(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3541418号
(P3541418)
(45)発行日　平成16年7月14日(2004.7.14)　(24)登録日　平成16年4月9日(2004.4.9)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
C07C 49/747	C07C	49/747	A
C07B 57/00	C07B	57/00	340
C07C 45/67	C07C	45/67	
C07C 45/68	C07C	45/68	
C07C 49/753	C07C	49/753	A

請求項の数 4　(全 46 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平6-51217
(22)出願日　平成6年2月24日(1994.2.24)
(65)公開番号　特開平7-238045
(43)公開日　平成7年9月12日(1995.9.12)
審査請求日　平成12年11月21日(2000.11.21)

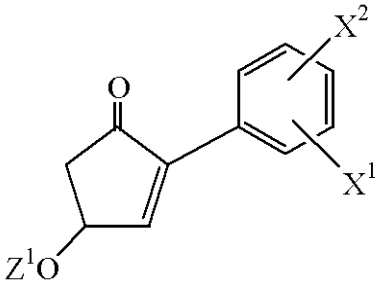
(73)特許権者　000003986
日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町３丁目７番地１
(73)特許権者　000172282
佐藤　史衛
神奈川県藤沢市鵠沼東２－１－９０１
(74)代理人　100079304
弁理士　小島　隆司
(72)発明者　佐藤　史衛
神奈川県藤沢市鵠沼東３の１の２１９

審査官　井上　千弥子

(56)参考文献　特開平7－238068（ＪＰ，Ａ）
特開平7－238046（ＪＰ，Ａ）
最終頁に続く

(54)【発明の名称】フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類及びその製造方法並びにフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式［Ｉ］で表わされるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類。
【化１】

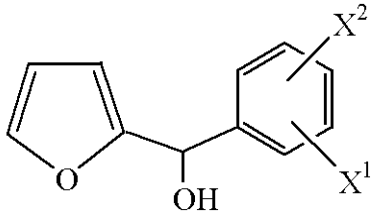


［Ｉ］

［式中、Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示し、X^1は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基またはアミノ基を示し、X^2はハロゲン原子、
$-Y^1_h(CR^1R^2)_mA_n(CH_2)_pY^2_q(CR^3R^4)_rQ_s$
（式中、Y^1及びY^2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、R^1、R^2、R^3及びR^4は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、

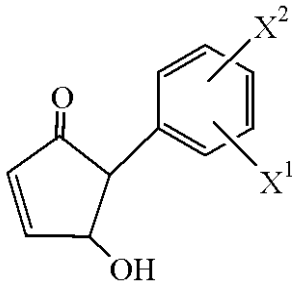
－ＣＯＯＲ^{5}
（式中、Ｒ^{5}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、
－ＯＣＯＲ^{6}
（式中、Ｒ^{6}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、
－ＣＯＮＲ^{7}Ｒ^{8}
（式中、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を示し、ｈ、ｎ、ｑ、ｓは０または１を示し、ｍ、ｐ、ｒは０～５の整数を示す。）
を示す。］

【請求項２】
式［ＩＩＩ］
【化２】



［ III ］

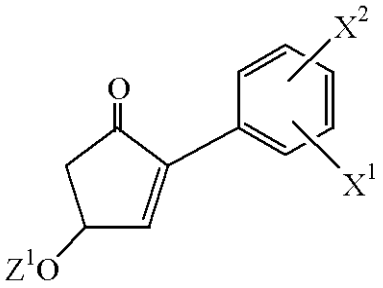
［式中、Ｘ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基またはアミノ基を示す。Ｘ^{2}はハロゲン原子、
－Ｙ$^{1}_{h}$（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{m}$Ａ$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｙ$^{2}_{q}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{r}$Ｑ$_{s}$
（式中、Ｙ^{1}及びＹ^{2}はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、
－ＣＯＯＲ^{5}
（式中、Ｒ^{5}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、
－ＯＣＯＲ^{6}
（式中、Ｒ^{6}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、
－ＣＯＮＲ^{7}Ｒ^{8}
（式中、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を示し、ｈ、ｎ、ｑ、ｓは０または１を示し、ｍ、ｐ、ｒは０～５の整数を示す。）
を示す。］
で表されるフラン誘導体を酸触媒存在下転位反応させ、式［ＩＶ］
【化３】



［ IV ］

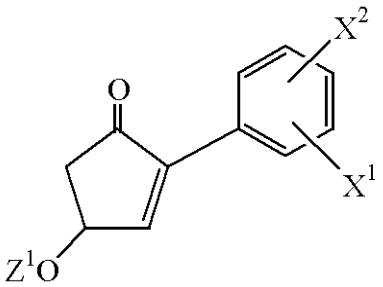
［式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}は前記に同じ。］の化合物とし、続いて酸性条件または塩基性条件下で

異性化反応させ、必要に応じて水酸基を保護することを特徴とする、式［Ｉ］
【化４】



［Ｉ］

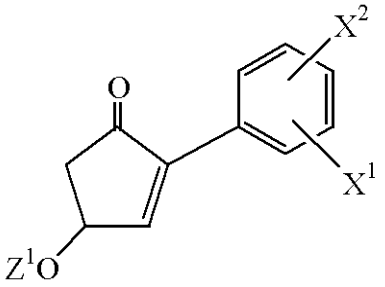
［式中、X^1、X^2は前記に同じ。Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示す。］
で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類の製造方法。
【請求項３】
式［Ｉ］
【化５】



［Ｉ］

［式中、Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示し、X^1はハロゲン原子、水酸基、保護された水酸基、チオール基、保護されたチオール基、アミノ基、保護されたアミノ基、または炭素数１～６のアルキル基で置換されたアミノ基を示す。X^2はハロゲン原子、
$-Y^1{}_h(CR^1R^2)_mA_n(CH_2)_pY^2{}_q(CR^3R^4)_rQ_s$
（式中、Y^1及びY^2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、R^1、R^2、R^3及びR^4は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、
$-COOR^5$
（式中、R^5は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、
$-OCOR^6$
（式中、R^6は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、
$-CONR^7R^8$
（式中、R^7及びR^8は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を示し、ｈ、ｎ、ｑ、ｓは０または１を示し、ｍ、ｐ、ｒは０～５の整数を示す。）
を示す。］
で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類の両光学対掌体の混合物を酵素で処理することを特徴とする光学活性な式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類を得る光学分割法。
【請求項４】
式［Ｉ］

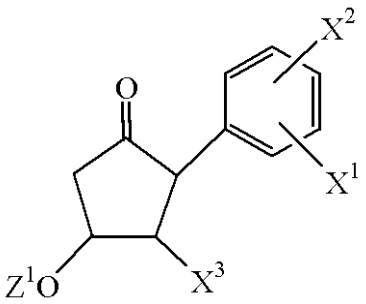
【化６】



［ＩＩ］

［式中、Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示し、X^1は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基またはアミノ基を示す。X^2はハロゲン原子、
$-Y^1{}_h(CR^1R^2)_mA_n(CH_2)_pY^2{}_q(CR^3R^4)_rQ_s$
（式中、Y^1及びY^2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、R^1、R^2、R^3及びR^4は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、
$-COOR^5$
（式中、R^5は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、
$-OCOR^6$
（式中、R^6は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、
$-CONR^7R^8$
（式中、R^7及びR^8は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を示し、ｈ、ｎ、ｑ、ｓは０または１を示し、ｍ、ｐ、ｒは０～５の整数を示す。）
を示す。］
で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類と、式［Ｖ］
$M-X^3$　　［Ｖ］
［式中、X^3は
$-T-(CH_2)_j-C(R^9)_{(2-k)}(OZ^2)_k-R^{10}$
（式中、ＴはCH_2CH_2、ＣＨ＝ＣＨ、またはＣ≡Ｃより選ばれる基を示し、ｊ及びｋはそれぞれ独立に０、１または２の整数を示し、R^9は（２－ｋ）個の水素原子、炭素数１～４のアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、R^{10}は炭素数１～１０のアルキル基、炭素数２～１０のアルケニル基、炭素数２～１０のアルキニル基、フェニル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～６のアルキル基または炭素数１～６のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）または－Ｂ－Ｄ（Ｂは炭素数１～４のアルキレン基を、Ｄはフェニル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、フェニル基またはフェノキシ基で任意に置換されていてもよい。）または炭素数５～７のシクロアルキル基を示す。）で表される基を示し、Z^2は水素原子または水酸基の保護基を示し、ただしＴがＣ≡Ｃなる基の場合水酸基の保護基を示す。ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、Ｍｇ、Ｃａ、Ｔｉ、Ｚｒ、Ｎｉ、Ｃｕ、Ｚｎ、Ａｌ、Ｓｎより選ばれる金属または該金属を含む基を示す。）
を示す。］
で表される求核試薬とを反応させることを特徴とする、
式［ＩＩ］

【化７】



［ II ］

［式中、Z^1、X^1、X^2、X^3は前記に同じ。］で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】

本発明は、種々の医薬品として有用なフェニル置換プロスタグランジン（以下フェニル置換ＰＧと略称する）Ｅ類を得るための有用な新規な中間体、その製造方法及びかかるフェニル置換ＰＧＥ類を有利に製造し得る方法に関する。

【０００２】

【従来の技術】

プロスタグランジン（以下ＰＧと略称する）類は微量で種々の重要な生理作用を示すことから、医薬への応用を意図した検討が活発に行なわれている。

【０００３】

中でもプロスタグランジンＥ（以下ＰＧＥと略称する）類は、天然ＰＧ類のみならず多くの類縁体が合成されてその生物活性が検討され、いくつかの化合物が医薬品として実用化されている。

【０００４】

【発明が解決しようとする課題】

ＰＧＥ類の類縁体展開として、５員環部に結合するα鎖及びω鎖の展開が種々行なわれてきた。

【０００５】

中でもα鎖は、その型により薬効プロファイル・代謝安定性が大きく変化するため特に重要である。

【０００６】

しかしながら従来、ＰＧＥ類のα鎖としてフェニル基が５員環に直接結合したフェニル置換ＰＧＥ類は知られておらず、従ってこれらの有効な製造法はなかった。

【０００７】

【課題を解決するための手段及び作用】

本発明者らは鋭意検討を行なった結果、以下に示すような新規な中間体及びそれらを用いたフェニル置換ＰＧＥ類の有効な製造法を見いだし、本発明を完成するに至った。

【０００８】

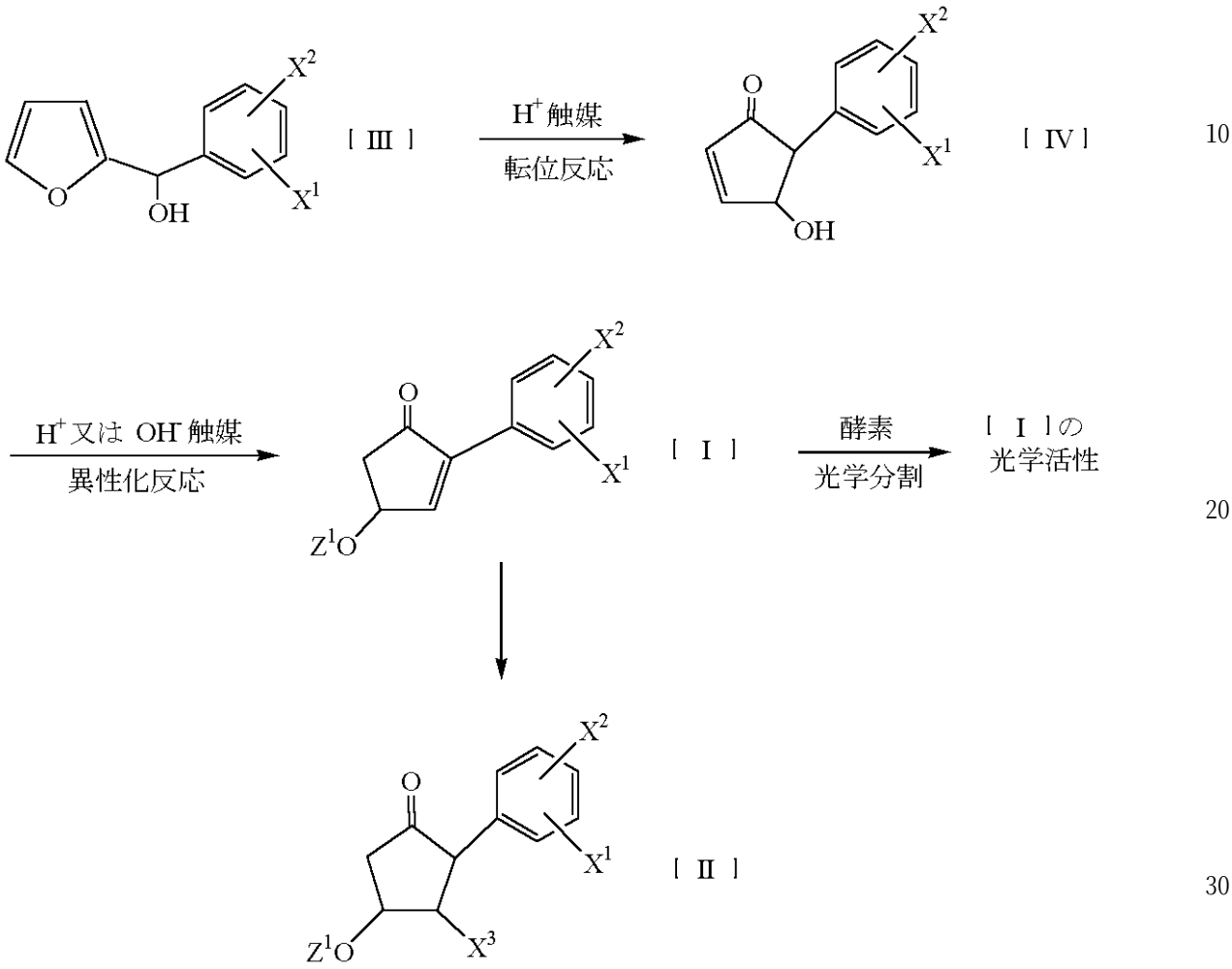
すなわち、本発明者らは、下記反応式に示すように、式［ＩＩＩ］のフラン誘導体を酸触媒存在下転位反応させて式［ＩＶ］の化合物とし、これを酸性条件または塩基性条件下で異性化反応させ、必要に応じてその水酸基を保護することにより、式［Ｉ］の新規なフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類を得ることができ、更にこの式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類に式［Ｖ］で示される求核試薬を反応させることにより、式［ＩＩ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類が得られることを見い出した。このフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］はそのまま、あるいは必要に応じて、加水分解、保護基の除去、官能基の変換等を行なうことによりフェニル置換ＰＧＥ類へ導くことができる。

