

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6202280号
(P6202280)

(45) 発行日 平成29年9月27日 (2017.9.27)

(24) 登録日 平成29年9月8日 (2017.9.8)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 491/052 (2006.01)

F I

C O 7 D 491/052 C S P

請求項の数 12 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2014-538398 (P2014-538398)	(73) 特許権者	000003986
(86) (22) 出願日	平成25年9月13日 (2013.9.13)		日産化学工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2013/074867		東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(87) 国際公開番号	W02014/050613	(74) 代理人	110001999
(87) 国際公開日	平成26年4月3日 (2014.4.3)		特許業務法人はなぶさ特許商標事務所
審査請求日	平成28年9月6日 (2016.9.6)	(72) 発明者	吉野 弘展
(31) 優先権主張番号	特願2012-215045 (P2012-215045)		千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内
(32) 優先日	平成24年9月27日 (2012.9.27)	(72) 発明者	関 健一
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		山口県山陽小野田市大字小野田6903番1 日産化学工業株式会社 小野田工場内
		(72) 発明者	橘山 浩英
			千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

最終頁に続く

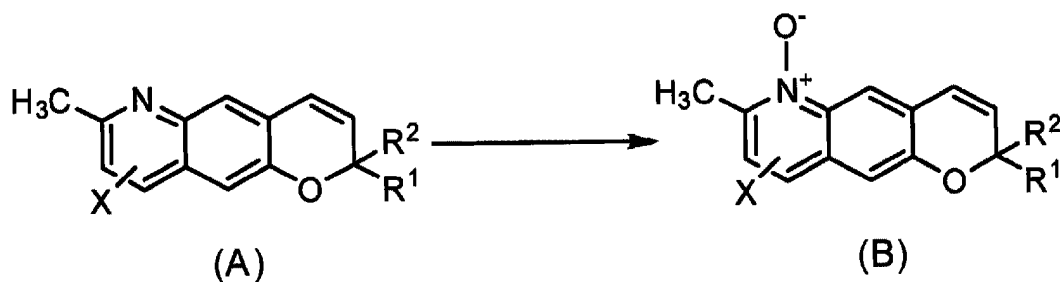
(54) 【発明の名称】 含窒素複素環N-オキシド化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(A)で示されるキノリン化合物を、過硫酸塩と、反応液のpHを4乃至8に維持するよう調整しながら反応させることを特徴とする式(B)で示されるキノリン N-オキシド化合物の製造方法。

【化1】



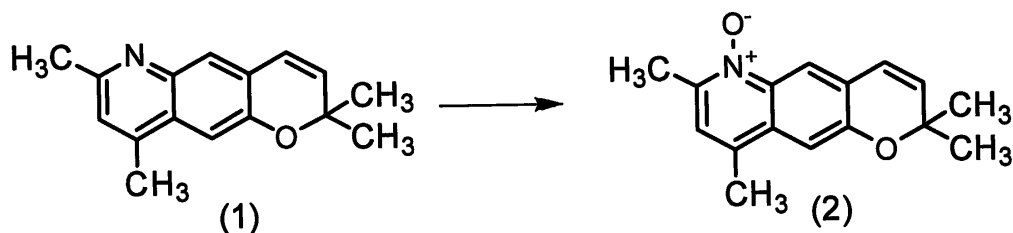
(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{7-12} アラルキル基を意味し、Xは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基又はシアノ基を意味する。)

【請求項2】

式(A)で示されるキノリン化合物が式(1)で示される2,2,7,9-テトラメチル

- 2 H - ピラノ [2 , 3 - g] キノリンであり、式 (B) で示されるキノリン N - オキシド化合物が式 (2) で示される 2 , 2 , 7 , 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ [2 , 3 - g] キノリン N - オキシドである請求項 1 記載の製造方法。

【化 2】



10

【請求項 3】

塩基を加えることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

塩基としてアルカリ金属の水酸化物を加えることを特徴とする請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

塩基として水酸化カリウムを加えることを特徴とする請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

塩基として塩基の水溶液として加えることを特徴とする請求項 3 乃至請求項 5 の何れか 1 項に記載の製造方法。

20

【請求項 7】

反応液の pH を 6 乃至 7 に調整することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 6 の何れか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 8】

過硫酸塩が過硫酸水素カリウムである請求項 1 乃至請求項 7 の何れか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 9】

過硫酸塩が、過硫酸水素カリウムを含有する複塩であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 7 の何れか 1 項に記載の製造方法。

30

【請求項 10】

過硫酸水素カリウムを含有する複塩が、過硫酸水素カリウム、硫酸水素カリウム及び硫酸カリウムの複塩であることを特徴とする請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

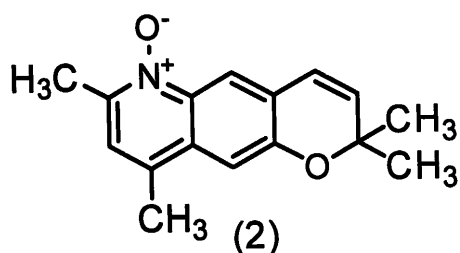
過硫酸塩を水溶液として加えることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 10 の何れか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 12】

