

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4065573号

(P4065573)

(45) 発行日 平成20年3月26日 (2008. 3. 26)

(24) 登録日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 B 37/10 (2006. 01)
C O 7 C 29/00 (2006. 01)
C O 7 C 45/67 (2006. 01)
C O 7 D 207/48 (2006. 01)
C O 7 D 267/00 (2006. 01)

C O 7 B 37/10
 C O 7 C 29/00
 C O 7 C 45/67
 C O 7 D 207/48
 C O 7 D 267/00

請求項の数 21 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-544921
 (86) (22) 出願日 平成10年4月4日 (1998. 4. 4)
 (65) 公表番号 特表2001-521533 (P2001-521533A)
 (43) 公表日 平成13年11月6日 (2001. 11. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/001977
 (87) 国際公開番号 W01998/047891
 (87) 国際公開日 平成10年10月29日 (1998. 10. 29)
 審査請求日 平成17年4月4日 (2005. 4. 4)
 (31) 優先権主張番号 19716231. 2
 (32) 優先日 平成9年4月18日 (1997. 4. 18)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 19720798. 7
 (32) 優先日 平成9年5月16日 (1997. 5. 16)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者
 ベーリンガー・インゲルハイム・インテル
 ナツィオナル・ゲゼルシャフト・ミット
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー - 5 5 2 1 6 インゲ
 ルハイム、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3
 番
 (74) 代理人
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反応媒体として圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反応媒体中において 1 以上の均一または不均一メタセシス触媒の存在下、二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスによる環状生成物の製法であって、基質が置換または非置換アルケンまたはアルキン部分の形をとる 2 以上の官能基を含有し、反応媒体が圧縮二酸化炭素からなることを特徴とする方法。

【請求項 2】

反応媒体中において均一または不均一メタセシス触媒の存在下、二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスによる環状生成物の製法であって、基質が置換または非置換アルケンまたはアルキン部分の形をとる 2 以上の官能基を含有し、反応媒体が圧縮二酸化炭素からなり、生成物分布が反応媒体の密度によって調整されていることを特徴とする方法。

【請求項 3】

反応媒体の密度が $d = 0.2 - 1.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ の範囲内にあり、反応温度および全圧力が相互に調整される請求項 1 または 2 記載の環状生成物の製法。

【請求項 4】

生成物が ≥ 5 の環サイズを有するカルボ-またはヘテロ環式化合物である請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

生成物が 8 ~ 11 の環サイズを有するカルボ-またはヘテロ環式化合物である請求項 4 記

載の方法。

【請求項6】

生成物が ≥ 12 の環サイズを有する大環状化合物、ペンタデカノリドおよび相同化合物、アロヴァ16 (Aroval 6)および相同化合物、シベトンおよび相同化合物、ムスコンおよび相同化合物、エキサルトン (Exalt on)および相同化合物、ムセノン (Muscen on)および相同化合物、またはエポチロンおよび相同化合物である請求項4記載の方法。

【請求項7】

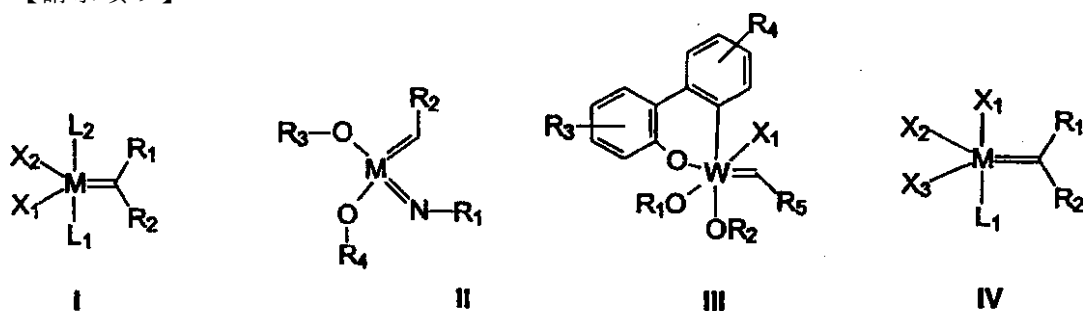
圧縮二酸化炭素によって不活性化しないメタセシス活性金属化合物が触媒または触媒前駆物質として用いられる請求項1-6のいずれか記載の方法。

10

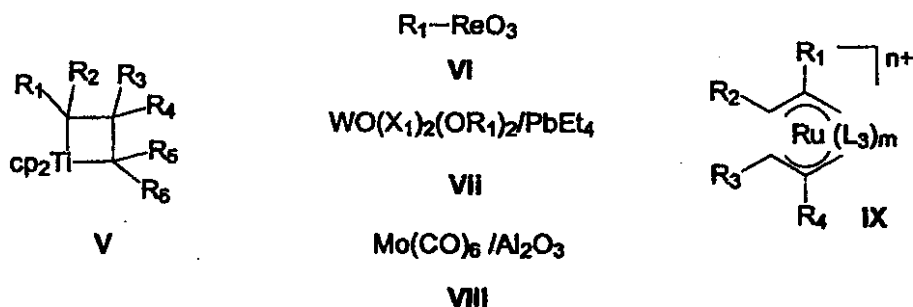
【請求項8】

遷移金属カルベン、または反応条件下で金属カルベンを形成する遷移金属化合物、またはアルキル化剤を伴う遷移金属塩が触媒または触媒前駆物質として用いられる請求項7記載の方法。

【請求項9】



20



30

[式中、 R_1-R_6 は、独立して水素、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{20} アルキニル、 C_1-C_{20} アルキル、アリール、 C_1-C_{20} カルボキシレート、 C_1-C_{20} アルコキシ、 C_2-C_{20} アルケニルオキシ、 C_2-C_{20} アルキニルオキシ、アリールオキシ、 C_2-C_{20} アルコキシカルボニル、 C_1-C_{20} アルキルチオ、 C_1-C_{20} アルキルスルホニルまたは C_1-C_{20} アルキルスルフィニルから選択される残基であり；その各々が C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 C_1-C_5 アルコキシまたはアリールで置換されていてもよく；ここに、環状化合物において、残基 R_1-R_{10} は互いに結合でき；

X_1-X_3 は、独立して、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 CN^- 、 SCN^- 、 R_1O^- 、 $R_1R_2N^-$ 、 $(R_1-R_5)-アリル^-$ 、 $(R_1-R_5)-シクロペンタジエニル^-$ （ここに、残基 R_1-R_5 は前記と同意義である）から選択される任意に定義されたアニオンリガンドであり；
 L_1-L_3 は、独立して、 CO 、 CO_2 、 R_1NCO 、 $R_1R_2C=CR_3R_4$ 、 $R_1C\equiv CR_2$ 、 $R_1R_2C=NR_3$ 、 $R_1C\equiv N$ 、 R_1OR_2 、 R_1SR_2 、 $NR_1R_2R_3$ 、 $PR_1R_2R_3$ 、 $AsR_1R_2R_3$ 、 $SbR_1R_2R_3$ から選択される中性リガンドであり；

m, n は0~6の整数である]

