

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7604044号
(P7604044)

(45)発行日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(24)登録日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 C	403/20 (2006.01)	C 0 7 C	403/20
C 0 7 C	403/14 (2006.01)	C 0 7 C	403/14
C 0 7 C	403/12 (2006.01)	C 0 7 C	403/12
C 0 7 C	403/08 (2006.01)	C 0 7 C	403/08
C 0 7 F	5/02 (2006.01)	C 0 7 F	5/02
		C	
		請求項の数	11 (全43頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-547595(P2023-547595)	(73)特許権者	518384803
(86)(22)出願日	令和3年12月17日(2021.12.17)		フーダン ユニバーシティ
(65)公表番号	特表2024-507479(P2024-507479 A)		FUDAN UNIVERSITY
(43)公表日	令和6年2月20日(2024.2.20)		中華人民共和国 2 0 0 4 3 3 シャンハ
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/139157		イ ヤンプー ディストリクト ハンダン
(87)国際公開番号	WO2022/166431	(74)代理人	110000291
(87)国際公開日	令和4年8月11日(2022.8.11)		弁理士法人コスモス国際特許商標事務所
審査請求日	令和5年9月4日(2023.9.4)	(72)発明者	麻 生明
(31)優先権主張番号	202110170708.1		中華人民共和国上海市楊浦区邯鄲路 2 2
(32)優先日	令和3年2月8日(2021.2.8)		0 号, 2 0 0 4 3 3
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	王 維一
			中華人民共和国上海市楊浦区邯鄲路 2 2
			0 号, 2 0 0 4 3 3
		(72)発明者	于 一博
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビタミンA及びその誘導体、並びにそれらの重水素化合物の全合成方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

ビタミンA及びその誘導体並びにそれらの重水素化合物の全合成方法であって、前記全合成方法は、以下のステップを含み：

(1) S1で示されるβ-環状シトラール及びビス〔(ピナコール)ボリル〕メタンがリチウムテトラメチルピペリジンの作用下、第1の有機溶媒中で、S2で示されるアルケニルホウ酸エステルを生成し；

(2) 前記ステップ(1)で生成されたS2で示されるアルケニルホウ酸エステル及び5で示されるアレノールがロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で、S4で示される2-アルケナールを生成し；或いは、前記S2で示されるアルケニルホウ酸エステルがS3で示されるアルケニルボロン酸に加水分解された後、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で、5で示されるアレノールと反応して、S4で示される2-アルケナールを生成し；

(3) 前記ステップ(2)で生成されたS4で示される2-アルケナール及びビス〔(ピナコール)ボリル〕メタンがリチウムテトラメチルピペリジンの作用下、第1の有機溶媒中で、S5で示されるアルケニルホウ酸エステルを生成し；

(4) 前記ステップ(3)で生成されたS5で示されるアルケニルホウ酸エステル及び5で示されるアレノールがロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で、1で示されるレチナール又は置換基を有するレチナールを生成し；

(5) 前記ステップ(4)で生成された1で示されるレチナール又は置換基を有するレ

チナールが還元反応によって、2で示されるビタミンA又は置換基を有するビタミンAを生成し；

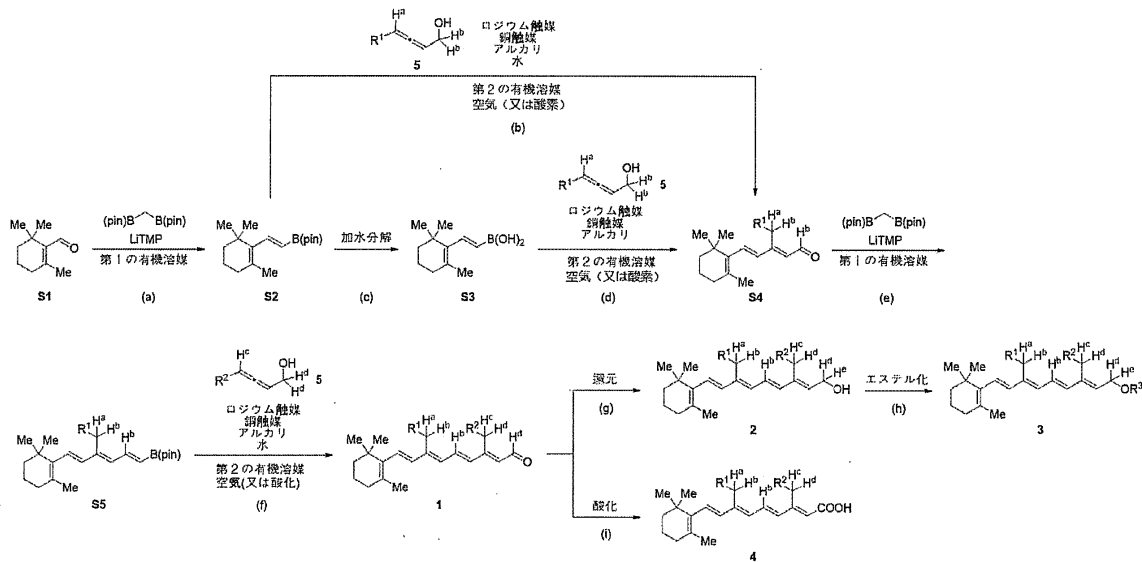
(6) 前記ステップで生成された2で示されるビタミンA又は置換基を有するビタミンAがエステル化反応によって、3で示されるビタミンAエステル又は置換基を有するビタミンAエステルを生成し；

(7) 前記ステップ(4)で生成された1で示されるレチナール又は置換基を有するレチナールが酸化反応によって、4で示されるビタミンA酸又は置換基を有するビタミンA酸を生成し；

前記ステップ(2)及び／又は前記ステップ(4)において、水素同位体標識された5で示されるアレノールを用いると、水素同位体標識されたビタミンA又はビタミンA誘導体が最終的に得られ；

前記全合成方法の合成スキームは下記式(A)の通りであり；

【化29】



式(A)；

ここで、

前記H^aは水素、重水素、三重水素であり；

R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^bは水素、重水素、三重水素であり；

H^cは水素、重水素、三重水素であり；

R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^dは水素、重水素、三重水素であり；

H^eは水素、重水素、三重水素であり；

R³はアシルであり；

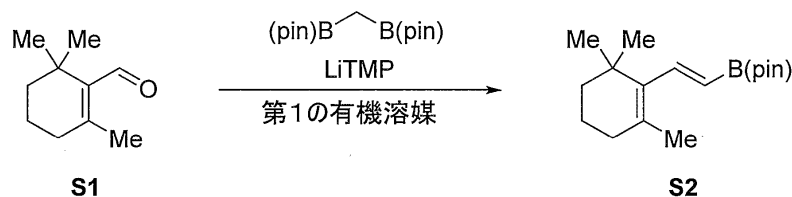
ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である3-10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホ

ニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む、ことを特徴とするビタミンA及びその誘導体並びにそれらの重水素化化合物の全合成方法。

【請求項2】

前記全合成方法は、反応式(a)で示される反応を含み：

【化30】



反応式(a)；

前記反応式(a)において、ビス[(ピナコール)ボリル]メタンはアルカリとしてのリチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(LiTMP)の作用下、第1の有機溶媒中でS1で示されるβ-環状シトラールと反応して、化合物S2を生成し；ここで、前記リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンは、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンとn-ブチリチウムを使用して調製され；

前記反応式(a)で示される反応は具体的に以下のステップを含み：

(1) 反応系を不活性ガスで保護し；2,2,6,6-テトラメチルピペリジンと第1の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、-90～30℃でn-ブチリチウム試薬を加え、その後に-90～30℃でさらに15分間～3時間攪拌し、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン溶液を現場で調製し；

(2) ビス[(ピナコール)ボリル]メタンを前記第1の有機溶媒に溶解させ、-90～30℃で前記ステップ(1)で調製されたリチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後に-90～30℃でさらに1分間～2時間攪拌し；

(3) β-環状シトラールを前記第1の有機溶媒に溶解させ、-90～30℃でステップ(2)で生成された混合液に加え、その後に-90～30℃で0.5～12時間攪拌反応させ；

(4) 前記ステップ(3)の反応終了後、反応をクエンチし、抽出、濃縮、分離することによって、化合物S2を得；

前記第1の有機溶媒はテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、トルエンのうちの1種以上であり；

前記S1で示されるβ-環状シトラールと、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンと、ビス[(ピナコール)ボリル]メタンとのモル比は1：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)であり；リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン溶液が現場で調製される場合、前記S1で示されるβ-環状シトラールと、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンと、n-ブチリチウムと、ビス[(ピナコール)ボリル]メタンとのモル比は1：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)である、ことを特徴とする請求項1に記載の全合成方法。

【請求項3】

前記全合成方法は、反応式(b)で示される反応を含み：

10

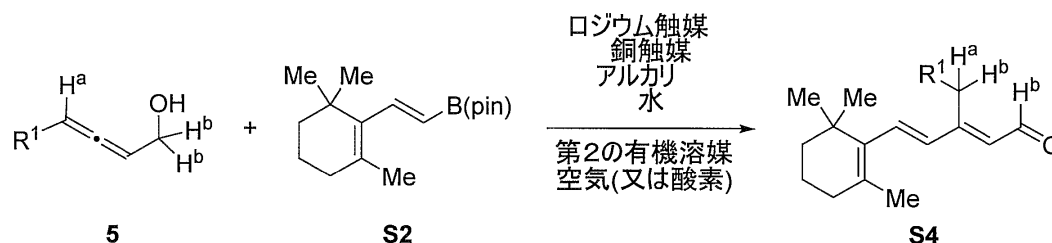
20

30

40

50

【化 3 1】



反応式 (b) ;

10

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である3～10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

20

前記反応式 (b) において、アレノール 5 は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で化合物 S2 と反応して、化合物 S4 を生成し；

前記反応式 (b) で示される反応は具体的に以下のステップを含み；

(1) ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物 S2、アレノール 5、水及び第2の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気中に保ち、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ で4～96時間攪拌して反応させ；

30

(2) ステップ (1) の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル又は珪藻土のショートカラムで濾過し、第3の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物 S4 を得；

前記第2の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテルのうちの1種以上であり；前記第2の有機溶媒の使用量は、反応式 (b) に示すアレノール 5 の使用量を基準とするものであり、前記第2の有機溶媒の使用量は $1.0 \sim 20.0 \text{ mL} / \text{mmol}$ であり；

40

前記第3の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリルのうちの1種以上であり；前記第3の有機溶媒の使用量は、反応式 (b) に示すアレノール 5 の使用量を基準とするものであり、前記第3の有機溶媒の使用量は $1.0 \sim 200 \text{ mL} / \text{mmol}$ であり；

前記ロジウム触媒は、ジクロロ (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ロジウム (I I I) ダイマー、ビス (ヘキサフルオロアンチモン酸) トリアセトニトリル (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ロジウム (I I I)、ロジウム (I I I) アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンクロロロジウム (I I I)、トリス (エチレンジアミン) ロジウ

50

ム（ⅠⅠⅠ）トリクロリド、ペンタクロロロジウム（ⅠⅠⅠ）酸カリウム、ヘキサクロロロジウム（ⅠⅠⅠ）酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム（ⅠⅠⅠ）酸カリウム、塩化ロジウム（ⅠⅠⅠ）、臭化ロジウム（ⅠⅠⅠ）、ヨウ化ロジウム（ⅠⅠⅠ）、硫酸ロジウム（ⅠⅠⅠ）、硝酸ロジウム（ⅠⅠⅠ）、ヘキサニトリトロジウム（ⅠⅠⅠ）酸カリウムのうちのいずれか１種以上であり；

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅のいずれか１種以上であり；

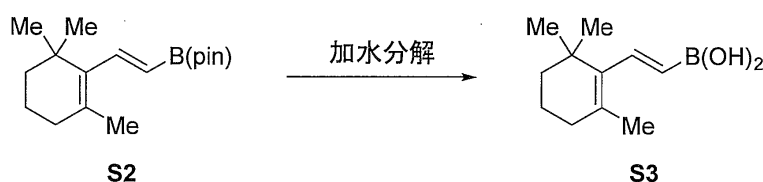
前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムのいずれか１種以上であり；

前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物Ｓ２と、アレノール５と、水とのモル比は（０．００５～０．１０）：（０．００５～１．２０）：（０～０．６０）：（１．０～３．０）：１．０：（０～２０．０）である、ことを特徴とする請求項１に記載の全合成方法。

