

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4076649号
(P4076649)

(45) 発行日 平成20年4月16日(2008. 4. 16)

(24) 登録日 平成20年2月8日(2008. 2. 8)

(51) Int.Cl.
C O 7 D 209/52 (2006.01)

F I
C O 7 D 209/52

請求項の数 2 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願平10-362024	(73) 特許権者	000001085
(22) 出願日	平成10年12月21日(1998.12.21)		株式会社クラレ
(65) 公開番号	特開平11-240866		岡山県倉敷市酒津1621番地
(43) 公開日	平成11年9月7日(1999.9.7)	(74) 代理人	100093377
審査請求日	平成16年4月6日(2004.4.6)		弁理士 辻 良子
(31) 優先権主張番号	特願平9-366169	(72) 発明者	福本 隆司
(32) 優先日	平成9年12月25日(1997.12.25)		新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		株式会社クラレ内
		(72) 発明者	五十嵐 錬典
			新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号
			株式会社クラレ内
		審査官	伊藤 幸司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式（I）；

【化1】



（式中、Rはアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を示す。）
で表されるスルホニルシアニドとシクロペンタジエンを、水の存在下に、炭化水素溶媒中
で、pHが4. 2以上で且つ7以下の条件下に反応させることを特徴とする2-アザビシ
クロ〔2. 2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法。

10

【請求項2】

請求項1の方法で2-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンを製造し
た後、2-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンを含む反応液を水層
と有機層に分離し、水層を活性炭充填塔を通し、次いで水層から2-アザビシクロ〔2.
2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンを回収することを特徴とする2-アザビシクロ〔2.
2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は2-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法に関す

20

るものであり、本発明により得られる2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンは、抗ウイルス剤などの医薬品として用いられるカルボサイクリックヌクレオシド類を合成するための中間体などとして有用である。

【0002】

【従来の技術】

カルボサイクリックヌクレオシドは、ヌクレオシドのフラノース環を構成する酸素原子をメチレン基で置換した構造を持ち、その構造がフラノース環を有する通常のヌクレオシドとよく類似しているため、生体内の各種の酵素の基質や阻害剤として働き得る。また、カルボサイクリックヌクレオシドはグリコシド結合を持たないため、ヌクレオシドホスホリラーゼやヌクレオシドヒドラーゼなどの酵素による開裂作用を受けず、代謝経路がフラノース環を有するヌクレオシドとは異なっており、多彩な生理活性を示す。

10

例えば、アリストロミシン(Aristeromycin)として知られるカルボサイクリックアデノシンは、カルボサイクリックヌクレオシドの1種であってStreptomyces citricolorの代謝物であり、これは、フラノース環を有するヌクレオシドとは異なり、強い細胞毒性を有することで注目されている。

また、カルボサイクリックヌクレオシドの1種である、カルボサイクリック-2,3-ジデオキシ-2,3-ジデヒドログアノシンが抗HIV剤として開発されつつある[R. Vinceら, B.B.R.C., 156, 1046 (1988)]。

【0003】

カルボサイクリックヌクレオシドのカルボサイクリック部は、2 α , 3 α -ジヒドロキシ-4 β -アミノシクロペンタノン-1 β -メタノールまたはシス-4-アミノシクロペント-2-エン-1 β -メタノールなどを用いて形成されることが多く、これらの1 β -メタノール類は、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンから化学合成されることが多い[R. Vince et al. J. Org. Chem., 43, 2311 (1978); B. L. Kamm. et al. J. Org. Chem., 46, 3268 (1981); W. C. Faith et al. J. Org. Chem., 50, 1983 (1985)]。そのため、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンは、前記した1 β -メタノール類、ひいてはカルボサイクリックヌクレオシドを合成するための中間体として有用な化合物である。

20

【0004】

2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの合成法としては、従来、シクロペンタジエンとp-トルエンスルホニルシアニドを環化付加反応させて3-p-トルエンスルホニル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエンを中間体として作り、該中間体における3位のトルエンスルホニル基を酢酸を用いて除去する方法が知られている[J. C. Jagt et al. J. Org. Chem., 39, 564 (1974); R. Vince et al. J. Org. Chem., 43, 2311 (1978)]。

30

【0005】

しかしながら、上記した従来の合成法による場合は、▲1▼p-トルエンスルホニルシアニドに対して化学量論的には等モルでよいシクロペンタジエンを15~35倍モルの大過剰量で使用しなければならない；▲2▼多段反応であるために手間や時間がかかる；▲3▼p-トルエンスルホニルシアニドとシクロペンタジエンの反応により得られた3-p-トルエンスルホニル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエン(中間体)を濃縮して塊状で取り出し、それを粉末に粉碎してから酢酸と反応させる必要がある；▲4▼3-p-トルエンスルホニル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエン(中間体)を酢酸で処理して3位のトルエンスルホニル基を除去する際に5~23倍モルという大過剰量の酢酸を一気に加える必要があり、急激な発熱反応をコントロールしなければならない；▲5▼前記した▲4▼の発熱反応がうまくコントロールできず反応温度が上昇し過ぎた場合には目的物である2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンが全く得られないかまたは非常に低収率でしか得られない；▲6▼前記した▲4▼の反応時に固体副生物が生成して攪拌が円滑に行われず、反応をスムーズに進行させることができない；▲7▼処理すべき廃水が多量に発生し、その処理負担が大きい；