式 (2) で示される 2 , 2 , 7 , 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ [2 , 3 - g] キノリン 6 - オキシド。

40

【化 3】



50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

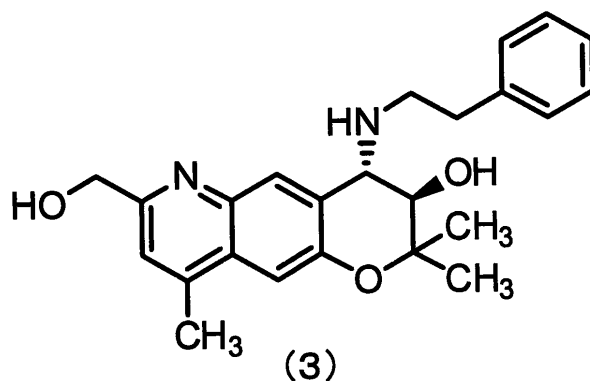
含窒素複素環化合物のN - オキシド化反応による、含窒素複素環N - オキシド化合物の新規な製造方法及び新規なN - オキシド化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

(3R*, 4S*) - 7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 9 - トリメチル - 4 - (フェネチルアミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン - 3 - オール(化合物(3))は抗不整脈作用を示し、医薬品としての使用の可能性が知られている(例えば特許文献1参照)。

【化1】



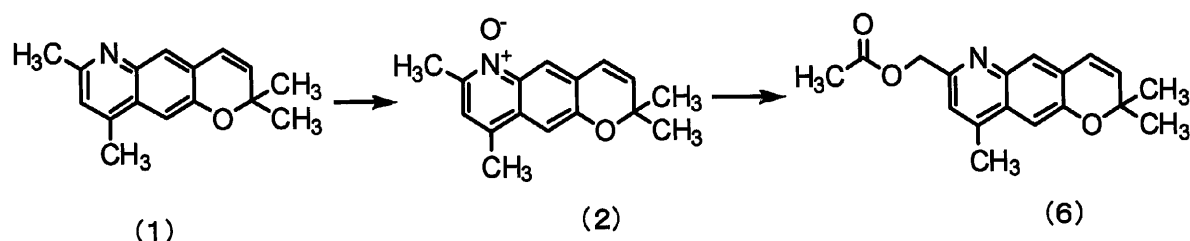
化合物(3)の合成方法としては、下記反応式(I)のように、2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン(化合物(1))をm - クロロ過安息香酸と反応させ、次いで無水酢酸と反応させることで(2, 2, 9 - トリメチル - 2H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン - 7 - イル) - メチルアセテート(化合物(6))に導き、さらにこれを化合物(3)に誘導する方法が知られている。反応式(I)の反応においては、まず、化合物(1)がm - クロロ過安息香酸により酸化されることで、キノリン環の窒素原子がN - オキシド化された2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシド(化合物(2))が生成しているものと推測されるが、その詳細は明らかではなかった。

また、反応式(I)の製造方法では酸化剤としてm - クロロ過安息香酸が用いられている。m - クロロ過安息香酸は、例えば国際連合危険物輸送勧告のクラス5.2(有機過酸化物)に分類されるなど危険性の高い試薬であり、工業スケールで用いるには注意が必要である。

したがって、化合物(3)の工業的製造方法を確立するために、化合物(2)の製造方法の確立、特にm - クロロ過安息香酸などの危険性の高い試薬を用いない安全で大量製造可能な製造方法の確立が望まれていた。

【化2】

反応式(I)



一般に含窒素複素環であるピリジン環、キノリン環などのN - オキシド化合物の合成には、過酢酸により酸化する方法(例えば非特許文献1参照)、希少金属や重金属を触媒と

して過酸化水素で酸化する方法（例えば非特許文献 2、3 参照）などが知られているが、いずれも酸化剤の安全性の点で問題があった。

N - オキシド化反応が可能な安全な酸化剤としては O X O N E（デュポン社登録商標）が知られている。O X O N E は、過硫酸水素カリウム - 硫酸水素カリウム - 硫酸カリウムの複塩からなる白い結晶であり、工業的にも取り扱い容易な優れた酸化剤である。O X O N E を用いた N - オキシド化反応としては、O X O N E のみで反応させる方法が知られている。しかし、この反応の収率は非常に低いものであった（例えば非特許文献 4 参照）。O X O N E を用いた N - オキシド化反応のその他の例としては、塩基を加えて反応性を向上させる方法も知られている。しかし、この反応の詳細は不明であり、特に用いられる塩基の当量が O X O N E に対し過剰であったり不足であったりするなど、塩基の使用法とその効果は確立したものとは言えなかった（例えば非特許文献 5、6 参照）。O X O N E を用いた N - オキシド化反応のその他の例としては、さらにアセトンを加えて反応性を向上させる方法が知られている（例えば非特許文献 7 参照）。しかし、この反応では危険な過酸化物であるジメチルジオキシランが反応中に生成していると考えられ、やはり工業的製造方法としては適さないという課題があった。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】国際公開 2005 / 090357 号パンフレット

