(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5468145号
(P5468145)
(45)発行日　平成26年4月9日(2014.4.9)　(24)登録日　平成26年2月7日(2014.2.7)

(51)Int.Cl.　F I
C07F 9/50 (2006.01)　C07F 9/50

請求項の数 16　(全 29 頁)

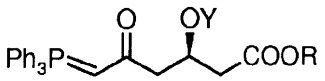
(21)出願番号	特願2012-554193 (P2012-554193)
(86)(22)出願日	平成22年7月28日 (2010.7.28)
(65)公表番号	特表2013-521225 (P2013-521225A)
(43)公表日	平成25年6月10日 (2013.6.10)
(86)国際出願番号	PCT/CN2010/075519
(87)国際公開番号	WO2011/124050
(87)国際公開日	平成23年10月13日 (2011.10.13)
審査請求日	平成24年8月28日 (2012.8.28)
(31)優先権主張番号	201010179187.8
(32)優先日	平成22年5月21日 (2010.5.21)
(33)優先権主張国	中国 (CN)
(31)優先権主張番号	201010162885.7
(32)優先日	平成22年4月5日 (2010.4.5)
(33)優先権主張国	中国 (CN)

(73)特許権者　512223892
重▲慶▼博▲騰製薬▼科技股▲フン▼有限公司
中華人民共和国重▲慶▼市（▲長▼寿）化工▲園▼区精▲細▼化工一区
(74)代理人　100103207
弁理士　尾崎　隆弘
(72)発明者　林文清
中華人民共和国重▲慶▼市渝北区洪湖西路１８号上丁企▲業▼公▲園▼５▲棟▼
(72)発明者　▲鄭▼宏杰
中華人民共和国重▲慶▼市渝北区洪湖西路１８号上丁企▲業▼公▲園▼５▲棟▼

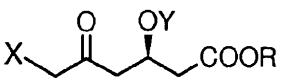
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ロスバスタチンカルシウム中間生成物の調製方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次のステップ：通式Ｖに示されている化合物とトリフェニルホスファンとをアルカリ性条件の下で反応させるステップを含む、ロスバスタチンカルシウム中間生成物、つまり、通式Ｉに示されている化合物を調製する方法。ここで、Ｒはアルキル基、Ｙはヒドロキシ基の保護基、Ｘはハロゲン原子である。



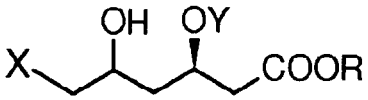
I



V

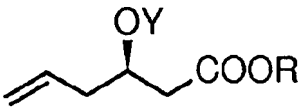
【請求項２】
前記Ｒは、Ｃ１～Ｃ３のアルキル基であり、Ｙはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ベンジル基又はベンゾイル基であり、Ｘは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である請求項１に記載の調製方法。
【請求項３】
前記アルカリ性条件は、反応液の中にアルカリとして、アルカリ金属酸化物や、アルカリ土類金属酸化物、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の重炭酸塩又はその混合物を含む条件である請求項１に記載の調製方法。

【請求項４】
前記アルカリは、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸カルシウム又はその混合物である請求項３に記載の調製方法。
【請求項５】
前記通式Ｖに示されている化合物は、通式ＩＶに示されている化合物のヒドロキシ基をニトロキシドラジカル、選択的酸化剤および／または相間移動触媒の存在する条件の下で、溶剤Ａの中で選択的に酸化させることによって得る、請求項１又は２に記載の調製方法。



Ⅳ

【請求項６】
前記溶剤Ａは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、アセトン、ブタノン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、ＤＭＦ、ＤＭＡおよびＤＭＳＯからなる群より選択された少なくとも１種、又は、前記群より選択された少なくとも一種と水とで形成された混合液である請求項５に記載の調製方法。
【請求項７】
前記ニトロキシドラジカルは、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－Ｎ－オキシド化合物である請求項５に記載の調製方法。
【請求項８】
前記選択的酸化剤は、次亜塩素酸ナトリウム又は亜塩素酸ナトリウムである請求項５に記載の調製方法。
【請求項９】
前記相間移動触媒は、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、塩化トリオクチルメチルアンモニウム又は塩化セチルトリメチルアンモニウムである請求項５に記載の調製方法。
【請求項１０】
前記通式ＩＶに示されている化合物は、通式ＩＩＩに示されている化合物とハロゲン化試薬とを溶剤Ｂの中で反応させることによって得る、請求項５に記載の調製方法。



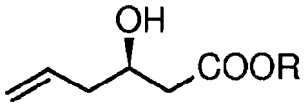
Ⅲ

【請求項１１】
前記溶剤Ｂは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、アセトン、ブタノン、メタノール、エタノール、イソブタノール、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、ＤＭＦ、ＤＭＡおよびＤＭＳＯからなる群より選択された少なくとも１種、又は、前記群より選択された少なくとも一種と水とで形成された混合液である請求項１０に記載の調製方法。
【請求項１２】
前記ハロゲン化反応の温度は－１０～５０℃である、請求項１０に記載の調製方法。
【請求項１３】
前記通式ＩＩＩに示されている化合物は、次のステップによって調製される、請求項１０に記載の調製方法。

ａ．ハロゲン化エチレンと金属マグネシウムとを反応させてハロゲン化エチレングリニャール試薬を得た後、該グリニャール試薬をＲ－エピクロロヒドリンと触媒の作用の下でグリニャール反応を行わせることによって、（２Ｒ）－１－ハロゲン化－２－ヒドロキシー４－ペンテン化合物を得るステップ。

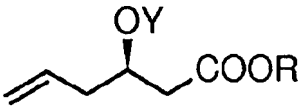
ｂ．（２Ｒ）－１－ハロゲン化－２－ヒドロキシー４－ペンテン化合物とシアン化ナトリウムとの間で求核置換反応を行わせることによって、（２Ｒ）－１－シアノー２－ヒドロキシ－４－ペンテン化合物を得るステップ。

ｃ．２Ｒ）－１－シアノ－２－ヒドロキシ－４－ペンテンとアルコールとを酸の触媒作用の下で、加アルコール分解反応を行わせることによって、通式ＩＩに示されている化合物を得るステップ。



II

ｄ．通式ＩＩに示されている化合物のヒドロキシ基をアルカリ性溶剤の中で保護することによって、通式ＩＩＩに示されている化合物を得るステップ。



III

【請求項１４】

前記ステップａにおいて、前記触媒は、塩化第一銅、沃化第一銅またはシアン化第一銅であり、前記触媒とＲ－エピクロロヒドリンとのモル比は、０．１０～０．１５：１であることを特徴とする請求項１３に記載の調製方法。

【請求項１５】

前記ステップｄにおいて、前記アルカリ性溶剤は、イミダゾールと有機溶剤との混合液であることを特徴とする請求項１３に記載の調製方法。

【請求項１６】

前記イミダゾールと前記通式ＩＩに示されている化合物とのモル比は、１．５～２．５：１であることを特徴とする請求項１３に記載の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

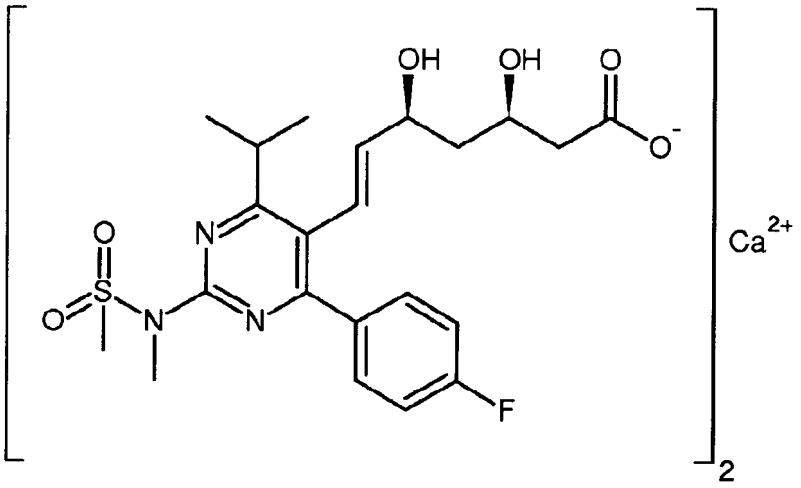
本発明は新しい薬物中間生成物およびその調製方法に関するもので、特にロスバスタチンカルシウムの１つの重要な中間生成物の新しい調製方法に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

ロスバスタチンカルシウム（Rosuvastatin calcium）、化学名：（＋）－（３Ｒ，５Ｓ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－（N-メチルーNーメチルスルホニルアミノ）ピリミジンー５－イル］－３，５－ジヒドロキシ－６（Ｅ）－ヘプタン酸カルシウム（２：１）は、本態性高コレステロール血症（IIＡａ型、 ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症を含む）又は混合性脂血症（IIｂ型）患者の節食又は運動治療方法が理想的でない場合の補助治療に適している。高くなったＬＤＬ－コレステロールや、トータルコレステロール、トリグリセリド及びＡｐｏＢを低下させることができ、ＨＤＬ－コレステロールを増やすことができる。また、ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者にも適しており、単独使用するか、或いは節食又はその他の脂質低下方法（

