

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-136913

(P2011-136913A)

(43) 公開日 平成23年7月14日(2011.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 309/04</b> (2006.01)	C07D 309/04	4C062
<b>C07D 309/08</b> (2006.01)	C07D 309/08 CSP	4H039
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 未請求 請求項の数 22 O L (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2009-296088 (P2009-296088)	(71) 出願人	000173762 公益財団法人相模中央化学研究所 神奈川県綾瀬市早川2743番地1
(22) 出願日	平成21年12月25日 (2009.12.25)	(74) 代理人	100085224 弁理士 白井 重隆
		(74) 代理人	100164334 弁理士 岩永 省吾
		(72) 発明者	井上 宗宣 神奈川県綾瀬市早川2743-1財団法人 相模中央化学研究所内
		(72) 発明者	荒木 啓介 神奈川県綾瀬市早川2743-1財団法人 相模中央化学研究所内
		Fターム(参考)	4C062 AA04 AA06 AA16 4H039 CA42 CH40

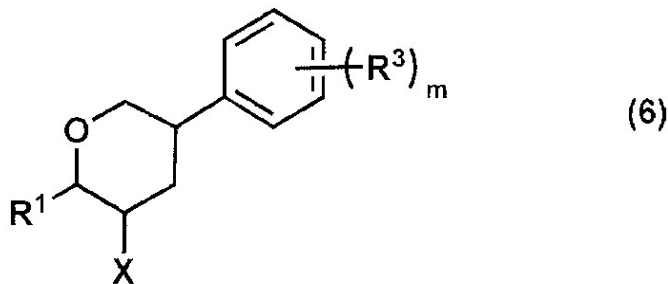
(54) 【発明の名称】 2, 3, 5-三置換テトラヒドロピラン誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】単工程、高収率、高選択的かつ安価な、液晶組成物である2, 5-二置換テトラヒドロピラン誘導体の製造中間体である2, 3, 5-三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)及びその製造方法を提供する。

【解決手段】

下記一般式(6)で表される2, 3, 5-三置換テトラヒドロピラン誘導体を、アリルエーテル誘導体から製造することができる。



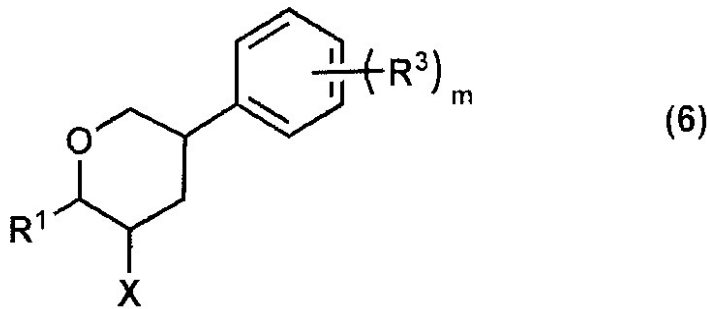
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 ( 6 )

## 【化 1】



10

( 式中、 $R^1$  は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す。 $R^3$  は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいピフェニル基を表す。 $m$  は 1 から 4 の整数を表し、 $m$  が 2 ~ 4 の時は、複数の  $R^3$  は同一又は相異なってもよい。 $X$  は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。 ) で表される 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

20

30

40

## 【請求項 2】

$R^1$  が、炭素数 1 から 10 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基である請求項 1 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、炭素数 1 から 10 のアルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である請求項 1 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

## 【請求項 4】

$R^1$  が 4 - プロピルシクロヘキシル基である請求項 1 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

## 【請求項 5】

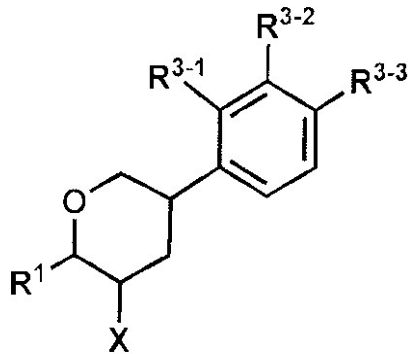
50

X が塩素原子、臭素原子、p - トルエンシルホニルオキシ基またはメタンシルホニルオキシ基である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

【請求項 6】

一般式 (6) が、下記一般式 (6a)

【化 2】



(6a)

10

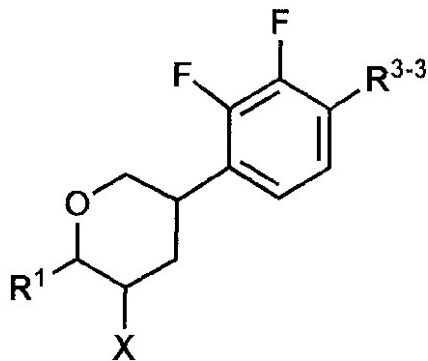
(式中、R<sup>1</sup> および X は前記と同じ意味を表す。R<sup>3-1</sup> および R<sup>3-2</sup> は各々独立に水素原子またはフッ素原子を表し、R<sup>3-3</sup> は炭素数 1 から 4 のアルコキシ基を表す。) である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

20

【請求項 7】

一般式 (6a) が、下記一般式 (6b)

【化 3】



(6b)

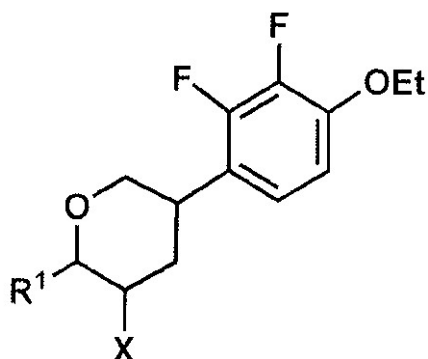
30

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3-3</sup> および X は前記と同じ意味を表す。) である請求項 6 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

【請求項 8】

一般式 (6b) が、下記一般式 (6c)

【化 4】



(6c)

40

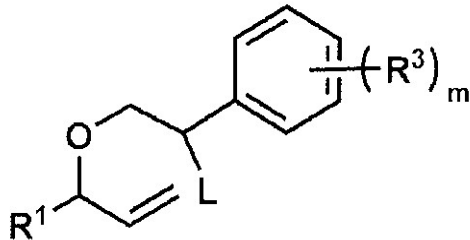
50

(式中、 $R^1$  および  $X$  は前記と同じ意味を表す。) である請求項 7 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

【請求項 9】

一般式 (4)

【化 5】



(4)

10

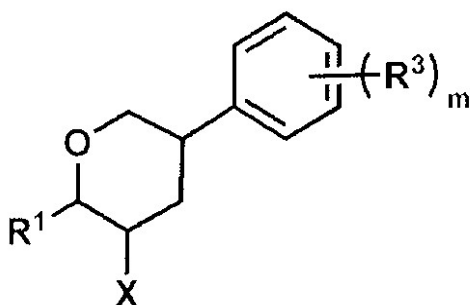
(式中、 $R^1$  は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す。 $R^3$  は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいビフェニル基を表す。 $m$  は 1 から 4 の整数を表し、 $m$  が 2 ~ 4 の時は、複数の  $R^3$  は同一又は相異なってもよい。 $L$  は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。) で表されるアリルエーテル誘導体を、ブレンステッド酸もしくはルイス酸存在下、反応させることを特徴とする、一般式 (6)

20

30

40

【化 6】



(6)

50

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $m$  は前記と同じ意味を表す。 $X$  は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。) で表される 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 10】

$R^1$  が、炭素数 1 から 10 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基である請求項 9 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

10

【請求項 11】

$R^1$  が、炭素数 1 から 10 のアルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である請求項 9 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 12】

$R^1$  が 4 - プロピルシクロヘキシル基である請求項 9 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 13】

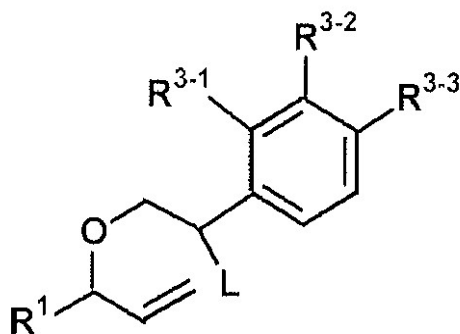
$X$  が塩素原子、臭素原子、 $p$  - トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

20

【請求項 14】

一般式 (4) が、下記一般式 (4c)

【化 7】

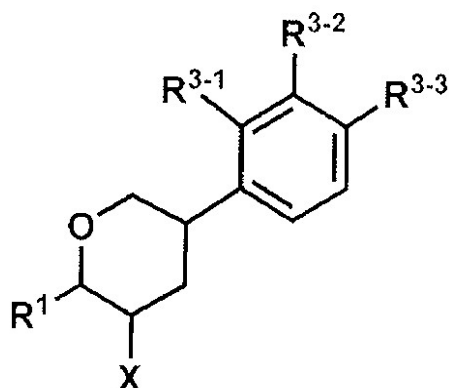


(4c)

30

(式中、 $R^1$  および  $L$  は前記と同じ意味を表す。 $R^{3-1}$  および  $R^{3-2}$  は各々独立に水素原子またはフッ素原子を表し、 $R^{3-3}$  は炭素数 1 から 4 のアルコキシ基を表す) であり、一般式 (6) が下記一般式 (6a)

【化 8】



(6a)

40

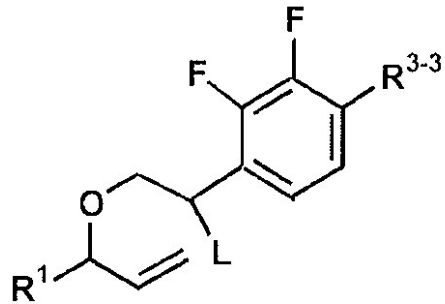
50

(式中、 $R^1$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{3-2}$ 、 $R^{3-3}$  および  $X$  は前記と同じ意味を表す。) である請求項 9 ~ 13 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 15】

