

(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
2015 年 2 月 26 日(26.02.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/025938 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 67/28 (2006.01) C07C 69/24 (2006.01)
C07C 69/145 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
C07C 69/16 (2006.01) C07C 69/78 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/071955
- (22) 国際出願日: 2014 年 8 月 22 日(22.08.2014)
- (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 2013-173317 2013 年 8 月 23 日(23.08.2013) JP
- (71) 出願人: 高砂香料工業株式会社(TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1448721 東京都大田区蒲田五丁目 3 7 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 駒月 康浩(KOMATSUKI Yasuhiro); 〒2540073 神奈川県平塚市西八幡一丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社内 Kanagawa (JP). 八木健司(YAGI Kenji); 〒2540073 神奈川県平塚市西八幡一丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 辻居 幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号

新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

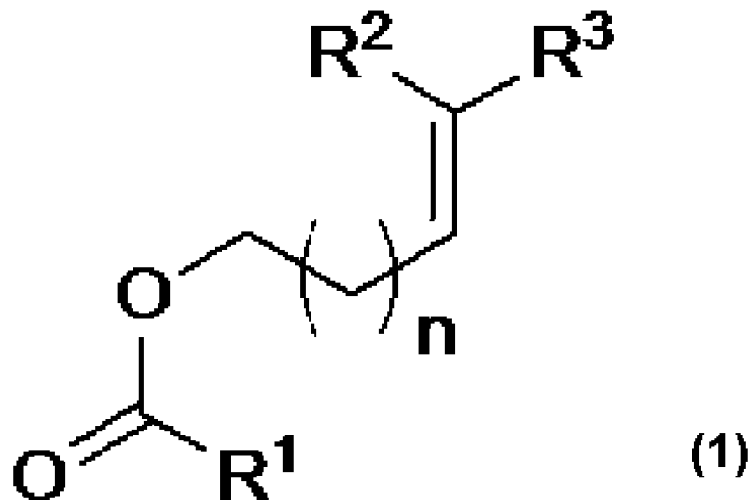
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.
- (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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ALKENE COMPOUND HAVING ACYLOXY GROUP AT TERMINAL THEREOF

(54) 発明の名称: 末端にアシルオキシ基を有するアルケン化合物の製造方法



(57) Abstract: The present invention relates to a method for producing a compound represented by general formula (1) (wherein n, R¹, R² and R³ are as defined in the description), said method comprising a step of reacting an acylated lactol with a Wittig reagent or a Wittig-Horner reagent in the presence of a basic substance.

(57) 要約: アシル化されたラクトールを、塩基性物質の存在下でウィッティヒ試薬、またはウィッティヒーホーナー試薬と反応させる工程を含む、下記一般式 (1) で表される化合物の製造方法 (n、R¹、R² および R³ は明細書で定義される) に関する。

WO 2015/025938 A1

明 細 書

発明の名称：

末端にアシルオキシ基を有するアルケン化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品、農薬、機能性材料、香粧品、各種化学品、または、その原料や合成中間体として有用なアシルオキシ基を有するアルケン化合物の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] ヒドロキシル基を有するアルケン化合物は、例えば、ラクトールをウィッティヒ（wittig）反応に供することで得られること知られている（国際公開第2007/045741号、Helvetica Chimie Acta 60, 1161-1174（1997）およびTetrahedron 45, 7247-7262（1989）参照）。このラクトールは、ラクトンを水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元する方法で得られるが、この方法では還元剤が非常に高価であり、煩雑な工程を含むため非経済的である。また、ラクトールを環状エノールエーテルの水和反応により得る方法では、生成されたラクトールが不安定であり、その親水性が非常に高いため単離生成が非常に困難であることが多い。さらには、水和反応に用いた水が残留し、禁水条件で行うべきウィッティヒ反応の収率低下の原因となること等が問題点として挙げられる。

発明の概要

[0003] 上述の問題点を鑑みて、本発明者は鋭意検討により、酸・塩基加水分解にて容易にヒドロキシル基を有するアルケン化合物が得られる方法を見出した。

本発明は、医薬品、農薬、機能性材料、香粧品、各種化学品、またはその原料や合成中間体として有用なアシルオキシ基を有するアルケン化合物を、簡単に工程数が少なく、より安価に製造する方法を提供することを目的とす

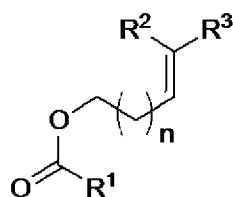
る。

[0004] 本発明者らは、アシル化したラクトールが、環状エノールエーテルから安価かつ水等の不純物を含有せずかつ簡単な工程で合成できる点に注目した。そこでアシル化したラクトールを塩基性物質の存在下にてウィッティヒ試薬またはウィッティヒーホーナー試薬と反応させることにより、アシル基が保持された末端にアシルオキシ基を有するアルケン化合物を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0005] すなわち、本発明は、以下に関するものである。

下記一般式（１）で表される化合物の製造方法であって、

[0006] [化1]



式（１）

（式中、

nは0～20の整数であり、

R¹は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基であり、

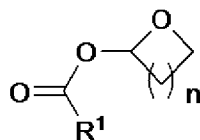
R²およびR³は夫々独立して、炭化水素基、複素環基、エステル基、スルホン酸エステル基、エーテル基、チオエーテル基、ニトリル基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群（但し、前記群におけるハロゲンおよび水素以外の基は夫々、置換基を有してもよい）から選択される基であるか、または、

R²およびR³は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成する。） 塩基性物質の存在下で、

下記一般式（２）で表される化合物を、

[0007]

[化2]

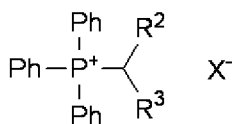


式(2)