例えばＬＤＬ除去法）と一緒に使用することができる。本品は高効率、低毒、副作用が小さいなどの長所があるため、人々からの脚光を浴びており、幅広い応用前途がある。その化学構造式は次のとおりである。

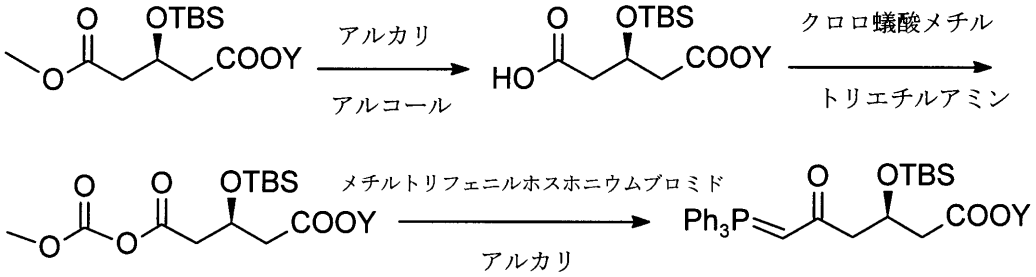


【０００３】

本特許中に記載されている（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－オキソ－６－トリフェニルホスファンヘキサノエ-トは、ロスバスタチンカルシウムを調製する重要な中間生成物である。

【０００４】

ＰＣＴ特許出願ＷＯ２００６０９１７７１中には、（３Ｒ）－３－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシグルタル酸メチルを原料として（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－オキソ－６－トリフェニルホスファンヘキサノエ-トを調製する方法を公開しているが、その主な径路は次のとおりである（Ｙはカルボキシル保護基グループ、ＴＢＳはｔｅｒｔ－ブチルメチルシリル基、Ｐｈはフェニル基）。

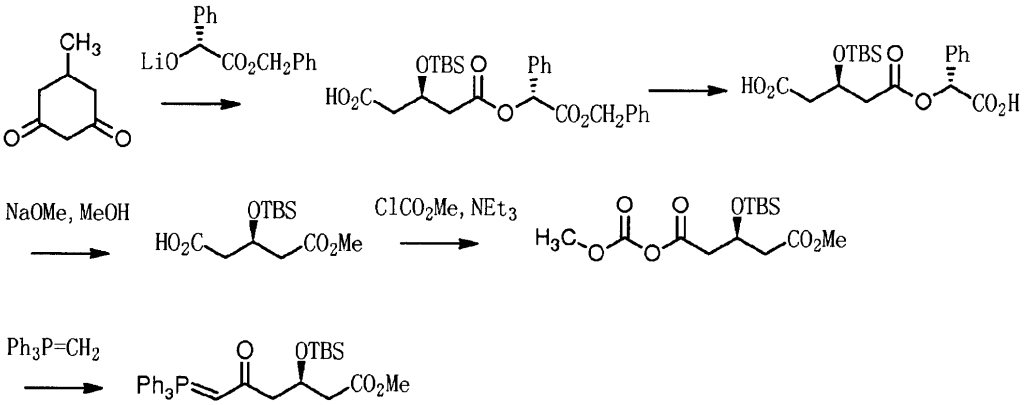


【０００５】

但し、当該方法には必ず比較的大きなカルボキシル保護基グループＹが求められるが、こうするのみ、それによって保護されるエステル基の安定性を増やし、第１ステップ反応中のモノメチルエステルの加水分解の選択性を向上させることができる。もし、カルボキシル保護基グループＹがメチル基などの比較的小さいグループである場合、モノメチルエステルの加水分解が難しくなり、モノメチルエステルの加水分解産物の収率が低くなり、ひいては得られなくなる。そのため、当該方法の調製コストが高くなり、工業化大規模生産に適していない。

【０００６】

文献（J. Org. Chem. Vol.59, No.25, 7849-7854, 1994）には無水酸化合物を原料として、（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－オキソ－６－トリフェニルホスファンヘキサノエ-トを調製する方法を公開しているが、その主な径路は次のとおりである（Ｍｅはメチル基、Ｅｔはエチル基）。

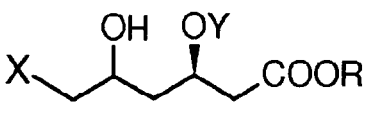


【０００７】
但し、当該方法に使われている原料の無水酸化合物は値段が高く、第１ステップの反応産物の収率が低いので、同じく調製コストが比較的高い問題があって、工業化大規模生産に適していない。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
本発明は工業化生産に適するロスバスタチンカルシウム中間生成物、つまり、通式Iに示されている化合物の調製方法を提供することに目的があり、当該方法は簡単で、コントロールし易く、収率が高く、純度が良く、コストが相対的に低い。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
ロスバスタチンカルシウム中間生成物、つまり、通式Iに示されている化合物の調製方法としては、次のステップが含まれている。すなわち、



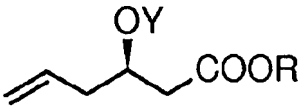
I　　V

上記通式Ｖに示されている化合物とトリフェニルホスファンとをアルカリ性条件の下で、反応させるステップである。ここで、Ｒはアルキル基、Ｙはヒドロキシ基の保護基、Ｘはハロゲン族原子である。
【００１０】
好ましくは、ＲはＣ１～Ｃ３のアルキル基であり、Ｙはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ベンジル基又はベンゾイル基であり、Ｘは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。
【００１１】
好ましくは、前記アルカリ性条件は、反応液の中にアルカリ金属酸化物、アルカリ土類金属酸化物、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩又はその混合物を含む条件である。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸カルシウム又はその混合物。
【００１２】
前記通式Ｖに示されている化合物は、通式ＩＶに示されている化合物のヒドロキシ基をニトロキシドラジカル、選択的酸化剤および／または相間移動触媒の存在する条件の下で、溶剤Ａの中で選択的に酸化させることによって得ることができる。



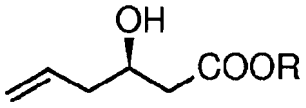
IV

【００１３】
好ましくは、前記溶剤Ａはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、アセトン、ブタノン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、ＤＭＦ、ＤＭＡおよびＤＭＳＯからなる群より選択された少なくとも１種、又は、前記群より選択された少なくとも一種と水とで形成された混合液である。
【００１４】
前記ニトロキシドラジカルは２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－Ｎ－オキシド化合物である。
【００１５】
前記選択的酸化剤は次亜塩素酸ナトリウム又は亜塩素酸ナトリウムである。
【００１６】
前記相間移動触媒は塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、塩化トリオクチルメチルアンモニウム又は塩化セチルトリメチルアンモニウムである。
【００１７】
前記通式ＩＶに示されている化合物は、通式ＩＩＩに示されている化合物とハロゲン化試薬とを溶剤Ｂの中で反応させることによって得ることができる。



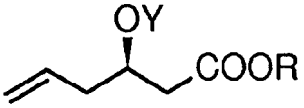
III

【００１８】
好ましくは、前記溶剤Ｂは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、アセトン、ブタノン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、ＤＭＦ、ＤＭＡおよびＤＭＳＯからなる群より選択された少なくとも１種、又は、前記群より選択された少なくとも一種と水とで形成された混合液である。
【００１９】
前記ハロゲン化反応温度は－１０～５０℃である。
【００２０】
前記通式ＩＩＩに示されている化合物は、次のステップによって調製することができる。
ａ．ハロゲン化エチレンと金属マグネシウムとを反応させてハロゲン化エチレングリニャール試薬を得た後、該グリニャール試薬をＲ－エピクロロヒドリンと触媒の作用の下でグリニャール反応を行わせることによって、（２Ｒ）－１－ハロゲン化－２－ヒドロキシ－４－ペンテン化合物を得るステップ。
ｂ．（２Ｒ）－１－ハロゲン化－２－ヒドロキシ－４－ペンテン化合物とシアン化ナトリウムとの間で求核置換反応を行わせることによって、（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシー４－ペンテン化合物を得るステップ。
ｃ．（２Ｒ）－１－シアノ－２－ヒドロキシ－４－ペンテン化合物とアルコールとを酸の触媒作用の下で、加アルコール分解反応を行わせることによって、通式IIに示されている化合物を得るステップ。



