

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 12 月 16 日(16.12.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/143700 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 205/50 (2006.01) C07D 317/32 (2006.01)
C07D 317/30 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/059889
- (22) 国際出願日: 2010 年 6 月 4 日(04.06.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-138720 2009 年 6 月 9 日(09.06.2009) JP
特願 2009-162840 2009 年 7 月 9 日(09.07.2009) JP
特願 2009-162969 2009 年 7 月 9 日(09.07.2009) JP
特願 2009-204883 2009 年 9 月 4 日(04.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人 岡山大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目 1 番 1 号 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石川 彰彦 (ISHIKAWA, Teruhiko) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院教育学研究科内 Okayama (JP). 齋藤 清機 (SAITO, Seiki) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内 Okayama (JP). 工藤 孝幸 (KUDOH, Takayuki) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三

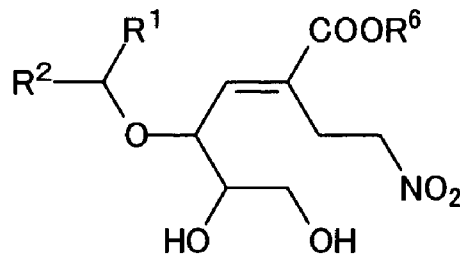
目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内 Okayama (JP). 周藤 浩太郎 (SUDO, Koutaro) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内 Okayama (JP). 西内 弘憲 (NISHIUCHI, Hironori) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院教育学研究科内 Okayama (JP). 岡田 誠 (OKADA, Makoto) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中三丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 大学院教育学研究科内 Okayama (JP). 谷口 正俊 (TANIGUCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目 1 番 1 号 国立大学法人岡山大学 研究推進産学官連携機構内 Okayama (JP).

- (74) 代理人: 田村 巖(TAMURA, Iwao); 〒5610872 大阪府豊中市寺内 1 丁目 9 番 2 2 号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: DIHYDROXYHEXENOIC ACID ESTER AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: ジヒドロキシヘキセン酸エステル及びその製造方法



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a method whereby oseltamivir can be safely and stably produced in a large amount, via a dihydroxyhexenoic acid ester represented by formula (1), by using tartaric acid, mannitol or arabinose as a starting material. In formula (1), R¹, R² and R⁶ are the same or different and each represents an alkyl group, an aryl group, a substituted aryl group, an aralkyl group, a substituted aralkyl group or an aromatic heterocyclic group, provided that R¹ and R² do not represent methyl at the same time.

(57) 要約: 酒石酸、マンニトール、或いはアラビノースを出発原料とし、式 (1) で表されるジヒドロキシヘキセン酸エステルを経由してオセルタミビルを安全に、安定かつ大量に製造することができる。(R¹、R²、R⁶は同一又は相異してそれぞれアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。ただし R¹、R²は同時にメチルではない。)

WO 2010/143700 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称

ジヒドロキシヘキセン酸エステル及びその製造方法

5

技術分野

本発明は、ジヒドロキシヘキセン酸エステル及びその製造方法に関する。

背景技術

10 オセルタミビル (Oseltamivir) は、酵素であるノイラミニダーゼ (neuraminidase, NA) を阻害することにより、インフルエンザウイルスが感染細胞表面から遊離することを阻害し、他の細胞への感染・増殖を抑制することが知られており、大変有用な化合物である。

15 オセルタミビルの製造方法としては、キナ皮から発見された環式ヒドロキシ酸であるキナ酸 (quinic acid) あるいはシキミ酸 (shikimic acid) を出発原料とした製造方法が知られている (特許文献 1)。しかし、該化合物は天然に存在する化合物で供給量は限られたものであり、オセルタミビルをより大量に得るためには不向きである。また、製造において毒性や爆発性のあるアジド試薬やアジド中間体を經由するという問題点がある。

20 オセルタミビルを製造するにあたり、毒性や爆発性のあるアジド試薬を使用するという上記問題に対しては、アジド試薬を用いない方法 (特許文献 2) が開示されている。

25 しかし、オセルタミビルを製造するにあたり、原料として極めて潤沢な化合物を出発原料とし、かつ、毒性や爆発性のあるアジド試薬やアジド中間体を用いない、安全、安定かつ大量に目的物の製造が可能な方法が望まれている。

先行技術文献

【特許文献】

【特許文献 1】 特表 2000-517306 号公報

【特許文献 2】 特開 2001-031631 号公報

5

発明の概要

発明が解決しようとする課題

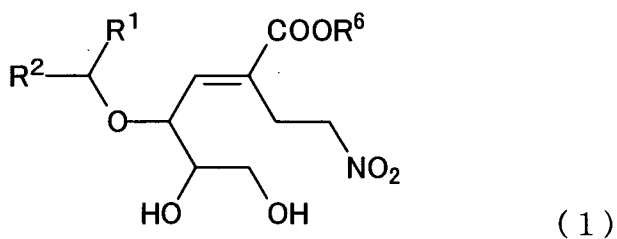
本発明の課題は、安全に、安定かつ大量に製造が可能なオセルタミビル[®]の製造に有用な中間体であるジヒドロキシヘキセン酸エステル、その原料の 1,3-ジオキソラン化合物、及びそれらの製造方法を提供することにある。

10

課題を解決するための手段

本発明は以下の発明に係る。

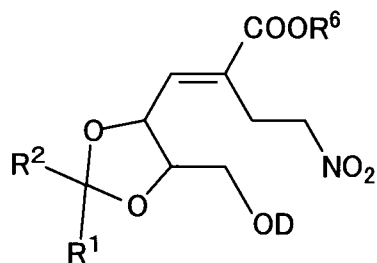
1. 式 (1) で表される化合物。



15

(R¹、R²、R⁶は同一又は相異してそれぞれアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。ただし R¹、R²は同時にメチルではない。)

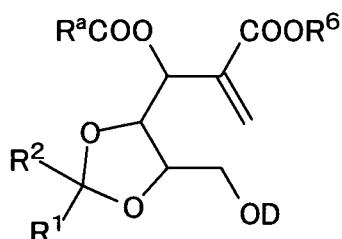
2. 式 (2) で表される化合物。



(2)

(R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1に同じ。Dは水素又は水酸基の保護基である。)

3. 式(3)で表される化合物。

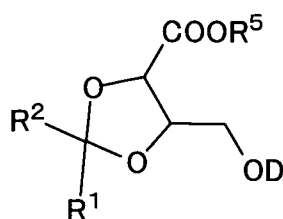


(3)

5 (R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1と同じ。Dは上記2と同じ。 R^a はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。)

4. R^1 、 R^2 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4のアルキル基である、上記1～3のいずれかに記載の化合物。

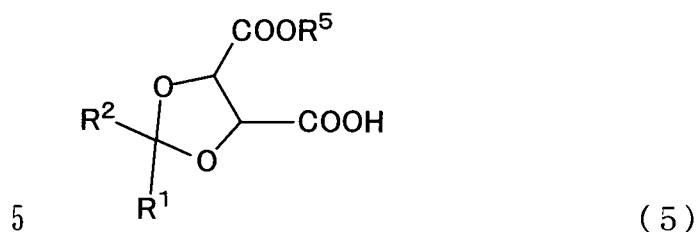
15 5. 式(4)で表される化合物。



(4)

(R^1 、 R^2 は上記1と同じ。 D は上記2と同じ。 R^5 はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。)

6. 式(5)で表される化合物。

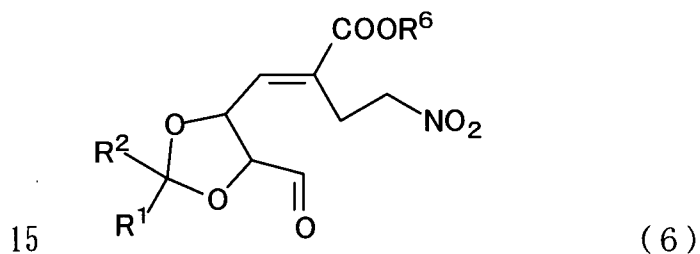


(R^1 、 R^2 は上記1と同じであり、 R^5 は上記5に同じ。)

7. R^1 、 R^2 及び R^5 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記5～6のいずれかに記載の化合物。

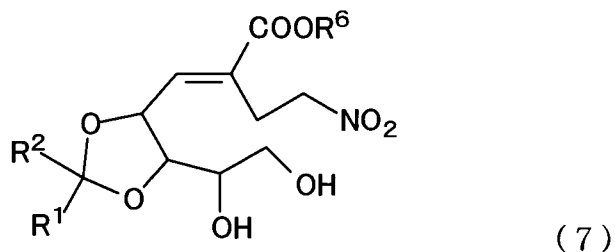
10

8. 式(6)で表される化合物。



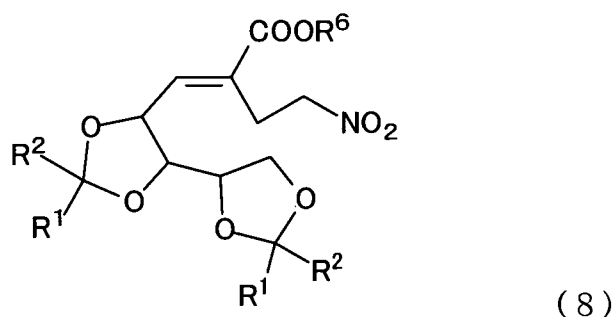
(R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1に同じ。)

9. 式(7)で表される化合物。



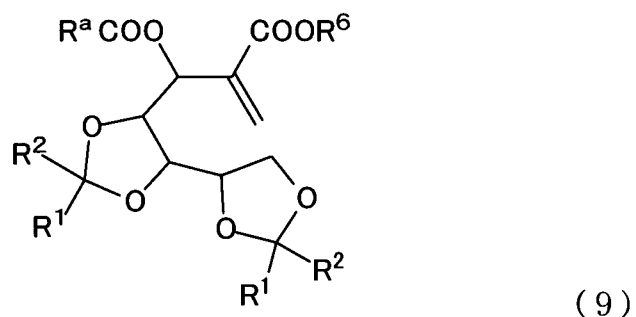
(R¹, R², R⁶は上記1に同じ。)

10. 式(8)で表される化合物。



5 (R¹, R², R⁶は上記1に同じ。)

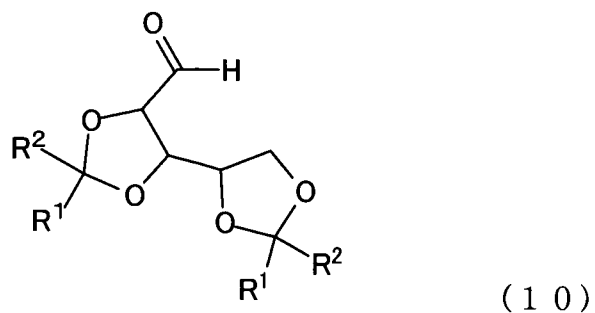
11. 式(9)で表される化合物。



(R¹, R², R⁶は上記1に同じ。R^aは上記3に同じ。)

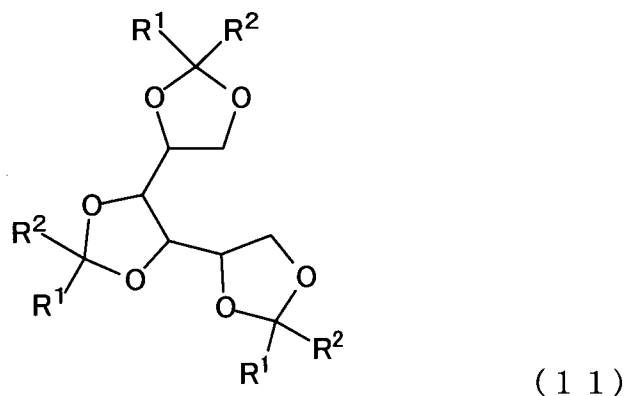
12. R¹, R²及びR⁶は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、
 10 分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換
 基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただしR¹, R²は同時にメチ
 15 ルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数
 1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ア
 ミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、R^aは炭素数1～4
 のアルキル基である、上記8～11のいずれかに記載の化合物。

13. 式(10)で表される化合物。



(R¹、R²は上記1に同じ。)

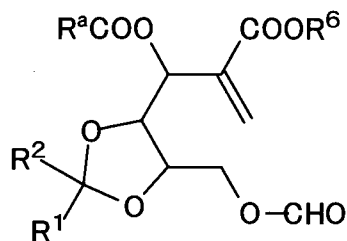
14. 式(11)で表される化合物。



(R¹、R²は上記1に同じ。)

15. R¹、R²は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただしR¹、R²は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記13～14のいずれかに記載の化合物。

16. 式(12)で表される化合物。

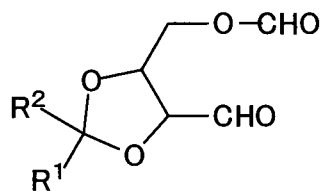


(12)

(R^1 , R^2 , R^6 は上記1に同じ。 R^a は上記3に同じ。)

17. R^1 , R^2 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換
- 5 基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 , R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4のアルキル基である、上記16に記載の化合物。

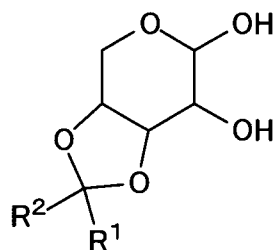
- 10 18. 式(13)で表される化合物。



(13)

(R^1 , R^2 は上記1に同じ。)

19. 式(14)で表される化合物。



(14)