【非特許文献】

20

【0004】

【非特許文献 1】Org. Synth., Coll. Vol. 4, 828 (1963), Vol. 33, 79 (1953)

【非特許文献 2】Josepf F.P. et al., J. Org. Chem., 2005, 70, 175-178

【非特許文献 3】特開 2005 - 255560

【非特許文献 4】Richard J. K. and Albert M. S., J., Org. Chem. 1960, 25, 1901-1906

【非特許文献 5】Azami H. et al., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 961-982

【非特許文献 6】Sylvie P. et al., J. Org. Chem., 2007, 72, 9195-9202

【非特許文献 7】Murray R.W. et. al., J. Org. Chem., 1985, 50, 2847-2853

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は収率良く、安全に含窒素複素環 N - オキシド化合物を合成する製造方法を提供することにある。また、本発明のその他の目的は新規な N - オキシド化合物を提供することにある。

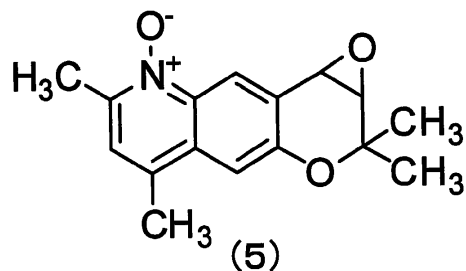
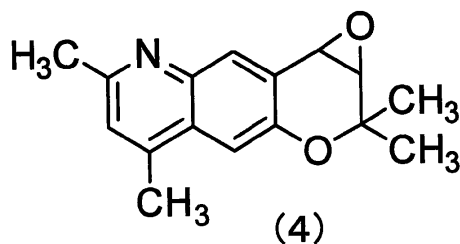
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは鋭意検討した結果、化合物（1）が過硫酸塩により酸化されて化合物（2）が得られること、その反応は更に反応系に塩基性化合物を加えると促進されることを見出した。また、化合物（1）はオレフィン構造も有するため、N - オキシド化反応のほかに、副反応としてオレフィンのエポキシ化反応も起こり、以下の化合物（4）もしくは（5）のような化合物も副生する。

40

【化 3】



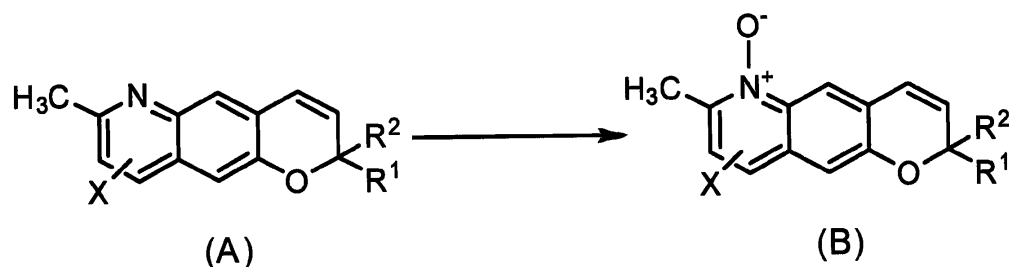
10

この副反応のエポキシド化は、主反応である N - オキシド化と同じ酸化反応であり、単に酸化剤の強さを調整するだけでは選択性の向上につながらないと考えられる。しかし、本発明者らは、反応混合液の pH を調整することで、副反応の少ない、N - オキシド化選択性の高い反応が可能なることを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明は以下を特徴とするものである。

(I)

式 (A) で示されるキノリン化合物を、過硫酸塩と反応させることを特徴とする式 (B) で示されるキノリン N - オキシド化合物の製造方法。

【化 4】



20

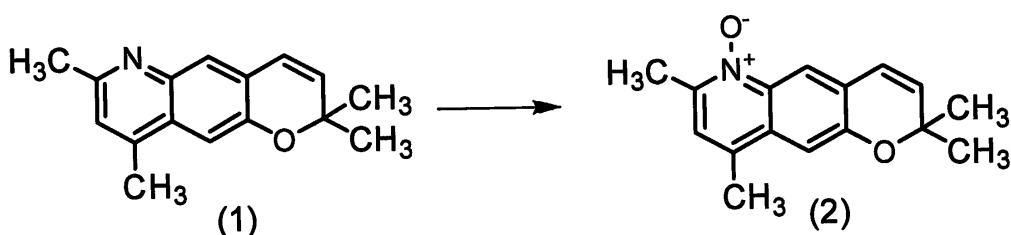
(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{7-12} アラルキル基を意味し、 X は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基又はシアノ基を意味する。)

30

(I I)

式 (A) で示されるキノリン化合物が式 (1) で示される 2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ [2, 3 - g] キノリンであり、式 (B) で示されるキノリン N - オキシド化合物が式 (2) で示される 2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ [2, 3 - g] キノリン N - オキシドである (I) に記載の製造方法。