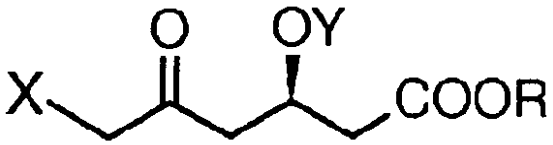
II

ｄ．通式ＩＩに示されている化合物のヒドロキシ基をアルカリ性溶剤の中で保護することによって、通式ＩＩＩに示されている化合物を得るステップ。



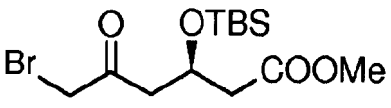
III

【００２５】
ステップａにおいて、前記触媒は塩化第一銅、沃化第一銅、シアン化第一銅で、前記触媒とＲ－エピクロロヒドリンとのモル比は０．１０～０．１５：１である。
【００２６】
ステップｄにおいて、前記アルカリ性溶剤はイミダゾールと有機溶剤との混合液である。
【００２７】
前記イミダゾールと通式IIに示されている化合物とのモル比は１．５～２．５：１である。
【００２８】
通式Ｖで示される化合物において、



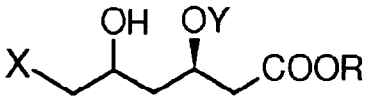
V

Ｘはハロゲン原子、Ｙはヒドロキシ基の保護基、Ｒはアルキル基であることが好ましい。
【００２９】
通式Ｖで示される化合物において、好ましくは、ＸはＢｒ、ＹはＴＢＳ保護グループ、Ｒはメチル基であって、つまり式ＶＩＩに示されている化合物である。



VII

【００３０】
通式ＩＶ化合物において、

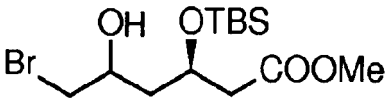


IV

式中、Ｘはハロゲン原子、Ｙはヒドロキシ基の保護基、Ｒはアルキル基であることが好ましい。

【００３１】

通式ＩＶ化合物において、好ましくは、その中のＸはＢｒ、ＹはＴＢＳ保護基グループ、Ｒはメチル基で、つまり式ＶＩに示されている化合物である。



Ⅵ

【発明の効果】

【００３２】

本発明のロスバスタチンカルシウム中間生成物、つまり、通式Iに示されている化合物の調製は、既存技術と全く違った合成方法によって作られるが、その方法は条件が簡単で、高温高圧反応がなく、必要とする原料や、触媒、酸化剤は容易に入手でき、プロセスが安定で、生成物の収率が比較的高く、大量の三廃（廃ガス、廃水、固体廃棄物）を発生せず、環境汚染レベルが低いので、工業化大規模生産に適している。

【００３３】

調製中には、２種の新しい化合物も得られるが、それは、通式ＩＶと通式Ｖの化合物で、この２種の新しい化合物は本発明の調製方法を実現する重要な中間生成物である。

【発明を実施するための最良の形態】

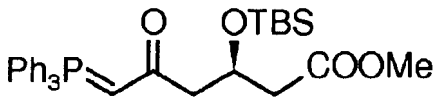
【００３４】

本発明の目的や、技術方法および長所をさらに明らかにするために、次では本発明の最良な実施例に合わせて、詳しく説明するものとする。

【実施例１】

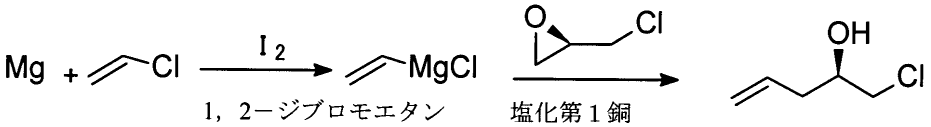
【００３５】

化合物Ｉ－１（通式I中のＲはＭｅ、ＹはＴＢＳ）の調製：



I-1

ａ．クロロエチレンと金属マグネシウムを反応させることによって、クロロエチレングリニャール試薬が得られるが、再びＲ－エピクロロヒドリンと塩化第１銅触媒の下でグリニャール反応を発生させることによって、（２Ｒ）－１－クロロー２－ハイドロキシー４－ペンテンが得られる。



反応フラスコの中に２７００ｍｌの無水処理済みテトラヒドロフランと２１６ｇマグネシウムパウダーを入れて、均一に撹拌してから、再び４．５ｇのヨード、１００ｇの１，２－ジブロモエタンを入れて、ゆっくりと温度を６０～６４℃まで上げて、３～４時間保温撹拌してから、クロロエチレンガスを入れて反応を行わせ、６０～６４℃の温度の下で、持続的にクロロエチレンガスを通せる条件の下で１０～１１時間反応させてから反応を中止させ、温度を２５～３５℃まで下げて、得られたクロロエチレングリニャール試薬の濃度は３．３４ｍｏｌ／Ｌであった。

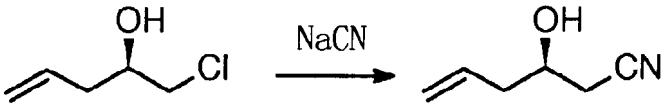
【００３６】

引き続き反応液の温度をー３５～－２５℃まで下げて、３０ｇの塩化第１銅を入れて、ゆっくりと２８０ｇのＲ－エピクロロヒドリン（塩化第１銅とＲ－エピクロロヒドリンとのモル比は０．１０～０．１５：１）を滴り入れて、滴下中はー３５～－２５℃の温度を維持し、１～２時間で滴下を完了させて、反応液を予め５～１０℃まで冷やした２００ｍ

ｌの飽和塩化アンモニウム溶液の中に移して、濃度が3ｍｏｌ／Ｌの塩酸溶液でｐＨ値を３～４に調節し、１５０ｍｌのメチルｔｅｒｔ－エーテルで３回に分けて抽出し、有機相を合併して、次第に５０ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と５０ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び２５～３０℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、３６０．９ｇの黄褐色の粘っこい液体、つまり、（２Ｒ）－１－クロロー２－ハイドロキシー４－ペンテンが得られたが、高速液体クロマトグラフィーで測定した結果、その純度は９７．４％、収率は８１．９％であった。

【００３７】

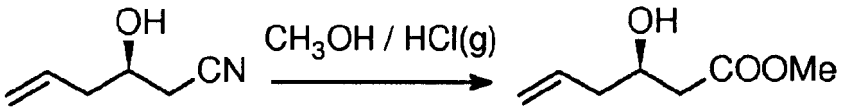
ｂ．（２Ｒ）－１－クロロー２－ハイドロキシー４－ペンテンとシアン化ナトリウムを求核置換反応を行わせて、（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテンを調製する。



反応フラスコの中に４４０ｍｌの精製水と５０ｇのシアン化ナトリウムを入れて、撹拌溶解させてから、３０～３５℃の温度の下で、８２ｇの（２Ｒ）－１－クロロー２－ハイドロキシー４－ペンテンを滴り入れてから、温度を４０～４５℃まで上げて反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が５：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテン反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液の温度を３０～３５℃まで下げて、６００ｍｌのクロロフォルムで３回に分けて抽出し、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯し、３０ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから、再び３０～４０℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、６６．６ｇの褐色の液体、つまり、（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテンが得られたが、ガスクロマトグラフィーで測定した結果、その純度は９９．７％、収率は９０．２％であった。

【００３８】

ｃ．（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテンとメタノールを乾燥塩化水素ガスの作用の下で加アルコール分解反応を行わせることによって、化合物II－１を調製する。

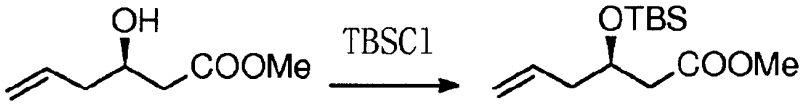


II-1

反応フラスコの中に３００ｍｌの無水メタノールと６２ｇの（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテン（ＧＣ：９９．７％）を入れて、均一に撹拌し、乾燥塩化水素ガスを通し入れ、室温の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が１：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で（２Ｒ）－１－シアノー２－ハイドロキシー４－ペンテン反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、一部のメタノールを蒸発させ、４００ｍｌの水を入れて均一に混合させてから、６００ｇのクロロフォルムで３回に分けて抽出し、有機相を合併し、２００ｇの飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗濯し、１００ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから、再び４５℃の下で溶剤を蒸発させることによって、７０．９ｇの褐色液体、つまり、化合物II－１が得られたが、ＨＰＬＣは９１．０％、収率は８０．５％であった。

【００３９】

ｄ．化合物III－１の調製：

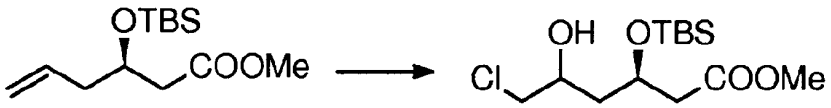


II-1 III-1

反応フラスコの中に３３．４ｇのイミダゾールと５０ｍｌのジクロロメタン、及び３７ｇの化合物II－１（ＨＰＬＣ：９１．０％、イミダゾールと化合物II－１とのモル比は１．５～２．５：１）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び４６．４ｇのＴＢＳＣｌと７０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－１反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１００ｍｌの水の中に移して、１５０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１００ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、６３．１ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－１が得られたが、ガスクロマトグラフィー測定の結果、その純度は８８．１％、収率は９２．１％であった。