40

50

などの種々の問題がある。そのため、上記の合成法による場合は、目的とする 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを高純度、高収率で、低減された試薬および溶媒の使用量下に、安全に、生産性良く、且つ廃水処理負担を軽減しながら工業生産することができない。

【0006】

【発明の内容】

上記のような状況下に、本発明者らは、p-トルエンスルホニルシアニドなどのスルホニルシアニドとシクロペンタジエンを反応させて、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを高純度、高収率で、低減された試薬および溶媒の使用量下に、安全に、生産性良く製造し得る方法を開発すべく検討を続けてきた。そして、

(i) スルホニルシアニドとシクロペンタジエンを炭化水素系溶媒中で縮合させる第一工程、その後に水で処理する第二工程を経由する 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法 (特開平 5-331139 号公報) ;

(ii) スルホニルシアニドとシクロペンタジエンを、水または水-炭化水素系混合溶媒中で反応させて 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造する方法 (特開平 5-331140 号公報) ;

(iii) フェニルスルホニルシアニドとシクロペンタジエンを、水および水溶性溶媒の混合溶媒中で、pH 3~4 の条件下に反応させて 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造する方法 (特開平 8-271110 号公報) ; 並びに

(iv) スルホニルシアニドとシクロペンタジエンを炭化水素溶媒中で反応させる第一工程を行って 3-スルホニル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2, 5-ジエン (中間体) をつくり、該中間体の溶液を水および水溶性溶媒との混合溶媒中に pH 3~7 の条件下に添加して該中間体を加水分解して 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造する方法 (特開平 9-165372 号公報) ;

を新たに見出して先に出願した。

【0007】

本発明者らによる上記 (i) ~ (iv) の製造方法は、J. C. Jagt らによる上記した従来法 [すなわちシクロペンタジエンと p-トルエンスルホニルシアニドとの反応により製造した 3-p-トルエンスルホニル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2, 5-ジエン (中間体) に酢酸を作用させて 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造する方法] と比べた場合に、

▲1 ▼スルホニルシアニドに対してシクロペンタジエンを大過剰量で使用する必要がない ;

▲2 ▼中間体として生成した 3-p-トルエンスルホニル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2, 5-ジエンを濃縮して取り出し粉末に粉碎してから次工程を行うという繁雑な手間を要しない ;

▲3 ▼急激な発熱反応が生じないために反応のコントロールが容易であり、しかも安全性に優れている ;

▲4 ▼目的とする 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの収率が高い ;

▲5 ▼反応時に攪拌などの妨げとなる固体副生物の生成が比較的少ない ;

▲6 ▼処理すべき廃水量が少なく、廃水処理負担が軽減される ;

などの種々の長所を備えている。

【0008】

本発明者らによる上記 (i) および上記 (iv) の方法は、いずれも、第一工程でスルホニルシアニドとシクロペンタジエンを炭化水素系溶媒中で反応させて 3-スルホニル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2, 5-ジエンを中間体としてつくった後に、第二工程で該中間体の溶液を水或いは水/水溶性溶媒との混合溶媒中で処理して 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造するという 2 段の工程を経るものである。

それに対して、本発明者らによる上記 (ii) および (iii) の方法は、スルホニルシアニドとシクロペンタジエンとを、水または水と炭化水素系溶媒との混合溶媒中、或いは水と水溶性溶媒との混合溶媒中で、一段で反応させて 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを直接製造する方法であり、かかる点で、2 段の工程を経る上記 (i) および (iv) の方法に比べて工程が簡略であり、工業的に有利な方法であるといえることができる。

【0009】

しかし、上記 (ii) の方法では、スルホニルシアニドとシクロペンタジエンとの反応時に pH 調整を行っておらず、そのため系中に存在するスルホニルシアニドや反応によって生ずるスルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸など) によって、反応系の pH は 3 以下 (一般には pH 2 ~ 3) となっていることが判明した。そして、反応系の pH が 3 以下になっているこの (ii) の方法による場合は、スルホニルシアニドとシクロペンタジエンの反応により生ずるスルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸など) の 2 量化物 (ベンゼンスルフィニルスルホン等) などの固体状物が反応系に析出してくるのを完全に防止するのは困難であり、そのために析出した固体状物の濾過工程が必要である。そして、前記固体状物の析出を完全に防止しようとする、水や炭化水素溶媒を多量に用いなければならず、廃水処理負担が増すことになり、かかる点で改良の余地があることが判明した。

【0010】

また、上記 (iii) の方法では pH 3 ~ 4 の条件下にスルホニルシアニドとシクロペンタジエンの反応を行っているが、溶媒として水と水溶性溶媒との混合溶媒を用いるためか、やはりスルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸など) の 2 量化物 (ベンゼンスルフィニルスルホン等) などの固体状物が反応系に析出してくるのを完全に防止するのが困難である。また、上記 (iii) の方法は、上記 (ii) の方法に比べて、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの収率が低いものとなっている。

【0011】

そこで、本発明者らは、高純度の 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを工業的な規模で円滑に製造し得る改良法を開発すべく、更に検討を重ねてきた。

