒量の強酸、例えば硫酸、p-トルエンスルホン酸またはリン酸等の存在下で後のものを脱水する。

〔 0 0 6 0 〕

好ましくは、トルエン等の芳香族溶媒中、還流、式(V)のアルコールに対して1から20mol%、より好ましくは5から10mol%の触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下で脱水反応を実施する。反応中に形成される水は、一般的に、共沸蒸留によって取出す。本発明の式(VI)の(E)-スチルベン誘導体はこの手順に従って得られる。

[0 0 6 1]

式(VI)の化合物の合成のためのルートB

この他のルートは、第1のステップにおいて、以下のスキームに示すように、式(V)の化合物をアリールスルホニルヒドラジドと反応させることによって式(III)のアリールスルホニルヒドラゾン化合物を合成することである。

[0 0 6 2]

【化 7】

〔 0 0 6 3 〕

この反応は、一般的に、メタノールまたはエタノール等のアルコール溶媒中、またはトルエン等の芳香族溶媒中、必要な場合には触媒量の酸、例えば硫酸または塩酸の存在下で行なう。

【 0 0 6 4 】

アリールスルホニルヒドラジド化合物は、文献から公知であるか、または市販で入手可能である。フェニルスルホニルヒドラジドおよびp-トルエンスルホニルヒドラジド(Adrichにより販売される)を例示で挙げることができる。

【 0 0 6 5 】

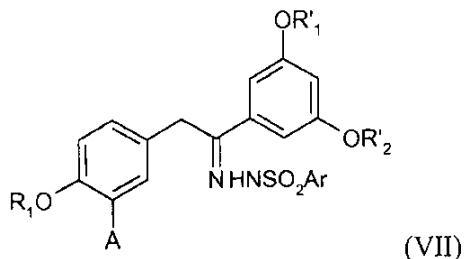
好ましい条件下で、1.1から1.5当量の間の過剰のアリールスルホニルヒドラジドを用いて、エタノール中またはトルエン中、還流でこの反応を行なう。p-トルエンスルホニルヒドラジドは好ましい。

【0066】

したがって、合成される式（VII）：

【0067】

【化8】



10

【0068】

の化合物は、

A_rが、フェニル基またはo-、m-もしくはp-トリル基を表し、

Aが、水素またはさもなければOR₂基を表し、

R₁、R₂、R'₁およびR'₂が、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂がn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよいことを特徴とする。

20

【0069】

特に、本発明は、式（VII）の新規化合物を提供し：

A_rがp-トリル基を表し、そして

Aが水素を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基のうち3つ全てがメチル基またはベンジル基を表すか、

またはAが-OCH₃基を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基が各々メチル基を表すか、

または、Aが水素を表し、R'₁およびR'₂が各々メチル基を表し、かつR₁がイソプロピル基を表すか、

30

またはAがOR₂基を表し、R'₁およびR'₂がメチル基を表し、かつR₁およびR₂がn=1の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成するか

のいずれかであることを特徴とする。

【0070】

これらの新規化合物は、特に以下からなる。

- N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン、

- N-[1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン、および

40

- N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン、

該化合物は、特に本発明に係るレスベラトロールを得るのに有用である。そして、

- N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン、および

- N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン、

該化合物は、特に本発明に係るピセアタンノールを得るのに有用である。

【0071】

本発明の方法に従い、第2のステップにおいて、構造（VII）のアリールスルホニル

50

ヒドラゾンは、“Shapiro”または“Bamford-Stevens”条件下で、例えばOrganic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, John Wiley & Sons, 4th edition, 第1019-1021頁に記載される方法の適用または適合によって反応させる。

【0072】

反応は、一般的に、溶媒中、塩基の存在下および必要な場合触媒量の相転移触媒または界面活性剤の存在下で行なう。

【0073】

上記のプロセスの実施の好ましい条件下、2から3当量の間の過剰の強塩基、例えばリチウム誘導体、例えばメチルリチウム、エチルリチウム、ブチルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミドの、非水酸化溶媒、例えばジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、THFまたはジオキサン中、温度0から5の間での使用がなされる。10

【0074】

他の好ましい条件下、少なくとも1当量の強塩基、より好ましくは2から5当量の過剰の強塩基、例えばアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムアミド、またはアルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウムまたは水素化カリウム、またはアルカリ塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、または炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムの、反応媒体の還流温度での、水酸化または非水酸化溶媒中、好ましくは非水酸化溶媒中、沸点少なくとも90、好ましくは少なくとも100のもの、例えば芳香族溶媒、例えばトルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼンまたはクロロベンゼン、ジオキサンまたはエチレングリコール中、または沸点少なくとも100のグリコールエーテル中での、使用がなされる。20

【0075】

反応媒体中の塩基の溶解を促進するために、相転移触媒、例えば4級アンモニウム塩、例えばトリエチルベンジルアンモニウムクロリド、またはポリグリコールエーテル、例えばTriton X100（登録商標）の使用ができる。

【0076】

更に他の好ましい条件下、沸点少なくとも100の非水酸化溶媒中、反応媒体の還流温度で、式(VII)のアリールスルホニルヒドラゾンに対して2.1から2.2当量のカリウムtert-ブトキシドの存在下および1から10mol%のTriton X100（登録商標）の存在下で反応を行なう。30

【0077】

従って、上に定義する式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得られ、そして後述のようにポリヒドロキシスチルベンに変換できる。

【0078】

特に、本発明は、式(VI)：
(式中、Aが水素を表し、R₁'₁およびR₁'₂がメチル基を表し、かつR₁がイソプロピル基を表すことを特徴とする。)40
新規な化合物を提供する。

【0079】

この新規な化合物は、以下：(E)-3,5-ジメトキシ-4'-イソプロピルオキシ-スチルベンからなる。

【0080】

本発明の特に好ましい側面は、上記式(VII)の化合物からの(E)-トリメチルレスベラトロール、(E)-トリベンジルレスベラトロールおよび(E)-テトラメチルビセアタンノールの合成からなる。

【0081】

式(VI)の(E)-スチルベン誘導体からのポリヒドロキシスチルベン（レスベラト50

ロールおよびピセアタンノール)の調製

式（V I ）の（E）-スチルベン誘導体は、文献公知のプロセスによって脱保護できる。この脱保護は、例えば、WO 2003 / 086414, WO 2001 / 060774, EP 1466884またはTetrahedron, 59 (18), (2003), 3315 - 3321に記載される方法の適用または適合によって実施できる。

[0 0 8 2]

好ましい加工条件下で、使用は、三臭化ホウ素 3 から 10 モル当量、温度 -30 ℃ から室温の間でなされる。

[0 0 8 3]

従って、式（VII）の（E）-ヒドロキシスチルベン誘導体の、例えばレスベラトロールの形（BはHを表す）のものは、以下に示す図式に従って得られる。 10

[0 0 8 4]

【化 9】



10

〔 0 0 8 5 〕

この方法に従って、本発明のプロセスに従って、式(IV)の化合物から、およびより詳細には上に定義する式(VII)の化合物から、レスベラトロールおよびピセアタンノールを得ることが可能である。

[0 0 8 6]

本発明はまた、本件特許において定義する式(I)、(II)、(III)および(V)のものから選択される少なくとも1種の化合物を採用する、上記の式(VI)の化合物を合成するためのプロセスを目的とする。

30

[0 0 8 7]

本発明はまた、上に定義する式(I)、(II)、(III)、(IV)または(VI)の化合物の、式(VI)の(E)-スチルベン誘導体、特に(E)-トリメチルレスベラトロール、(E)-トリベンジルレスベラトロールもしくは(E)-テトラメチルピセアタンノールの合成における中間体としての、またはレスベラトロールもしくはピセアタンノール等の(E)-ポリヒドロキシスチルベン化合物の合成における中間体としての、任意の使用に及ぶ。

[0 0 8 8]

以下の例の目的は、発明に限定を導入することなく本説明を完成させることである。

40

[0 0 8 9]

例 1

メチル 3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネートの合成 :

[0 0 9 0]

ミネラルオイル中の 24.1 g の 60% 水素化ナトリウム (0.601 mol) (2回シクロヘキサン 60 ml および THF 60 ml で洗浄する) を、1000 ml の 3 首丸底フラスコ内に導入する。次いで、48.2 g のメチル 3,5-ジメトキシベンゾエート (0.243 mol) の THF 100 ml 中の溶液を室温で導入する。混合物を還流させて 43.8 g のメチル p-メトキシフェニルアセテート (0.243 mol) を 60 ml の

50

T H F に溶解させた溶液を 10 時間かけて添加する。混合物を還流で 5 時間維持する。これを温度 0 - 5 まで冷却させて酢酸 (38.0 g、すなわち 0.633 mol) の T H F 100 m l 中の溶液を 1 / 2 時間かけてこの温度で添加する。次いで、室温で、150 m l の水を次いで添加して T H F を留去する。媒体を 500 m l のメチル - t e r t - プチルエーテル (M T B E) で抽出して有機相を 100 m l の重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、50 m l の水で洗浄し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して、74.4 g の、黄色油状の粗 - ケトエステルを回収する (すなわち、粗収率 89 %)。

【0091】

200 m l のメタノールを 60 g のこの粗 - ケトエステルに添加し、そしてこの混合物を室温で攪拌しながら 1 時間維持する。続いて、得られた沈殿物をろ別して、150 m l のメタノールで操作を繰り返す。24.7 g の白色固体を回収する。
10