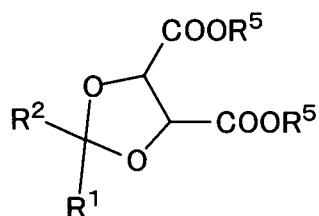
- 15 (R^1 , R^2 は上記1に同じ。)

20. R^1 , R^2 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有す

る炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基における置換基は、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記 18 ～ 19 のいずれかに

5 記載の化合物。

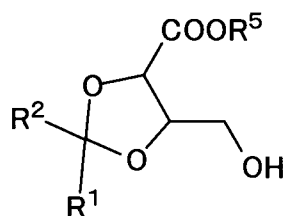
21. 式 (5a) の化合物を加水分解することを特徴とする式 (5) で表される化合物の製造方法。



(5a)

(R^1 、 R^2 は上記 1 と同じであり、 R^5 は上記 5 に同じ。)

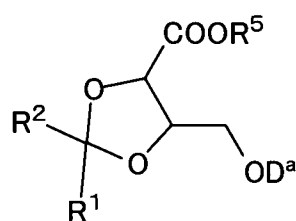
10 22. 式 (5) の化合物のカルボン酸部を還元することを特徴とする式 (4a) で表される化合物の製造方法。



(4a)

(R^1 、 R^2 は上記 1 と同じであり、 R^5 は上記 5 に同じ。)

15 23. 式 (4a) の化合物のヒドロキシ基を保護することを特徴とする式 (4b) で表される化合物の製造方法。

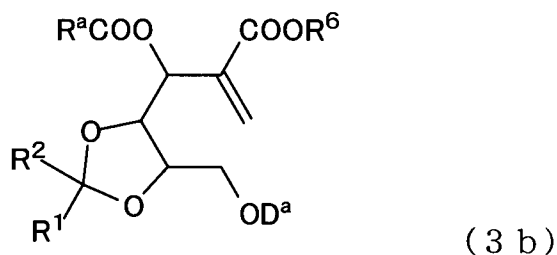


(4b)

(R^1 、 R^2 は上記1と同じであり、 R^5 は上記5と同じ。 D^a は水酸基の保護基である。)

24. R^1 、 R^2 及び R^5 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記21～23のいずれかに記載の製造方法。

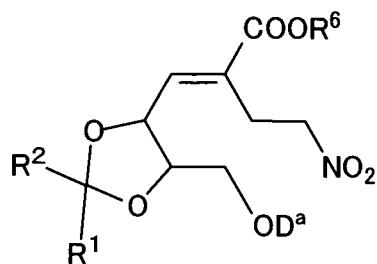
25. 式(4b)の化合物を還元し、アクリル酸エステルを付加させることを特徴とする式(3b)で表される化合物の製造方法。



(R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1と同じであり、 R^5 は上記5と同じ。 R^a は上記3と同じ。 D^a は水酸基の保護基である。)

26. R^1 、 R^2 、 R^5 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4のアルキル基である、上記25に記載の製造方法。

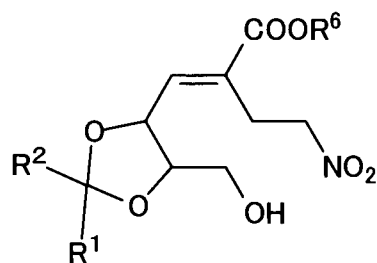
27. 式(3b)の化合物をニトロメチル化することを特徴とする式(2b)で表される化合物の製造方法。



(2 b)

(R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1に同じ。 R^a は上記3に同じ。 D^a は水酸基の保護基である。)

28. 式(2b)の化合物の水酸基の保護基を脱保護することを特徴とする式
5 (2a)で表される化合物の製造方法。



(2 a)

(R^1 、 R^2 、 R^6 は上記1に同じ。 D^a は水酸基の保護基である。)

29. R^1 、 R^2 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、
分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換
10 基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチル
ではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数
1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ア
ミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4
のアルキル基である、上記27～28のいずれかに記載の製造方法。
15 30. D-マンニトールをトリアセタール化することを特徴とする式(11)
で表される化合物の製造方法。

31. 式(11)で表される化合物をアセタール加水分解することを特徴とする
式(10)で表される化合物の製造方法。)

32. R^1 、 R^2 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記30～31のいずれかに記載の製造方法。

33. 式(10)で表される化合物をアクリル酸エステルの付加反応とアシル化反応を行うことを特徴とする式(9)で表される化合物の製造方法。

34. 式(9)で表される化合物をニトロネート付加反応することを特徴とする式(8)で表される化合物の製造方法。

35. 式(8)で表される化合物をアセタール加水分解することを特徴とする式(7)で表される化合物の製造方法。

36. 式(7)で表される化合物をジオール開裂反応することを特徴とする式(6)で表される化合物の製造方法。

37. 式(6)で表される化合物を還元することを特徴とする式(2a)で表される化合物の製造方法。

38. R^1 、 R^2 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4のアルキル基である、上記33～37のいずれかに記載の製造方法。

39. 式(2a)で表される化合物を還元することによりジオキソラン環を開環させることを特徴とする式(1)で表される化合物の製造方法。

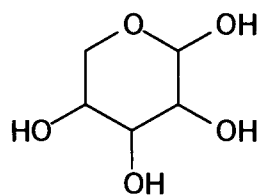
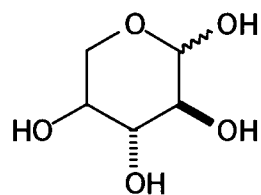
40. ペントースに式(14c)で表されるケトン及び／又はそのアセタール体を反応させることを特徴とする式(14)で表される化合物の製造方法。



(R^1 、 R^2 は上記1に同じ。)

5 41. ペントースが、リボース、リキソース、キシロース、及びアラビノースからなる群から選ばれた少なくとも1種のアルドースである上記40に記載の式(14)で表される化合物の製造方法。

42. ペントースが、式(14a)又は(14b)で表されるD-アラビノースである上記40に記載の式(14)で表される化合物の製造方法。



(14a) 又は

(14b)

43. 式(14)の化合物をジオール開裂反応することを特徴とする式(13)で表される化合物の製造方法。

44. R^1 、 R^2 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基である、上記40～43のいずれかに記載の製造方法。

45. 式(13)の化合物をアクリル酸エステルの付加反応とアシル化反応を行うことを特徴とする式(12)で表される化合物の製造方法。

46. 式(12)の化合物をニトロメチル化することを特徴とする式(2a)

で表される化合物の製造方法。

47. 式(2a)の化合物をアセタール開裂反応することによって式(1)で表される化合物の製造方法。

48. R^1 、 R^2 及び R^6 は同一又は相異してそれぞれ炭素数1～8の直鎖状、
5 分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、又は置換基を有する炭素数7～20のアラルキル基を示す、ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない、ここで、炭素数7～20のアラルキル基における置換基は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びトリフルオロメチル基から選択される基であり、 R^a は炭素数1～4
10 のアルキル基である、上記45～47のいずれかに記載の製造方法。

49. 式(6)で表される化合物を還元することによりジオキソラン環を開環させることを特徴とする式(1)で表される化合物の製造方法。

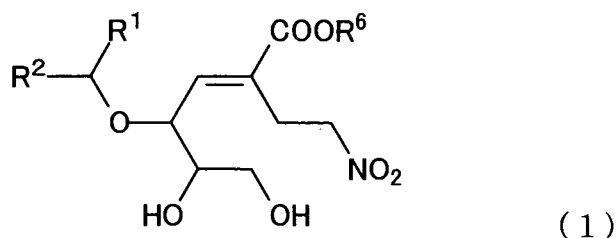
発明の効果

- 15 本発明のジヒドロキシヘキセン酸エステルは、天然資源あるいは工業原料として極めて潤沢な酒石酸(D-tartaric acid)、マンニトール、或いはアラビノースを出発原料として製造することができ、この化合物を経由してオセルタミビルをより安全に、安定かつ大量に製造することができる。

20 発明を実施するための形態

本発明は、オセルタミビルの重要な前駆体である新規なジヒドロキシヘキセン酸エステル、その原料の1,3-ジオキソラン化合物、及びそれらの製造方法に関する。

本発明のジヒドロキシヘキセン酸エステルは、式(1)で表わされる。



(R^1 、 R^2 は同一又は相異してそれぞれアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない。 R^6 はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。)

本発明において、 R^1 、 R^2 で示される基はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。

アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等の炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を挙げることができる。

好ましいアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基が良い。より好ましくは、エチル基が良い。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10のアリール基を挙げることができる。好ましいアリール基としては、フェニル基が良い。

置換アリール基の置換基としては、例えば、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $-COR^b$ で示されるカルボニル含有基($R^b = C_1 \sim C_8$ のアルキル基、アリール基、 $C_1 \sim C_8$ のアルコキシ基、アリーロキシ基)、スルホニル基、トリフルオロメチル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルブチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等の炭素数7～20のアラルキル基を挙げ

ることができる。好ましいアラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基が良い。

置換アラルキル基の置換基としては、上記置換アリール基の置換基と同じ基を挙げることができる。

- 5 芳香族ヘテロ環基としては、ピリジル基、ピロール基、フリル基、チエニル基等を挙げることができる。

R^6 は上記 R^1 、 R^2 で示される基と同様の、アルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。これらの基の例は上記 R^1 、 R^2 で示される基と同じ基を挙げることができる。好まし

- 10 くは炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基が良く、より好ましくは、エチル基が良い。

上記式(1)で表わされるジヒドロキシヘキセン酸エステルは、例えば、酒石酸(D-tartaric acid)、マンニトール、或いはアラビノースを出発原料として製造することができる。

- 15 1. 酒石酸を出発原料とする化合物(1)の製造の代表例を以下に示す。

D-酒石酸をケトンでアセタール化して、式(5a)で表される酒石酸エステル-ペンタノンアセタールを得る。これにアルカリ金属の水酸化物を作用させ、加水分解して式(5)で表されるモノカルボン酸化合物を得る。これに BH_3-S (ジアルキル)を反応させて、式(4a)で表されるヒドロキシエステル化合物
20 物を得る。

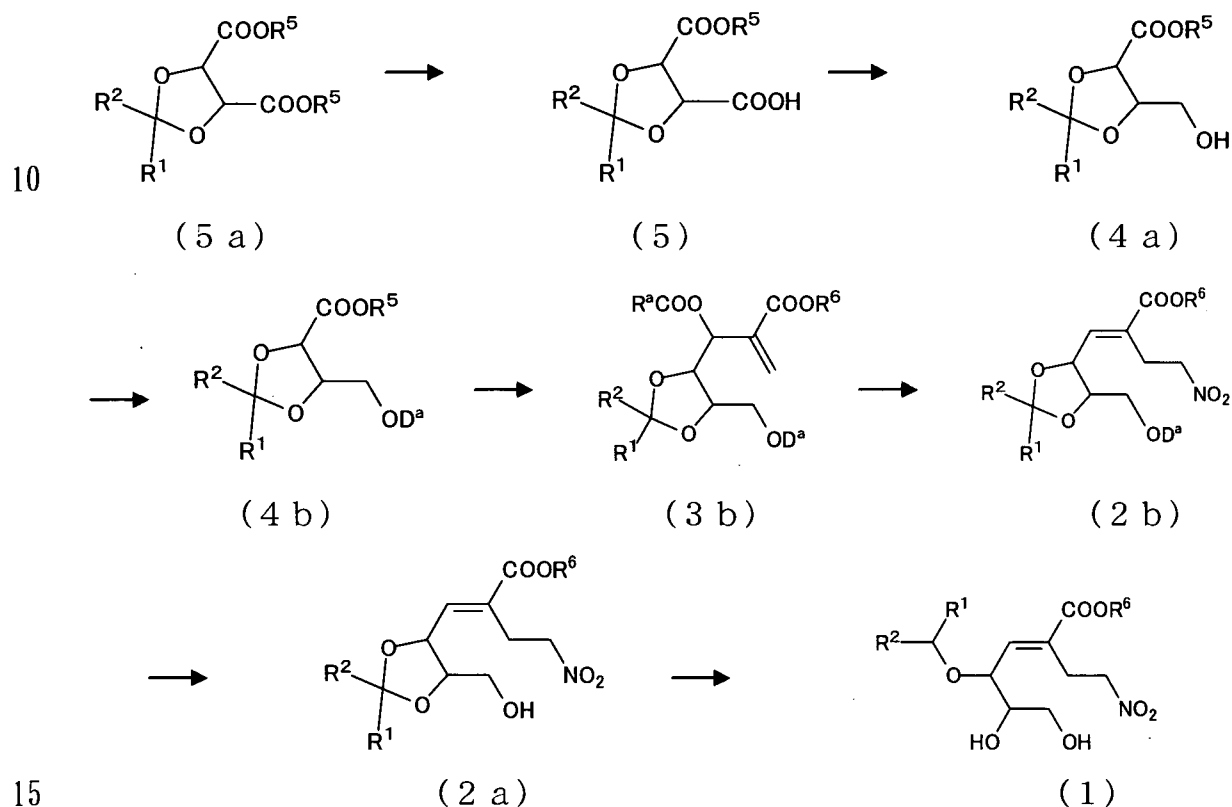
これに3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(DHP)および(+)-カンファースルホン酸(CSA)を反応させて、式(4b)で表されるヒドロキシ基が保護されたエステル化合物を得る。

- これに水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)を反応させ、次いで、
25 で、反応生成物に、アクリル酸エチルおよび1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)を反応させ、更に反応生成物に、トリエチルアミン、無

水酞酸およびN, N-ジメチルアミノピリジンを反応させて、式(3b)で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物を得る。