で示される一般型I-IXの化合物が触媒または触媒前駆物質として使用される請求項8記載の方法。

50

【請求項 10】

$L_1-L_2=PR_1R_2R_3$ （ここに、 R_1-R_3 は前記と同意義である）である一般型 I のカルベン錯体、または R_1 = アリールおよび $R_2-R_4=C_1-C_{20}$ アルキルであり、その各々が C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ペルフルオロアルキル、アリール、ハロゲンで置換されていてもよい一般型 I のカルベン錯体が触媒または触媒前駆物質として用いられる請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

二官能性または多官能性基質がコンホメーション的に予め組織化されているかまたは完全にフレキシブルである請求項 1 - 10 のいずれか記載の方法。

【請求項 12】

二官能性または多官能性基質が反応に関係する官能基に加えてメタセシス反応に影響を及ぼさない多数のさらなる基またはヘテロ原子を含有する請求項 1 - 11 のいずれか記載の方法。

【請求項 13】

基またはヘテロ原子が独立して、分枝または非分枝アルキル残基、芳香族または非芳香族炭素環式環、カルボン酸、エステル、エーテル、エポキシド、シリルエーテル、チオエーテル、チオアセタール、無水物、イミン、シリルエノールエーテル、アンモニウム塩、アミド、ニトリル、ペルフルオロアルキル基、gem-ジアルキル基、アルキン、アルケン、ハロゲン、アルコール、ケトン、アルデヒド、カルバメート、カルボネート、ウレタン、スルホネート、スルホン、スルホンアミド、ニトロ基、オルガノシラン単位、金属中心、酸素-、窒素-、硫黄-、リン-含有ヘテロ環から選択される請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

二官能性または多官能性基質が 1 以上の第 1 級、第 2 級または第 3 級塩基性アミン単位を含有する請求項 1 - 13 のいずれか記載の方法。

【請求項 15】

反応媒体に混合物としてまたは連続的に供給して基質の混合物を反応させる請求項 1 - 14 のいずれか記載の方法。

【請求項 16】

基質が全体的にまたは部分的に支持形態である請求項 1 - 15 のいずれか記載の方法。

【請求項 17】

統合された方法において生成物を圧縮二酸化炭素中の連続反応に付す請求項 1 - 16 のいずれか記載の方法。

【請求項 18】

反応媒体が付加的に、独立して、水、リン化合物、アミン、ペルフルオロ化合物、ルイス酸化合物、金属アルコキシド、有機溶媒__から選択される 1 以上の添加剤を含有する請求項 1 - 17 のいずれか記載の方法。

【請求項 19】

生成物が圧縮二酸化炭素の特有の溶媒特性を用いて単離される請求項 1 - 18 のいずれか記載の方法。

【請求項 20】

化学生成物の分離後に残存する金属含有残渣をオレフィンメタセシスの触媒として再利用する請求項 1 - 19 のいずれか記載の方法。

【請求項 21】

使用した二酸化炭素を再利用する請求項 1 - 20 のいずれか記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、基質が置換または非置換アルケンまたはアルキン部分の形をとる 2 以上の官能基を含有し、反応媒体が圧縮二酸化炭素からなることを特徴とする、反応媒体中における 1 以上の均一または不均一メタセシス触媒の存在下、二官能性または多官能性置換基の選択的オレフィンメタセシスによる環状生成物の調製に関する。本発明は、さらに、反応媒体の密度が $d = 0.2 - 1.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ の範囲内にあるように、反応温度および全圧力

10

20

30

40

50

が相互に調整されており、生成物分布が反応媒体の密度によって調節されている前記の方法による環状またはポリマー生成物の調製に関する。

「オレフィンメタセシス」は、アルケンの相互的なアルキリデン基転移を意味する。この種の反応は、通常、金属化合物によって触媒され（参考文献：Ivin, K.J.; Mol, J.C., *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, 1997）、多種多様の専門的に重要なプロセスにおける応用を見出す。これらは、例えば、Shell高級オレフィン・プロセス（Sherwood, M., *Chem. Ind. (London)* 1982, 994）、Phillipsトリオレフィン・プロセス、および α , ω -ジオレフィンの製造（Banks, R.L. ら、*J. Mol. Catal.* 1982, 15, 21）におけるアルケンの調製を包含する。もう一つの応用はシクロアルケンの開環オリゴマー化または重合（ROMP, 米国特許第4, 567, 244号）であり、例えば、Vestener $\blacktriangle$ R $\blacktriangledown$ （登録商標）

10

(Dräxler, A., *Der Lichtbogen* 1986, 35, 24)

またはNorsorex $\blacktriangle$ R $\blacktriangledown$ （Ohm, R.F., *Chemtech* 1980, 198）の製造に用いられる。さらに、非環式ジエンのオリゴマー化または重合（ADMET, Lindmark-Hamberg, M. ら、*Macromolecules* 1987, 20, 2951）、閉環メタセシスによって異なる環サイズを有するカルボ-およびヘテロ環の合成（RCM, WO96/04289, Grubbs, R.H. ら、*Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 446）異なるアルケンの交差メタセシス

(Brümmer, O. ら、*Chem. Eur. J.* 1997, 3, 441)

およびエン-インメタセシス（Kinoshita, A. ら、*Synlett* 1994, 1020; Kim, S.H. ら、*Org. Chem.* 1996, 61, 1073）を記載してもよい。RCMによって調製される ≥ 5 の環サイズを有する種々のカルボ-またはヘテロ環は、すでに、天然または合成活性物質、芳香性物質およびフレーバー、フェロモン、医薬品、クラウンエーテル等の合成に用いられてきた（1996年12月16日出願の米国特許出願第08/767, 561号、シュトゥディエンゲゼルシャフト・コーレ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング（Studiengesellschaft Kohle mbH））。とりわけ、抗腫瘍薬エポチロン（epothilone）およびその類似体のいくつかの合成（Bertinato, P. ら、*J. Org. Chem.* 1996, 61, 8000; Nicolaou, K.C. ら、*Angew. Chem.* 1996, 108, 2554; Yang, Z. ら、*Angew. Chem.* 1997, 109, 170; Schinzer, D. ら、*Angew. Chem.* 1997, 109, 543）の基礎である、RCMによる大環の効率のよい合成