【０００９】

また、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］の両対掌体の混合物を酵素分割することにより、光学活性な［Ｉ］を得ることができ、これを用いることにより、対応する光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］、さらには光学活性なフェニル置換ＰＧＥ類を効率的に製造することができる。

【００１０】

【化８】



［式中、Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示し、X^1は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基またはアミノ基を示し、X^2はハロゲン原子、

$-Y^1{}_h(CR^1R^2)_mA_n(CH_2)_pY^2{}_q(CR^3R^4)_rQ_s$

（式中、Y^1及びY^2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、R^1、R^2、R^3及びR^4は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、

$-COOR^5$

（式中、R^5は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、

$-OCOR^6$

（式中、R^6は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、

$-CONR^7R^8$

（式中、R^7及びR^8は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を示し、ｈ、ｎ、ｑ、ｓは０または１を示し、ｍ、ｐ、ｒは０～５の整数を示す。）を示し、

X^3は
$-T-(CH_2)_j-C(R^9)_{(2-k)}(OZ^2)_k-R^{10}$
（式中、TはCH$_2$CH$_2$、CH＝CH、またはC≡Cより選ばれる基を示し、j及びkはそれぞれ独立に0、1または2の整数を示し、R^9は（2－k）個の水素原子、炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、R^{10}は炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数1～10のアルキニル基、フェニル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）または－B－D（Bは炭素数1～4のアルキレン基を、Dはフェニル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、フェニル基またはフェノキシ基で任意に置換されていてもよい。）または炭素数5～7のシクロアルキル基を示す。）で表される基を示し、Z^2は水素原子または水酸基の保護基を示し、ただしTがC≡Cなる基の場合水酸基の保護基を示す。MはLi、Na、K、Mg、Ca、Ti、Zr、Ni、Cu、Zn、Al、Snより選ばれる金属または該金属を含む基を示す。）
を示す。］

【0011】

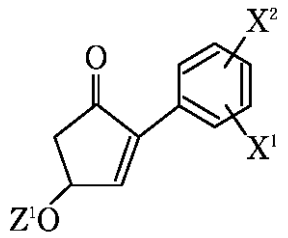
従って、本発明は、新規な中間体であるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［I］とその製造法及び光学分割法、並びにフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［I］を用いるフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［II］の新規な製造法を提供するものである。

【0012】

以下、本発明につき更に詳しく説明する。　本発明の第1発明は、下記式［I］で表される新規なフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類に係わる。

【0013】

【化9】



［I］

【0014】

ここで、Z^1は水素原子または水酸基の保護基を示す。本発明において、水酸基の保護基とはPGの分野で通常用いられるものでよく、例えば置換シリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t－ブチルジメチルシリル基、t－ブチルジフェニルシリル基、フェニルジメチルシリル基など）、テトラヒドロピラニル（THP）基、テトラヒドロフラニル基、アルコキシアルキル基（メトキシメチル基、エトキシエチル基など）、ベンジルオキシメチル基、ベンジル基、トリチル基、アシル基（ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基など）を挙げることができる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

【0015】

X^1はフェニル基上の置換基を表し、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基またはアミノ基を示す。炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロ

ピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基などが挙げられる。炭素数１～６のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｉ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｉ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、またはシクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。炭素数１～６のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、ｉ－プロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、ｉ－ブチルチオ基、ｔ－ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロペンチルチオ基、またはシクロヘキシルチオ基などが挙げられる。

【００１６】

X^2は、α鎖としての官能基を有するフェニル基上の側鎖、またはα鎖の導入・変換が可能なフェニル基上の置換基を表し、ハロゲン原子、

$-Y^1_h(CR^1R^2)_mA_n(CH_2)_pY^2_q(CR^3R^4)_rQ_s$

（式中、Y^1及びY^2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示し、Ａはビニレン基、エチニレン基、またはアレンの両端の炭素原子から１個ずつ水素原子を除いてできる２価の基を示し、R^1、R^2、R^3及びR^4は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｑは水素原子、

$-COOR^5$

（式中、R^5は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、または炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、シアノ基、水酸基、

$-OCOR^6$

（式中、R^6は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基を示す。）で表される基、

$-CONR^7R^8$

（式中、R^7及びR^8は水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基またはフェニル基を表す。なお、ｈ，ｎ，ｑ，ｓは０または１を示し、ｍ，ｐ，ｒは０～５の整数を示す。）を示す。

【００１７】

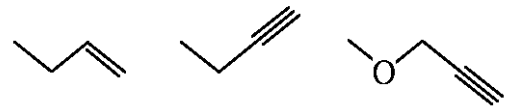
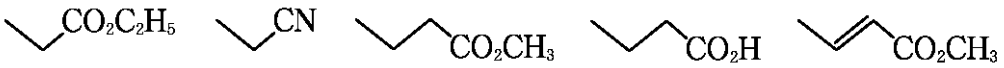
炭素数１～４のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｔ－ブチル基またはシクロプロピル基を挙げることができる。炭素数１～４のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｉ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｉ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基またはシクロプロポキシ基を挙げることができる。炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には前記と同じものを挙げることができる。炭素数２～６のアルケニル基としては、具体的にはビニル基、アリル基、２－ブテニル基、３－メチル－２－ブテニル基または３－メチル－２－ペンテニル基などを挙げることができる。

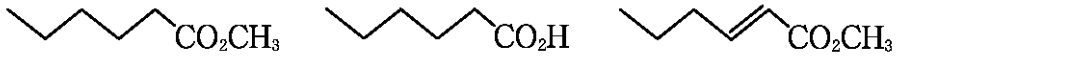
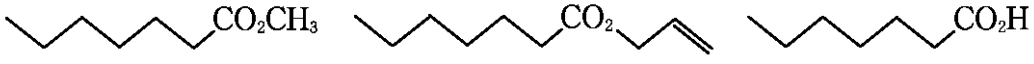
【００１８】

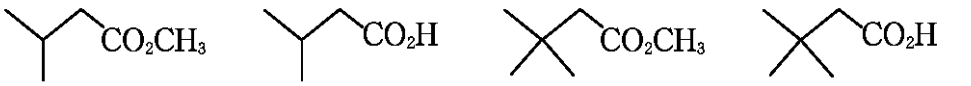
上記X^2の具体的な例としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、メトキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基、チオール基、メチルチオ基、ベンジルチオ基、更に下記式で示されるものなどが挙げられる。

【００１９】

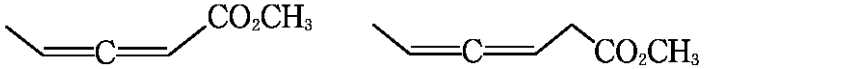
【化１０】

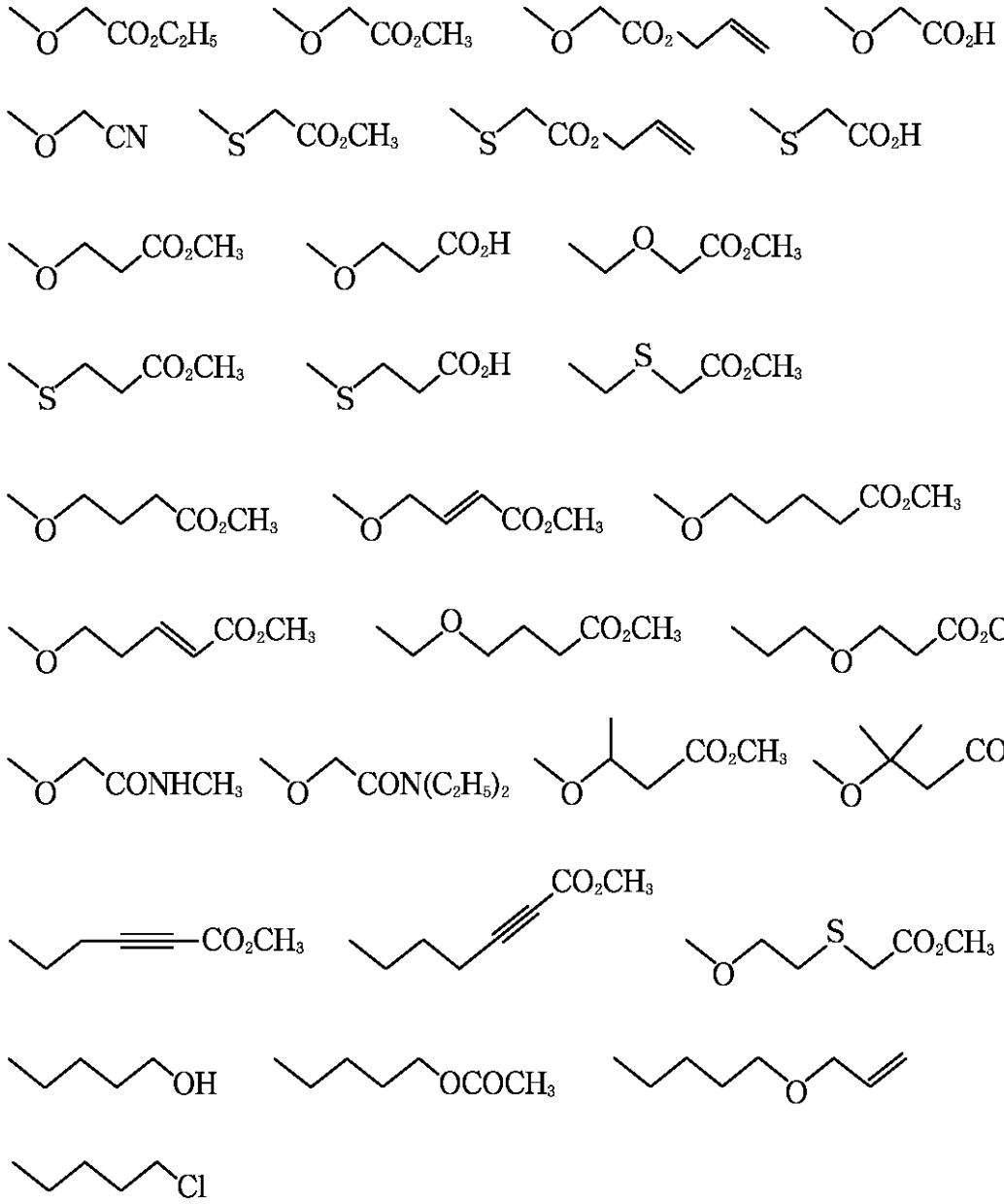





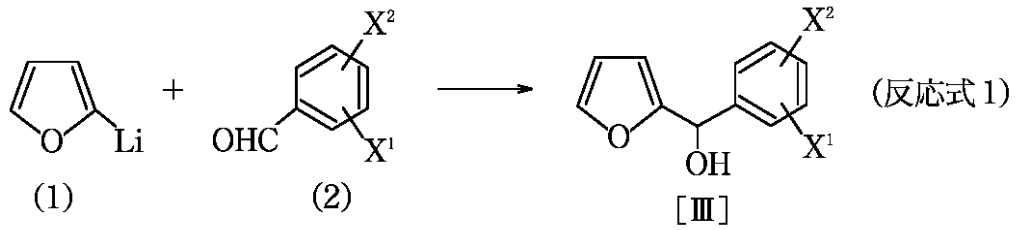




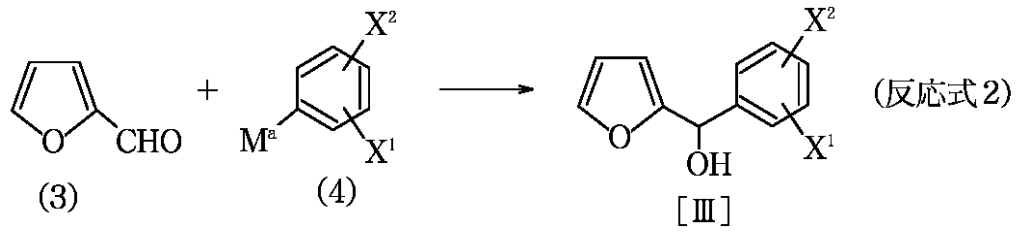

【００２０】
【化１１】



【００２１】
本発明の第２発明は、上記式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類の製造法に係わる。これは、下記式［ＩＩＩ］のフラン誘導体を酸触媒の存在下転位反応させて式［ＩＶ］の化合物とし、これを酸性条件または塩基性条件下で異性化反応させ、必要に応じて水酸基を保護するものである。
【００２２】
ここで、原料であるフラン誘導体［ＩＩＩ］は、フランの２－リチオ体（１）と、置換フェニルアルデヒド（２）を反応させる方法（反応式１）、またはフルフラール（３）に置換フェニルの求核試薬（４）を反応させる方法（反応式２）等で合成することができる。
【００２３】
【化１２】



(反応式1)



(反応式2)

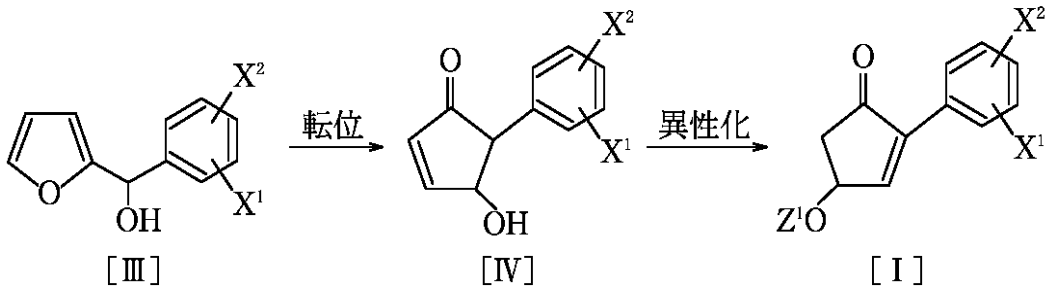
(Ma : Li, BrMg, IZnなど)

【００２４】

フラン誘導体［ＩＩＩ］は、酸触媒存在下加熱すると転位反応が起こり、式［ＩＶ］の化合物となり、続いて酸性条件または塩基性条件下で異性化させ必要に応じて水酸基を保護することにより、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］が製造できる（反応式３）。