(式中、R¹およびnの定義は前記と同義である。)

下記一般式(3)で表されるウィッティヒ試薬、

[0008] [化3]



式(3)

(式中、

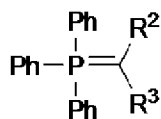
Phはフェニル基を表し、

Xはハロゲン、メシレートまたはトシレートを表し、

R²およびR³の定義は前記と同義である。)、

下記一般式(4)で表されるウィッティヒ試薬、および、

[0009] [化4]

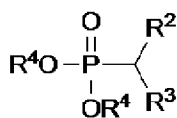


式(4)

(式中、R²、R³およびPhの定義は前記と同義である。)

下記一般式(5)で表されるウィッティヒーホーナー試薬

[0010] [化5]



式(5)

(式中、R²およびR³の定義は前記と同義であり、

R⁴は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基である。)

から選択される少なくとも1種の試薬と反応させる工程を含む、製造方法。

[0011] 本発明は、医薬品、農薬、機能性材料、香料品、各種化学品、またはその原料や合成中間体として有用な末端にアシルオキシ基を有するアルケン化合物を、簡単で工程数が少なく、より安価に製造する方法であって、工業的に有利なものである。

発明を実施するための形態

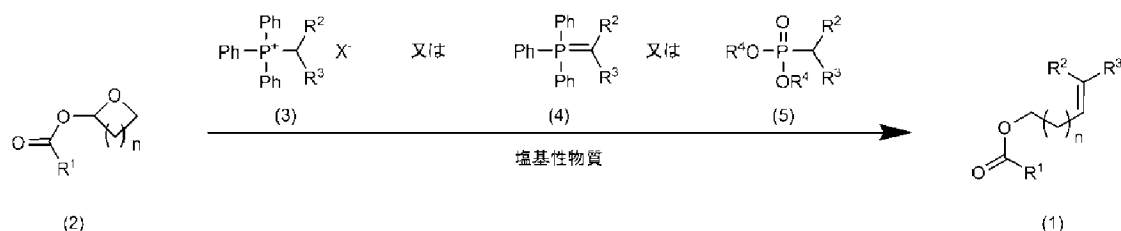
[0012] 以下、本発明について詳細に説明する。

ここで“重量%”及び“重量部”は、それぞれ“質量%”及び“質量部”と同義である。

[0013] <本発明のウィッティヒ反応またはウィッティヒーホーナー反応>

本発明の一般式(1)で表される化合物の製造方法における反応、すなわち、アシル化されたラクトールのウィッティヒ反応またはウィッティヒーホーナー反応では、下記化学式に示されるように、塩基性物質の存在下で、一般式(2)で表される化合物(アシル化されたラクトール)を、一般式(3)で表されるウィッティヒ試薬、一般式(4)で表されるウィッティヒ試薬、および、一般式(5)で表されるウィッティヒーホーナー試薬から選択される少なくとも1種の試薬と反応させる。

[0014] [化6]



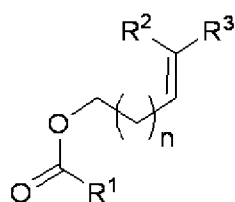
[0015] ここで、一般式(1)～(5)において、nは0～20の整数であり、Phはフェニル基を表し、Xはハロゲン、メシレートまたはトシレートを表し、R¹は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基であり、R²およびR³は夫々独立して、炭化水素基、複素環基、エス

テル基、スルホン酸エステル基、エーテル基、チオエーテル基、ニトリル基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群（但し、前記群におけるハロゲンおよび水素以外の基は夫々、置換基を有してもよい）から選択される基であるか、または、 R^2 および R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^4 は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基である。

一般式（１）～（５）で表される化合物については、以下に詳述する。

<一般式（１）で表される化合物（生成物）>

[0016] [化7]



(1)

[0017] 一般式（１）中、 n は０～２０の整数を指すが、１～１０が好ましく、２～５がさらに好ましく、２～３が最も好ましい。

一般式（１）中、 R^1 は、炭化水素基または複素環基であり、好ましくは、炭素数１～２０のアルキル基、炭素数１～２０のアルケニル基、炭素数１～２０のアルキニル基、３～８員環の脂環式基、炭素数６～１４のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、および、炭素数２～１４でヘテロ原子を少なくとも１個含んでいる複素環基から選択される基であり、より好ましくは炭素数１～２０のアルキル基、炭素数１～２０のアルケニル基、炭素数１～２０のアルキニル基、炭素数６～１４のアリール基から選択される基であり、最も好ましくは、炭素数１～２０のアルキル基または炭素数６～１４のアリール基である。

[0018] 一般式（１）の R^1 で表される炭素数１～２０のアルキル基としては、炭素数１～１０のアルキル基であることが好ましく、炭素数１～４のアルキル基であることが特に好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、

t e r t -ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等を例示することができ、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s e c-ブチル基、t e r t -ブチル基が特に好ましい。

一般式(1)のR¹で表される炭素数1~20のアルケニル基としては、炭素数1~10のアルケニル基であることが好ましく、炭素数1~4のアルケニル基であることが特に好ましい。具体的には、エテニル基、プロペニル基、n-ブテニル基、イソブテニル基、s e c-ブテニル基、3-メチルブター2-エニル基、n-ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等を例示することができ、エテニル基、プロペニル基、n-ブテニル基、イソブテニル基が特に好ましい。

一般式(1)のR¹で表される炭素数1~20のアルキニル基としては、炭素数1~10のアルキニル基であることが好ましく、炭素数1~4のアルキニル基であることが特に好ましい。具体的には、エチニル基、プロピニル基、n-ブチニル基、イソブチニル基、3-メチルブチニル基、n-ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基等を例示することができ、エチニル基、プロピニル基、n-ブチニル基、イソブチニル基が特に好ましい。

