

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4057088号
(P4057088)

(45) 発行日 平成20年3月5日 (2008.3.5)

(24) 登録日 平成19年12月21日 (2007.12.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/09 (2006.01)
 B O 1 J 23/42 (2006.01)
 B O 1 J 23/44 (2006.01)
 B O 1 J 23/46 (2006.01)
 C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 D 207/09
 B O 1 J 23/42 X
 B O 1 J 23/44 X
 B O 1 J 23/46 3 O 1 X
 B O 1 J 23/46 3 1 1 X

請求項の数 4 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-14639
 (22) 出願日 平成9年1月9日 (1997.1.9)
 (65) 公開番号 特開平10-7652
 (43) 公開日 平成10年1月13日 (1998.1.13)
 審査請求日 平成15年8月26日 (2003.8.26)
 (31) 優先権主張番号 特願平8-126361
 (32) 優先日 平成8年4月22日 (1996.4.22)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 000000941
 株式会社カネカ
 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
 (74) 代理人 100086586
 弁理士 安富 康男
 (74) 代理人 100117112
 弁理士 秋山 文男
 (72) 発明者 森 夏樹
 加古川市加古川町稲屋44-50
 (72) 発明者 吉田 典隆
 大阪府松原市上田2-7-13
 (72) 発明者 古田 武
 高砂市荒井町小松原1-19-30 ロイ
 ヤルコーポ荒井201

最終頁に続く

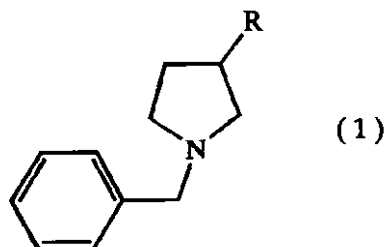
(54) 【発明の名称】 ピロリジン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

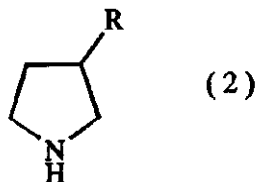
下記一般式(1)；

【化1】



(式中、Rは、1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル基を表す。)で表される化合物を、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、n-酪酸、トリフルオロ酢酸、及び、シュウ酸からなる群から選択される少なくとも1種のプロトン酸、反応溶媒、及び、金属触媒と共に仕込むか、又は、予め上記一般式(1)で表される化合物と上記プロトン酸を混合して得られた混合液を、反応溶媒及び金属触媒と共に仕込むことにより、上記一般式(1)で表される化合物の水素化分解反応を行うことを特徴とする下記一般式(2)；

【化 2】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表されるピロリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【請求項 2】

10

一般式 (1) で表される化合物が光学活性体であり、一般式 (2) で表されるピロリジン誘導体又はその塩が光学活性体である請求項 1 記載のピロリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【請求項 3】

金属触媒が、ルテニウム、ロジウム、白金及びパラジウムからなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 又は 2 記載のピロリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【請求項 4】

プロトン酸が、塩酸、硫酸、酢酸又はシュウ酸である請求項 1、2 又は 3 記載のピロリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

20

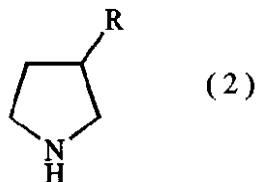
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品、農薬等の化学品の合成中間体として有用な、下記一般式 (2) ；

【0002】

【化 3】



30

【0003】

(式中、Rは、1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル基、1-カルバモイル-1, 1-ジフェニルメチル基、n-ブチリルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、又は、p-トルエンスルホニルオキシ基を表す。)で表されるピロリジン誘導体又はその塩の製造方法に関する。