【００２５】

【化１３】



(反応式3)

【００２６】

転位反応は、そのままあるいは適当な溶媒中で行なうことができる。溶媒としては、水、あるいは、エーテル系（ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、ハロゲン系（ジクロロメタン、ジクロロエタンなど）、ケトン系（アセトン、メチルイソブチルケトンなど）、エステル系（酢酸エチルなど）、脂肪族炭化水素系（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど）または芳香族炭化水素系（ベンゼン、トルエン、ジクロロベンゼンなど）の有機溶媒を単独または混合して用いることができる。好ましくは水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。

【００２７】

酸触媒としては、無機酸（塩酸、硫酸など）あるいは有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など）をフラン誘導体［ＩＩＩ］に対して０．００１～１００当量、好ましくは０．０１～１当量用いる。反応温度は、０℃～溶媒の

還流温度、好ましくは５０～１００℃である。

【００２８】

反応時間は、基質や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間、特に３～１５時間である。反応溶液を中和後、適当な有機溶媒で抽出すれば化合物［ＩＶ］が得られる。化合物［ＩＶ］は精製してあるいは粗製物のまま次の反応に用いることができる。

【００２９】

異性化反応は、そのままあるいは適当な溶媒中で行なうことができる。溶媒としては、水、あるいは、エーテル系（ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、ハロゲン系（ジクロロメタン、ジクロロエタンなど）、ケトン系（アセトン、メチルイソブチルケトンなど）、エステル系（酢酸エチルなど）、脂肪族炭化水素系（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど）または芳香族炭化水素系（ベンゼン、トルエン、ジクロロベンゼンなど）の有機溶媒を単独または混合して用いることができる。酸性または塩基性条件下どちらでも反応は進行するが、好ましくは塩基性条件下で反応することが望ましい。酸触媒としては、無機酸（塩酸、硫酸など）あるいは有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など）を化合物［ＩＶ］に対して０．０１～１００当量、好ましくは０．０１～１当量用いる。塩基性触媒としては、有機アミン（トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセンなど）、金属酸化物（アルミナ、シリカゲルなど）、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウムなど）を単独または混合して用いることができる。使用量は、塩基によって異なり、化合物［ＩＶ］に対して０．００１～１００当量であり、これは同時に溶媒として用いることもでき、好ましくは化合物［ＩＶ］に対して０．０１～５０当量用いる。反応温度は－４０～１００℃、好ましくは－２０～５０℃である。反応時間は、基質、溶媒や反応温度により異なるが、通常５分～２０時間、特に３０分～５時間である。なお、本反応において、クロラール（Cl_3CCHO）などの電子吸引性基を持つアルデヒドを化合物［ＩＶ］に対して０．１～３当量程度共存させておくと、反応がスムーズに進行し、生成物の純度も高くなる。

【００３０】

反応溶液を中和後、適当な有機溶媒で抽出、再結晶あるいはカラムクロマトグラフィー等で精製すればフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］（Z^1が水素原子）が得られる。水酸基の保護は通常の方法で行なうことができ、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］（Z^1が水酸基の保護基）に容易に誘導できる。

【００３１】

上記の方法によれば、式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類を容易かつ確実に、しかも高収率で合成できる。

【００３２】

本発明の第３発明は、上記式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類の両対掌体の混合物を酵素で処理することからなる光学分割法に係わる。

【００３３】

すなわち、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］のエステル体［Z^1がアシル基（ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基など）の場合］を酵素により不斉水解するか、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］の水酸基体（Z^1が水素原子の場合）を酵素により不斉エステル化することで、両対掌体を分割することができる。酵素としては、微生物または動植物由来のエステラーゼあるいはリパーゼを用いる。具体的には、シュードモナス属、アスペルギルス属、ムコール属、カンジダ属、リゾプス属、サッカロマイセス属等の微生物由来のリパーゼ、あるいはステアプシン、パンクレアチン、ブタ肝臓エステラーゼ、ブタ膵臓リパーゼ、小麦胚芽リパーゼ等の動植物由来の酵素が挙げられる。反応は水溶液中または有機溶媒中あるいはそれらの混合液中で行なうことができる。水溶液としては、通常、リン酸ナトリウム、リン酸カリウムのような無機酸塩の緩衝液、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムのような有機酸塩の緩衝液を用いることが望まし

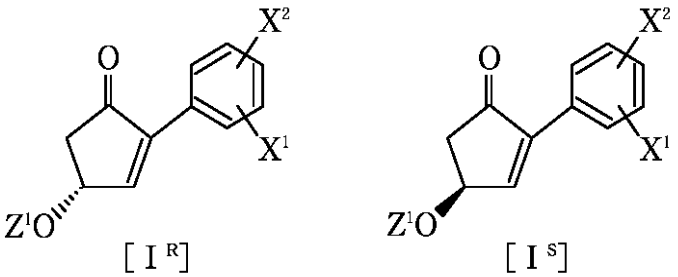
い。有機溶媒としては、ヘプタン、トルエン、メチルイソブチルケトン、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなどを挙げることができる。

【００３４】

なお、不斉エステル化を行なう場合には、酢酸ビニル、酢酸トリクロロエチル等のエステル源を共存させて行なう。反応液のｐＨ、反応温度、反応時間は、基質や酵素により異なるが、通常ｐＨは５～１０、温度は１０～５０℃に保つことが望ましい。反応時間は通常２時間～１０日間である。反応終了後、生成物を有機溶媒で抽出し、再結晶あるいはカラムクロマトグラフィーで両異性体を分離することにより、光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［I^R］，［I^S］が得られる。

【００３５】

【化１４】

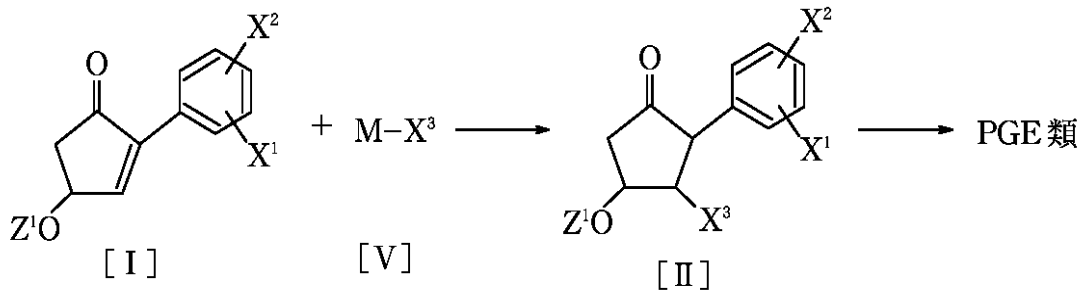


【００３６】

本発明の第４発明は、上記式［Ｉ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類を式［Ｖ］の求核試薬と反応させてω鎖X^3を導入することからなる式［ＩＩ］のフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類の製造法に係わる。ここで得られたフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］は、さらにはフェニル置換ＰＧＥ類を製造することができる。（反応式４）

【００３７】

【化１５】



(反応式4)

【００３８】

この場合、Z^1、X^1、X^2は上記と同様の意味を示し、X^3はω鎖であり、

$-T-(CH_2)_j-C(R^9)_{(2-k)}(OZ^2)_k-R^{10}$

で表される基である。

【００３９】

但し、式中、ＴはＣＨ$_2$ＣＨ$_2$、ＣＨ＝ＣＨ、またはＣ≡Ｃより選ばれる基を示し、ｊ及びｋはそれぞれ独立に０、１または２の整数を示し、R^9は（２－ｋ）個の水素原子、炭素数１～４のアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基を示し、R^{10}は炭素数１～１０のアルキル基、炭素数２～１０のアルケニル基、炭素数２～１０のアルキニル基、フェニ

ル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～６のアルキル基または炭素数１～６のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）または－Ｂ－Ｄ（Ｂは炭素数１～４のアルキレン基を、Ｄはフェニル基、フェノキシ基、（該フェニル基及びフェノキシ基は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、フェニル基またはフェノキシ基で任意に置換されていてもよい。）または炭素数５～７のシクロアルキル基を示す。）で表される基を示す。

【００４０】

炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基は前記と同様のものを挙げることができる。炭素数１～１０のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ｉ－プロピル基、ブチル基、ｉ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルヘキシル基、２－メチルヘキシル基、２、４－ジメチルペンチル基、２－エチルペンチル基、２－メチルペプチル基、２－エチルヘキシル基、２－プロピルペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、４－メチルシクロペンチル基、２、５－ジメチルシクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルエチル基、またはシクロヘキシルエチル基などを挙げることができる。

【００４１】

炭素数２～１０のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、１－ペンテニル基、２－ヘキセニル基、３－メチル－２－ブテニル基または３－メチル－２－ペンテニル基、２，６－ジメチル－５－ヘプテニル基などを挙げることができる。炭素数２～１０のアルキニル基としては、エチニル基、１－プロピニル基、１－ブチニル基、１－メチル－３－ペンチニル基、１－メチル－３－ヘキシニル基、２－メチル－３－ヘキシニル基などを挙げることができる。炭素数５～７のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、または４－メチルシクロヘキシル基などを挙げることができる。

【００４２】

また、Z^2は水素原子または水酸基の保護基を示すが、ＴがＣ≡Ｃである場合はZ^2は水酸基の保護基のみを表わす。なお、水酸基の保護基はZ^1で説明した場合と同様のものを例示することができる。

【００４３】

一方、Ｍは Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、Ｍｇ、Ｃａ、Ｔｉ、Ｚｒ、Ｎｉ、Ｃｕ、Ｚｎ、Ａｌ、Ｓｎより選ばれる金属または該金属を含む基を示す。具体的には、Ｌｉ、ＭｇＢｒ、ＭｇＩ、ＺｎＢｒ、ＺｎＩ、ＣｕＬｉ、Ｃｕ（ＣＮ）Ｌｉ、ＣｕＭｅ（ＣＮ）$Ｌｉ_2$、$Ｅｔ_2Ａｌ$、$Ｅｔ_3ＡｌＬｉ$、Ｃｕ（ＳＰｈ）Ｌｉ、（２－チエニル）Ｃｕ（ＣＮ）$Ｌｉ_2$などを挙げることができる。

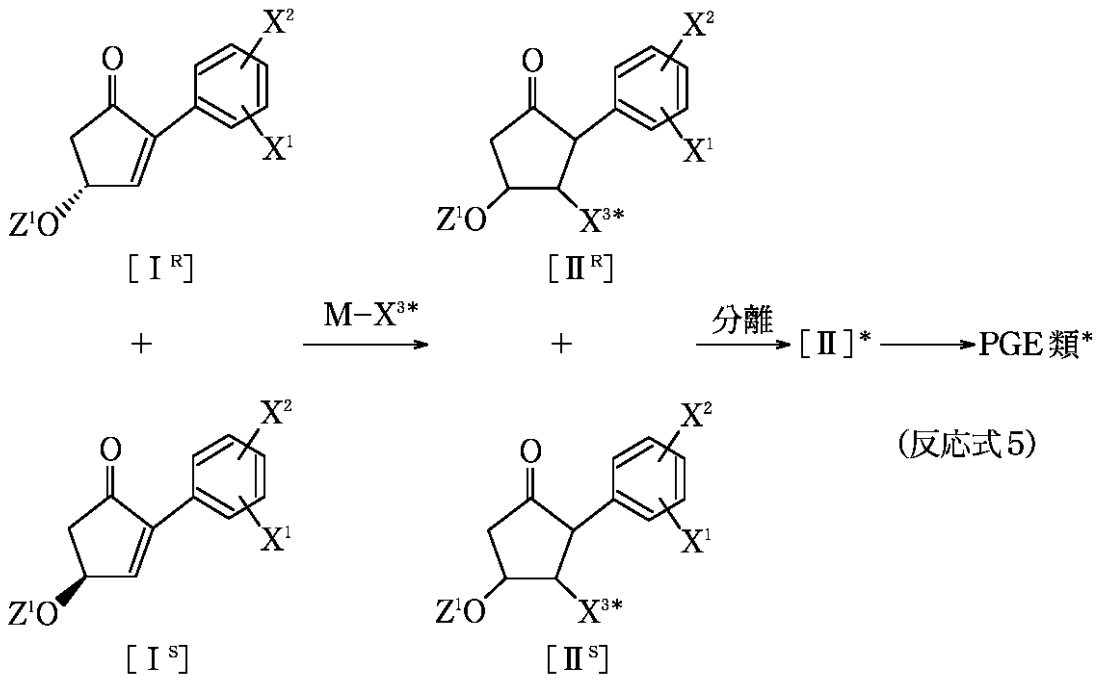
【００４４】

より具体的には、求核試薬としては、通常ＰＧ類のω鎖導入反応に用いられるもので、X^3の種類によりリチウム試薬、銅－リチウム試薬、グリニヤール（マグネシウム）試薬、亜鉛試薬、アルミニウム試薬などが用いられる。特にX^3中のＴがCH_2CH_2の場合、$ＺｎＩX^3$、Ｃｕ（ＣＮ）$ＬｉX^3$が好ましく、ＴがＣＨ＝ＣＨの場合、（２－チエニル）Ｃｕ（ＣＮ）$Ｌｉ_2X^3$が好ましく、ＴがＣ≡Ｃの場合、$Ｅｔ_2ＡｌX^3$が好ましく用いられる。求核試薬は化合物［Ｉ］に対して、０．５～４当量、好ましくは０．８～２当量用いる。