[0019] 一般式(1)のR¹で表される3~8員環の脂環式基としては、3~7員環の脂環式基であることが好ましく、5~6員環の脂環式基であることが特に好ましい。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を例示することができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が特に好ましい。

一般式(1)のR¹で表される炭素数6~14のアリール基としては、炭素数6~14の芳香族単環式基、芳香族多環式基または芳香族縮合環式基が挙げられ、炭素数6~12の芳香族単環式基、芳香族多環式基または芳香族縮合環式基が好ましく、炭素数6~10の芳香族単環式基、芳香族多環式基ま

たは芳香族縮合環式基が特に好ましい。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、インデニル基等を例示することができる。さらに、フェロセニル基等のメタロセニル基も例示することができ、フェニル基であることが最も好ましい。

一般式(1)のR¹で表される炭素数7～20のアラルキル基としては、炭素数7～14のアラルキル基であることが好ましく、炭素数7～10のアラルキル基であることが特に好ましい。具体的には、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基等を例示することができる。

[0020] 一般式(1)のR¹で表される複素環基としては、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基が好ましく、炭素数2～10でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基がより好ましく、炭素数2～6でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基が特に好ましい。一般式(1)のR¹で表される炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基としては、例えば、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基及び炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基が挙げられる。

炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基としては、炭素数2～14で、ヘテロ原子、例えば窒素原子を少なくとも1個含んでいる3～18員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個を含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が特に好ましい。当該脂肪族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の脂肪族複素環基が挙げられる。ヘテロ原子としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

[0021] 一方、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基としては、炭素数2～14で、ヘテロ原子を少なくとも1個含んでい

る5～18員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が特に好ましい。当該芳香族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の芳香族複素環（ヘテロアリール）基等が挙げられる。ヘテロ原子としては窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該芳香族複素環基の具体例としては、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリニジル基、ピラジニル基、ピラダジニル基、イミダゾイル基、オキサゾイル基、チアゾイル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリン基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等を例示することができる。

[0022] ここで、前記一般式（1）のR¹で表される炭化水素基または複素環基、好ましくは、上述したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、脂環式基、アリール基、アラルキル基、および、複素環基は夫々、1以上の置換基、例えば、アルキル基、アリール基、アラアルキル基、脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、トリ置換オルガノシリル基、アシル基、アシルオキシ基、置換アミノ基、複素環基およびニトロ基等から選択される1以上の置換基で置換されてもよい。

[0023] ここで置換基としてのアルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基であることが好ましく、炭素数1～4のアルキル基であることが特に好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基及びヘキシル基などが挙げられる。

置換基としてのアリール基としては、炭素数6～14のアリール基であることが好ましく、炭素数6～12のアリール基であることが特に好ましい。具体的には、フェニル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基またはビフェニル基などが挙げられる。

置換基としてのアラルキル基としては、炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基であることが好ましく、炭素数 7 ～ 10 のアラルキル基であることが特に好ましい。具体的には、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、 α -ナフチルメチル基または β -ナフチルメチル基などが挙げられる。

置換基としての脂環式基としては、炭素数 5 ～ 8 の脂環式基であることが好ましく、炭素数 5 ～ 6 の脂環式基であることが特に好ましい。具体的には、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基などが挙げられる。

[0024] 置換基としてのハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。

置換基としてのアルコキシ基としては、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基であることが好ましく、炭素数 1 ～ 3 のアルコキシ基であることが特に好ましい。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基または *tert*-ブトキシ基などが挙げられる。

置換基としてのアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基としては、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基が好ましく、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基が特に好ましい。具体的には、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、ジメチル(2, 3-ジメチル-2-ブチル)シリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基またはジメチルヘキシルシリル基などの、トリアルキルシリル基などが挙げられる。

[0025] 置換基としてのアシル基としては、炭素数 1 ～ 8 のアシル基であることが好ましく、炭素数 2 ～ 7 のアシル基であることが特に好ましい。具体的には、アセチル基、プロピロニル基、*n*-ブチロイル基、イソブチロイル基、ベンゾイル基などが挙げられる。

置換基としてのアシルオキシ基としては、炭素数1～8のアシルオキシ基であることが好ましく、炭素数1～7のアシルオキシ基であることが特に好ましい。具体的には、ホルミルオキシ基、アシルオキシ基、プロピオニルオキシ基、*n*-ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

置換基としての置換アミノ基としては、炭素数1～12のアルキル基を含む置換アミノ基であることが好ましく、炭素数1～8のアルキル基を含む置換アミノ基であることが特に好ましい。また、当該置換アミノ基は、環状基であってもよい。具体的には、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ピペリジル基などの炭素数1～12のアルキル基が離間したジアルキルアミノ基が挙げられる。

[0026] 置換基としての複素環基としては、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基が好ましく、炭素数2～10でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基が特に好ましい。置換基としての炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基としては、例えば、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基及び炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基が挙げられる。

炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基としては、炭素数2～14で、ヘテロ原子、例えば窒素原子を少なくとも1個含んでいる3～18員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個を含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が特に好ましい。当該脂肪族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の脂肪族複素環基が挙げられる。ヘテロ原子としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

[0027] 一方、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基としては、炭素数2～14で、ヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる5～18員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が特に好ましい。当該芳香族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の芳香族複素環（ヘテロアリール）基等が挙げられる。ヘテロ原子としては窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該芳香族複素環基の具体例としては、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリニジル基、ピラジニル基、ピラダジニル基、イミダゾイル基、オキサゾイル基、チアゾイル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリン基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等を例示することができる。