【００４０】

ｅ．化合物ＩＶ－１の調製：



III-1 IV-1

１Ｌの反応フラスコの中に１７．６ｇ（ＧＣ：８８．１％）の化合物III－１と２５０ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１０．９ｇのＮ－クロロスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを４０～５０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－１の粗品２１．３ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８６．６％、収率は９８．９％であった。

1H NMR(300MHz, CDCl3): δ4.31～4.35(m, 1H), δ3.90～4.10(m, 1H), δ3.66(s, 3H), δ3.36～3.46(m, 2H), δ2.54～2.59(m, 2H), δ1.75～1.81(m, 2H), δ0.86(s, 9H), δ0.09(s, 3H), δ0.07(s, 3H)

【００４１】

ｆ．化合物Ｖ－１の調製：



IV-1 V-1

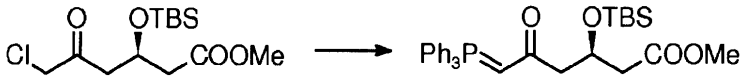
５００ｍｌの反応フラスコの中に２１．３ｇ（ＧＣ：８６．６％）の化合物ＩＶ－１、０．２ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．４ｇの臭化カリウムと０．２ｇのＴＥＭＰＯを入れてから、１５０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３５ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１２０ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び

３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、２０．５ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－１が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７０．０％で、収率は７８．３％であった。

1H NMR(300MHz, CDCl3): δ4.52～4.60(m, 1H), δ4.12(s, 2H), δ3.65(s, 3H), δ2.72～2.89(m, 2H), δ2.44～2.58(m, 2H), δ0.82(s, 9H), δ0.06(s, 3H), δ0.04(s, 3H)

【００４２】

ｇ．化合物Ｉ－１の調製：



V-1　　Ⅰ-1

５００ｍｌの反応フラスコの中に２０．５ｇ（ＧＣ：７０．０％）の化合物Ｖ－１や、２６．０ｇのトリフェニルホスフィン、１８．２ｇの炭酸カリウムと６１．５ｍｌのＤＭＦを入れて、システムを２０～３０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－１の反応が完全に終わってから）、システムに１００ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１００ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－１が得られるが、５０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、７．９ｇの化合物Ｉ－１が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９６．５％、ｅｅ値：９９．７％、収率：３０．６％。

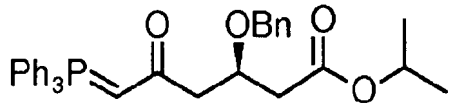
1H NMR(300MHz, CDCl3): δ7.46～7.70(m, 15H), δ4.54～4.59(m, 1H), δ3.67(s, 3H), δ2.73～2.77 (m,1H), δ2.59～ 2.63 (m, 1H), δ2.45～2.55(m, 2H), δ0.83(s, 9H), δ0.03～0.06(m, 6H)。

MS: m/z= 535.5[M+H]+

【実施例２】

【００４３】

化合物Ｉ－２（通式Ⅰ中、Ｒはイソプロピル基、ＹはＢｎ）の調製：

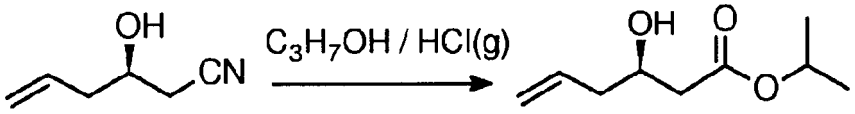


Ⅰ-2

ステップａ、ｂは実施例１中のａ、ｂと同様である。

【００４４】

ｃ．（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシ－４－ペンテンとイソプロパノールを乾燥塩化水素ガスの作用の下で、加アルコール分解反応を行わせて、化合物ＩＩ－２を調製する。



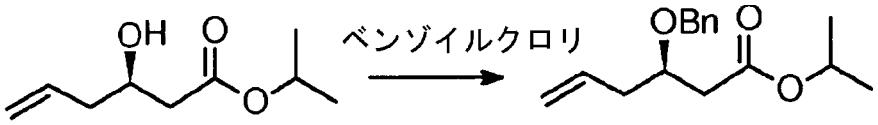
II-2

反応フラスコの中に３００ｍｌの無水イソプロパノールと６２ｇの（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシ－４－ペンテン（ＧＣ：９９．４％）を入れて、均一に撹拌し、乾燥塩化水素ガスを通し入れて、室温の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開

剤は体積比が１：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシー４－ペンテン反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、約２／３のイソプロパノールを蒸発させ、４００ｍｌの水を入れて均一に混合させてから、６００ｇのクロロフォルムで３回に分けて抽出し、有機相を合併し、２００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗濯し、１００ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから、再び３０～４０℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で溶剤を蒸発させることによって、８４．７ｇの褐色液体、つまり、化合物II－２が得られたが、ＨＰＬＣは９１．６％、収率は８１．３％であった。

【００４５】

ｄ．化合物III－２の調製：

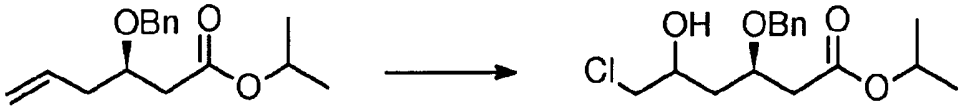


II-2　　III-2

反応フラスコの中に２６．３ｇのイミダゾールと４０ｍｌのジクロロメタン、及び３５ｇの化合物II－２（ＨＰＬＣ：９１．６％）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び３１ｇのベンゾイルクロリドと７０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－２反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１００ｍｌの水の中に移して、１５０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１００ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、５２．３ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－２が得られたが、ＧＣは８６．５％、収率は９２．６％であった。

【００４６】

ｅ．化合物ＩＶ－２の調製：



III-2　　IV-2

１Ｌの反応フラスコの中に１５ｇ（ＧＣ：８６．５％）の化合物III－２と２００ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１０ｇのＮ－クロロスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを２５～３５℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－２の粗品１７．６ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８７．１％、収率は９８．２％であった。

【００４７】

ｆ．化合物Ｖ－２の調製



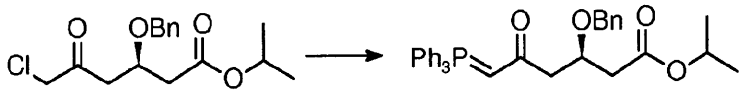
IV-2　　V-2

５００ｍｌの反応フラスコの中に１８ｇ（ＧＣ：８７．１％）の化合物ＩＶ－２、０．

２ｇの塩化テトラブチルアンモニウムと０．４ｇの臭化カリウム及び０．２ｇのＴＥＭＰＯを入れてから、１５０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３５ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１００ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１６．８ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－２が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７２．２％で、収率は７８．０％であった。

【００４８】

ｇ．化合物I－２の調製：



V-2　　Ⅰ-2

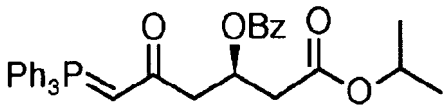
５００ｍｌの反応フラスコの中に１８ｇ（ＧＣ：７２．２％）の化合物Ｖ－２や、２６．０ｇのトリフェニルホスフィン、１８．２ｇの炭酸カリウムと６１．５ｍｌのメタノールを入れて、システムを－１０～１０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－２の反応が完全に終わってから）、システムに１００ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１００ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物I－２が得られるが、４０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、７．４４ｇの化合物I－２が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．１％、ｅｅ値：９９．８％、収率：３２．３％。

MS: m/z= 539.7[M+H]+

【実施例３】

【００４９】

化合物I－３（通式I中、Ｒはイソプロピル基、ＹはＢｚ）の調製：

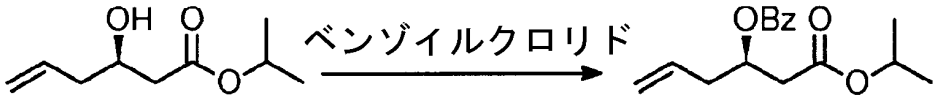


I-3

ステップａ，ｂは実施例１中のａ、ｂと同様で、ステップｃは実施例２中のｃと同様である。

【００５０】

ｄ．化合物III－３の調製：



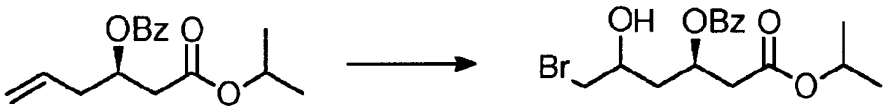
II-2　　III-3

反応フラスコの中に３４ｇのイミダゾールと５０ｍｌのジクロロメタン、及び３７ｇの化合物II－２（ＨＰＬＣ：９３．１％）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び３９．０ｇのベンゾイルクロリドと７０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わる

と、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－３反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１００ｍｌの水の中に移して、１５０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１００ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、５６．７ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－３が得られたが、ガスクロマトグラフィーの測定結果、その純度は８９．５％、収率は９１．７％であった。