20

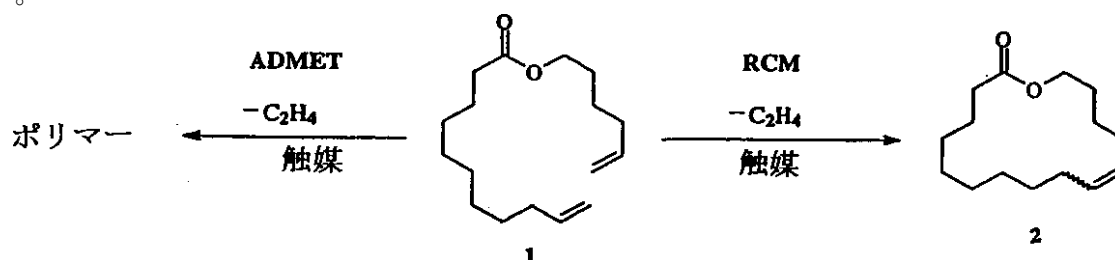
(Fürstner, A. ら、*J. Org. Chem.* 1996, 61, 3942)

30

を記載してもよい。

鎖状基質からの環状化合物の調製は、化学合成の中心的問題である。環化は、しばしば、分子内閉環反応において行われ、二官能性または多官能性前駆物質から由来する。所望の閉環反応は、常に、基質の重合と競合している（この文脈における「ポリマー」なる語は、特に、低分子量の二量体およびオリゴマーを包含する2以上の基質分子の結合によって形成される生成物を意味する）。この一般的な問題は、また、オレフィンメタセシスによる環状生成物の調製にもあてはまる。該反応が官能基がアルケンまたはアルキンである二官能性または多官能性基質で行われるならば、環化生成物とポリマーの混合物が形成される。スキーム1において、該競合状況は、ジエン1のメタセシス反応によって例示さえる。

40



スキーム1：ジエン1によって例示されるような二官能性または多官能性基質のオレフィンメタセシスにおける環化と重合の間の競合。

詳細には、ポリマーと環化生成物の間の生成物分布は、基質の構造、使用される触媒およ

50

び反応条件に依存する。環化生成物の形成は、高希釈での有機溶媒中の反応によって優勢になる。これは、特に、中程度のサイズ（ $8-11$ 員環）および大きいサイズ（ ≥ 12 員環）の環の調製に応用する。一般に、炭化水素（ヘキサン、トルエン、キシレン、クメン等）または塩素化炭化水素（ジクロロメタン、 $1,2$ -ジクロロエタン、ハローベンゼン等）がオレフィンメタセシスの溶媒として好ましい。必要な高希釈を成し遂げるために必要とされる大量の反応容量および高価な計量方法は、スペースおよび時間あたりに得ることができる最大収量を制限する。高希釈液中に存在する生成物の反応混合物からの分離は、さらに、クロマトグラフィー、精留または蒸留のような時間およびエネルギーを消費する分離操作を必要とする。蒸留分離における温度ストレスは、得られる生成物の質に逆の影響を与え、しばしば、使用される触媒の不可逆的な不活性化をもたらす。生理学的に活性な化合物の合成において、毒物学的に安全でないかもしれない残留溶媒は、特に問題を示す。また、環境影響の可能性に関しては、大量の溶媒の使用が製法技術に関する不利益を伴う。したがって、前記の溶媒の完全または部分的排除をもたらす方法は、技術的に非常に重要な方法である。

二酸化炭素は、金属触媒反応のための生態学的に安全な反応媒体として提唱されてきた（参考文献：Jessop, P.G.ら、Science 1995, 269, 1065; Morgenstern, D.A.ら：Green Chemistry (P.T. Anastas, T.C. Williamson編) ACS Symp. Ser. 262. American Chemical Society, Washington DC, 1996, p. 132以下参照；Dinjus, E.ら：Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions (R. Van Eldik, C.D. Hubbard編), Wiley, New York, 1996, p. 219以下参照）

。圧縮（気体、液体または超臨界）二酸化炭素におけるメタセシス反応はWO 96/32421に記載されているが；これは、基質として環状単官能アルケンの開環重合（ROMP）反応のみを包含する。この度、発明者らは、反応媒体中において均一または不均一メタセシス触媒の存在下、二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスによる化学生成物の製法であって、基質が置換または非置換アルケンまたはアルキン部分の形をとる2以上の官能基を含有し、反応媒体が圧縮（気体、液体または超臨界）二酸化炭素からなることを特徴とする方法を記載する。特に、本発明は、二官能性または多官能性基質の開環メタセシスによる $n \geq 5$ の環サイズを有する環状化合物の調製に関する。驚くべきことに、反応媒体の密度を変化させることによって、環状またはポリマー生成物を高い選択性で選択的に得ることができることが見出された。

本発明を用いて、中程度のサイズ（ $n = 8-11$ ）および大きいサイズ（ $n \geq 12$ ）の環を包含する任意の環サイズ

n （ $n \geq 5$ ）のカルボ-およびヘテロ環を調製することができる。したがって、一部、生理学的に疑わしく、環境上有害（例えば、芳香族または塩素化炭化水素）である今日までかかる反応に使用された溶媒は、非毒性の非可燃性の安価な再利用できる反応媒体により、完全にまたは実質的に置き換えられる。圧縮二酸化炭素中における反応の実施は、基質での置換が許容されるという、従来の溶媒におけるオレフィンメタセシスと矛盾するさらなる結果を有する。さらに、反応混合物の処理は、圧縮二酸化炭素特有の溶媒特性のため、例えば、全体的にまたは部分的に反応混合物から生成物を分離することによって、あるいは圧縮 CO_2 の抽出特性を用いて全体的にまたは部分的に触媒からそれらを分離することによって、実質的に簡略化される（K. Zosel, Angew. Chem. 1978, 90, 748）。生成物の分離後、残りの触媒は、オレフィンメタセシスのために一部再利用する。

反応温度および全圧力は、圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスにおいて幅広い範囲内で自由に選択できるが、それらは、反応媒体の密度が $d = 0.2-1.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ の範囲内になるように相互に調整される。好ましい反応温度は、 $250-400 \text{ K}$ の範囲内であり、好ましくは $280-345 \text{ K}$ の範囲内が好ましい。好ましい全圧力は、 $30-300$ バールの範囲内であり、特に $50-220$ バールの範囲内が好ましい。二官能性または多官能性基質の開環反応は、低密度範囲において重合が優先的に行われるのに対して、高密度を適用することによって優勢になる。各々最適な密度範囲は、基質の構造および使用される触媒に依存する。

本発明によると、閉環反応は、好ましくは、密度 $d = 0.4-1.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 、より好