【００４５】

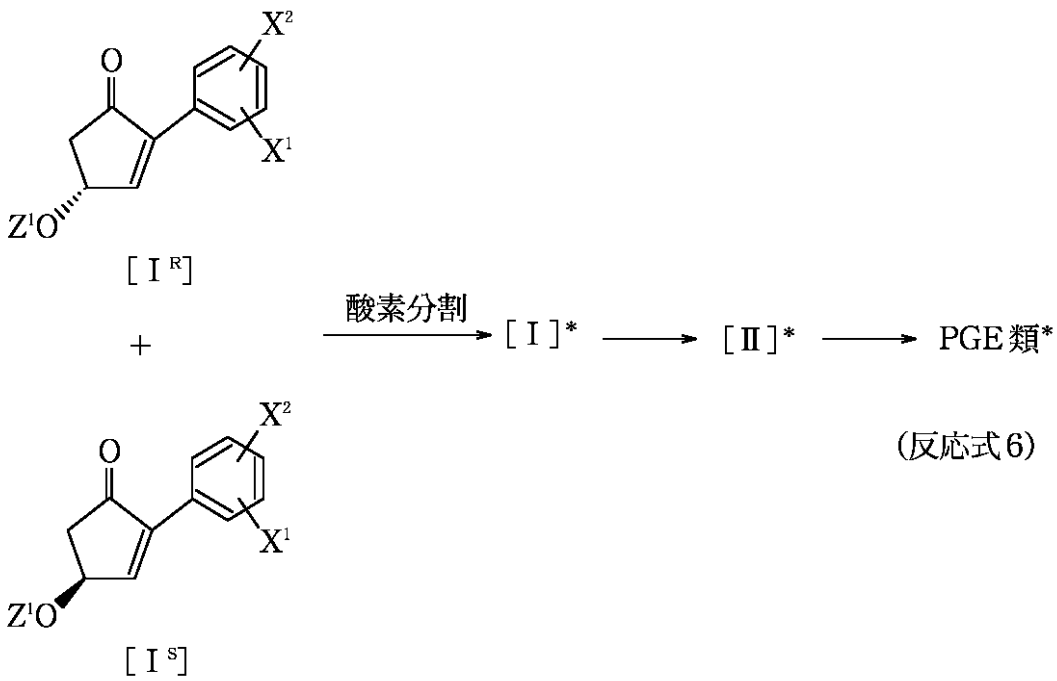
反応溶媒としては、反応を阻害しないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、ペンタン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。反応温度は、求核試薬により異なり、－１００℃～溶媒の還流温度、通常－７０～４０℃である。反応時間は、基質、溶媒や反応温度により異なるが、通常５分～５０時間である。

【００４６】
フェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］はそのまま、あるいは必要に応じて、加水分解、保護基の除去、官能基の変換等を行なうことによりフェニル置換ＰＧＥ類へ導くことができる。
【００４７】
なお、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］を両対掌体の混合物として用いた場合、得られるフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］、さらにはフェニル置換ＰＧＥ類は５員環部の水酸基について両対掌体の混合物となる。しかしながら、ω鎖であるX^3部分に光学活性な水酸基等がある場合、化合物［ＩＩ］はジアステレオマー混合物となるため再結晶あるいはカラムクロマトグラフィー等で分離することができ、光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］、さらには光学活性なフェニル置換ＰＧＥ類を得ることができる（反応式５）。（＊は光学活性を示す。）
【００４８】
【化１６】



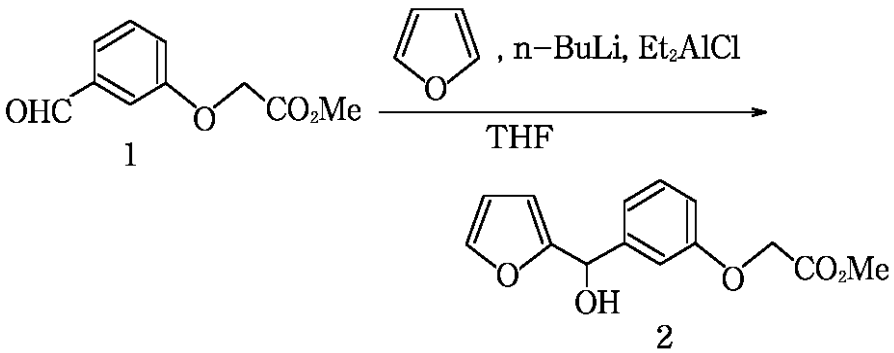
(反応式5)

【００４９】
また、上記第３発明で得られた光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［I^R］，［I^S］を用いることにより、異性体を分離することなく、光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンタノン類［ＩＩ］、さらには光学活性なフェニル置換ＰＧＥ類を得ることができる（反応式６）。（＊は光学活性を示す。）
【００５０】
【化１７】



【００５１】
【発明の効果】
本発明の第１発明のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］は医薬品としての用途が期待されるフェニル置換プロスタグランジンＥ類の合成中間体として有用である。さらに本発明の第４発明の方法によれば、フェニル置換プロスタグランジンＥ類を効率的に製造することができる。加えて本発明の第２，３発明の方法によれば、光学活性なフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類［Ｉ］及び光学活性なフェニル置換プロスタグランジンＥ類を効率的に製造することができる。
【００５２】
【実施例】
以下、実施例及び参考例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。なお、下記例において、Ｍｅはメチル基、Ｅｔはエチル基、ｎ－Ｂｕはｎ－ブチル基、ＴＢＳはｔ－ブチルジメチルシリル基を示す。
【００５３】
【化１８】

［実施例１］

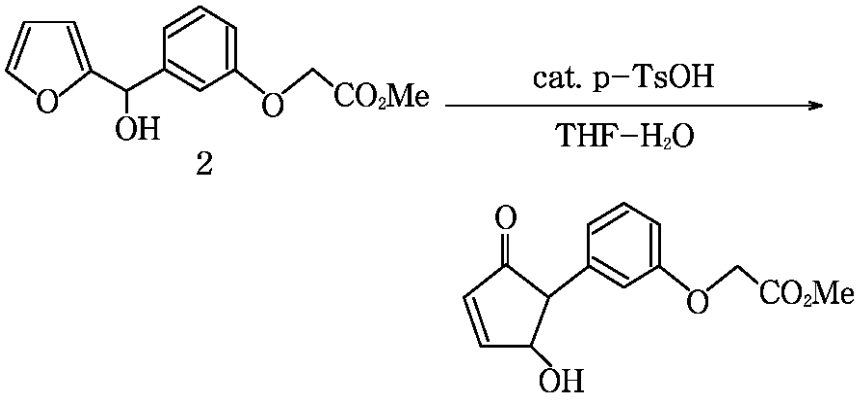


【００５４】

フラン（１０．３２ｍｌ，１４１．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍｌ）溶液に－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（７１．５ｍｌ，１２１．６ｍｍｏｌ，１．７０Ｍのヘキサン溶液）を滴下した後、３０分かけて０℃に昇温し、再び－７８℃に冷却した。ジエチルアルミニウムクロリド（１３４．４ｍｌ，１３１．７ｍｍｏｌ，０．９８Ｍのヘキサン溶液）を滴下した後、３０分間撹はんした。－７８℃で化合物１（１９．６８ｇ，１０１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液を加え、２時間かけて室温に昇温した。０℃で反応液に水（９．２７ｍｌ）とＴＨＦ（１３．９ｍｌ）の混合液をゆっくり加えた後、室温に昇温し、続いてＮａＦ（３７ｇ）およびセライト（３１ｇ）を加えた。１時間撹はんした後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して化合物２の粗生成物（２５．２ｇ）を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

【００５５】

【化１９】



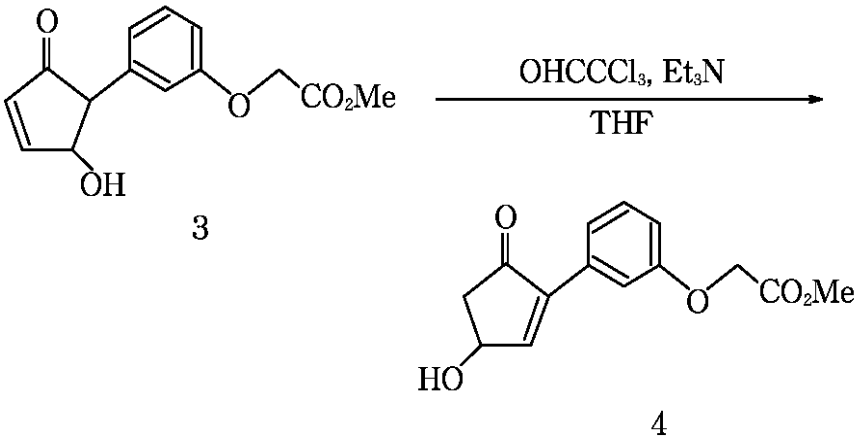
2　　3

【００５６】

前の反応で得られた化合物２の粗生成物（２１．２ｇ）のＴＨＦ（２０２ｍｌ）および水（２５．２ｍｌ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．０７ｇ，５．６６ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１２時間撹はんした。室温に冷却後、飽和重曹水溶液を加えて中和し、次いで反応液を酢酸エチル（２×１００ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して化合物３の粗生成物（２７ｇ）を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

【００５７】

【化２０】



3　　4

【００５８】

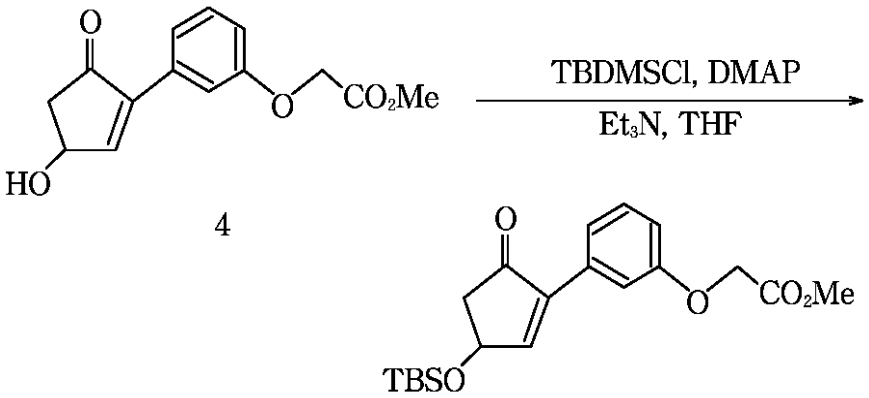
前の反応で得られた化合物３の粗生成物（２２ｇ）のＴＨＦ（１６１ｍｌ）溶液にクロラ

ール（０．７８ｍｌ，８．０９ｍｍｏｌ），トリエチルアミン（１６．８ｍｌ，１２１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹はんした。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍｌ）を加えた後、酢酸エチル（２×１００ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物４（１０．９ｇ）を化合物１からの収率４１％で得た。

【００５９】

【化２１】

［実施例２］



4　　5

【００６０】

０℃で化合物４（６．２ｇ，２３．６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２３．６ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（４．９１ｍｌ，３５．５ｍｍｏｌ），Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（５７．７ｍｇ，０．４７２ｍｍｏｌ），ｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（４．９７ｇ，３０．７ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温した後、１４時間撹はんした。飽和重曹水溶液（５０ｍｌ）を加えた後、エーテル（２×５０ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物５（８．１８ｇ）を収率９２％で得た。化合物５の分析値を以下に示す。

【００６１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ

０．１５及び０．１６（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
２．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
３．８１（ｓ，３Ｈ），
４．６６（ｓ，２Ｈ），
４．９７～５．０３（ｍ，１Ｈ），
６．８８～６．９５（ｍ，１Ｈ），
７．２７～７．３５（ｍ，３Ｈ），
７．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，７５ＭＨｚ）　δ

－４．７，１８．１，２５．７，４６．６，５２．２，６５．３，６８．２，１１３．８，１１５．３，１２１．０，１２９．５，１３２．１，１４２．９，１５７．７，１６９．２，２０３．６．

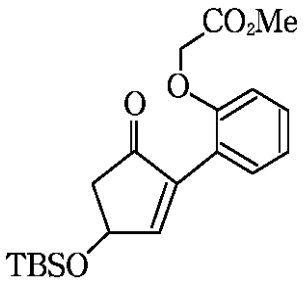
【００６２】

［実施例３］

実施例１及び実施例２と同様にして化合物６を得た。

【００６３】

【化２２】



6

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ

０．１７及び０．１８（２ｓ，６Ｈ），

０．９４（ｓ，９Ｈ），

２．４４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．０Ｈｚ，１Ｈ），

２．８７（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１８．０Ｈｚ，１Ｈ），

３．７８（ｓ，３Ｈ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），

５．０２～５．１０（ｍ，１Ｈ），

６．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．０２（ｄｔ，Ｊ＝１．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．２２～７．３２（ｍ，１Ｈ），

７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．９６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

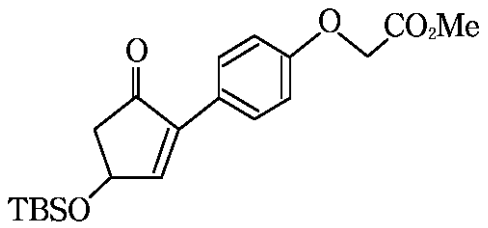
【００６４】

［実施例４］

実施例１及び実施例２と同様にして化合物７を得た。

【００６５】

【化２３】



7

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ

０．１４　及び０．１６（２ｓ，６Ｈ），

０．９２（ｓ，９Ｈ），

２．４５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），

２．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），

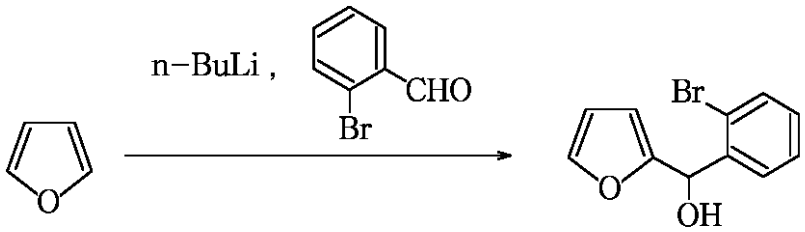
３．７９（ｓ，３Ｈ），

４．６４（ｓ，２Ｈ），

４．９８（ｄｔ，Ｊ＝６．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），

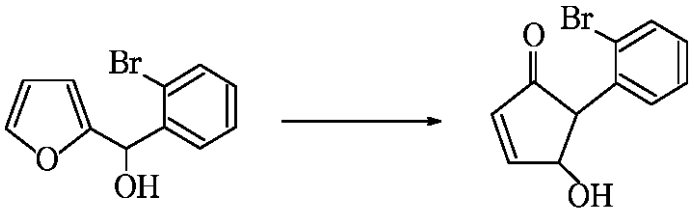
６．８７～６．９４（ｍ，２Ｈ），
７．４５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），
７．６５～７．７２（ｍ，２Ｈ）．
【００６６】
【化２４】