【0092】

5 g のこの沈殿物を、還流させた 50 m l の M T B E 中に引き上げ、温度を室温に戻して不溶性物質 (0.5 g) をろ別する。ろ液を濃縮乾固させて得られた沈殿物を還流させた 20 m l のメタノール中で再スラリー化する。室温に戻った後、形成した沈殿物をろ別してフィルター上で 5 m l のメタノールで洗浄する。これにより 3.6 g の白色固体を回収する。該固体は融点 76 を示す。

【0093】

N M R (C D C l₃) 200 M H z

プロトン： 3.75 s (3 H) ; 3.8 s (9 H) ; 5.5 s (1 H) ; 6.6
1 (1 H) ; 6.9 d (2 H) ; 7.1 d (2 H) ; 7.35 d (2 H) ;
C 13 (D e p t 135) : 52.5 (C O O C H₃) ; 55.07 および 55.
37 (O C H₃) ; 59.49 (C H) ; 105.65 (a r o m . C H) ; 10
6.60 ; 114.20 ; 130.45 (a r o m C H)

20

【0094】

例 2

メチル 3 - (3,5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネートの合成：

【0095】

ミネラルオイル中の 18.9 g の 60 % 水素化ナトリウム (0.47 mol) (2 回シリカヘキサン 50 m l および次いで T H F 100 m l で洗浄する) を、1000 m l の丸底フラスコ内に導入し、次いで、100 m l の T H F 中の 65.7 g のメチル 3,5 - ジベンジルオキシベンゾエート (0.189 mol)) を導入する。媒体を還流させ、そして 48.3 g のメチル 4 - ベンジルオキシフェニルアセテート (0.189 mol) の T H F 120 m l 中の溶液を 10 時間かけて添加する。混合物を還流で 4 時間維持し、次いで 0 - 5 まで冷却して 29.4 g の酢酸 (0.49 mol) の T H F 240 m l 中の溶液をこの温度で添加する。次いで 360 m l の水を添加して T H F を大気圧で留去する。360 m l の M T B E を添加し、沈降による分離を行ない、そして有機相を回収して 100 m l の重炭酸ナトリウム飽和水溶液中で洗浄する。該有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮して、106.5 g の、粘稠黄色油状の - ケトエステルを得る (すなわち、粗収率 98 %)。
30

40

【0096】

1 g のこの生成物 (シリカのカラム上 (酢酸エチル / ヘプタン 20 / 80) に溶離したもの) は、粘稠淡黄色油状の 0.5 g のメチル 3 - (3,5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネートの回収をもたらす。

【0097】

N M R (C D C l₃) 200 M H z

プロトン： 3.75 s (3 H) ; 5.05 s (6 H) ; 5.48 s (1 H) ; 6
.78 t (1 H) ; 6.95 d (2 H) ; 7.15 d (2 H) ; 7.28 d (2 H)
50

)

C₁₃: 52.8 (C_{OOCH₃}) ; 59.6 (C_H) ; 70.1 および 70.4 (C_{H₂OPh}) ; 107 - 160 (arom. C_H) ; 169.6 (C=O)

【0098】

例3

メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロピオネートの合成:

ミネラルオイル中の23.8 g の60%NaH (0.59 mol) を、11丸底フラスコに導入し、丸底フラスコ内で2回、60m1のシクロヘキサンで洗浄し、そして次いでTHF 200m1中に溶解した46.7 g のメチル3,5-メトキシベンゾエート (0.238 mol) を添加する。混合物を還流させて、THF 120m1中に溶解した50 g のメチル3,4-ジメトキシフェニルアセテート (0.238 mol) を10時間かけて添加する。混合物を還流させて2時間維持し、0-5まで冷却して、120m1のTHF 中で希釈した37.1 g (0.61 mol) の酢酸をこの温度で滴下添加する。次いで300m1の水を添加してTHFを留去する。混合物を室温に戻して400m1のMTBEで抽出し、次いで有機相を100m1の水で洗浄して媒体を濃縮し、92.9 g の、粘稠黄色油状の粗メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロピオネートを回収する。

【0099】

NMR (CDCl₃) 200MHz

20

プロトン: 3.75s (3H) ; 3.80s (6H) ; 3.95s (3H) ; 3.98s (3H) ; 5.5 (1H) ; 6.5-7.3m (6H)

C₁₃: 52.5 (C_{OOCH₃}) ; 56.46 および 56.53 (O_{OC}H₃) ; 59.88 (C_H) ; 99.67 ; 106.24 ; 111.50 ; 112.02 ; 121.02 ; 125.98 ; 146.48 ; 148.72 ; 149.29 ; 159.27 (arom. C_H) ; 167.89 (C=O) ; 198.97 (C_{OOCH₃})

【0100】

例4

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの合成:

30

26.7 g のホウ酸 (0.43 mol) および例1に従って調製される74.4 g の粗メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオネート (0.216 mol) を、蒸留ヘッドを備える丸底フラスコ内に導入する。軽量生成物を留去しながら、加熱を実施して温度を徐々に1時間かけて100に、1時間かけて120に、1時間かけて140に、そして次いで4時間かけて160にする。混合物を80に冷却し、250m1の水および次いで200m1のトルエンを添加し、混合物を60で1時間攪拌し続け、次いで沈降による分離を実施し、そしてトルエン相を回収し、100m1の重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、そしてロータリーエバポレーター上で濃縮する。得られた粗油状生成物を200m1のMTBE中に引き上げて生成物を沈殿させ、これをろ別および乾燥した。よって、乾燥後、33.6 g の1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノンが、乳白色固体状で得られ、すなわち粗出発-ケトイステルに対する収率は54.4%、M.p.: 93~4である。

40

【0101】

NMR (CDCl₃) 200MHz

プロトン: 3.5s (3H) ; 3.6ppms (6H) ; 4.2s (2H) ; 6.62t (1H) ; 6.85d (2H) ; 7.15d (2H) ; 7.18d (2H)

)

C₁₃ (Dept 135): 44.6 (C_{H₂}) ; 55.1 および 55.4 (O_{OC}H₃) ; 105.2 ; 106.3 ; 114 ; 130.2 (arom. C_H)

50

【0102】

例5

1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノンの合成：

例2に従って調製される34.8gの粗メチル3 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネート(0.0608m o l)および7.51gのホウ酸(0.121m o l)を250m lの丸底フラスコ内に導入する。軽量生成物を留去しながら、媒体を1時間かけて100にし、1時間かけて120に、1時間かけて140に、そして次いで5時間かけて150~155にする。混合物を60に冷却し、8.5gの水酸化ナトリウムペレットが175m lの水中に溶解した水溶液を添加する。次いで混合物を3時間還流させ、そして60に戻し、250m lのトルエンを添加し、沈降による分離を実施し、有機相を回収して75m lの水で洗浄し、次いでトルエン相をロータリーエバポレーター上で濃縮する。19.4gの粗1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノンを回収する。

【0103】

15gのこの粗生成物をメタノール140m l中で還流させ、混合物を冷却して20~25で1時間維持する。得られた沈殿物をろ別し、75m lのメタノール中で再スラリ化し、ろ別して40で乾燥させ、白色固体状の、7gの1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノン(これの融点は87である)を得る。

【0104】

NMR(CDC1₃) 200MHz

プロトン： 4.15s(1H)； 5.05s(2H)； 5.1s(4H)； 6.8t(1H)； 6.95d(2H)； 7.2d(2H)； 7.75d(2H)； 7.45ブロードピーク(15H)

C13： 44.5(CH₂)； 69.9(O - CH₂ - Ph)； 70.2(0 - CH₂ - Ph)； 106.9 - 159.9(arom.CH)； 197.3(CO)

【0105】

例6

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノンの合成：

例3に従って調製される90.9gの粗メチル3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネートおよび30gのホウ酸を250m lの3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を攪拌しながら100で1時間、120で1時間、140で1時間、および次いで160で4時間、軽量生成物を留去しながら加熱する。混合物を約60に冷却し、226gの15%水酸化ナトリウム水溶液を滴下添加し、そして混合物を2時間攪拌しながら還流させ続ける。反応媒体を室温にて350m lのトルエンで抽出し、これを100m lの水で洗浄する。有機相を濃縮して、濃茶色油状の、51.70gの1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノンを回収する。

【0106】

1gの粗ケトンを25m lのヘプタンから精製し、不溶性重油を除去し、1晩置いた後にヘプタン溶液中に現れる沈殿をろ別する。0.17gの、M.p.66の精製ケトンを得る。

【0107】

NMR(CDC1₃) 200MHz

プロトン： 3.8s(6H)； 3.85s(6H)； 4.2s(2H)； 6.6 - 7.7多重項(6H)

C13： 45.25(CH₂)； 55.59； 55.91(OCH₃)； 105.3

5 ; 1 0 6 . 6 4 ; 1 1 1 . 5 6 ; 1 1 2 . 5 7 ; 1 2 1 . 6 2 ; 1 2 7 . 0 4 ; 1 3 8
 . 5 6 ; 1 4 8 . 0 8 ; 1 4 9 . 1 2 ; 1 6 1 . 0 3 (a r o m . C H) ; 1 9 7 . 5
 6 (C = O)

【 0 1 0 8 】

例 7

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノールの合成 :

1 6 0 m l のメタノール、例 4 に従って調製される 3 2 . 6 g の再結晶 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (1 1 4 m m o l) および 3 . 2 5 g の 5 % P d / C (J M タイプ 8 7 L) を水素化反応器内に導入し、水素を 5 ~ 6 b a r の圧力下室温で 1 0 時間導入する。触媒を 4 0 でろ別し、2 9 g の 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノールを回収するために温度を室温に戻す。すなわち出発ケトンに対する収率は 8 8 . 4 % であり、融点 1 0 1 ~ 1 0 2 を示す。