【0004】

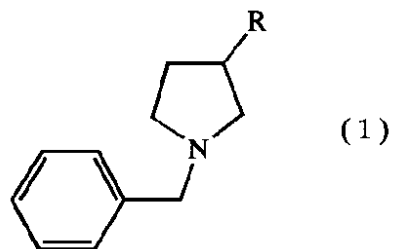
【従来の技術】

下記一般式 (1) ；

【0005】

40

【化 4】



【0006】

(式中、Rは、前記と同じ。)で表される化合物を原料として、上記一般式 (2) で表さ

50

れるピロリジン誘導体又はその塩を製造する方法としては、1-ベンジル-3-(1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジンを出発原料とし、一旦、3-(1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル)-1-ピロリジンカルボン酸メチルエステルを合成後、これを3-(1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジンに変換する方法（特開昭61-100563号公報）が知られているが、工程が長く操作が煩雑であり、収率も低く、工業的な製造方法とは言い難い。

【0007】

また、パラジウム炭素を用いて、1-ベンジル-3-(1-カルバモイル-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジンを水素化分解し、3-(1-カルバモイル-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジンを得る方法（特公平7-72171号公報）が知られているが、高価なパラジウム炭素を大量に使用しており、また、反応時間も長く、経済性、生産性の面で工業的な製造方法としては問題がある。

10

【0008】

更に、1-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシピロリジンを脱ベンジルし、3-メタンスルホニルオキシピロリジン又はその塩を製造する方法、1-ベンジル-3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジンを脱ベンジルし、3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジン又はその塩を製造する方法、及び、1-ベンジル-3-n-ブチルオキシピロリジンを脱ベンジルし、3-n-ブチルオキシピロリジン又はその塩を製造する方法は知られていない。

20

【0009】

そこで、上記一般式（1）で表される化合物を脱ベンジルし、上記一般式（2）で表されるピロリジン誘導体又はその塩を、簡便で経済的で生産性よくかつ高収率で製造する方法の開発が望まれていた。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記に鑑み、上記一般式（2）で表されるピロリジン誘導体又はその塩を、簡便で経済的で生産性よくかつ高収率で製造する方法を提供することを目的とするものである。

【0011】

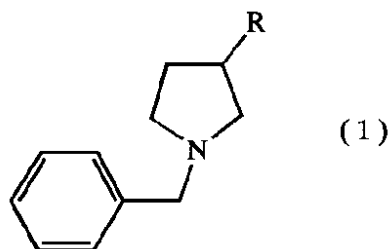
【課題を解決するための手段】

30

本発明は、下記一般式（1）；

【0012】

【化5】



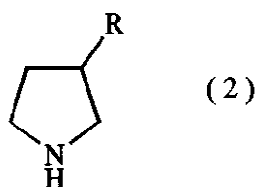
40

【0013】

（式中、Rは、前記と同じ。）で表される化合物を、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、n-酪酸、トリフルオロ酢酸、及び、シュウ酸からなる群から選択される少なくとも1種のプロトン酸の存在下に、金属触媒を用いて水素化分解する下記一般式（2）；

【0014】

【化6】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表されるピロリジン誘導体又はその塩の製造方法である。

以下本発明を詳細に説明する。

【0015】

本発明で用いられる上記一般式(1)で表される化合物は、例えば、特開昭61-100563号公報、特開平1-113365号公報、特開平1-141600号公報、及び、特開平1-143852号公報に記載の方法等により製造することができる。

【0016】

本発明で用いられるプロトン酸は、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、n-酪酸、トリフルオロ酢酸、及び、シュウ酸からなる群から選択される少なくとも1種である。なかでも、塩酸、硫酸、シュウ酸が好ましい。

上記プロトン酸の使用量は、出発原料である上記一般式(1)で表される化合物に対して約1当量を用いればよい。

【0017】

本発明においては、上記プロトン酸を、出発原料である上記一般式(1)で表される化合物、反応溶媒、及び、金属触媒と共に仕込めばよいが、予め上記一般式(1)で表される化合物と上記プロトン酸との塩を調製し、これを反応溶媒及び金属触媒と共に仕込んでよい。

【0018】

本発明で用いられる金属触媒としては、例えば、ルテニウム、ロジウム、白金、パラジウム等を挙げることができる。これらは単独で又は2種以上を併用して用いればよい。これらは金属触媒単独で又は活性炭素に担持された形で使用してもよいが、パラジウム炭素を用いるのが好ましい。