［実施例５］



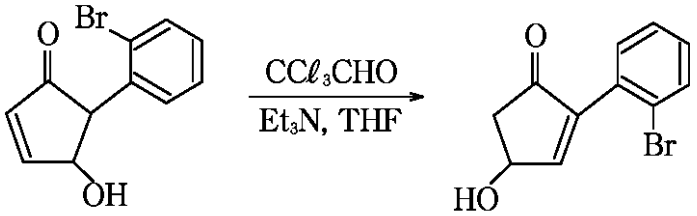
8

【００６７】
フラン（１０．３７ｍｌ，１４２．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３００ｍｌ）溶液に－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（６９．３ｍｌ，１．８７Ｍのヘキサン溶液，１２９．７ｍｍｏｌ）を滴下し、－４０℃で１時間撹拌した後、再び－７８℃に冷却した。これに２－ブロモベンズアルデヒド（２４．０ｇ，１２９．７ｍｍｏｌ）を滴下し、１時間かけて室温まで昇温した。飽和NH_4Cl水溶液（３００ｍｌ）を加え、エーテル（２×１００ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を$MgSO_4$で乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して、化合物８の粗生成物（３２．５ｇ，～１００％）を得た。得られた粗生成物をこのまま次の反応に用いた。
【００６８】
【化２５】



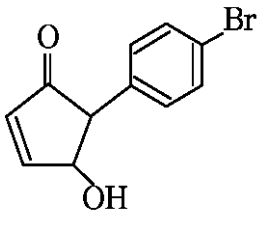
8　　9

【００６９】
前の反応で得られた化合物８の粗生成物（３２．５ｇ），ＴＨＦ（２２５ｍｌ），水（２８ｍｌ）の混合物に、ｐ－ＴｓＯＨ・H_2O（１．２８ｇ，６．７５ｍｍｏｌ）を加え、７５℃で２０時間撹拌した。室温に冷却した後、酢酸エチル（１００ｍｌ）を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（２×１００ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物を酢酸エチル（１００ｍｌ）に溶解し、短いシリカゲルカラムを通した後、減圧下濃縮して化合物９（３０．０ｇ，収率９２％）を得た。
【００７０】
【化２６】



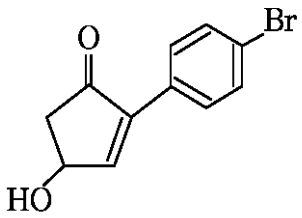
9 10

【００７１】
化合物９（１０．０ｇ，４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍｌ）溶液にクロラール（０．３９ｍｌ，４．０５ｍｍｏｌ），トリエチルアミン（５．５５ｍｌ，４０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹はんした。反応液に飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物１０（８．３ｇ）を収率８３％で得た。以下に化合物９及び化合物１０の分析値を示す。
化合物９
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）　δ
３．７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），
５．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），
６．３０（ｄｄ，Ｊ＝１．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），
６．９６～７．６０（ｍ，５Ｈ）．
化合物１０
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）　δ
２．５１（ｄｄ，Ｊ＝２．２．１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
２．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．２．１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
５．０８～５．１７（ｍ，１Ｈ），
７．１７～７．３７（ｍ，３Ｈ），
７．６０～７．６５（ｍ，１Ｈ），
７．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，７５ＭＨｚ）　δ
４４．６，６７．９，１２２．６，１２７．１，１２９．８，１３０．７，１３２．０，１３２．９，１４５．２，１６１．１，２０３．６．
【００７２】
［実施例６］
実施例５と同様にして化合物１１及び化合物１２を得た。以下に分析値を示す。
【００７３】
【化２７】



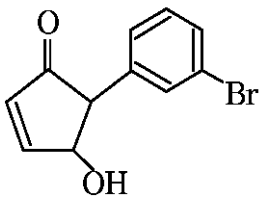
11

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
３．４３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），
４．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），
６．３４（ｄｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，５．８Ｈｚ，１Ｈ），
７．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），
７．４８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），
７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ）．
【００７４】
【化２８】



12

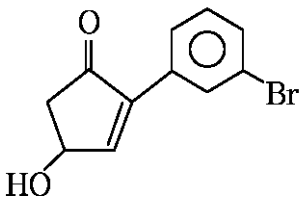
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
２．５２（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
３．２１（ｄｄ，Ｊ＝６．２，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
５．０４～５．１０（ｍ，１Ｈ），
７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），
７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），
７．６５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）．
【００７５】
［実施例７］
実施例５と同様にして化合物１３及び化合物１４を得た。以下に分析値を示す。
【００７６】
【化２９】



13

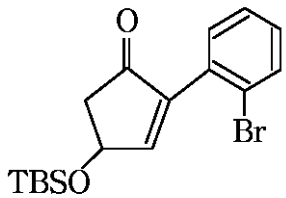
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
３．４３（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），
４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），
６．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），
７．０８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），
７．１７～７．３３（ｍ，２Ｈ），
７．４３（ｄｔ，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），
７．６３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ）．
【００７７】

【化３０】



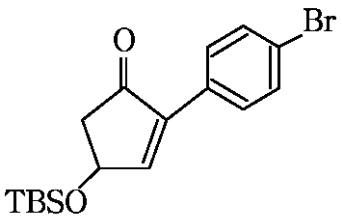
14

【００７８】
［実施例８］
実施例２と同様にして化合物１５を得た。以下に分析値を示す。
【００７９】
【化３１】



15

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９４（ｓ，９Ｈ），
２．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
５．０５～５．１２（ｍ，１Ｈ），
７．１６～７．３７（ｍ，３Ｈ），
７．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），
７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，７５ＭＨｚ）　δ
－４．６，１８．１，２５．８，４５．５，６８．８，１２２．８，１２７．１，１２９．８，１３０．９，１３２．２，１３３．１，１４４．８，１６１．２，２０２．９．
【００８０】
［実施例９］
実施例２と同様にして化合物１６を得た。以下に分析値を示す。
【００８１】
【化３２】



16

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１５及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
２．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．３Ｈｚ，１Ｈ），
２．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１８．３Ｈｚ，１Ｈ），
４．９５～５．０３（ｍ，１Ｈ），
７．４８～７．５３（ｍ，２Ｈ），
７．５４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），
７．５７～７．６３（ｍ，２Ｈ）．

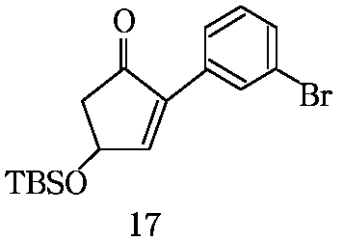
【００８２】

［実施例１０］

実施例２と同様にして化合物１７を得た。以下に分析値を示す。

【００８３】

【化３３】



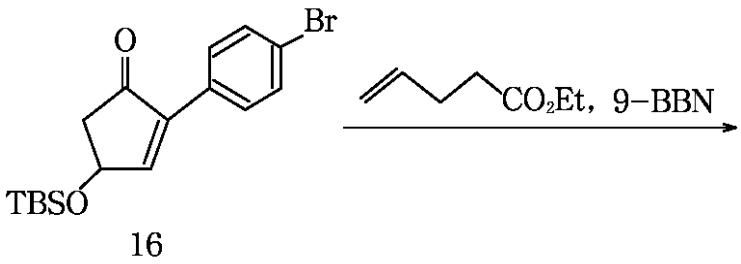
17

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
２．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．９４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
４．９６～５．０４（ｍ，１Ｈ），
７．２０～７．３０（ｍ，１Ｈ），
７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），
７．５５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），
７．６６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），
７．８５（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，７５ＭＨｚ）　δ
－４．７，１８．０，２５．７，４６．４，６８．１，１２２．４，１２６．０，１２９．８，１３０．２，１３１．７，１３２．６，１４１．８，１５８．０，２０３．０．

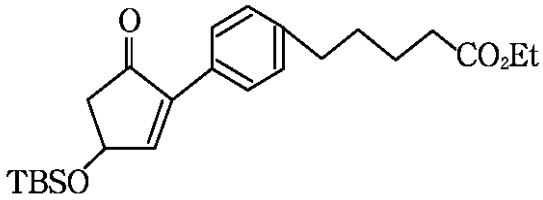
【００８４】

【化３４】

［実施例１１］



16



17

【００８５】

４－ペンテノイック酸エチルエステル（２５６ｍｇ，２ｍｍｏｌ）に、９－ボラビシクノナンのＴＨＦ溶液（０．５Ｍ，４ｍｌ，２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。これに化合物１６（３６７．４ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２ｍｌ），Cl_2Pd（ｄｐｐｆ）（１８．３ｍｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３２７．４ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）を加え、６０～７０℃で４時間撹はんした。室温に冷却後、飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（２×１０ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物１７（４．０８ｇ）を収率９８％で得た。以下に分析値を示す。

【００８６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）　δ

０．１５及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
１．３０～１．８０（ｍ，４Ｈ），
２．３３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），
２．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．６４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），
２．９２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
３．６６（ｓ，３Ｈ），
４．９７～５．０４（ｍ，１Ｈ），
７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），
７．４９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），
７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）．

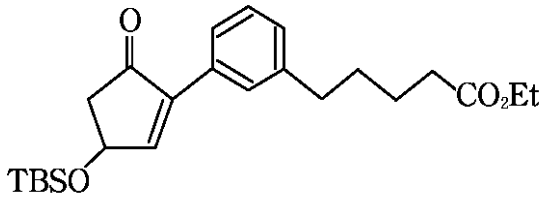
【００８７】

［実施例１２］

実施例１１と同様にして化合物１８を得た。分析値を以下に示す。

【００８８】

【化３５】



18

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），
１．５０～１．９５（ｍ，４Ｈ），
２．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），
２．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），
２．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），
５．０１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），
７．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），
７．２９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），
７．５１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），
７．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）．

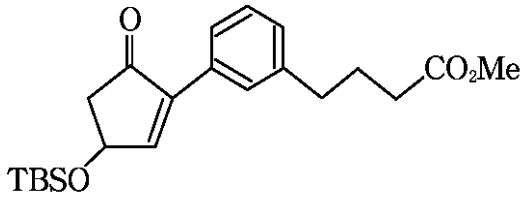
【００８９】

［実施例１３］

実施例１１と同様にして化合物１９を得た。分析値を以下に示す。

【００９０】

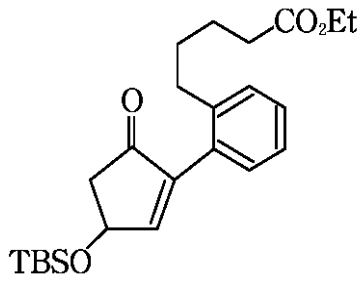
【化３６】



19

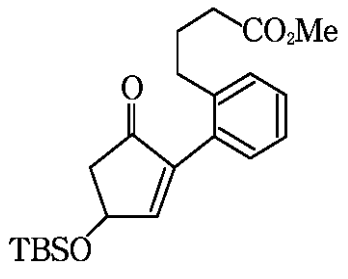
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，９Ｈ），
１．９０～２．０３（ｍ，２Ｈ），
２．３４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），
２．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１８．３Ｈｚ，１Ｈ），
２．６７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），
２．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．３Ｈｚ，１Ｈ），
３．６７（Ｓ，３Ｈ），
４．９８～５．０３（ｍ，１Ｈ），

７．１７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），
７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），
７．４７～７．５６（ｍ，３Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，７５ＭＨｚ）　δ
－４．６，１８．２，２５．８，２６．５，３３．４，３５．１，４６．７，５１．５，６８．４，１２５．４，１２７．７，１２８．５，１２９．１，１３０．９，１４１．６，１４３．７，１５７．３，１７３．８，２０３．９．
【００９１】
［実施例１４］
実施例１１と同様にして化合物２０を得た。分析値を以下に示す。
【００９２】
【化３７】



20

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９３（ｓ，４Ｈ），
１．４０～１．８０（ｍ，４Ｈ），
２．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），
２．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．５２（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），
２．９２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
５．０３～５．１０（ｍ，１Ｈ），
７．０４～７．３１（ｍ，４Ｈ），
７．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）．
【００９３】
［実施例１５］
実施例１１と同様にして化合物２１を得た。分析値を以下に示す。
【００９４】
【化３８】



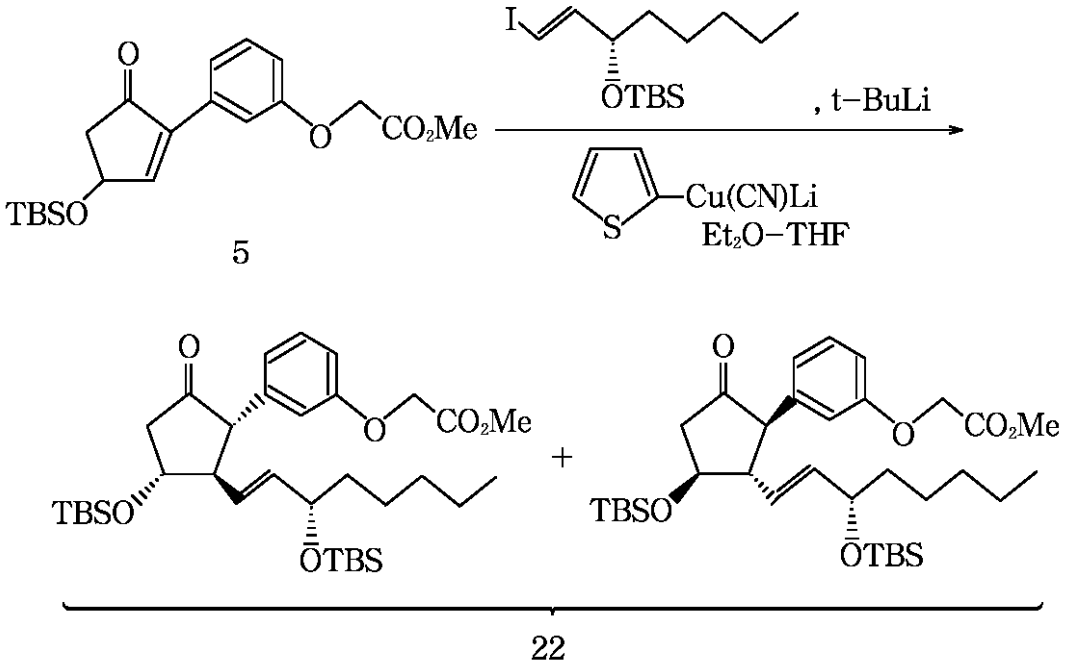
21

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．１６及び０．１７（２ｓ，６Ｈ），
０．９４（ｓ，９Ｈ），
１．７７～１．９０（ｍ，２Ｈ），
２．２８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），
２．４７（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．５５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），
２．９２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
５．０４～５．１１（ｍ，１Ｈ），
７．０８～７．３２（ｍ，４Ｈ），
７．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【００９５】