【 0 1 0 9 】

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン : 2 . 9 m (2 H) ; 3 . 8 s (9 H) ; q (I H) ; 6 . 3 ~ 7 . 2 m の間 (7 H) ;

C 1 3 (D e p t 1 3 5) : 4 4 . 9 (C H₂) 5 5 . 2 (O C H₃) ; 7 5 . 2 (C H O H) ; 9 9 . 9 ; 1 0 3 . 7 ; 1 1 3 . 8 ; 1 3 0 . 3 (a r o m . C H)

【 0 1 1 0 】

例 8

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノールの合成 :

例 4 に従って調製される 5 g の沈殿 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (1 . 7 4 m m o l) を、2 5 0 m l の 3 首丸底フラスコ内の 7 5 m l のメタノールおよび 6 2 . 5 m l の T H F の中に導入する。0 . 7 8 g の水素化ホウ素ナトリウム (1 . 1 e q .) を室温で約 1 時間かけて添加する。反応媒体を 1 時間攪拌し続け、濃縮して残留物を 5 0 m l の水 / メタノール (5 0 / 5 0 体積) 混合物中に引き上げる。得られた沈殿物をろ別し、フィルター上にて 2 5 m l の水 / メタノール (5 0 / 5 0 体積) で洗浄する。5 g の白色沈殿物を回収し、この沈殿物は、N M R によれば、目的の 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノール、すなわち実質的に定量的な収率に対応する。

【 0 1 1 1 】

例 9

1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノールの合成 :

例 5 に従って調製される 2 g (3 . 9 m m o l) の再結晶 1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノンを 1 0 0 m l の丸底フラスコ内に導入し、3 0 m l のメタノールおよび 2 5 m l の T H F に溶解させる。約 0 . 1 4 7 g の水素化ホウ素ナトリウムを少量に分けて室温で 1 時間かけて添加する。媒体を 1 時間攪拌し続け、濃縮し、3 0 m l の水を添加して媒体を 6 0 m l の M T B E で抽出する。M T B E 相を濃縮し、経時的に結晶化する 2 g の淡黄色油を生成する。5 m l のメタノールをこの生成物に添加し、混合物を 1 時間攪拌し続け、次いで得られた白色沈殿物をろ別する。減圧、3 5 での乾燥後、融点 8 0 ~ 8 1 の白色固体状の 1 . 3 g の 1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノール (すなわち出発ケトンに対する収率 6 5 %) を回収する。

【 0 1 1 2 】

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン : 2 d (1 H) ; 2 . 9 5 多重項 (2 H) ; 4 . 8 多重項 (1 H) ; 5

. 0 5 s (4 H) ; 5 . 1 s (2 H) ; 6 . 0 5 t (1 H) ; 6 . 1 5 d (2 H)
; 6 . 9 5 d (2 H) ; 7 . 1 5 d (2 H) ; 7 . 2 - 7 . 6 ブロードピーク (1
5 H)

C 1 3 : 4 4 . 8 8 (C H₂) ; 6 9 . 9 2 (O - C H₂) ; 7 5 . 2 (C H O H)
; 1 0 1 . 1 7 ; 1 0 4 . 9 8 ; 1 1 4 . 7 8 ; 1 2 7 . 3 1 ; 1 2 7 . 8 0 ; 1 2 8
. 4 4 ; 1 3 0 . 1 1 ; 1 3 0 . 4 0 ; 1 3 6 . 9 7 ; 1 4 6 . 3 6 ; 1 5 7 . 5 4 ; 1
5 9 . 8 6 (arom. C H)

【 0 1 1 3 】

例 1 0

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノールの合成 : 10

例 6 に従ってヘプタンから合成および精製される 0 . 1 6 g (0 . 5 mmol) の 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノンを 5 m l のメタノールに溶解させ、そして 0 . 0 2 g の水素化ホウ素ナトリウムを室温で攪拌しながら添加する。媒体を 1 時間攪拌し続け、そして濃縮乾固し、5 m l の水を添加し、反応媒体を 1 0 m l の M T B E で抽出する。有機相を 5 m l の水で洗浄し、濃縮して、無色油状の 0 . 1 6 g の 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノール (すなわち定量的収率) を得る。

【 0 1 1 4 】

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

20

プロトン : 2 . 9 5 多重項 (2 H) ; 3 . 7 5 s (6 H) ; 3 . 8 5 s (3 H) ;
3 . 9 7 s (3 H) ; 4 . 8 多重項 (1 H) ; 6 . 3 5 - 7 . 2 8 ブロード非分解
ピーク (6 H)

C 1 3 : 4 4 . 5 1 (C H₂) ; 5 4 . 3 4 ; 5 4 . 7 8 ; 5 4 . 8 8 (O C H₃) ;
7 4 . 2 9 (C H - O H) ; 9 8 . 5 1 ; 1 0 2 . 8 0 ; 1 1 0 . 2 2 ; 1 1 1 . 6
9 ; 1 2 0 . 4 9 ; 1 2 9 . 3 5 ; 1 4 5 . 4 2 ; 1 4 6 . 8 1 ; 1 4 7 . 8 3 ; 1 5 9
. 8 1 (arom. C H)

【 0 1 1 5 】

例 1 1

(E) - トリメチルレスベラトロールの合成 :

30

例 7 または例 8 に従って調製される 2 g の 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノール (6 . 9 mmol) および 0 . 0 1 9 g の p - トルエンスルホン酸 (P T S A) - 水和物 (6 m o l %) を、2 5 0 m l の 3 首丸底フラスコ内の 2 0 0 m l のトルエン中に導入する。共沸蒸留によって水を除去しながら混合物を 2 時間 3 0 分還流させる。混合物を室温に戻し、3 0 m l の重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加し、3 0 m l の水で洗浄を行ない、そしてトルエン相を濃縮して 1 . 9 5 g の黄色油を生成する。この油を 3 . 8 m l のメタノール中に引き上げ、混合物を還流させ、そして室温に戻す。得られる沈殿物をろ別し、フィルター上で 1 m l のメタノールで洗浄する。1 . 3 1 g の淡茶色沈殿物を回収し、該沈殿物は融点 5 5 ~ 5 6 を有し、N M R によれば (E) - トリメチルレスベラトロールに対応する (すなわち収率 7 0 %) 。 40

【 0 1 1 6 】

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン : 3 . 8 3 s (9 H) ; 6 . 4 0 t (1 H) ; 6 . 6 8 d (2 H) ; 6
. 9 d (1 H) ; 6 . 9 2 d (2 H) ; 7 . 1 0 d (1 H) ; 7 . 4 8 d (2 H)

C 1 3 : 5 5 . 3 2 ; 5 5 . 3 7 (O C H₃) ; 9 9 . 7 3 ; 1 0 4 . 4 9 ; 1 1 4
. 2 7 ; (arom. C H) ; 1 2 6 . 6 8 ; 1 2 8 . 8 4 (エチレン. C H) ; 1 2
7 . 9 7 ; 1 3 0 . 0 4 ; 1 3 9 . 8 4 ; 1 5 9 . 5 4 ; 1 6 1 . 1 3 (arom. C H
)

【 0 1 1 7 】

例 1 2

50

(E)-トリベンジルレスベラトロールの合成：

例9に従って調製される2gの1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノール(3.9mmol)および0.04gのPTSA一水和物(200mlのトルエン中)(6mol%)を250ml丸底フラスコ内に導入する。共沸蒸留によって水を留去しながら混合物を4時間還流させる。混合物を室温に冷却し、20mlの重炭酸ナトリウム飽和溶液、次いで10mlの水での洗浄を行ない、そしてトルエン相を濃縮して1.95gの乳白色固体を生成する。この固体を8mlのMTBE中に引き上げ、そして混合物を室温で2時間攪拌し続ける。沈殿物をろ別してフィルター上にて2mlのMTBEで洗浄する。0.99gの茶色油が得られ、該油は経時に結晶化する。生成物を室温で4mlのMTBE中に引き上げる。得られる生成物をろ別し、フィルター上にて少量のMTBEで洗浄して、融点117~118の、0.42gの白色(若干クリーム)状の3,5,4'-トリベンジルレスベラトロールの沈殿物(これのNMRスペクトルは、(E)-トリベンジルレスベラトロールのものに対応する)を得る。

【0118】

NMR(CDCl₃) 200MHz

プロトン： 5.12(6H)； 6.63t(1H)； 6.83d(2H)； 6.95d(1H)； 7.02d(1H)； 7.1d(1H)； 7.3-7.6 ブロード非分解ピーク(16H)

C13： 70.16； 70.24(O-CH₂)； 101.40； 105.78； 115.24(arom.CH)； 126.77(エチレン.CH)； 127.63； 128.00； 128.96(arom.CH)； 130.29(エチレン.CH)； 137.03； 139.90； 158.76； 160.31(arom.CH)

【0119】

例13

N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンの合成：

例4に従って調製される105.7g(0.37mol)の沈殿1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノンおよび75.6g(0.407mol)のp-トルエンスルホニルヒドラジドを21の3首丸底フラスコ内の950mlのエタノール中に導入する。混合物を8時間還流させ、室温に冷却し、そして次いで得られる沈殿物をろ別し、フィルター上にて少量のエタノールで洗浄する。133.6gのp-トシリヒドラゾン(80%収率)が若干クリーム状の沈殿物状で得られる。400mlおよび次いで860mlのMTBEで生成物を再スラリー化して、融点120~121を示す、123.6gの白色沈殿物のN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(すなわち出発ケトンに対する収率74%)を得る。