ましくは密度 $d = 0.6 - 1.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ で行われる。高密度は、特に、中程度のサイズおよび大きいサイズの環の調製に好ましいが（特例としてジエン 1 のラクトン 2 へのメタセシスの場合、図 1 参照）、選択される密度は $n = 5 - 7$ の環の調製に対してあまり決定的ではない。特に、閉環反応のための好ましい条件は、付随の実施例から明らかにできるが、それらは、いかなる方法においても本発明の応用を制限しようとするものではない。

環化と対照的に、二官能性または多官能性基質のメタセシスによる重合は、好ましくは、圧縮二酸化炭素からなる低密度 $d = 0.2 - 0.65 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ の反応媒体で行われる。RCM の場合、密度の最適範囲は使用される基質および触媒に依存する。特例としてジエン 1 の重合を伴うメタセシスの場合、図 1 を参照すること。

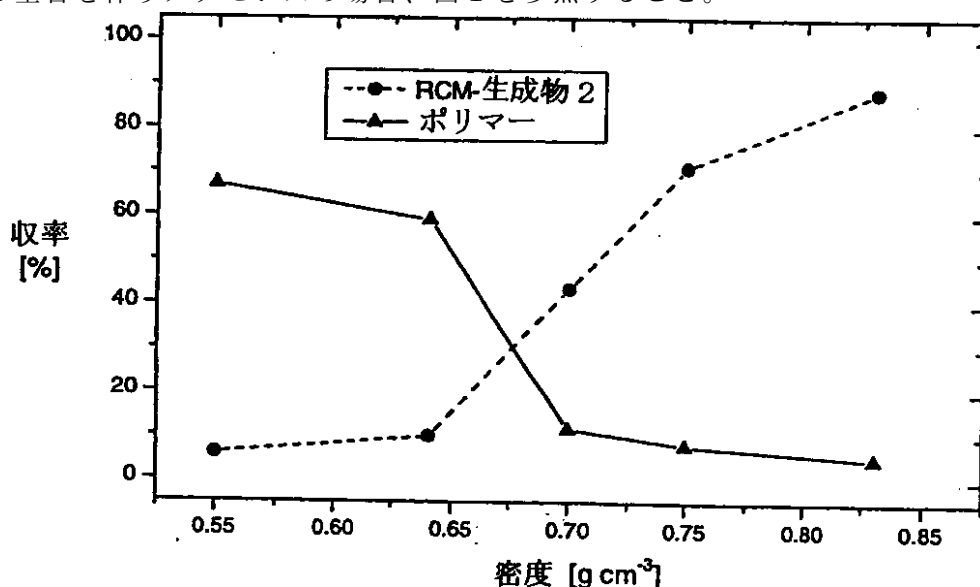
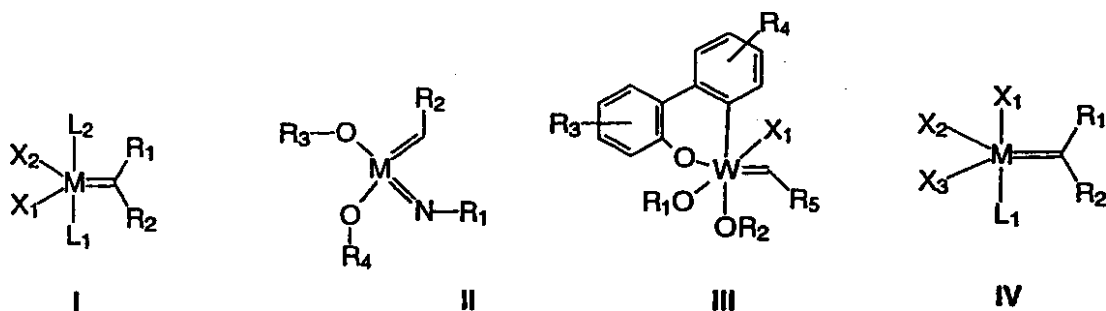
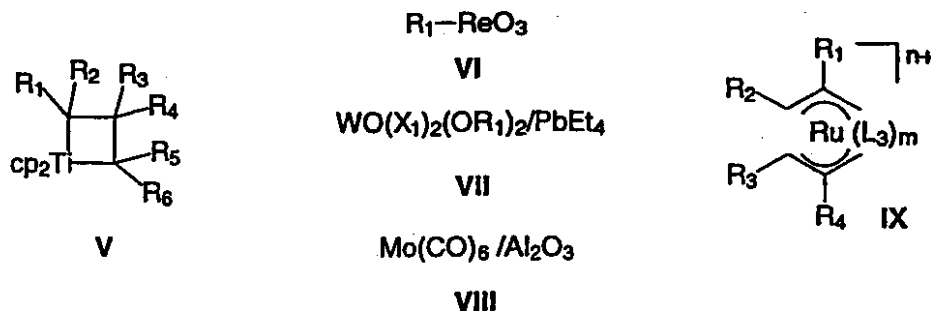


図 1：異なる密度の反応媒体での圧縮二酸化炭素中における 1 の選択的オレフィンメタセシス。

触媒または触媒前駆物質として、それらが圧縮二酸化炭素によって不活性化されないかぎり、反応媒体中において均一または不均一であるかに関係なく、いずれのメタセシス-活性金属化合物も本発明で用いることができる。触媒は、単離形態で用いることができるか、または適当な前駆物質から反応媒体中のその場で生産することができる。使用される触媒量は決定的ではなく、好ましい触媒量は、使用される基質に基づいて 0.01 ~ 10 モルパーセントの範囲内である。好ましい触媒または触媒前駆物質は、遷移金属-カルベン、または反応条件下で金属-カルベンを形成する遷移金属化合物、またはアルキル化剤を伴う遷移金属塩である。これらは、とりわけ、一般型 I - I X の系を包含する（参考文献：I 型 ($M = \text{Ru}, \text{Os}$)：1996 年 2 月 15 日 WO 96/04289；Nguyen ら、J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3974；Nguyen ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9858；Schwab, P. ら、Angew. Chem. 1995, 107, 2179；Schwab, P. ら、J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 100；Mohr, B. ら、Organometallics 1996, 15, 4317；II 型 ($M = \text{Mo}, \text{W}$)：Schrock, R. R. ら、J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3875；Fujimura, O. ら、Organometallics 1996, 15, 1865；III 型：Quingnard, F. ら、J. Mol. Catal. 1986, 36, 13；IV 型 ($M = \text{Nb}, \text{Ta}$)：Rocklage, S. M. ら、J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 1440；Wallace, K. C. ら、Macromolecules 1987, 20, 448；V 型 ($\text{cp} =$ 置換または非置換シクロペンタジエニル)：1986 年 1 月 28 日 U. S. 4,567,244 号；VI 型：Herrmann, W. A. ら、Angew. Chem. 1991, 103, 1704；VII 型：Nugent, W. A. ら、J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 8992；VIII 型：Davie, E. S., J. Catal. 1972, 24, 272；IX 型：Herrmann, W. A. ら、Angew. Chem. 1996, 108, 1169）