これにニトロメタン及びアルカリ金属の水酸化物を作用させてニトロメチル化して式(2b)で表されるニトロエステル化合物を得る。これにハロゲン化水素を作用させて保護基を脱離して式(2a)で表されるヒドロキシニトロエステル化合物を得る。

これに、例えば、 BH_3SMe_2 及び BF_3OEt_2 を反応させて還元的アセタール開裂反応を行うことにより、式(1)で表わされるジヒドロキシヘキセン酸エステルを製造することができる。



上記式(5a)で表される酒石酸エステル-ペンタノンアセタールは公知化合物であり、例えば公知のD-酒石酸をエステル化およびアセタール化することにより得ることができる。

具体的には、D-酒石酸をケトン類に対して、0.1～10当量使用することができる。

ケトン類としては、 R^1COR^2 (R^1 、 R^2 は、上記に同じ) で表されるケトン類を挙げることができる。具体的なケトン類としては、例えばジエチルケトン、メチルオクチルケトン、シクロヘキサノン、ブチルフェニルケトン、ベンジルメチルケトン、エチル-2-ピリジルケトンなどを例示することができる。

- 5 溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) などのエーテル系溶媒、エタノール (EtOH) 等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエンあるいはヘキサンなどの炭化水素類、ジメチルホルムアミド (DMF) 等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等を挙げることができ、1~200倍量使用することができる。反
- 10 応温度は、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ であるが、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ が望ましく、1~24時間反応させるのが好ましい。

- 式 (5a) で表される酒石酸エステル-ペンタノンアセタールから式 (5) で表されるモノカルボン酸の製造方法は、酒石酸エステル-ペンタノンアセタールに、水酸化カリウムを反応させることにより、モノカルボン酸 (5) を製造する
- 15 ことができる。

- 具体的には、酒石酸エステル-ペンタノンアセタールを溶媒に溶解し、水酸化カリウムを反応させる。水酸化カリウムは、 $0.1\sim 10\text{N}$ の水酸化カリウム水溶液を使用することができ、酒石酸エステル-ペンタノンアセタールに対して、1~10当量使用することができる。溶媒は、THFなどのエーテル系溶媒、EtOH等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエンあるいはヘキサンなどの炭化水素類、DMF等のアミド系溶媒、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等を挙げることができ、1~200倍量使用することができる。反応温度は、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ であるが、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ が望ましく、1~24時間反応させるのが好ましい。反応終了後、 $0.01\sim 12\text{N}$
- 20 塩酸水溶液等で反応溶液を中和する。

式 (5) で表されるモノカルボン酸から式 (4a) で表されるヒドロキシエス

テルの製造方法は、モノカルボン酸に、 BH_3SMe_2 を反応させることにより、ヒドロキシエステルを製造することができる。

具体的には、モノカルボン酸を溶媒に溶解し、 BH_3SMe_2 を反応させる。 BH_3SMe_2 は、モノカルボン酸に対して、1～10当量使用することができる。

- 5 溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1～200倍量使用することができる。反応温度は、 $-78\sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0\sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応するのが好ましい。

- 式(4a)で表されるヒドロキシエステルから式(4b)で表されるエステルの製造方法は、ヒドロキシエステルに、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(DHP)
10 および(+)カンファースルホン酸(CSA)を反応させることにより、エステル(4b)を製造することができる。

- 具体的には、ヒドロキシエステルを溶媒に溶解し、DHPおよびCSAを反応させる。DHPは、ヒドロキシエステルに対して、1～10当量使用することができる。CSAは、ヒドロキシエステルに対して、1～10当量使用することができる。
15 溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1～200倍量使用することができる。反応温度は、 $-78\sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0\sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応するのが好ましい。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液等で反応溶液を中和する。

- D^a で示される水酸基の保護基としては、炭素数1～10のオキシアルキル基、
20 置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、置換基を有していても良い炭素数7～14のアラルキル基、炭素数1～8のアルキル基又はアリール基を有するシリル基などを挙げることができる。

- 炭素数1～10のオキシアルキル基としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等の炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状又は環状
25 のオキシアルキル基を挙げることができる。

置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基としては、フェニル基、

トリル基等のアルキル置換基を有するものの他、側鎖置換基にヘテロ原子を含むもの、またアリール基の環の構成原子としてヘテロ原子を含むものを挙げることができる。

- 置換基を有していても良い炭素数 7 ～ 14 のアラルキル基としては、フェニル基、トリル基等のアリール基で置換された、分岐鎖状又は環状のアルキル基を挙げることができる。また置換基にヘテロ原子を含むもの、またアリール基の環の構成原子としてヘテロ原子を含むものを挙げることができる。

- 炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はアリール基を有するシリル基としては、トリルメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基等を挙げることができる。

具体的なアルキル基、アリール基、アラルキル基としては上記 R¹、R²で示した基を例示することができる。

好ましい保護基としては、炭素数 1 ～ 10 の直鎖状又は分岐鎖状のオキシアルキル基が良い。より好ましくは、テトラヒドロピラニル基が良い。

- 式 (4b) で表されるエステルから式 (3b) で表されるアシルオキシ不飽和エステルの製造方法は、エステル (4b) に、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) を反応させる。次いで、反応生成物に、アクリル酸エチルおよび 1,4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO) を反応させる。更に、反応生成物に、トリエチルアミン、無水酢酸および N,N-ジメチルアミノピリジン
- を反応させることにより、アセトキシ不飽和エステルを製造することができる。

- 具体的には、エステル (4b) を溶媒に溶解し、DIBAL-H を反応させる。DIBAL-H は、エステル (4b) に対して、1 ～ 10 当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1 ～ 200 倍量使用することができる。反応温度は、-78 ～ 100℃ であるが、0 ～ 30℃ が望ましく、1 ～ 24 時間反応するのが好ましい。

次いで、反応生成物に、アクリル酸エチルおよびDABCOを加え反応させる。
アクリル酸エチルは、エステル(4b)に対して、1~100当量使用することが
5 できる。DABCOは、エステル(4b)に対して、1~100当量使用することが
できる。反応温度は、-78~100℃であるが、0~30℃が望ましく、
1~24時間反応するのが好ましい。

更に、反応生成物に、トリエチルアミン、無水酢酸およびN,N-ジメチルアミ
ノピリジンを加え反応させる。トリエチルアミンは、エステル(4b)に対して、
1~10当量使用することができる。無水酢酸は、エステル(4b)に対して、
1~10当量使用することができる。N,N-ジメチルアミノピリジンは、エス
10 ル(4b)に対して、1~10当量使用することができる。反応温度は、-78
~100℃であるが、0~30℃が望ましく、1~24時間反応するのが好まし
い。

式(3b)で表されるアシルオキシ不飽和エステルから式(2b)で表される
ニトロエステルの製造方法は、アシルオキシ不飽和エステルに、ニトロメタンお
15 よび水酸化カリウムを反応させることにより、ニトロエステルを製造することが
できる。

具体的には、ニトロメタンを溶媒に溶解し、水酸化カリウムを反応させる。そ
の後、該反応液に、溶媒に溶かしたアシルオキシ不飽和エステルを加え反応させ
る。ニトロメタンは、アシルオキシ不飽和エステルに対して、1~100当量使
20 用することができる。また、水酸化カリウムは、アシルオキシ不飽和エステルに
対して、0.1~100当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶
媒を使用することができ、1~200倍量使用することができる。反応温度は、
-78~100℃であるが、0~30℃が望ましく、1~24時間反応するのが
好ましい。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液等で反応溶液を中和する。

25 式(2b)で表されるニトロエステルから式(2a)で表されるヒドロキシニ
トロエステルの製造方法は、ニトロエステルに、例えば、HClを反応させるこ

とにより、ヒドロキシニトロエステルを製造することができる。

具体的には、ニトロエステルを溶媒に溶解し、HClを反応させる。HClは、
0.01～12NのHCl水溶液を使用することができ、ニトロエステルに対して、
0.1～100当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用
5 することができ、1～200倍量使用することができる。反応温度は、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応するのが好ましい。
反応終了後、飽和NaHCO₃水溶液等で反応溶液を中和する。

式(2a)で表されるヒドロキシニトロエステルから式(1)で表されるジヒ
ドロキシヘキセン酸エステルの製造方法は、ヒドロキシニトロエステルに、例え
10 ば、BH₃SM_e₂及びBF₃OEt₂を反応させて還元的アセタール開裂反応を行
うことにより、ジヒドロキシヘキセン酸エステルを製造することができる。

具体的には、ヒドロキシニトロエステルを溶媒に溶解し、BH₃SM_e₂を反応
させる。BH₃SM_e₂は、ヒドロキシニトロエステルに対して、1～10当量使
用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1
15 ～200倍量使用することができる。反応は、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応する。その後、反応液にBF₃OEt₂を加
え、反応させる。BF₃OEt₂は、ヒドロキシニトロエステル(2a)に対して、
0.1～100当量使用することができる。反応温度は、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である
が、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。

20 上記それぞれの反応生成物は、反応終了後、有機化合物の単離・精製において
通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応終了後、ヘ
キサン等の脂肪族炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン等の
ハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル
等で抽出し、抽出液を濃縮して得られる濃縮物を蒸留、シリカゲルカラムクロマ
25 トグラフィーなどにより精製することができる。

式(5)で表される化合物としては、具体的には、2,2-ジエチルー[1,3]

ジオキサラン-4, 5-ジカルボン酸モノメチルエステル、2-メチル-2-オク
チル-[1, 3] ジオキサラン-4, 5-ジカルボン酸モノブチルエステル、1,
4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-2, 3-ジカルボン酸モノオクチルエステ
ル、2-ブチル-2-フェニル-[1, 3] ジオキサラン-4, 5-ジカルボン酸
5 モノベンジルエステル、2-ベンジル-2-メチル-[1, 3] ジオキサラン-4,
5-ジカルボン酸モノピリジン-2-イルメチルエステル、2-エチル-2-ピ
リジン-2-イル-[1, 3] ジオキサラン-4, 5-ジカルボン酸モノフラン-
2-イルメチルエステル等を挙げることができる。

式(4a)で表される化合物としては、具体的には、2, 2-ジエチル-5-ヒ
10 ドロキシメチル-[1, 3] ジオキサラン-4-カルボン酸メチルエステル、5-
ヒドロキシメチル-2-メチル-2-オクチル-[1, 3] ジオキサラン-4-カ
ルボン酸ブチルエステル、3-ヒドロキシメチル-1, 4-ジオキサスピロ [4,
5] デカン-2-カルボン酸オクチルエステル、2-ブチル-5-ヒドロキシメ
チル-2-フェニル-[1, 3] ジオキサラン-4-カルボン酸ベンジルエステル、
15 2-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-2-メチル-[1, 3] ジオキサラン-4
-カルボン酸ピリジン-2-イルメチルエステル、2-エチル-5-ヒドロキシ
メチル-2-ピリジン-2-イル-[1, 3] ジオキサラン-4-カルボン酸フラ
ン-2-イルメチルエステル等を挙げることができる。

式(4b)で表される化合物としては、具体的には、2, 2-ジエチル-5-(テ
20 トラヒドロピラン-2-イロキシメチル)-[1, 3] ジオキサラン-4-カルボ
ン酸メチルエステル、2, 2-ジエチル-5-(4-メトキシベンジロキシメチル)
-[1, 3] ジオキサラン-4-カルボン酸メチルエステル、5-(tert-ブ
チルジメチルシロキシメチル)-2-メチル-2-オクチル-[1, 3] ジオキシ
ラン-4-カルボン酸メチルエステル、3-メトキシメトキシメチル-1, 4-ジ
25 オキサスピロ [4, 5] デカン-2-カルボン酸オクチルエステル、2-ブチル-
2-フェニル-5-(テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル)-[1, 3] ジ

オキシソラン-4-カルボン酸ベンジルエステル、2-ベンジル-2-メチル-5-
-(テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル)-[1,3]ジオキシソラン-4-
ピリジン-2-イルメチルエステル、2-エチル-5-メトキシメトキシメチル
-2-ピリジン-2-イル-[1,3]ジオキシソラン-4-カルボン酸フラン-2-
5-イルメチルエステル等を挙げることができる。

式(3b)で表される化合物としては、具体的には、2-{アセトキシ-[2,
2-ジエチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル)-[1,3]ジ
オキシソラン-4-イル]メチル}アクリル酸エチルエステル、2-{アセトキシ
-[2,2-ジエチル-5-(4-メトキシベンジロキシメチル)-[1,3]ジ
10 オキシソラン-4-イル]メチル}アクリル酸メチルエステル、2-{アセトキシ
-[5-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-2,2-ジエチル-[1,
3]ジオキシソラン-4-イル]メチル}アクリル酸tert-ブチルエステル、
2-[アセトキシ-(3-メトキシメトキシメチル-1,4-ジオキサスピロ[4,
5]デカ-2-イル)メチル]アクリル酸tert-ブチルエステル、2-{ア
15 セトキシ-[2-ブチル-2-フェニル-5-(テトラヒドロピラン-2-イロ
キシメチル)-[1,3]ジオキシソラン-4-イル]メチル}アクリル酸ベンジル
エステル、2-{アセトキシ-[2-ベンジル-2-メチル-5-(テトラヒド
ロピラン-2-イロキシメチル)-[1,3]ジオキシソラン-4-イル]メチル}
アクリル酸エチルエステル、2-[アセトキシ-(2-エチル-5-メトキシメ
20 トキシメチル-2-ピリジン-2-イル-[1,3]ジオキシソラン-4-イル)メ
チル]アクリル酸メチルエステル等を挙げることができる。