【００５１】

ｅ．化合物ＩＶ－３の調製：



III-3　　Ⅳ-3

１Ｌの反応フラスコの中に１７．２ｇ（ＧＣ：８９．５％）の化合物III－３と２００ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１０ｇのＮ－ブロモスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを３０～４０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－３の粗品２３．２ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８７．６％、収率は９７．６％であった。

【００５２】

ｆ．化合物Ｖ－３の調製：

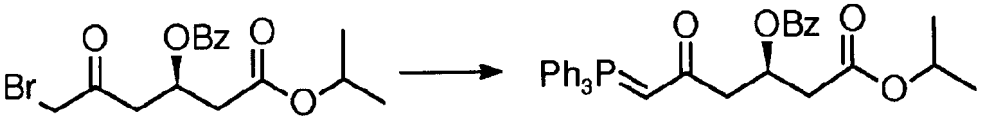


Ⅳ-3　　Ⅴ-3

５００ｍｌの反応フラスコの中に２１．３ｇ（ＧＣ：８７．６％）の化合物ＩＶ－３、０．４ｇの塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、０．３ｇのＴＥＭＰＯ及び０．４ｇの臭化カリウムを入れてから、１５０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３５ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１３０ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１９．７ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－３が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７２．８％で、収率は７７．２％であった。

【００５３】

ｇ．化合物I－３の調製：



Ⅴ-3　　Ⅰ-3

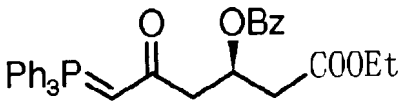
５００ｍｌの反応フラスコの中に２１．５ｇ（ＧＣ：７２．８％）の化合物Ｖ－３や、２６．０ｇのトリフェニルホスフィン、１８．２ｇの炭酸カリウムと６１．５ｍｌのＤＭＦを入れて、システムを－１０～２０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－３の反応が完全に終わってから）、システムに１００ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１００ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－３が得られるが、６０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、７．５ｇの化合物Ｉ－３が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．６％、ｅｅ値：９９．８％、収率：３１．４％。

MS:m/z= 553.5[M+H]+

【実施例４】

【００５４】

化合物Ｉ－４（通式Ｉ中、Ｒはエチル基、ＹはＢｚ）の調製：

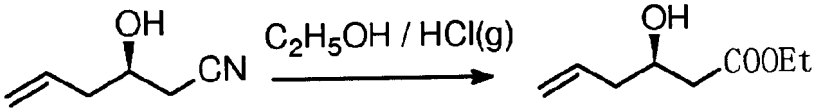


I-4

ステップａ、ｂは実施例１中のａ、ｂと同様である。

【００５５】

ｃ．（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシ－４－ペンテンとアルコールを乾燥塩化水素ガスの作用の下で、加アルコール分解反応を行わせて、化合物ＩＩ－３を調製する。

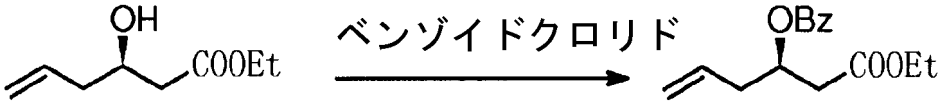


II-3

反応フラスコの中に３５０ｍｌの無水アルコールと６２ｇの（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシ－４－ペンテン（ＧＣ：９９．６％）を入れて、均一に撹拌し、乾燥塩化水素ガスを通し入れて、室温の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が１：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシ－４－ペンテン反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、一部のアルコールを蒸発させ、４００ｍｌの水を入れて均一に混合させてから、６００ｇのクロロフォルムで３回に分けて抽出し、有機相を合併し、２００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗濯し、１００ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから、再び４５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で溶剤を蒸発させることによって、６８．７ｇの褐色液体、つまり、化合物ＩＩ－３が得られたが、ＨＰＬＣは９３．５％、収率は７３．１％であった。

【００５６】

ｄ．化合物ＩＩＩ－４の調製：

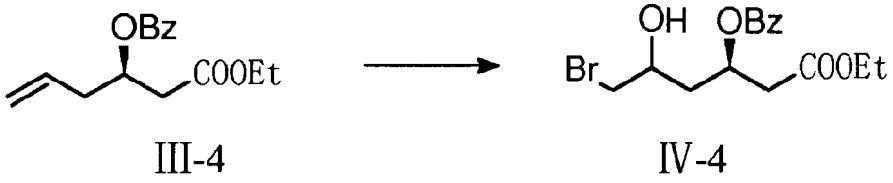


II-3 III-4

反応フラスコの中に１２．７ｇのイミダゾールと５０ｍｌのジクロロメタン、及び３５ｇの化合物II－３（ＨＰＬＣ：９３．５％）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び３９．０ｇのベンゾイルクロリドと７０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－３反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１００ｍｌの水の中に移して、１５０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１００ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、５５．３ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－４が得られたが、ＧＣは８９．９％、収率は９１．６％であった。

【００５７】

ｅ．化合物ＩＶ－４の調製：

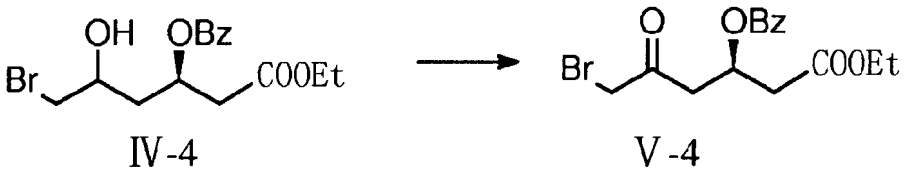


III-4　　IV-4

１Ｌの反応フラスコの中に１６ｇ（ＧＣ：８９．９％）の化合物III－４と２００ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１０℃まで下げて、数回に分けて９ｇのＮ－クロロスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを２０～３０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－４の粗品２２．０ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８８．１％、収率は９８．２％であった。

【００５８】

ｆ．化合物Ｖ－４の調製：

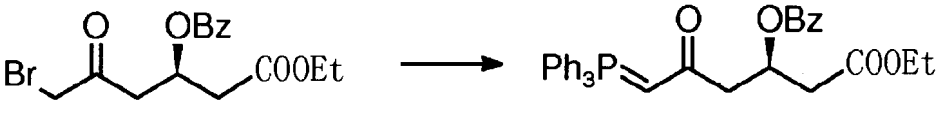


IV-4　　V-4

５００ｍｌの反応フラスコの中に２０ｇ（ＧＣ：８８．１％）の化合物ＩＶ－４、０．３ｇのテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、０．４ｇの臭化カリウムを入れてから、１５０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３５ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１１５ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１８．６ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－４が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７２．４％で、収率は７７．０％であった。

【００５９】

ｇ．化合物Ｉ－４の調製：



V-4　　I-4

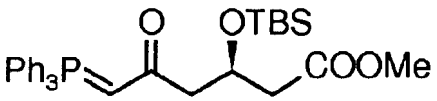
５００ｍｌの反応フラスコの中に２１ｇ（ＧＣ：７２．４％）の化合物Ｖ－４や、２６．０ｇのトリフェニルホスフィン、１８．２ｇの炭酸カリウムと６１．５ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムを１５～３０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－４の反応が完全に終わってから）、システムに１００ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１００ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－４が得られるが、６０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、７．２ｇの化合物Ｉ－４が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．５％、ｅｅ値：９９．８％、収率：３０．７％。

MS: m/z= 539.4[M+H]+

【実施例５】

【００６０】

化合物Ｉ－１の調製：

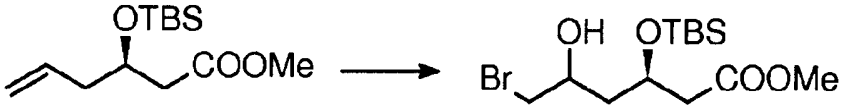


I-1

ステップａ、ｂ、ｃ、ｄは実施例１中のａ、ｂ、ｃ、ｄと同様である。

【００６１】

ｅ．化合物ＩＶ－５の調製：



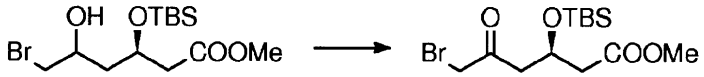
III-1　　VI

反応フラスコの中に２２．１ｇ（ＧＣ：９０．５％）の化合物III－１と２８０ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて９ｇのＮ－ブロモスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを－１０～０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－５の粗品３０．１ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８６．８％、収率は９５．４％であった。

1H NMR(300MHz, CDCl3): δ4.31～4.35(m, 1H), δ3.95～4.05(m, 1H), δ3.66(s, 3H), 3.36～3.46(m, 2H), δ3.22 and 2.95(2×d, 1H), δ2.54～2.59(m, 2H), δ1.75～1.81(m, 2H), δ0.86, (s, 9H), δ0.09(m, 6H)