上記金属触媒の使用量は、上記一般式(1)で表される化合物に対して0.001~20重量%が好ましい。より好ましくは0.1~5重量%である。

【0019】

上記反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒；水等を挙げることができる。これらは単独でも2種以上を混合して用いてもよい。なかでも、アルコール類、又は、アルコール類と水との混合溶媒を使用するのが好ましい。

【0020】

上記反応溶媒の使用量は、上記一般式(1)で表される化合物に対して0.1~10倍が好ましい。より好ましくは0.3~3倍であり、更に好ましくは0.3~1.5倍である。

【0021】

上記反応の反応温度は、0~100℃が好ましく、より好ましくは20~70℃であり、更に好ましくは50~60℃である。

上記反応において、水素圧は、使用する設備に応じて任意に設定することができるが、常圧~300kPaの範囲が好ましい。

【0022】

本発明においては、上記一般式(1)で表される化合物が光学活性体であると、上記一般式(2)で表されるピロリジン誘導体又はその塩を、対応する光学活性体としてラセミ化

10

20

30

40

50

することなく得ることができる。

【0023】

上記一般式(2)で表されるピロリジン誘導体又はその塩の光学活性体としては、例えば、(S)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン、(R)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン、(S)-3-(1-カルバモイル-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン、(R)-3-(1-カルバモイル-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン、(S)-3-メタンスルホニルオキシピロリジン、(R)-3-メタンスルホニルオキシピロリジン、(S)-3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジン、(R)-3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジン、(S)-3-n-ブチルオキシピロリジン、(R)-3-n-ブチルオキシピロリジン等を挙げることができる。

10

【0024】

本発明においては、上記一般式(1)で表される化合物を、上記プロトン酸の存在下に、上記金属触媒を用いて水素化分解することにより、上記一般式(2)で表されるピロリジン誘導体又はその塩を得ることができる。

上記ピロリジン誘導体の塩としては、例えば、反応時のプロトン酸の塩、その他の酸との塩等を挙げることができる。

【0025】

本発明において、合成された上記一般式(2)で表されるピロリジン誘導体又はその塩は、反応終了液から濾過、遠心分離等の方法により金属触媒を分離後、通常用いられる濃縮、溶剤抽出、蒸留、晶析等の処理方法により遊離型又はプロトン酸との塩として単離精製することができる。

20

【0026】

【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0027】

実施例1

純度79%の(S)-1-ベンジル-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン3.9gとエタノール3.1mlとを混合し、氷水浴で冷却下97%硫酸446mgを滴下して得られた混合液と、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)158mgとをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し3.5時間反応した。反応終了後、反応液を室温まで冷却して放圧した。反応液を取り出し、触媒を濾別して得られた濾液を減圧濃縮して得られた油状物にトルエンと水とを加え、氷水浴中攪拌下30%水酸化ナトリウム水を滴下し、pH13とした。トルエン層を採取し、水層を更にトルエンで抽出後トルエン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧濃縮して油状物を得た。これを、メタノール(0%~10%)を含有するジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する主要画分を合わせ、真空濃縮して、収率84モル%で(S)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジンを得た。

30

40

【0028】

実施例2

純度79%の(S)-1-ベンジル-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン3.9g、エタノール3.1ml、シュウ酸786mg、及び、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)158mgをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し3.5時間反応した以外は実施例1と同様にして、収率70モル%で(S)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジンを得た。

【0029】

実施例3

50

純度79%の(S)-1-ベンジル-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン3.5gとエタノール2.8mlとを混合し、氷水浴で冷却下35%塩酸水0.72mlを滴下して得られた混合液と、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)139mgとをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し3時間反応した。水素吸収は水素導入開始後2.6時間で終了した。反応終了後、反応液を室温まで冷却して放圧した。反応液を取り出し、触媒を濾別して得られた濾液を減圧濃縮して得られた油状物にトルエンと水とを加え、氷水浴中攪拌下30%水酸化ナトリウム水を滴下し、pH13とした。トルエン層を採取し、水層を更にトルエンで抽出後トルエン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧濃縮し、更に真空乾燥し、(S)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-