その結果、スルホニルシアニドとシクロペンタジエンの反応を、水と炭化水素溶媒との混合溶媒中で、pH 調整を行うことなく通常 pH 2 ~ 3 の領域下で行っている上記 (ii) の方法において、反応を pH 3 以下で行わずに、反応系にアルカリを添加して pH を常に 4 以上、特に 4. 2 以上で且つ 7 以下の範囲に保って反応を行うと、スルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸など) の 2 量化物 (ベンゼンスルフィニルスルホン等) の析出を完全に防止でき、反応時に攪拌不能などのトラブルが全く生じず、しかも反応の終了した液から析出した固体状物を濾過して除去する工程が不要になり、目的とする 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを、高純度および高収率で、工業的に安全に、生産性良く製造できることを見出した。また、本発明者らは、反応系の pH を 4 以上、特に 4. 2 以上で且つ 7 以下の範囲に調節して上記反応を行う場合は、水や炭化水素溶媒の使用量を低減しても固体状物の析出なく反応を行うことが可能なことを見出した。

さらに、本発明者らは、前記した方法で製造された 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを含む液を活性炭充填塔に通すと、シクロペンタジエン由来の油状物などの不純物が良好に除去でき、純度の一層高い 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンが得られることを見出し、それらの種々の知見に基づいて発明を完成した。

【0012】

したがって、本発明は、下記の一般式 (I) ；

【0013】

【化 2】



(式中、R はアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)

で表されるスルホニルシアニドとシクロペンタジエンを、水の存在下に、炭化水素溶媒中で、pHが4.2以上で且つ7以下の条件下に反応させることを特徴とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法である。

【0014】

そして、本発明は、上記の方法で2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを製造した後、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを含む反応液を水層と有機層に分離し、水層を活性炭充填塔を通し、次いで水層から2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを回収することを特徴とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの製造方法である。

【0015】

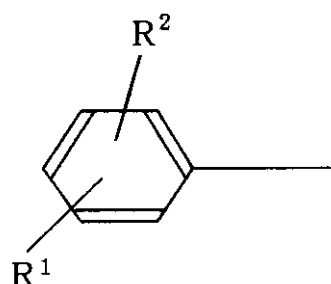
【発明の実施の形態】

以下に本発明について詳細に説明する。

本発明で使用する上記の一般式(I)で表されるスルホニルシアニド[以下「スルホニルシアニド(I)」という]において、Rはアルキル基、或いは置換基を有していないか又は置換基を有するフェニル基を示す。Rがアルキル基である場合は、炭素数1~4のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基またはt-ブチル基であることが好ましい。また、Rがフェニル基である場合は、下記の式(II)で表される非置換フェニル基または置換フェニル基であることが好ましい。

【0016】

【化3】



(II)

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基またはハロゲン原子を示す。)

【0017】

上記の式(II)において、R¹および/またはR²がアルキル基である場合は炭素数1~4のアルキル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基であることが好ましい。また、上記の式(II)において、R¹および/またはR²がハロゲン原子である場合は、塩素、臭素またはフッ素原子であることが好ましい。

【0018】

上記したうちでも、スルホニルシアニド(I)における基Rはメチル基、エチル基、フェニル基またはp-トリル基であることがより好ましく、したがって本発明では、スルホニルシアニド(I)として、メタンスルホニルシアニド、エタンスルホニルシアニド、ベンゼンスルホニルシアニド、p-トリルエンスルホニルシアニドまたはそれらの2種以上の混合物がより好ましく用いられ、ベンゼンスルホニルシアニド、p-トリルエンスルホニルシアニドまたはそれらの混合物が一層好ましく用いられる。

【0019】

本発明で用いるスルホニルシアニド(I)の製法は何ら制限されず、いずれの方法で製造されたものであってもよい。また、本発明で用いるスルホニルシアニド(I)の純度も特に制限されないが、目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを円滑に得ることができる点から、一般に純度が70%以上のものを用いることが好ましい。

【0020】

また、本発明で用いるシクロペンタジエンの製法も特に制限されず、いずれの方法で製造されたものであってもよい。さらに、シクロペンタジエンの純度も特に制限されない。そのうちでも、ジシクロペンタジエンを熱分解して発生させたシクロペンタジエンを直ちに用いることが、不純物の含有量などが少なく、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを製造した後の後処理が容易である点から好ましい。

【0021】

本発明では、スルホニルシアニド(I)とシクロペンタジエンを、水の存在下に、炭化水素溶媒中で、pHが4.2以上で且つ7以下の条件下に反応させて2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを製造することが必要である。

10

前記反応においては、スルホニルシアニド(I)1モルに対して、シクロペンタジエンを1モル以上の割合で用いることが好ましく、特に経済性および後処理の容易性から、スルホニルシアニド(I)1モルに対してシクロペンタジエンを1~5モルの割合で用いることがより好ましい。

【0022】

炭化水素溶媒としては、飽和脂肪族炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、およびそれらの混合溶媒のいずれもが使用できる。飽和脂肪族炭化水素溶媒としては、反応温度において液状を呈し且つ反応に参与しない飽和脂肪族炭化水素溶媒のいずれもが使用できるが、炭素数4~10の鎖状または環状の飽和脂肪族炭化水素溶媒が好ましく用いられ、具体例としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、シクロヘキサンなどを挙げることができる。また、芳香族炭化水素溶媒としては、反応温度において液状を呈し且つ反応に参与しない芳香族炭化水素溶媒のいずれもが使用可能であり、そのうちでもベンゼン、トルエン、キシレンなどが好ましく用いられる。