[0028] また、一般式（1）中、 R^2 および R^3 は夫々独立して、炭化水素基、複素環基、エステル基、スルホン酸エステル基、エーテル基、チオエーテル基、ニトリル基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群から選択される基である。但し、当該群におけるハロゲンおよび水素以外の基は夫々、置換基を有してもよい。また、より好ましくは、一般式（1）中、 R^2 および R^3 は夫々独立して、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～20のアルケニル基、炭素数1～20のアルキニル基、3～8員環の脂環式基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基から選択されるエステル基、メタンスルホン酸エステル基、ベンゼンスルホン酸エステル基、p-トルエンスルホン酸エステル基、10-カンファースルホン酸エステル基、フルオロスルホン酸エステルから選択されるスルホン酸エステル基、メトキシ基、エトキシ基、

プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から選択される基であり、メトキシ基、エトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から選択されるエーテル基、メチルチオエーテル基、エチルチオエーテル基、イソプロピルチオエーテル基、ブチルチオエーテル基、ペンチルチオエーテル基、フェニルチオエーテル基、ベンジルチオエーテル基から選択されるチオエーテル基、ニトリル基、炭素数 7～14 の芳香族アシル基、炭素数 2～14 の脂肪族アシル基、ホルミル基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群から選択される基である。

また、さらに好ましくは、一般式 (1) 中、 R^2 および R^3 は夫々独立して、炭素数 1～3 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルケニル基、および水素からなる群から選択される基であり、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 のいずれかが水素であっても一方が炭素数 1～3 のアルキル基または炭素数 1～5 のアルケニル基である。

また、 R^2 および R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成してもよく、好ましくは、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成して、シクロアルキルもしくは複素環を形成してもよい。

[0029] 一般式 (1) の R^2 および R^3 で表される炭素数 1～20 のアルキル基としては、 R^1 で表される炭素数 1～20 のアルキル基として定義された基から選択することができる。

一般式 (1) の R^2 および R^3 で表される炭素数 1～20 のアルケニル基としては、 R^1 で表される炭素数 1～20 のアルケニル基として定義された基から選択することができる。

一般式 (1) の R^2 および R^3 で表される炭素数 1～20 のアルキニル基としては、 R^1 で表される炭素数 1～20 のアルキニル基として定義された基から選択することができる。

一般式 (1) の R^2 および R^3 で表される 3～8 員環の脂環式基としては、 R^1 で表される 3～8 員環の脂環式基として定義された基から選択することがで

きる。

一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭素数6～14のアリール基としては、 R^1 で表される炭素数6～14のアリール基として定義された基から選択することができる。

一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭素数7～20のアラルキル基としては、 R^1 で表される炭素数7～20のアラルキル基として定義された基から選択することができる。

一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基としては、 R^1 で表される炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基として定義された基から選択することができる。

[0030] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表されるエステル基は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基から選択される基であり、エトキシカルボニル基、アセトキシ基から選択される基であることが好ましい。

[0031] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表されるスルホン酸エステル基としては、メタンスルホン酸エステル基、ベンゼンスルホン酸エステル基、p-トルエンスルホン酸エステル基、10-カンファースルホン酸エステル基、フルオロスルホン酸エステルから選択される基であり、メタンスルホン酸エステル基、p-トルエンスルホン酸エステル基から選択される基であることが好ましい。

[0032] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表されるエーテル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から選択される基であり、メトキシ基、エトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から選択される基であることが好ましい。

[0033] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表されるチオエーテル基としては、メチルチオエーテル基、エチルチオエーテル基、イソプロピルチオエーテル基、ブチ

ルチオエーテル基、ペンチルチオエーテル基、フェニルチオエーテル基、ベンジルチオエーテル基から選択される基であり、メチルチオエーテル基、エチルチオエーテル基、フェニルチオエーテル基、ベンジルチオエーテル基から選択される基であることが好ましい。

[0034] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭素数2～14の脂肪族アシル基としてはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ラウロイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロロホルミル基、ピルボイル基、オキザロ基、メトキシアリル基、エトキシアリル基、シクロヘキシルカルボニル基等から選択される基であることが好ましく、アセチル基、プロピオニル基、シクロヘキシルカルボニル基から選択される基であることが特に好ましい。

[0035] 一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭素数7～14の芳香族アシル基としてはベンゾイル基、フタロイル基、イソフタロイル基、トルオイル基、シンナモイル基、ナフトイル基等から選択される基であることが好ましく、ベンゾイル基、ナフトイル基から選択される基であることが特に好ましい。

[0036] また、上述した前記一般式(1)の R^2 および R^3 で表される炭化水素基、複素環基、エステル基、スルホン酸エステル基、エーテル基、チオエーテル基、ニトリル基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基は夫々、1以上の置換基、たとえばアルキル基、アリール基、アラアルキル基、脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、トリ置換オルガノシリル基、アシル基、アシルオキシ基、置換アミノ基、複素環基、ニトロ基等から選択される1以上の置換基で置換されてもよい。当該置換基は、上述した基と同様のものを選択することができる。

[0037] また、 R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルを形成する場合、好ましくは3～12員のシクロアルキルであり、特に好ましくは5～8員のシクロアルキルである。具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタ

ン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン等を例示することができる。

また、 R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、複素環を形成する場合、好ましくは炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環であり、特に好ましくは炭素数2～10でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環である。当該複素環としては、例えば、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基及び炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基が挙げられる。

R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる脂肪族複素環基を形成する場合には、炭素数2～14で、ヘテロ原子、例えば窒素原子を少なくとも1個含んでいる3～18員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個を含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の脂肪族複素環基が特に好ましい。当該脂肪族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の脂肪族複素環基が挙げられる。ヘテロ原子としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、2-オキソピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチエニル基等が挙げられる。