【請求項４】

前記全合成方法は、下記反応式（ｃ）で示される反応を含み：

【化３２】



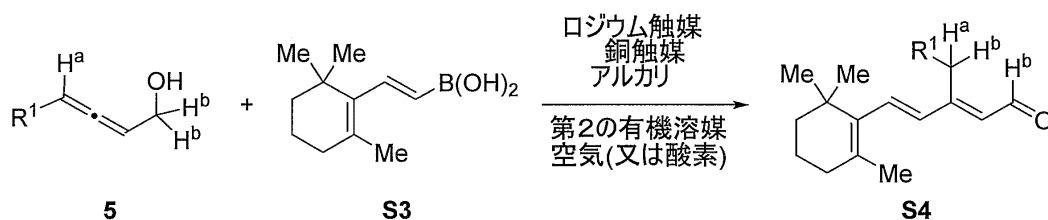
反応式（ｃ）；

前記反応式（ｃ）で示される反応において、化合物Ｓ２は加水分解反応によって化合物Ｓ３を生成する、ことを特徴とする請求項１に記載の全合成方法。

【請求項５】

前記全合成方法は、反応式（ｄ）で示される反応を含み：

【化３３】



反応式（ｄ）；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である３～１０員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は２つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を

有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記反応式（d）において、アレノール5は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で化合物S3と反応して、化合物S4を生成し；前記化合物S3は化合物S2を加水分解することによって得られ；

前記反応式（d）で示される反応は具体的に以下のステップを含み；

（1）ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物S3、アレノール5及び第2の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気中に保ち、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$ で4～96時間攪拌して反応させ；

（2）前記ステップ（1）の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル又は珪藻土のショートカラムで濾過し、第3の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物S4を得；

前記第2の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテルのうちの1種以上であり；前記第2の有機溶媒の使用量は、反応式（d）に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第2の有機溶媒の使用量は $1.0\sim 20.0\text{ mL/mmole}$ であり；

前記第3の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリルのうちの1種以上であり；前記第3の有機溶媒の使用量は、反応式（d）に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第3の有機溶媒の使用量は $1.0\sim 200\text{ mL/mmole}$ であり；

前記ロジウム触媒は、ジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（III）ダイマー、ビス（ヘキサフルオロアンチモン酸）トリアセトニトリル（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（III）、ロジウム（III）アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンジクロロロジウム（III）、トリス（エチレンジアミン）ロジウム（III）トリクロリド、ペンタクロロロジウム（III）酸カリウム、ヘキサクロロロジウム（III）酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム（III）酸カリウム、塩化ロジウム（III）、臭化ロジウム（III）、ヨウ化ロジウム（III）、硫酸ロジウム（III）、硝酸ロジウム（III）、ヘキサニトリトロジウム（III）酸カリウムのうちのいずれか1種以上であり；

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅のいずれか1種以上であり；

前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムのいずれか1種以上であり；

前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物S3と、アレノール5とのモル比は $(0.005\sim 0.10) : (0.005\sim 1.20) : (0\sim 0.60) : (1.0\sim 3.0) : 1.0$ である、ことを特徴とする請求項1に記載の全合成方法。

【請求項6】

前記全合成方法は、反応式（e）で示される反応を含み；

10

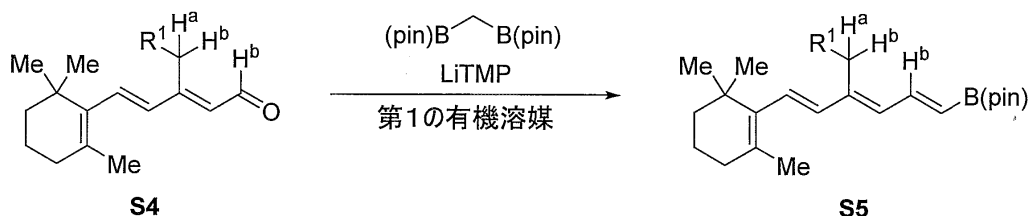
20

30

40

50

【化 3 4】



反応式 (e) ;

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である3～10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシル、シアノを含み；

前記反応式 (e) に示される反応において、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンはアルカリとしてのリチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンLiTMPの作用下、第1の有機溶媒中で化合物S4と反応して、化合物S5を生成し；ここで、前記リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンとn-ブチリチウムを使用して現場で調製され；

前記反応式 (e) は具体的に以下のステップを含み：

(1) 反応系を不活性ガスで保護し；2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと第1の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でn-ブチリチウム試薬を加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でさらに15分間～3時間攪拌し、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を現場で調製し；

(2) ビス [(ピナコール) ボリル] メタンを前記第1の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でリチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でさらに1分間～2時間攪拌し；

(3) 化合物S4を前記第1の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ で前記ステップ(2)で生成された混合液に加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ で0.5～12時間攪拌反応させ；

(4) 前記ステップ(3)の反応終了後、反応をクエンチし、抽出、濃縮、分離することによって、化合物S5を得；

前記第1の有機溶媒はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、トルエンのうちの1種以上であり；

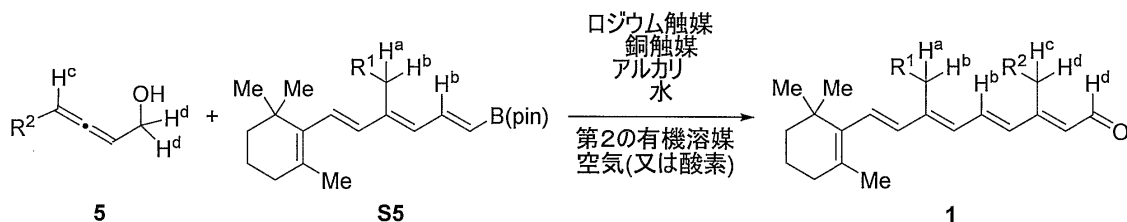
前記S4と、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンとのモル比は1 : (1.0～2.0) : (1.0～2.0)であり；リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液が現場で調製される場合、前記S4と、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、n-ブチリチウムと、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンとのモル比は1 : (1.0～2.0) : (1.0～2.0) :

(1. 0～2. 0) である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の全合成方法。

【請求項 7】

前記全合成方法は、反応式 (f) で示される反応を含み：

【化 3 5】



反応式 (f) ；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

H^c は水素、重水素、三重水素であり；

R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^d は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である 3－10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記反応式 (f) において、アレノール 5 は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第 2 の有機溶媒中で化合物 S 5 と反応して、化合物 1 を生成し；

前記反応式 (f) で示される反応は具体的に以下のステップを含み：

(1) ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物 S 5、アレノール 5、水及び第 2 の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気 に保ち、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ で 4～96 時間攪拌して反応させ；

(2) 前記ステップ (1) の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル又は珪藻土のショートカラムで濾過し、第 3 の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物 1 を得；

前記第 2 の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテルのうちの 1 種以上であり；前記第 2 の有機溶媒の使用量は、反応式 (f) に示すアレノール 5 の使用量を基準とするものであり、前記第 2 の有機溶媒の使用量は $1.0 \sim 20.0 \text{ mL/mmole}$ であり；

前記第 3 の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリルのうちの 1 種以上であり；前記第 3 の有機溶媒の使用量は、反応式 (f) に示すアレノール 5

の使用量を基準とするものであり、前記第3の有機溶媒の使用量は1.0～200 mL / mmolであり；

前記ロジウム触媒は、ジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（I I I）ダイマー、ビス（ヘキサフルオロアンチモン酸）トリアセトニトリル（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（I I I）、ロジウム（I I I）アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンクロロロジウム（I I I）、トリス（エチレンジアミン）ロジウム（I I I）トリクロリド、ペンタクロロロジウム（I I I）酸カリウム、ヘキサクロロロジウム（I I I）酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム（I I I）酸カリウム、塩化ロジウム（I I I）、臭化ロジウム（I I I）、ヨウ化ロジウム（I I I）、硫酸ロジウム（I I I）、硝酸ロジウム（I I I）、ヘキサニトリトロジウム（I I I）酸カリウムのうちのいずれか1種以上であり；

10

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅のいずれか1種以上であり；

前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムのいずれか1種以上であり；

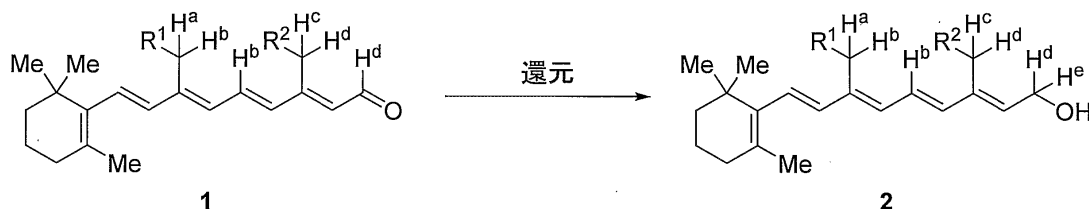
前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物S5と、アレノール5と、水とのモル比は（0.005～0.10）：（0.005～1.20）：（0～0.60）：（1.0～3.0）：1.0：（0～20.0）である、ことを特徴とする請求項1に記載の全合成方法。

20

【請求項8】

前記全合成方法は、反応式（g）で示される反応を含み；

【化36】



反応式（g）；

30

ここで、

H^aは水素、重水素、三重水素であり；

R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^bは水素、重水素、三重水素であり；

H^cは水素、重水素、三重水素であり；

R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

40

H^dは水素、重水素、三重水素であり；

H^eは水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である3～10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホ

50

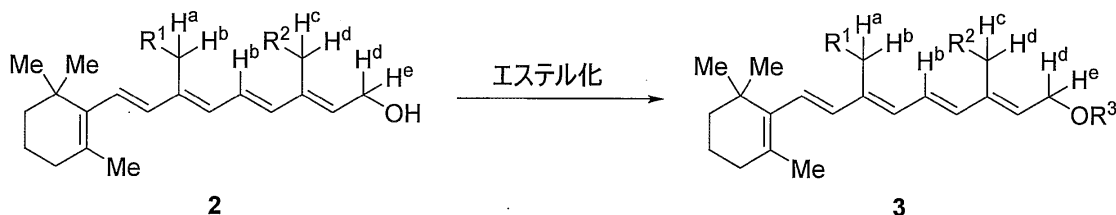
ニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記反応式（g）において、化合物 1 は還元反応によって化合物 2 を生成する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の全合成方法。

【請求項 9】

前記全合成方法は、反応式（h）で示される反応を含み：

【化 37】



10

反応式（h）；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

H^c は水素、重水素、三重水素であり；

R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^d は水素、重水素、三重水素であり；

H^e は水素、重水素、三重水素であり；

R^3 はアシルであり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である 3－10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

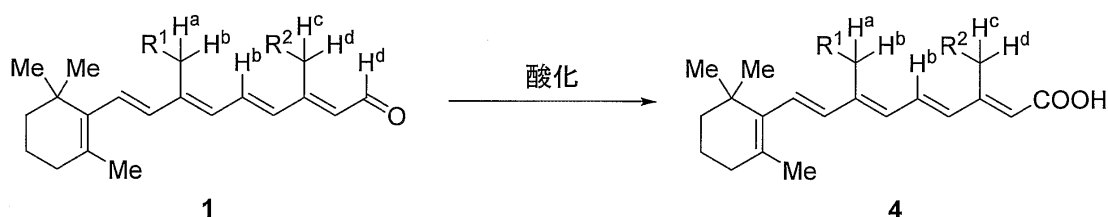
30

前記反応式（h）において、化合物 2 はエステル化反応によって化合物 3 を生成する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の全合成方法。

【請求項 10】

前記全合成方法は、反応式（i）で示される反応を含み：

【化 38】



40

反応式（i）；

ここで、

50

H^aは水素、重水素、三重水素であり；

R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^bは水素、重水素、三重水素であり；

H^cは水素、重水素、三重水素であり；

R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^dは水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄の原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記反応式(i)において、化合物1は酸化反応によって化合物4を生成する、ことを特徴とする請求項1に記載の全合成方法。

【請求項11】

ビタミンA及びその誘導体、並びにそれらの重水素化合物の製造における請求項1～10のいずれか一項に記載の方法の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は化学合成の技術分野に属し、ビタミンA及びその誘導体、並びにそれらの重水素化合物の全合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ビタミンA（レチノール）は、人体の代謝と機能を正常に維持するために必要な脂溶性ビタミンで、成長や生殖の促進、視力や上皮組織の維持などの様々な生理機能を持つ重要な栄養素である。ビタミンAの重要な誘導体にはレチナールとレチノイン酸を含み、どちらも類似の生理学的機能と薬物活性を持っている。ビタミンAは動物の組織からも抽出できるが、工程が煩雑でコストが高いため、現在市販されているビタミンAのほとんどは化学合成によって製造されている。ビタミンAは不安定であるため、現在主なビタミンA製品はビタミンA酢酸エステル、ビタミンAパルミチン酸エステルなどである。（Ref：（a）Parker, G. L.; Smith, L. K.; Baxendale, I. R. Tetrahedron 2016, 72, 1645-1652. （b）Eggersdorfer, M.; Laudert, D.; Letinois, U.; McClymont, T.; Medlock, J.; Netscher, T.; Bonrath, W. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 12960-12990.）