10



VIII

R_1-R_6 は、独立して水素、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{20} アルキニル、 C_1-C_{20} アルキル、アリール、 C_1-C_{20} カルボキシレート、 C_1-C_{20} アルコキシ、 C_2-C_{20} アルケニルオキシ、 C_2-C_{20} アルキニルオキシ、アリールオキシ、 C_2-C_{20} アルコシカルボニル、 C_1-C_{20} アルキルチオ、 C_1-C_{20} アルキルスルホニルまたは C_1-C_{20} アルキルスルフィニルから選択され；その各々が C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 C_1-C_5 アルコキシまたはアリールによって置換されていてもよい残基である。環状化合物において、残基 R_1-R_{10} は互いに結合することができる。

20

X_1-X_3 は、独立して、特に F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 CN^- 、 SCN^- 、 R_1O^- 、 $R_1R_2N^-$ 、 (R_1-R_5) -アリール $^-$ 、 (R_1-R_5) -シクロペンタジエニル $^-$ （ここに、残基 R_1-R_5 は前記と同意義である）から選択される任意に定義されたアニオンリガンドである。

L_1-L_3 は、独立して、特に CO 、 CO_2 、 R_1NCO 、 $R_1R_2C=C R_3R_4$ 、 $R_1C=C R_2$ 、 $R_1R_2C=NR_3$ 、 $R_1C\equiv N$ 、 R_1OR_2 、 R_1OR_2 、 R_1SR_2 、 $NR_1R_2R_3$ 、 $PR_1R_2R_3$ 、 $AsR_1R_2R_3$ 、 $SbR_1R_2R_3$ （ここに、残基 R_1-R_4 は前記と同意義である）から選択される中性リガンドである。

30

m 、 n は0～6の整数である。

特に好ましい触媒または触媒前駆物質は、 $L_1-L_3=PR_1R_2R_3$ （ここに、 R_1-R_3 は前記と同意義であり、特に好ましくい残基 R_1-R_3 はアリールまたはアルキルであり、特に第2級アルキルまたはシクロアルキル残基である）の一般型Iのカルベン錯体である。また、 R_1 =アリールおよび $R_2-R_4=C_1-C_{20}$ アルキルであり、その各々が C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ペルフルオロアルキル、アリール、ハロゲンで置換されていてもよい一般型I Iのカルベン錯体が特に好ましい。

40

本発明による反応は、また、例えば、基質または触媒のより容易な取り扱い、または反応媒体の溶媒特性の改善、または反応率の増加、または収量の改善をもたらす得る1以上の添加剤の存在下で行ってもよい。例えば、かかる添加剤は、独立して、水、リン化合物、アミン、ペルフルオロ化合物（1997年1月23日シュトゥディエンゲゼルシャフト・コーレ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツングの特許出願DE 197 02 025. 9号）、ルイス酸化合物、金属アルコキシド、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、ヘキサン、シクロヘキサン、ハロベンゼン、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、アセト酢酸エチル、アセトン、ジメチルカルボネート、アルコ

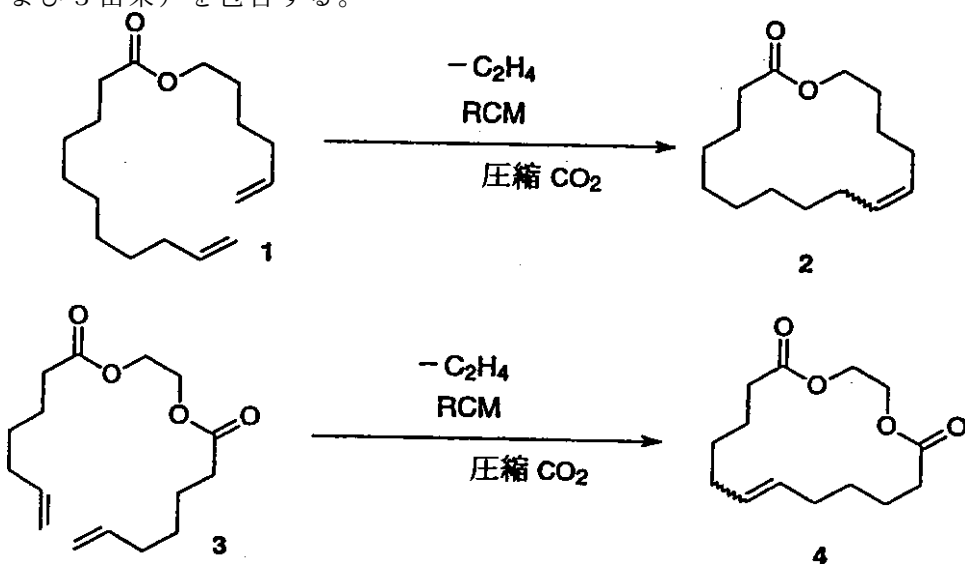
50

ール) から選択してもよい。

本発明において、「二官能性または多官能性基質」なる語は、メタセシス反応を可能にする置換または非置換アルケンまたはアルキン部分の形をとる2以上の官能基を含有するいずれかの化学化合物を意味する。基質は、コンホメーション的に予め組織化されているか、または完全にフレキシブルであってもよい。反応に関係する前記の官能基に加えて、基質は、メタセシス反応に影響を及ぼさない多数のさらなる基またはヘテロ原子を含有してもよい。これらは、とりわけ、分枝または非分枝アルキル残基、芳香族または非芳香族炭素環式環、カルボン酸、エステル、エーテル、エポキシド、シリルエーテル、チオエーテル、チオアセタール、無水物、イミン、シリルエノールエーテル、アンモニウム塩、アミド、ニトリル、ペルフルオロアルキル基、gem-ジアルキル基、アルキン、アルケン、ハロゲン、アルコール、ケトン、アルデヒド、カルバメート、カルボネート、ウレタン、スルホネート、スルホン、スルホンアミド、ニトロ基、オルガノシラン単位、金属中心、酸素一、窒素一、硫黄一、リン一含有ヘテロ環を包含する。本発明の基質の混合物もまた反応させてもよく；この場合、基質は混合としてまたは連続的に反応媒体に供給してもよい。基質はまた、支持形態であってもよい。

特に、圧縮二酸化炭素中における選択的オレフィンメタセシスは、また、従来の溶媒中においてメタセシス触媒の不活性化を導くことができる1以上の第1級、2級または3級塩基性アミン単位を含有する二官能性または多官能性基質で行ってもよい。

圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスにより、特に、例えば、芳香性基質およびそれらの前駆物質として用いてもよい大環状エステル、エーテル、アミンおよびケトンが得られる。応用の範囲は、とりわけ、有機溶媒中におけるRCMの応用を包含する(特に、シュトゥディエンゲゼルシャフト・コーレ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツングの1996年12月16日の米国特許出願第08/767,561号を参照)。これは、例えば、それら自体が独特の麝香に似た匂いを有し、水素添加によって各々、既知香料成分ペンタデカノリドおよびAr oval 6▲R▼に変換される大環状エステル2および4ならびにその二重結合-異性体(例えば、基質1および3由来)を包含する。



圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスの応用範囲は、さらに、シベトン、ムスコン、Exalton▲R▼およびMuscenon▲R▼を包含する12~30の環サイズを有する一連の相同置換または非置換環状ケトンを含む(参考文献: Ohloff, G., Riechstoffe und Geruchssinn, Springer, Berlin, 1990; Bauer K. ら、Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, Weinheim, 5th Ed., 1988, Vol. All, 141)。抗腫瘍薬エポチロンおよびその類似体もまた、該反応原理を用いて調製できる(Bertinato, P. ら、J. Org. Chem. 1996, 61, 8000; Nicolaou, K. C. ら、Angew. Chem. 1996, 108, 2554; Yang, Z. ら、Angew. Chem. 1997, 109, 170; Schinzer, D. ら、Angew. Chem. 1997,

109,543)。

圧縮二酸化炭素中において二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスによって調製される化合物は、反応器から圧力を抜くとき、全体的にまたは部分的に触媒から分離され、適当な受け器に収集できる。生成物を単離する場合に放出される二酸化炭素は、反応器を充填またはフラッシュするために再使用できる。さらに、それにより生成物から分離される触媒は、メタセシス反応に再利用できる。

統合されたプロセスにおいて、圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスの後、得られる生成物のさらなる官能化のために炭素-炭素結合形成、還元または酸化のような圧縮二酸化炭素中におけるさらなる反応を行ってもよい。特に、反応媒体として圧縮二酸化炭素中における選択的オレフィンメタセシスおよび続いて起こる水素添加により、Exaltolide $\blacktriangle$ R $\blacktriangledown$ 、Aroval 6 $\blacktriangle$ R $\blacktriangledown$ およびExaltol $\blacktriangle$ R $\blacktriangledown$ のような飽和大環状ジャコウ芳香成分を適当な非環式不飽和前駆物質から統合された方法において直接得ることができる。

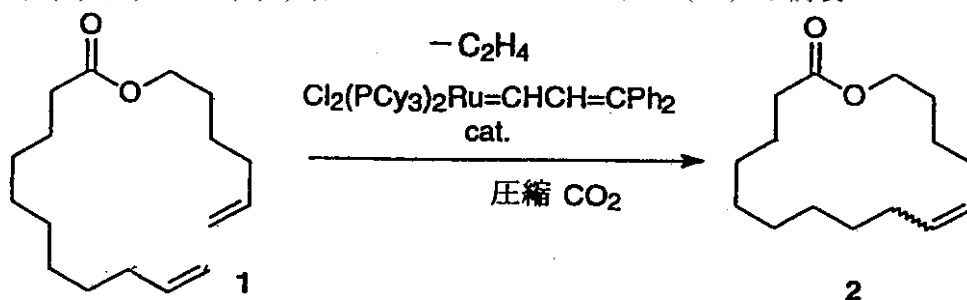
圧縮二酸化炭素中における二官能性または多官能性基質の選択的オレフィンメタセシスによって、重合炭化水素、ポリエステル、ポリアミド、ポリカルボネート、ポリウレタンなどの不飽和ポリマーを調製することができる。これらは、例えば、熱塑性物質、エラストマー、充填剤、絶縁物質、吸収物質として、ならびに光学装置の製造において、および加硫処理における添加剤として経済的に重要なものである。

反応混合物から得られるポリマーは、さらに、精製することができ、慣例の方法を用いて処理できる。圧縮二酸化炭素中におけるポリマー処理の既知方法 (Schmeder, H.: chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions (R. van Eldik, C. D. Hubbard 編), Wiley, New York, 1996, p. 280 以下参照) と同様に、水素添加または酸化のようなポリマーのさらなる反応は、統合されたプロセスの範囲内で応用できる。圧力を抜くときに遊離される二酸化炭素は、再び圧縮でき、反応媒体として用いることができる。

以下の実施例は、好ましい条件下、圧縮二酸化炭素中における基本的なメタセシスを記載するものであり、いかなる方法においても本発明の範囲、応用範囲またはいずれかの利益を制限するものではない。省略形 Cy は、シクロヘキシル (シクロ-C₆H₁₁) を示し、d は密度を示し、cat は触媒を意味する。

実施例 1

オキサシクロヘキサデカ-11-エン-2-オン (2) の調製



ジエン 1 (180 mg) およびトランス-[Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHCH=CPh₂] (7 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 (V = 225 cm³) 中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を 170 g の CO₂ で満たし (d = 0.76 g · cm⁻³)、反応混合物を 313 K で 72 時間攪拌した。次いで、CO₂ 圧を 233 K で冷却した冷却トラップ上に放出した。反応器から生成物を完全に除去する場合、反応器を各々、170 g の CO₂ で 2 回フラッシュし、次いで、冷却した冷却トラップ上に放出した。加温後、GC 分析によると、二重結合-異性体 (シス: トランス = 26: 74) の混合物として 71% の化合物 2 および 21% の反応されない 1 からなる 157 mg の無色油が冷却トラップから得られた。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.45-5.28 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 10H); IR (フィルム) 3000, 2928, 2856, 1736, 1461, 1385, 1346, 1252, 1234, 1168, 1152, 1113, 1085, 1024, 969, 719 cm⁻¹

実施例 2

異なる密度の反応混合物での (2) またはポリマーの調製のためのアルケン (1) の選択的オレフィンメタセシス

ジエン 1 (180 mg) およびトランス- $[Cl_2(PCy_3)_2Ru=CHCH=CPh_2]$ (7 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 ($V = 225\text{ cm}^3$) 中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を所望の量の CO_2 で満たし、反応混合物を 313 K で 72 時間攪拌した。次いで、 CO_2 圧を 233 K で冷却した冷却トラップ上に放出し、反応器をアセトンで洗浄した。合わせたフラクションを乾燥するまで濃縮し、低分子量成分 (未反応の 1 および結晶化生成物 2) を溶出液としてヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーによってオリゴマーから分離した。1 および 2 の割合は、GC 分析によって測定した。結果を表 1 に要約し、図 1 にグラフを示す。