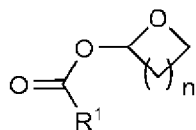
[0038] 一方、 R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基を形成する場合には、炭素数2～14で、ヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる5～18員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が好ましく、ヘテロ原子を1～3個含んでいる5～8員環の単環、多環または縮合環式等の芳香族複素環基が特に好ましい。炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる芳香族複素環基のさらに好ましい例としては、5または6員の単環の芳香族複素環（ヘテロアリール）基等が挙げられる。ヘテロ原

子としては窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該芳香族複素環基の具体例としては、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリニジル基、ピラジニル基、ピラダジニル基、イミダゾイル基、オキサゾイル基、チアゾイル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ベンゾイミダゾリン基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等を例示することができる。

<一般式（２）で表される化合物（原料であるアシル化されたラクトール）>

[0039] [化8]



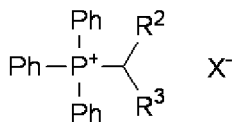
(2)

式（２）中、R¹およびnの定義は前記と同義である。

[0040] 一般式（２）で表される化合物（アシル化されたラクトール）を取得する方法は、特に限定されず、適宜公知の方法を選択できるが、たとえば、Journal of Medicinal Chemistry, 49 (8), 2579-2592; 2006)、(Synlett, (6), 789-790; 2001)、または(Journal of Organic Chemistry, 50 (20), 3849-59; 1985に記載の方法によって水等の不純物を含有せずに安価に得ることができる。

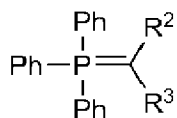
<一般式（３）および（４）で表されるウィッティヒ試薬>

[0041] [化9]



(3)

[0042] [化10]



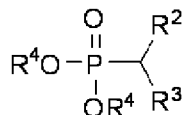
(4)

[0043] 一般式(3)および(4)中、Phはフェニル基を表し、Xはハロゲン、メシレートまたはトシレートを表し、好ましくは、ハロゲンを表す。当該ハロゲンとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられ、塩素原子、臭素原子であることが好ましい。

なお、本発明の製造方法で得られた一般式(1)で表される化合物を利用する方法に関しては、特に限定はされないが、たとえば加水分解によって脱アシル化を行い、ヒドロキシル基を有するアルケン化合物を得ることができる。

<一般式(5)で表されるウィッティヒーホーナー試薬>

[化11]



(5)

一般式(5)中、R²およびR³の定義は前記と同義である。

一般式(5)中、R⁴は、炭化水素基または複素環基であり、好ましくは、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～20のアルケニル基、炭素数1～20のアルキニル基、3～8員環の脂環式基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、および、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基から選択される基であり、より好ましくは炭素数1～20のアルキル基から選択される基であり、最も好ましくは、炭素数2～3のアルキル基である。

[0044] 一般式(5)のR⁴で表される炭素数1～20のアルキル基としては、R¹で表される炭素数1～20のアルキル基として定義された基から選択すること

ができる。

一般式(5)の R^4 で表される炭素数1～20のアルケニル基としては、 R^1 で表される炭素数1～20のアルケニル基として定義された基から選択することができる。

一般式(5)の R^4 で表される炭素数1～20のアルキニル基としては、 R^1 で表される炭素数1～20のアルキニル基として定義された基から選択することができる。

一般式(5)の R^4 で表される3～8員環の脂環式基としては、 R^1 で表される3～8員環の脂環式基として定義された基から選択することができる。

一般式(5)の R^4 で表される炭素数6～14のアリール基としては、 R^1 で表される炭素数6～14のアリール基として定義された基から選択することができる。

一般式(5)の R^4 で表される炭素数7～20のアラルキル基としては、 R^1 で表される炭素数7～20のアラルキル基として定義された基から選択することができる。

一般式(5)の R^4 で表される炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基としては、 R^1 で表される炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基として定義された基から選択することができる。

[0045] ここで、前記一般式(5)の R^4 で表される炭化水素基または複素環基、好ましくは、上述したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、脂環式基、アリール基、アラルキル基、および、複素環基は夫々、1以上の置換基、例えば、アルキル基、アリール基、アラアルキル基、脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、トリ置換オルガノシリル基、アシル基、アシルオキシ基、置換アミノ基、複素環基およびニトロ基等から選択される1以上の置換基で置換されてもよい。当該置換基は、上述した基と同様のものを選択することができる。

[0046] <製造方法における塩基性物質>

本反応に用いる好ましい塩基性物質としては、例えば、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩等が挙げられる。そのうちでも、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウムなどが、汎用性があり、反応の選択性及び収率が高いことからより好ましい。これらの酸性物質は1種または2種以上使用することもできるが、1種を使用する方法が好ましい。

[0047] また、本反応に用いられる塩基性物質の量は、化合物(1) 1モルに対して好ましくは約1.0～20.0モル程度であることが好ましく、1.1～5.0モル程度が好ましいが、この範囲に限定されるものではない。

[0048] <製造方法で用いる溶媒>

本反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、本発明の製造方法に悪影響を及ぼさない有機溶媒が用いられ、例えば、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の脂肪族エステル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル化合物、アセトニトリル、プロピレンカーボネート等の非プロトン性極性溶媒類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒などが挙げられる。

これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶液として用いてもよい。溶媒として好ましくは芳香族炭化水素類、エーテル類、非プロトン性極性溶媒類などであり、そのうちでも、トルエン、テトラヒドロフランが、汎用性および収率が高いことからより好ましい。

[0049] また、これらの溶媒の使用量は、特に制限はないが、化合物(1)に対して、1～50倍容量、好ましくは5～15倍容量の範囲である。

本発明において、化合物(1)と、ウィッティヒ試薬(2)、ウィッティヒ試薬(3)およびウィッティヒ・ホーナー試薬(4)から選択される試薬との混合割合は、化合物(1) 1モルに対して、当該試薬が0.5～20.