20

本発明では、前記した炭化水素溶媒の1種を用いてもまたは2種以上を用いてもよい。

【0023】

上記反応において、炭化水素溶媒の使用割合は、スルホニルシアニド(I)1重量部に対して、0.1~20重量部であることが好ましく、0.1~5重量部であることが経済性および廃水処理の負担の軽減などの点からより好ましい。特に、本発明による場合は、スルホニルシアニド(I)1重量部に対して、炭化水素溶媒を1重量部以下、特に0.5重量部以下というような少量で用いても、スルフィン酸(ベンゼンスルフィン酸等)の2量化物(ベンゼンスルフィニルスルホン等)などの固体状物の反応系への析出を防止しながら、目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを円滑に製造することができるので、経済性や廃水処理負担の軽減などの点で極めて優れている。

30

【0024】

さらに、上記反応における水の使用割合は、スルホニルシアニド(I)1重量部に対して0.1~20重量部であることが好ましく、目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの抽出効率の点からスルホニルシアニド(I)1重量部に対して水を0.1~5重量部の割合で用いることがより好ましい。

【0025】

また、上記反応における炭化水素溶媒と水の使用割合は、重量比で、炭化水素溶媒：水=1：0.005~200であることが、経済性、廃水処理負担の軽減などの点から好ましく、1：0.2~50であることがより好ましい。

40

【0026】

さらに、上記の反応においては、経済性、廃水処理負担の軽減などの点から、スルホニルシアニド(I)1重量部に対して、炭化水素溶媒と水との合計量が0.2~10重量部であることが好ましく、0.2~5重量部であることがより好ましい。本発明の方法による場合は、前記した0.2~5重量部、特に0.2~2.5重量部という炭化水素溶媒および水の少量の使用下でも、スルフィン酸(ベンゼンスルフィン酸等)の2量化物(ベンゼンスルフィニルスルホン等)などの固体状物の反応系への析出を防止しながら、目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを円滑に製造すること

50

ができる。

【0027】

反応を行う際のスルホニルシアニド (I) とシクロペンタジエンの混合方法は特に制限されず、例えば、シクロペンタジエンをスルホニルシアニド (I) 中に添加しても、スルホニルシアニド (I) をシクロペンタジエン中に添加しても、またはスルホニルシアニド (I) とシクロペンタジエンを同時に混合してもよい。その際に、炭化水素溶媒および水は、スルホニルシアニド (I) およびシクロペンタジエンの一方のみに混合しておいても、または両方に混合しておいても、或いはスルホニルシアニド (I) に炭化水素溶媒および水の一方を予め混合しておき、シクロペンタジエンに炭化水素溶媒および水のうちの残りの一方を予め混合しておいてもよい。そのうちでも、シクロペンタジエンを炭化水素溶媒および水からなる混合溶媒中に予め溶解させておいてそれにスルホニルシアニド (I) を滴下などによって徐々に添加するか、またはスルホニルシアニド (I) を炭化水素溶媒および水からなる混合溶媒中に予め溶解させておいてそれにシクロペンタジエンを滴下などによって徐々に添加する方法が、温和な条件下で反応を円滑に進行させながら目的とする 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを高収率で生成させることができるので好ましい。

10

【0028】

スルホニルシアニド (I) とシクロペンタジエンの反応は、反応系の温度を 0 ~ 50 °C の範囲の温度に保って行うことが、反応の途中に生ずる中間体およびそれから最終的に生成する 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの加水分解防止などの点から好ましく、5 ~ 30 °C の範囲の温度に保って反応を行うことがより好ましい。

20

【0029】

本発明では、スルホニルシアニド (I) とシクロペンタジエンの反応を、反応系の pH を 4. 2 以上で且つ 7 以下の範囲に保って行うことが重要である。

反応系の pH が 4 未満であると、スルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸等) の 2 量化物 (ベンゼンスルフィニルスルホン等) などの固体状物が反応系に析出して、反応時の攪拌が困難になったり、前記固体状物を分離するための濾過工程などが必要になって、反応工程が複雑になり、しかも得られる 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの収率や純度が低下する。

一方、反応系の pH が 7 を超えると、生成した 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの加水分解が進行して、収率が低下する。

30

本発明では、反応系の pH を 4. 2 以上で且つ 6. 5 以下の範囲に保って行うことが、前記固体状物の析出防止、生成した 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの加水分解の防止などの点から好ましく、pH 4. 2 ~ 5. 5 に保って行うことがより好ましい。

【0030】

反応系の pH を 4. 2 以上で且つ 7 以下の範囲に保つ方法としては、反応系の pH を常時観察しながら、反応を阻害しない有機アルカリ性化合物および無機アルカリ性化合物の 1 種または 2 種以上を適時に反応系に添加してゆく方法が好ましく採用される。特に、アルカリ金属水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物 (水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩 (炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸バリウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩 (炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機アルカリ性化合物の 1 種または 2 種以上の水溶液を反応系に添加して pH を 4. 2 以上で且つ 7 以下の範囲に保つことが、pH 調整が容易である点から好ましい。