【0120】

NMR(CDCl₃) 100MHz

プロトン： 2.4s(3H)； 3.8s(9H)； 2.4s(3H)； 3.9s(2H)； 2.4s(3H)； 6.4-7.8m(11H)

C13： 21.4(CH₃)； 32.5(CH₂)； 55.04および55.23(OCH₃)； 143.9(C=N)； 100.3および161.4(CH)

【0121】

例14

N-[1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンの合成：

例5に従って調製される5gの1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノン(9.7mmol)、2.35gのp-トルエンスルホニルヒドラジド(12.6mmol)(25mlのエタノール中)および20滴の3

5 % 塩酸を、100mlの3首丸底フラスコ内に導入する。反応媒体を3時間還流させ、濃縮し、残留物を50mlのMTBEに室温にて1時間攪拌しながら引き上げ、そして次いで沈殿物をろ別し、フィルター上にて少量のMTBEで洗浄する。5.1gのN-[1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンを白色沈殿物状で得る(すなわち出発ケトンに対して収率が77%)。これは融点147を示す。

【0122】

NMR(CDCl₃) 200MHz

プロトン: 2.4s(3H); 3.85s(2H); 2.4s(3H); 5.0s(4H); 5.05s(2H); 2.4s(3H); 6.5-7.7m(26H) 10)

C13: 21.4(CH₃); 32.5(CH₂); 55.04および69.9(OCH₂Ph); 143.8(C=N); 100.3-159.8(arom.CH)

【0123】

例15

N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンの合成:

例6に従って調製される5g(15.8mmol)の粗1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノンおよび3.24gのp-トルエンスルホニルヒドラジド(17.4mmol)を、100mlの3首丸底フラスコ内の33mlの無水エタノール中に導入する。混合物を3時間還流させ、温度を室温に戻し、混合物を2時間攪拌し続ける。得られる沈殿物をろ別し、次いでフィルター上にて5mlのエタノールで洗浄する。5.25gの沈殿物が得られ、該沈殿物を50mlのMTBE中に引き上げ、2時間還流させ、室温に戻した後ろ別し、そして次いでフィルター上にて10mlのMTBEで洗浄する。5gのN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンを白色で若干茶色の固体状で回収する(すなわち、粗出発ケトンに対する収率65.4%)。これは融点132~133を示す。

【0124】

NMR(CDCl₃) 200MHz

プロトン: 2.5s(3H); 3.6s(3H); 3.75s(6H); 3.8s(3H); 3.85s(2H); 6.4-7.8m(10H) 30)

C13: 21.95(CH₃); 33.67(CH₂); 55.80; 56.31; 56.41(OCH₃); 102.04; 105.21; 110.97; 112.08; 120.12; 126.16; 128.33; 135.63; 139.62; 129.95(arom.CH); 144.43(C=N); 148.74; 150.06; 154.03; 161.16(arom.CH)

【0125】

例16

(E)-トリメチルレスベラトロールの合成:

例13に従って調製される50gのN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(0.110mol)および27.16gのカリウムtert-ブトキシド(0.242mol)(2.5gのTriton X100(登録商標)を含む1lのトルエン中)を、2lの3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を3時間還流させ、室温への冷却を行ない、1lの水を添加し、沈降による分離を行ない、そして有機相を回収する。水相を0.4リットルのトルエンで再抽出する。組合せた有機相をロータリー-エバボレーター上で濃縮して29.6gの粗生成物を黄色固体状で得る。この生成物を90mlのエタノール中に室温で1晩攪拌しながら引き上げて、若干オレンジ色の固体状の、17.4gの3,5,4'-トリメチルレスベラトロールを得る。34mlのメタノール上で生成物を再結晶化させて、0~5で 40)

10)

20)

30)

40)

50)

ろ過して、白色固体状の、16.6 g の(E)-トリメチルレスペラトロールを得る(すなわち、出発ヒドラゾンに対する収率58%)。これは融点56~57を示す。

【0126】

NMR(CDCl₃) 200 MHz

プロトン: 3.83 s (9H); 6.40 t (1H); 6.68 d (2H); 6.9 d (1H); 6.92 d (2H); 7.10 d (1H); 7.48 d (2H)
C13: 55.32; 55.37 (OCH₃); 99.73; 104.49; 114.27 (arom. CH); 126.68; 128.84 (エチレン. CH); 127.97; 130.04; 139.84; 159.54; 161.13 (arom. CH)

【0127】

例17

(E)-トリメチルレスペラトロールの合成:

例16と同じ反応を、1.36 g のカリウムtert-ブトキシドおよび0.125 g のTriton X100 (登録商標) の存在下、12.5 ml のトルエン中、2.5 g のN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンで行ない、1.47 g の粗3,5,4'-トリメチルレスペラトロールを得る。これを5 ml のメタノールから再結晶化させて0.91 g の(E)-トリメチルレスペラトロールを、白色固体状で得る(すなわち、出発ヒドラゾンに対して収率63.6%)。

【0128】

例18

(E)-トリベンジルレスペラトロールの合成:

例14のようにして調製される28 g のN-[1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(4.1 mmol)および1.4 g のTriton X100 (登録商標) を含む560 ml のトルエン中の10.1 g のカリウムtert-ブトキシド(100 mmol)を21の3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を3時間還流させ、温度を室温に戻し、560 ml の水を添加して、有機相を沈降により分離する。水相を400 ml のトルエンで再抽出する。組合せたトルエン相を洗浄し、濃縮して21.8 g の粗生成物を、黄色沈殿物状で得る。これを70 ml のMTBE中に引き上げ、ろ別し、フィルター上にてMTBEで洗浄して11.9 g の(E)-トリベンジルレスペラトロールを得る。これは融点118を示す(すなわち出発ヒドラゾンに対する収率58%)。

【0129】

NMR(CDCl₃) 200 MHz

プロトン: 5.12 (6H); 6.63 t (1H); 6.83 d (2H); 6.95 d (1H); 7.02 d (1H); 7.1 d (1H); 7.3-7.6 ブロード非分解ピーク (16H)

C13: 70.16 および 70.24 (O-CH₂); 101.40; 105.78; 115.24 (arom. CH); 126.77 (エチレン. CH); 127.63; 128.00; 128.96 (arom. CH); 130.29 (エチレン. CH); 137.03; 139.90; 158.76; 160.31 (arom. CH)

【0130】

例19

(E)-トリベンジルレスペラトロールの合成:

例14のようにして調製される1.46 g のN-[1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(2.1 mmol)および0.07 g のTriton X100 (登録商標) を含む300 ml のトルエン中の0.28 g の水酸化カリウム(85%)ペレットを100 ml の3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を2時間還流させ、30 ml の水を室温で添加して、沈降による分離を行ない、トルエン相を回収して15 ml の水で洗浄する。トルエン相

10

20

30

40

50

を濃縮して黄色沈殿物状の 1 g の固体を得る。この沈殿物を 4 m l の M T B E 中に引き上げ、ろ過後に、0 . 8 g の (E) - トリベンジルレスベラトロールを得る（すなわち出発ヒドラゾンに対する収率は 7 6 % である）。

【 0 1 3 1 】

例 2 0

(E) - テトラメチルピセアタンノールの合成：

例 1 5 に従って調製される 2 . 6 g (5 . 0 mm o l) の N - [1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチリデン] - N ' - トシリヒドラジン、1 . 2 4 g (1 1 . 4 mm o l) のカリウム t e r t - ブトキシドおよび 0 . 1 3 g の Triton X 1 0 0 (登録商標) を、1 0 0 m l の 3 首丸底フラスコ内の 2 5 m l のトルエン中に導入する。混合物を 3 時間還流させる。温度を約 9 0 に戻し、1 5 m l の水を滴下添加し、媒体を沈降により約 6 0 で分離し、有機相を 1 5 m l の水で洗浄して有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮して 1 . 5 5 g の茶色がかった油を回収する。この油を 1 0 m l のメタノール中に引き上げる。温度を室温に戻して混合物を室温で 2 時間維持する。沈殿物をろ別し、フィルター上で 3 m l のメタノールで洗浄する。1 . 0 3 g の (E) - テトラメチルピセアタンノールを、白色（若干クリーム）状の沈殿物状で回収する（すなわち、出発ヒドラゾンに対する収率 6 8 . 6 % ）。これは融点 6 8 を示す。

【 0 1 3 2 】

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン： 3 . 8 s (6 H) ; 3 . 8 8 s (3 H) ; 3 . 9 2 s (3 H) ; 6 . 4 0 t (1 H) ; 6 . 6 8 d (2 H) ; 6 . 8 5 d (1 H) ; 6 . 9 5 d (1 H) ; 6 . 9 8 - 7 . 1 2 m (3 H)

C 1 3 (D e p t 1 3 5) : 5 5 . 3 8 および 5 5 . 9 7 (O C H₃) ; 9 9 . 7 5 ; 1 0 4 . 4 0 ; 1 0 8 . 8 4 ; 1 2 0 . 0 8 (a r o m . C H) ; 1 2 6 . 8 1 ; 1 2 9 . 0 3 (エチレン . C H)