【化３９】

［実施例１６］



【００９６】

（Ｅ，３Ｓ）－１－ヨード－３－［（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オクト－１－エン（６７８　ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ）のエーテル（４．６ｍｌ）溶液に－７８℃でｔ－ブチルリチウム（２．０３ｍｌ，３．４５ｍｍｏｌ，１．７Ｍのペンタン溶液）を加え、１時間撹はんした。－７８℃で（２－チエニル）シアノ銅リチウム（８．２８ｍｌ，２．０７ｍｍｏｌ，０．２５ＭのＴＨＦ溶液）を加え、２０分間撹はんした後、化合物５（４３３ｍｇ，１．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液を滴下した。２時間かけて０℃に昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍｌ）を加えた。反応液をエーテル（２×１０ｍｌ）で抽出して得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過して得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物８（５８６ｍｇ）を収率８２％で得た。分析値を以下に示す。

【００９７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
－０．２９，－０．２１，－０．１７，－０．１４，－０．０２及び－０．０１（６ｓ，１２Ｈ），
０．０７，０．７３及び０．８０（３ｓ，１８Ｈ），

０．６６～０．８６（ｍ，３Ｈ），
０．９９～１．３９（ｍ，８Ｈ），
２．２７及び２．２８（２ｄｄ，Ｊ＝８．８，１８．４Ｈｚ及びＪ＝８．８，１８．４Ｈｚ，１Ｈ），
２．７１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１８．４Ｈｚ，１Ｈ），
２．７１～２．９２（ｍ，１Ｈ），
３．０５及び３．０７（２ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ及びＪ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），
３．６９（ｓ，３Ｈ），
３．８４～３．９６（ｍ，１Ｈ），
３．９８～４．１６（ｍ，１Ｈ），
４．４９（ｓ，２Ｈ），
５．２７～５．５６（ｍ，２Ｈ），
６．５６～６．７６（ｍ，３Ｈ），
７．０２～７．２０（ｍ，１Ｈ）．

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，７５ＭＨｚ）　δ
－５．４，－５．３，－５．２，－５．０，－４．９，１３．７，１７．６，１７．７，２２．２，２４．１，２４．４，２５．４，２７．６，３１．４，３７．９，３８．１，４７．２，５１．７，５５．０，６０．５，６０．７，６５．０，７２．０，７２．３，７２．４，７２．９，１１２．８，１１５．５，１２２．２，１２２．３，１２７．３，１２７．７，１２９．４，１３６．９，１３７．４，１３７．８，１３７．９，１５７．９，１６９．２，２１１．７，２１１．８．

ＩＲ（ｎｅａｔ）　７７７，８３７，１１１８，１２５３，１４６７，１４７３，１５８９，１７５０，２８６２，２９３２，２９５８ｃｍ$^{-1}$．

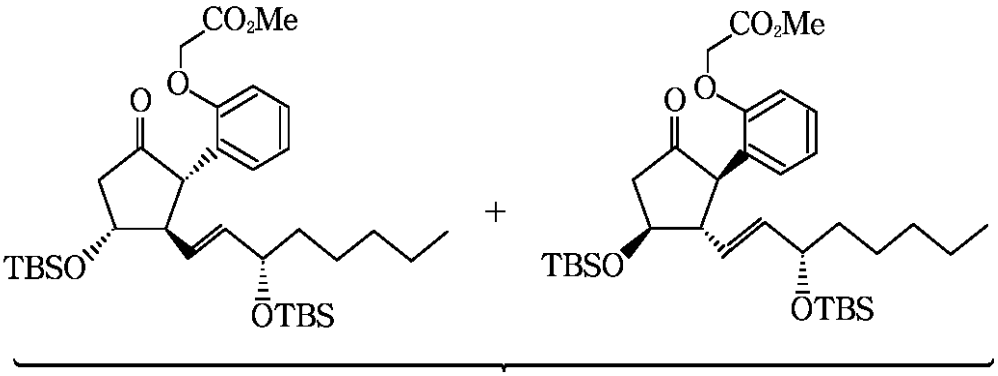
【００９８】

［実施例１７］

実施例１６と同様にして化合物６より化合物２３を得た。分析値を以下に示す。

【００９９】

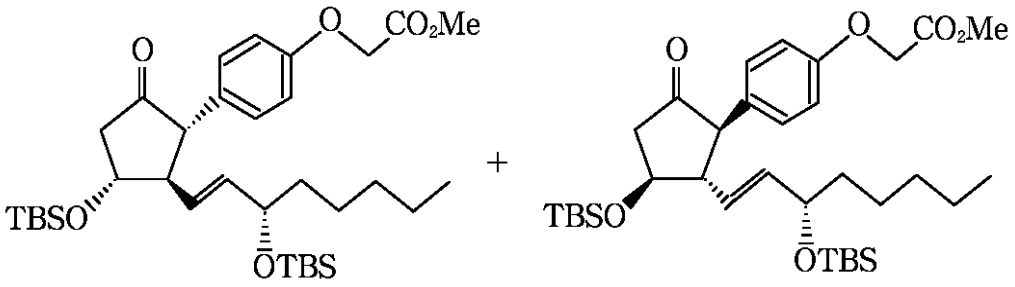
【化４０】



23

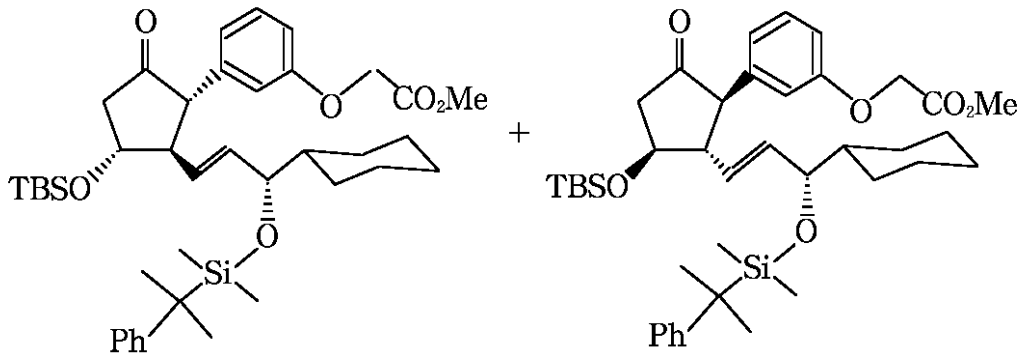
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
－０．２２，－０．０７，－０．０２，０．０７，０．０８及び０．０９（６ｓ，１２Ｈ），０．７９，０．８４，０．８９及び０．９０（４ｓ，１８Ｈ），
０．７２～１．４５（ｍ，１１Ｈ），
２．６８～２．８５（ｍ，２Ｈ），
３．０８～３．３４（ｍ，２Ｈ），
３．７９（ｓ，３Ｈ），
３．９４～４．０４（ｍ，１Ｈ），

４．０８～４．２２（ｍ，１Ｈ），
４．５０～４．６６（ｍ，２Ｈ），
５．３３～５．５９（ｍ，２Ｈ），
６．７２～７．３２（ｍ，４Ｈ）．
【０１００】
［実施例１８］
実施例１６と同様にして化合物７より化合物２４を得た。分析値を以下に示す。
【０１０１】
【化４１】



24

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
－０．１８，－０．１１，－０．０６，－０．０４，０．０１，０．０８及び０．１０（７ｓ，１２Ｈ），
０．８０，０．８４及び０．９０（３ｓ，１８Ｈ），
０．７６～０．９４（ｍ，３Ｈ），
１．１２～１．４５（ｍ，８Ｈ），
２．３６及び２．３７（２ｄｄ，Ｊ＝８．８，１８．４Ｈｚ及びＪ＝８．８，１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．９５（ｍ，２Ｈ），
３．１２及び３．１４（２ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ及びＪ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
３．９４～４．０５（ｍ，１Ｈ），
４．０７～４．２３（ｍ，１Ｈ），
４．５８及び４．５９（２ｓ，２Ｈ），
５．３７～５．６４（ｍ，２Ｈ），
６．８１～６．８８（ｍ，２Ｈ），
６．９９～７．０９（ｍ，２Ｈ）．
【０１０２】
［実施例１９］
実施例１６と同様にして化合物５より化合物２５を得た。分析値を以下に示す。
【０１０３】
【化４２】



25

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
－０．２７，－０．２４，－０．１１，－０．０６，０．１１及び０．１５（６ｓ，１２Ｈ），
０．９４及び０．９５（２ｓ，９Ｈ），
０．７９～１．８５（ｍ，１１Ｈ），
１．３２，１．３３，１．３６及び１．３８（４ｓ，６Ｈ），
２．４０及び２．３９（２ｄｄ，Ｊ＝８．９，１８．４Ｈｚ及びＪ＝８．８，１８．４Ｈｚ，１Ｈ），
２．７８～３．２０（ｍ，３Ｈ），
３．６５～３．７６（ｍ，１Ｈ），
３．８３（ｓ，３Ｈ），
４．０６～４．２３（ｍ，１Ｈ），
４．６２（ｓ，２Ｈ），
５．２５～５．４８（ｍ，２Ｈ），
６．６６～７．３４（ｍ，９Ｈ）．

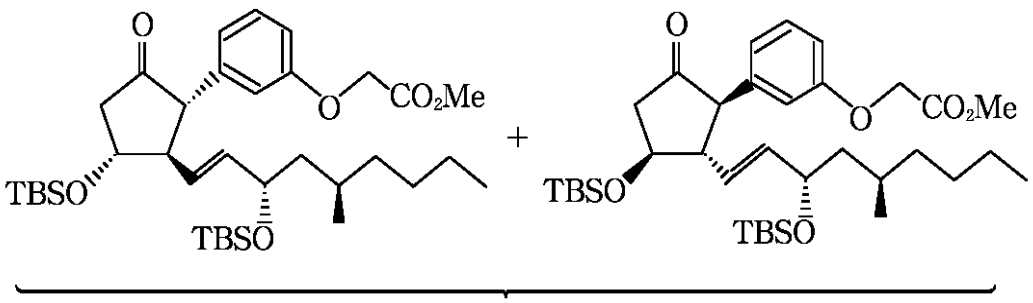
【０１０４】

［実施例２０］

実施例１６と同様にして化合物５より化合物２６を得た。分析値を以下に示す。

【０１０５】

【化４３】



26

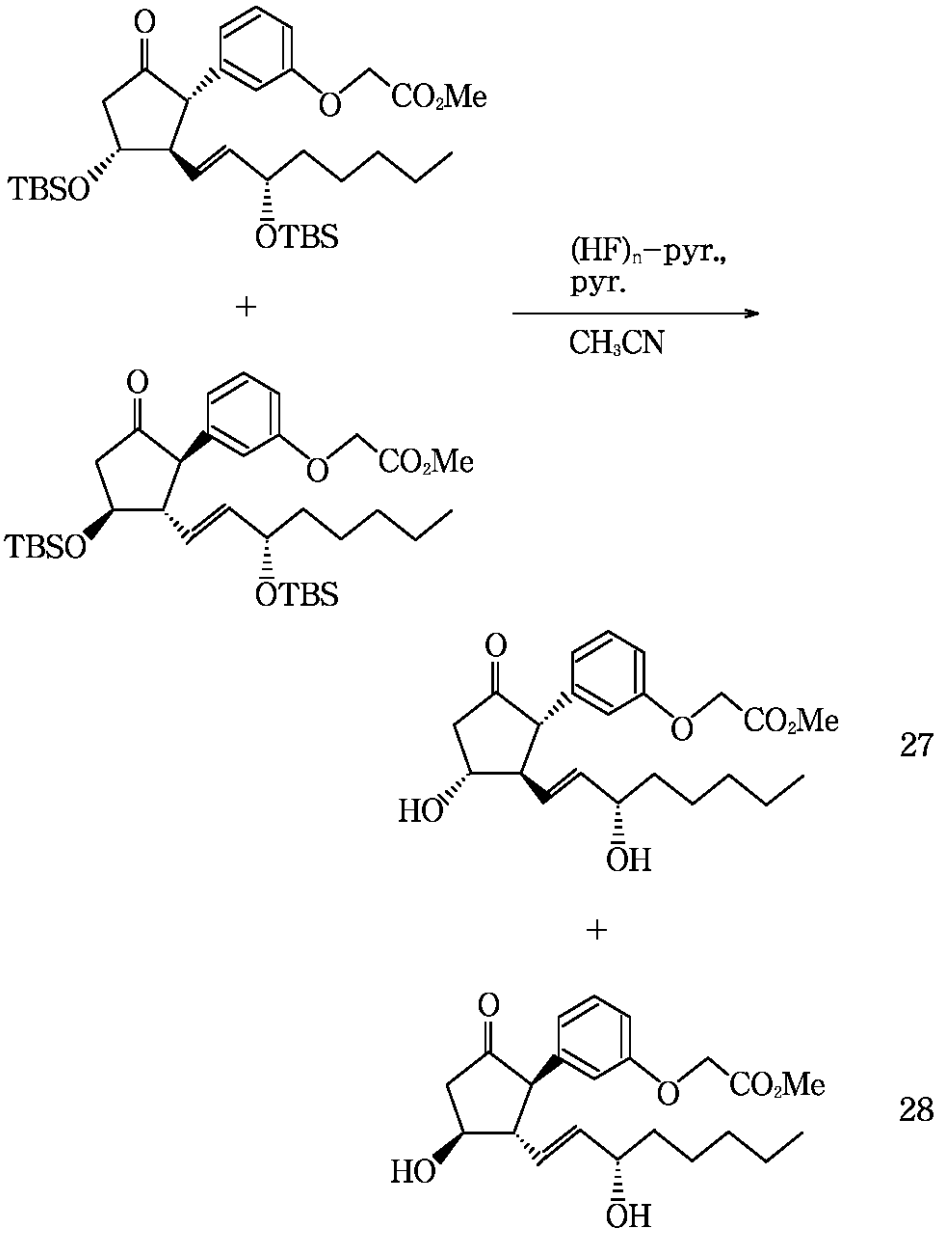
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
－０．１４，－０．０９，－０．０８，－０．０４，０．０１，０．０３及び０．１０（７ｓ，１２Ｈ），