40

【0031】

また、上記の反応は、攪拌下に行うことが反応を円滑に進行させ得る点から好ましい。反応時間は、スルホニルシアニド (I) の種類、スルホニルシアニド (I) とシクロペンタジエンの使用量や使用割合、炭化水素溶媒および水の使用量、反応温度、反応装置の規模

50

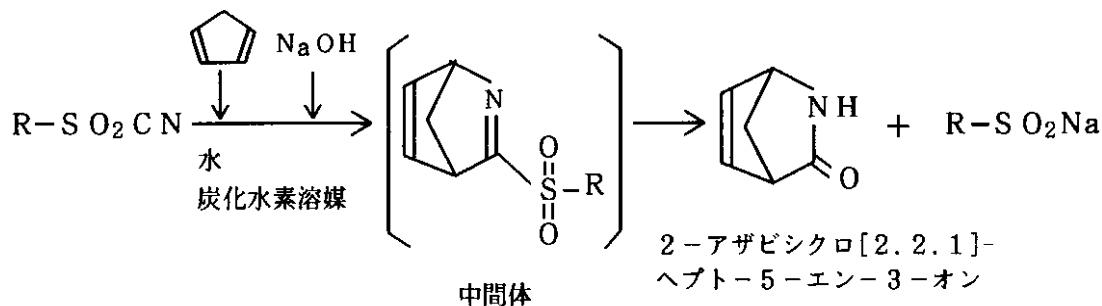
などに応じて調整することができ、一般的には、反応成分の添加時間（滴下時間）などをも含めて、30分～48時間の範囲の時間で反応を行うことが望ましい。

【0032】

反応系のpH調節剤として例えば水酸化ナトリウムを用いて上記した本発明の反応を行う場合は、下記の反応式にしたがって目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンが形成されるものと考えられる。

【0033】

【化4】



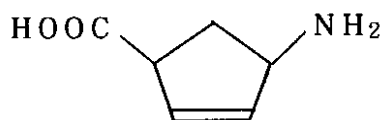
（式中、Rは上記と同じ基を示す。）

【0034】

一方、スルホニルシアニド（I）とシクロペンタジエンとの反応において、反応系のpHが本発明の範囲から外れてpH3以下であると、上記反応式に示す中間体の加水分解が生じたり、目的物である2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの加水分解が生じて、下記の化学式；

【0035】

【化5】



で表されるアミノカルボン酸が生成したり、スルホニルシアニド（I）とシクロペンタジエンとの反応により生成したスルフィン酸（ $\text{R-SO}_2\text{H}$ ）の固体状2量化物（ $\text{R-SO-SO}_2\text{-R}$ ）が生成するなどの、望ましくない副反応が生じ易くなる。

【0036】

上記により反応系のpHを4.2以上で且つ7以下の範囲に保ってスルホニルシアニド（I）とシクロペンタジエンの反応を行って目的とする2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを生成させた後、反応系のpHを7を超え8以下に調整することによって、反応を停止させることができる。

【0037】

上記で得られる2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを含む反応液は、反応液から2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを単離せずに、そのままの形態でカルボサイクリックヌクレオシドなどを製造する際の合成原料などとして用いることができるが、反応液から2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを単離して用いることが好ましい。

【0038】

反応液からの2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの単離法は特に制限されず、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンが円滑に単離できる方法であればいずれも使用可能である。反応液からの2-アザビシクロ[2.2.1]ヘ

10

20

30

40

50

． 1] ヘプトー５－エンー３－オンの単離法の好ましい例としては、２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを含む反応液を水層と炭化水素溶媒層に層分離させて水層を回収し、水層中に含まれる２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを適当な抽出溶媒で抽出した後、抽出溶媒を留去して、目的とする２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを回収する方法を挙げることができ、この方法による場合は２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを高収率および高純度で得ることができる。その際の抽出溶媒としては、水層中から２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを抽出し得る溶媒であればいずれも使用可能であるが、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどの塩素化炭化水素溶媒が好ましく用いられる。

10

【0039】

また、上記した単離方法において、水層を抽出溶媒で抽出処理する前に、２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを含む水層を活性炭充填塔を通したり、また水層中に活性炭を投入して、水層中に含まれるシクロペンタジエン由来の油状物などの不純物を除去してから、抽出溶媒による抽出処理を行うと、一層純度の高い２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを得ることができる。そのうちでも、２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを含む水層を活性炭充填塔を通す方法が、不純物の除去に極めて有効である。不純物の除去に用いる活性炭の種類は特に制限されず、いずれも使用でき、そのうちでも、クラレコールGC-F（クラレケミカル株式会社製）が好ましく用いられる。また、活性炭充填塔の形状や構造、大きさなどは特に制限されず、各々の状況により決めればよい。

20

【0040】

上記により得られる２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンは、そのままでも十分に高い純度を有しており、カルボサイクリックヌクレオシドなどを製造する際の合成原料などとして有効に用いることができるが、必要に応じて、蒸留、活性炭処理、昇華、再結晶などを更に行うことによって、一層純度の高いものにしたり、取り扱い性に優れるものとすることができる。