一般式 (4c) が、下記一般式 (4d)

【化 9】

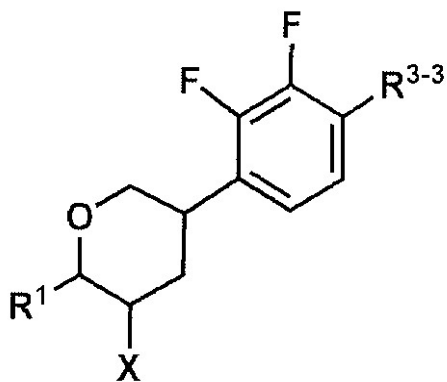


(4d)

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{3-3}$  および  $L$  は前記と同じ意味を表す。) であり、一般式 (6a) が、下記一般式 (6b)

【化 10】



(6b)

20

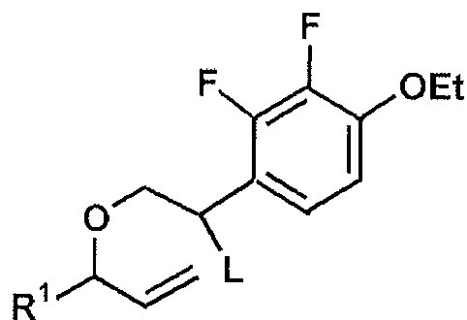
30

(式中、 $R^1$ 、 $R^{3-3}$  および  $X$  は前記と同じ意味を表す。) である請求項 14 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 16】

一般式 (4d) が、下記一般式 (4e)

【化 11】

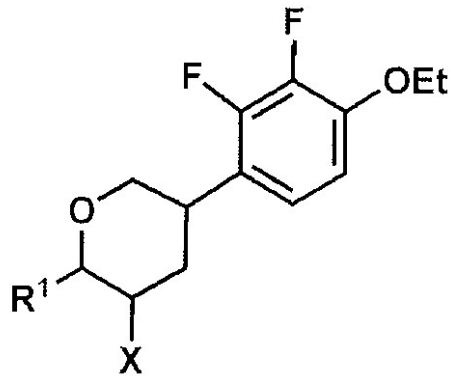


(4e)

40

(式中、 $R^1$  および  $L$  は前記と同じ意味を表す。) であり、一般式 (6b) が、下記一般式 (6c)

【化 1 2】



(6c)

10

(式中、R<sup>1</sup> および X は前記と同じ意味を表す。) である請求項 15 に記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 17】

ブレンステッド酸が、酢酸、トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸またはメタンスルホン酸である請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 18】

ルイス酸が三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウムまたは三臭化ビスマスである請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

20

【請求項 19】

L が水酸基で、ブレンステッド酸がメタンスルホン酸で、X がメタンスルホニルオキシ基である請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 20】

L が水酸基で、ブレンステッド酸が p - トルエンスルホン酸で、X が p - トルエンスルホニルオキシ基である請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【請求項 21】

L が水酸基で、ルイス酸が塩化アルミニウムで、X が塩素原子である請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

30

【請求項 22】

L が水酸基または臭素原子で、ルイス酸が三臭化ビスマスで、X が臭素原子である請求項 9 ~ 16 のいずれかに記載の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液晶組成物の製造中間体として有用な 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体及びその製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体は、液晶組成物として有用である (例えば、特許文献 1)。

従来、2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法として、アルカール誘導体とアリール酢酸エステル誘導体を製造原料として用いた方法が開示されている (例えば、特許文献 1)。この方法によると、4 - プロピルシクロヘキサカルバルデヒドから 7 工程で 2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体を製造しているが、総収率が 3 % と効率的な方法とはいえない。また、アルカール誘導体と 2 - アリール - 3 - ブテン - 1 - オール

50

誘導体を製造原料として用いた 2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法も開示されている（例えば、特許文献 2）。

しかしながら、本発明の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体を製造中間体として用いた 2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法はこれまでに報告されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2000 - 8040 号公報

【特許文献 2】国際公開第 2006 / 125526 号

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来、2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法は、工程数が長く、かつ反応により副生成物が生じることから、総収率が悪く製造コストが高くなるという問題があった。本発明の課題は、単工程、高収率、高選択的かつ安価に 2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体を製造できる製造中間体およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、前記課題を鑑み鋭意検討を重ねた結果、本発明の 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体 (6) が、単工程、高収率、高選択的かつ安価に 2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体を製造できる重要製造中間体であることを見出し、本発明を完成するに至った。

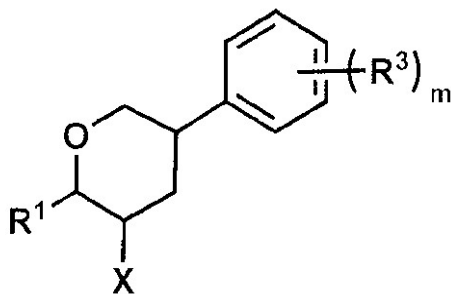
20

【0006】

すなわち本発明は、一般式 (6)

【0007】

【化 1】



30

【0008】

(式中、R<sup>1</sup> は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す。R<sup>3</sup> は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；ハロゲン原子で置換

40

50



されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子；炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいビフェニル基を表す。m は 1 から 4 の整数を表し、m が 2 ~ 4 の時は、複数の R<sup>3</sup> は同一又は相異なってもよい。X は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。) で表される 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体に関する。

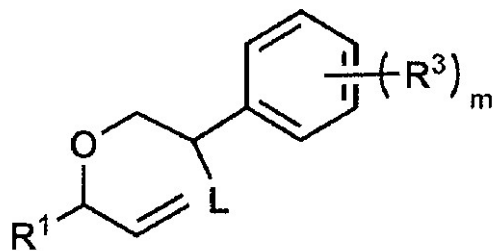
10

【0009】

また本発明は、一般式(4)

【0010】

【化2】



(4)

20

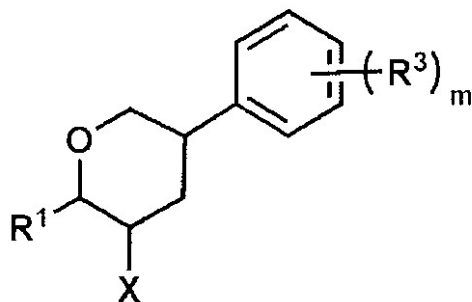
【0011】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および m は前記と同じ意味を表す。L は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。) で表されるアリルエーテル誘導体を、プレnstेटド酸もしくはルイス酸存在下、反応させることを特徴とする、一般式(6)

30

【0012】

【化3】



(6)

40

【0013】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、X および m は前記と同じ意味を表す。) で表される 2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法に関するものである。

【発明の効果】

50

## 【 0 0 1 4 】

本発明により、2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体 (6) を簡便に製造でき、かつそれを用いて、液晶組成物である2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体 (11) を製造することができる。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 5 】

以下に、本発明を詳細に説明する。

## 【 0 0 1 6 】

( R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> について )

R<sup>1</sup> は、( i ) ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；( i i ) 炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；( i i i ) ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；( i v ) ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；または、( v ) 炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す。

R<sup>3</sup> は、( i ) ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 10 のアルキル基；( i i ) 炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基；( i i i ) ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 10 のアルケニル基；( i v ) ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 2 から 8 のアルキニル基；( v i ) ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基；( v i i ) ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；( v i i i ) ハロゲン原子；( v ) 炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基；または、( i x ) 炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよいピフェニル基を表す。

## 【 0 0 1 7 】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> で表される炭素数 1 から 10 のアルキル基としては、直鎖状もしくは分岐状のいずれであってもよく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等を例示することができる。

これらの炭素数 1 から 10 のアルキル基は、ハロゲン原子または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。具体的には、1 - プロモ - 1 - メチルエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、2 - メトキシエチル基、2 - エトキシエチル基、クロロメチル基、2 - クロロエチル基、3 - クロロプロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、3 - フルオロプロピル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2, 2, 2 - トリクロロエチル基等を例示することができる。

## 【 0 0 1 8 】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> で表される炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等を例示することができる。

これらの炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基は、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 2 から 10 のアルケニル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、4 - メチルシクロヘキシル基、4 - エチルシクロヘキシル基、4 - プロピルシクロヘキシル基、4 - ブチルシクロヘキシル基、4 - ペンチル

10

20

30

40

50

シクロヘキシル基、4 - ビニルシクロヘキシル基、4 - (1 - ブテニル)シクロヘキシル基、4 - (2 - ブテニル)シクロヘキシル基、4 - (3 - ブテニル)シクロヘキシル基、4 - (1 - ペンテニル)シクロヘキシル基、4 - (2 - ペンテニル)シクロヘキシル基、4 - (3 - ペンテニル)シクロヘキシル基、4 - (4 - ペンテニル)シクロヘキシル基、3, 3 - ジフルオロ - 4 - プロピルシクロヘキシル基等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、4 - プロピルシクロヘキシル基を用いることが好ましい。

【0019】

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>で表される炭素数2から10のアルケニル基としては、直鎖状、環状もしくは分岐状のいずれであってもよく、ビニル基、1 - プロペニル基、アリル基、2 - メチル - 2 - プロペニル基、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基、1 - ペンテニル基、2 - ペンテニル基、3 - ペンテニル基、1 - シクロペンテニル基、1 - ヘキセニル基、2 - ヘキセニル基、3 - ヘキセニル基、1 - シクロヘキセニル基、4 - プロピル - 1 - シクロヘキセニル基、1 - ヘプテニル基、1 - オクテニル基等を例示することができる。

これらの炭素数2から10のアルケニル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、1, 2, 2 - トリフルオロビニル基、2, 3, 3 - トリフルオロアリル基、3, 3, 3 - トリフルオロプロペニル基等を例示することができる。