【0003】

ビタミンAは資本と技術の集約度の高い製品である。現在、世界中でビタミンAを工業的に合成するには、主に2つのスキームがある（次の式(B)に示すように、図では重要なステップのみを示している）。即ち、Hofmann-La Rocheスキーム（C14+C6）及びBASFSキーム（C15+C5）。

10

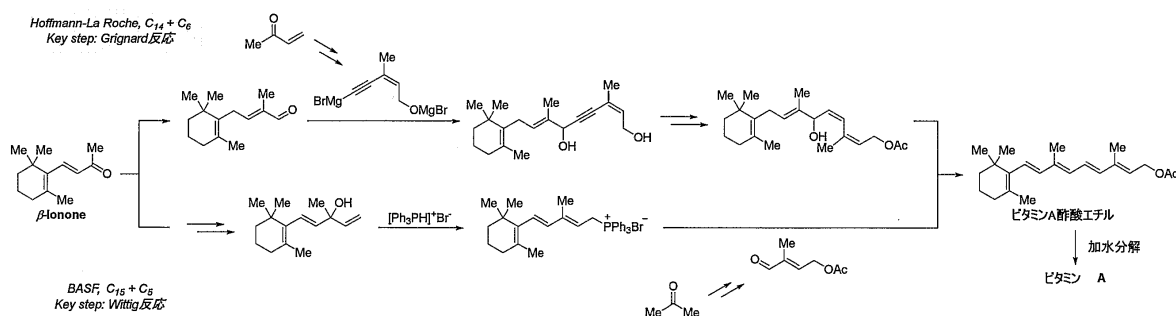
20

30

40

50

【化 1】



10

式 (B)。

【0004】

Hoffmann-La Roche スキームの重要なステップは Grignard 反応である。当該スキームは世界中のビタミン A メーカーが採用している主な合成スキームであり、プロセスが比較的成熟しているが、関わる原料や副原料が多く、スキームが長く、設備が複雑であるという欠点がある。BASF スキームの重要なステップは Wittig 反応であり、当該反応は、ステップが少なく、スキームも短い、プロセスと設備への要求が高く、特にコアステップの Wittig 反応で、副生成物の処理ステップが複雑である。ビタミン A の工業生産には 70 年以上の歴史があるが、これらの工業的合成スキームにもそれぞれ欠点があり、改良や新たなスキームの開発が必要である。現在、ビタミン A 生産の技術的障壁は依然として高く、新たな合成方法の研究が依然として活発に行われている。

20

【0005】

重水素化合物は製薬研究 (Ref: Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. J. Med. Chem. 2019, 62, 5276-5297.)、機序研究 (Ref: Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. Chem. Rev. 2011, 111, 4857-4963.)、生化学研究 (Ref: Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 1758-1784.) で広く使用されている。2017 年に最初の重水素化薬物 Austedo (Ref: Schmidt, C. Nat. Biotechnol. 2017, 35, 493-494.) が米国食品医薬品局 (FDA) によって承認されて、発売されて以来、重水素化薬物の研究が急速に発展した (Ref: (a) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Fey, T.; Zimmermann, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7744-7765. (b) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 3022-3047. (c) Valero, M.; Derdau, V. J. Label. Compd. Radiopharm. 2019, 1-15.)。そのうち、重水素化薬物 ALK-001 (重水素化ビタミン A 酢酸エステル) は Stargardt 病の治療に使用されており、現在第 II 相臨床試験の段階にある。現在、重水素化ビタミン A 及びその誘導体の合成は非常に複雑であり、重水素化ビタミン A 及びその誘導体の構造は数件しか報告されていない。ビタミン A 及びその誘導体のポリエン構造上の不活性メチル基については、メチル基上の重水素原子の数を柔軟に制御できる合成方法はまだ存在しない。さらに、この制御可能かつ発散性の重水素合成法は、有機合成の分野において大きな挑戦でもある。

30

40

【発明の概要】

【0006】

従来技術の欠点を解決するために、本発明の目的は、より簡潔で、操作がより簡単で、

50

モジュール化されたビタミンA及びその誘導体並びにそれらの重水素化化合物の全合成方法を提供することである。重水素化原料を使用すると、既存の技術では合成が困難な各種重水素化ビタミンA及びその誘導体をモジュール式で合成することができる。本発明の方法は、合成スキームが短く、操作が簡単で、原料や試薬が入手しやすく、モジュール化及び発散化の利点を有し、従来技術では合成が困難であった様々な重水素化ビタミンA及びその誘導体を合成することができる。

【0007】

本発明は、以下のステップを含む、ビタミンA及びその誘導体並びにそれらの重水素化化合物の全合成方法を提供する。

【0008】

(1) S1で示されるβ-環状シトラール及びビス[(ピナコール)ボリル]メタンがリチウムテトラメチルピペリジンの作用下、第1の有機溶媒中で、S2で示されるアルケニルホウ酸エステルを生成し；

(2) S2で示されるアルケニルホウ酸エステル及び5で示されるアレノールがロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気(又は酸素)の作用下、第2の有機溶媒中で、S4で示される2-アルケナールを生成し；或いは、S2で示されるアルケニルホウ酸エステルがS3で示されるアルケニルボロン酸に加水分解された後、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、空気(又は酸素)の作用下、第2の有機溶媒中で、5で示されるアレノールと反応して、S4で示される2-アルケナールを生成し；

(3) S4で示される2-アルケナール及びビス[(ピナコール)ボリル]メタンがリチウムテトラメチルピペリジンの作用下、第1の有機溶媒中で、S5で示されるアルケニルホウ酸エステルを生成し；

(4) S5で示されるアルケニルホウ酸エステル及び5で示されるアレノールがロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気(又は酸素)の作用下、第2の有機溶媒中で、1で示されるレチナール又は置換基を有するレチナールを生成し；

(5) 1で示されるレチナール又は置換基を有するレチナールが還元反応によって、2で示されるビタミンA又は置換基を有するビタミンAを生成し；

(6) 2で示されるビタミンA又は置換基を有するビタミンAがエステル化反応によって、3で示されるビタミンAエステル又は置換基を有するビタミンAエステルを生成し；

(7) 1で示されるレチナール又は置換基を有するレチナールが酸化反応によって、4で示されるビタミンA酸又は置換基を有するビタミンA酸を生成し；

前記ステップ(2)及び/又はステップ(4)において、水素同位体標識された5で示されるアレノールを用いると、水素同位体標識されたビタミンA又はビタミンA誘導体が最終的に得られ；

前記全合成方法の合成スキームは下記式(A)の通りであり；

10

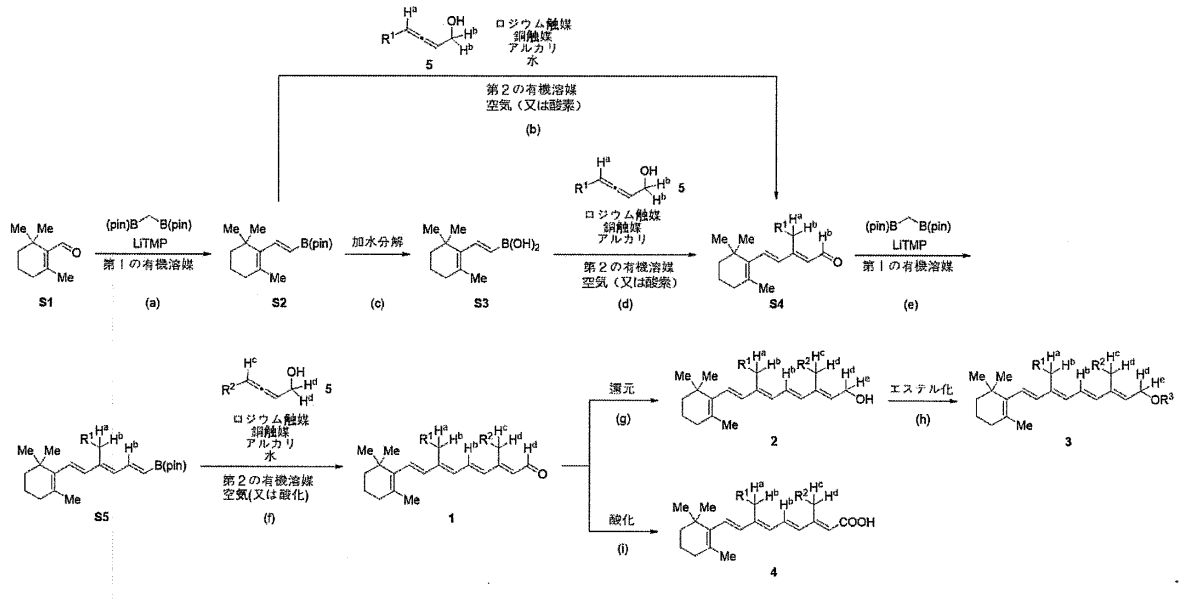
20

30

40

50

【化 2】



式 (A) ；

ここで、

 H^a は水素、重水素、三重水素であり； R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり； H^b は水素、重水素、三重水素であり； H^c は水素、重水素、三重水素であり； R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり； H^d は水素、重水素、三重水素であり； H^e は水素、重水素、三重水素であり； R^3 はアシルであり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0009】

本発明の全合成方法は、反応式 (a) で示される反応を含む：

10

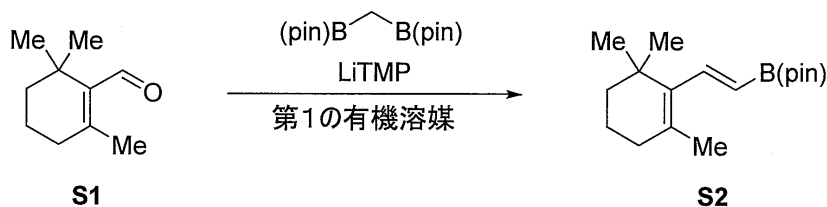
20

30

40

50

【化 3】



反応式 (a) ;

前記反応式 (a) において、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンはアルカリとしてのリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (LiTMP) の作用下、第 1 の有機溶媒中で β -環状シトラール (S1) と反応して、化合物 S2 を生成し；ここで、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと *n*-ブチリチウムを使用して現場で調製できる。

【0010】

前記反応式 (a) で示される反応は具体的に以下のステップを含む：

(1) 反応系を不活性ガスで保護し；2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと第 1 の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ で *n*-ブチリチウム試薬を加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でさらに 15 分間～3 時間攪拌し、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を現場で調製し、好ましくは、反応温度は $-80 \sim 0^\circ\text{C}$ であり、攪拌時間は 0.5～2 時間であり；

(2) ビス [(ピナコール) ボリル] メタンを第 1 の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でさらに 1 分間～2 時間攪拌し；好ましくは、 $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ でリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後 $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ でさらに 1～30 分間攪拌し；

(3) β -環状シトラールを第 1 の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ でステップ (2) で生成された混合液に加え、その後に $-90 \sim 30^\circ\text{C}$ で 0.5～12 時間攪拌反応させ；好ましくは、 $-80 \sim 0^\circ\text{C}$ でステップ (2) で生成された混合液に加え、その後に $-80 \sim 0^\circ\text{C}$ で 0.5～6 時間攪拌反応させ；

(4) ステップ (3) の反応終了後、反応をクエンチし、抽出、濃縮、分離することによって、化合物 S2 を得る。

【0011】

前記第 1 の有機溶媒はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、トルエンのうちの 1 種以上であり、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0012】

前記 β -環状シトラール (S1) と、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンとのモル比は 1 : (1.0～2.0) : (1.0～2.0) であり、好ましくは 1 : (1.1～1.6) : (1.1～1.6) であり；リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液が現場で調製される場合、前記 β -環状シトラール (S1) と、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、*n*-ブチリチウムと、ビス [(ピナコール) ボリル] メタンとのモル比は 1 : (1.0～2.0) : (1.0～2.0) : (1.0～2.0) であり、好ましくは 1 : (1.1～1.6) : (1.1～1.6) : (1.1～1.6) である。