式(2b)で表される化合物としては、具体的には、3-[2,2-ジエチル-
5-(テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル)-[1,3]ジオキシソラン-4-
イル]-2-(2-ニトロエチル)アクリル酸エチルエステル、3-[2,2-
25 ジエチル-5-(4-メトキシメトキシメチル)-[1,3]ジオキシソラン-4-
イル]-2-(2-ニトロエチル)アクリル酸メチルエステル、3-[5-(t

tert-ブチルジメチルシロキシメチル) - 2, 2-ジエチル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル] - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸 tert-ブチルエステル、3 - (3-メトキシメトキシメチル-ジオキサスピロ [4. 5] デカ-2-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸 tert-ブチルエステル、3
 5 - [2-ブチル-2-フェニル-5 - (テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル) - [1, 3] ジオキソラン-4-イル] - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸ベンジルエステル、3 - [2-ベンジル-2-メチル-5 - (テトラヒドロピラン-2-イロキシメチル) - [1, 3] ジオキソラン-4-イル] - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸エチルエステル等を挙げることができる。

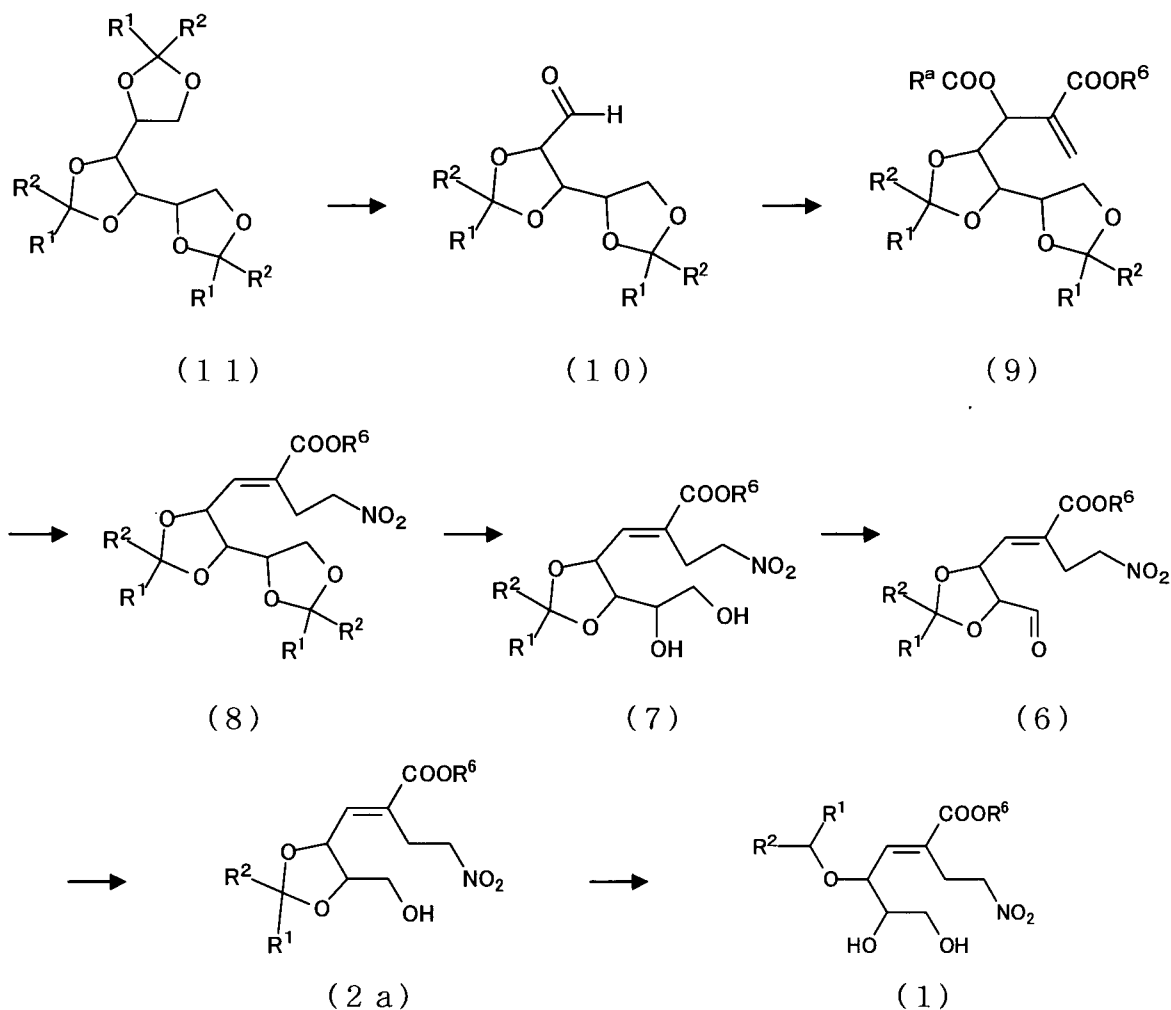
10 式(2a)で表される化合物としては、具体的には、3 - (2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシメチル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸エチルエステル、3 - (2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシメチル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸メチルエステル、3 - (3-ヒドロキシメチル-1, 4-ジオキサスピロ [4,
 15 5] デカ-2-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸 tert-ブチルエステル、3 - (2-ブチル-5-ヒドロキシメチル-2-フェニル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸ベンジルエステル、3 - (2-エチル-5-ヒドロキシメチル-2-ピリジン-2-イル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸 tert-
 20 -ブチルエステル、3 - (2-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-2-メチル - [1, 3] ジオキソラン-4-イル) - 2 - (2-ニトロエチル) アクリル酸エチルエステル等を挙げることができる。

式(1)で表される化合物として具体的には、4 - (1-エチルプロポキシ) - 5, 6-ジヒドロキシ-2 - (2-ニトロエチル) ヘキセ-2-エン酸エチルエ
 25 ステル、4 - (1-エチルプロポキシ) - 5, 6-ジヒドロキシ-2 - (2-ニトロエチル) ヘキセ-2-エン酸メチルエステル、4-シクロヘキシロキシ-5,

6-ジヒドロキシ-2-(2-ニトロエチル)-ヘキセ-2-エン酸 *tert*-ブチルエステル、5,6-ジヒドロキシ-2-(2-ニトロエチル)-4-(1-フェニルペンチロキシ)ヘキセ-2-エン酸ベンジルエステル、5,6-ジヒドロキシ-2-(2-ニトロエチル)-4-(1-ピリジン-2-イルプロポキシ)ヘキセ-2-エン酸エチルエステル等を例示することができる。

2. マンニトールを出発原料とする化合物(1)の製造の代表例を以下に示す。

公知化合物であるD-(+)-マンニトールに3-ペンタノン、オルトギ酸エチルおよびDL-10-カンファースルホン酸を反応させ、次いで反応生成物にトリエチルアミン(アミン化合物)を反応させて式(11)で表されるマンニトールトリアセタール化合物を得て、これに、エチレングリコール及びメタンサルホン酸を反応させ、次いで反応生成物に過ハロゲン酸を反応させて式(10)で表されるアルデヒド化合物を得て、これにアクリル酸エチル及び1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を反応させ、次いで反応生成物に、トリエチルアミン(アミン化合物)及び無水酢酸を反応させて式(9)で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物を得て、これに、ニトロメタン及びアルカリ金属の水酸化物を作用させ、これにハロゲン化水素を作用させてニトロメチル化して式(8)で表されるニトロエステル化合物を得て、これにDL-10-カンファースルホン酸を反応させ、次いで、トリエチルアミン(アミン化合物)を作用させることにより式(7)のニトロジオール化合物を得ることができる。ニトロジオール化合物(7)をジオール開裂反応させて式(6)で表されるホルミルニトロエステル化合物を製造し、次いでこれを還元して式(2a)で表されるヒドロキシニトロエステル化合物を得る。これに、例えば、 BH_3SMe_2 及び BF_3OEt_2 を反応させて還元的アセタール開裂反応を行うことにより、式(1)で表わされるジヒドロキシヘキセン酸エステルを製造することができる。



5

D-(-)-マンニトールからマンニトールトリアセタールの製造方法は、3-ペンタノン、オルトギ酸エチルおよびDL-10-カンファースルホン酸を反応させる。次いで、反応生成物に、トリエチルアミンを反応させることにより、式(11)で表されるマンニトールトリアセタール化合物を製造することができる。

具体的には、3-ペンタノンを溶媒に溶解し、オルトギ酸エチルおよびDL-10-カンファースルホン酸を反応させる。その後、該反応液に、D-(-)-マンニトールを加え反応させる。3-ペンタノンは、D-(-)-マンニトールに対して、3~10当量使用することができる。また、オルトギ酸エチルは、D-(-)-マンニトールに対して、3~10当量使用することができる。そして、DL-10-カンファースルホン酸は、D-(-)-マンニトールに対して、0.

15

1 ~ 1 当量使用することができる。溶媒は、THFなどのエーテル系溶媒、エタ
ノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエンあるい
はヘキサンなどの炭化水素類、DMF等のアミド系溶媒、DMSO、アセトニト
リル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等を挙げることができ、1 ~ 200 倍量
5 使用することができる。反応温度は、0 ~ 100℃であるが、0 ~ 60℃が望ま
しく、1 ~ 24 時間反応させるのが好ましい。

次いで、反応生成物に、トリエチルアミンを加え反応させる。トリエチルアミ
ンは、D-(+)-マンニトールに対して、0.1 ~ 2 当量使用することができる。
反応温度は、0 ~ 100℃であるが、0 ~ 40℃が望ましく、1 ~ 24 時間反応
10 させるのが好ましい。

マンニトールトリアセタール(11)からアルデヒド(10)の製造方法は、
マンニトールトリアセタールに、エチレングリコールおよびメタンスルホン酸を
反応させる。次いで、反応生成物に、 HIO_4 を反応させることにより、式(1
0)で表されるアルデヒド化合物を製造することができる。

15 具体的には、マンニトールトリアセタールを溶媒に溶解し、エチレングリコー
ルおよびメタンスルホン酸を反応させる。エチレングリコールは、マンニトール
トリアセタールに対して、0.1 ~ 3 当量使用することができる。メタンスルホン
酸は、マンニトールトリアセタールに対して、0.1 ~ 1 当量使用することができ
る。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1 ~ 200 倍量使用
20 することができる。反応温度は、-78 ~ 100℃であるが、0 ~ 60℃が望ま
しく、1 ~ 24 時間反応させるのが好ましい。

次いで、反応生成物に、 HIO_4 を加え反応させる。 HIO_4 は、 $\text{HIO}_4 \cdot 2$
 H_2O 等の水和物を使用することができ、マンニトールトリアセタールに対して、
0.1 ~ 2 当量使用することができる。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液等で
25 反応溶液を中和する。

アルデヒド(10)からアシルオキシ不飽和エステル(9)の製造方法は、ア

ルデヒドに、アクリル酸エチルおよび1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を反応させる。次いで、反応生成物に、トリエチルアミンおよび無水酢酸を反応させることにより、式(9)で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物を製造することができる。

- 5 具体的には、アルデヒドに、アクリル酸エチルおよびDABCOを反応させる。アクリル酸エチルは、アルデヒドに対して、1~100当量使用することができる。DABCOは、アルデヒドに対して、0.1~100当量使用することができる。溶媒は使用しないか、あるいは、上記と同様の溶媒を使用することができ、1~200倍量使用することができる。反応温度は、-78~100℃であるが、
10 0~30℃が望ましく、1~240時間反応させるのが好ましい

- 次いで、反応生成物に、トリエチルアミンおよび無水酢酸を加え反応させる。トリエチルアミンは、アルデヒドに対して、1~10当量使用することができる。無水酢酸は、アルデヒドに対して、1~10当量使用することができる。反応温度は、-78~100℃であるが、0~30℃が望ましく、1~24時間反応さ
15 せるのが好ましい。

アシルオキシ不飽和エステル(9)からニトロエステル(8)の製造方法は、アシルオキシ不飽和エステルに、ニトロメタンおよび水酸化カリウムを反応させることにより、式(8)で表されるニトロエステル化合物を製造することができる。

- 20 具体的には、アシルオキシ不飽和エステルを溶媒に溶解し、水酸化カリウム、ニトロメタンを溶媒に溶かした溶液を反応させる。ニトロメタンは、アシルオキシ不飽和エステルに対して、1~100当量使用することができる。また、水酸化カリウムは、アシルオキシ不飽和エステルに対して、1~10当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1~200
25 倍量使用することができる。反応温度は、-78~100℃であるが、0~30℃が望ましく、1~24時間反応させるのが好ましい。反応終了後、0.01~12

N塩酸水溶液等で反応溶液を中和する。

ニトロエステル（８）からニトロジオール（７）の製造方法は、ニトロエステルに、DL-10-カンファースルホン酸を反応させ、次いで、トリエチルアミンを反応させることにより、式（７）で表されるニトロジオール化合物を製造する
5 ことができる。

具体的には、ニトロエステルを溶媒に溶解し、DL-10-カンファースルホン酸を反応させる。DL-10-カンファースルホン酸は、ニトロエステルに対して0.01～10当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1～200倍量使用することができる。反応温度は、-7
10 8～100℃であるが、0～30℃が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。反応終了後、反応生成物に、トリエチルアミンを加え反応させ中和する。トリエチルアミンは、ニトロエステルに対して、0.01～20当量使用することができる。

ニトロジオール（７）からホルミルニトロエステル（６）の製造方法は、ニトロジオールに、 HIO_4 を反応させることにより、式（６）で表されるホルミル
15 ニトロエステル化合物を製造することができる。