【0020】

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>で表される炭素数2から8のアルキニル基としては、直鎖状もしくは分岐状のいずれであってもよく、エチニル基、プロパルギル基、1 - ブチニル基、2 - ブチニル基、3 - ブチニル基、1 - ペンチニル基、2 - ペンチニル基、3 - ペンチニル基、1 - オクチニル基等を例示することができる。

これらの炭素数2から8のアルキニル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル基、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ブチニル基等を例示することができる。

【0021】

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>で表されるフェニル基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルコキシ基で置換されていてもよい。具体的には、フェニル基、p - トリル基、m - トリル基、o - トリル基、2, 4 - ジメチルフェニル基、3, 5 - ジメチルフェニル基、メシチル基、2 - エチルフェニル基、3 - エチルフェニル基、4 - エチルフェニル基、2, 4 - ジエチルフェニル基、3, 5 - ジエチルフェニル基、2 - プロピルフェニル基、4 - プロピルフェニル基、2 - イソプロピルフェニル基、2, 4 - ジイソプロピルフェニル基、4 - ブチルフェニル基、4 - tert - ブチルフェニル基、2, 4 - ジ - tert - ブチルフェニル基、4 - ペンチルフェニル基、2 - フルオロフェニル基、3 - フルオロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、2, 3 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、3, 5 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジフルオロ - 4 - プロピルフェニル基、2 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、4 - クロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、3, 5 - ジクロロフェニル基、3 - プロモフェニル基、4 - プロモフェニル基、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル基、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル基、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル基、p - トリフルオロメチルフェニル基、m - トリフルオロメチルフェニル基、o - トリフルオロメチルフェニル基、2 - ビニルフェニル基、3 - ビニルフェニル基、4 - ビニルフェニル基、2 - アリルフェニル基、3 - アリルフェニル基、4 - アリルフェニル基、2 - メトキシフェニル基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - エトキシフェニル基、4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル基、2, 3 - (メチレンジオキシ)フェニル基、3, 4 - (メチレンジオキシ)フェニル基等を例示することができる。

【0022】

R<sup>3</sup>で表される炭素数1から4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec - ブチル

10

20

30

40

50

オキシ基、tert-ブチルオキシ基等を例示することができる。

これらの炭素数1から4のアルコキシ基は、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルコキシ基で置換されていてもよい。具体的には、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、tert-ブチルオキシメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、プロモジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、エトキシ基を用いることが好ましい。

【0023】

なお、後記する $R^3$ で表される炭素数1から4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、エトキシ基を用いることが好ましい。

10

【0024】

$R^3$ で表される炭素数1から6のアシロキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基等を例示することができる。

これらの炭素数1から6のアシロキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロアセトキシ基、トリクロロアセトキシ基等を例示することができる。

【0025】

$R^3$ で表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、フッ素原子を用いること好ましい。

20

【0026】

$R^3$ で表されるビフェニル基としては、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等を例示することができる。

これらのビフェニル基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルコキシ基で置換されていてもよい。具体的には、4'-メトキシビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-メチルビフェニル-4-イル基、4'-エチル-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-プロピルビフェニル-4-イル基、4'-ブチル-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-ペンチルビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-ヘキシルビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-ヘプチルビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-オクチルビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-ノニルビフェニル-4-イル基、4'-デシル-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、4'-(1-ブテニル)-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、4'-(2-ブテニル)-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、4'-(3-ブテニル)-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(1-ペンテニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(2-ペンテニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(3-ペンテニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(4-ペンテニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(1-ヘキセニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(2-ヘキセニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(4-ヘキセニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-(5-ヘキセニル)ビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-メトキシビフェニル-4-イル基、4'-エトキシ-2',3'-ジフルオロビフェニル-4-イル基、2',3'-ジフルオロ-4'-プロポキシビフェニル-4-イル基、4'-ブトキシ-2'

30

40

50

, 3'-ジフルオロピフェニル-4-イル基等を例示することができる。

【0027】

R<sup>1</sup>は、炭素数1から10のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3から8のシクロアルキル基が好ましく、炭素数1から10のアルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基がより好ましく、4-プロピルシクロヘキシル基がさらにより好ましい。

【0028】

〔mについて〕

mは1から4の整数を表し、mが2~4の時は、複数のR<sup>3</sup>は同一又は相異なっているもよい。

【0029】

m個のR<sup>3</sup>で置換されているフェニル基としては、収率が良い点で、4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル基を用いることが好ましい。

【0030】

R<sup>1</sup>とm個のR<sup>3</sup>で置換されているフェニル基の組み合わせとして、収率が良い点で、R<sup>1</sup>が4-プロピルシクロヘキシル基で、m個のR<sup>3</sup>で置換されているフェニル基が4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル基である組み合わせが好ましい。

【0031】

〔Xについて〕

Xは、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数1から6のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。

【0032】

Xで表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示することができる。その中でも、収率が良い点で、塩素原子、臭素原子を用いることが好ましい。

【0033】

Xで表される炭素数1から6のアシロキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基を例示することができる。

これらの炭素数1から6のアシロキシ基は、ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロアセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等を例示することができる。

【0034】

Xで表される炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。

これらのアルキルスルホニルオキシ基はハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。その中でも、収率が良い点で、メタンスルホニルオキシ基を用いることが好ましい。

【0035】

Xで表されるフェニルスルホニルオキシ基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、p-トルエンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、4-トリフルオロメチルフェニルスルホニルオキシ基、4-フルオロフェニルスルホニルオキシ基等を例示することができる。その中でも、収率が良い点で、p-トルエンスルホニルオキシ基を用いることが好ましい。

Xは、塩素原子、臭素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基であることが好ましい。

【0036】

10

20

30

40

50

〔 L について 〕

L は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。

L は、水酸基と J を含むものである。

【 0 0 3 7 〕

L で表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示することができる。

10

【 0 0 3 8 〕

L で表される炭素数 1 から 6 のアシロキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基を例示することができる。

これらの炭素数 1 から 6 のアシロキシ基は、ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロアセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等を例示することができる。

【 0 0 3 9 〕

L で表される炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。

これらのアルキルスルホニルオキシ基はハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。

20

【 0 0 4 0 〕

L で表されるフェニルスルホニルオキシ基は、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよく、具体的には、p - トルエンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、4 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルオキシ基、4 - フルオロフェニルスルホニルオキシ基等を例示することができる。

【 0 0 4 1 〕

2 , 3 , 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体及びその製造方法に関して、さらに好ましい態様として、以下の 6 態様が挙げられる。

30

( I ) 一般式 ( 6 ) が一般式 ( 6 a ) であること。

( I I ) 一般式 ( 6 a ) が一般式 ( 6 b ) であること、

( I I I ) 一般式 ( 6 b ) が一般式 ( 6 c ) であること。

( I V ) 一般式 ( 4 ) が一般式 ( 4 c ) であり、一般式 ( 6 ) が一般式 ( 6 a ) であること。

( V ) 一般式 ( 4 c ) が一般式 ( 4 d ) であり、一般式 ( 6 a ) が一般式 ( 6 b ) であること。

( V I ) 一般式 ( 4 d ) が一般式 ( 4 e ) であり、一般式 ( 6 b ) が一般式 ( 6 c ) であること。

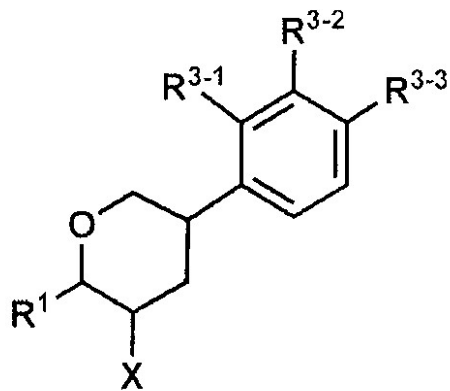
40

【 0 0 4 2 〕

( I ) 一般式 ( 6 ) が、下記一般式 ( 6 a ) である 2 , 3 , 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体。

【 0 0 4 3 〕

【化4】



(6a)

10

【0044】

(式中、R<sup>1</sup>およびXは前記と同じ意味を表す。R<sup>3-1</sup>およびR<sup>3-2</sup>は各々独立に水素原子またはフッ素原子を表し、R<sup>3-3</sup>は炭素数1から4のアルコキシ基を表す。)

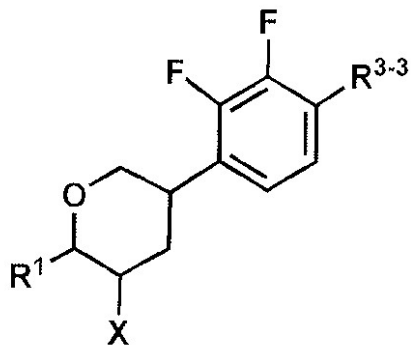
【0045】

(II)一般式(6a)が、下記一般式(6b)である2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体。

20

【0046】

【化5】



(6b)

30

【0047】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3-3</sup>およびXは前記と同じ意味を表す。)

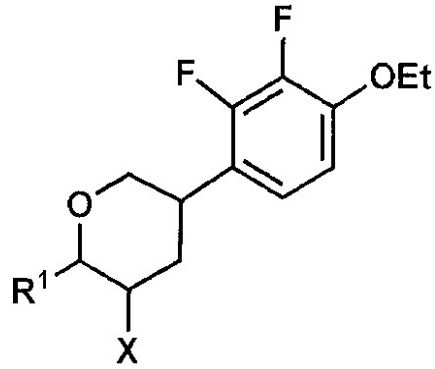
【0048】

(III)一般式(6b)が、下記一般式(6c)である2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体。

【0049】

40

【化6】



(6c)