0モル程度であることが好ましく、0.8～5.0モル程度が好ましいが、この範囲に限定されるものではない。

＜製造方法の反応温度＞

[0050] 反応温度は、 -78°C ～ 100°C 程度、好ましくは -20°C ～ 60°C 程度の範囲が採用され、前記の温度を保ちながら約0.1～10時間、好ましくは0.2～10時間で反応させることによって、ウィッティヒ反応を円滑に行うことができる。

[0051] ＜得られた生成物の精製方法＞

得られた一般式(1)で表される化合物の精製方法としては、上記の反応によって得られた反応液から、反応終了後、トリフェニルホスフィンオキシドおよび未反応のウィッティヒ試薬をろ過等の操作により除去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を、減圧蒸留で精製する方法、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法、再結晶法により精製する方法などを採用することができる。

以下に実施例を挙げ、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によってなんら限定されるものではない。

実施例

[0052] 本実施例中の分析には、次の分析機器を用いて行った。

GC定量

機器：GC-4000（ジーエルサイエンス株式会社製）

カラム：RTX-1（長さ30m×内径0.25mm、液相膜厚0.25 μm ）

プロトン核磁気共鳴（ ^1H -NMR）

機器：Oxford 300MHz FT-NMR（300MHz）（バリアン社製）

外部標準物質：テトラメチルシラン

[0053] ＜実施例1：（Z）-ヘプテン-5-イルアセテートの合成＞

100mL四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗

及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にてエチルトリフェニルホスフィンブロミド 3.72 g (10.0 mmol) および脱水テトラヒドロフラン 37 ml を順次加え、さらに *t*-ブトキシカリウム 1.12 g (10.0 mmol) を加えて混合した。この混合物を氷冷下にて 5℃ に冷却したまま 30 分攪拌したのち、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-アセテート 1.44 g (10.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃ に冷却したままの混合物に 30 分かけて滴下した。滴下終了後、この混合物を 5℃ に冷却したまま 30 分攪拌したのち、エバポレーターにて濃縮を行い、この濃縮物にジエチルエーテル 10 ml、*n*-ヘキサン 30 ml を加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過し、ろ液をエバポレーターにて濃縮した。

濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1）にて精製を行い、(Z)-ヘプテン-5-イル-アセテート 0.75 g (4.80 mmol, 収率 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : σ = 1.37–1.42 (2H, m), 1.60–1.69 (2H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6), 1.97–2.11 (2H, m), 2.07 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.6), 5.35–5.52 (2H, m)

[0054] <実施例 2 : (Z)-ヘキセン-4-イル-ベンゾエートの合成>

200 mL 四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にてエチルトリフェニルホスフィンブロミド 18.61 g (50.0 mmol) および脱水テトラヒドロフラン 100 ml を順次加え、さらに *t*-ブトキシカリウム 5.61 g (50.0 mmol) を加えて混合した。この混合物を、氷冷下にて 5℃ に冷却したまま 30 分攪拌したのち、テトラヒドロフラン-2-イル-ベンゾエート 3.84 g (20.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃ に冷却したままの混合物に 30 分かけて滴下した。滴下終了後、この混合物を 5℃ に冷却したまま 30 分攪拌したのち、エバポレ

ーターにて濃縮を行い、この濃縮物にジエチルエーテル30m l、n-ヘキサン90m lを加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過し、ろ液をエバポレーターにて濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）にて精製を行い（Z）-ヘキセン-4-イル-ベンゾエート2.26g（11.06mmol，収率55%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ）： σ =1.37-1.42（2H，m），1.60-1.69（2H，m），1.62（3H，d， J =6.6），1.97-2.11（2H，m），4.23（2H，t， J =6.6），5.25-5.60（2H，m），7.45（2H，t， J =8.0），7.57（1H，t， J =7.2），8.06（2H，d， J =8.0）

[0055] <実施例3：（Z）-ヘキセン-4-イル-ピバレートの合成>

200mL四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にてエチルトリフェニルホスフィンブロミド18.61g（50.0mmol）および脱水テトラヒドロフラン100m lを順次加え、さらにt-ブトキシカリウム5.60g（50.0mmol）を加えて混合した。この混合物を、氷冷下にて5℃に冷却したまま30分攪拌したのち、テトラヒドロフラン-2-イル-ピバレート 3.44g（20.0mmol）を滴下漏斗に仕込み、5℃に冷却したままの混合物に30分かけて滴下した。滴下終了後、この混合物を5℃に冷却したまま30分攪拌したのち、エバポレーターにて濃縮を行い、この濃縮物にジエチルエーテル30m l、n-ヘキサン90m lを加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過し、ろ液をエバポレーターにて濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）にて精製を行い（Z）-ヘキセン-4-イル-ピバレート2.13g（11.56mmol，収率58%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ）： σ =1.24（9H，s），1.