【 0 1 3 3 】

例 2 1

(E) - テトラメチルピセアタンノールの合成：

例 1 5 に従って調製される 2 g (3 . 8 6 mm o l) の N - [1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチリデン] - N ' - トシリヒドラジン、0 . 9 7 g のカリウム t e r t - ブトキシド (2 . 1 e q .) および 0 . 1 0 g の Triton X 1 0 0 (登録商標) を、5 0 m l の 3 首丸底フラスコ内の 2 0 m l のメシチレン中に導入する。媒体を 2 時間還流させ、そして次いで温度 6 0 に戻し、1 0 m l の水を添加し、沈降による分離を行なって有機相を回収し、5 m l の水で洗浄する。有機相を 8 0 以下、5 m M H g 下で濃縮する。1 . 0 6 g の黄色油を回収する。この油を 6 m l のメタノール中で還流させ、温度を室温に戻し、混合物を 2 時間攪拌し続け、そして沈殿物をろ別してフィルター上にて 2 m l のメタノールで洗浄する。0 . 5 5 g の (E) - テトラメチルピセアタンノールを、白色、若干黄色の沈殿物状で回収する（すなわち出発ヒドラゾンに対する収率 4 7 . 8 % ）。

【 0 1 3 4 】

例 2 2

(E) - テトラメチルピセアタンノールの合成：

例 1 5 に従って調製される 2 g (3 . 8 6 mm o l) の N - [1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチリデン] - N ' - トシリヒドラジン、0 . 4 3 1 g のナトリウムメトキシドおよび 0 . 1 0 g の Triton X 1 0 0 (登録商標) を、5 0 m l の 3 首丸底フラスコ内の 2 0 m l のトルエン中に導入する。媒体を 5 時間還流させ、そして約 6 0 に冷却し、1 0 m l の水をゆっくり加えて沈降による分離をこの温度で行なう。トルエン相を 5 m l の水で洗浄して有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮して 1 . 1 8 g のオレンジ色油を得る。この油を 6 m l のメタノール

10

20

30

40

50

中で還流させ、温度を室温に戻し、混合物を2時間攪拌し続け、そして沈殿物をろ別してフィルター上にて2mlのメタノールで洗浄する。0.68gの(E)-テトラメチルピセアタンノールを、白色、若干黄色の沈殿物状で回収する(すなわち、出発ヒドラゾンに対する収率59.1%)。

【0135】

例23

(E)-テトラメチルピセアタンノールの合成：

例22と同じ反応を行なうが、丸底フラスコ内で2回5mlのシクロヘキサンで油中0.34gの60%NaH(8.5mmol)で予め洗浄したもので行なう。混合物を還流で3時間維持し、例22でのように処理を行なって、1.32gの橙黄色油を生成する。例22でのように7mlのメタノールから沈殿させた後、(E)-テトラメチルピセアタンノールで形成される0.66gの白色でオレンジ色がかった固体を回収する(すなわち、出発ヒドラゾンに対する収率57.4%)。

【0136】

例24

(E)-レスベラトロールの合成：

37.9mlの三臭化ホウ素(約100g、400mmol)を、窒素雰囲気下で3首丸底フラスコ内の100mlの塩化メチレン中に導入する。媒体を約-20℃に冷却し、20mlの塩化メチレン中に溶解させた10.8g(約40mmol)の(E)-トリメチルレスベラトロールをこの温度で1時間30分かけて導入する。攪拌しながら媒体が室温に戻るようにして、この温度で4時間攪拌を続ける。次いで、800gの氷/水混合物の上に反応媒体をゆっくり注ぎ入れる。325mlおよび次いで200mlのMTBEで媒体を抽出し、そして有機相を2回75mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで75mlの水で洗浄する。組合せた有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮する。残存固形分を100mlの塩化メチレンに引き上げ、ろ別して乾燥させ、8.1gの粗レスベラトロールを得る。

【0137】

沈殿物をエタノール中に60℃で溶解させ、水の添加により沈殿させて、融点262~264℃のレスベラトロールを得る。プロトンNMRおよびC13NMRのスペクトルは目的生成物に対応する。

【0138】

例25

メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)-3-オキソプロピオネートの合成：

2回50mlのトルエンで洗浄されるミネラルオイル中14.4gの60%水素化ナトリウム(0.36mol)を、3首丸底フラスコ内に導入する。次いで、90mlのトルエンおよび28.3gのメチル3,5-ジメトキシベンゾエート(0.144mol)を導入する。混合物を還流させて、95mlのトルエンに溶解させた30gのメチルp-イソプロピルオキシフェニルアセテート(0.144mol)を10時間かけて添加する。混合物を還流で2時間維持する。これを温度0~5℃に冷却して、25mlのトルエン中の氷酢酸の溶液(22.5g、すなわち0.374mol)をゆっくり添加する。次いで、室温で、135mlの水をゆっくり添加する。

【0139】

有機相をデカンテーションし、25mlのトルエンで水相を抽出する。組合せたトルエン相を濃縮して、濃茶色の粘稠油状の58gの粗メチル3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)-3-オキソプロピオネートを得る。

NMR(CDC13) 200MHz

プロトン： 1.35d(6H)； 3.75s(3H)； 3.8s(6H)； 4.5hept(1H)； 5.5s(1H)； 6.6t(1H)； 6.85d(2H)； 7.10d(2H)； 7.30d(2H)；

10

20

30

40

50

C 1 3 (D e p t 1 3 5) : 2 2 (C H₃ - C H) ; 5 2 . 7 (C O O C H₃) ; 5
5 . 5 (2 O C H₃) ; 5 9 . 7 (C H - C O O M e) ; 6 9 . 9 (C H - C H₃) ;
1 0 5 . 8 ; 1 0 6 . 8 ; 1 1 6 . 0 ; 1 3 0 . 7 (a r o m . C H)

【 0 1 4 0 】

例 2 6

メチル 3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル - 3 - オキソプロピオネートの合成 :

2 回 6 0 m l のトルエンで洗浄されるミネラルオイル中 1 9 . 7 g の 6 0 % 水素化ナトリウム (0 . 4 9 m o l) を、3 首丸底フラスコ内に導入する。次いで、1 2 0 m l のトルエン、4 g の triton X 1 0 0 (登録商標) および 3 8 . 6 g のメチル 3 , 5 - ジメトキシベンゾエート (0 . 1 9 7 m o l) を導入する。混合物を還流させて、1 3 0 m l のトルエンに溶解させた 3 8 . 2 g のメチル - 3 , 4 - メチレンジオキシフェニルアセテート (0 . 1 9 7 m o l) を 1 0 時間かけて添加する。混合物を還流で 2 時間維持する。これを温度 0 ~ 5 に冷却して、3 0 m l のトルエン中の冰酢酸の溶液 (3 0 . 7 g 、すなわち 0 . 5 1 m o l) を 1 滴ずつ添加する。室温に戻しながら混合物を攪拌下で 1 時間維持し、次いで 1 8 0 m l の水をゆっくり添加して有機相を回収する。水相を 4 0 m l のトルエンで再抽出する。組合せた有機相を濃縮して、濃色の粘稠油状の 7 6 . 5 g の粗メチル 3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル - 3 - オキソプロピオネートを得る。

【 0 1 4 1 】

1 g のこの粗生成物に 1 m l のメタノールを添加して白色沈殿物を得る。これをろ過し、フィルター上でメタノールで洗浄して乾燥させる。その沈殿物の融点は 5 1 である。

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン : 3 . 7 5 s (3 H) ; 3 . 8 s (6 H) ; 5 . 5 s (1 H) ; 5 . 9 5 m (2 H) ; 6 . 6 t (1 H) ; 6 . 8 ~ 7 . 3 a r o m . (5 H) ;
C 1 3 (D e p t 1 3 5) : 5 2 . 8 (C O O C H₃) ; 5 5 . 6 (2 O C H₃) ;
5 9 . 9 (C H - C O O M e) ; 1 0 1 . 3 (O - C H₂ - O) ; 1 0 5 . 9 ; 1 0 6 . 8 ; 1 0 8 . 6 ; 1 0 9 . 8 ; 1 2 3 . 1 (a t o m . C H)

【 0 1 4 2 】

例 2 7

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - イソプロピルオキシフェニル) エタノンの合成 :

9 . 6 5 g のホウ酸 (0 . 1 6 m o l) および例 2 5 に従って調製される 5 8 g の粗メチル 3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - イソプロピルオキシフェニル) - 3 - オキソプロピオネート (0 . 1 6 m o l) を丸底フラスコ内に導入する。攪拌しながら混合物を 1 5 0 ~ 1 5 5 で 3 時間加熱し、次いで約 8 0 に冷却する。2 0 0 m l のトルエン、次いで 1 5 0 m l の水を添加する。沈降による分離を行なって有機相を回収する。水相を 2 0 m l のトルエンで再抽出する。有機相を濃縮して、濃茶色の粘稠油状の 4 8 . 8 g の粗 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - イソプロピルオキシフェニル) エタノンを回収する。

N M R (C D C l₃) 2 0 0 M H z

プロトン : 1 . 3 5 d (6 H) ; 3 . 8 s (6 H) ; 4 . 2 s (2 H) ; 4 . 5 h e p t (1 H) ; 6 . 6 t (1 H) ; 6 . 8 5 d (2 H) ; 7 . 1 5 d (2 H) ; 7 . 2 0 d (2 H) ;
C 1 3 (D e p t 1 3 5) : 2 2 . 1 (C H₃ - C H) ; 4 4 . 8 (C H₂) ; 5 5 . 5 (2 O C H₃) ; 6 9 . 9 (C H - C H₃) ; 1 0 5 . 3 ; 1 0 6 . 5 ; 1 1 6 . 1 ; 1 3 0 . 5 (a r o m . C H)