具体的には、ニトロジオールを溶媒に溶解し、 HIO_4 を反応させる。 HIO_4 は、 $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 等の水和物を使用することができ、ニトロジオールに対して、0.1～10当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用
20 ことができ、1～200倍量使用することができる。反応温度は、-78～100℃であるが、0～30℃が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液等で反応溶液を中和する。

ホルミルニトロエステル（６）からヒドロキシニトロエステル（２a）の製造方法は、ホルミルニトロエステルに、 NaBH_4 や BH_3 などのヒドリド還元剤を
25 反応させることにより、式（２a）で表されるヒドロキシニトロエステルを製造することができる。

具体的には、ホルミルニトロエステルを溶媒に溶解し、 NaBH_4 あるいは BH_3 などのヒドリド還元剤を反応させる。ヒドリド還元剤は、ホルミルニトロエステル(6)に対して、0.1~10当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1~200倍量使用することができる。

- 5 反応温度は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1~24時間反応させるのが好ましい。反応終了後、希塩酸等で反応溶液を中和する。

- 式(2a)で表されるヒドロキシニトロエステルから式(1)で表されるジヒドロキシヘキセン酸エステルの製造方法は、上記に述べたように化合物(2a)に、例えば、 BH_3SMe_2 及び BF_3OEt_2 を反応させて還元的アセタール開裂
10 反応を行うことにより、化合物(1)を製造することができる。

- 上記それぞれの反応生成物は、反応終了後、有機化合物の単離・精製において通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応終了後、ヘキサン等の脂肪族炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル
15 等で抽出し、抽出液を濃縮して得られる濃縮物を蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製することができる。

- 式(11)で表される化合物としては、具体的には、マンニトールトリ(3-ペンタノン)アセタール、マンニトールトリ(シクロヘキサノン)アセタール、マンニトールトリ(ブチルフェニルケトン)アセタール、マンニトールトリ(エチル-2-ピリジルケトン)アセタール、マンニトールトリ(ベンジルメチルケトン)アセタール等を挙げることができる。
20

- 式(10)で表される化合物としては、具体的には、2,2,2',2'-テトラエチル-[4,4']ビス[[1,3]ジオキサニル]-5-カルボアルデヒド、[2,2']ビス[1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシル]-3-カルボアルデヒド、
25 2,2'-ジブチル-2,2'-ジフェニル-[4,4']ビス[[1,3]ジオキサニル]-5-カルボアルデヒド、2,2'-ジエチル-2,2'-ジピリジン-2-イ

ル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-カルボアルデヒド、2, 2'-ジベンジル-2, 2'-ジメチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-6-カルボアルデヒド等を挙げることができる。

式(9)で表される化合物としては、具体的には、2-[アセトキシ-(2, 2, 2', 2'-テトラエチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-メチル]-アクリル酸エチルエステル、2-[アセトキシ-(2, 2, 2', 2'-テトラエチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-メチル]-アクリル酸メチルエステル、2-[アセトキシ-(〔2, 2'〕ビス〔1, 4-ジオキサスピロ〔4.5〕デシル〕-3-イル)-メチル]-アクリル酸エチルエステル、2-[アセトキシ-(2, 2'-ジブチル-2, 2'-ジフェニル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-メチル]-アクリル酸ベンジルエステル、2-[アセトキシ-(2, 2'-ジエチル-2, 2'-ジピリジン-2-イル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-メチル]-アクリル酸メチルエステル、2-[アセトキシ-(2, 2'-ジベンジル-2, 2'-ジメチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-メチル]-アクリル酸tert-ブチルエステル等を挙げることができる。

式(8)で表される化合物としては、具体的には、2-(2-ニトロエチル)-3-(2, 2, 2', 2'-テトラエチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-アクリル酸エチルエステル、2-(2-ニトロエチル)-3-(2, 2, 2', 2'-テトラエチル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-アクリル酸メチルエステル、3-(〔2, 2'〕ビス〔1, 4-ジオキサスピロ〔4.5〕デシル〕-3-イル)-2-(2-ニトロエチル)-アクリル酸エチルエステル、3-(2, 2'-ジブチル-2, 2'-ジフェニル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-2-(2-ニトロエチル)-アクリル酸ベンジルエステル、3-(2, 2'-ジエチル-2, 2'-ジピリジン-2-イル-〔4, 4'〕ビス〔〔1, 3〕ジオキソラニル〕-5-イル)-2-(2-

ニトロエチル) - アクリル酸メチルエステル、3 - (2, 2' - ジベンジル - 2, 2' - ジメチル - [4, 4'] ビス [[1, 3] ジオキソラニル] - 5 - イル) - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸 *tert* - ブチルエステル等を挙げることができる。

- 5 式 (7) で表される化合物としては、具体的には、3 - [5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2, 2 - ジエチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸エチルエステル、3 - [5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2, 2 - ジエチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸メチルエステル、3 - [3 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4. 5] デカ - 2 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸エチルエステル、3 - [2 - ブチル - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - フェニル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸ベンジルエステル、3 - [5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - エチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸メチルエステル、3 - [2 - ベンジル - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - メチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸 *tert* - ブチルエステル等を挙げることができる。
- 10
15

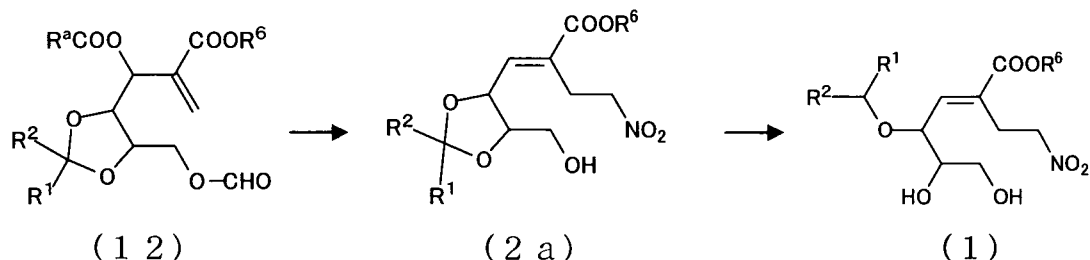
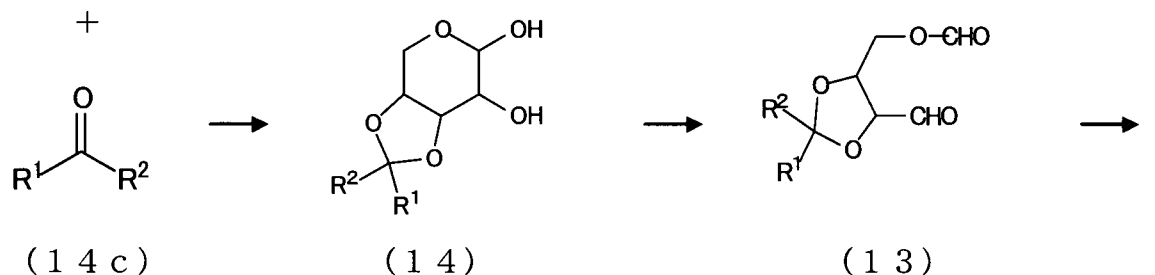
- 式 (6) で表される化合物としては、具体的には、3 - (2, 2 - ジエチル - 5 - ホルミル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸エチルエステル、3 - (2, 2 - ジエチル - 5 - ホルミル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸メチルエステル、3 - (3 - ホルミル - 1, 4 - オキサスピロ [4. 5] デカ - 2 - イル) - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸エチルエステル、3 - (2 - ブチル - 5 - ホルミル - 2 - フェニル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - (2 - ニトロエチル) - アクリル酸ベンジルエステル、3 - (2 - エチル - 5 - ホルミル
- 20
25

−2−ピリジン−2−イル−[1,3]ジオキサラン−4−イル)−2−(2−ニトロエチル)−アクリル酸メチルエステル、3−(2−ベンジル−5−ホルミル−2−メチル−[1,3]ジオキサラン−4−イル)−2−(2−ニトロエチル)−アクリル酸 *tert*−ブチルエステル等を挙げることができる。

5 3. アラビノースを出発原料とする化合物(1)の製造の代表例を以下に示す。

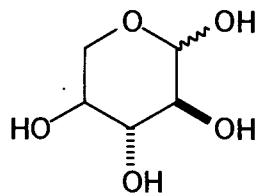
ペントース(五炭糖)に式(14c)で表わされるケトン及び/又はそのアセタール体を反応させ、式(14)で表わされるペントースアセタール化合物を得る。これをジオール開裂反応して、式(13)で表されるホルミルジオキサラン化合物が得られる。これにアクリル酸エステルの付加反応と、アシル化反応を行
 10 うことにより、式(12)で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物が得られる。これをニトロメチル化して式(2a)で表されるヒドロキシニトロエステル化合物を得る。これに還元的アセタール開裂反応を行うことにより、式(1)で表わされるジヒドロキシヘキセン酸エステルを製造することができる。

15 ペントース

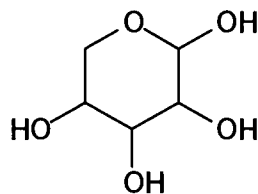


ペントースとしては、リボース、リキソース、キシロース、及びアラビノースからなる群から選ばれた少なくとも1種のアルドースを用いることができる。ペ

ントースが、式(14a)又は(14b)で表されるD-アラビノースであることが好ましい。



(14a) 又は



(14b)

- 5 式(14c)で表わされるケトンとしては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルフェニルケトン、エチルフェニルケトン、ベンゾフェノン、メチルベンジルケトンなどを挙げるができる。そのアセタール体としてはジメチルアセタール、
 10 メチルエチルアセタール、ジエチルアセタール、メチルプロピルアセタール、ジ
 n-プロピルアセタール、ジイソプロピルアセタール、メチルブチルアセタール
 などを挙げるができる。ケトン及びそのアセタール体は単独で使用するが、
 両者を併用することもできる。

- 15 ペントースに、式(14c)で表わされるケトン及び／又はそのアセタール体
 を反応させることにより、式(14)で表わされるペントースアセタール化合物
 を製造することができる。

- 具体的には、例えば、D-アラビノースに対して、ジエチルケトン及び／又は
 そのアセタール体を1～10当量使用することができる。溶媒は、テトラヒドロ
 フラン(THF)などのエーテル系溶媒、エタノール(EtOH)等のアルコール
 系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエンあるいはヘキサンなどの炭
 20 化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)等のアミド系溶媒、ジメチルスルホ
 キシド(DMSO)、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等を挙げ
 ることができ、1～200倍量使用することができる。反応は、-78～100℃
 であるが、0～100℃が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。

次に式(14)で表わされるペントースアセタール化合物をジオール開裂反応

して、式(13)で表されるホルミルジオキソラン化合物が得られる。具体的には、ペントースアセタール化合物を溶媒に溶解し、過ヨウ素酸化合物を反応させる。過ヨウ素酸化合物としては、 KIO_4 や $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 等の水和物を使用することができ、ペントースアセタール化合物に対して、0.1～10当量使用することができ、溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、1～200倍量使用することができ、反応は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。

次に式(13)で表されるホルミルジオキソラン化合物に、アクリル酸エステルの付加反応と、アシル化反応を行うことにより、式(12)で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物が得られる。アクリル酸エステルとしては $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}^5$ (R^5 は前記に同じ)で表される化合物を挙げることができる。具体的にはアクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸ヘプチル、アクリル酸オクチル、アクリル酸フェニル、アクリル酸ナフチル、アクリル酸ベンジルなどを挙げることができる。

反応は、例えばホルミルジオキソラン化合物(13)に対し、アクリル酸エチル及びDABCOを加え反応させる。アクリル酸エチルは、ホルミルジオキソラン化合物に対して、1～100当量使用することができ、DABCOは、ホルミルジオキソラン化合物に対して、1～100当量使用することができ、反応は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応するのが好ましい。更に、反応生成物にトリエチルアミン、無水酢酸及びN,N-ジメチルアミノピリジンを加え反応させる。トリエチルアミンは、ホルミルジオキソラン化合物に対して、1～10当量使用することができ、無水酢酸は、反応生成物に対して、1～10当量使用することができ、N,N-ジメチルアミノピリジンは、ホルミルジオキソラン化合物に対して、1～10当量使用することができ、反応は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応させるのが好ましい。

式（１２）で表されるアシルオキシ不飽和エステル化合物に、ニトロメタン及び水酸化カリウムを反応させることにより、式（２a）で表されるヒドロキシニトロエステル化合物を得る。

具体的には、ニトロメタンを溶媒に溶解し、水酸化カリウムを反応させる。その後、該反応液に、溶媒に溶かしたアシルオキシ不飽和エステルを加え反応させる。ニトロメタンは、アシルオキシ不飽和エステルに対して、１～１００当量使用することができる。また、水酸化カリウムは、アシルオキシ不飽和エステルに対して、０．１～１００当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することができ、１～２００倍量使用することができる。反応は、－７
５
１０ ８～１００℃であるが、０～３０℃が望ましく、１～２４時間反応させるのが好ましい。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液等で反応溶液を中和する。

式（２a）で表されるヒドロキシニトロエステルから式（１）で表されるジヒドロキシヘキセン酸エステルの製造方法は、上記に述べたように化合物（２a）に、例えば、 BH_3SMe_2 及び BF_3OEt_2 を反応させて還元的アセタール開裂
１５ 反応を行うことにより、化合物（１）を製造することができる。