3.7 – 1.42 (2H, m), 1.60 – 1.69 (2H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6), 1.97 – 2.11 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.6), 5.35 – 5.52 (2H, m)

[0056] <実施例4：(4Z, 7Z)–デカジエン–4, 7–イル–アセテートの合成>

50 mL 四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にて(Z)–ヘキセン–3–イル–トリフェニルホスフィンブロミド4.25 g (10.0 mmol) および脱水トルエン6.5 mL を順次加えて混合した。この混合物を氷冷下にて冷却した。脱水トルエン6.5 mL に溶解させたt–ブトキシカリウム1.68 g (15.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み氷冷下におかれた混合物に40分かけて滴下した。この混合物を氷冷下にて1時間攪拌した。テトラヒドロフラン–2–イル–アセテート 1.30 g (10.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃に冷却した該混合物に30分かけて滴下したのち、すぐに希硫酸で中和後、トルエンにて抽出を行った。得られた有機層をエバポレーターにて濃縮し、粗成生物5.42 g を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 40 : 1）にて精製を行い(4Z, 7Z)–デカジエン–4, 7–イル–アセテート1.16 g (5.90 mmol, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : σ = 0.96 (3H, t, J = 7.5), 1.64 (2H, tt, J = 6.5, 6.6, 7.0, 7.5), 2.07 (3H, s), 2.10 (4H, m), 2.77 (2H, dd, J = 5.1, 5.7), 3.64 (2H, m), 5.37 (4H, m)

[0057] <実施例5：(E)–エチル–6–アセトキシ–2–ヘキセノエートの合成>

50 mL 四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にて5℃に冷却した脱水テトラヒドロフラン10 mL および水素化ナトリ

ウム 0.48 g (12.0 mmol) を順次加えて混合した後、ジエチルホスホノ酢酸エチル 2.46 g (11.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃に冷却したままの混合物に10分かけて滴下した。この混合物を氷冷下にて10分攪拌したのち、テトラヒドロフラン-2-イルアセテート 1.30 g (10.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃に冷却した該混合物に10分かけて滴下した。冷却を停止し、室温まで昇温し、室温にて3時間反応させた（静止させた）のち、この混合物に飽和塩化アンモニウム水を10 ml 加え、ヘプタン10 ml で抽出した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）にて精製し、(E)-エチル-6-アセトキシ-2-ヘキセノエート 0.82 g (4.10 mmol, 収率41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : σ = 1.29 (3H, t, J = 7.5), 1.80 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.29 (2H, q, J = 7.5), 4.09 (2H, t, J = 6.6), 4.19 (2H, t, J = 6.3), 5.85 (1H, d, J = 15.6), 6.95 (1H, ddd, J = 6.9, 2.1, 6.9)

[0058] <実施例6：(Z)-ヘキセン-4-イルアセテートの合成>

200 mL 四ツ口反応フラスコに三方コック、スターラーバー、滴下漏斗及び温度計を取り付け、内部を窒素置換した。この反応フラスコに、窒素気流下にてエチルトリフェニルホスフィンブロミド 18.61 g (50.0 mmol) および脱水トルエン 65 ml を順次加え、さらに *t*-ブトキシカリウム 5.61 g (50.0 mmol) を加えて混合した。この混合物を、氷冷下にて5℃に冷却したまま30分攪拌したのち、テトラヒドロフラン-2-イルアセテート 2.60 g (20.0 mmol) を滴下漏斗に仕込み、5℃に冷却したままの混合物に30分かけて滴下した。滴下終了後、この混合物を5℃に冷却したまま30分攪拌したのち、エバポレーターにて濃縮を行い、この濃縮物にジエチルエーテル 30 ml、*n*-ヘキサン 90 ml を加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過し、ろ液をエバポレ

ーターにて濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）にて精製を行い（Z）－ヘキセン－4－イル－アセテート1.70g（11.95mmol，収率60％）を得た。¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）： σ ＝1.52－1.82（5H，m），1.97－2.25（2H，m），2.07（3H，s），4.05（2H，t，J＝6.6），5.25－5.60（2H，m）

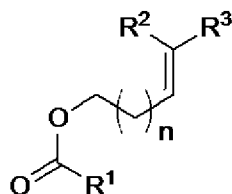
産業上の利用可能性

[0059] 本発明によれば、医薬品、農薬、機能性材料、香料品、各種化学品、またはその原料や合成中間体として有用な末端にアシルオキシ基を有するアルケン化合物を、簡単に工程数が少なく、より安価に製造することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）で表される化合物の製造方法であって、

[化1]



式（１）

（式中、

n は 0 ～ 20 の整数であり、

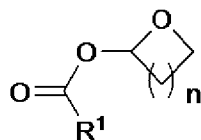
R^1 は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基であり、

R^2 および R^3 は夫々独立して、炭化水素基、複素環基、エステル基、スルホン酸エステル基、エーテル基、チオエーテル基、ニトリル基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群（但し、前記群におけるハロゲンおよび水素以外の基は夫々、置換基を有してもよい）から選択される基であるか、または、

R^2 および R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、環を形成する。） 塩基性物質の存在下で、

下記一般式（２）で表される化合物を、

[化2]

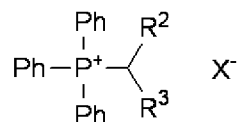


式（２）

（式中、 R^1 および n の定義は前記と同義である。）

下記一般式（３）で表されるウィッティヒ試薬、

[化3]



式 (3)

(式中、

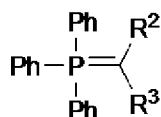
Phはフェニル基を表し、

Xはハロゲン、メシレートまたはトシレートを表し、

R²およびR³の定義は前記と同義である。)、

下記一般式(4)で表されるウィッティヒ試薬、および、

[化4]

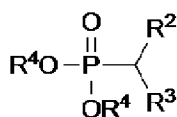


式 (4)

(式中、R²、R³およびPhの定義は前記と同義である。)

下記一般式(5)で表されるウィッティヒ・ホーナー試薬

[化5]



式 (5)

(式中、R²およびR³の定義は前記と同義であり、R⁴は、置換基を有してもよい炭化水素基、または、置換基を有してもよい複素環基である。)

から選択される少なくとも1種の試薬と反応させる工程を含む、製造方法。

[請求項2]