【 0 1 4 3 】

例 2 8

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エ

10

20

30

40

50

タノンの合成：

13 g のホウ酸 (0.21 mol) および例 26 に従って調製される 75 g の粗メチル 3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-3-オキソプロピオネート (0.21 mol) を丸底フラスコ内に導入する。媒体を 1 時間 140 にし、次いで 150~155 に 3 時間加熱する。混合物を 80 に冷却し、360 ml のトルエンおよび次いで 190 ml の水を添加する。沈降による分離を行なって、水相を 70 ml のトルエンで再抽出する。有機相を濃縮して 63.6 g の茶色固体を回収し、これを 100 ml のエタノール中に引き上げる。沈殿物をろ別し、フィルター上にて 25 ml のエタノールで洗浄して乾燥させ、クリーム固体状の 44.7 g の粗 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル) エタノンを得る (すなわち、粗出発ケトエステルに対する収率 71%)。 10

【0144】

2 g のこの生成物を 20 ml のエタノールで再結晶化させ、融点 123 の白色沈殿物を得る。

NMR (CDCl₃) 200 MHz

プロトン： 3.85 s (6 H)； 4.2 s (2 H)； 5.95 s (2 H)； 6.65 t (1 H)； 6.7~6.8 m (3 H)； 7.15 d (2 H)； C13 (Dept 135)： 45.3 (CH₂-CO)； 55.6 (2OCH₃)； 101.0 (O-CH₂-O)； 105.4； 106.5； 108.5； 109.9； 122.6 (arom. CH) 20

【0145】

例 29

N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンの合成：

例 27 に従って調製される 48.5 g (0.14 mol) の粗 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル) エタノンおよび 31.8 g (0.17 mol) の p-トルエンスルホニルヒドラジドを 3 首丸底フラスコ内の 250 ml のエタノール中に導入する。混合物を 6 時間還流にし、室温に冷却して混合物を 5 時間攪拌し続ける。次いで得られる沈殿物をろ別してフィルター上にて 25 ml のエタノールで洗浄する。沈殿物を 100 ml の MTBE 中に室温で 1 時間攪拌しながら引き上げ、そして次いで沈殿物をろ別してフィルター上にて 25 ml の MTBE で洗浄して乾燥させる。31.4 g の N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンを白色固体状で回収し、これは融点 101 を示す (すなわち、粗出発ケトンに対する収率 42%)。 30

NMR (CDCl₃) 200 MHz

プロトン： 1.35 d (6 H)； 2.4 s (3 H)； 3.8 s (6 H)； 3.9 s (2 H)； 4.5 hept (1 H)； 6.4 t (1 H)； 6.7 d (2 H)； 6.83 d (2 H)； 6.85 d (2 H)； 7.25 d (2 H)； 7.68 d (2 H)；

C13 (Dept 135)： 21.7 (CH₃)； 22.0 (CH₃-CH)； 32.7 (CH₂)； 55.4 (2OCH₃)； 69.9 (CH-CH₃)； 101.7； 104.8； 116.7； 128.0； 128.8； 129.5 (arom. CH) 40

【0146】

例 30

N-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンの合成：

例 28 で調製される 42.7 g (0.142 mol) の 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル) エタノンおよび 29 g (0.155 mol) の p-トルエンスルホニルヒドラジドを、3 首丸底フラスコ内の 270 ml のエタノール中に導入する。混合物を 5 時間還流させ、室温に冷却して 3 時間、次いで 0~5 50

で2時間攪拌し続ける。得られる沈殿物をろ別してフィルター上で20mlの0~5に冷却したエタノールで洗浄する。沈殿物を100mlのMTBE中に引き上げ、ろ別して乾燥させ、クリーム固体状の44.6gのN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジンを回収し、これは融点143~144を示す(すなわち、出発ケトンに対する収率67%)。

NMR(CDCl₃) 200MHz

プロトン: 2.4s(3H); 3.75s(6H); 3.85s(2H); 5.95s(2H); 6.35d(1H); 6.45t(1H); 6.6d(1H); 6.8d(2H); 7.25d(2H); 7.25s(1H); 7.7d(2H) 10)

C13(Dept 135): 21.7(CH₃); 33.1(CH₂-CN-); 55.5(2OCH₃); 101.3(O-CH₂-O); 101.7; 104.8; 108.2; 108.8; 120.6; 128.0; 129.5(arom.CH)

【0147】

例31

(E)-3,5-ジメトキシ-4'-イソプロピルオキシスチルベンの合成:

例29でのように調製される19gのN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(0.39mol)、9.3gのカリウムter-ブトキシド(0.83mol)および1.9gのTriton X100(登録商標)を、100mlのトルエンを含む3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を3時間還流させ、約90℃に冷却して70mlの水を導入する。沈降による分離を行なって、水相を50mlのトルエンで再抽出する。トルエン相を50mlの水で洗浄し、そして濃縮して黄色の12.3gの粘稠生成物を得て、これを10mlのメタノール中に引き上げて3時間攪拌下に維持する。沈殿物をろ別し、フィルター上にてメタノールで洗浄して乾燥させる。6.5gの(E)-3,5-ジメトキシ-4'-イソプロピルオキシ-スチルベンを白色固体状で回収し、これは融点61℃を示す(すなわち、出発ヒドラゾンに対する収率55.6%)。

【0148】

NMR(CDCl₃) 200MHz

プロトン: 1.35d(6H); 3.85s(6H); 4.6hept(1H); 6.4t(1H); 6.7d(2H); 6.9d(1H); 6.93d(2H); 7.09d(1H); 7.45d(2H);

C13(Dept 135): 22.5(CH₃-CH); 55.7(2OCH₃); 70.3(CH-CH₃); 100.0; 104.8; 116.4(arom.CH); 126.9; 128.2(CH=); 129.2(arom.CH)

【0149】

例32

(E)-3,5-ジメトキシ-3',4'-メチレンジオキシ-スチルベンの合成:

例30でのように調製される39.4gのN-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチリデン]-N'-トシリヒドラジン(0.084mol)、19.9gのカリウムter-ブトキシド(0.177mol)および3.9gのTriton X100(登録商標)を、190mlのトルエンを含む3首丸底フラスコ内に導入する。混合物を4時間還流させ、約80℃に冷却して130mlの水を導入する。沈降による分離を行なって水相を90mlのトルエンで再抽出する。トルエン相を50mlの水で洗浄して濃縮し、27.8gの茶色固体を得て、これを30mlのメタノール中に引き上げて1時間攪拌下に維持する。沈殿物をろ別し、フィルター上にてメタノールで洗浄して乾燥させる。16.6gの(E)-3,5-ジメトキシ-3',4'-メチレンジオキシ-スチルベンを茶色固体状で回収し、これは融点96℃を示す(すなわち出発ヒドラゾンに対する収率69%)。

30

40

50

【0150】

NMR (CDCl₃) 200 MHz

プロトン: 3.8 s (6H); 6s (2H); 6.4 t (1H); 6.65 t (2H); 6.8 d (1H); 6.9 d (1H); 6.95 d (1H); 7.05 d (1H); 7.25 s (1H);

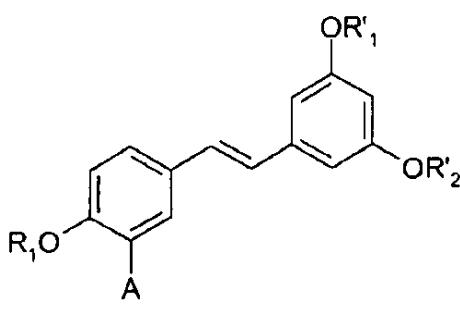
C13 (Dept 135): 55.5 (2OCH₃); 99.8 (arom. CH); 101.2 (O-CH₂-O); 104.4; 105.6; 108.5; 121.7; 127.0; 128.9 (arom. CH)

以下もまた開示される。

[1] 式(VI)

【化1】

10



20

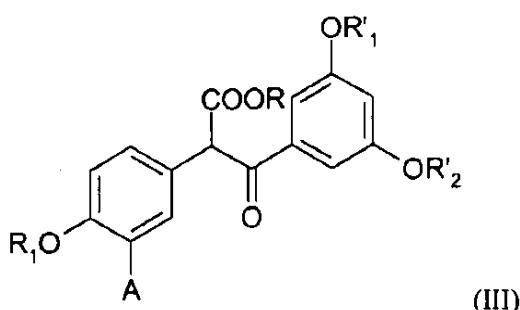
(式中、Aは、水素またはOR₂基を表し、そして

R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(III)

【化2】

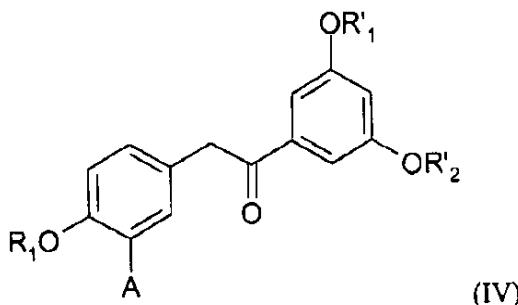
30



40

{式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りであり、Rは1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基であってこれから脱カルボキシル化によって式(IV)、