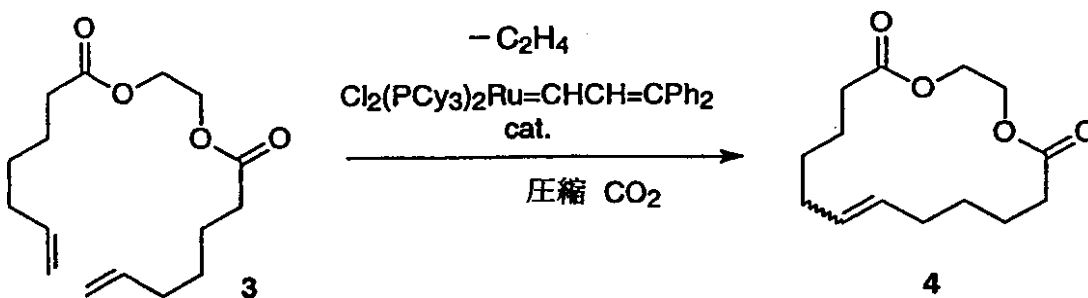
表 1：異なる密度の反応媒体での圧縮二酸化炭素中における 1 の選択的オレフィンメタセシス

実施例	CO_2 [g]	d [$g \cdot cm^{-3}$]	2 [%]	ポリマー [%]	1 ^a [%]
2 a	186	0.83	88.3	5	9
2 b	170	0.76	71.1	8	21
2 c	157	0.70	43.5	12	44
2 d	145	0.64	10	59	31
2 e	124	0.55	6	67	27

^a) 反応完了後の未反応の基質

実施例 3

1, 4-ジオキサシクロヘキサデカ-10-エン-5, 16-ジオン (4) の調製および触媒の再利用の可能性



不飽和エステル 3 (180 mg) およびトランス- $[Cl_2(PCy_3)_2Ru=CHCH=CPh_2]$ (14 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 ($V = 225\text{ cm}^3$) 中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を 140 g の CO_2 で満たし ($d = 0.62\text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$)、生じた反応混合物を 313 K で 72 時間攪拌した。 CO_2 圧を 233 K で冷却した冷却トラップ上に放出した。加温後、GC 分析によると、30.4 % の化合物 4 (実施例 4 a) からなる 160 mg の無色油を冷却トラップから得た。

反応器に残存する残渣に 3 (170 mg) および CO_2 (140 g) を再び加え ($d = 0.62\text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$)、313 K で 170 時間攪拌した。実施例 4 a に記載するように圧力を放出後、冷却トラップおよび反応器を CH_2Cl_2 で洗浄し、合わせた洗浄液を濃縮して、GC によると、70.4 % の 4 からなる 160 mg の無色油を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。化合物 4 を無色結晶の形態で得た。

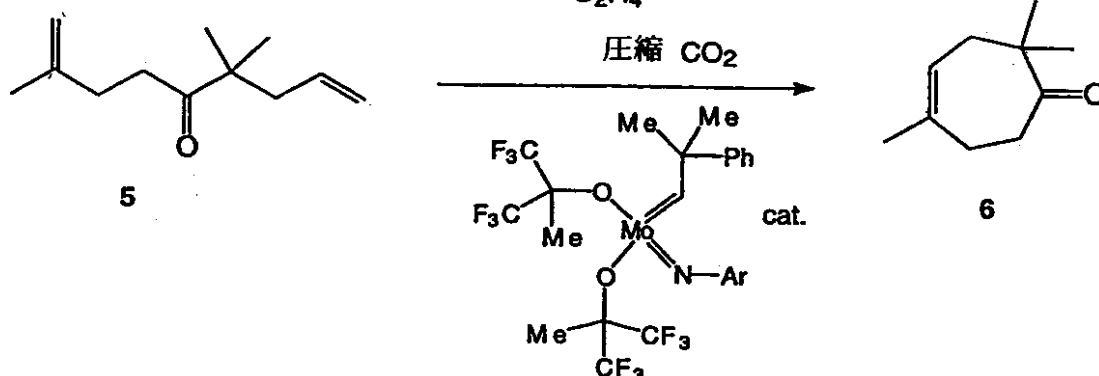
収量：102 mg (67 %)

融点 $46-47^\circ\text{C}$; 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.21 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H); I

R (KBr) 2931, 2854, 1733, 1462, 1439, 1398, 1371, 1296, 1275, 1257, 1223, 1169, 1102, 1072, 1035, 965, 874 cm^{-1}

実施例 4

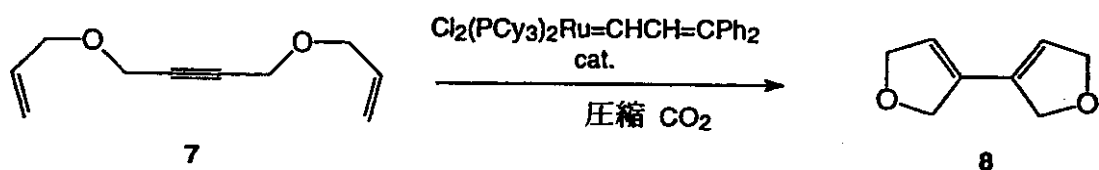
2, 2, 5-トリメチルシクロ-4-ヘプテノン (6) の調製
 $-\text{C}_2\text{H}_4$



ジエノン5 (222 mg) および [{ (CF₃)₂MeCO }₂Mo (=CHCMe₂Ph) (=NC₆H₃-i-Pr₂-2, 6)] (46 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 (V = 225 cm³中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を170 gのCO₂ (d = 0.76 g · cm⁻³) で満たし、得られた反応混合物を313 Kで攪拌した。72時間後、CO₂圧を233 Kに冷却した冷却トラップ上に放出した。反応器および冷却トラップをアセトンで洗浄し、合わせた洗浄液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル12 : 1) によって精製した。生成物6 (117 mg, 62%) および未反応の5 (56 mg, 25 mg) を無色油として得た。

実施例 5

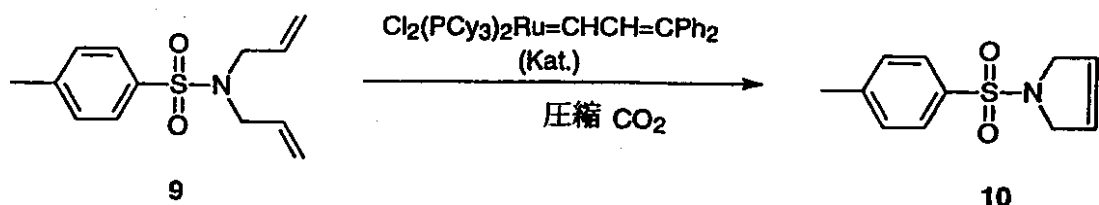
3, 3'-ビス-2, 5-ジヒドロフラン (8) の調製
 $-\text{C}_2\text{H}_4$