10

【0050】

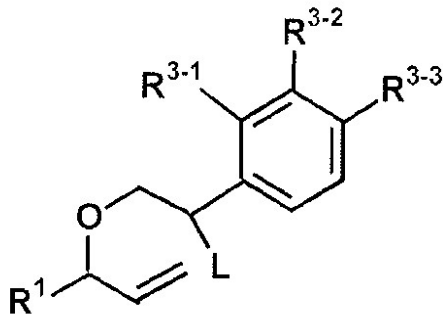
(式中、R<sup>1</sup>およびXは前記と同じ意味を表す。)

【0051】

(IV)一般式(4)が、下記一般式(4c)であり、

【0052】

【化7】



(4c)

20

【0053】

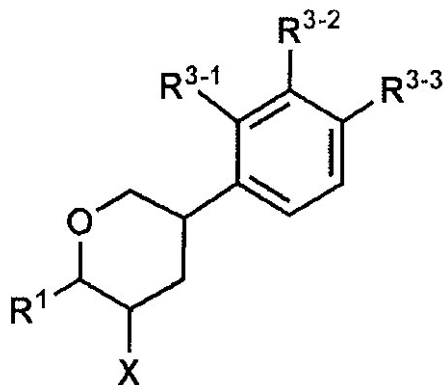
(前記式中、R<sup>1</sup>およびLは前記と同じ意味を表す。R<sup>3-1</sup>およびR<sup>3-2</sup>は各々独立に水素原子またはフッ素原子を表し、R<sup>3-3</sup>は炭素数1から4のアルコキシ基を表す)

30

一般式(6)が、下記一般式(6a)である2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【0054】

【化8】



(6a)

40

【0055】

(前記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3-1</sup>、R<sup>3-2</sup>、R<sup>3-3</sup>およびXは前記と同じ意味を表す。)

【0056】

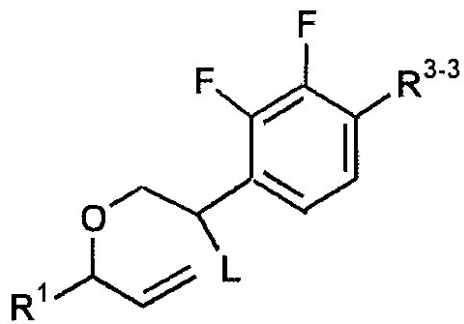
(V)一般式(4c)が、下記一般式(4d)であり、

50



【 0 0 5 7 】

【 化 9 】



(4d)

10

【 0 0 5 8 】

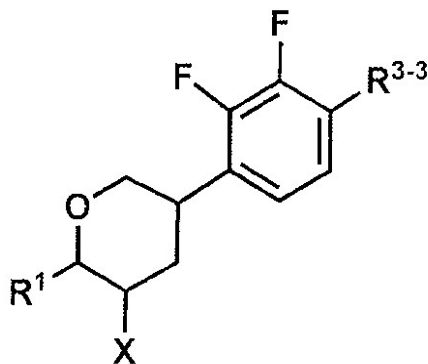
(式中、 $R^1$ 、 $R^{3-3}$ およびLは前記と同じ意味を表す。)

【 0 0 5 9 】

一般式(6a)が、下記一般式(6b)である2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

【 0 0 6 0 】

【 化 1 0 】



(6b)

20

30

【 0 0 6 1 】

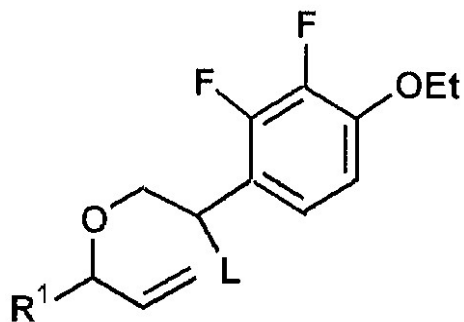
(式中、 $R^1$ 、 $R^{3-3}$ およびXは前記と同じ意味を表す。)

【 0 0 6 2 】

(VI)一般式(4b)が、下記一般式(4c)であり、

【 0 0 6 3 】

【 化 1 1 】



(4e)

40

【 0 0 6 4 】

(式中、 $R^1$ およびLは前記と同じ意味を表す。)

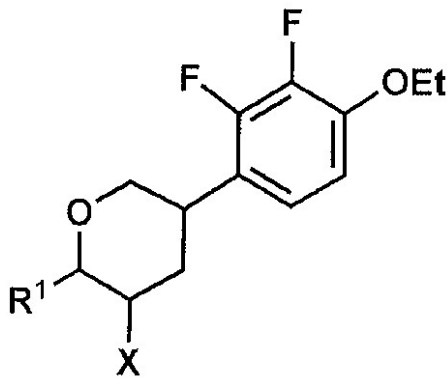
【 0 0 6 5 】

一般式(6b)が、下記一般式(6c)である2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体の製造方法。

50

【 0 0 6 6 】

【 化 1 2 】



(6c)

10

【 0 0 6 7 】

(式中、R<sup>1</sup>およびXは前記と同じ意味を表す。)

【 0 0 6 8 】

Lとプレンステッド酸/ルイス酸とXとの組み合わせとしては、(I) Lが水酸基で、プレンステッド酸がメタンスルホン酸で、Xがメタンスルホニルオキシ基、(II) Lが水酸基で、プレンステッド酸がp-トルエンスルホン酸で、Xがp-トルエンスルホニルオキシ基、(III) Lが水酸基で、ルイス酸が塩化アルミニウムで、Xが塩素原子、(IV) Lが水酸基または臭素原子で、ルイス酸が三臭化ビスマスで、Xが臭素原子、の組み合わせが好ましい。

20

【 0 0 6 9 】

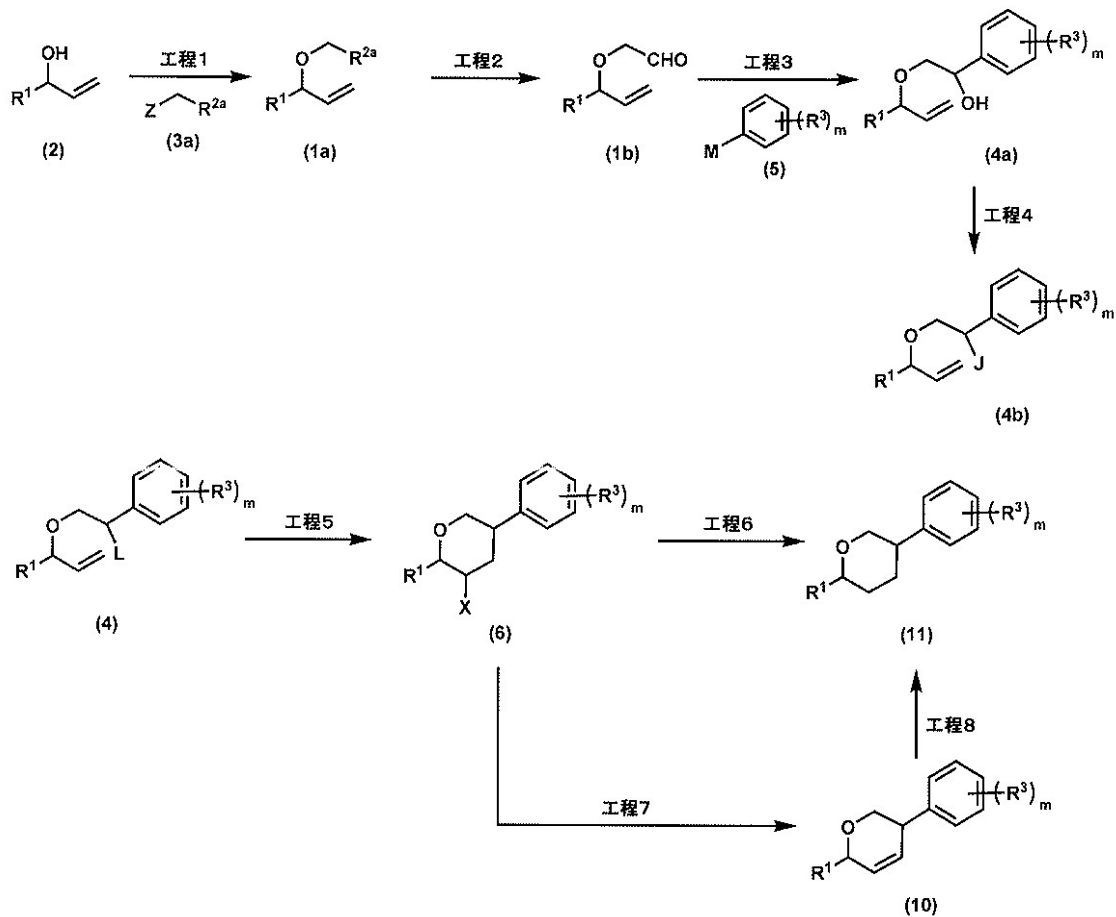
次に、本発明の製造方法について詳しく述べる。

【 0 0 7 0 】

本発明の2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)の製造方法、およびそれを製造中間体とする2,5-二置換テトラヒドロピラン誘導体(11)の製造方法は、下記スキームに示すとおりである。

【 0 0 7 1 】

## 【化 1 3】



10

20

## 【0072】

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $m$ 、 $L$ および $X$ は前記と同じ意味を表す。 $R^{2a}$ は置換されていてもよいジ(炭素数1から3のアルコキシ)メチル基または置換されていてもよいビス(炭素数1から3のアルキルチオ)メチル基を表し、 $Z$ は脱離基を表す。 $M$ は $Na$ 、 $Mg$ 、 $Zn$ または $Li$ を表し、 $Q$ はヨウ素原子、臭素原子、塩素原子を表す。 $J$ は、ハロゲン原子；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数1から6のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。)

30

## 【0073】

【工程1について】

工程1は、アリルアルコール誘導体(2)とアセタール誘導体(3a)とを、塩基存在下反応させ、アリルエーテル誘導体(1a)を製造する工程である。

40

## 【0074】

( $R^{2a}$ と $Z$ について)