【化 5】



40

(I I I)

塩基を加えることを特徴とする (I) 又は (I I) に記載の製造方法。

(I V)

50

塩基としてアルカリ金属の水酸化物を加えることを特徴とする (I I I) に記載の製造方法。

(V)

塩基として水酸化カリウムを加えることを特徴とする (I V) に記載の製造方法。

(V I)

塩基として塩基の水溶液として加えることを特徴とする (I I I) 乃至 (V) の何れか 1 項に記載の製造方法。

(V I I)

反応液の p H を 6 乃至 7 に調整することを特徴とする (I) 乃至 (V I) の何れか 1 項に記載の製造方法。

10

(V I I I)

過硫酸塩が過硫酸水素カリウムである (I) 乃至 (V I I) の何れか 1 項に記載の製造方法。

(I X)

過硫酸塩が、過硫酸水素カリウムを含有する複塩であることを特徴とする (I) 乃至 (V I I) の何れか 1 項に記載の製造方法。

(X)

過硫酸水素カリウムを含有する複塩が、過硫酸水素カリウム、硫酸水素カリウム及び硫酸カリウムの複塩であることを特徴とする (I X) に記載の製造方法。

20

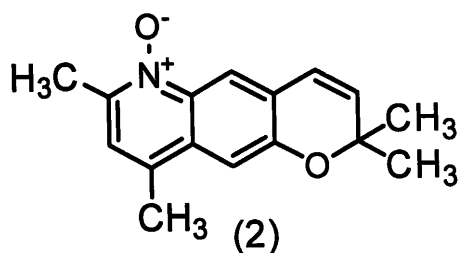
(X I)

過硫酸塩を水溶液として加えることを特徴とする (I) 乃至 (X) の何れか 1 項に記載の製造方法。

(X I I)

式 (2) で示される 2 , 2 , 7 , 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ [2 , 3 - g] キノリン 6 - オキシド。

【化 6】



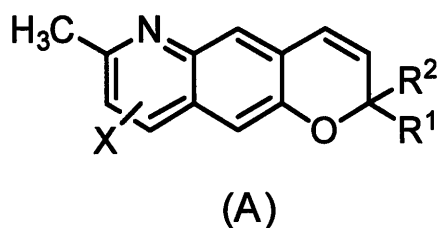
30

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 7 】

本発明の製造方法に使用できる化合物としては化合物 (1) のみならず、下記 (A)

【化 7】



40

(式中、R¹ 及び R² はそれぞれ独立して水素原子、C₁ - 6 アルキル基又は C₇ - 12

50

アラルキル基を意味し、Xは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基又はシアノ基を意味する。)

で示される化合物にも適用できる。

【0008】

本発明における置換基について説明する。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

本発明のアルキル基の概念には、直鎖アルキル基及び分岐アルキル基が含まれる。

C_{1-6} アルキル基とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を意味する。その例としては、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、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。

10

本発明の C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-3} アルキル基、すなわち炭素数が1乃至3個のアルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

C_{3-6} シクロアルキル基とは、炭素数が3乃至6個のシクロアルキル基を意味する。その例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

本発明の C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基が好ましい。

C_{6-10} アリール基とは、炭素数が6乃至10個のアリール基を意味する。

その例としては、フェニル基又はナフチル基が挙げられる。

本発明の C_{6-10} アリール基としては、フェニル基が好ましい。

20

C_{7-12} アラルキル基とは、前記の C_{1-6} アルキル基に1つのフェニル基が置換した基を意味する。フェニル基は C_{1-6} アルキル基上の任意の位置に置換してよい。その例としては、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基などが挙げられる。

本発明の C_{7-12} アラルキル基としては、ベンジル基が好ましい。

C_{1-6} アルコキシ基とは、前述の C_{1-6} アルキル基が置換したオキシ基を意味する。その例としてはメトキシ基、エトキシ基、*i*-プロポキシ基、*t*-ブトキシ基などが挙げられる。

本発明の C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-3} アルコキシ基、すなわち C_{1-3} アルキル基が置換したオキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。

30

C_{1-6} アシルオキシ基とは、前述の C_{1-6} アルキル基が置換したカルボニルオキシ基を意味する。その例としてはアセトキシ基($CH_3C(=O)O$ -基)などが挙げられる。

本発明の C_{1-6} アシルオキシ基としては、アセトキシ基が好ましい。

【0009】

本発明の製造方法に原料として使用される式(A)で示される化合物や式(1)で示される化合物(以下、反応基質という)は、そのフリー体を用いても良いが、反応を妨げない限りその酸塩や溶媒和物を用いても良い。反応基質の酸塩の例としては、

ハロゲン化水素酸塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩)、

スルホン酸塩(例えば、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩)、

40

リン酸塩(例えば、リン酸塩)、

カルボン酸塩(例えば、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩)