不飽和エステル7 (187 mg) およびトランス-「Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHCH=CPh₂」(19 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 (V = 225 cm³) 中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を169 gのCO₂で満たし (d = 0.75 g · cm⁻³)、反応混合物を313 Kで48時間攪拌した。次いで、CO₂圧を233 Kで冷却した冷却トラップ上に放出し、反応器をアセトンで洗浄した。合わせたフラクションを乾燥するまで濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより純粋な8 (97 mg, 62%) を無色固体として得た。

実施例 6

1-(トルエン-4-スルホニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール (10) の調製
 $-\text{C}_2\text{H}_4$



ジエン9 (219 mg) およびトランス-「Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHCH=CPh₂」(8 mg) をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器 (V = 225 cm³)

中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を170 gのCO₂で満たし($d = 0.76 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$)、得られた反応混合物を313 Kで攪拌した。24時間後、CO₂圧を233 Kで冷却した冷却トラップ上に放出した。反応器および冷却トラップをアセトンで洗浄し、合わせた洗浄液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物10を無色結晶の形態で得た。

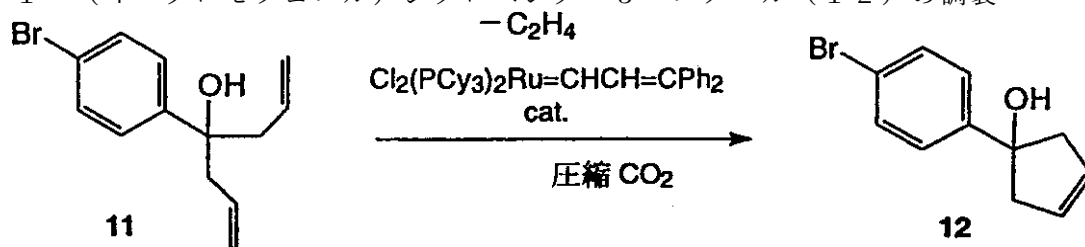
収量: 175 mg (93%)

融点 123–124 °C; ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 2H, J=8.3); 7.32 (d, 2H, J:8.0), 5.67 (t, 2H, J=4.6), 4.12 (t, 4H, J=4.5), 2.43 (s, 3H); IR (フィルム) 3049, 2910, 2854, 1595, 1493, 1476, 1337, 1306, 1162, 1112, 1071, 1018, 1002, 948, 820, 710, 667, 601, 564 cm^{-1}

10

実施例 7

1-(4-ブロモフェニル)シクロペンター-3-エノール(12)の調製



ヒドロキシジエン11(345 mg)およびトランス-[Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHCH=CPh₂](9 mg)をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器(V=225 cm³)中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を177 gのCO₂で満たし($d = 0.79 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$)得られた反応混合物を313 Kで18時間攪拌した。CO₂圧を233 Kで冷却した3つの冷却トラップ上に放出し、反応器を各々170 gのCO₂で2回洗浄した。加温後、87 mgの無色固体を冷却トラップから得た。反応器に残存する残渣から、さらに134 mgの同一組成の粗生成物をアセトンを用いて単離できた。合わせたフラクションのカラムクロマトグラフィーによる精製により、12を無色固体として得た。

20

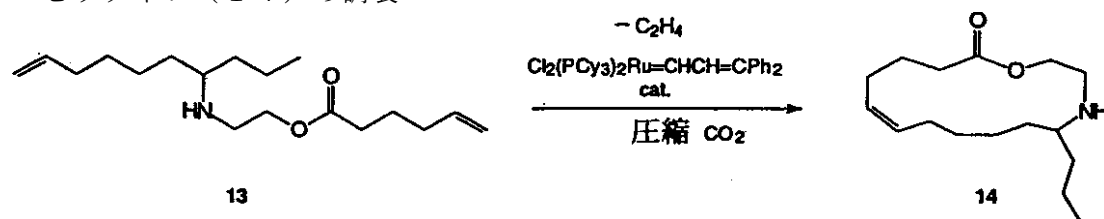
収量: 99 mg (32%)

融点 77–78 °C; ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.34 (m, 4H), 5.85–5.76 (m, 2H), 2.89 (d, 2H, J=16.0Hz), 2.71 (d, 2H, J=16.0Hz), 2.15 (s, 1H); IR (KBr) 3331, 3059, 2911, 2846, 1904, 1658, 1614, 1589, 1483, 1426, 1399, 1332, 1306, 1270, 1159, 1073, 1010, 977, 876, 777, 702, 668, 542 cm^{-1}

30

実施例 8

エピラクネン(14)の調製



40

アミノジエン13(52 mg、0.5 mlのCH₂Cl₂中に溶解した)およびトランス-[Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHCH=CPh₂](7 mg)をアルゴン雰囲気下、ステンレススチール高压反応器(V=225 cm³)中に充填した。コンプレッサーを用いて反応器を172 gのCO₂で満たし($d = 0.76 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$)、得られた反応混合物を313 Kで72時間攪拌した。CO₂圧を233 Kで冷却した冷却トラップ上に放出し、反応器をEt₂Oで洗浄した。合わせたフラクションのカラムクロマトグラフィー(アルミナ、ヘキサン/酢酸エチル1:1)による精製により、GC分析によると、二重結合-異性体の混合物(シス:トランス=30:70)として74%の14および22%の未反応の13からなる44 mgのわずかに黄色がかった油を得た。

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 307/28	(2006.01)	C 0 7 D 307/28	
C 0 7 D 313/00	(2006.01)	C 0 7 D 313/00	
C 0 7 D 321/00	(2006.01)	C 0 7 D 321/00	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 フュルストナー, アロイス
ドイツ連邦共和国デー 4 5 4 7 0 ミュールハイム、カイザービルヘルムプラッツ 1 番

(72)発明者 ライトナー, パルター
ドイツ連邦共和国デー 4 5 4 7 0 ミュールハイム、カイザービルヘルムプラッツ 1 番

(72)発明者 コッホ, ダニエル
ドイツ連邦共和国デー 4 5 4 7 0 ミュールハイム、カイザービルヘルムプラッツ 1 番

(72)発明者 ランゲマン, クラウス
ドイツ連邦共和国デー 4 5 4 7 0 ミュールハイム、カイザービルヘルムプラッツ 1 番

(72)発明者 ジックス, クリスティアン
ドイツ連邦共和国デー 4 5 4 7 0 ミュールハイム、カイザービルヘルムプラッツ 1 番

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 0 4 2 8 9 (WO, A 1)
国際公開第 9 6 / 0 3 2 4 2 1 (WO, A 1)
国際公開第 9 6 / 0 0 1 8 5 0 (WO, A 1)
Journal of Organic Chemistry, 1 9 9 6 年, Vol.61, No.3, p.1073-1081

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
CA(STN)
REGISTRY(STN)