【００６２】

ｆ．化合物Ｖ－５の調製：



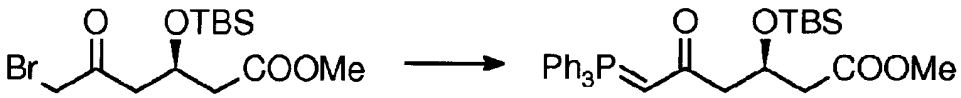
IV-5 Vii

５００ｍｌの反応フラスコの中に３４．６ｇ（ＧＣ：８６．８％）の化合物ＩＶ－５、０．３ｇの塩化トリオクチルメチルアンモニウム、０．４ｇのＴＥＭＰＯ、０．５ｇの臭化カリウムを入れてから、２５０ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、５７ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１００ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、２８．５ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－５が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７５．０％で、収率は７２．１％であった。

1H NMR(600MHz, CDCl3): δ4.50～4.53(m, 1H), δ3.87(s, 2H), δ3.62(s, 3H), δ2.80～2.89(m, 2H), δ2.43～2.51(m, 2H), δ0.79(s, 9H), δ0.017(d, J=5.5, 6H)[α]D20 = -4.6(c=1.0, C2H5OH);

【００６３】

ｇ．化合物Ｉ－１の調製：



V-5 I-1

５００ｍｌの反応フラスコの中に３０ｇ（ＧＣ：７５．０％）の化合物Ｖ－５や、２６．９ｇのトリフェニルホスフィン、１８．６ｇの炭酸カリウムと７５ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０～１０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－５の反応が完全に終わってから）、システムに１５０ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１５０ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－１が得られるが、５０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、９．０ｇの化合物Ｉ－１が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９８．２％、ｅｅ値：９７．０％、収率：２５．４％。

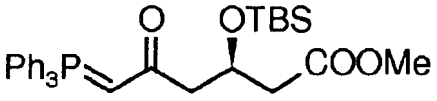
1H NMR(300MHz, CDCl3): δ7.46～7.70(m, 15H), δ4.54～4.59(m, 1H), δ3.67(s, 3H), δ2.73～2.77 (m,1H), δ2.59～ 2.63 (m, 1H), δ2.45～2.55(m, 2H), δ0.83(s, 9H), δ0.03～0.06(m, 6H)。

MS: m/z= 535.5[M+H]+

【実施例６】

【００６４】

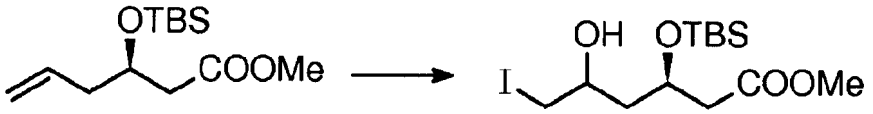
化合物Ｉ－１（通式Ｉ中、Ｒはメチル基、ＹはＴＢＳ）の調製：



I-1

ステップａ、ｂ、ｃ、ｄは実施例１中のａ、ｂ、ｃ、ｄと同様である。

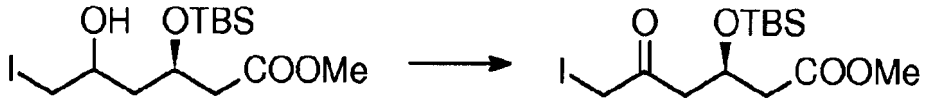
【００６５】
ｅ．化合物ＩＶ－６の調製：



III-1　　Ⅳ-6

反応フラスコの中に１５．６ｇ（ＧＣ：８９．６％）の化合物III－１と２２０ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１４．０ｇの N-ヨードスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを－５～５℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－６の粗品２２．６ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８７．２％、収率は９０．９％であった。

【００６６】
ｆ．化合物Ｖ－６の調製：

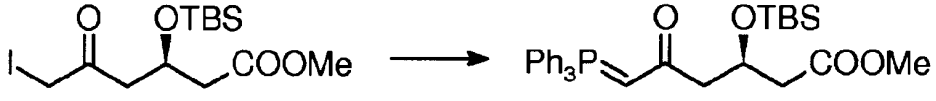


Ⅳ-6　　V-6

５００ｍｌの反応フラスコの中に２２．９ｇ（ＧＣ：８７．２％）の化合物ＩＶ－６、０．２ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．３５ｇのＴＥＭＰＯ、０．３ｇの臭化カリウムを入れてから、１６０ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３８ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１１０ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー２０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、２０．７ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－６が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７２．７％で、収率は７５．６％であった。

1H NMR(300MHz, CDCl3): δ4.50～4.58(m, 1H), δ3.82(s, 2H), δ3.65(s, 3H), δ2.92～2.95(m, 2H), δ2.43～2.57(m, 2H), δ0.82(s, 9H), δ0.038～0.075(m, 6H)。

【００６７】
ｇ．化合物I－１の調製：



V-6　　I-1

５００ｍｌの反応フラスコの中に２０．６ｇ（ＧＣ：７２．７％）の化合物Ｖ－６や、１５．７ｇのトリフェニルホスフィン、１０．４ｇの炭酸カリウムと５０ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムを１０～２７℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－６の反応が完全に終わってから）、システムに１００ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、１００ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物I－１が得られる

が、６０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、５．０ｇの化合物Ｉ－１が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．４％、ｅｅ値：９６．８％、収率：２３．７％。

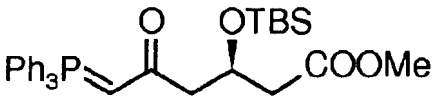
1H NMR(300MHz, CDCl3): δ7.46～7.70(m, 15H), δ4.54～4.59(m, 1H), δ3.67(s, 3H), δ2.73～2.77 (m,1H), δ2.59～ 2.63 (m, 1H), δ2.45～2.55(m, 2H), δ0.83(s, 9H), δ0.03～0.06(m, 6H)。

MS: m/z= 535.5[M+H]+

【実施例７】

【００６８】

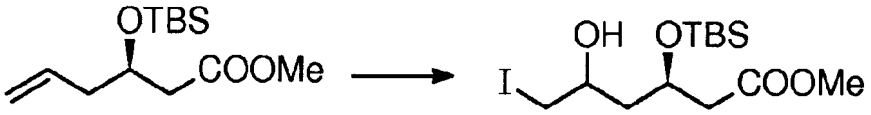
化合物Ｉ－１（通式I中、Ｒはメチル基、ＹはＴＢＳ）の調製：



I-1

ステップａ、ｂ、ｃ、ｄは実施例１中のａ、ｂ、ｃ、ｄと同様である。

ｅ．化合物ＩＶ－６の調製：

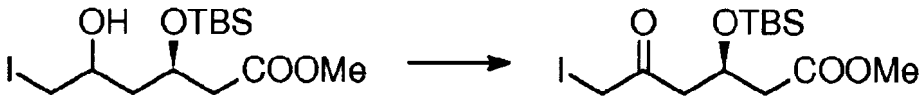


III-1　　IV-6

反応フラスコの中に１８．３ｇ（ＧＣ：８７．４％）の化合物III－１と２５０ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１６．０ｇの N-ヨードスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを１５～２５℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－６の粗品２６．１ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８８．４％、収率は９２．６％であった。

【００６９】

ｆ．化合物Ｖ－６の調製：



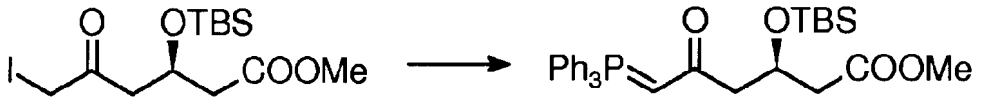
IV-6　　V-6

５００ｍｌの反応フラスコの中に１９．２ｇ（ＧＣ：８８．４％）の化合物ＩＶ－６、０．１４ｇの塩化テトラブチルアンモニウム、０．４ｇのＴＥＭＰＯ、０．２５ｇの臭化カリウムを入れてから、１６０ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３８ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１２０ｇの次亜塩素酸ナトリウムを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１７．５ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－６が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７３．２％で、収率は７６．４％であった。

1H NMR(300MHz, CDCl3): δ4.50～4.58(m, 1H), δ3.82(s, 2H), δ3.65(s, 3H), δ2.92～2.95(m, 2H), δ2.43～2.57(m, 2H), δ0.82(s, 9H), δ0.038～0.075(m, 6H)。

【００７０】

ｇ．化合物Ｉ－１の調製：



V-6　　I-1

５００ｍｌの反応フラスコの中に１６．６ｇ（ＧＣ：７３．２％）の化合物Ｖ－６や、１２．８ｇのトリフェニルホスフィン、８．４ｇの炭酸カリウムと５７．５ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０～１０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－６の反応が完全に終わってから）、システムに９５ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、９５ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－１が得られるが、５０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、４．９ｇの化合物Ｉ－１が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．６％、ｅｅ値：９８．５％、収率：２８．７％。