R¹が、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～20のアルケニル基、炭素数1～20のアルキニル基、3～8員環の脂環式基、炭素数6～14のアリール基、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも

1個含んでいる複素環基、および、炭素数7～20のアラルキル基（但し、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記脂環式基、前記アリール基、前記複素環基、および、前記アラルキル基は夫々、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、炭素数5～8の脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、炭素数1～12のアルキル基を含む置換アミノ基、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基およびニトロ基から選択される1以上の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択され、

R^2 および R^3 が夫々独立して、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～20のアルケニル基、炭素数1～20のアルキニル基、3～8員環の脂環式基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、炭素数2～14でヘテロ原子を少なくとも1個含んでいる複素環基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基から選択されるエステル基、メタンスルホン酸エステル基、ベンゼンスルホン酸エステル基、p-トルエンスルホン酸エステル基、10-カンファースルホン酸エステル基、フルオロスルホン酸エステルから選択されるスルホン酸エステル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から選択されるエーテル基、メチルチオエーテル基、エチルチオエーテル基、イソプロピルチオエーテル基、ブチルチオエーテル基、ペンチルチオエーテル基、フェニルチオエーテル基、ベンジルチオエーテル基から選択されるチオエーテル基、ニトリル基、炭素数7～14の芳香族アシル基、炭素数2～14の脂肪族アシル基、ホルミル基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲンおよび水素からなる群から

選択される（但し、前記群におけるハロゲンおよび水素以外の基は夫々、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 6～14 のアリール基、炭素数 7～12 のアラアルキル基、炭素数 5～8 の脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基、炭素数 1～8 のアシル基、炭素数 1～8 のアシルオキシ基、炭素数 1～12 のアルキル基を含む置換アミノ基、炭素数 2～14 でヘテロ原子を少なくとも 1 個含んでいる複素環基およびニトロ基から選択される 1 以上の置換基で置換されてもよい）か、または、

R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、3～12 員のシクロアルキル、もしくは、炭素数 2～14 でヘテロ原子を少なくとも 1 個含んでいる複素環を形成し、

R^4 が、炭素数 1～20 のアルキル基、炭素数 1～20 のアルケニル基、炭素数 1～20 のアルキニル基、3～8 員環の脂環式基、炭素数 6～14 のアリール基、炭素数 7～20 のアラアルキル基、および、炭素数 2～14 でヘテロ原子を少なくとも 1 個含んでいる複素環基（但し、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記脂環式基、前記アリール基、前記アラアルキル基、および、前記複素環基は夫々、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 6～14 のアリール基、炭素数 7～12 のアラアルキル基、炭素数 5～8 の脂環式基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基部分を含むトリ置換オルガノシリル基、炭素数 1～8 のアシル基、炭素数 1～8 のアシルオキシ基、炭素数 1～12 のアルキル基を含む置換アミノ基、炭素数 2～14 でヘテロ原子を少なくとも 1 個含んでいる複素環基およびニトロ基から選択される 1 以上の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、請求項 1 に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/071955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C67/28(2006.01)i, C07C69/145(2006.01)i, C07C69/16(2006.01)i, C07C69/24(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07C69/78(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)

C07C67/28, C07C69/145, C07C69/16, C07C69/24, C07C69/732, C07C69/78

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-512665 A (Pierre Fabre Dermo-Cosmetique), 26 March 2009 (26.03.2009), claims; examples & US 2008/0281114 A1 & EP 1940770 A1	1, 2
Y	WANG, M. and BLAGG, B. S. J., Tetrahedron Letters, 49, 2008, p.141-144	1, 2
Y	Jikken Kagaku Koza 26, 4th edition, Maruzen, 1990, pages 332 to 334	1, 2
Y	PERKOWSKI, A. J. and NICEWICZ, D. A., Journal of the American Chemical Society, 135, 2013.07, p.10334-10337	1, 2

☒ 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
16 October, 2014 (16.10.14)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2014 (28.10.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/071955

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KRUSE, C. G. et al., Tetrahedron Letters, 20, 1976, p.1725-1728	1,2
Y	NOMURA, H. et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 27(4), 1979, p.899-906	1,2
A	SCHREGENBERGER, C. and SEEBACH, D., Liebigs Annalen der Chemie, 12, 1986, p.2081-2103	1,2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/28(2006.01)i, C07C69/145(2006.01)i, C07C69/16(2006.01)i, C07C69/24(2006.01)i,
C07C69/732(2006.01)i, C07C69/78(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. C07C67/28, C07C69/145, C07C69/16, C07C69/24, C07C69/732, C07C69/78

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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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/CASREACT(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
Y	JP 2009-512665 A (ピエール、ファブレ、デルモーコスメティーク) 2009.03.26, 特許請求の範囲、実施例 & US 2008/0281114 A1 & EP 1940770 A1	1, 2
Y	WANG, M. and BLAGG, B. S. J., Tetrahedron Letters, 49, 2008, p. 141-144	1, 2
Y	実験化学講座 2 6, 第 4 版, 丸善, 1990, p. 332-334	1, 2

☒ 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 6 . 1 0 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 0 . 2 0 1 4

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)

品川 陽子

4 H

3 5 5 4

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
Y	PERKOWSKI, A. J. and NICEWICZ, D. A., Journal of the American Chemical Society, 135, 2013.07, p.10334-10337	1, 2
Y	KRUSE, C. G. et al., Tetrahedron Letters, 20, 1976, p.1725-1728	1, 2
Y	NOMURA, H. et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 27(4), 1979, p.899-906	1, 2
A	SCHREGENBERGER, C. and SEEBACH, D., Liebigs Annalen der Chemie, 12, 1986, p.2081-2103	1, 2