$R^{2a}$ は置換されていてもよいジ(炭素数1から3のアルコキシ)メチル基または置換されていてもよいビス(炭素数1から3のアルキルチオ)メチル基を表し、 $Z$ は脱離基を表す。

## 【0075】

$R^{2a}$ で表される「置換されていてもよいジ(炭素数1から3のアルコキシ)メチル基」としては、ジメトキシメチル基、ジエトキシメチル基等を例示することができる。

## 【0076】

$R^{2a}$ で表される「置換されていてもよいビス(炭素数1から3のアルキルチオ)メチ

50

ル基」としては、ビス(メチルチオ)メチル基、ビス(エチルチオ)メチル基等を例示することができる。

【0077】

Zで表される「脱離基」としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等を例示することができる。

【0078】

具体的に、工程1の反応で用いることのできるアセタール誘導体(3a)としては、2-プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール、2-クロロアセトアルデヒドジメチルアセタール、2-プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール、2-プロモアセトアルデヒドビス(エチルチオ)アセタール等を例示することができる。これらのアセタール誘導体(3a)は、使用に際して対応するアルデヒドから合成してもよいが(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd ed., P. G. M. Wuts & T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc, pp. 293-368, 1999)、市販品を入手することもできる。

10

【0079】

アリルアルコール誘導体(2)は、当該(2)に対応するアルデヒドとビニル金属試薬から簡便に調製できる。

前記(2)としては、例えば、1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペン-1-オール(2)などが挙げられる。

20

【0080】

工程1の反応で用いることのできる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、水素化ナトリウムを用いることが好ましい。

【0081】

また、工程1では収率向上のために添加剤を加えてもよい。添加剤として、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム等を例示することができる。

30

なお、添加剤の使用量は、いわゆる触媒量でよく、アセタール誘導体(3a)に対して1~10モル%程度用いることが好ましい。

【0082】

工程1の反応で用いることのできる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば良い。具体的には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、メタノール、エタノール、水等を例示することができる。これらの溶媒のうち2種類以上を混合して用いても差し支えない。この中でも、収率が良い点で、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンを用いることが好ましい。

40

【0083】

アリルアルコール誘導体(2)とアセタール誘導体(3a)とのモル比は、1:1から1:5が好ましい。この中でも、収率が良い点で1:1から1:3がさらに好ましい。

【0084】

50

アリルアルコール誘導体(2)と塩基とのモル比は特に限定されるものではないが、通常1:1から1:5が好ましい。この中でも、収率が良い点で1:1から1:3がさらに好ましい。

【0085】

反応温度は、特に限定はないが、通常、-78 から180 の範囲から適宜選ばれた温度で行うことができる。この中でも、収率が良い点で、70 から120 の範囲が好ましい。

【0086】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

10

【0087】

このようにして得られるアリルエーテル誘導体(1a)としては、2-[1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]アセトアルデヒドジエチルアセタール(1a)などを挙げるができる。

【0088】

〔工程2について〕

工程2は、アリルエーテル誘導体(1a)のアセタール部位を脱保護することにより、アセトアルデヒド誘導体(1b)を製造する工程である。

【0089】

アセタール部位の脱保護反応には、公知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd. ed., P. G. M. Wuts & T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc, pp. 293-368, 1999)を利用することができる。置換基R<sup>2a</sup>によって望ましい反応条件が異なる。

20

【0090】

置換基R<sup>2a</sup>が、ジメトキシメチル基のようなジ(炭素数1から3のアルコキシ)メチル基の場合は、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの酸を用いる。これを、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸、水などの溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒中にて反応を実施することにより、アセトアルデヒド誘導体(1b)を収率よく得ることができる。反応温度は、特に限定はないが、通常、常温から100程度で実施することができる。

30

この場合、酸の使用量は、特に限定はないが、アリルエーテル誘導体(1a)に対して10~200モル%程度用いることが好ましい。

【0091】

置換基R<sup>2a</sup>が、ビス(エチルチオ)メチル基のようなビス(炭素数1から3のアルキルチオ)メチル基の場合は、水銀塩、銅塩、銀塩、タリウム塩などの無機塩、ヨウ化メチル、N-クロロコハク酸イミド、N-プロモコハク酸イミド、ヨウ素、高原子価ヨウ化物などの酸化剤を用いる。これを、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メタノール、エタノール、酢酸、水などの溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒中にて反応を実施することにより、アセトアルデヒド誘導体(1b)を収率よく得ることができる。反応温度は、特に限定はないが、通常、常温から100程度で実施することができる。

40

この場合、前記無機塩の使用量は、特に限定はないが、アリルエーテル誘導体(1a)に対して1~4等量程度用いることが好ましく、また、前記酸化剤の使用量は、アリルエーテル誘導体(1a)に対して1~4等量程度用いることが好ましい。

【0092】

これらいずれの場合においても、反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、

50

分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

このようにして得られるアセトアルデヒド誘導体(1b)としては、2-[1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]アセトアルデヒド(1b)などを挙げるができる。

【0093】

〔工程3について〕

工程3は、アセトアルデヒド誘導体(1b)とアリール金属試薬(5)とを反応させることで、ベンジルアルコール誘導体(4a)を製造する工程である。

【0094】

工程3の反応で用いるアリール金属試薬(5)は、当該金属試薬(5)に対応するハロゲン化アリール化合物とブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムプロミド等のグリニャール試薬、またはリチウム、ナトリウム、マグネシウム、亜鉛などの金属を用いて、必要であれば塩化亜鉛、塩化マグネシウム、臭化亜鉛、臭化マグネシウム、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛等の無機塩存在下、ハロゲン-金属交換反応を行い調製できる。

ここで、一般式(5)中、MはNa、MgQ、ZnQまたはLiを表し、Qはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子を表す。

前記金属試薬(5)としては、例えば、臭化4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニルマグネシウム(5)などが挙げられる。

【0095】

工程3の反応で用いることのできる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば良い。具体的には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等を例示することができる。これらの溶媒のうち2種類以上を混合して用いても差し支えない。この中でも、収率が良い点で、テトラヒドロフランを用いることが好ましい。

【0096】

アセトアルデヒド誘導体(1b)とアリール金属試薬(5)とのモル比は、特に限定されるものではないが、通常1:1から1:10が好ましい。この中でも、収率が良い点で1:1から1:2がさらに好ましい。

【0097】

反応温度は、特に限定はないが、通常、-78から100の範囲から適宜選ばれた温度で行うことができる。この中でも、収率が良い点で、-78から室温の範囲が好ましい。

【0098】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

【0099】

このようにして得られるベンジルアルコール誘導体(4a)としては、(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-[(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]エタノール(4a)などを挙げるができる。

【0100】

〔工程4について〕

工程4は、ベンジルアルコール誘導体(4a)をアリルエーテル誘導体(4b)に変換する工程である。

10

20

30

40

50

## 【0101】

工程4で用いる試薬は、製造する(4b)の置換基Jによって異なる。

Jは、ハロゲン原子；ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数1から6のアシロキシ基；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基を表す。

## 【0102】

Jで表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示することができる。

10

## 【0103】

Jで表される「炭素数1から6のアシロキシ基」としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基を例示することができる。これらの炭素数1から6のアシロキシ基は、ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロアセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等を例示することができる。

## 【0104】

Jで表される「炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基」としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。これらのアルキルスルホニルオキシ基はハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基等を例示することができる。

20

## 【0105】

Jで表されるフェニルスルホニルオキシ基は、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。具体的には、p-トルエンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、4-トリフルオロメチルフェニルスルホニルオキシ基、4-フルオロフェニルスルホニルオキシ基等を例示することができる。

## 【0106】

置換基Jがハロゲン原子の場合、フッ化水素水、塩化水素水、臭化水素水、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化イリジウム、塩化鉄、臭化亜鉛、臭化マグネシウム、三臭化ビスマス、三臭化りん、五塩化りん、三塩化りん、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤を用いる。これを、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸、水などの溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒中にて反応を実施することにより、アリルエーテル誘導体(4b)を収率よく得ることができる。反応温度は、特に限定はないが、通常、常温から100程度で実施することができる。

30

この中でも、五塩化りん、三臭化りんを用いることが好ましい。

この場合、ハロゲン化剤の使用量は、特に制限はないが、ベンジルアルコール誘導体(4a)に対して1等量から4等量用いることが好ましい。

40

## 【0107】

置換基Jが、ハロゲン原子またはフェニル基で置換されていてもよい炭素数1から6のアシロキシ基の場合、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水安息香酸、塩化アセチル、塩化トリフルオロアセチル等のアシル化剤を用いる。これを、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、水などの溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒中にて反応を実施することにより、アリルエーテル誘導体(4b)を収率よく得ることができる。反応温度は、特に限定はないが、通常、常温から100程度で実施することができる。

この中でも、塩化アセチルまたは無水酢酸を用いることが好ましい。

この場合、アシル化剤の使用量は、特に制限はないが、ベンジルアルコール誘導体(4

50

a) に対して 1 等量から 4 等量用いることが好ましい。

【0108】

置換基 J が、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基；または、炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基の場合、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、無水メタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、無水ベンゼンスルホン酸、無水 p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸クロリド、トリフルオロメタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p - トルエンスルホン酸クロリド等のスルホニル化剤を用いる。これを、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、水などの溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒中にて反応を実施することにより、アリルエーテル誘導体 (4b) を収率よく得ることができる。反応温度は、特に限定はないが、通常、常温から 100 程度で実施することができる。