が挙げられる。好ましい酸塩の例としては、カルボン酸塩が挙げられ、特に好ましくはマレイン酸塩である。

【0010】

本発明の製造方法では、反応基質を溶媒に溶解させて行うことも、または懸濁させて行うこともできる。

【0011】

本発明の製造方法に用いることができる溶媒は、本反応を妨げない限り特に限定されないが、水、

50

アルコール溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール）、
含ハロゲン炭化水素溶媒（例えば、塩化メチレン）、
カルボン酸溶媒（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸）、
スルホン酸溶媒（例えば、メタンスルホン酸）、
リン酸溶媒（例えば、リン酸）、
芳香族炭化水素溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）、
脂肪族炭化水素溶媒（例えば、ヘキサン、ヘプタン）、
アミド溶媒（例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド）

、ニトリル溶媒（例えば、アセトニトリル）、

スルホン溶媒（例えば、ジメチルスルホン）、

スルホキシド溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）、

1, 4 - ジオキサン又はシクロペンチルメチルエーテルを用いることが、過硫酸塩の存在下で過酸化物を生成させにくい点で好ましい。

これらの溶媒は単独で使用しても良いし、2 種以上を混合して使用しても良い。

過硫酸塩と反応基質の双方を溶解させられる観点において、水と水溶性有機溶媒を併用することが好ましい。ここで水溶性とは、水と任意の割合で完全に溶解可能なことを意味する。水溶性有機溶媒としては、水溶性アルコール溶媒、水溶性アミド溶媒、水溶性カルボン酸溶媒が好ましく、水溶性アルコール溶媒がより好ましく、メタノールが特に好ましい。

【0012】

また、水と非水溶性溶媒を併用し、相間移動触媒の存在下において2 層系で反応を行うこともできる。本発明において用いられる相間移動触媒としてはアンモニウム塩（例えば、テトラブチルアンモニウムブロマイド）、ホスホニウム塩（例えば、テトラブチルホスホニウムブロマイド）などが挙げられる。

【0013】

溶媒の使用量は特に制限は無いが、反応基質の質量に対して、0.1 質量倍乃至100 質量倍、好ましくは1 質量倍乃至100 質量倍、更に好ましくは3 質量倍乃至20 質量倍である。

【0014】

本発明の製造方法に用いる過硫酸塩の例としては過硫酸アルカリ金属塩（例えば、過硫酸ナトリウム、過硫酸カリウム）、過硫酸アンモニウム、過硫酸水素塩（例えば、過硫酸水素ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過硫酸水素アンモニウム）などが挙げられる。

過硫酸塩は、好ましくは過硫酸水素塩であり、より好ましくは過硫酸水素のアルカリ金属塩であり、さらに好ましくは過硫酸水素カリウムである。

【0015】

本発明の製造方法に用いる過硫酸塩は、その複塩を用いることも出来る。なお、複塩（double salt）とは、陽イオンまたは陰イオン、あるいは両方を2種類以上含む塩のことを意味する。

本発明の製造法に用いる過硫酸塩の複塩は、好ましくは過硫酸水素塩の複塩であり、より好ましくは過硫酸水素カリウム、硫酸水素カリウム及び硫酸カリウムからなる複塩であり、さらに好ましくは $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ で表され、市販されているOXONE（デュポン社登録商標）である。また、これらの過硫酸塩は過硫酸アンモニウムもしくは過硫酸を原料に反応系内で調製して使用することもできる。

【0016】

過硫酸塩は、反応基質1 モルに対して1 モル乃至10 モル、好ましくは1 モル乃至5 モ

10

20

30

40

50

ル、更に好ましくは1モル乃至3モル用いる。

O X O N E 1モルには過硫酸水素カリウムが2モル含まれるが、以下の実施例でO X O N Eと表示したものは分子量614.76の複塩としてモル数を表記した。

【0017】

上記過硫酸塩の水溶液は酸性を示すため、塩基を固体として加えるか、又はその溶液を加えることでpHを調整することができる。反応に用いることができる塩基は、本反応を妨げない限り特に限定されないが、

水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）、

炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）、

炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム）、

リン酸塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸二水素一ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸一水素二カリウム、リン酸二水素一カリウム）、

酢酸塩（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム）、

アミン類（例えば、トリエチルアミンなどの3級アミン）、

又はアンモニア水、

を用いることができる。その塩基性の強さ及び中和時に気体発生が無いことから、好ましくは水酸化物を用い、さらに好ましくはアルカリ金属の水酸化物を用い、特に好ましくは水酸化カリウムを用いる。

【0018】

なお、本発明において水素イオン濃度指数をpHと記載する。本発明のpHは、水溶液の水素イオン濃度指数に限らず、水以外の溶媒、水と水溶性有機溶媒との混合溶媒、それらの溶媒を用いた溶液、懸濁液の水素イオン濃度指数も、その概念に含む。

【0019】

塩基は反応基質1モルに対して1モル乃至10モル、好ましくは1モル乃至5モル、更に好ましくは1モル乃至3モル用いる。

【0020】

本発明の製造法で用いる過硫酸塩は水溶性であり、一方、反応基質は親油性である。そのため反応基質と過硫酸塩の双方を溶解させ、反応を効率良く進めるために、水と水溶性有機溶媒の混合溶媒を用いることがある。その際、反応基質や過硫酸塩は、反応当初は一部が溶け残って懸濁液となり、反応進行と共に溶解していくことがある。