上記それぞれの反応生成物は、反応終了後、有機化合物の単離・精製において通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応終了後、ヘキサン等の脂肪族炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル
２０ 等で抽出し、抽出液を濃縮して得られる濃縮物を蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製することができる。

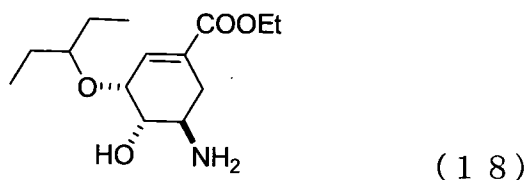
式（１４）で表される化合物としては、具体的には、２，２－ジエチルテトラヒドロ－〔１，３〕ジオキソロ〔４，５－c〕ピラン－６，７－ジオール、２－メチル－２－オクチルテトラヒドロ－〔１，３〕ジオキソロ〔４，５－c〕ピラン－６，
２５ ７－ジオール、２－ブチル－２－フェニルテトラヒドロ－〔１，３〕ジオキソロ〔４，５－c〕ピラン－６，７－ジオール、２－ベンジル－２－メチルテトラヒドロ－〔１，

3] ジオキソロ [4, 5-c] ピラン-6, 7-ジオール、2-エチル-2-ピリジン-2-イルテトラヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピラン-6, 7-ジオール等を挙げることができる。

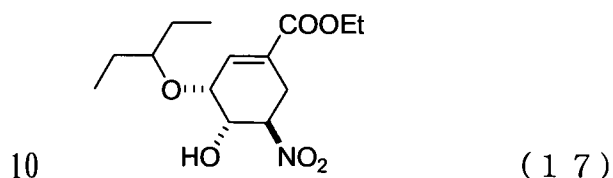
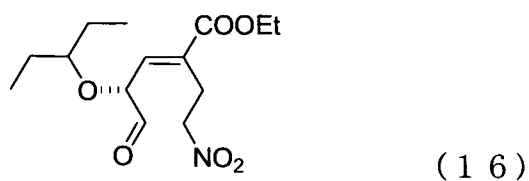
式 (13) で表される化合物としては、具体的には、ギ酸 2, 2-ジエチル-5-ホルミル-「1, 3」ジオキソラン-4-イルメチルエステル、ギ酸 2-メチル-2-オクチル-5-ホルミル-「1, 3」ジオキソラン-4-イルメチルエステル、ギ酸 2-ブチル-2-フェニル-5-ホルミル-「1, 3」ジオキソラン-4-イルメチルエステル、ギ酸 2-ベンジル-2-メチル-5-ホルミル-「1, 3」ジオキソラン-4-イルメチルエステル、ギ酸 2-エチル-2-ピリジン-2-イル-5-ホルミル-「1, 3」ジオキソラン-4-イルメチルエステル等を挙げることができる。

式 (12) で表される化合物としては、具体的には、2-[アセトキシ-(2, 2-ジエチル-5-ホルミロキシメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)メチル]アクリル酸 エチルエステル、2-[アセトキシ-(2-メチル-2-オクチル-5-ホルミロキシメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)メチル]アクリル酸 メチルエステル、2-[アセトキシ-(2-ブチル-2-フェニル-5-ホルミロキシメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)メチル]アクリル酸 ベンジルエステル、2-[アセトキシ-(2-ベンジル-2-メチル-5-ホルミロキシメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)メチル]アクリル酸 エチルエステル、2-[アセトキシ-(2-メチル-2-ピリジン-2-イル-5-ホルミロキシメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)メチル]アクリル酸 tert-ブチルエステル等を挙げることができる。

式 (1) で表されるジヒドロキシヘキセン酸エステルは、特開2001-031631号公報に記載されている式 (18) で表されるアミノアルコールの製造前駆体であり、オセルタミビルを製造するにあたり有用な前駆体である。



式 (1 8) で表されるアミノアルコールは、式 (1) で表されるジヒドロキシ
 ヘキセン酸エステルに過ハロゲン酸を反応させて酸化的ジオール開裂反応により
 5 式 (1 6) で表されるホルミルブテン酸エステルを得て、アルカリ金属の炭酸水
 素塩を作用させて分子内環化して式 (1 7) で表されるニトロシクロヘキセン化
 合物を得て、これに亜鉛及びH C l を反応させて還元する方法を挙げることがで
 きる。



式 (1) で表されるジヒドロキシヘキセン酸エステルから式 (1 6) で表され
 るホルミルブテン酸エステル化合物の製造方法は、化合物 (1) に、例えば、H
 I O₄を反応させることによる酸化的ジオール開裂反応により製造することがで
 15 きる。

具体的には、化合物 (1) を溶媒に溶解し、H I O₄を反応させる。H I O₄は、
 H I O₄ 2 H₂O等の水和物を使用することができ、化合物 (1) に対して、0.
 1 ~ 1 0 当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用す
 ることができ、1 ~ 2 0 0 倍量使用することができる。反応は、- 7 8 ~ 1 0 0℃
 であるが、0 ~ 3 0℃が望ましく、1 ~ 2 4 時間反応させるのが好ましい。

20 式 (1 6) で表されるホルミルブテン酸エステルから式 (1 7) で表されるニ

トロシクロヘキセンの製造方法は、例えば、ホルミルブテン酸エステルに、 NaHCO_3 を反応させ、分子内ニトロアルドール反応を行うことにより、ニトロシクロヘキセンを製造することができる。

具体的には、ホルミルブテン酸エステルを溶媒に溶解し、 NaHCO_3 を反応
5 させる。 NaHCO_3 は、ホルミルブテン酸エステルに対して、0.1～100当
量使用することができる。反応は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であるが、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望
ましく、1～24時間反応するのが好ましい。溶媒としては上記と同様の溶媒を
使用することができ、1～200倍量使用することができる。

式(17)で表されるニトロシクロヘキセンから式(18)で表されるアミノ
10 アルコールの製造方法は、ニトロシクロヘキセンに、例えば、亜鉛および HCl
を反応させ還元することにより、アミノアルコールを製造することができる。

具体的には、ニトロシクロヘキセンを溶媒に溶解し、亜鉛および HCl を反応
させる。亜鉛は、亜鉛粉末等を挙げることができ、ニトロシクロヘキセンに対し
て、0.1～100当量使用することができる。 HCl は、0.01～12Nの H
15 Cl 水溶液を使用することができ、ニトロシクロヘキセンに対して、0.1～10
0当量使用することができる。溶媒としては上記と同様の溶媒を使用することが
でき、1～200倍量使用することができる。反応は、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ である
が、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が望ましく、1～24時間反応するのが好ましい。反応終了後、
飽和 NaHCO_3 水溶液等で反応溶液を中和する。

20 式(18)で表されるアミノアルコールは、上記のように特開2001-03
1631号公報に記載されているオセルタミビルの製造前駆体であり、オセルタ
ミビルを製造するにあたり有用な前駆体である。

上記それぞれの反応生成物は、反応終了後、有機化合物の単離・精製において
通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応終了後、ヘ
25 キサン等の脂肪族炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン等の
ハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル

等で抽出し、抽出液を濃縮して得られる濃縮物を蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製することができる。

実施例

- 5 以下、本発明を参考例、実施例に基づいて具体的に説明するが何らこれらに限定されるものではない。

実施例1 モノカルボン酸 (5)

- 酒石酸メチルエステル—ペンタノンアセタール (公知化合物、1.0 g, 4.0 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に 0.5 M KOH (7.3 mL, 0.9 eq.) を室温で加え、10 分間撹拌した。その後反応物に 1 N の塩酸を加えて中和して溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製するとモノカルボン酸 (5) (890.7 mg, 3.84 mmol, 収率 94%) を無色の油状物質として得た。

実施例2 ヒドロキシエステル (4a)

- モノカルボン酸 (5) (200 mg, 0.86 mmol) の THF (2.9 mL) 溶液に BH_3SMe_2 (10 M, 0.26 mL, 3.0 eq.) を 0°C で加え、室温で 2 時間撹拌した。その後反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、得られたろ液を濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとヒドロキシエステル (4a) (164 mg, 0.75 mmol, 収率 87%) を無色の油状物質として得た。

- 20 $[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 2.02$ (c 1.09, CHCl_3)

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.10 (1H, ddd, $J = 8.23, 4.12, 3.02$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 12.08, 3.02$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.66 (1H, dd, $J = 12.07, 4.12$ Hz), 2.56 (1H, bs), 1.55–1.67 (4H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.41$ Hz), 0.84 (3H, t, $J = 7.14$ Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 115.1, 79.3, 75.2, 61.8, 52.1, 29.5, 29.4, 7.9, 7.3

IR (neat) 3418, 2972, 1714, 1215 cm^{-1}

5 $R_f = 3.66$ (hexane/AcOEt = 2/1)

実施例3 THPエステル (4b)

ヒドロキシエステル (4a) (2.31 g, 10.6 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液に 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.9 mL, 21.2 mmol, 2.0 eq.), (+) カンファースルホン酸 (123 mg, 0.5 mmol, 10 0.05 eq.) を 0℃ で加え、室温で 30 分攪拌した。その後反応混合物に NaHCO_3 溶液を加えて中和し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製すると THP エステル (4b) (3.2 g, 10.58 mmol, >99%) のジアステレオマーの混合物を無色の油状物質として得た。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.10 (1H, ddd, $J = 8.23, 4.12, 3.02$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 12.08, 3.02$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.66 (1H, dd, $J = 12.07, 4.12$ Hz), 2.56 (1H, bs), 1.55–1.65 (4H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.41$ Hz), 20 0.84 (3H, t, $J = 7.14$ Hz)

$R_f = 0.50$ (hexane/AcOEt = 1/1)

実施例4 アセトキシ不飽和エステル (3b)

THP エステル (4b) (730 mg, 2.30 mmol) のトルエン (11.5 mL) 溶液に DIBAL-H (2.55 mL, 2.53 mmol, 1.1 eq.) 25 を -48℃ で加え、1 時間攪拌した。反応混合物に 0℃ でエタノールと水を加え、セライトで固形物をろ過した。得られたろ液を濃縮溶媒留去すると無色の油状物

- 質 (690 mg) が得られ、精製を行わず次の反応に用いた。続いて粗生成物 (690 mg) にアクリル酸エチル (1.15 mL, 10.6 mmol, 4.6 eq.)、1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octane (258 mg, 2.30 mmol, 1.0 eq.) を室温で加え、5日間攪拌した。その後反応混合物を濃縮溶媒留去留去すると無色の油状物質 (725 mg) が得られ、精製せずに次の反応に用いた。粗生成物 (725 mg) のTHF (4.6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.96 mL, 6.9 mmol, 3.0 eq.)、無水酢酸 (0.43 mL, 4.6 mmol, 2.0 eq.) とN,N-ジメチルアミノピリジン (84.3 mg, 0.69 mmol, 0.3 eq.) を0℃で加え、そのまま30分攪拌した。
- 10 反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。続いて無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、混合物をろ過し、得られたろ液を濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとアセトキシ不飽和エステル(3b) (504 mg, 1.21 mmol, 収率53%, 3 steps) のジアステレオマーの混合物を無色の油状物質として得た。
- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.41–6.39 (1H, m), 5.77–5.76 (2H, m), 4.65–4.61 (1H, m), 4.33–3.98 (8H, m), 3.93–3.37 (6H, m), 2.12–2.10 (3H, m), 1.70–1.60 (4H, m), 0.96–0.86 (6H, m)
- 20 $R_f = 0.60$ (hexane/AcOEt = 1/1)

実施例5 ニトロエステル (2b)

- ニトロメタン (0.46 mL, 8.43 mmol, 15 eq.) のエタノール (1.0 mL) 溶液にKOH (0.61 mmol, 1.1 eq.) を0℃で加え、30分攪拌した。その後化合物(3b) (233 mg, 0.56 mmol) のエタノール (0.9 mL) 溶液を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。濃縮溶媒留去後、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫
- 25

酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製すると、ニトロエステル (2 b) (154 mg, 0.37 mmol, 収率 66%) のジアステレオマーの混合物を無色の油状物質として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.41–6.39 (1H, m),
 5.77–5.76 (2H, m), 4.65–4.61 (1H, m),
 4.33–3.98 (8H, m), 3.93–3.37 (6H, m),
 2.12–2.10 (3H, m), 1.70–1.60 (4H, m),
 0.96–0.86 (6H, m)

$R_f = 0.60$ (hexane/AcOEt = 1/1)

10 実施例 6 ヒドロキシニトロエステル (2 a)

ニトロエステル (2 b) (27 mg, 0.065 mmol) のエタノール (0.6 mL) 溶液に水 (0.3 mL)、1 N HCl (0.2 mL, 0.6 eq.) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 水溶液を加えて中和し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒
 15 留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとヒドロキシニトロエステル (2 a) (19.7 mg, 0.059 mmol, 収率 92%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{18} + 18.26$ (c 0.36, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (1H, d, $J =$
 20 8.5 Hz), 4.74 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.57 (2H, dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz),
 4.25 (4H, q, $J = 7.1$ Hz),
 3.85–3.93 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.12 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
 1.71 (4H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz),
 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.94 (3H, t, $J = 7.7$ Hz)
 25 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 140.9,
 131.7, 114.5, 81.8, 74.6, 74.0, 62.1,

61.4, 31.2, 31.1, 26.5, 15.0, 8.9, 8.8

IR (neat): 3460, 1709, 1554 cm^{-1}

$R_f = 0.17$ (hexane/AcOEt = 3/1)

実施例7 ジヒドロキシヘキセン酸エステル (1)