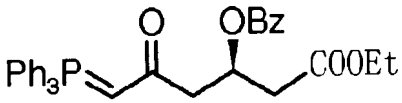
1H NMR(300MHz, CDCl3): δ7.46～7.70(m, 15H), δ4.54～4.59(m, 1H), δ3.67(s, 3H), δ2.73～2.77 (m,1H), δ2.59～ 2.63 (m, 1H), δ2.45～2.55(m, 2H), δ0.83(s, 9H), δ0.03～0.06(m, 6H)。

MS: m/z= 535.5[M+H]+

【実施例８】

【００７１】

化合物Ｉ－４（通式Ｉ中、Ｒはエチル基、ＹはＢｚ）

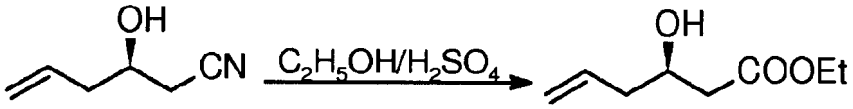


I-4

ステップａ、ｂは実施例１中のａ、ｂと同様である。

【００７２】

ｃ．２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシー４－ペンテンとアルコールを濃硫酸の作用の下で、加アルコール分解反応を行わせることによって、化合物ＩＩ－３を調節する。



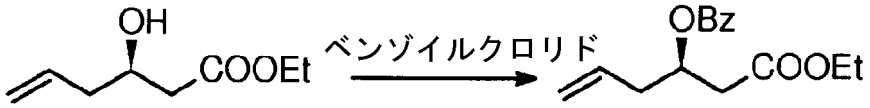
II-3

反応フラスコの中に２５０ｍｌの無水アルコールと４５．０ｇの（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシー４－ペンテン（ＧＣ：９８．７％）を入れて、均一に撹拌し、６０．０ｇの濃硫酸を入れて、室温の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が１：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で（２Ｒ）－１－シアノ－２－ハイドロキシー４－ペンテン反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応

液を３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、一部のアルコールを蒸発させ、２８５ｍｌの水を入れて均一に混合させてから、４３０ｇのクロロフォルムで３回に分けて抽出し、有機相を合併し、１４５ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗濯し、７０ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから、再び４５℃の下で溶剤を蒸発させることによって、５４．２ｇの褐色液体、つまり、化合物II－３が得られたが、ＨＰＬＣは９３．２％、収率は７９．５％であった。

【００７３】

ｄ．化合物III－４の調製：

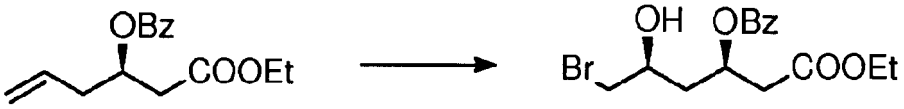


II-3　　III-4

反応フラスコの中に３３．０ｇのイミダゾールと５０ｍｌの酢酸エチル、及び３５．８ｇの化合物II－３（ＨＰＬＣ：９３．２％）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び３７．９ｇのベンゾイルクロリドと７０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－３反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１００ｍｌの水の中に移して、１５０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１００ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、５６．４ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－４が得られたが、ＧＣは９０．６％、収率は９３．２％であった。

【００７４】

ｅ．化合物ＩＶ－４の調製：



III-4　　IV-4

反応フラスコの中に１６．０ｇ（ＧＣ：９０．６％）の化合物III－４と２００ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１１．３ｇの N-ブロモスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを０～１０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－４の粗品２１．４ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８６．９％、収率は９３．５％であった。

【００７５】

ｆ．化合物Ｖ－４の調製：



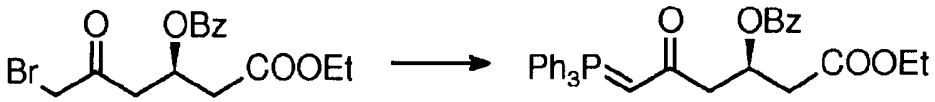
IV-4　　V-4

５００ｍｌの反応フラスコの中に２０．５ｇ（ＧＣ：８６．９％）の化合物ＩＶ－４、０．１６ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．５ｇのＴＥＭＰＯ、０．２９ｇの臭化カリウムを入れてから、１５０ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３３．４ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっ

くりと１１０ｇのＮａＣｌＯ２を滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１９．０ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－４が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７２．６％で、収率は７８．０％であった。

【００７６】

ｇ．化合物I－４の調製：



Ｖ-4　　I-4

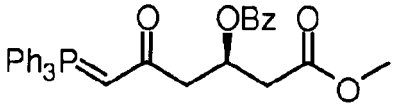
５００ｍｌの反応フラスコの中に１７．９ｇ（ＧＣ：７２．６％）の化合物Ｖ－４や、１５．３ｇのトリフェニルホスフィン、１０．１ｇの炭酸カリウムと５０ｍｌのＤＭＦを入れて、システムを３５～５０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－４の反応が完全に終わってから）、システムに８５ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、８５ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物I－４が得られるが、５５ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、６．２ｇの化合物I－４が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．８％、ｅｅ値：９８．２％、収率：３０．４％。

MS: m/z= 539.4[M+H]+

【実施例９】

【００７７】

化合物I－５（通式I中、ＲはＭｅ、ＹはＲｚ）の調製：

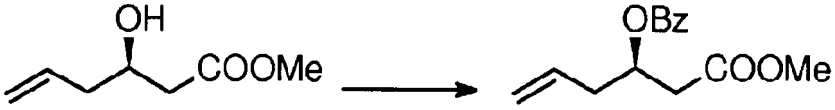


I-5

ステップａ、ｂ、ｃは実施例１中のａ、ｂ、ｃと同様である。

【００７８】

ｄ．化合物III－１の調製：



II-1　　III-7

反応フラスコの中に５５．３ｇのイミダゾールと８０ｍｌのアセトン、及び５８．０ｇの化合物II－１（ＨＰＬＣ：９１．８％）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び６０．２ｇのベンゾイルクロリドと１１０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物II－１反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１５５ｍｌの水の中に移して、２４０ｇのジクロ

ロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１５５ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１５５ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、９７．０ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物III－１が得られたが、ＧＣは９０．７％、収率は９２．２％であった。

【００７９】

ｅ．化合物ＩＶ－７の調製：

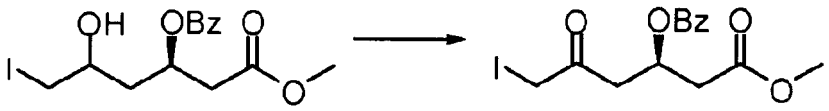


III-7　　Ⅳ-7

反応フラスコの中に１９．５ｇ（ＧＣ：９０．７％）の化合物III－１と２３０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１８．４ｇの N-ヨードスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを１０～２０℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－７の粗品３０．２ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８９．３％、収率は９６．４％であった。

【００８０】

ｆ．化合物Ｖ－７の調製：

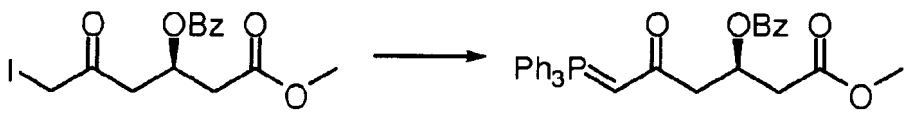


Ⅳ-7　　V-7

５００ｍｌの反応フラスコの中に２２．０ｇ（ＧＣ：８９．４％）の化合物ＩＶ－７、０．１６ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．４ｇのＴＥＭＰＯ、０．３０ｇの臭化カリウムを入れてから、１６０ｍｌのｎ－ヘキサンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３７ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１００ｇのＮａＣｌＯ２を滴り入れ、滴下の際温度を１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１９．１ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－７が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７７．４％で、収率は７５．９％であった。

【００８１】

ｇ．化合物I－５の調製：



V-7　　I-5

５００ｍｌの反応フラスコの中に１８．６ｇ（ＧＣ：７７．４％）の化合物Ｖ－７や、１５．５ｇのトリフェニルホスフィン、１０．２ｇの炭酸カリウムと５６．６ｍｌのｎ－

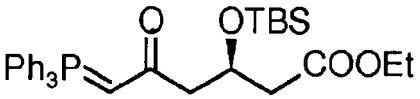
ヘキサンを入れて、システムを３０～４５℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－７の反応が完全に終わってから）、システムに９５ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、９５ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－５が得られるが、５０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、５．９ｇの化合物Ｉ－５が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９８．３％、ｅｅ値：９８．８％、収率：２９．５％。