【0013】

本発明の全合成方法は、反応式 (b) で示される反応を含む：

10

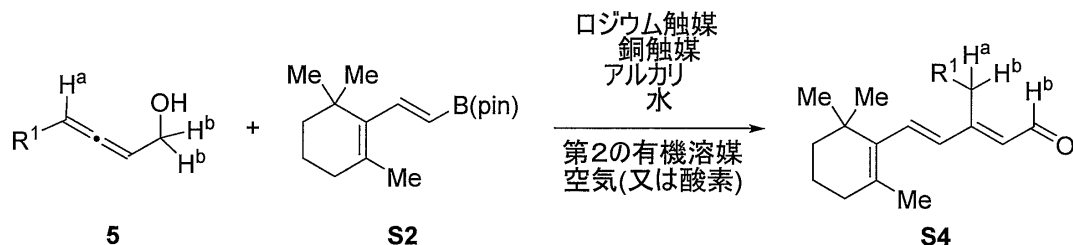
20

30

40

50

【化 4】



反応式 (b) ;

10

ここで、

 H^a は水素、重水素、三重水素であり； R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり； H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

20

【0014】

好ましくは、前記 R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1－C40ヒドロカルビル、官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1－C40アルキル、C2－C40アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

30

【0015】

前記反応式 (b) において、アレノール5は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で化合物S2と反応して、化合物S4を生成する。

40

【0016】

前記反応式 (b) で示される反応は具体的に以下のステップを含む：

(1) ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物S2、アレノール5、水及び第2の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気中に保ち、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ で4～96時間攪拌して反応させ；

(2) ステップ (1) の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル（又は珪藻土）のショートカラムで濾過し、第3の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物S

50

4を得る。

【0017】

前記第2の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル等のうちの1種以上であり；好ましくはテトラヒドロフランである。

【0018】

前記第2の有機溶媒の使用量は、反応式(b)に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第2の有機溶媒の使用量は1.0～20.0mL/mmoleであり；好ましくは5.0～10.0mL/mmoleである。

10

【0019】

前記第3の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリルなどのうちの1種以上であり、好ましくは酢酸エチルであり；前記第3の有機溶媒の使用量は、反応式(b)に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第3の有機溶媒の使用量は1.0～200mL/mmoleであり、好ましくは20～100mL/mmoleである。

【0020】

前記ロジウム触媒は、ジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ダイマー、ビス(ヘキサフルオロアンチモン酸)トリアセトニトリル(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)、ロジウム(III)アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンクロロロジウム(III)、トリス(エチレンジアミン)ロジウム(III)トリクロリド、ペンタクロロロジウム(III)酸カリウム、ヘキサクロロロジウム(III)酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム(III)酸カリウム、塩化ロジウム(III)、臭化ロジウム(III)、ヨウ化ロジウム(III)、硫酸ロジウム(III)、硝酸ロジウム(III)、ヘキサニトリトロジウム(III)酸カリウムのうちのいずれか1種以上であり、好ましくはジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ダイマーである。

20

【0021】

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅などのいずれか1種以上であり、好ましくは酢酸銅一水和物である。

30

【0022】

前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムなどのいずれか1種以上であり、好ましくは酢酸ナトリウムである。

【0023】

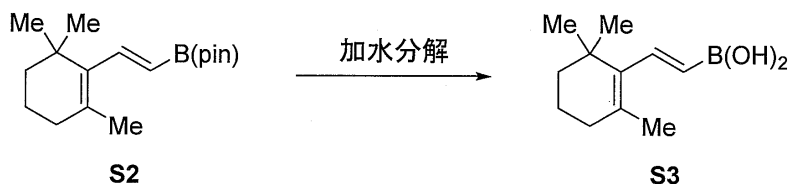
前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物S2と、アレノール5と、水とのモル比は(0.005～0.10)：(0.005～1.20)：(0～0.60)：(1.0～3.0)：1.0：(0～20.0)であり；好ましくは(0.010～0.025)：(0.05～0.10)：(0.20～0.30)：(1.2～2.0)：1.0：(2.0～5.0)である。

40

【0024】

本発明の全合成方法は、反応式(c)で示される反応を含む：

【化 5】



反応式 (c) ;

前記反応式 (b) において、化合物 S 2 は加水分解反応によって化合物 S 3 を生成する。

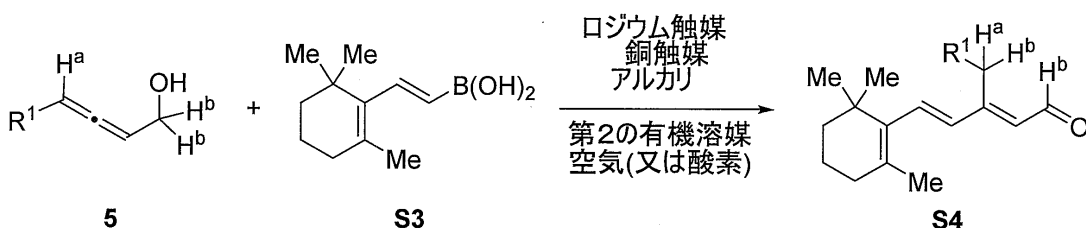
【 0 0 2 5】

本発明は、化合物 S 3 を生成するために任意の加水分解反応を使用することができ、好ましくは、過ヨウ素酸ナトリウム及び酢酸アンモニウムの作用下、アセトンと水の混合溶媒中で、化合物 S 2 を 0 ~ 40 °C で加水分解して化合物 S 3 を生成する。

【 0 0 2 6】

本発明の全合成方法は、反応式 (d) で示される反応を含む：

【化 6】



反応式 (d) ;

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【 0 0 2 7】

好ましくは、前記 R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C 1 - C 40 ヒドロカルビル、官能基を有する C 1 - C 40 ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C 1 - C 40 アルキル、C 2 - C 40 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C 1 - C 40 アルコキシ、C 1 - C 40 アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C 1 - C 40 ヒドロカルビルにおい

て、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C 1－C 4 0 アルコキシ、C 1－C 4 0 アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0028】

前記反応式 (d) において、アレノール 5 は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、空気又は酸素の作用下、第 2 の有機溶媒中で化合物 S 3 と反応して、化合物 S 4 を生成し；前記化合物 S 3 は化合物 S 2 を加水分解することによって得ることができる。

【0029】

前記反応式 (d) で示される反応は具体的に以下のステップを含む：

(1) ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物 S 3、アレノール 5 及び第 2 の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気に保ち、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$ で 4～96 時間攪拌して反応させ；

(2) ステップ (1) の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル（又は珪藻土）のショートカラムで濾過し、第 3 の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物 S 4 を得る。

【0030】

前記第 2 の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル等のうちの 1 種以上であり；好ましくはテトラヒドロフランである。

【0031】

前記第 2 の有機溶媒の使用量は、反応式 (d) に示すアレノール 5 の使用量を基準とするものであり、前記第 2 の有機溶媒の使用量は $1.0\sim 20.0\text{ mL/mmole}$ であり；好ましくは $5.0\sim 10.0\text{ mL/mmole}$ である。

【0032】

前記第 3 の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトン、アセトニトリルなどのうちの 1 種以上であり、好ましくは酢酸エチルであり；前記第 3 の有機溶媒の使用量は、反応式 (d) に示すアレノール 5 の使用量を基準とするものであり、前記第 3 の有機溶媒の使用量は $1.0\sim 200\text{ mL/mmole}$ であり、好ましくは $20\sim 100\text{ mL/mmole}$ である。

【0033】

前記ロジウム触媒は、ジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（I I I）ダイマー、ビス（ヘキサフルオロアンチモン酸）トリアセトニトリル（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（I I I）、ロジウム（I I I）アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンジクロロロジウム（I I I）、トリス（エチレンジアミン）ロジウム（I I I）トリクロリド、ペンタクロロロジウム（I I I）酸カリウム、ヘキサクロロロジウム（I I I）酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム（I I I）酸カリウム、塩化ロジウム（I I I）、臭化ロジウム（I I I）、ヨウ化ロジウム（I I I）、硫酸ロジウム（I I I）、硝酸ロジウム（I I I）、ヘキサニトリトロジウム（I I I）酸カリウムのうちのいずれか 1 種以上であり、好ましくはジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（I I I）ダイマーである。

【0034】

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅などのいずれか 1 種以上であり、好ましくは酢酸銅一水和物である。

【0035】

前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢

10

20

30

40

50

酸カルシウムなどのいずれか１種以上であり、好ましくは酢酸ナトリウムである。

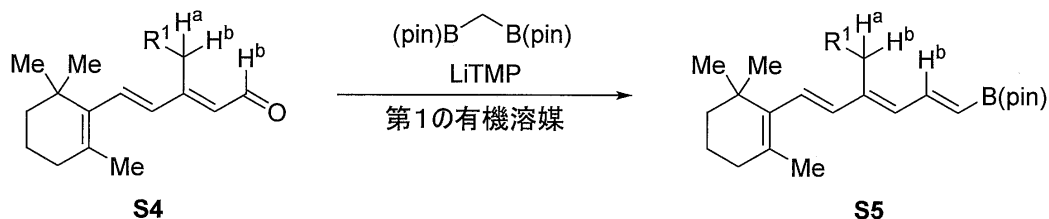
【００３６】

前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物Ｓ３と、アレノール５とのモル比は（０．００５～０．１０）：（０．００５～１．２０）：（０～０．６０）：（１．０～３．０）：１．０であり；好ましくは、（０．０１０～０．０２５）：（０．０５～０．１０）：（０．２０～０．３０）：（１．２～２．０）：１．０である。

【００３７】

本発明の全合成方法は、反応式（ｅ）で示される反応を含む：

【化７】



反応式（ｅ）；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である３～１０員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は２つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【００３８】

好ましくは、前記 R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ４０ヒドロカルビル、官能基を有するＣ１～Ｃ４０ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、Ｃ１～Ｃ４０アルキル、Ｃ２～Ｃ４０アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、Ｃ１～Ｃ４０アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４０アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である３～１０員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は２つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するＣ１～Ｃ４０ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４０アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４０アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【００３９】

前記反応式（ｅ）において、ビス〔（ピナコール）ボリル〕メタンはアルカリとしてのリチウム２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（ＬｉＴＭＰ）の作用下、第１の有機溶媒中で化合物Ｓ４と反応して、化合物Ｓ５を生成し；ここで、リチウム２，２，６，６－テトラメチルピペリジンは、２，２，６，６－テトラメチルピペリジンとｎ－ブチリチ

ウムを使用して現場で調製できる。

【0040】

前記反応式 (e) で示される反応は具体的に以下のステップを含む：

(1) 反応系を不活性ガスで保護し；2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと第1の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、 $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ でn-ブチルリチウム試薬を加え、その後に $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ でさらに15分間～3時間攪拌し、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を現場で調製し、好ましくは、反応温度は $-80 \sim 0^{\circ}\text{C}$ であり、攪拌時間は0.5～2時間であり；

(2) ビス〔(ピナコール)ボリル〕メタンを第1の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ でリチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後に $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ でさらに1分間～2時間攪拌し；好ましくは、 $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$ でリチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液に加え、その後 $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$ でさらに1～30分間攪拌し；

(3) 化合物S4を第1の有機溶媒に溶解させ、 $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ でステップ(2)で生成された混合液に加え、その後に $-90 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で0.5～12時間攪拌反応させ；好ましくは、 $-80 \sim 0^{\circ}\text{C}$ でステップ(2)で生成された混合液に加え、その後に $-80 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で0.5～6時間攪拌反応させ；

(4) ステップ(3)の反応終了後、反応をクエンチし、抽出、濃縮、分離することによって、化合物S5を得る。

【0041】

前記第1の有機溶媒はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチルエーテル、アニソール、メチルタート-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、トルエンのうちの1種以上であり、好ましくはテトラヒドロフランである。

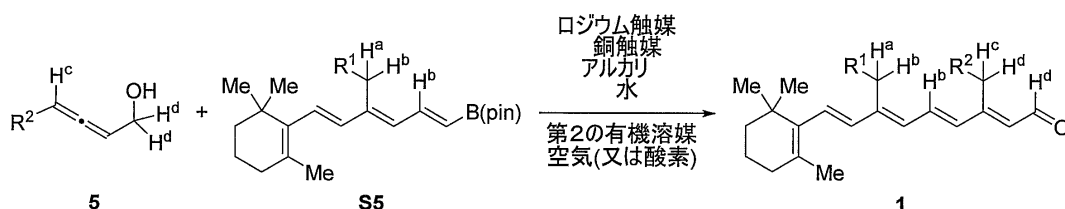
【0042】

前記S4と、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、ビス〔(ピナコール)ボリル〕メタンとのモル比は1：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)であり、好ましくは1：(1.1～1.6)：(1.1～1.6)であり；リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液が現場で調製される場合、前記S4と、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと、n-ブチルリチウムと、ビス〔(ピナコール)ボリル〕メタンとのモル比は1：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)：(1.0～2.0)であり、好ましくは1：(1.1～1.6)：(1.1～1.6)：(1.1～1.6)である。