10

この中でも、メタンスルホン酸クロリドまたは p - トルエンスルホン酸クロリドを用いることが好ましい。

この場合、スルホニル化剤の使用量は、特に制限はないが、ベンジルアルコール誘導体 (4a) に対して 1 等量から 4 等量用いることが好ましい。

【0109】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

20

【0110】

このようにして得られるアリルエーテル誘導体 (4b) としては、(3RS) - 3 - [(2RS) - 2 - プロモ - 2 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) エチルオキシ] - 3 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) プロペン (4b) などを挙げることができる。

【0111】

〔工程 5 について〕

工程 5 は、アリルエーテル誘導体 (4) をブレンステッド酸もしくはルイス酸存在下反応させることで、2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体 (6) を製造する工程である。

30

【0112】

L は、前記で説明したとおりである。L は、水酸基と J を含むものである。

【0113】

工程 5 の反応で用いることのできるブレンステッド酸としては、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸を用いることが好ましい。メタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸を用いることが更に好ましい。p - トルエンスルホン酸一水和物を用いることができる。

40

【0114】

工程 5 の反応で用いることのできるルイス酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化イリジウム、塩化鉄、臭化亜鉛、臭化マグネシウム、三臭化ビスマス、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウムまたは三臭化ビスマスを用いることが好ましい。塩化アルミニウムまたは三臭化ビスマスを用いることが更に好ましい。

【0115】

50



工程 5 の反応で用いることのできる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば良い。具体的には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸、水等を例示することができる。これらの溶媒のうち2種類以上を混合して用いても差し支えない。この中でも、収率が良い点で、ジクロロメタンを用いることが好ましい。

【0116】

アリルエーテル誘導体(4)とブレンステッド酸もしくはルイス酸とのモル比は、特に限定されるものではないが、通常1:1から1:10が好ましいその中でも、収率が良い点で1:1から1:3がさらに好ましい。

10

【0117】

反応温度は、特に制限はないが、通常、-78 から100 の範囲から適宜選ばれた温度で行うことができる。この中でも、収率が良い点で、-78 から室温の範囲が好ましい。

【0118】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

20

【0119】

このようにして得られる2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)としては、酢酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、p-トルエンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、ベンゼンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、トリフルオロ酢酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、トリフルオロメタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-クロロ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-プロモ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-プロモ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)などを挙げることができる。

30

40

【0120】

{工程6について}

工程6は、2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)を還元し、2,5-二置換テトラヒドロピラン誘導体(11)を製造する工程である。

【0121】

工程6の還元反応で用いることのできる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水

50

素化ホウ素カリウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化 - s e c - ブチルホウ素リチウム、水素化 - s e c - ブチルホウ素カリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリ - t e r t - ブトキシアルミニウムリチウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化ビス(2 - メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素テトラ n - ブチルアンモニウム、トリエチルシラン等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムが好ましい。

【0122】

また、工程6では収率向上のために添加剤を加えてもよい。添加剤として、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化銅、塩化コバルト、水素化ナトリウム、及び1 - ペンテン、1 - デセン、1 - ウンデセン等のアルケン類等を例示できる。

なお、添加剤の使用量は、特に制限はないが、2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)に対して10 ~ 100モル%用いることが好ましい。

【0123】

工程6の反応で用いることのできる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば良く、具体的には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2(1H) - ピリミジノン、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ヘキサメチルホスホラミド、メタノール、エタノール、酢酸、水等を例示することができる。これらの溶媒のうち2種類以上を混合して用いても差し支えない。

【0124】

2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)と還元剤とのモル比は、特に限定はないが、通常、1 : 0.2から1 : 1.5が好ましい。この中でも、収率が良い点で1 : 0.25から1 : 5がさらに好ましい。

【0125】

反応温度は、特に限定はないが、通常、-78 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で行うことができる。この中でも、収率が良い点で60 から120 の範囲が好ましい。

【0126】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

【0127】

このようにして得られる2, 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体(11)としては、(2R\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)などを挙げることができる。

【0128】

〔工程7について〕

工程7は、2, 3, 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)を脱HX(Xは前記と同じ意味を表す。)することにより、5, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン誘導体(10)を製造する工程である。

【0129】

工程7の反応で用いることのできる脱HX(Xは前記と同じ意味を表す。)剤としては、カリウムt e r t - ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属

10

20

30

40

50

アルコキシド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、塩化リチウム等の無機塩、トリエチルアミン、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基、テトラメチルグアニジン等のグアニジン塩基を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、塩化リチウムまたは1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エンを用いることが好ましい。

10

## 【0130】

工程7の反応で用いることのできる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば良く、具体的には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチル-*tert*-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、水等を例示することができる。これらの溶媒のうち2種類以上を混合して用いても差し支えない。この中でも、収率が良い点で、ジメチルスルホキシドが好ましい。

20

## 【0131】

2,3,5-三置換テトラヒドロピラン誘導体(6)と脱HX(Xは前記と同じ意味を表す。)剤とのモル比は、特に限定されるものではないが、通常、1:1から1:10が好ましい。この中でも、収率が良い点で1:1から1:5がさらに好ましい。

## 【0132】

反応温度は、特に限定はないが、通常、-78 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で行うことができる。この中でも、収率が良い点で80 から120 の範囲が好ましい。

## 【0133】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

30

## 【0134】

このようにして得られる5,6-ジヒドロ-2H-ピラン誘導体(10)としては、(2R\*,5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)などを挙げることができる。

## 【0135】

〔工程8について〕

工程8は、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン誘導体(10)を還元し、2,5-二置換テトラヒドロピラン誘導体(11)を製造する工程である。

40

## 【0136】

工程8の還元反応は、金属触媒存在下、水素ガス雰囲気下または水素供与体の存在下に行うことができる。

金属触媒としては、パラジウム炭素、パラジウムブラック、パラジウムアルミナ、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、ロジウムアルミナ等を例示することができる。この中でも、収率が良い点で、汎用触媒であるパラジウム炭素を用いることが好ましい。

溶媒としては、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸、水などの溶媒中、もしくはこれら

50

の混合溶媒中にて反応を実施することができる。

水素供与体としては、シクロヘキセン、1,4-シクロヘキサジエン、ギ酸、デカリン、ギ酸アンモニウム等を例示することができる。

【0137】

金属触媒の添加量は、特に限定はないが、通常、いわゆる触媒量でよく、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン誘導体(10)に対して0.1~1モル%程度用いれば十分である。水素ガスの圧力は常圧から10気圧程度の低圧で反応を行うことができる。

【0138】

また、水素ガスの使用量は、特に制限はないが、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン誘導体(10)に対して等量以上用いることが好ましい。

さらに、水素供与体を用いる場合には、該水素供与体の使用量は、特に制限はないが、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン誘導体(10)に対して等量以上用いることが好ましい。

【0139】

反応温度は、特に制限はなく、通常、室温から100の間から適宜選ばれた温度で実施することができる。水素供与体は原料に対して等量以上用いることにより、収率よく目的物を得ることができる。

【0140】

反応後の溶液から目的物を単離する方法は、特に限定はない。例えば、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー、再結晶または昇華等の汎用的な方法で目的物を得ることができる。

【0141】

本発明によれば、出発物質(2)から化合物(11)を約40%以上の収率で製造できる。また、中間体(6)から工程6を経由した場合、約70%以上の収率で、化合物(11)を製造できる。

【実施例】

【0142】

次に、本発明を実験例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0143】

実験例1~25に関しては、実験例1はアリルアルコール誘導体(2)の製造方法、実験例2は工程1、実験例3は工程2、実験例4は工程3、実験例5は工程4、実験例6~14は工程5、実験例15~22は工程6、実験例23~24は工程7、実験例25は工程8を示す。

【0144】

以下の実験例で用いた主な試薬の詳細は、次のとおりである。

塩化ビニルマグネシウム(ビニル金属試薬); 関東化学社製、塩化ビニルマグネシウム、1.4Mテトラヒドロフラン溶液(商品名)

trans-4-プロピルシクロヘキサンカルバルデヒド(アルデヒド)は公知文献(CN101323563)に従って調製した。

2-プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(3a): ナカライテスク社製、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(商品名)

1-プロモ-4-エトキシ-2,3-ジフルオロベンゼンは公知文献(CN101003467)に従って調製した。

金属マグネシウム: 和光純薬工業社製、試薬名 マグネシウム、削り状(商品名)

ヨウ素: 関東化学社製、試薬名 ヨウ素(商品名)

三臭化リン: 和光純薬工業社製、三臭化りん(商品名)

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(ルイス酸): 和光純薬工業社製、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体(商品名)

メタンスルホン酸(プレステッド酸): 東京化成社製、メタンスルホン酸(商品名)

10

20

30

40

50

p - トルエンスルホン酸一水和物 ( プレンステッド酸 ) : 関東化学社製、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 商品名 )

ベンゼンスルホン酸 ( プレンステッド酸 ) : アルドリッチ社製、ベンゼンスルホン酸 ( テクニカルグレード 90% ) ( 商品名 )

トリフルオロ酢酸 ( プレンステッド酸 ) ; 東京化成社製、トリフルオロ酢酸 ( 商品名 )

トリフルオロメタンスルホン酸 ( プレンステッド酸 ) : キシダ化学社製、トリフルオロメタンスルホン酸 ( 商品名 )

塩化アルミニウム ( ルイス酸 ) : 和光純薬工業社製、塩化アルミニウム ( I I I ) ( 商品名 )

三臭化ビスマス ( ルイス酸 ) : アルドリッチ社製、三臭化ビスマス ( 商品名 )

水素化ホウ素ナトリウム ( 還元剤 ) : アルドリッチ社製、水素化ホウ素ナトリウム ( 商品名 )

水素化ホウ素テトラ n - ブチルアンモニウム ( 還元剤 ) : アクロス社製、水素化ホウ素テトラ n - ブチルアンモニウム ( 商品名 )

トリエチルシラン ( 還元剤 ) : 信越化学工業社製、トリエチルシラン ( 商品名 )