10

ピロリジン2.1gを油状物として得た(収率91モル%)。

トルエン含量:7.5%

$[\alpha]_D^{25} + 13.1^\circ$ (c=1.0, CH₂Cl₂)

【0030】

実施例4

純度100%の(S)-1-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシピロリジン2.3gとエタノール3.0mlとを混合し、氷水浴で冷却下、35%塩酸水1.00mlを滴下して得られた混合液と、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)300mgとをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し4時間反応した。水素吸収は水素導入開始後3.2時間で終了した。反応終了後、反応液を室

20

温まで冷却して放圧した。反応液を取り出し、触媒を濾別して得られた濾液を減圧濃縮し、更に真空乾燥し、(S)-3-メタンスルホニルオキシピロリジン塩酸塩2.4gを得た(収率84モル%)。

【0031】

実施例5

純度100%の(R)-1-ベンジル-3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジン3.0gとエタノール3.0mlとを混合し、氷水浴で冷却下、35%塩酸水0.80mlを滴下して得られた混合液と、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)150mgとをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し4.5時間反応した。水素吸収は水素導入開始後2.5時間で終了した。反応終了後、

30

実施例4と同様にして、(R)-3-p-トルエンスルホニルオキシピロリジン塩酸塩2.51gを得た(収率86モル%)。

【0032】

実施例6

純度100%の(R,S)-1-ベンジル-3-n-ブチルオキシピロリジン3.0gとエタノール3.0mlとを混合し、氷水浴で冷却下、35%塩酸水1.06mlを滴下して得られた混合液と、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)450mgとをオートクレーブに仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し4時間反応した。水素吸収は水素導入開始後3時間で終了した。反応終了後、実施例4と同様

40

にして、(R,S)-3-n-ブチルオキシピロリジン塩酸塩2.35gを得た(収率92モル%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ=5.4(b r s、1H)、3.7-3.4(m、4H)、2.4-2.2(m、4H)、1.7-1.6(m、2H)、0.9(t、3H)

【0033】

ここに得た(R,S)-3-n-ブチルオキシピロリジン塩酸塩2.0gにジクロロメタンを加え、氷水浴で冷却下、飽和重曹水を滴下し、塩基性化した。ジクロロメタン層を採取し、水層を更にジクロロメタンで抽出後ジクロロメタン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧濃縮して(R,S)-3-n-ブチルオキシピロリジン1.2gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ=5.2(b r s、2H)、3.2-2.9(m、4H

50

)、2.4-2.2 (m、2H)、2.1-2.0 (m、1H)、1.9-1.8 (m、1H)、1.7-1.6 (m、2H)、0.9 (t、3H)

【0034】

比較例 1

オートクレーブに純度79%の(S)-1-ベンジル-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジン3.9g、エタノール3ml、及び、含水5%パラジウム炭素(含水量52重量%)156mgを仕込み、水素を導入及び加熱して60℃、203kPaに昇温昇圧し反応したところ、水素導入開始後5時間で水素吸収が認められなくなったので、反応液を室温まで冷却して放圧した。反応液を取り出し、触媒を濾別して得られた濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、収率36モル%で(S)-3-(1-シアノ-1,1-ジフェニルメチル)-ピロリジンが得られた。

10

【0035】

【発明の効果】

本発明によれば、上述の如く、医薬品、農薬等化学品の合成中間体として有用な3-置換ピロリジン誘導体又はその塩を、簡便で経済的で生産性よくかつ高収率で製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 53/00 C
C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 菅 和憲
西宮市清水町1-6

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開昭61-100563(JP, A)
特開昭62-169763(JP, A)
特開平02-218664(JP, A)
特開昭63-041453(JP, A)
特開平03-176453(JP, A)
特開平05-058995(JP, A)
特開平04-095067(JP, A)
J. Med. Chem., 1994, Vol.37, No.14, pp.2138-2144

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)