【0043】

本発明の全合成方法は、反応式 (f) で示される反応を含む：

【化8】



反応式 (f) ；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

H^c は水素、重水素、三重水素であり；

R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^dは水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0044】

好ましくは、

前記R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1－C40ヒドロカルビル、官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1－C40アルキル、C2－C40アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む；

前記R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1－C40ヒドロカルビル、官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1－C40アルキル、C2－C40アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するC1－C40ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1－C40アルコキシ、C1－C40アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0045】

前記反応式(f)において、アレノール5は、ロジウム触媒、銅触媒、アルカリ、水、空気又は酸素の作用下、第2の有機溶媒中で化合物S5と反応して、化合物1を生成する。

【0046】

前記反応式(f)で示される反応は具体的に以下のステップを含む：

(1) ロジウム触媒、アルカリ、銅触媒、化合物S5、アレノール5、水及び第2の有機溶媒を乾燥反応フラスコに入れ、反応フラスコにゴム栓をした後、空気球又は酸素球を挿入して反応フラスコを空気又は酸素ガス雰囲気中に保ち、－20～60℃で4～96時間攪拌して反応させ；

(2) ステップ(1)の反応終了後、反応フラスコ内の混合液をシリカゲル(又は珪藻土)のショートカラムで濾過し、第3の有機溶媒で洗浄した後、濃縮、分離して化合物1を得る。

【0047】

前記第2の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、エチルエーテル、アニソール、メチルタートブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテルのうちの1種以上であり；好ましくはテトラヒドロフランである。

【0048】

前記第2の有機溶媒の使用量は、反応式(f)に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第2の有機溶媒の使用量は1.0～20.0mL/mmolsであり；好ましくは5.0～10.0mL/mmolsである。

【0049】

前記第3の有機溶媒は、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリルなどのうちの1種以上であり、好ましくは酢酸エチルであり；前記第3の有機溶媒の使用量は、反応式(b)に示すアレノール5の使用量を基準とするものであり、前記第3の有機溶媒の使用量は1.0～200mL/mmolsであり、好ましくは20～100mL/mmolsである。

【0050】

前記ロジウム触媒は、ジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ダイマー、ビス(ヘキサフルオロアンチモン酸)トリアセトニトリル(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)、ロジウム(III)アセチルアセトナート、二塩化ペンタアンミンクロロロジウム(III)、トリス(エチレンジアミン)ロジウム(III)トリクロリド、ペンタクロロロジウム(III)酸カリウム、ヘキサクロロロジウム(III)酸ナトリウム、ヘキサクロロロジウム(III)酸カリウム、塩化ロジウム(III)、臭化ロジウム(III)、ヨウ化ロジウム(III)、硫酸ロジウム(III)、硝酸ロジウム(III)、ヘキサニトリトロジウム(III)酸カリウムのうちのいずれか1種以上であり、好ましくはジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ダイマーである。

【0051】

前記銅触媒は、酢酸銅水和物、酢酸銅、硫酸銅水和物、硫酸銅、硝酸銅水和物、硝酸銅、塩化銅水和物、塩化銅、臭化銅などのいずれか1種以上であり、好ましくは酢酸銅一水和物である。

【0052】

前記アルカリは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムなどのいずれか1種以上であり、好ましくは酢酸ナトリウムである。

【0053】

前記ロジウム触媒と、銅触媒と、アルカリと、化合物S5と、アレノール5と、水とのモル比は(0.005～0.10)：(0.005～1.20)：(0～0.60)：(1.0～3.0)：1.0：(0～20.0)であり；好ましくは(0.010～0.025)：(0.05～0.10)：(0.20～0.30)：(1.2～2.0)：1.0：(2.0～5.0)である。

【0054】

本発明の全合成方法は、反応式(g)で示される反応を含む：

10

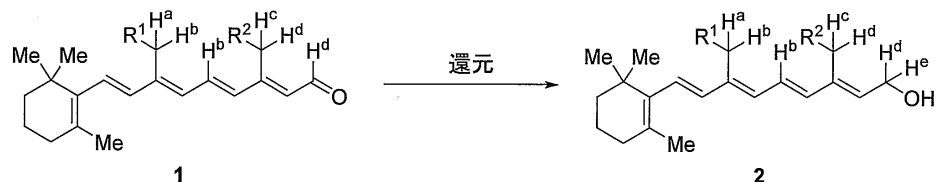
20

30

40

50

【化 9】



反応式 (g) ;

ここで、

 H^a は水素、重水素、三重水素であり； R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり； H^b は水素、重水素、三重水素であり； H^c は水素、重水素、三重水素であり； R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり； H^d は水素、重水素、三重水素であり； H^e は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0055】

好ましくは、

前記 R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1 - C40 ヒドロカルビル、官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1 - C40 アルキル、C2 - C40 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1 - C40 アルコキシ、C1 - C40 アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1 - C40 アルコキシ、C1 - C40 アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む；

前記 R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1 - C40 ヒドロカルビル、官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1 - C40 アルキル、C2 - C40 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1 - C40 アルコキシ、C1 - C40 アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形

成される環であり；前記官能基を有するC 1－C 4 0ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C 1－C 4 0アルコキシ、C 1－C 4 0アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0056】

前記反応式（g）において、化合物1は還元反応によって化合物2を生成する。

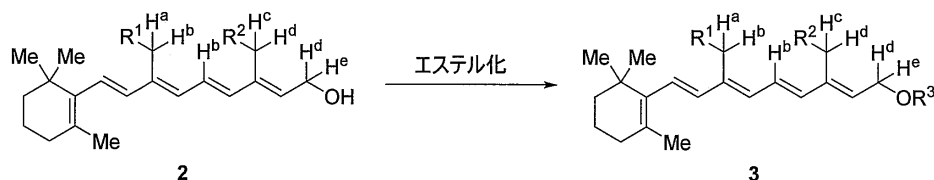
【0057】

本発明は、化合物2を生成するために任意の還元反応を利用することができるが、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムの作用下、メタノール又はエタノールを溶媒として、－20～40℃で化合物1を還元して化合物2を生成する。

【0058】

本発明の全合成方法は、反応式（h）で示される反応を含む：

【化10】



反応式（h）；

ここで、

H^aは水素、重水素、三重水素であり；

R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^bは水素、重水素、三重水素であり；

H^cは水素、重水素、三重水素であり；

R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^dは水素、重水素、三重水素であり；

H^eは水素、重水素、三重水素であり；

R³はアシルであり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3－10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0059】

好ましくは、

前記R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C 1－C 4 0ヒドロカルビル、官能基を有するC 1－C 4 0ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C 1－C 4 0アルキル、C 2－C 4 0アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C 1－C 4 0アルコキシ、C 1－C 4 0アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子

である 3-10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C1-C40 ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1-C40 アルコキシ、C1-C40 アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記 R² は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1-C40 ヒドロカルビル、官能基を有する C1-C40 ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1-C40 アルキル、C2-C40 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1-C40 アルコキシ、C1-C40 アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3-10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C1-C40 ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1-C40 アルコキシ、C1-C40 アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0060】

前記反応式 (h) において、化合物 2 はエステル化反応によって化合物 3 を生成する。

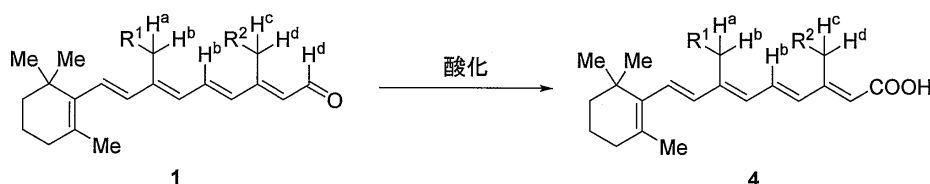
【0061】

本発明は、化合物 3 を生成するために任意のエステル化反応を使用することができるが、好ましくは、化合物 2 と無水酢酸はトリエチルアミン及び DMA P (4-ジメチルアミノピリジン) の作用下、ジクロロメタンを溶媒として、0~60℃でエステル化反応を行って、化合物 3 を生成する。

【0062】

本発明の全合成方法は、反応式 (i) で示される反応を含む：

【化 11】



反応式 (i) ；

ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R¹ は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

H^c は水素、重水素、三重水素であり；

R² は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^d は水素、重水素、三重水素であり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3-10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能

基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0063】

好ましくは、

前記R¹は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1-C40ヒドロカルビル、官能基を有するC1-C40ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1-C40アルキル、C2-C40アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1-C40アルコキシ、C1-C40アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシ、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3-10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するC1-C40ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1-C40アルコキシ、C1-C40アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含み；

前記R²は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1-C40ヒドロカルビル、官能基を有するC1-C40ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1-C40アルキル、C2-C40アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1-C40アルコキシ、C1-C40アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシ、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である3-10員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は2つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するC1-C40ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1-C40アルコキシ、C1-C40アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

【0064】

前記反応式(i)において、化合物1は酸化反応によって化合物4を生成する。

【0065】

本発明は、化合物4を生成するために任意の酸化反応を使用することができる。

【0066】

本発明はまた、ビタミンA及びその誘導体、並びにそれらの重水素化化合物の製造における上記製造方法の応用を提供する。

【0067】

本発明はまた、レチノイドフラグメントの合成及び修飾における上記製造方法の応用を提供する。

【0068】

本発明はまた、ビタミンA及びその誘導体、並びにそれらの重水素化化合物を提供し、前記化合物の分子式は以下の通りである：

10

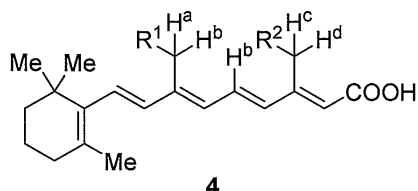
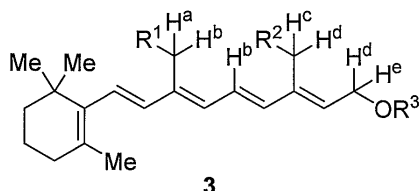
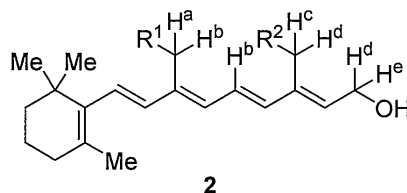
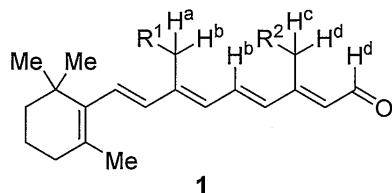
20

30

40

50

【化 1 2】



ここで、

H^a は水素、重水素、三重水素であり；

R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^b は水素、重水素、三重水素であり；

H^c は水素、重水素、三重水素であり；

R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロカルビル、官能基を有するヒドロカルビルであり；

H^d は水素、重水素、三重水素であり；

H^e は水素、重水素、三重水素であり；

R^3 はアシルであり；

ここで、前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、アルキル、アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有するヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシル、シアノを含む。

【0069】

好ましくは、

前記 R^1 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1 - C40 ヒドロカルビル、官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルであり；前記アリールは、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C1 - C40 アルキル、C2 - C40 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1 - C40 アルコキシ、C1 - C40 アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 10 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C1 - C40 アルコキシ、C1 - C40 アルコシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシル、シアノを含む；

前記 R^2 は水素、重水素、三重水素、フェニル、アリール、ヘテロシクリル、C1 - C40 ヒドロカルビル、官能基を有する C1 - C40 ヒドロカルビルであり；前記アリール

は、オルト位、メタ位、パラ位に置換基を有するフェニルであり、前記置換基は、C 1 - C 4 0 アルキル、C 2 - C 4 0 アルケニル、フェニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C 1 - C 4 0 アルコキシ、C 1 - C 4 0 アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アミノを含み；前記ヘテロシクリルは、環原子が炭素、窒素、酸素又は硫黄などの原子である 3 - 1 0 員複素環であり、脂肪族環、芳香族環、又は 2 つ以上の単環が結合して形成される環であり；前記官能基を有する C 1 - C 4 0 ヒドロカルビルにおいて、前記官能基は、アシル、ヒドロキシル、ハロゲン、C 1 - C 4 0 アルコキシ、C 1 - C 4 0 アルコキシカルボニル、ホルミル、アシルオキシ、アミド、スルホニル、スルホニルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノを含む。