水素化アルミニウムリチウム ( 還元剤 ) : 和光純薬工業社製、水素化アルミニウムリチウム ( 商品名 )

塩化リチウム ( 脱 H X 剤 ) : 関東化学社製、塩化リチウム ( 商品名 )

1, 5 - ジアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 5 - エン ( 脱 H X 剤 ) : 和光純薬工業社製、1, 5 - ジアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 5 - エン ( 商品名 )

10 wt % Pd / C ( 金属触媒 ) : アルドリッチ社製、パラジウム 10 wt % on 活性炭 ( 商品名 )

#### 【 0 1 4 5 】

なお、実験例においては、以下の方法により、分析を行った。

< <sup>1</sup>H - NMR >

<sup>1</sup>H - NMR は、Bruker Avance 250 ( 250 MHz ) または Bruker Avance 500 ( 500 MHz ) を用いて測定した。測定溶媒として重クロロホルム ( CDCl<sub>3</sub> ) を用い、内部標準物質としてテトラメチルシラン ( TMS ) を用いて測定した。

< <sup>19</sup>F - NMR >

<sup>19</sup>F - NMR は、Bruker Avance 250 ( 235 MHz ) を用いて測定した。測定溶媒として重クロロホルム ( CDCl<sub>3</sub> ) を用い、内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを用いて測定した。

< <sup>13</sup>C - NMR >

<sup>13</sup>C - NMR は、Bruker Avance 500 ( 125 MHz ) を用いて測定した。測定溶媒として重クロロホルム ( CDCl<sub>3</sub> ) を用い、内部標準物質としてテトラメチルシラン ( TMS ) を用いて測定した。

< GC EIMS ( Gas Chromatography Electron Ionization Mass Spectrometer ) >

GC EIMS は、島津社製ガスクロマトグラフ質量分析計 ( GC - 2010 ) を用いて測定した。測定条件として、インジェクト温度 80 にて、初期温度 80 にて 3 分間、その後 300 まで 11 分間かけて昇温し、29 分間同温度にてイオン化して行った。

#### 【 0 1 4 6 】

実験例 1 [ アリルアルコール誘導体 ( 2 ) の製造方法について ]

実験例 1 では、下記の反応式で示された反応を行った。

#### 【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

## 【化14】



## 【0148】

アルゴン雰囲気下、0℃で、塩化ビニルマグネシウム（ビニル金属試薬）の1.46Mテトラヒドロフラン溶液（20mL, 29.2mmol）に、trans-4-プロピルシクロヘキサンカルバルデヒド（アルデヒド）（3.65g, 25.0mmol）の無水テトラヒドロフラン（15mL）溶液を、30分間かけて滴下し、さらに0℃にて30分間攪拌した。

この反応混合物に、13%塩化アンモニウム水溶液（40mL）を加え、室温にて20分間攪拌した後、ジエチルエーテル（20mL×2）で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水（20mL）、飽和食塩水（20mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を中圧カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（300g）、ヘキサン-酢酸エチル（9：1）〕により精製し、1-（trans-4-プロピルシクロヘキシル）-2-プロペン-1-オール（2）（4.17g, 収率：92%）を無色油状物として得た。

## 【0149】

1-（trans-4-プロピルシクロヘキシル）-2-プロペン-1-オール（2）の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR（250MHz, CDCl<sub>3</sub>） 5.87（ddd, J = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H）, 5.20（brd, J = 17.3 Hz, 1H）, 5.14（brd, J = 10.5 Hz, 1H）, 3.85（brdd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H）, 1.95 - 0.78（m, 15H）, 0.87（t, J = 7.0 Hz, 3H）。

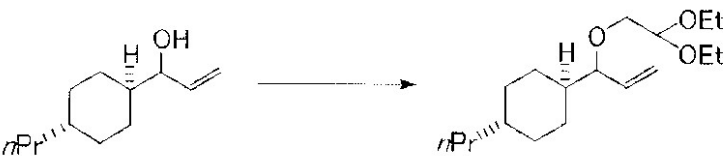
## 【0150】

実験例2〔工程1について〕

実験例2では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0151】

## 【化15】



## 【0152】

アルゴン気流下、室温で、1-（trans-4-プロピルシクロヘキシル）-2-プロペン-1-オール（2）（7.38g, 40.6mmol）及び2-プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（3a）（16.0g, 81.2mmol）を含む1,4-ジオキサン溶液（40mL）に、水素化ナトリウム（1.61g, 40.3mmol）を加え、100℃にて8時間攪拌した。放冷後、水素化ナトリウム（1.61g, 40.3mmol）を加え、100℃にて14時間30分攪拌した。室温まで放冷後、水素化ナトリウム（1.61g, 40.3mmol）を加え、100℃にて6時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、0℃に冷やした飽和塩化アンモニウム水溶液40mLに注ぎ、室温にて10分間攪拌し、ジエチルエーテル（100mL×3）で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水（50mL）、飽和食塩水（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を高圧カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（300g）、ヘキサン-酢酸エチル（9：1）〕により精製し、2-〔1-（trans-4-プロピルシクロヘキシル）-2-プロ

ペニルオキシ〕アセトアルデヒドジエチルアセタール(1a)(10.8g, 収率: 89%)を無色油状物として得た。

【0153】

2-〔1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕アセトアルデヒドジエチルアセタール(1a)の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.65(ddd, J=17.3, 10.5, 8.0Hz, 1H), 5.19(brd, J=17.3Hz, 1H), 5.13(brd, J=10.5Hz, 1H), 4.61(dd, J=5.8, 5.3Hz, 1H), 3.76-3.48(m, 5H), 3.40-3.25(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.80-1.62(m, 2H), 1.55-0.76(m, 17H), 0.86(t, J=7.0Hz, 3H).

【0154】

実験例3〔工程2について〕

実験例3では、下記の反応式で示された反応を行った。

【0155】

【化16】



【0156】

アルゴン雰囲気下、2-〔1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕アセトアルデヒドジエチルアセタール(1a)(4.99g, 16.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に、0.5M塩酸(40mL, 20mmol)を加え、80℃にて22時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、ジエチルエーテル(40mL×2)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を中圧カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル(300g)、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)〕により精製し、2-〔1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕アセトアルデヒド(1b)(3.56g, 収率: 95%)を無色油状物として得た。

【0157】

2-〔1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕アセトアルデヒド(1b)の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.72(brs, 1H), 5.65(ddd, J=17.3, 10.3, 8.3Hz, 1H), 5.27(dd, J=10.3, 1.5Hz, 1H), 5.15(dd, J=17.3, 1.3Hz, 1H), 4.07(dd, J=17.0, 0.8Hz, 1H), 3.93(dd, J=17.0, 0.8Hz, 1H), 3.41(dd, J=8.3, 8.3Hz, 1H), 1.99(m, 1H), 1.83-1.65(m, 3H), 1.55-0.75(m, 10H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H).

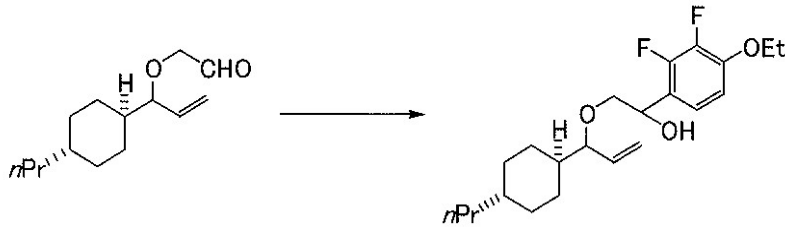
【0158】

実験例4〔工程3について〕

実験例4では、下記の反応式で示された反応を行った。

【0159】

## 【化 17】



## 【0160】

アルゴン雰囲気下室温で、金属マグネシウム (545 mg, 22.4 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (15 mL) に、ヨウ素 (10 mg) を加え、続いて、1-プロモ-4-エトキシ-2,3-ジフルオロベンゼン (5.00 g, 21.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) の 1 mL を滴下した。ヨウ素の色が消失した後、10

にて、残りの 1-プロモ-4-エトキシ-2,3-ジフルオロベンゼンのテトラヒドロフラン溶液を、30 分間かけて滴下し、その後室温にて 2 時間攪拌することで、臭化 4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニルマグネシウムの 0.81 M テトラヒドロフラン溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、0 で、臭化 4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニルマグネシウム (5) の 0.81 M テトラヒドロフラン溶液 (3.6 mL, 2.92 mmol) に、2-〔1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕アセトアルデヒド (1b) (427 mg, 1.91 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) を滴下し、さらに 0 にて 30 分間攪拌した。

この反応混合物に、1.2 M 塩酸 (3.0 mL) を加え、室温にて 5 分間攪拌し、ジエチルエーテル (3.0 mL x 3) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水 (3.0 mL)、飽和食塩水 (3.0 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を中圧カラムクロマトグラフィー [シリカゲル (72 g), ヘキサン-酢酸エチル (5:1)] により精製し、(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-〔(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕エタノール (4a) (550 mg, 収率: 75%) を白色固体として得た。

## 【0161】

(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-〔(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ〕エタノール (4a) の <sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>19</sup>F-NMR の結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17 (ddd, J = 9.5, 7.3, 2.3, 1H), 6.73 (ddd, J = 9.0, 7.3, 1.8, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 3H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.16 (m, 3H), 2.87 (d, J = 2.5 Hz, 0.38H), 2.82 (d, J = 2.5 Hz, 0.62H), 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 - 0.82 (m, 10H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

## 【0162】

<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -143.3 (d, J = 19 Hz, 0.38F), -143.6 (d, J = 19 Hz, 0.62F), -160.1 (d, J = 19 Hz, 0.38F), -160.2 (d, J = 19 Hz, 0.62F).