【0021】

本発明の製造方法においては、反応が進むに連れて懸濁している過硫酸塩が溶解するなどして、反応中に反応液のpHが低くなることもある。その場合は、反応液に塩基を加えて反応液のpHを調整し、一定の域内に維持することも出来る。

【0022】

反応液は、好ましくはpH4乃至8、より好ましくはpH5乃至7、さらに好ましくはpH6乃至7を維持する。

【0023】

pHを調整する方法としては、

方法A：反応基質の入った反応器に、過硫酸塩と塩基を加える方法、

方法B：過硫酸塩の入った反応器に反応基質と塩基を加える方法、

方法C：塩基の入った反応器に反応基質と過硫酸塩を加える方法、

があるが、過硫酸塩が常に消費されることを確認しながら仕込むことができる方法A又は方法Cが安全上好ましく、方法Aがさらに好ましい。

【0024】

反応基質に対して過硫酸塩と塩基を加える順序は、過硫酸塩と塩基の全量を順に加えても良いし、過硫酸塩と塩基を一緒に加えても良いが、好ましくは一緒に加える。

また、どちらかの一部を最初に加えて目標とするpHへ到達させた後、残りを一緒に加えることもできる。加え方としては、反応の進行、酸素ガスの発生、発熱を制御しながら、徐々に加えることが望ましい。過硫酸塩と塩基を一緒に加える際は、別々の滴下装置ま

10

20

30

40

50

たは投入口を用い、反応基質の溶液または懸濁液に到達する前に過硫酸塩と塩基が混合しないことが好ましい。

【0025】

反応基質の酸塩を用いる場合はその溶液に、塩基を加えた後、過硫酸塩と塩基と一緒に添加していくことができる。また、過硫酸塩を添加し終わった後に、反応液のpHが低下する場合は、塩基を徐々に添加してpHを維持する。

【0026】

過硫酸塩の添加に要する時間は特に制限は無いが、反応の進行と酸素ガスの発生や発熱を制御するに十分な時間、0.5時間乃至8時間、好ましくは2乃至4時間である。

【0027】

本発明における反応温度は特に制限は無いが、-10乃至120の範囲が好ましく、より好ましくは0乃至100、さらに好ましくは10乃至40である。

【0028】

本発明における反応時間は反応基質が消費されるに十分な時間で制限は無いが、好ましくは10分間乃至24時間、更に好ましくは30分間乃至6時間である。

【0029】

本発明の製造方法で得られたN-オキシド化合物は、単離しても良いし、溶液のまま次の製造工程に用いても良い。溶液中のN-オキシド化合物の含量など、溶液の状態は、HPLCなどの分析方法で定量分析可能であり、反応の収率なども定量分析により測定可能である。

【実施例】

【0030】

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

なお、実施例中、NMRとは核磁気共鳴を、HPLCとは高速液体クロマトグラフィーを、意味する。

HPLC分析における各化合物の純度は、全ピーク面積中の対象ピーク面積の比を百分率で表す面積百分率法で表す。

反応溶液のpHは、反応中の溶液又は混合液を直接pHメーターで測定するか、反応中の溶液又は混合液少量をサンプリングして、pHメーター又はpH試験紙などで測定するなど、当業者に良く知られた方法で測定できる。

実施例におけるNMR分析は日本電子製ECP300、融点測定は柴田科学製B-545を用いた。

また、HPLC分析は島津製作所製LC-10Avpを用い、以下の条件で行った。
カラム：L-column ODS（財団法人化学物質評価研究機構製、直径4.6mm×長さ250mm、粒径5μm）

溶離液：アセトニトリル450mlと0.01M酢酸緩衝液（pH3.8）550mlを混合し、ドデシル硫酸ナトリウム1.4gを溶解したもの。

0.01M酢酸緩衝液は0.01M酢酸水溶液800mlと0.01M酢酸ナトリウム溶液100mlを混合したものを使用した。

流速：1.0ml/分

カラム温度：40

紫外可視吸光度計検出器波長：254nm

【0031】

参考合成例1

2,2,7,9-テトラメチル-2H-ピラノ[2,3-g]キノリンマレイン酸塩の製造
N-(2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イル)アセトアミド（199.38g, 0.918mol）、1-プロパノール（800g）、塩酸（288g）を混合し、90から95にて5時間加熱還流した。室温まで冷却し、塩化鉄（無水）（400g, 2.49mol）を加え、90まで加熱し、3-ペンテン-2-オン（140g, 1.