10

【0070】

本発明の有利な効果としては、本発明に記載の全合成方法は、β-環状シトラールを出発原料として用い、単位反応の繰り返しの組み合わせにより、モジュール式でビタミンA及びその誘導体の容易な合成を巧みに実現し、既存の合成スキームと比較して、スキームが簡潔かつ効率的であり、手順が簡単であり、産業応用の潜在力を有する。そのうち、アルケニルハウ素試薬とアレノールとの反応は重要なステップであり、このステップで1, 4-水素（又は水素同位体）の移動が発生し、これは部位特異性を反映し、重水素化合物の合成における重水素原子の制御性の導入の困難を克服し、従来では合成が困難であった複数種の水素同位体標識されたビタミンA及びその誘導体を最終的に得ることができる。

【0071】

20

本発明が提供する全合成方法は、従来の技術と比較して、ステップが短く、モジュール化され、操作が簡単で、重水素化構造が柔軟に制御され、立体選択性が特異的であり、原料及び試薬の入手が容易であるという利点があり；本発明は、ビタミンA及びその誘導体の合成が難しいという問題を解決することができ；本発明が提供するモジュール式合成操作は、レチノイドフラグメントの合成及び修飾に適用することができ、ひいては薬物の修飾及び研究のための強力な合成方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0072】

以下の具体的な実施例に基づいて、本発明をさらに詳細に説明する。本発明を実施するためのプロセス、条件、実験方法等は、以下に特に述べる内容を除き、当該分野における普通知識や公知常識であり、その内容が本発明に特に限定されるものではない。

30

【0073】

以下の実施例の反応式における *equiv* は当量を表し；*mol* はモルを表し；*mmol* はミリモルを表し；*mol%* は反応物の 1 当量に基づいて計算されたモル比を表し；*L* はリットルを表し；*mL* はミリリットルを表し；*M* は *mol/L* を表し；*g* はグラムを表し；*mg* はミリグラムを表し；*min* は分間を表し；*h* は時間を表し；*rt* は室温を表し；*LiTMP* はリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンを表し；*THF* はテトラヒドロフランを表し；*[Cp*RhCl₂]₂* は、ジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（III）ダイマーを表し；*NaOAc* は酢酸ナトリウムを表し；*Cu(OAc)₂ · H₂O* は酢酸銅一水和物を表し；*air* は、反応が空気雰囲気下で行われることを表し；*air balloon* は、空気球を挿入して空気雰囲気中で反応を行うことを表し；*Ar* は反応がアルゴンガス雰囲気下で行われることを表し；*NaIO₄* は過ヨウ素酸ナトリウムを表し；*NH₄OAc* は酢酸アンモニウムを表し；*MeOH* はメタノールを表し；*NaBH₄* は水素化ホウ素ナトリウムを表し；*DCM* はジクロロメタンを表し；*Ac₂O* は無水酢酸を表し；*Et₃N* はトリエチルアミンを表し；*DMAP* は 4-ジメチルアミノピリジンを表し；*NaClO₂* は亜塩素酸ナトリウムを表し；*NaH₂PO₄* はリン酸二水素ナトリウムを表し；*t-BuOH* はタートブタノールを表し；石油エーテルの沸点範囲は 60 ~ 90 °C であり；シリカゲルは 300 ~ 400 メッシュのシリカゲルが使用され；NMR 収率は ¹H NMR によって決定され、内部標準がジプロモメタンであり；重水素化率は ¹H NMR によって決定された。

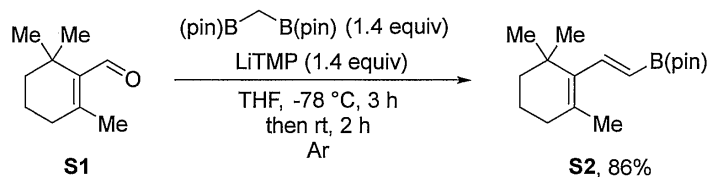
40

50

【実施例 1】

【0074】

【化13】



反応式 (1) ;

10

アルゴンガス雰囲気の下で、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (11.8 mL、密度 0.837 g/mL、9.8766 g、70 mmol) 及び THF (70 mL) を乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で -78 °C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.5 M in Hexane, 28.0 mL, 70 mmol) を滴下し、その後氷水浴中で 0 °C で 30 分間攪拌した (リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を生成した)。0 °C で、ビス [(ピナコール) ボリル] メタン (19.1414 g、70 mmol) の THF (140 mL) 溶液を反応フラスコに加え、その後 0 °C でさらに 30 分間攪拌した。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で -78 °C に冷却し、β-シクロシトラール (S1、8.0101 g、純度 95%、50 mmol) の THF (50 mL) 溶液を加えた。反応溶液を -78 °C で 3 時間攪拌した後、室温でさらに 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加えて反応をクエンチし、水 (400 mL) を加え、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル = 30/1) により分離精製を行って、淡黄色の液体である生成物 S2 (12.4276 g、86%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.01 (d, J = 18.4 Hz, 1 H, =CH), 5.42 (d, J = 18.4 Hz, 1 H, =CH), 2.00 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH_2), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 1.63–1.55 (m, 2 H, CH_2), 1.47–1.41 (m, 2 H, CH_2), 1.29 (s, 12 H, 4 × CH_3), 1.04 (s, 6 H, 2 × CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.5, 139.2, 130.9, 82.9, 39.8, 33.7, 33.1, 28.8, 24.8, 21.6, 19.1; IR (neat): ν = 2977, 2928, 2866, 2827, 1615, 1459, 1379, 1370, 1344, 1317, 1266, 1212, 1164, 1144, 1109, 1028 cm^{-1} ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 276 (M^+ , 32.02), 161 (100).

30

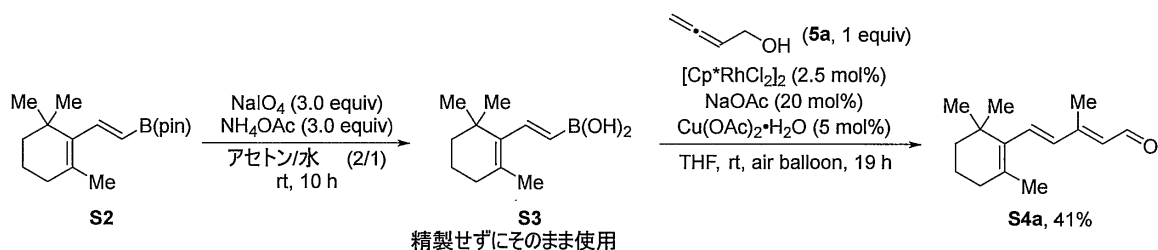
【実施例 2】

【0075】

40

50

【化 1 4】



反応式 (2) ;

10

化合物 S 2 をアセトンと水の混合溶液 (100 mL、2 : 1) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (12.8357 g、60 mmol) 及び酢酸アンモニウム (4.6306 g、60 mmol) を加えた。混合溶液を室温で 10 時間攪拌した。水 (200 mL) を加え、混合溶液を酢酸エチル (4 × 100 mL) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物 S 3 を得た。S 3 は精製せずに次のステップで直接使用した。

[Cp*RhCl₂]₂ (201.1 mg, 0.325 mmol)、NaOAc (213.5 mg, 2.6 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (130.1 mg, 0.65 mmol)、S 3 (19.5 mmol、前のステップから)、THF (50 mL)、5 a (911.4 mg, 13 mmol)、THF (15 mL) を順次に乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコにゴム栓をし、空気球を挿入して反応系を空気雰囲気中に保ち、室温で 19 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルの短いカラムを通して濾過し、酢酸エチル (300 mL) で洗浄し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル、次いで石油エーテル／酢酸エチル = 40 / 1) により分離精製を行って、黄色の液体である生成物 S 4 a (1.1517 g, 41%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.13 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, CHO), 6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 6.21 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 5.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, =CH), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.69–1.59 (m, 2 H, CH₂), 1.51–1.45 (m, 2 H, CH₂), 1.05 (s, 6 H, 2 × CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.3, 155.0, 137.0, 135.7, 135.5, 132.7, 128.7, 39.5, 34.2, 33.2, 28.9, 21.7, 19.0, 12.9; IR (neat): ν = 2956, 2927, 2864, 2769, 2722, 1662, 1606, 1594, 1445, 1384, 1361, 1333, 1259, 1204, 1146, 1125, 1106, 1045, 1029 cm⁻¹; MS (70 eV, EI) m/z (%): 218 (M⁺, 30.48), 119 (100)。

30

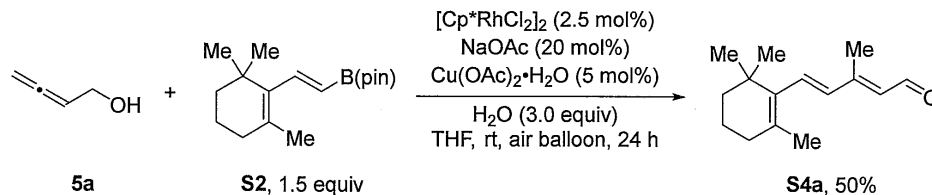
40

【実施例 3】

【0076】

50

【化 15】



反応式 (3) ;

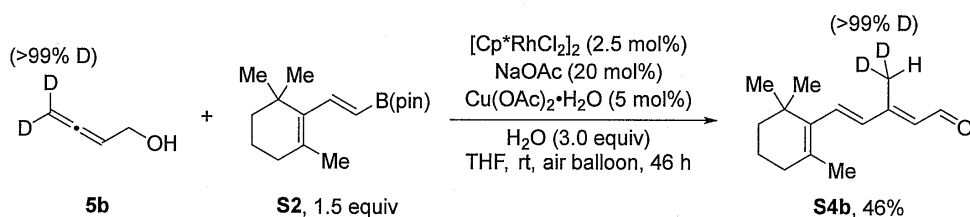
$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (7.7 mg, 0.0125 mmol)、NaOAc (8.2 mg, 0.1 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0 mg, 0.025 mmol)、S2 (206.7 mg, 0.75 mmol)、THF (1.0 mL)、5a (35.1 mg, 0.5 mmol)、THF (1.5 mL)、 H_2O (27 μL , 27.0 mg, 1.5 mmol) を順次に乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコにゴム栓をし、空気球を挿入して反応系を空気雰囲気中に保ち、室温で24時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルの短いカラムを通して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル、次いで石油エーテル／酢酸エチル＝50／1) により分離精製を行って、黄色の液体である生成物 S4a (54.4 mg, 50%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 6.21 (d, J = 16.4 Hz, 1 H, =CH), 5.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH), 2.32 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH_2), 1.73 (s, 3 H, CH_3), 1.68–1.59 (m, 2 H, CH_2), 1.52–1.45 (m, 2 H, CH_2), 1.05 (s, 6 H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.3, 155.0, 137.0, 135.7, 135.5, 132.7, 128.7, 39.5, 34.2, 33.2, 28.9, 21.7, 19.0, 12.9; IR (neat): ν = 2956, 2928, 2864, 2769, 2723, 1661, 1606, 1594, 1445, 1384, 1361, 1333, 1259, 1204, 1146, 1125, 1106, 1045, 1029 cm^{-1} ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 218 (M^+ , 28.07), 119 (100).

【実施例 4】

【0077】

【化 16】



反応式 (4) ;

実施例 3 と同様に操作した。 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (7.7 mg, 0.0125 mmol)、NaOAc (8.2 mg, 0.1 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0 mg, 0.025 mmol)、S2 (207.4 mg, 0.75 mmol)、THF (

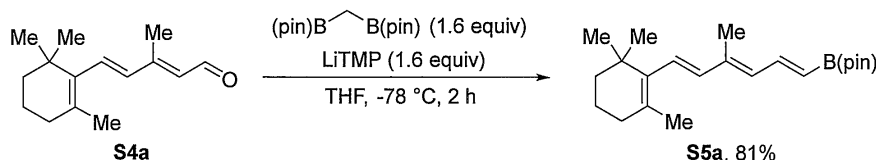
1.0 mL)、5b (36.0 mg, 0.5 mmol)、THF (1.5 mL)、H₂O (27 μ L, 27.0 mg, 1.5 mmol)、46時間反応させて、黄色の液体である生成物S4b (50.5 mg, 46%) (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル＝40／1)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 6.21 (d, J = 16.4 Hz, 1 H, =CH), 5.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH), 2.28 (s, 1 H, CD₂H), 2.05 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH₂), 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.68–1.59 (m, 2 H, CH₂), 1.52–1.45 (m, 2 H, CH₂), 1.05 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.3, 155.0, 137.0, 135.6, 135.5, 132.7, 128.7, 39.5, 34.2, 33.2, 28.9, 21.7, 19.0, 12.4 (quint, J = 20.3 Hz); IR (neat): ν = 2959, 2928, 2864, 2774, 2735, 1661, 1605, 1585, 1456, 1360, 1258, 1194, 1146, 1125, 1101, 1043, 1026 cm⁻¹; MS (70 eV, EI) m/z (%): 220 (M⁺, 26.80), 121 (100); HRMS calcd m/z for C₁₅H₂₀D₂O [M⁺]: 220.1791, found 220.1790.