０．８７及び１．１０（２ｓ，１８Ｈ），
０．７０～２．０４（ｍ，１５Ｈ），
２．３１～２．４５（ｍ，１Ｈ），
２．７５～２．８７（ｍ，１Ｈ），
２．８８～３．２４（ｍ，１Ｈ），
３．１０～３．２１（ｍ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
４．０２～４．２４（ｍ，２Ｈ），
４．６０（ｓ，２Ｈ），
５．４２～５．５６（ｍ，２Ｈ），
６．６７～６．８１（ｍ，３Ｈ），
７．１８～７．２６（ｍ，１Ｈ）．

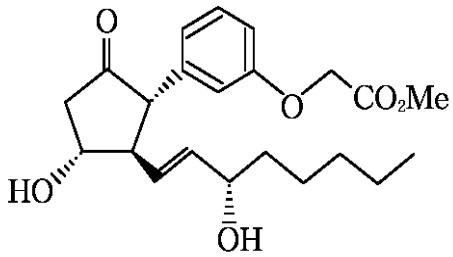
【０１０６】

【化４４】

［実施例２１］

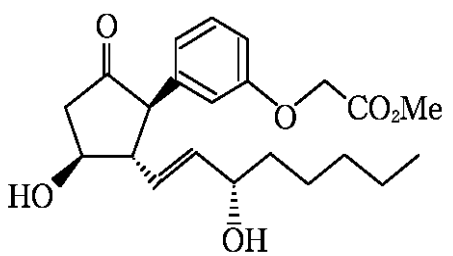


【０１０７】
化合物２２（５８６ｍｇ，０．９４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３１．９ｍｌ）溶液にピリジン（１．９ｍｌ）およびふっ酸－ピリジン複合物（１．６１ｍｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹はんした。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）および飽和重曹水溶液（３０ｍｌ）の混合液中に撹はんしながら注いだ。酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出して得られた有機層を飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物２７（１５３ｍｇ，収率４１％）および化合物２８（１２８ｍｇ，収率３５％）を得た。分析値を以下に示す。
【０１０８】
【化４５】



27

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，２００ＭＨｚ）　δ
０．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），
０．９６～１．６０（ｍ，８Ｈ），
２．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．９，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
２．７０～２．９０（ｍ，１Ｈ），
２．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
３．１９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），
３．８１（ｓ，３Ｈ），
３．９２～４．０８（ｍ，１Ｈ），
４．０９～４．２８（ｍ，１Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．４３～５．６８（ｍ，２Ｈ），
６．６４～６．８４（ｍ，３Ｈ），
７．１４～７．２８（ｍ，１Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５０ＭＨｚ）　δ
１３．８，２２．３，２４．７，３１．４，３６．７，４５．９，５２．２，５６．０，６１．０，６５．１，７１．１，７３．０，１１２．８，１１５．８，１２２．２，１２９．７，１３０．８，１３７．４，１３７．６，１５８．０，１６９．７，２１２．２．
Ｒｆ＝０．３３（ＡｃＯＥｔ／ＭｅＯＨ＝１００／１）
【０１０９】
【化４６】



28

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，２００ＭＨｚ）　δ
０．８６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），
１．０２～１．６０（ｍ，８Ｈ），
２．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１８．９Ｈｚ，１Ｈ），
２．７２～２．９５（ｍ，１Ｈ），
２．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１８．９Ｈｚ，１Ｈ），
３．２０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
３．９６～４．１２（ｍ，１Ｈ），
４．１３～４．３１（ｍ，１Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．５２～５．７４（ｍ，２Ｈ），
６．６２～６．８４（ｍ，３Ｈ），
７．１５～７．３４（ｍ，１Ｈ）．
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５０ＭＨｚ）　δ
１３．８，２２．３，２４．７，３１．５，３６．７，４６．３，５２．２，５５．０，６１．１，６５．１，７１．２，７１．６，１１２．９，１１５．９，１２２．３，１２８．３，１２９．８，１３６．８，１３７．８，１５７．９，１６９．８，２１２．５．
Ｒｆ＝０．４４（ＡｃＯＥｔ／ＭｅＯＨ＝１００／１）

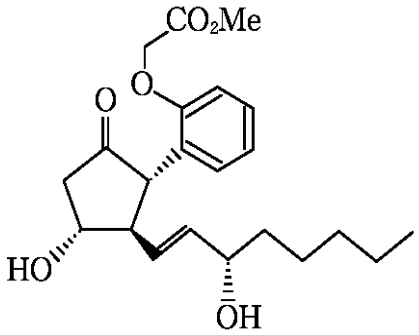
【０１１０】

［実施例２２］

実施例２１と同様にして化合物２３より化合物２９及び化合物３０を得た。分析値を以下に示す。

【０１１１】

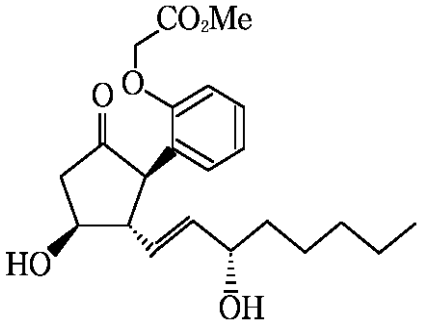
【化４７】



29

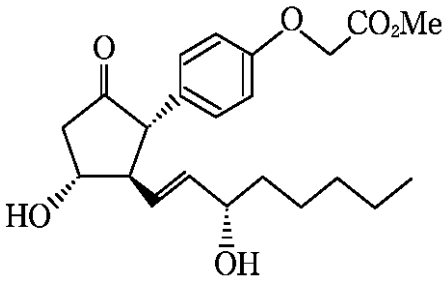
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），
０．９６～１．５５（ｍ，８Ｈ），
２．８０～２．８８（ｍ，２Ｈ），
３．０６～３．２６（ｍ，２Ｈ），
３．７９（ｓ，３Ｈ），
３．９２～４．０４（ｍ，１Ｈ），
４．０６～４．２２（ｍ，１Ｈ），
４．５２及び４．６１（２ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ及びＪ＝１５．７Ｈｚ，２Ｈ），
５．４２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），
５．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），
６．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），
６．８６～７．０２（ｍ，２Ｈ），

７．１５～７．２６（ｍ，１Ｈ）．
【０１１２】
【化４８】



30

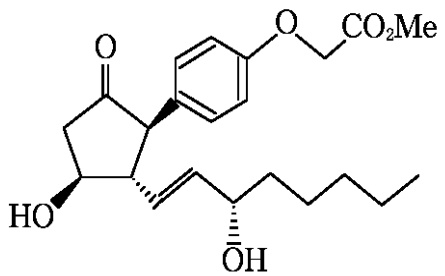
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），
１．０５～１．８０（ｍ，８Ｈ），
２．８３～２．９８（ｍ，２Ｈ），
３．１２～３．３５（ｍ，２Ｈ），
３．８１（ｓ，３Ｈ），
４．０１～４．１５（ｍ，１Ｈ），
４．１７～４．３０（ｍ，１Ｈ），
４．５８及び４．６２（２ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ及びＪ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），
５．５２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１５．９Ｈｚ，１Ｈ），
５．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１５．９Ｈｚ，１Ｈ），
６．７８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），
６．８８～７．０８（ｍ，２Ｈ），
７．１８～７．３５（ｍ，１Ｈ）．
【０１１３】
［実施例２３］
実施例２１と同様にして化合物２４より化合物３１及び化合物３２を得た。分析値を以下に示す。
【０１１４】
【化４９】



31

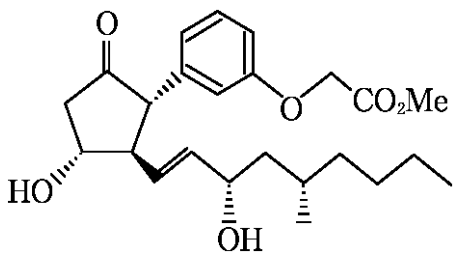
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），
１．００～１．５７（ｍ，８Ｈ），
２．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，１８．７Ｈｚ，１Ｈ），
２．７０～２．８５（ｍ，１Ｈ），
２．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１８．７Ｈｚ，１Ｈ），

３．１７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
３．９７～４．０６（ｍ，１Ｈ），
４．１２～４．２５（ｍ，１Ｈ），
４．６０（ｓ，２Ｈ），
５．４７～５．６５（ｍ，２Ｈ），
６．８６（ｓ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），
７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）．
【０１１５】
【化５０】



32

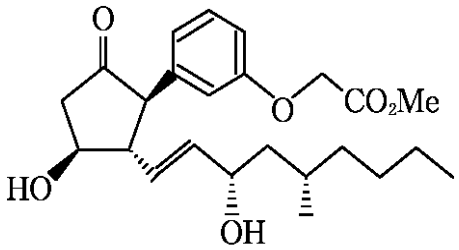
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），
１．１５～１．５３（ｍ，８Ｈ），
２．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．８８（ｍ，１Ｈ），
２．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
３．１９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
４．０２～４．１０（ｍ，１Ｈ），
４．１６～４．２８（ｍ，１Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．５７～５．７２（ｍ，２Ｈ），
６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），
７．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）．
【０１１６】
［実施例２４］
実施例２１と同様にして化合物３３及び化合物３４を得た。分析値を以下に示す。
【０１１７】
【化５１】



33

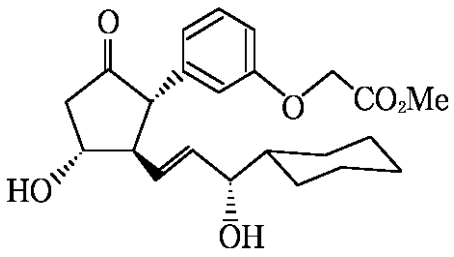
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．７７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），

０．８５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），
０．９６～１．５０（ｍ，９Ｈ），
２．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．９０（ｍ，１Ｈ），
２．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
３．２０（ｓ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
４．０６～４．２８（ｍ，２Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．４６～５．７２（ｍ，２Ｈ），
６．６７～６．７９（ｍ，３Ｈ），
７．１７～７．３０（ｍ，１Ｈ）．
ＩＲ（ｎｅａｔ）　７３０，１０８０，１２２０，１４４０，１５９０，１７４０，２９３０，３４００ｃｍ$^{-1}$．
【０１１８】
【化５２】



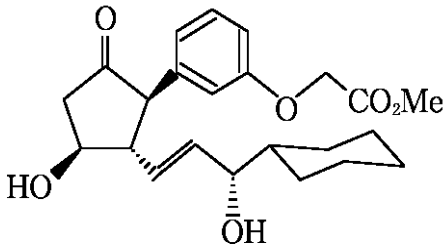
34

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．７７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），
０．８５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），
０．９６～１．５０（ｍ，９Ｈ），
２．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．９０（ｍ，１Ｈ），
２．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），
３．２０（ｓ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），
３．８０（ｓ，３Ｈ），
４．０６～４．２８（ｍ，２Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．４６～５．７２（ｍ，２Ｈ），
６．６７～６．７９（ｍ，３Ｈ），
７．１７～７．３０（ｍ，１Ｈ）．
【０１１９】
［実施例２５］
実施例２１と同様にして化合物３５及び化合物３６を得た。分析値を以下に示す。
【０１２０】
【化５３】



35

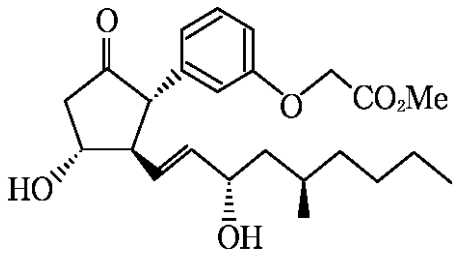
^{1}H－NMR（CDCl$_3$，３００MHz）δ
０．６６～１．８０（m，１１H），
２．４２（dd，J＝９．９，１８．６Hz，１H），
２．７５～２．９０（m，１H），
２．９０（dd，J＝７．２，１８．６Hz，１H），
３．１９（d，J＝１３．２Hz，１H），
３．７０～３．８５（m，１H），
３．８０（s，３H），
４．１５～４．３０（m，１H），
４．５９（s，２H），
５．４７～５．６８（m，２H），
６．６７～６．８４（m，３H），
７．１７～７．３０（m，１H）．
IR（neat）７３０，１１８０，１２１０，１４４０，１５９０，１７４０，２９２０，３４００cm^{-1}．
【０１２１】
【化５４】



36

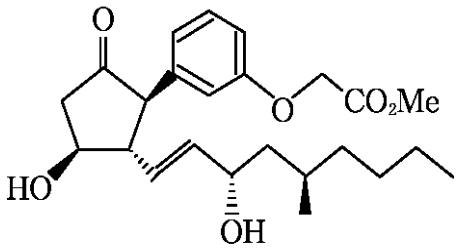
^{1}H－NMR（CDCl$_3$，３００MHz）δ
０．６５～１．７２（m，１１H），
２．４３（dd，J＝９．６，１８．６Hz，１H），
２．７５～２．９０（m，１H），
２．９０（dd，J＝７．２，１８．６Hz，１H），
３．２１（d，J＝１２．６Hz，１H），
３．７０～３．８５（m，１H），
３．８０（s，３H），
４．１５～４．３０（m，１H），
４．６０（s，２H），
５．４７～５．６８（m，２H），
６．６７～６．８４（m，３H），
７．１７～７．３０（m，１H）．
【０１２２】

［実施例２６］
実施例２１と同様にして化合物２６より化合物３７及び化合物３８を得た。分析値を以下に示す。
【０１２３】
【化５５】



37

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８０～０．９２（ｍ，６Ｈ），
１．０５～１．７０（ｍ，９Ｈ），
２．４５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），
２．７９～２．９１（ｍ，１Ｈ），
２．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），
３．２１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），
３．８２（ｓ，３Ｈ），
４．０８～４．３０（ｍ，２Ｈ），
４．６２（ｓ，２Ｈ），
５．５５～５．７０（ｍ，２Ｈ），
４．６２（ｓ，２Ｈ），
５．５５～５．７０（ｍ，２Ｈ），
６．６６～６．８２（ｍ，２Ｈ），
７．１８～７．２８（ｍ，１Ｈ）．
【０１２４】
【化５６】