【0041】

特に、上記により単離された２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを、ジイソプロピルエーテルおよび／またはメチルターシャリブチルエーテル中に溶解させるか或いはジイソプロピルエーテルおよび／またはメチルターシャリブチルエーテルと例えば塩化メチレンなどの他の溶媒とからなる混合溶媒中に溶解させて溶液を調製し、その溶液から２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを晶析させると、粒度が揃っていて、べとつかず、流動性、取り扱い性に優れる高純度の微細結晶状の２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを得ることができる。

30

また、抽出溶媒から単離した２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを再結晶する代わりに、水層を塩化メチレンなどの塩素化炭化水素溶媒を用いて抽出処理して得られる２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを含む上記の抽出液中にジイソプロピルエーテルおよび／またはメチルターシャリブチルエーテル或いはジイソプロピルエーテルおよび／またはメチルターシャリブチルエーテルと例えば塩化メチレンなどの他の溶媒とからなる混合溶媒を加え、その溶液から２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを晶析させてもよく、その場合にも、粒度が揃っていて、べとつかず、流動性、取り扱い性に優れる高純度の微細結晶状の２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを円滑に得ることができる。

40

【0042】

また、上記した単離方法において、水層を塩素化炭化水素溶媒などを用いて抽出処理して２－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプトー５－エンー３－オンを回収した後の水層中には、スルフィオン酸塩 $[R-SO_2M]$ (M は塩形成性陽イオンを示す) が残留している。そして、スルフィオン酸塩を含む抽出処理後の水層に塩化シアンを添加すると、スルフィオン酸塩がスルホニルシアニド (I) に容易に変換されるので、それにより生成したスルホニル

50

シアニド (I) を、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンを製造するための原料として再利用してもよい。

【0043】

【実施例】

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はそれにより何ら限定されない。

【0044】

《参考例1》 [ベンゼンスルホニルシアニドの合成]

(1) 四つ口フラスコ (容量 200 ml) に水 70 g、塩化メチレン 2 g およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム二水和物 32.0 g (0.16 mol) を仕込んで 3℃ まで冷却した。ここにガス状塩化シアン 10.7 g (0.17 mol) を内温を 3~6℃ に保ちながら約 15 分間かけて導入した。塩化シアン導入後、更に 5℃ で 30 分間攪拌して反応させた後、内容物を分液ロートに移して、水層と有機層 (塩化メチレン層) に分離した。

(2) 上記で分離した水層に塩化メチレン 5 g を加えて抽出処理し、この抽出液 (塩化メチレン液) と上記 (1) で分離した有機層 (塩化メチレン層) を一緒にして硫酸マグネシウム上で乾燥した後、塩化メチレンを減圧留去して、ベンゼンスルホニルシアニド 24.8 g (純度 94.3%) (0.14 mol) を得た。収率は 87.5% であった。

【0045】

《参考例2》 [p-トルエンスルホニルシアニドの合成]

ベンゼンスルフィン酸ナトリウムの代わりに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 34.3 g (0.16 mol) を用いた以外は、参考例 1 と同様の操作を行って、p-トルエンスルホニルシアニド 27.5 g (純度ほぼ 100%) (0.15 mol) を得た。収率は 93.8% であった。

【0046】

《参考例3》 [シクロペンタジエンの製造]

単蒸留装置を付けた四つ口フラスコ (容量 500 ml) にジシクロペンタジエン 300 g (2.27 mol) を仕込んだ。内温を 155~160℃、留出温度を 50~55℃ に保ちながらジシクロペンタジエンを熱分解させ、蒸留を行って、シクロペンタジエン 185 g (2.80 mol) を得た。収率は、61.7% であった。

【0047】

《実施例1》

(1) 窒素流通管および温度計を取り付けた四つ口フラスコ (容量 500 ml) に、上記の参考例 3 で得られたシクロペンタジエン 52.9 g (0.80 mol)、トルエン 10 g および水 130 g を仕込み、内温を 10℃ に調整した。これに、滴下ロートから参考例 1 で製造したベンゼンスルホニルシアニド (純度 94.3%) 103.2 g (0.58 mol) を、前記四つ口フラスコの内温を 8~15℃ に保ちながら約 3 時間かけて滴下した。このベンゼンスルホニルシアニドの滴下時に、同時にフラスコ内の内容物の pH を継続して測定すると共に 25% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系の pH を 4.4~4.7 の範囲に保ち続けた。同 pH 下に、内温を 8~15℃ に保ちながら更に 30 分間攪拌して反応を行った。この間、反応系に固体状物の析出は全く見られず、良好な液状を保っていた。

(2) 次に、25% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系の pH を 7.5 にした後、フラスコ内の反応液を分液ロートに移して、水層を分離した。

(3) 上記で分離した水層の一部を採取して、下記の表 1 に示す条件下に HPLC (高速液体クロマトグラフィー) で内部標準分析を行って、上記 (2) で分離した水層中に含まれる 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-3-オンの生成量を求めたところ、52.4 g (0.48 mol) (収率 82.8%) であった。

【0048】

【表1】

[HPLC分析条件]