【実施例5】

【0078】

【化17】



反応式 (5) ;

アルゴンガス雰囲気の下で、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (905.0 mg, 6.4 mmol) 及びTHF (6.4 mL) を乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で−78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (2.5 M in Hexane, 2.56 mL, 6.4 mmol) を滴下し、滴下完了後に−78℃でさらに1時間攪拌し、その後氷水浴中で0℃で30分間攪拌した (リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を生成した)。0℃で、ビス[(ピナコール)ボリル]メタン (1.7170 g, 6.4 mmol) のTHF (12.8 mL) 溶液を反応フラスコに加え、その後0℃でさらに30分間攪拌した。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で−78℃に冷却し、S4a (873.5 mg, 4 mmol) のTHF (4 mL) 溶液を加えた。反応溶液を−78℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えて反応をクエンチし、水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (4 x 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル、次いで石油エーテル／酢酸エチル＝50／1) により分離精製を行って、黄色の液体である生成物S5a (1.1036 g, 81%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (dd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 11.4 Hz, 1 H, =CH), 6.26 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 6.31–6.22 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.56 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, =CH),

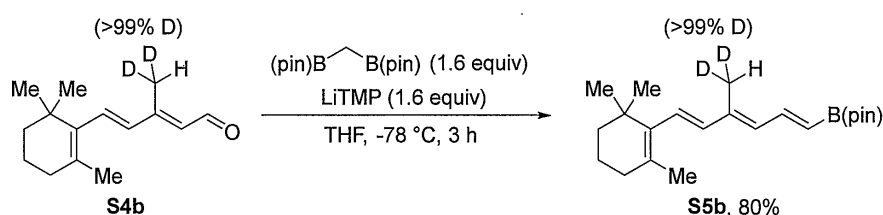
2.08–1.97 (m, 5 H, CH₂ and CH₃), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.67–1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.49–1.43 (m, 2 H, CH₂), 1.28 (s, 12 H, 4 x CH₃), 1.02 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.7, 139.6, 137.6, 137.3, 131.7, 129.8, 128.7, 83.1, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 24.7, 21.7, 19.2, 12.9; IR (neat): ν = 3431, 2976, 2928, 2865, 1718, 1669, 1616, 1601, 1576, 1472, 1456, 1379, 1362, 1338, 1271, 1142, 1105 cm⁻¹; MS (70 eV, EI) m/z (%): 342 (M⁺, 12.16), 129 (100).

10

【実施例6】

【0079】

【化18】



20

反応式 (6) ;

アルゴンガス雰囲気の下で、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.81 mL, d=0.837 g/mL, 678.0 mg, 4.8 mmol) 及び THF (4.8 mL) を乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で -78 °C に冷却し、n-ブチルリチウム (2.5 M in Hexane, 1.92 mL, 4.8 mmol) を滴下し、滴下完了後、-78 °C でさらに 1 時間攪拌し、その後氷水浴中で 0 °C で 30 分間攪拌した (リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン溶液を生成した)。0 °C で、ビス [(ピナコール) ボリル] メタン (1.2894 g, 4.8 mmol) の THF (9.6 mL) 溶液を反応フラスコに加え、その後 0 °C でさらに 30 分間攪拌した。反応フラスコをドライアイスアセトン浴中で -78 °C に冷却し、S4b (661.1 mg, 3.0 mmol) の THF (3 mL) 溶液を加えた。反応溶液を -78 °C で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) を加えて反応をクエンチし、水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (4 x 30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル = 40/1) により分離精製を行って、黄色の液体である生成物 S5b (823.8 mg, 80%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 1 H, =CH), 6.26 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 6.17–6.05 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.58 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, =CH), 2.01 (t, J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂), 1.96 (s, 1 H, CD₂H), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.65–1.57 (m, 2 H, CH₂), 1.48–1.43 (m, 2 H, CH₂), 1.28 (s, 12 H, 4 x CH₃), 1.02 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.7, 139.6, 137.6, 137.3, 131.7, 129.8, 128.7, 83.1, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 24.7, 21.7, 19.2, 12

40

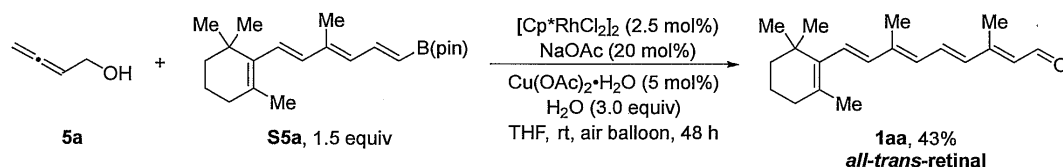
50

. 4 (quint, $J = 19.4$ Hz); IR (neat): $\nu = 2976, 2928, 2864, 1614, 1597, 1572, 1456, 1379, 1371, 1341, 1317, 1269, 1142, 1103$ cm^{-1} ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 344 (M^+ , 90.1), 101 (100); HRMS calcd m/z for $C_{22}H_{33}D_2^{11}BO_2$ [M^+]: 344.2850, found 344.2853.

【実施例 7】

【0080】

【化19】



反応式 (7) ;

[Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5a (THF 溶液, 0.5 M, 600 μ L, 0.3 mmol)、5a (14.1 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μ L, 11.0 mg, 0.6 mmol) を順次に乾燥反応フラスコに加えた。反応フラスコにゴム栓をし、空気球を挿入して反応系を空気雰囲気中に保ち、室温、暗所で 48 時間攪拌した。反応溶液を珪藻土の短いカラムを通して濾過し、酢酸エチル (30 mL) で洗浄し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲル分取板 (シリカゲル分取板は、5 体積%のトリエチルアミン含有石油エーテルでアルカリ化されたもの) を用いて分離精製を行って (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル) = 20/1)、生成物レチナール (1aa、24.6 mg、43%) を得た: オレンジ色の固体、融点 59.5~60.8 $^{\circ}$ C (石油エーテル再結晶) (文献報告 (Ball, S.; Goodwin, T. W.; Morton, R. A. Biochem. J. 1948, 42, 516) によると、61–62 $^{\circ}$ C)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 7.14 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 11.6 Hz, 1 H, =CH), 6.43–6.29 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.22–6.13 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH), 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3 H, CH₃), 2.08–2.00 (m, 5 H, CH₃ and CH₂), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.67–1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.51–1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.1, 154.8, 141.3, 137.6, 137.1, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 21.7, 19.2, 13.1, 13.0; IR (neat): ν = 2956, 2927, 2864, 2826, 2092, 1651, 1568, 1457, 1447, 1353, 1195, 1169, 1044 cm^{-1} ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 284 (M^+ , 82.64), 128 (100)。

【実施例 8】

【0081】

10

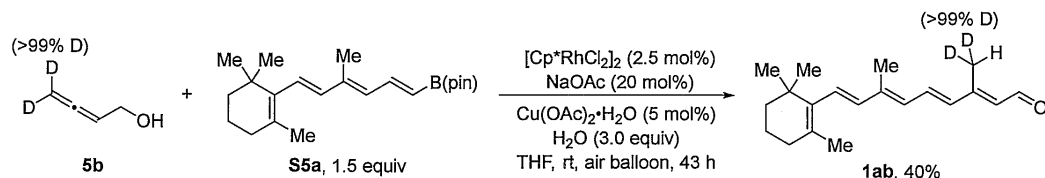
20

30

40

50

【化 20】



反応式 (8) ;

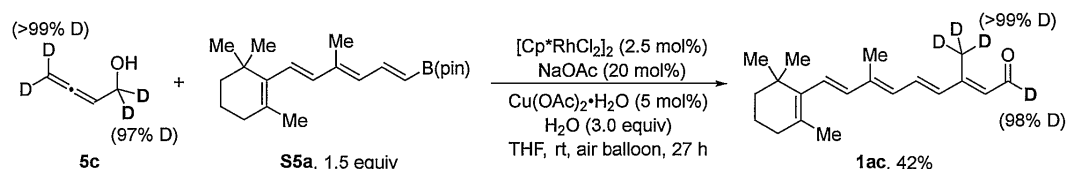
実施例 7 と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.2 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5a (THF 溶液, 0.5 M, 600 μL, 0.3 mmol)、5b (14.4 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μL, 11.0 mg, 0.6 mmol) を、43 時間反応させて、オレンジ色の液体である生成物 1ab (22.9 mg, 40%) を得た (シリカゲル分取板は、5 体積% のトリエチルアミン 5 含有石油エーテルでアルカリ化されたもの) (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 20/1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 7.14 (dd, J₁ = 14.8 Hz, J₂ = 11.6 Hz, 1 H, =CH), 6.43–6.29 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.22–6.11 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH), 2.29 (s, 1 H, CD₂H), 2.09–1.99 (m, 5 H, CH₃ and CH₂), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.66–1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.51–1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH₃) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.1, 154.8, 141.3, 137.6, 137.1, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 21.7, 19.2, 13.0, 12.4 (quint, J = 19.4 Hz) ; IR (neat): ν = 2956, 2925, 2861, 1655, 1569, 1447, 1375, 1353, 1265, 1194, 1161, 1107 cm⁻¹ ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 286 (M⁺, 100) ; HRMS calcd m/z for C₂₀H₂₆D₂O [M⁺] : 286.2260, found 286.2259.

【実施例 9】

【0082】

【化 21】



反応式 (9) ;

実施例 7 と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5a (THF 溶液, 0.5 M, 600 μL, 0.3 mmol)、5c (14.8 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μL, 11.0 mg, 0.6 mmol) を、27 時間反応させて、オレンジ色の液体である生

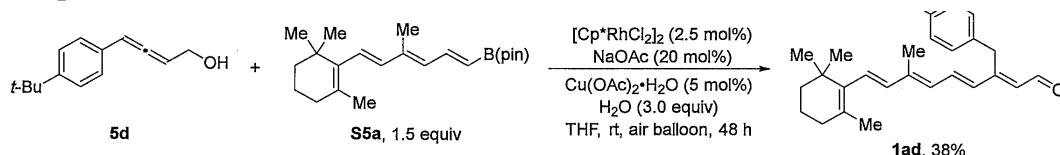
成物 1 a c (24.0 mg, 42%) を得た (シリカゲル分取板は、5 体積%のトリエチルアミン含有石油エーテルでアルカリ化されたもの) (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 40/1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.14 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 11.6 Hz, 1 H, =CH), 6.42–6.30 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.22–6.13 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (s, 1 H, =CH), 2.08–2.00 (m, 5 H, CH_3 and CH_2), 1.72 (s, 3 H, CH_3), 1.66–1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.51–1.44 (m, 2 H, CH_2), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 190.8 (t, J = 26.1 Hz), 154.8, 141.3, 137.6, 137.0, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 21.7, 19.2, 13.0, 12.4 (hept, J = 19.3 Hz); IR (neat): ν = 2956, 2927, 2864, 2826, 2092, 1651, 1568, 1457, 1447, 1353, 1195, 1169, 1044 cm^{-1} ; MS (70 eV, EI) m/z (%): 288 (M^+ , 100); HRMS calcd m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$ [M^+]: 288.2386, found 288.2387.

【実施例 10】

【0083】

【化 22】



反応式 (10) ;

実施例 7 と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5a (THF 溶液, 0.5 M, 600 μL , 0.3 mmol)、5d (40.4 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μL , 11.0 mg, 0.6 mmol) を、48 時間反応させて、オレンジ色の液体である生成物 1ad (31.7 mg, 38%) を得た (シリカゲル分取板は、5 体積%のトリエチルアミン含有石油エーテルでアルカリ化されたもの) (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 20/1)。

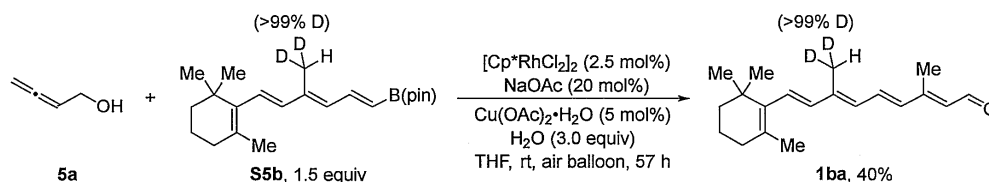
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 7.35–7.30 (m, 2 H, Ar-H), 7.21–7.12 (m, 3 H, =CH and Ar-H), 6.37–6.27 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.17–6.08 (m, 3 H, 3 x =CH), 4.13 (s, 2 H, CH_2), 2.02 (t, J = 6.0 Hz, 2 H, CH_2), 1.90 (s, 3 H, CH_3), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.66–1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.49–1.42 (m, 2 H, CH_2), 1.30 (s, 9 H, 3 x CH_3), 1.01 (s, 6 H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.4, 156.7, 149.6, 141.5, 137.6, 137.0, 135.3, 133.9, 133.2, 130.5, 129.9, 129.5, 129.2, 127.5, 125.8, 39.5, 34.4, 34.3, 33.1, 32.7, 31.3, 28.9, 21.7, 1

9.1, 12.9; IR (neat): $\nu = 2957, 2924, 2864, 2737, 1657, 1572, 1458, 1362, 1346, 1267, 1159, 1099 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV, EI) m/z (%): 416 (M^+ , 58.4), 147 (100); HRMS calcd m/z for $C_{30}H_{40}O$ [M^+]: 416.3074, found 416.3075.