- 5 ヒドロキシニトロエステル (2a) (300mg, 0.905mmol) の塩化メチレン (3mL) 溶液に BH_3SMe_2 (1M, 0.99mL, 0.995mmol, 1.1eq.) を 0°C で加え、室温で1時間攪拌した。その後 BF_3OEt_2 (0.12mL, 0.995mmol, 1.1eq.) を 0°C で加え、30分攪拌し、さらに室温で30分攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、濃縮溶媒留去後、粗
- 10 生成物をシリカゲルカラムで精製するとジヒドロキシヘキセン酸エステル (1) (281mg, 0.842mmol, 収率93%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{18} -18.76$ (c 2.14, CHCl_3)

- ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.80 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 4.53–4.68 (2H, m), 4.40 (1H, dd, $J=6.6$, 9.3 Hz), 4.25 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J=8.2$, 3.6 Hz), 3.60 (1H, dt, $J=6.9$, 6.6 Hz), 3.49 (1H, dd, $J=8.2$, 3.6 Hz), 3.09–3.25 (2H, m), 2.90–2.99 (1H, m), 1.39–1.64 (4H, m), 1.33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
- 15 0.88 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 165.7, 143.3, 130.1, 80.6, 74.4, 73.8, 73.6, 62.7, 61.4, 26.7, 25.8, 25.7, 14.2, 9.9, 9.2

- IR (neat) 3425, 2969, 1705, 1554, 1215 cm^{-1}
- 25

$R_f = 0.20$ (hexane/AcOEt = 1/1)

実施例8 マンニトールトリアセタール (11)

3-ペンタノン (14.5 mL, 137 mmol, 5 eq.) の THF (15 mL) 溶液に、オルトギ酸エチル (10.5 mL, 95.9 mmol, 10.5 eq.)、DL-10-カンファースルホン酸 (640 mg, 2.74 mmol, 0.1 eq.) を室温で加えた。得られた溶液を 60℃ で 2.5 時間、室温で 17 時間攪拌後、D-(-)-マンニトール (5.0 g, 27.4 mmol) を加えた。反応混合物を 60℃ で 3 時間、さらに 70℃ で 21 時間攪拌した後、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.74 mmol, 0.1 eq.) を室温で加え、溶媒を留去しシリカゲルカラムで精製するとマンニトールトリアセタール (11) (10.3 g, 収率 97%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{18} + 21.8$ (c 1.55, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82–0.95 (m, 18 H), 1.55–1.72 (m, 12 H), 3.90 (dd, 2 H, J = 1.6, 4.1 Hz), 4.07 (dd, 2 H, J = 6.3, 8.0 Hz), 4.14–4.20 (m, 2 H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 7.8, 7.9, 8.0, 29.1, 29.5, 30.1, 66.9, 76.7, 79.9, 113.26, 113.34

IR (neat) 2980, 1556, 1222 cm⁻¹

R_f 0.4 (hexane:EtOAc = 20:1)

実施例9 アルデヒド (10)

マンニトールトリアセタール (11) (404 mg, 1.05 mmol) の THF (4 mL) 溶液にエチレングリコール (0.06 mL, 1.15 mmol, 1.1 eq.)、メタンズルホン酸 (0.003 mL, 0.0524 mmol, 0.05 eq.) を加え、室温で 3 時間攪拌した。HIO₄·2H₂O (287 mg, 1.30 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物に飽

和NaHCO₃水溶液(1 mL)を加えて中和し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製すると、アルデヒド(10)(210 mg, 収率70%)を無色の油状物質として得た。

5 $[\alpha]_D^{18} +12.8$ (c 1.55, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90–0.97 (m, 12 H), 1.58–1.74 (m, 8 H), 3.82–4.20 (m, 4 H), 4.40 (dd, 1 H, J=1.4, 7.0 Hz)

10 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 7.2, 7.5, 7.7 (2 C), 28.3, 29.2, 29.3, 29.6, 67.3, 76.1, 76.6, 113.5, 115.4, 198.5

IR (neat) 2972, 1711, 1215 cm⁻¹

R_f 0.3 (hexane:EtOAc=2:1)

実施例10 アセトキシ不飽和エステル(9)

15 アルデヒド(10)(255 mg, 0.892 mmol)にアクリル酸エチル(0.2 mL, 1.78 mmol, 2 eq.), 1,4-diazabicyclo-[2, 2, 2]-octane(100 mg, 0.892 mmol, 1 eq.)を室温に加えた。30℃で3日攪拌後、室温に冷却し、トリエチルアミン(0.25 mL, 1.78 mmol, 2 eq.), 無水酢酸(0.17 mL, 1.78 mmol, 2 eq.)
20 を加え、0.5時間攪拌した。EtOH(1 mL)を加え、濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとアセトキシ不飽和エステル(9)(269 mg, 収率70%)を無色の油状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.75–0.98 (m, 12 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz), 1.50–1.75 (m, 8 H),
25 2.03 and 2.07 (2 s, 3 H), 3.72–4.30 (m, 6 H), 4.60–4.78 (m, 1 H), 5.80–6.40 (m, 3 H)

R_f 0.4 (hexane:EtOAc=5:1)

実施例11 ニトロエステル(8)

アセトキシ不飽和エステル(9)(226.5mg, 0.529mmol)のEtOH(2mL)溶液にKOH(36mg, 0.634mmol, 1.2eq.)、ニ
5 トロメタン(0.85mL, 15.9mmol, 30eq.)のEtOH(3mL)
溶液を室温に加え、4.5時間攪拌した。反応混合物に6N HClを加え中和し、
酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固形物をろ過で分離
し、ろ液を濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとニトロエ
ステル(8)(169mg, 収率75%)を無色の油状物質として得た。

10 $[\alpha]_D^{18} +7.95$ (c 1.55, CHCl₃)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.76–0.98 (m, 12
H), 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.54–1.74 (m, 8H),
3.06–3.25 (m, 2H), 3.68 (t, 1H, J=7.6Hz),
3.92 (dd, 1H, J=3.1, 10.1Hz) 4.02–4.15 (m, 1H),

15 4.16–4.28 (m, 3H), 4.55–4.62 (m, 2H),
4.68 (t, 1H, J=8.2Hz), 6.86 (d, 1H, J=8.2Hz)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 8.0, 8.2 (2C),
8.3, 14.3, 25.8, 28.7, 29.7, 30.43,
30.46, 61.2, 68.5, 73.6, 77.0, 81.8,

20 113.7, 114.3, 129.8, 140.8, 165.9

IR (neat) 2981, 1712, 1620, 1217 cm⁻¹

R_f 0.4 (hexane:EtOAc=4:1)

実施例12 ニトロジオール(7)

ニトロエステル(8)(99mg, 0.230mmol)のEtOH(4mL)
25 溶液にDL-10-カンファースルホン酸(53mg, 0.023mmol,
0.1eq.)を加え室温で24時間した。反応混合物をトリエチルアミン(0.

0.64 mL, 0.046 mmol, 0.2 eq.) を加え中和し、濃縮溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとニトロジオール (7) (81 mg, 収率 98%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{18} +15.9$ (c 1.55, EtOH)

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.67 (q, 4H, $J=7.2$ Hz), 2.46–2.58 (bs, 2H), 3.14 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.62–3.70 (m, 1H), 3.72–3.88 (m, 3H),
- 10 4.24 (dq, 2H, $J=1.3, 7.1$ Hz), 4.50–4.63 (m, 2H), 4.72 (dd, 1H, $J=6.6, 8.5$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J=8.5$ Hz)
- ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 14.3, 26.0, 30.47, 30.51, 61.4, 64.1, 72.9,
- 15 74.0, 75.7, 81.1, 114.2, 130.4, 141.0, 165.9
- IR (neat) 3427, 2972, 1710, 1220 cm^{-1}
- R_f 0.3 (hexane:EtOAc=2:1)

実施例 13 ホルミルニトロエステル (6)

- 20 ニトロジオール (7) (81 mg, 0.22 mmol) の THF (2 mL) 溶液に $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (62 mg, 0.27 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (0.5 mL) を加えて中和し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去するとホルミルニトロエステル (6) (62 mg, 収率 85%) を無色の
- 25 油状物質として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, 3H, $J=$

- 7.2 Hz), 0.97 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.33 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.68 (q, 4H, J=7.2 Hz), 3.14 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.25 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.52–4.64 (m, 4H), 6.84 (d, 1H, J=8.5 Hz),
- 5 9.76 (d, 1H, J=1.4 Hz)

実施例14 ヒドロキシニトロエステル (2a)

- ホルミルニトロエステル (6) (62 mg, 0.19 mmol) の THF (2 mL) 溶液に NaBH_4 (7 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) を加え、室温で1時間攪拌した後、反応混合物に 0.1 N 塩酸 (0.5 mL) を加えて中和し、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去し、粗生成物をシリカゲルカラムで精製すると、ヒドロキシニトロエステル (2a) (60 mg, 収率 95%) を無色の油状物質として得た。NMR は実施例 6 の化合物 (2a) のものと同じであった。

実施例15

- 15 D-アラビノース-4, 5-O-アセタール化合物 (14)

- ジエチルケトンジメチルアセタール (3.97 g, 1.5 eq.) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、D-アラビノース (3.0 g, 20.0 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (0.19 g, 0.05 eq.) を 0℃ で加え、室温で 20 時間攪拌する。トリエチルアミン (0.28 mL, 0.1 eq.) を加え中和し、溶
- 20 媒留去後、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、D-アラビノース-4, 5-O-アセタール化合物 (14) {1.93 g, 79% (56% conv.)} を無色油状物質として得る。

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.64 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.74 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.40–2.50 (b, 1H), 2.93–3.02 (b, 1H), 3.84 (dd, 1H, J=2.1,
- 25

1 2.8 Hz), 3.93 (dt, 1H, $J=3.6, 5.2$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=2.9, 12.8$ Hz), 4.23–4.29 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, $J=5.1, 6.7$ Hz), 5.20 (dd, 1H, $J=3.6, 4.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8.9, 9.2, 29.1, 30.3, 61.1, 70.2, 72.7, 75.7, 92.0, 113.9; IR (neat) 2980, 1556, 1222 cm^{-1} ; R_f 0.5 (AcOEt)

実施例 16 ホルミルジオキソラン化合物 (13)

D-アラビノース-4,5-O-アセタール化合物 (14) (3.25 g, 14.9 mmol) の THF/ H_2O (15 mL/6 mL) 混合溶媒溶液に、 KIO_4 (5.14 g, 1.5 eq.) を室温で加え、22 時間攪拌する。反応終了後、溶液を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。セライトろ過により固形物を除き、ろ液の溶媒留去後、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、ホルミルジオキソラン化合物 (13) (2.90 g, 90%) を無色油状物質として得る。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)、 δ 0.91 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.65 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.80 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.08 (ddd, 1H, $J=0.8, 4.9, 12.1$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $J=2.2, 8.2$ Hz), 4.53 (ddd, 1H, $J=0.8, 3.3, 12.1$ Hz), 4.58–4.64 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.73 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 7.9, 8.7, 28.9, 29.2, 61.1, 76.2, 80.4, 115.5, 160.3, 201.9; IR (neat) 2980, 1556, 1222 cm^{-1} ;

R_f 0.50 (hexane/AcOEt=2/1)

実施例 17 アセトキシ不飽和エステル (12)

ホルミルジオキソラン化合物 (13) (0.417 g, 1.93 mmol) にアクリル酸エチル (0.63 mL, 3.0 eq.), DABCO (0.32 g, 1.5 eq.) を室温で加え、90時間攪拌する。反応終了後、アクリル酸エチルとDABCO
5 を減圧下で除去後、粗生成物をTHF (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.34 mL, 5 eq.), 無水酢酸 (0.55 mL, 3 eq.) を0℃で加え、30分攪拌する。エタノール (2 mL) を加えた後、溶媒留去し酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、アセトキシ不飽和エステル (12) (284 mg, 41%) を無色油状物質として得る。

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 6H, $J=7.1$ Hz), 1.31 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.64 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 2.12 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.24 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.40 (dt, 1H, $J=1.2, 9.9$ Hz), 5.88 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 5.90 (s, 1H),
15 6.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8.0, 8.2, 14.3, 21.2, 30.3, 30.6, 61.5, 64.2, 70.8, 75.7, 114.2, 128.0, 136.9, 160.8, 165.0, 169.5; IR (neat) 2980, 1556, 1222 cm^{-1} ; R_f 0.53 (hexane/Acet
20 OEt = 2/1)

実施例 18 ヒドロキシニトロエステル (2a)

アセトキシ不飽和エステル (12) (0.138 g, 0.38 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液にニトロメタン (0.41 mL, 20 eq.), KOH (0.064 g, 3.0 eq.) の水溶液 (1 mL) を加え、室温で2時間攪拌する。反応
25 終了後、溶液を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。セライトろ過により固形物を除き、ろ液の溶媒留去後、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒

を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、ヒドロキシニトロエステル (2a) (0.862 g, 68%) を無色油状物質として得る。NMRは実施例6の化合物 (2a) のものと同じであった。

参考例1 ホルミルブテン酸エステル (16)

- 5 ジヒドロキシヘキセン酸エステル (1) (38 mg, 0.11 mmol) のTHF (1.4 mL) 溶液に $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (31 mg, 0.13 mmol, 1.2 eq.) を0℃で加え、そのまま1時間攪拌した。反応後生成物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去すると、ホルミルブテン酸エステル (16) (33 mg, 0.11 mmol, 収率
- 10 100%) を無色の油状物質として得た。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ 9.70 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.88–6.90 (1H, m), 5.11–5.05 (1H, m), 4.50–4.55 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (1H, quin, $J = 5.5$ Hz), 3.14–3.00 (2H, m),