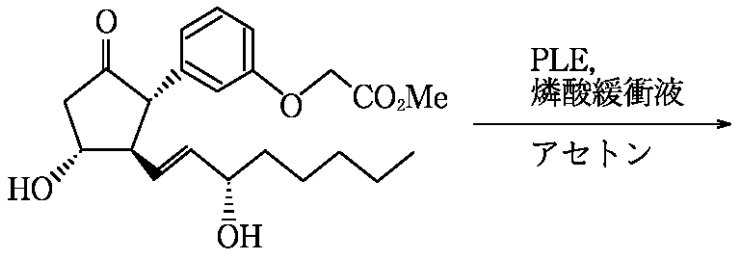


38

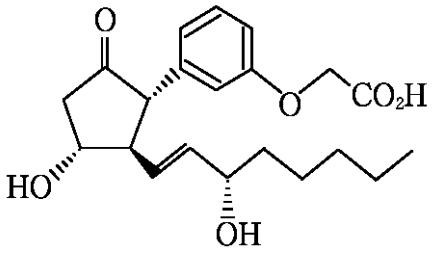
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８０～０．９５（ｍ，６Ｈ），
１．０８～１．６７（ｍ，９Ｈ），
２．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），
２．７８～２．９０（ｍ，１Ｈ），
２．９２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），
３．２１（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），
３．８１（ｓ，３Ｈ），
４．１２～４．３１（ｍ，２Ｈ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），
５．５６～５．７２（ｍ，２Ｈ），
６．６７～６．８２（ｍ，３Ｈ），
７．２０～７．２８（ｍ，１Ｈ）．
【０１２５】
【化５７】

［実施例２７］



27



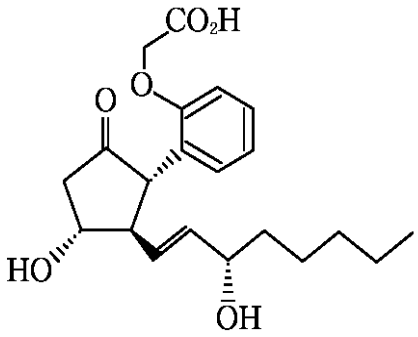
39

【０１２６】
化合物２７（８１．８ｍｇ，０．２０９５　ｍｍｏｌ）の燐酸緩衝液（９．３３ｍｌ，ｐＨ８，０．１　Ｍ）およびアセトン（１．８７ｍｌ）溶液にブタ肝臓エステラーゼ（０．０２２９ｍｌ，７９ｕｎｉｔｓ）を加え、室温で３時間撹はんした。塩酸水溶液（１Ｎ）で中和した後、硫化アンモニウムを加えて飽和した。酢酸エチル（２×１５ｍｌ）で抽出して得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーで精製して化合物３９（４４ｍｇ）を収率５６％で得た。分析値を以下に示す。
【０１２７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．８４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，３Ｈ），
１．０１～１．６８（ｍ，８Ｈ），
２．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，１８．４Ｈｚ，１Ｈ），
２．６０～２．８０（ｍ，１Ｈ），
２．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１８．４Ｈｚ，１Ｈ），
３．２１（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），
４．０２～４．２８（ｍ，２Ｈ），
４．６３（ｓ，２Ｈ），
５．５１～５．７５（ｍ，２Ｈ），
６．５９～６．８８（ｍ，３Ｈ），
７．１４～７．３３（ｍ，１Ｈ）．
【０１２８】
［実施例２８］

実施例２７と同様にして化合物２９より化合物４０を得た。分析値を以下に示す。

【０１２９】

【化５８】



40

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ

０．８３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），
０．９５～１．７０（ｍ，８Ｈ），
２．８１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１９．０Ｈｚ，１Ｈ），
２．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１９．０Ｈｚ，１Ｈ），
３．０８～３．２４（ｍ，２Ｈ），
３．９４～４．０５（ｍ，１Ｈ），
４．１０～４．３０（ｍ，１Ｈ），
４．４９及び４．６２（２ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ及びＪ＝１５．８Ｈｚ，２Ｈ），
５．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），
５．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），
６．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），
６．８５～６．９９（ｍ，２Ｈ），
７．１７～７．２６（ｍ，１Ｈ）．

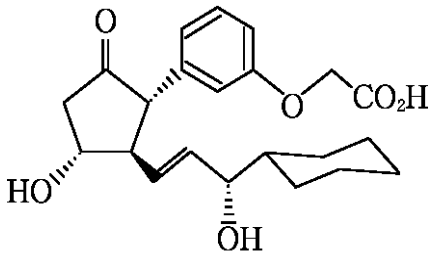
【０１３０】

［実施例２９］

実施例２７と同様にして化合物３５より化合物４１を得た。分析値を以下に示す。

【０１３１】

【化５９】

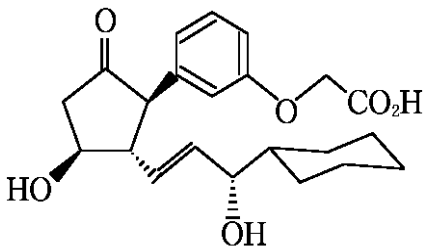


41

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）　δ

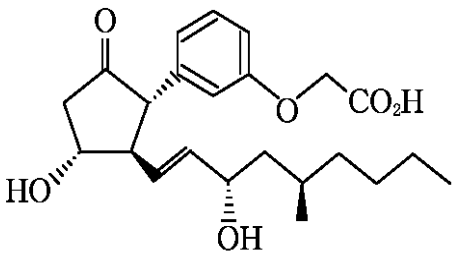
０．５５～１．９５（ｍ，１１Ｈ），
２．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１８．６　Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．９２（ｍ，２Ｈ），
３．１７（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），
３．５５～３．８０（ｍ，１Ｈ），
４．１０～４．２５（ｍ，１Ｈ），
４．５８（ｓ，２Ｈ），

５．３８～５．５５（ｍ，２Ｈ），
６．６１～７．８５（ｍ，３Ｈ），
７．１０～７．３０（ｍ，１Ｈ）．
【０１３２】
［実施例３０］
実施例２７と同様にして化合物２６より化合物４２を得た。分析値を以下に示す。
【０１３３】
【化６０】



42

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．７５～１．８５（ｍ，１１Ｈ），
２．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
２．７４～２．９０（ｍ，１Ｈ），
２．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１８．５Ｈｚ，１Ｈ），
３．２３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），
３．７９～３．９０（ｍ，１Ｈ），
４．１０～４．３０（ｍ，１Ｈ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
５．４９～５．６６（ｍ，２Ｈ），
６．５０～６．８８（ｍ，３Ｈ），
７．１９～７．３０（ｍ，１Ｈ）．
【０１３４】
［実施例３１］
実施例２７と同様にして化合物３７より化合物４３を得た。分析値を以下に示す。
【０１３５】
【化６１】

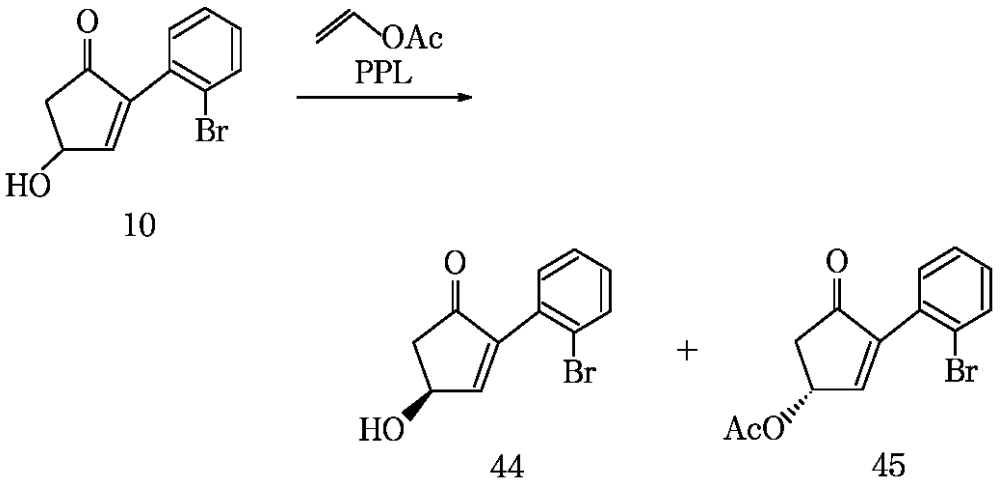


43

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
０．７５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），
０．８５（Ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），
０．９５～１．７５（ｍ，９Ｈ），
２．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１８．２Ｈｚ，１Ｈ），
２．７３～２．９３（ｍ，２Ｈ），
３．１８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），

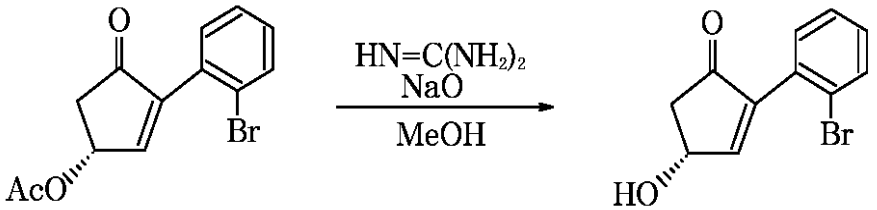
４．０５～４．２５（ｍ，２Ｈ），
５．４５～５．６５（ｍ，２Ｈ），
６．６２～６．８３（ｍ，３Ｈ），
７．１６～７．２５（ｍ，１Ｈ）．
【０１３６】
【化６２】

［実施例３２］



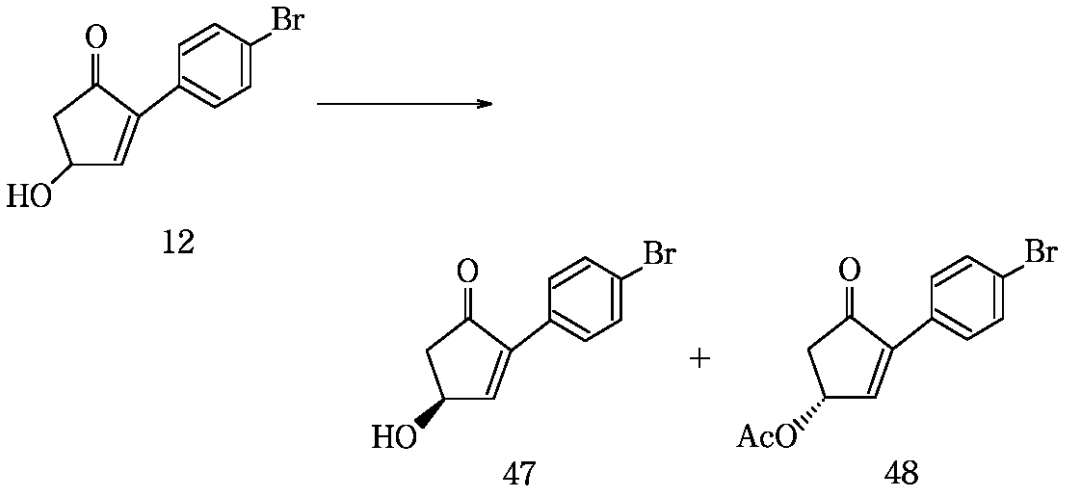
【０１３７】
化合物１０（５．６ｇ，２２．１ｍｍｏｌ）の酢酸ビニル（８８．５ｍｌ）溶液にＰＰＬ（Ｐｏｒｃｉｎｅ　Ｐａｎｃｒｅａｓ　Ｌｉｐａｓｅ，５．６ｇ）を加え、室温で３日間撹はんした。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離、精製して化合物４４（２．４６ｇ，収率４４％）と化合物４５（２．７４ｇ，収率４２％）を得た。分析値を以下に示す。なお、化合物４４の^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析値は化合物１０と同じであった。
化合物４４
［α］$^{25}_{D}$＝－７．１３°（ｃ　２．１６，ＣＨＣｌ$_{3}$）
化合物４５
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）　δ
２．１４（ｓ，３Ｈ），
２．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．２．１８．７Ｈｚ，１Ｈ），
３．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．３．１８．７Ｈｚ，１Ｈ），
５．９１～５．９８（ｍ，１Ｈ），
７．１９～７．４３（ｍ，３Ｈ），
７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），
７．６６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１３８】
【化６３】

［実施例３３］



45　　46

【０１３９】
０℃でメタノール（９．７２ｍｌ）に金属ナトリウム（２２３ｍｇ，９．７２ｍｍｏｌ）を加え、金属ナトリウムが全て溶解するまで撹はんした。これに０℃でＮＨ＝Ｃ（NH_2）$_2$・H_2CO_3（グラニジン炭酸塩）（１．７５ｇ，４．７２ｍｍｏｌ）を加え、２５分間撹はんした。得られた溶液を０℃で別のフラスコに用意した化合物４５（２．８７ｇ，９．７２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（９．７２ｍｌ）溶液に加え、５分間撹はんした。これに氷酢酸（０．６０ｍｌ）を加え、５分間撹はんした後、減圧下濃縮した。残渣に水（１０ｍｌ），酢酸エチル（１０ｍｌ）を加えた後、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（２×１０ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を$MgSO_4$で乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４６（１．４９ｇ，収率６１％）を得た。以下に分析値を示すが、^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析値は化合物１０と同じであった。
［α］$^{25}_D$＝＋９．９４°（ｃ　１．５２，$CHCl_3$）
【０１４０】
［実施例３４］
実施例３２と同様にして化合物４７及び化合物４８を得た。分析値を以下に示す。なお、化合物４７の^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析値は化合物１２と同じであった。
【０１４１】
【化６４】



12　　47　　48

化合物４８
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）　δ
２．１２（ｓ，３Ｈ），
２．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．２．１８．８Ｈｚ，１Ｈ），

3．02（dd，J＝6．4．18．8Hz，1H），
5．80～5．87（m，1H），
7．49（d，J＝8．6Hz，2H），
7．60（d，J＝8．6Hz，2H），
7．66（d，J＝2．7Hz，1H），
^{13}C－NMR（$CDCl_3$，75MHz）δ
20．7，42．3，69．4，123．5，128．8，128．9，131．5，144．2，152．1，170．2，202．0．

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		FI		
	C07C 59/90		C07C 59/90	
	C07C 69/738		C07C 69/738	A
	C07F 7/18		C07F 7/18	A
	C12P 41/00		C12P 41/00	K
//	C07M 7:00		C07M 7:00	

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], DB名)

C07C 49/747
C07C 49/753
C07C 59/90
C07C 69/738
C07F 7/18
CA(STN)
REGISTRY(STN)