【実施例11】

【0084】

【化23】



反応式 (11) ;

実施例7と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.1mg, 0.005mmol)、NaOAc (3.3mg, 0.04mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0mg, 0.01mmol)、S5b (THF溶液, 0.5M, 600μL, 0.3mmol)、5a (14.0mg, 0.2mmol)、THF (1mL)、H₂O (11μL, 11.0mg, 0.6mmol)を、57時間反応させて、オレンジ色の液体である生成物1ba (23.1mg, 40%)を得た(シリカゲル分取板は、5体積%のトリエチルアミン含有石油エーテルでアルカリ化されたもの)(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=20/1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.11$ (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H, CHO), 7.14 (dd, $J_1 = 14.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H, =CH), $6.44-6.29$ (m, 2 H, 2 x =CH), $6.22-6.10$ (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H, =CH), 2.33 (s, 3 H, CH₃), $2.07-1.97$ (m, 3 H, CD₂H and CH₂), 1.72 (s, 3 H, CH₃), $1.66-1.58$ (m, 2 H, CH₂), $1.50-1.43$ (m, 2 H, CH₂), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 191.1, 154.8, 141.3, 137.6, 137.1, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.3, 33.1, 28.9, 21.7, 19.2, 13.1, 12.5$ (quint, $J = 19.2 \text{ Hz}$); IR (neat): $\nu = 2959, 2924, 2862, 2762, 1655, 1574, 1447, 1385, 1159, 1132, 1109, 1043 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV, EI) m/z (%): 286 (M^+ , 100); HRMS calcd m/z for $C_{20}H_{26}D_2O$ [M^+]: 286.2260, found 286.2263.

【実施例12】

【0085】

10

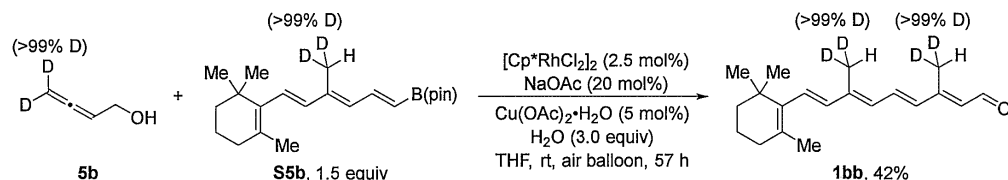
20

30

40

50

【化 2 4】



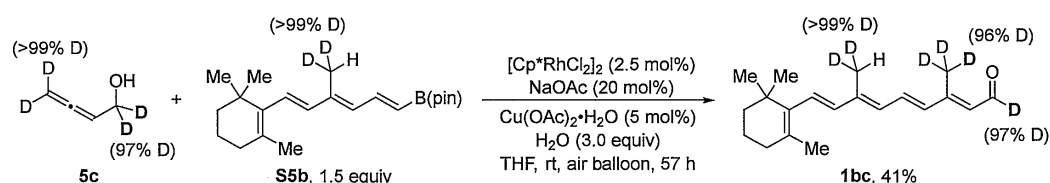
実施例 7 と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5b (THF 溶液, 0.5 M, 600 μL, 0.3 mmol)、5b (14.5 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μL, 11.0 mg, 0.6 mmol) を、57 時間反応させて、オレンジ色の液体である生成物 1bb (24.2 mg, 42%) を得た (シリカゲル分取板は、5 体積% のトリエチルアミン含有石油エーテルでアルカリ化されたもの) (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 20/1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 7.13 (dd, J₁ = 14.8 Hz, J₂ = 11.6 Hz, 1 H, =CH), 6.45–6.30 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.22–6.12 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH), 2.29 (s, 1 H, CD₂H), 2.03 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH₂), 1.99 (s, 1 H, CD₂H), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.67–1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.51–1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.1, 154.8, 141.2, 137.6, 137.0, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 21.7, 19.1, 12.6 (quint, J = 19.6 Hz), 12.5 (quint, J = 19.4 Hz); IR (neat): ν = 2955, 2926, 2862, 1655, 1570, 1456, 1356, 1269, 1186, 1159, 1105 cm⁻¹; MS (70 eV, EI) m/z (%): 288 (M⁺, 50.0), 93 (100); HRMS calcd m/z for C₂₀H₂₄D₄O [M⁺]: 288.2386, found 288.2388.

【実施例 13】

【0086】

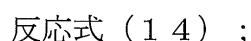
【化 2 5】



実施例 7 と同様に操作した。[Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol)、NaOAc (3.3 mg, 0.04 mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 0.01 mmol)、S5b (THF 溶液, 0.5 M, 600 μL, 0.3 mmol)、5c (14.8 mg, 0.2 mmol)、THF (1 mL)、H₂O (11 μL

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (dd, J₁ = 14.8 Hz, J₂ = 11.6 Hz, 1 H, =CH), 6.45–6.29 (m, 2 H, 2 x =CH), 6.25–6.11 (m, 2 H, 2 x =CH), 5.97 (s, 1 H, =CH), 2.08–1.96 (m, 3 H, CD₂H and CH₂), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.68–1.59 (m, 2 H, CH₂), 1.51–1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.04 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 190.8 (t, J = 26.1 Hz), 154.8, 141.2, 137.6, 137.0, 134.5, 132.5, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 39.6, 34.2, 33.1, 28.9, 21.7, 19.1, 12.5 (quint, J = 19.2 Hz), 12.3 (hept, J = 19.3 Hz); IR (neat): ν = 2959, 2926, 2862, 2824, 2093, 1647, 1566, 1551, 1456, 1358, 1186, 1165, 1043 cm⁻¹; MS (70 eV, EI) m/z (%): 290 (M⁺, 100); HRMS calcd m/z for C₂₀H₂₂D₆O [M⁺]: 290.2511, found 290.2511.

【化 2 6】



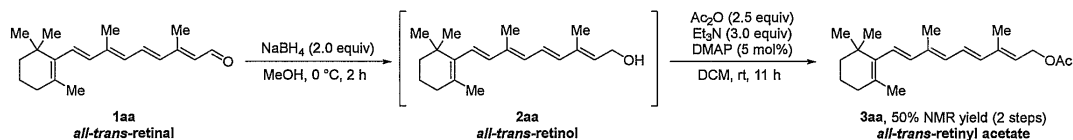
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (dd, J₁ = 15.0 Hz, J₂ = 11.4 Hz, 1 H, =CH), 6.29 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, =CH), 6.21–6.07 (m, 3 H, 3 x =CH), 5.69 (t, J = 6.8 Hz, 1 H, =CH), 4.31 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂), 2.01 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH₂), 1.96 (s, 3 H, CH₃), 1.86 (s, 3 H, CH₃), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 1.65–1.57 (m, 2 H, CH₂), 1.49–1.43 (m, 2 H, CH₂), 1.02 (s, 6 H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.8, 137.6, 136.9, 136.3, 136.2, 130.05, 129.95, 129.3, 126.7, 125.2,

59.5, 39.6, 34.2, 33.0, 28.9, 21.7, 19.2, 12.7, 12.6; IR (neat): $\nu = 3384, 3039, 2926, 2863, 1662, 1629, 1572, 1444, 1376, 1359, 1266, 1203, 1079, 1006 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV, EI) m/z (%): 286 (M^+ , 97.12), 91 (100).

【実施例15】

【0088】

【化27】



反応式 (15) ;

レチナール (1aa、142.2 mg、0.5 mmol) 及びメタノール (2.5 mL) を乾燥反応管に加え、反応管を氷水浴中に置き、攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (38.0 mg、1.0 mmol) を加えた。混合溶液を氷水浴下、暗所で、0°Cで2時間攪拌した。水 (10 mL) を加えて反応をクエンチし、混合溶液を酢酸エチル (4 × 10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去して、ビタミンA (2aa) の粗生成物を得た。

20

【0089】

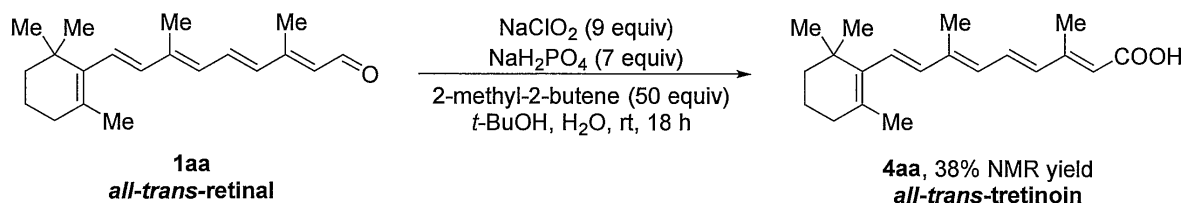
ビタミンA (2aa) の粗生成物をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、室温で攪拌しながらトリエチルアミン (151.6 mg、1.5 mmol)、ジクロロメタン (1 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、3.1 mg、0.025 mmol)、無水酢酸 (127.6 mg、1.25 mmol)、ジクロロメタン (1 mL) を順次に加えた。混合溶液を室温、暗所で11時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応をクエンチし、次いでジクロロメタン (10 mL) を加え、洗浄し、層を分離した。さらに有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) で1回洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去して、ビタミンA酢酸エステル (3aa) の粗生成物を得た。NMR収率は50% (2段階) であった。

30

【実施例16】

【0090】

【化28】



反応式 (16) ;

レチナール (1aa、57.0 mg、0.2 mmol) 及びタートブタノール (4 mL)、2-メチル-2-ブテン (1.2 mL、密度0.662 g/mL、794.4 mg、純度90%、1.0 mmol) を順次に乾燥反応管に加えた。NaClO₂ (163.2 mg、1.8 mmol) 及びNaH₂PO₄ (167.9 mg、1.4 mmol) を水 (2 mL) に溶解させ、この水溶液を反応混合物に滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで低沸点成分をロータリーエバポレーターで除去し、水 (10 mL) を加え

50

、1 M塩酸水溶液でpH 3に調整し、エーテル（4 × 10 mL）で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去してビタミンA酸（4 a a）の粗生成物を得た。NMR収率は38%であった。

【0091】

本発明の保護内容は上記実施例に限定されるものではない。本発明の概念の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者によって考えられる変更及び利点はすべて本発明に含まれ、添付の特許請求の範囲が保護範囲である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K	31/215 (2006.01)	A 6 1 K	31/215	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
C 0 7 B	61/00 (2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

中華人民共和国上海市楊浦区邯鄲路220号, 200433

(72)発明者 錢 輝
中華人民共和国上海市楊浦区邯鄲路220号, 200433

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特開平01-093570 (JP, A)
特開昭52-036645 (JP, A)
Teruaki MUKAIYAMA and Akihiko ISHIDA, A NEW SYNTHESIS OF VITAMIN A, CHEMIST
RY LETTERS, 日本, the Chemical Society of Japan, 1975年11月, 4(11), 1201-1202
Tracey Pirali, Marta Serafini, Sarah Cargnin and Armando A. Genazzani, Applications of De
uterium in Medicinal Chemistry, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, American Chemic
al Society, 2019年01月14日, 62(11), 5276-5297
Mozhgan Navidi, Shreya Yadav, Andrey V. Struts, Michael F. Brown, Nasri Nesnas, Synthesi
s of 9-CD3-9-cis-retinal cofactor of isorhodopsin, Tetrahedron Letters, NL, Elsevier Ltd.
, 2018年11月10日, 59(51), 4521-4524
John J. Molloy, Michael Schafe, Max Wienhold, Tobias Morack, Constantin G. Daniliuc, Ryan
Gilmour, Boron-enabled geometric isomerization of alkenes via selective energy-transfer c
atalysis, Science, 米国, AAAS, 2020年07月17日, 369(6501), 302-306

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 C
C 0 7 F
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)