・カラム：GLサイエンス社製「Inertsil ODS-2」（内径4.6mm、長さ150mm）
・溶離液：メタノール／1mM リン酸二水素カリウム水溶液（1M リン酸を用いてpH3.2に調整）＝2／8（容量比）混合液
・流速：1ml／分
・検出：波長225nmのUV

10

【0049】

（４） 上記（２）で分離した水層の残部（HPLCに用いなかった残部）を、塩化メチレン40gを用いて抽出する操作を5回繰り返し（塩化メチレンの合計使用量200g）、次いで塩化メチレンを減圧留去することによって、肌色の2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンを得た。これにより得られた2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンの純度は95.1%であった。

【0050】

20

（５） 上記（４）で得られた2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンの物性および分析結果は、次のとおりであった。

・mp：55.8～56.8℃

・¹H-NMR（CDCl₃）：2.22ppm（d）、2.39ppm（d, 2H, -CH₂-）、3.22ppm（s, 1H, -CH-C=O）、4.35ppm（s, 1H, -CH-NH-）、6.26ppm（s, 1H, -NH-）、6.77（m, 1H, =CH-C-C=O）、6.81ppm（m, 1H, =CH-C-N）

・¹³C-NMR（CDCl₃）：53.1ppm（-CH₂-）、59.2ppm（CH-C=O）、60.2ppm（CH-NH-）、138.0ppm（=CH-CH-C=O）、141.1ppm（=CH-CH-NH）、185.3ppm（-C=O）

30

【0051】

《実施例2》

（１） 実施例1の（１）と同じ操作を行って得られた反応液に、実施例1の（２）と同様にして25%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応液のpHを7.5に調整した後、フラスコ内の反応液を分液ロートに移して、水層を分離した。

（２） 上記（１）で得られた水層を、活性炭充填カラム（活性炭；クラレケミカル社製「クラレコールGC-F」、カラム＝内径20mm×長さ75mm）に通した後、実施例1の（４）と同様にして塩化メチレンによる抽出処理を5回繰り返し、次いで塩化メチレンを減圧留去することによって、淡肌色の2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンを得た。これにより得られた2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンの純度は98.2%であった。

40

（３） 次いで、上記（２）で得られた2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンの内の20gにジイソプロピルエーテル80gを加えて50℃に加熱して溶解した後、10℃まで30分間かけて攪拌下に徐々に冷却し、10℃で更に攪拌下に30分間保ったところ、2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-エン-3-オンの微細な結晶が析出した。これにより得られた結晶を45℃（100mmHg）で乾燥したところ、粒度が揃っており、べとつかず、流動性、取り扱い性に極めて優れていた。

【0052】

《実施例3》

（１） 窒素流通管および温度計を取り付けた四つ口フラスコ（容量500ml）に、上

50

記の参考例1で得られたベンゼンスルホニルシアニド（純度94.3%）103.2g（0.58mol）、トルエン10gおよび水130gを仕込み、内温を10℃に調整した。これに、滴下ロートから上記の参考例3で得られたシクロペンタジエン52.9g（0.80mol）を、四つ口フラスコの内温を8～15℃に保ちながら約3時間かけて滴下した。このベンゼンスルホニルシアニドの滴下時に、同時にフラスコ内の内容物のpHを継続して測定すると共に25%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系のpHを4.4～4.7の範囲に保ち続けた。同pH下に、内温を8～15℃に保ちながら更に30分間攪拌して反応を行った。この間に、固体状物は何ら析出せず、反応系全体が良好な液状を保っていた。

（2） 次いで、25%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系のpHを7.5にした後、フラスコ内の反応液を分液ロートに移して、水層を分離した。

（3） 上記で分離した水層の一部を採取して、上記の表1に示す条件下にHPLCで内部標準分析を行って、上記（2）で分離した水層中に含まれる2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの生成量を求めたところ、51.2g（0.47mol）（収率81.0%）であった。

【0053】

《実施例4》

ベンゼンスルホニルシアニドの代わりにp-トルエンスルホニルシアニド110.5g（0.58mol）を用いた以外は、実施例1の（1）および（2）と同様の操作を行った。これにより得られた水層を、上記の表1に示す条件下にHPLCで内部標準分析を行った結果、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン50.1g（0.46mol）（収率79.3%）が生成していた。

【0054】

《実施例5》

（1） 窒素流通管および温度計を取り付けた四つ口フラスコ（容量500ml）に、上記の参考例3で得られたシクロペンタジエン52.9g（0.80mol）、トルエン10gおよび水130gを仕込み、内温を10℃に調整した。これに、滴下ロートから参考例1で製造したベンゼンスルホニルシアニド（純度94.3%）103.2g（0.58mol）を、前記四つ口フラスコの内温を8～15℃に保ちながら約3時間かけて滴下した。このベンゼンスルホニルシアニドの滴下時に、同時にフラスコ内の内容物のpHを継続して測定すると共に25%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系のpHを4.4～4.7の範囲に保ち続けた。同pH下に、内温を8～15℃に保ちながら更に30分間攪拌して反応を行った。

（2） 次に、25%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系のpHを7.5にした後、フラスコ内の反応液を分液ロートに移して、水層を分離した。

（3） 上記（2）で分離した水層を、塩化メチレン40gを用いて抽出する操作を5回繰り返し（塩化メチレンの合計使用量200g）、次いで塩化メチレンの一部を減圧留去することによって、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを溶解含有する濃縮液50gを得た。