【化3】



(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである。)
の化合物が得られる。}

の化合物を合成中間体として反応させ、次いで、

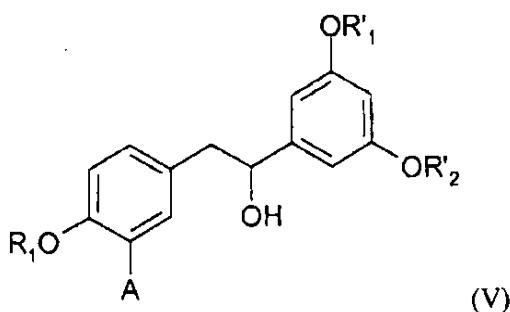
- 式(IV)の化合物をアルコール中で還元し、次いで形成されたアルコールを脱水するか、

- または、アリールスルホニルヒドラジドと反応させ、次いでこれにより形成されるアリールスルホニルヒドラゾンを塩基と反応させることによって、

前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

[2] 前記式(IV)の化合物を還元して式(V)

【化4】



(式中、

Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、

R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

のアルコールを形成し、前記の反応が式(IV)の化合物の還元からなり、続いて式(V)の1,2-ジアリールエタノール誘導体を脱水して上記[1]に記載の式(VI)の化合物を形成することを特徴とする、上記[1]に記載の方法。

[3] 前記還元反応を、金属水素化物、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行なうことを行なうことを特徴とする、上記[2]に記載の方法。

[4] 前記還元反応を、式(IV)のケトンであって、式中、
Aが、水素またはさもなければOR₂基を表し、

R₁、R₂、R'₁およびR'₂が、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしく

20

30

40

50

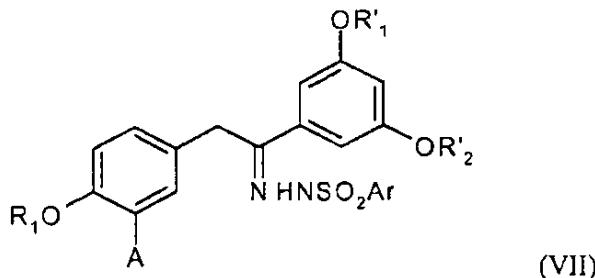
は分岐鎖のアルキル基を表し、更に R_1 および R_2 が $n = 1$ から 3 の - $(CH_2)_n$ - 構造の炭化水素鎖を形成してもよいケトンの水素化によって行なうことを特徴とする、上記 [2] に記載の方法。

[5] 式 (V) の化合物の脱水を、触媒量の強酸の存在下で行なうことを特徴とする、上記 [2] ~ [4] のいずれかに記載の方法。

[6] 上記 [1] に記載の式 (IV) の化合物を、アリールスルホニルヒドラジド化合物と反応させて、式 (VII)

【化 5 】

10



20

(式中、

Ar は、フェニル基または o - 、 m - もしくは p - トリル基を表し、

A は、水素またはさもなければ OR_2 基を表し、

R_1 、 R_2 、 R'_1 および R'_2 は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更に R_1 および R_2 は $n = 1$ から3の - $(CH_2)_n$ - 構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の中間体アリールスルホニルヒドラゾン化合物を生成し、続いて前記式 (VII) の化合物を強塩基と反応させることを特徴とする、上記 [1] に記載の方法。

[7] 上記 [1] に記載の式 (VI) の化合物を得るために、前記式 (VII) の化合物をアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ塩基、または炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムの存在下で処理することを特徴とする、上記 [6] に記載の方法。

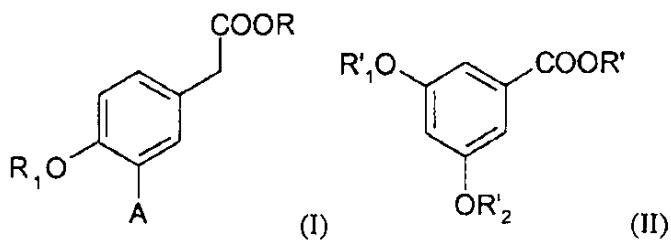
30

[8] 式 (VII) の化合物と強塩基との反応を、沸点が少なくとも 90 である溶媒の存在下で行なうことを特徴とする、上記 [6] または [7] に記載の方法。

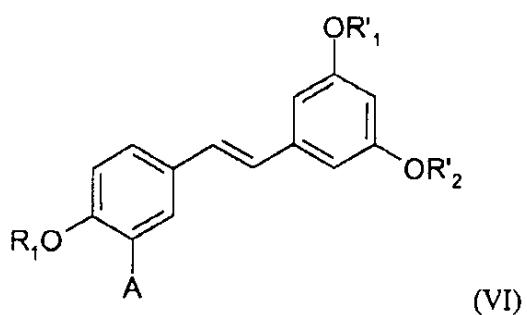
[9] 式 (VII) の化合物と強塩基との反応を、非水酸化溶媒の存在下で行なうことを見特徴とする、上記 [6] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

[10] 前記式 (III) の化合物が、式 (I) のエーテル / エステル誘導体と式 (II) のエーテル / エステル誘導体

【化6】

(式中、Aは、水素またはさもなければOR₂基を表し、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよく、RおよびR'は、互いに独立に、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基を表す。)の間の、強塩基存在下での縮合によって得られることを特徴とする、上記[1]に記載の方法。[11] ヒドロキシ芳香族酸、ヒドロキシ芳香族エステルまたはエーテル化ヒドロキシ芳香族酸から式(I)および(II)のエーテル/エステルを得ることを特徴とする、上記[10]に記載の方法。[12] 前記ヒドロキシ芳香族酸が、4-ヒドロキシフェニル酢酸、レソルシル酸または3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸から選択されることを特徴とする、上記[11]に記載の方法。[13] 式(VI)の(E)-スチルベン誘導体が、(E)-トリメチルレスベラトロール、(E)-トリベンジルレスベラトロールまたは(E)-テトラメチルピセアタンノールから選択されることを特徴とする、上記[1]～[12]のいずれかに記載の方法。[14] 式(VI)

【化7】

(式中：-Aが水素を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂が各々ベンジル基を表すか、-または、Aが-OCH₃基を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂が各々メチル基を表すかのいずれかである。)

10

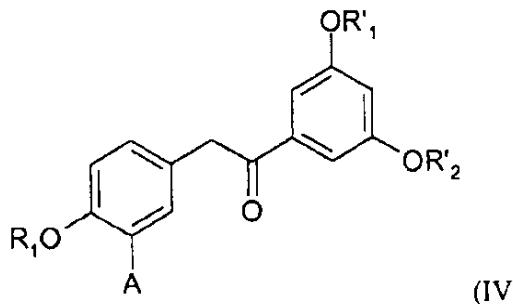
20

30

40

50

の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(IV)
【化8】

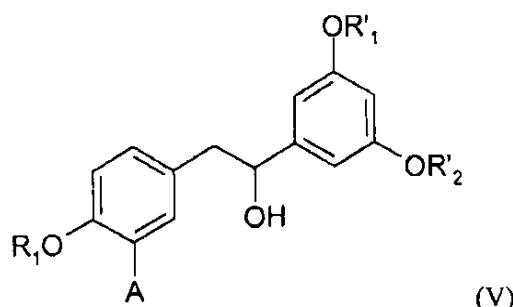


(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである)
の化合物を合成中間体として反応させ、

式(V)

【化9】

20



(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである)
のアルコール中で還元し、次いで、形成されたアルコールを脱水して前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

[15] 式(IV)の化合物の前記還元反応を、金属水素化物、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行なうことを特徴とする、上記[14]に記載の方法。

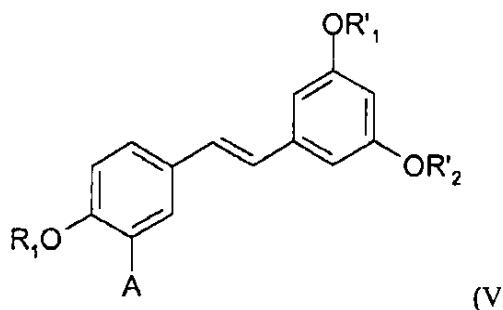
[16] 式(VI)の化合物の前記還元反応を水素化によって行なうことを特徴とする、上記[14]に記載の方法。

[17] 式(V)の化合物の脱水を、触媒量の強酸の存在下で行なうことを特徴とする、上記[14]～[16]のいずれかに記載の方法。

[18] 式(VI)

40

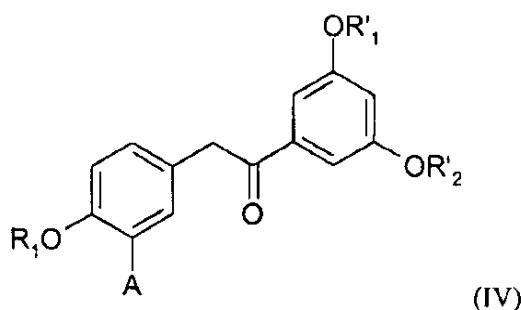
【化10】

(式中、Aは、水素またはOR₂基を表し、そして

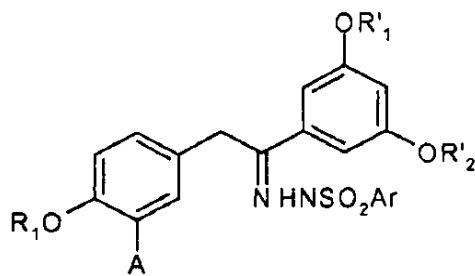
R₁、R₂、R'₁およびR'₂は、互いに独立に、1つ以上のアルコキシ基またはハロゲン基で任意に置換される、1から6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または7から16個の炭素原子を含むアラルキル基を表し、更にR₁およびR₂はn=1から3の-(CH₂)_n-構造の炭化水素鎖を形成してもよい。)