MS: m/z= 524.1[M+H]+

【実施例１０】

【００８２】

化合物Ｉ－６（通式Ｉ中、Ｒはエチル基、ＹはＴＢＳ）の調製：



I-6

ステップａ、ｂは実施例１中のａ、ｂと同様で、ステップｃは実施例４中のｃと同様である。

【００８３】

ｄ．化合物ＩＩＩ－４の調製：

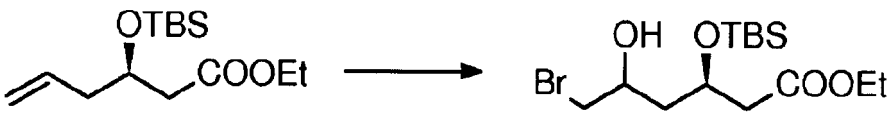


II-3 III-5

反応フラスコの中に４２．３ｇのイミダゾールと６５ｍｌの酢酸エチル、及び４５．５ｇの化合物ＩＩ－３（ＨＰＬＣ：９４．１％、イミダゾールと化合物ＩＩ－３とのモル比は２．３：１）を入れて、澄明になるまで撹拌し、再び５９．０ｇのｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリドと９０ｍｌのジクロロメタンの混合液を滴り入れ、滴下が終わると、２５～３０℃の下で撹拌反応させ、薄層クロマトグラフィー（展開剤は体積比が３：１の石油エーテルと酢酸エチルとの混合液）で化合物ＩＩ－３反応が完全に行われるまで反応過程をモニタリングし、反応液を１３０ｍｌの水の中に移して、１９０ｇのジクロロメタンで３回抽出し、有機相を合併して、次第に１３０ｍｌの飽和重炭酸ナトリウム溶液と１３０ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗濯してから、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、７５．５ｇの淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＩＩ－５が得られたが、ＧＣは８９．６％、収率は９１．７％であった。

【００８４】

ｅ．化合物ＩＶ－８の調製：



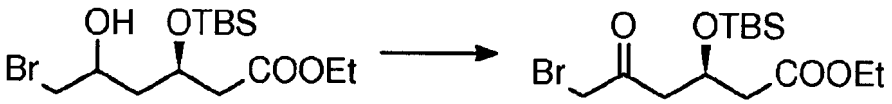
III-5 IV-8

反応フラスコの中に１３．４ｇ（ＧＣ：８９．６％）の化合物ＩＩＩ－５と１９５ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて９．０ｇの N-ブロモスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを２５～３５℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（

ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－８の粗品１７．７ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８８．４％、収率は９６．２％であった。

【００８５】

ｆ．化合物Ｖ－８の調製：

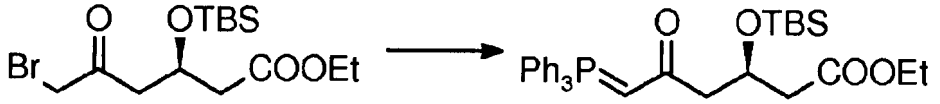


Ⅳ-8　　Ⅴ-8

５００ｍｌの反応フラスコの中に１７．６ｇ（ＧＣ：８８．４％）の化合物ＩＶ－８、０．１４ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．４ｇのＴＥＭＰＯ、０．２５ｇの臭化カリウムを入れてから、１３０ｍｌのＤＭＦを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３０ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液を入れて、撹拌しながらゆっくりと１１０ｇのＮａＣｌＯ２を滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１７．１ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－８が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７１．８％で、収率は７９．５％であった。

【００８６】

ｇ．化合物Ⅰ－６の調製：



Ⅴ-8　　Ⅰ-6

５００ｍｌの反応フラスコの中に１６．７ｇ（ＧＣ：７１．８％）の化合物Ｖ－８や、１３．７ｇのトリフェニルホスフィン、９．０ｇの炭酸カリウムと４５ｍｌのクロロフォルムを入れて、システムをー１０～１０℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－８の反応が完全に終わってから）、システムに８５ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、８５ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ⅰ－６が得られるが、５５ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、５．０ｇの化合物Ⅰ－６が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９８．３％、ｅｅ値：９６．７％、収率：２６．４％。

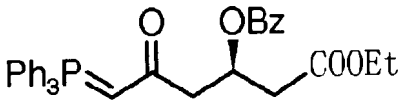
1H NMR(300MHz, CDCl3): δ7.45～7.69(m, 15H), δ4.52～4.59(m, 1H), δ4.11～4.14(m, 2H), δ2.70～2.76 (m, 1H), δ2.60～ 2.63(m, 1H), δ2.45～2.55(m, 2H), δ1.20(t, 3H), δ0.84(s, 9H), δ0.03～0.07(m, 6H)。

MS: m/z= 549.3[M+H]+

【実施例１１】

【００８７】

化合物Ⅰ－４（通式Ⅰ中、Ｒはエチル基、ＹはＢｚ）の調製：



I-4

ステップａ、ｂは実施例１中のａ、ｂと同様で、ステップｃ、ｄは実施例４中のｃ、ｄと同様である。

【００８８】

ｅ．化合物ＩＶ－９の調製：



III-4　　IV-9

反応フラスコの中に１８．９ｇ（ＧＣ：９０．１％）の化合物III－４と２８０ｍｌのアセトンを入れて、完全に溶かしてから、システム温度を０～１５℃まで下げて、数回に分けて１６．８ｇのN-ヨードスクシンイミドを入れるが、それが終わると、システムを１５～２５℃の下で保温反応させ、反応が終わるまでサンプリング滴板でトラッキングする（ＴＬＣで原料の消失をモニタリング）。それから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で、溶剤を蒸発させることによって、淡黄色の液体、つまり、化合物ＩＶ－９の粗品２８．９ｇが得られるが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は８７．３％、収率は９５．８％であった。

【００８９】

ｆ．化合物Ｖ－９の調製：



IV-9　　V-9

５００ｍｌの反応フラスコの中に２１．８ｇ（ＧＣ：８７．３％）の化合物ＩＶ－９、０．１５ｇの臭化テトラブチルアンモニウム、０．４ｇのＴＥＭＰＯ、０．２８ｇの臭化カリウムと０．０７ｇのＮａＣｌＯ２を入れてから、１５５ｍｌのジクロロメタンを入れて、システムをー１０℃～１０℃に冷やしてから、３６．５ｍｌの重炭酸ナトリウム溶液（３％）を入れて、撹拌しながらゆっくりと１０ｇのオキシフルを滴り入れ、滴下の際温度をー１０～２０℃を維持し、滴下が終わると、システムをー１０～１０℃にて保温反応させる。反応が終わると、飽和チオ硫酸ナトリウムを入れて反応をクエンチングさせ、加水洗濯後水を分離し、有機相を適当量の水や、飽和食塩水で次第に洗濯してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過し、再び３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、１９．６ｇの浅黄色の液体化合物Ｖ－９が得られたが、ガスクロマトグラフィー純度（ＧＣ）は７３．９％で、収率は７６．４％であった。

【００９０】

ｇ．化合物I－４の調製：



V-9　　I-4

５００ｍｌの反応フラスコの中に１８．５ｇ（ＧＣ：７３．９％）の化合物Ｖ－９や、１４．２ｇのトリフェニルホスフィン、９．３ｇの炭酸カリウムと６０ｍｌのアセトニト

リールを入れて、システムを３０～４５℃の下で反応させる。ＧＣ中のコントロールを行い、反応が終わってから（化合物Ｖ－９の反応が完全に終わってから）、システムに９５ｍｌの水を入れて固体を溶かしてから、９５ｍｌ×３のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥・ろ過してから、３０～３５℃、２５０～３５０Ｐａの真空度の下で濃縮させることによって、油状化合物Ｉ－４が得られるが、５０ｇの酢酸エチル／石油エーテル（２：１）を入れて結晶体を析出させ、ろ過、乾燥させることによって、４．５ｇの化合物Ｉ－４が得られる。そのＨＰＬＣ純度：９７．４％、ｅｅ値：９５．８％、収率：２３．２％。

MS: m/z= 539.4[M+H]+

【００９１】

最後に説明して置きたいことは、上記実施例はただの本発明の技術方法を説明するためのもので、本発明を制限するものではない。本発明の最良な実施例を通じて、すでに本発明について説明をしたが、本分野の一般技術者なら、本発明に対して形式上や内容上の様々な変動をすることができるが、本発明の特許請求の範囲に限定された本発明の旨と範囲を外れないということを理解できるはずである。

フロントページの続き

(72)発明者　▲劉▼小波
中華人民共和国重▲慶▼市渝北区洪湖西路１８号上丁企▲業▼公▲園▼５▲棟▼

審査官　中西　聡

(56)参考文献　特表２００８－５２６７８１（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－１７８８４１（ＪＰ，Ａ）
特開２００８－２６６１６０（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０５８９５６（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－０７３３３２（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－２６７９０７（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－２４７２４８（ＪＰ，Ａ）
特開昭６４－０７１８３１（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－０７４１５７（ＪＰ，Ａ）
特開２００７－２９１０１０（ＪＰ，Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1991), 1(1), 61-64
Journal of the American Chemical Society (1980), 102(17), 5699-5700
Tetrahedron (2007), 63(16), 3293-3301
Journal of the American Chemical Society (2002), 124(22), 6244-6245

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｆ　９／００－９／６５９６
Ｃ０７Ｃ　１／００－４０９／４４
ＲＥＧＩＳＴＲＹ　（ＳＴＮ）
ＣＡｐｌｕｓ　（ＳＴＮ）
ＣＡＳＲＥＡＣＴ　（ＳＴＮ）