15 1.45–1.64 (4H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.86–0.96 (6H, m)

参考例2 ニトロシクロヘキセン (17)

- ホルミルブテン酸エステル (16) (33 mg, 0.11 mmol) のTHF (1.4 mL) 溶液に NaHCO_3 (96 mg, 1.13 mmol, 10 eq.) の水溶液 (1.5 mL) を加えて0℃で10分間攪拌し、さらに室温で4時間攪拌した。反応後生成物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとニトロシクロヘキセン (17) (18.4 mg, 0.061 mmol, 収率
- 20 56%) を無色の油状物質として得た。

25 $[\alpha]_D^{18} - 65.58$ (c 0.61, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.86–6.88 (1H, m),

4.78 (1H, ddd, $J=1.9, 5.8, 10.2$ Hz), 4.54 (1H, m), 4.25 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.24 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.06–4.09 (1H, m), 3.41 (1H, quin, $J=5.5$ Hz), 3.07–3.14 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m),
5 1.45–1.64 (4H, m), 1.32 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.86–0.96 (6H, m)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 133.6, 129.5, 82.6, 73.8, 68.6, 61.2, 26.8, 26.6, 24.9, 10.1, 9.6

10 IR (neat): 3463, 2942, 2884, 1756, 1215 cm^{-1}

$R_f=0.4$ (hexane/AcOEt=2/1)

参考例3 アミノアルコール (18)

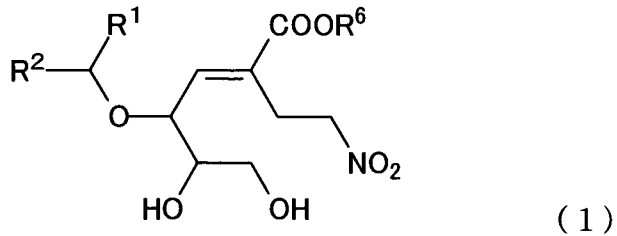
ニトロシクロヘキセン (17) (75 mg, 0.248 mmol) のエタノール
15 (2 mL) 溶液に亜鉛粉末 (98 mg, 1.49 mmol, 6.0 eq.) と 1N HCl (1 mL, 0.4 eq.) を室温で加え、12時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 溶液を加えて中和し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮溶媒留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製するとアミノアルコール (18) (81 mg, 収率 100%) を得た。
20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.77–6.80 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.96 (1H, t, $J=3.8$ Hz), 3.82 (1H, t, $J=2.5$ Hz), 3.42 (1H, quin, $J=5.8$, Hz), 3.13 (1H, ddd, $J=11.5, 5.5, 2.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=17.5, 5.2$ Hz), 2.20–2.30 (1H, m),
25 1.62–1.45 (4H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.11 (6H, q, $J=7.4$ Hz)

産業上の利用可能性

- 本発明のジヒドロキシヘキセン酸エステルは、天然資源あるいは工業原料として極めて潤沢な酒石酸（D-tartaric acid）、マンニトール、或いはアラビノースを出発原料として1,3-ジオキサラン化合物を経由して製造することができ、
- 5 更に、このジヒドロキシヘキセン酸エステルを経由してオセルタミビルをより安全に、安定かつ大量に製造することができる。

請求の範囲

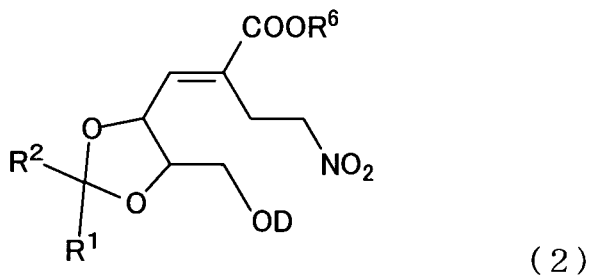
1. 式(1)で表される化合物。



5

(R^1 、 R^2 、 R^6 は同一又は相異してそれぞれアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。ただし R^1 、 R^2 は同時にメチルではない。)

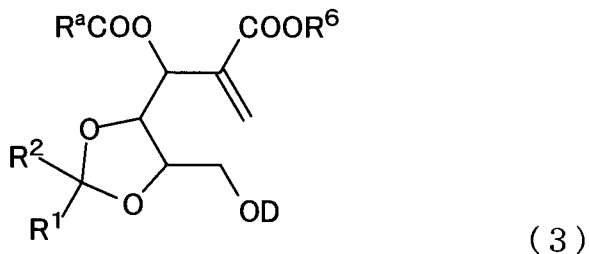
2. 式(2)で表される化合物。



10

(R^1 、 R^2 、 R^6 は請求項1に同じ。Dは水素又は水酸基の保護基である。)

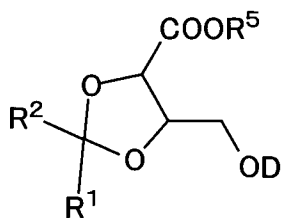
3. 式(3)で表される化合物。



(R^1 、 R^2 、 R^6 は請求項1と同じであり、Dは請求項2と同じ。 R^a はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。)

15

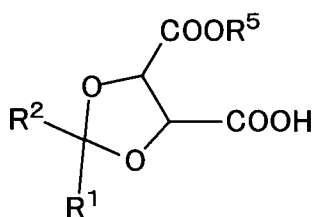
4. 式(4)で表される化合物。



(4)

(R¹、R²は請求項1と同じであり、Dは請求項2と同じ。R⁵はアルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基又は芳香族ヘテロ環基を示す。)

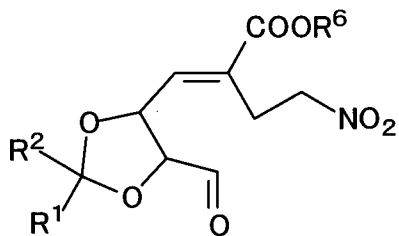
5. 式(5)で表される化合物。



(5)

(R¹、R²は請求項1と同じであり、R⁵は請求項4と同じ。)

6. 式(6)で表される化合物。

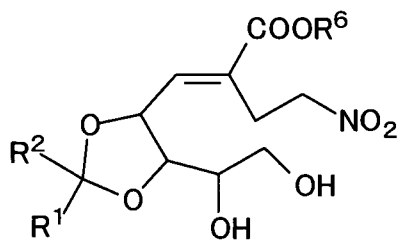


10

(6)

(R¹、R²、R⁶は請求項1に同じ。)

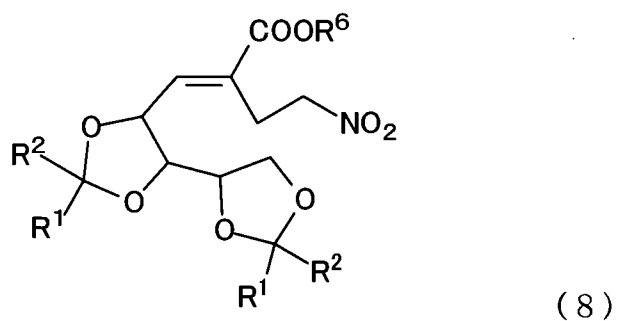
7. 式(7)で表される化合物。



(7)

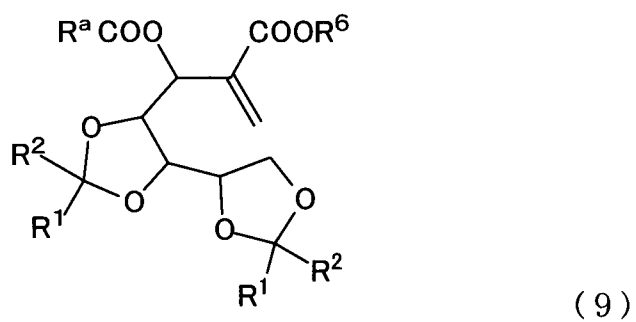
(R¹、R²、R⁶は請求項1に同じ。)

8. 式(8)で表される化合物。



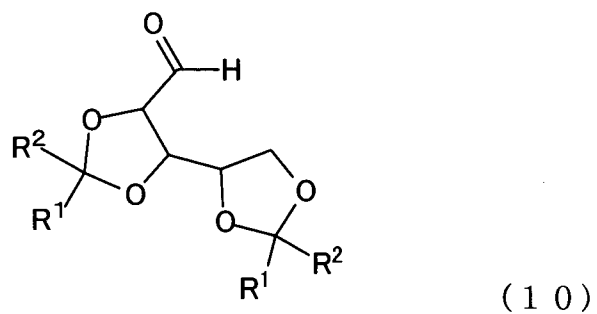
(R¹, R², R⁶は請求項1に同じ。)

9. 式(9)で表される化合物。



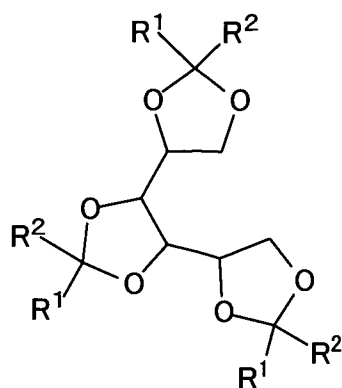
(R¹, R², R⁶は請求項1に同じ。R^aは請求項3に同じ。)

10. 式(10)で表される化合物。



(R¹, R²は請求項1に同じ。)

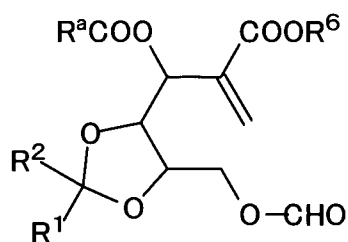
10 11. 式(11)で表される化合物。



(11)

(R^1 、 R^2 は請求項1に同じ。)

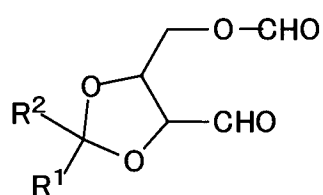
12. 式(12)で表される化合物。



(12)

5 (R^1 、 R^2 、 R^6 は請求項1に同じ。 R^a は請求項3に同じ。)

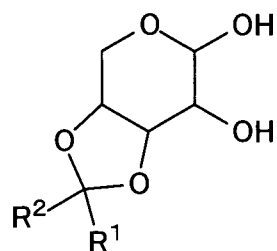
13. 式(13)で表される化合物。



(13)

(R^1 、 R^2 は請求項1に同じ。)

14. 式(14)で表される化合物。



(14)

(R^1 、 R^2 は請求項1に同じ。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/059889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C205/50(2006.01)i, C07D317/30(2006.01)i, C07D317/32(2006.01)i,
C07D493/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C205/50, C07D317/30, C07D317/32, C07D493/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 8-104687 A (Kao Corp.), 23 April 1996 (23.04.1996), claims; examples 1-9, 1-13 & US 5720895 A & EP 696564 A1	11 1-10, 12-14
X A	KILLIAN, D.B. et al, The Synthesis of some dioxole derivatives from alkylacetylenes, Journal of the American Chemical Society, 1936, Vol.58, p.1658-9	11 1-10, 12-14
A	KILLIAN, D.B. et al, Alkylacetylenes and their addition products. XIV. Synthesis of some dioxole derivatives from alkylacetylenes, Journal of the American Chemical Society, 1936, Vol.58, p.1658-9	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2010 (12.07.10)

Date of mailing of the international search report
27 July, 2010 (27.07.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/059889

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRISHNA, P.R. et al, The Baylis-Hillman reaction: A strategic tool for the synthesis of higher-carbon sugars, Tetrahedron Letters, 2007, Vol.48, No.37, p.6466-6470	1-14
A	JP 9-241206 A (Shionogi & Co., Ltd.), 16 September 1997 (16.09.1997), (Family: none)	1-14
A	HOLLINGSWORTH, R.I., Taming carbohydrate complexity: a facile, high-yield route to chiral 2,3-dihydroxybutanoic acids and 4-hydroxytetrahydrofuran-2-ones with very high optical purity from pentose sugars, Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol.64, No.20, p.7633-7634	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C205/50(2006.01)i, C07D317/30(2006.01)i, C07D317/32(2006.01)i, C07D493/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C205/50, C07D317/30, C07D317/32, C07D493/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 8-104687 A (花王株式会社) 1996.04.23, 特許請求の範囲及び実施例 1-9, 1-13 & US 5720895 A & EP 696564 A1	11 1-10, 12-14
X A	KILLIAN, D. B. et al, The Synthesis of some dioxole derivatives from alkylacetylenes, Journal of the American Chemical Society, 1936, Vol. 58, p. 1658-9	11 1-10, 12-14

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 7 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 7 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H

9 0 4 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	KILLIAN, D. B. et al, Alkylacetylenes and their addition products. XIV. Synthesis of some dioxole derivatives from alkylacetylenes, Journal of the American Chemical Society, 1936, Vol. 58, p. 1658-9	1-14
A	KRISHNA, P. R. et al, The Baylis-Hillman reaction: A strategic tool for the synthesis of higher-carbon sugars, Tetrahedron Letters, 2007, Vol. 48, No. 37, p. 6466-6470	1-14
A	JP 9-241206 A (塩野義製薬株式会社) 1997.09.16, (ファミリーなし)	1-14
A	HOLLINGSWORTH, R. I., Taming carbohydrate complexity: a facile, high-yield route to chiral 2,3-dihydroxybutanoic acids and 4-hydroxytetrahydrofuran-2-ones with very high optical purity from pentose sugars, Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol. 64, No. 20, p. 7633-7634	1-14