の(E)-スチルベン誘導体を合成する方法であって、式(IV)、

【化11】

(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りである。)の化合物を合成中間体としてアリールスルホニルヒドラジドと反応させて、式(VII)—

【化12】



(式中、A、R₁、R₂、R'₁およびR'₂は上記定義の通りであり、そしてArは、フェニル基またはo-、m-もしくはp-トリル基を表す。)

のアリールスルホニルヒドラゾンを得て、

次いでこれにより形成されるアリールスルホニルヒドラゾンを塩基と反応させて前記式(VI)の(E)-スチルベン誘導体を得ることを特徴とする、方法。

[19] 上記[18]に記載の式(VI)の化合物を、アリールスルホニルヒドラジド化合物と反応させて上記[18]に記載の式(VII)の中間体アリールスルホニルヒドラゾン化合物を生成し、続いて前記式(VII)の化合物を強塩基と反応させることを特徴とする、上記[18]に記載の方法。

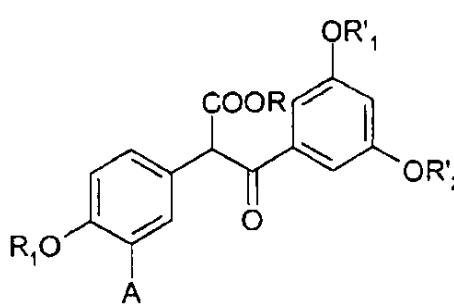
[20] 上記[18]に記載の式(VI)の化合物を得るために、前記式(VII)の化合物をアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ塩基、または炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムの存在下で処理することを特徴とする、上記[19]に記載の方法。

[21] 式(VII)の化合物と強塩基との反応を、沸点が少なくとも90である溶媒の存在下で行なうことを特徴とする、上記[19]または[20]に記載の方法。

[22] 式(VII)の化合物と強塩基との反応を、非水酸化溶媒の存在下で行なうことと特徴とする、上記[19]～[21]のいずれかに記載の方法。

[23] 式(III)、

【化13】



(式中、

Rはメチル基を表し、そして

-Aが水素を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基がメチル基またはベンジル基を表すか、

-または、Aが-OCH₃基を表し、かつR₁、R'₁およびR'₂基が各々メチル基を表す

40

か、

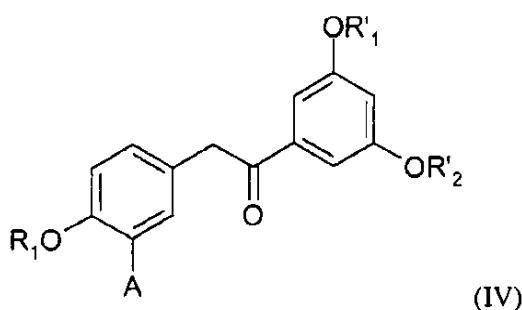
- または、A が水素を表し、R₁'₁ および R₁'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ がイソプロピル基を表すか、

- または、A が OR₂ 基を表し、R₁'₁ および R₁'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ および R₂ が n = 1 の - (CH₂)_n - 構造の炭化水素鎖を形成するか
のいずれかである。)

の化合物。

[24] 式(IV)、

【化14】



10

20

(式中、

- A が水素を表し、かつ R₁、R₁'₁ および R₁'₂ が各々ベンジル基を表すか、

- または、A が - OCH₃ 基を表し、かつ R₁、R₁'₁ および R₁'₂ が各々メチル基を表すか

、

- または、A が水素を表し、R₁'₁ および R₁'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ がイソプロピル基を表すか、

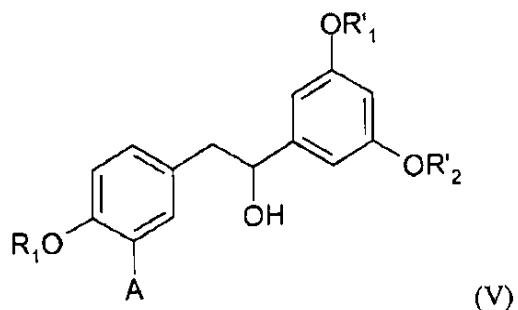
- または、A が OR₂ 基を表し、R₁'₁ および R₁'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ および R₂ が n = 1 の - (CH₂)_n - 構造の炭化水素鎖を形成するか

のいずれかである。)

の化合物。

[25] 式(V)、

【化15】



30

40

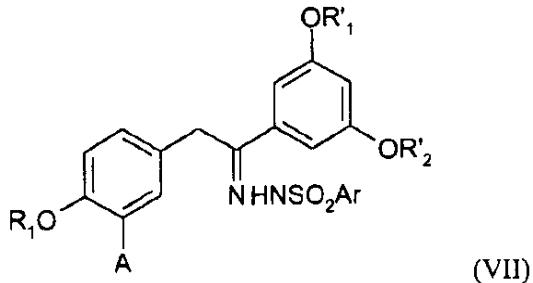
(式中、

A は水素を表し、そして R₁、R₁'₁ および R₁'₂ が各々ベンジル基を表す。)

の化合物であって、1 - (3, 5 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタノールからなる化合物。

50

[2 6] 式 (V I I) 、
【化 1 6 】



(式中、

A r は、 p - トリル基を表し、そして

- A が水素を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基がメチル基もしくはベンジル基を表すか、

- または、 A が - O C H₃ 基を表し、かつ R₁、R'₁ および R'₂ 基がメチル基を表すか、

- または、 A が水素を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ がイソプロピル基を表すか、

- または、 A が O R₂ 基を表し、R'₁ および R'₂ がメチル基を表し、かつ R₁ および R₂ が n = 1 の - (C H₂)_n - 構造の炭化水素鎖を形成するかのいずれかである。)

の化合物。

[2 7] 上記 [1 0] ~ [2 6] のいずれかに記載の式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) または (V I I) の化合物の、式 (V I) の (E) - スチルベン誘導体の合成における中間体としての使用。

[2 8] 式 (V I) のスチルベン誘導体が、(E) - トリメチルレスベラトロール、(E) - トリベンジルレスベラトロールまたは (E) - テトラメチルピセアタンノールから選択されることを特徴とする、上記 [2 7] に記載の使用。

[2 9] 上記 [1 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) または (V I I) の化合物の、ポリヒドロキシスチルベン化合物の合成における中間体としての使用。

[3 0] ポリヒドロキシスチルベン化合物が、レスベラトロールまたはピセアタンノールであることを特徴とする、上記 [2 9] に記載の使用。

20

20

30

【図1】

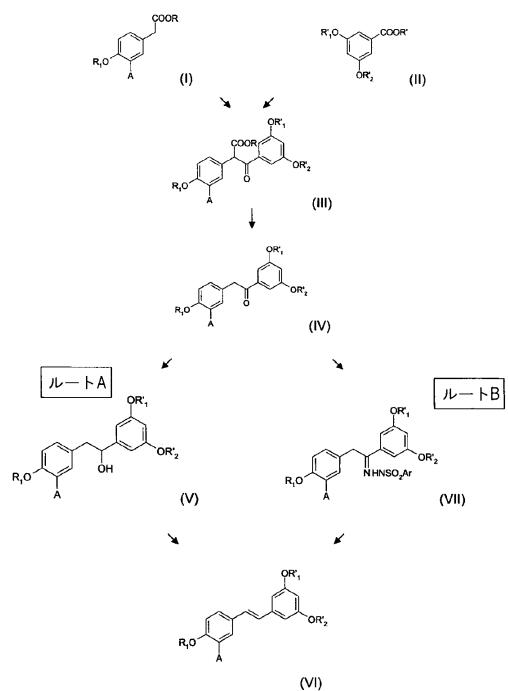


FIGURE 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 C 311/49 (2006.01)	C 0 7 C 311/49
C 0 7 C 41/18 (2006.01)	C 0 7 C 43/205 Z
C 0 7 D 317/50 (2006.01)	C 0 7 C 41/18
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 D 317/50
	C 0 7 B 61/00 3 0 0

(74)代理人 100093665

弁理士 蛭谷 厚志

(74)代理人 100142387

弁理士 斎藤 都子

(72)発明者 シュテーテン, アレン

フランス国, エフ - 9 5 4 6 0 エザンビル, リュ ドゥ ノルマンディ 1 7

(72)発明者 ジュ, セバスティアン

フランス国, エフ - 7 5 0 1 0 パリ, リュ ラファイエット 1 0 1

(72)発明者 バレジョ, ジャン - クロード

フランス国, エフ - 1 3 6 0 0 ラ シオタ, トラベルセ リノード 9

審査官 杉江 渉

(56)参考文献 特開平05-279312 (JP, A)

国際公開第03/086414 (WO, A1)

国際公開第01/060774 (WO, A1)

特表2007-504191 (JP, A)

特公昭30-003819 (JP, B1)

国際公開第2008/012108 (WO, A1)

Eur.J.Biochem., 2003年, 270, 284-292

Acta Chemica Scandinavica, 1996年, 50, 1143-1146

Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2004年, 13(1), 10-13

Can.J.Chem., 2003年, 81, 709-722

Holzforschung, 1975年, 29(6), 193-198

Methods in Enzymology, 1988年, 161, 57-65

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 4 1 / 0 9

C 0 7 C 4 1 / 1 8

C 0 7 C 4 3 / 2 0 5

C 0 7 C 4 3 / 2 3

C 0 7 C 4 9 / 8 4

C 0 7 C 6 9 / 7 1 6

C 0 7 C 3 1 1 / 4 9

C 0 7 D 3 1 7 / 5 0

C A p l u s (S T N)

C A S R E A C T (S T N)

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