（4） 上記（3）で得られた2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンを含む濃縮液50gにジイソプロピルエーテル133gを加えて50℃に加熱して均一な溶液にした後、10℃まで30分間かけて攪拌下に徐々に冷却し、10℃で更に攪拌下に30分間保ったところ、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの微粒子状結晶が析出した。これにより得られた結晶を45℃（100mmHg）で乾燥したところ、粒度が揃っており、べとつかず、流動性、取り扱い性に極めて優れていた（ベンゼンスルホニルシアニドの使用量に基づく2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンの収率：65%）。

【0055】

《比較例1》

（1） ベンゼンスルホニルシアニドとシクロペンタジエンとの反応を、水酸化ナトリウ

10

20

30

40

50

ム水溶液を何ら添加せずに行った以外は実施例 1 の (1) と同様の操作を行った。その結果、反応系の pH は反応の開始後 3 分以降に常に 3 以下 (2 ~ 3 の範囲) になっていた。反応の途中から固体状物が徐々に析出した。これにより得られた反応液をガラスフィルターを用いて濾過した。ガラスフィルター上に残留した固体状物を分析したところ、ベンゼンスルフィン酸の 2 量化物であるベンゼンスルフィニルスルホンから主としてなっていた。

(2) 次いで、上記 (1) で得られた濾液に 25% 水酸化ナトリウム水溶液を添加して濾液の pH を 7.5 にした後、分液ロートに移して、水層を分離した。

(3) 上記で分離した水層の一部を採取して、上記の表 1 に示す条件下に HPLC で内部標準分析を行って、水層中に含まれる 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンの生成量を求めたところ、45.8 g (0.42 mol) (収率 72%) であった。

10

(4) 上記 (2) で分離した水層の残部 (HPLC に用いなかった残部) を、塩化メチレン 40 g を用いて抽出する操作を 5 回繰り返し (塩化メチレンの合計使用量 200 g)、次いで塩化メチレンを減圧留去することによって、肌色の 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンを得た。これにより得られた 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンの純度は 95.1% であった。

【0056】

《比較例 2》

(1) 実施例 1 の (1) において、トルエンの代わりに、アセトン 10 g を用い、そして 25% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して反応系の pH を 3.5 ~ 4 の範囲に保った以外は、実施例 1 の (1) と同様の操作を行った。その結果、反応の途中から少量の固体状物が徐々に析出した。これにより得られた反応液をガラスフィルターを用いて濾過した。ガラスフィルター上に残留した固体状物を分析したところ、ベンゼンスルフィン酸の 2 量化物であるベンゼンスルフィニルスルホンから主としてなっていた。

20

(2) 次いで、上記 (1) で得られた濾液に 25% 水酸化ナトリウム水溶液を添加して濾液の pH を 7.5 にした後、分液ロートに移して、水層を分離した。

(3) 上記で分離した水層の一部を採取して、上記の表 1 に示す条件下に HPLC で内部標準分析を行って、水層中に含まれる 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンの生成量を求めたところ、44.7 g (0.41 mol) (収率 70.7%) であった。

30

(4) 上記 (2) で分離した水層の残部 (HPLC に用いなかった残部) を、塩化メチレン 40 g を用いて抽出する操作を 5 回繰り返し (塩化メチレンの合計使用量 200 g)、次いで塩化メチレンを減圧留去することによって、肌色の 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンを得た。これにより得られた 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンの純度は 95.6% であった。

【0057】

【発明の効果】

本発明の方法による場合は、反応系にスルフィン酸 (ベンゼンスルフィン酸など) の 2 量化物 (ベンゼンスルフィニルスルホン等) などの固体状物が析出するのを防止することができ、そのため、反応時に攪拌不能などのトラブルが全く生じず、しかも反応の終了した液から析出した固体状物を濾過して除去する工程が不要になり、目的とする 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-3-オンを、高純度および高収率で、工業的に生産性良く製造できる。

40

さらに、本発明の方法による場合は、水や炭化水素溶媒の使用量を低減して反応を行うことが可能になり、前記低減によって、廃水処理負担が大幅に軽減される。

そして、本発明の方法は一段工程であるので、中間体を濃縮して取り出し粉末に粉砕してから次工程を行うという多段工程における複雑な手間を要しない。

また、本発明の方法による場合は、急激な発熱反応が生じないために反応のコントロールが容易であり、安全性が高い。

50

そして、本発明の方法による場合は、スルホニルシアニドに対してシクロペンタジエンを大過剰量で使用する必要がないので、経済性に優れている。

さらに、本発明において、本発明の方法で製造された２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプト－５－エン－３－オンを含む液を活性炭充填塔に通す工程を更に行う場合は、シクロペンタジエン由来の油状物などの不純物が良好に除去でき、一層純度の高い２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプト－５－エン－３－オンを得ることができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平05-331140 (JP, A)

特開平06-041056 (JP, A)

特開平05-194392 (JP, A)

特開平08-027110 (JP, A)

特開平10-059937 (JP, A)

The Journal of Organic Chemistry, 1993, Vol.58, No.22, pp.6129-6131

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)