10

20

30

40

50

66 mol)を滴下し、2時間加熱した。室温まで冷却し、トルエン(1100 g)、水(1399 g)を加え、分液した。得られた有機層に16%炭酸ナトリウム水溶液(2200 g)、水(901 g)を加え、分液した。得られた有機層に活性炭(10 g)を加え攪拌の後、ろ過し、ろ液を溶媒留去し、乾固させた。残渣を酢酸エチル(801 g)、トルエン(108 g)に溶解し、50℃まで加熱の後、マレイン酸(85.5 g, 0.737 mol)をメタノール(200 g)に溶解したものを滴下し、20℃まで冷却して析出した結晶をろ取し、酢酸エチル(201 g)で洗浄し、50℃で減圧乾燥して、2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリンマレイン酸塩を黄色固体として、204.77 g (収率62.8%)得た。

外観：黄色固体

^1H -NMR (CDCl₃, TMS)

(ppm): 1.53 (6H, s), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 6.09 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.40 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.30 (2H, s), 8.09 (1H, s)

融点：175

【0032】

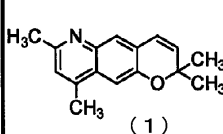
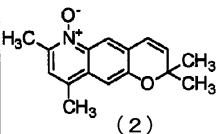
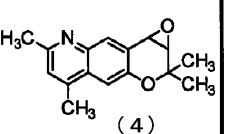
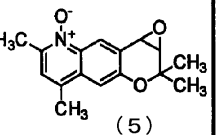
実施例1

2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシドの製造

2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリンマレイン酸塩(5.01 g, 純度96%, 13.5 mmol)にメタノール(25.0 g)、50%水酸化カリウム水溶液(1.52 g, 13.5 mmol)を加えて、20分間、21℃で攪拌した。OXONE(9.55 g, 15.5 mmol)及び水(30 g)の溶液を30分間かけて滴下しつつ、並行して50%水酸化カリウム水溶液を、反応液温度21℃乃至27℃、pH6乃至7を維持するよう調整して滴下した。OXONE水溶液滴下完了後、50%水酸化カリウム水溶液を滴下しながら、pH6乃至7を維持し、3時間攪拌した。

反応後、不溶物をろ過し、クロロホルム(15.0 g)で2回洗浄し、得られたろ液に50%水酸化カリウム水溶液(0.76 g, 6.8 mmol)を加え、分液して、2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシドのクロロホルム溶液を得、これをHPLC定量分析により収率を算出したところ、89.6%であった。また、この溶液中の化合物(1)、(2)、(4)、(5)の各ピーク面積(%)は表1の通りとなった。

【表1】

				
反応1時間目	4.761	85.983	0.161	3.685
反応2時間目	2.117	86.908	0.099	5.448
反応3時間目	1.329	86.400	0.077	6.708

この溶液をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的の2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシドを得た。

外観：黄色固体

^1H -NMR (CDCl₃, TMS)

(ppm): 1.50 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.63 (3H, s), 5.93 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 8.42 (1H, s)

融点：187

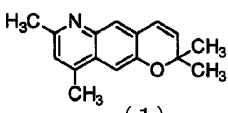
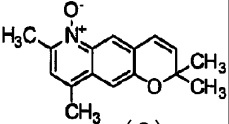
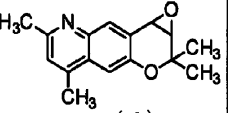
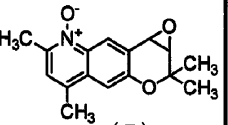
【 0 0 3 3 】

実施例 2

2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリンマレイン酸塩 (5 . 0 0 g , 純度 9 6 % , 1 3 . 5 m m o l) にメタノール (2 5 . 1 g) 、 5 0 % 水酸化カリウム水溶液 (1 . 5 2 g , 1 3 . 5 m m o l) を加え、 2 1 乃至 2 2 で 3 0 分間攪拌した。OXONE (9 . 5 6 g , 1 5 . 5 m m o l) 及び水 (3 0 . 6 g) の溶液を 3 0 分かけて滴下しつつ、 5 0 % 水酸化カリウム水溶液を、反応温度 2 2 乃至 2 3 、 pH 5 乃至 6 を維持するように調整して滴下した。OXONE 水溶液滴下完了後、 5 0 % 水酸化カリウム水溶液を滴下しながら、 pH 5 乃至 6 を維持し、 6 時間攪拌した。

反応後、不溶物をろ過し、クロロホルム (1 5 . 0 g) で 2 回洗浄し、得られたろ液に 5 0 % 水酸化カリウム水溶液 (0 . 7 6 g , 6 . 8 m m o l) を加え、分液して、 2 , 2 , 7 , 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシドのクロロホルム溶液を得、これを H P L C 定量分析により収率を算出したところ、 7 5 . 2 % であった。また、この溶液中の化合物 (1) 、 (2) 、 (4) 、 (5) の各ピーク面積 (%) は表 2 の通りとなり、原料がほぼ消失し良好に目的物が増加したが、不純物である化合物 (5) の生成量は実施例 1 に比べ多くなった。

【表 2】

				
反応1時間目	11.377	78.017	0.268	5.123
反応2時間目	5.596	80.705	0.175	8.114
反応3時間目	4.057	79.952	0.147	10.195
反応4時間目	3.101	78.743	0.148	11.972
反応5時間目	2.362	77.823	0.125	13.470
反応6時間目	2.079	76.418	0.139	14.625

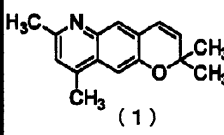
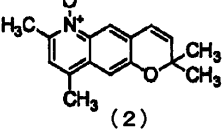
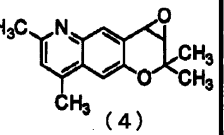
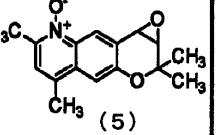
【 0 0 3 4 】

実施例 3

2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリンマレイン酸塩 (5 . 0 0 g , 純度 9 6 % , 1 3 . 5 m m o l) にメタノール (2 5 . 0 g) 、 5 0 % 水酸化カリウム水溶液 (1 . 5 2 g , 1 3 . 5 m m o l) を加え、 2 1 で 3 0 分間攪拌した。OXONE (9 . 5 5 g , 1 5 . 5 m m o l) 及び水 (3 0 . 6 g) の溶液を 2 0 分かけて滴下しつつ、 5 0 % 水酸化カリウム水溶液を、反応温度 2 2 乃至 2 8 、 pH 7 乃至 8 を維持するように調整して滴下した。OXONE 水溶液滴下完了後、 2 4 乃至 2 6 で 7 時間攪拌した。

この反応液中の化合物 (1) 、 (2) 、 (4) 、 (5) の各ピーク面積 (%) は表 3 の通りとなり、副反応を抑制しつつ良好に目的物が増加したが、原料である化合物 (1) の残存は実施例 1 に比べ多くなった。

【表 3】

	 (1)	 (2)	 (4)	 (5)
反応1時間目	22.389	70.792	0.432	1.352
反応2時間目	18.233	74.482	0.376	1.757
反応3時間目	17.022	75.475	0.347	1.984
反応4時間目	16.423	75.848	0.324	2.137
反応5時間目	16.061	76.050	0.304	2.242
反応7時間目	15.688	76.222	0.273	2.351

【0035】

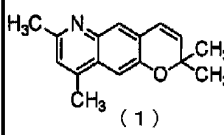
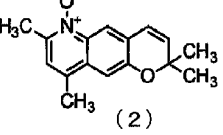
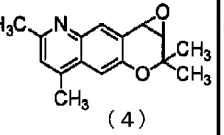
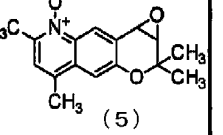
参考例 4

2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリンマレイン酸塩 (5 . 00 g, 純度 96%, 13 . 5 mmol) にメタノール (25 . 0 g)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 05 g, 27 . 2 mmol) を加え、25乃至29 で30分間攪拌した。OXONE (7 . 89 g, 12 . 8 mmol) 及び水 (27 . 5 g) の溶液を27乃至30 で、2時間かけて滴下した。28乃至30 で27時間攪拌し反応させた。反応中のpHは2乃至3で推移した。

反応後、不溶物をろ過し、クロロホルム15 . 0 gで2回洗浄し、分液して、2, 2, 7, 9 - テトラメチル - 2 H - ピラノ[2, 3 - g]キノリン 6 - オキシドのクロロホルム溶液を得、これをHPLC定量分析により収率を算出したところ、12 . 1%であった。

この反応液中の化合物 (1)、(2)、(4)、(5) の各ピーク面積 (%) は表4の通りとなり、原料である化合物 (1) の残存が多く、時間と共に生成物の分解が見られた。pH 2乃至3での反応でも目的物が得られることが分かったが、不純物の相対比が増加し、目的物の収率が低下する傾向が見られた。

【表 4】

	 (1)	 (2)	 (4)	 (5)
反応1時間目	1.717	37.680	1.851	51.545
反応2時間目	1.409	35.635	2.474	50.952
反応3時間目	1.089	33.489	2.946	50.677
反応4時間目	0.885	31.971	3.259	50.031
反応5時間目	0.726	30.212	3.561	49.564
反応27時間目	0.115	16.431	1.413	43.492

【産業上の利用可能性】

【0036】

本発明により、医薬品原料として有用な含窒素複素環N - オキシド化合物の収率良く、安全な製造が可能になる。

フロントページの続き

(72)発明者 日 高 生允

山口県山陽小野田市大字小野田 6 9 0 3 番 1 日産化学工業株式会社 小野田工場内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 3 0 4 3 6 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 9 0 0 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 1 0 7 7 (W O , A 1)

Hidenori AZAMI et al , Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 4-Pyrrolidinylthio Carbapenems Part IV. 2-Alkyl Substituents Containing Cationic Heteroaromatics Linked Via a C-C Bond , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , 2 0 0 1 年 , vol.9 , p.961-982 , 文献全体、特に、スキーム 3 . の工程 v i) 及び第 9 7 7 頁右欄の標題化合物 (1 5 b) 及び (1 5 a) の項目参照

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 9 1 / 0 5 2

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)