## 【0163】

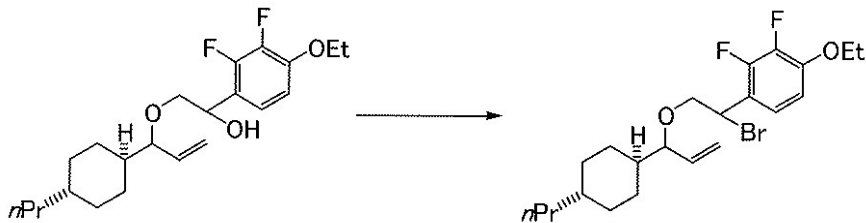
実験例 5 [工程 4 について]

実験例 5 では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0164】



## 【化18】



## 【0165】

アルゴン雰囲気下、0℃で、(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-[(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロベニルオキシ]エタノール(4a)(39.0mg, 0.102mmol)のジクロロメタン溶液(1.0mL)に、三臭化リン(0.080mL, 0.957mmol)を加え、0℃にて1時間攪拌し、その後室温にて20時間攪拌した。

この反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(4.0mL)を加え、15分間攪拌した後、クロロホルム(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(3.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm×250mm×0.50mm),ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]により精製し、(3RS)-3-[(2RS)-2-ブromo-2-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)エチルオキシ]-3-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)プロペン(4b)(14.4mg, 収率32%)を無色油状物として得た。

## 【0166】

(3RS)-3-[(2RS)-2-ブromo-2-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)エチルオキシ]-3-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)プロペン(4b)の<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>19</sup>F-NMRの結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.13(m, 1H), 6.72(m, 1H), 5.63(m, 1H), 5.31-5.10(m, 3H), 4.13(q, J=7.0Hz, 2H), 3.99(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.37(m, 1H), 1.91-1.01(m, 13H), 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 0.86(t, J=7.0Hz, 3H), 0.85(m, 1H).

## 【0167】

<sup>19</sup>F-NMR(235MHz, CDCl<sub>3</sub>) -140.32(d, J=19Hz, 0.5F), -140.34(d, J=19Hz, 0.5F), -159.09(d, J=19Hz, 0.5F), -159.14(d, J=19Hz, 0.5F).

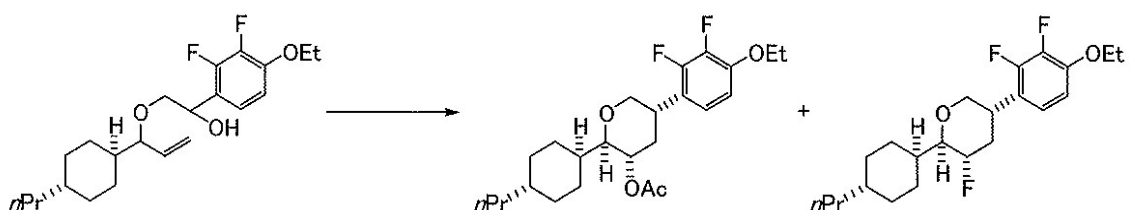
## 【0168】

実験例6〔工程5について(I)〕

実験例6では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0169】

## 【化19】



## 【0170】

アルゴン雰囲気下、-78℃にて、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(ルイス酸)(0.26mL, 1.0mmol)及び酢酸(0.057mL, 1.0mmol)を含む

ジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、(1RS) - 1 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(1RS) - 1 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - プロペニルオキシ] エタノール (4a) (38.2 mg, 0.200 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を30分間かけて滴下し、室温までゆっくり昇温した。

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、室温にて5分間攪拌し、クロロホルム (3.0 mL x 3) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水 (3.0 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィ [シリカゲルプレート (250 mm x 250 mm x 0.50 mm), ヘキサン - 酢酸エチル (8 : 1)] により精製し、酢酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン - 3 - イル (6) (62.3 mg, 収率 : 73%) と (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン (6) (10.5 mg, 収率 : 14%) をそれぞれ白色固体として得た。

【0171】

酢酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン - 3 - イル (6) の <sup>1</sup>H - NMR 及び <sup>19</sup>F - NMR の結果を以下に示す。

酢酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン - 3 - イル : <sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.80 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (ddd, J = 10.3, 10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (brd, J = 10.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 11.0, 10.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.33 (brd, J = 12.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 - 1.11 (m, 6H), 0.96 - 0.77 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) .

【0172】

<sup>19</sup>F - NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 141.5 (d, J = 19 Hz, 1F), - 158.9 (d, J = 19 Hz, 1F) .

【0173】

(2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン (6) の融点、<sup>1</sup>H - NMR 及び <sup>19</sup>F - NMR の結果を以下に示す。

(2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン : 融点 : 84.5 ~ 87.0 ; <sup>1</sup>H - NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.83 (ddd, J = 9.3, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 9.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.54 (dddd, J = 49.0, 10.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 6H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50 - 1.09 (m, 7H), 1.04 - 0.80 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) .

【0174】

<sup>19</sup>F - NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 141.9 (d, J = 19 Hz, 1F), - 158.8 (d, J = 19 Hz, 1F), - 184.7 (s, 1F) .

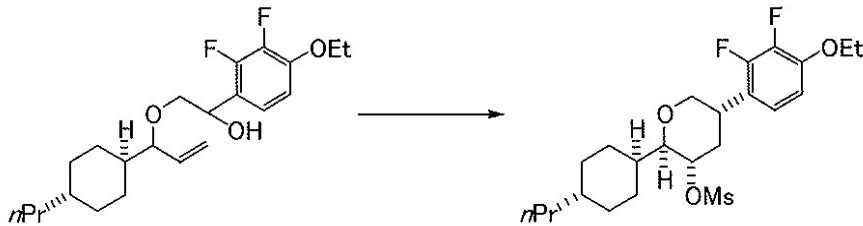
## 【0175】

実験例7〔工程5について(II)〕

実験例7では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0176】

## 【化20】



10

## 【0177】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、メタンスルホン酸(プレステッド酸)( $0.130\text{ mL}$ ,  $2.0\text{ mmol}$ )のジクロロメタン溶液( $2.0\text{ mL}$ )に、(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-[(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]エタノール(4a)( $382\text{ mg}$ ,  $1.0\text{ mmol}$ )を加え、 $-40^{\circ}\text{C}$  にて6時間攪拌し、その後 $-40^{\circ}\text{C}$  からゆっくり室温まで昇温した。

20

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液( $2.0\text{ mL}$ )を加え、室温にて10分間攪拌し、クロロホルム( $3.0\text{ mL} \times 3$ )で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水( $2.0\text{ mL}$ )で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を、中圧カラムクロマトグラフィー[シリカゲル( $42\text{ g}$ ),ヘキサン-酢酸エチル(9:1)]により精製することで、メタンスルホン酸(2R\*,3S\*,5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)( $415\text{ mg}$ , 収率90%)を白色固体として得た。

## 【0178】

メタンスルホン酸(2R\*,3S\*,5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)の融点、 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{19}\text{F-NMR}$ の結果を以下に示す。

融点： $110.5 \sim 114.0$  ;  $^1\text{H-NMR}$ ( $250\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $6.82$ (ddd,  $J = 9.3, 7.3, 2.0\text{ Hz}$ , 1H),  $6.68$ (ddd,  $J = 9.0, 7.3, 1.8\text{ Hz}$ , 1H),  $4.72$ (ddd,  $J = 10.3, 10.3, 4.8\text{ Hz}$ , 1H),  $4.10$ (q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H),  $3.95$ (ddd,  $J = 10.8, 3.8, 2.0\text{ Hz}$ , 1H),  $3.35$ (dd,  $J = 11.0, 10.8\text{ Hz}$ , 1H),  $3.28 - 3.14$ (m, 2H),  $3.03$ (s, 3H),  $2.56$ (brd,  $J = 12.0\text{ Hz}$ , 1H),  $2.04$ (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 11.3\text{ Hz}$ , 1H),  $1.89 - 1.49$ (m, 6H),  $1.44$ (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H),  $1.38 - 1.07$ (m, 6H),  $1.04 - 0.78$ (m, 2H),  $0.87$ (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)。

40

## 【0179】

$^{19}\text{F-NMR}$ ( $235\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $-141.5$ (d,  $J = 19\text{ Hz}$ , 1F),  $-158.7$ (d,  $J = 19\text{ Hz}$ , 1F)。

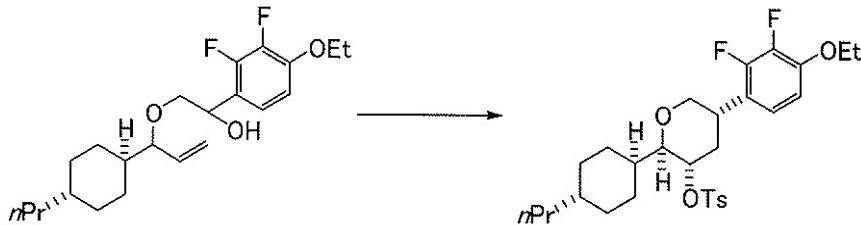
## 【0180】

実験例8〔工程5について(III)〕

実験例8では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0181】

## 【化 2 1】



## 【 0 1 8 2 】

p - トルエンスルホン酸一水和物 ( プレンステッド酸 ) ( 380 mg , 2 . 0 mmol ) を、真空減圧下 100 にて 4 時間攪拌した。室温に放冷後、アルゴン雰囲気下、その p - トルエンスルホン酸一水和物をジクロロメタン ( 1 . 0 mL ) に溶解させた後、 - 78 にて、 ( 1 R S ) - 1 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - [ ( 1 R S ) - 1 - ( trans - 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 2 - プロペニルオキシ ] エタノール ( 4 a ) ( 382 mg , 1 . 0 mmol ) を加え、 - 78 にて 2 時間攪拌した。その後、 - 55 まで一気に昇温し、 - 55 からゆっくり - 40 まで 30 分かけて昇温し、さらに室温まで一気に昇温して 30 分間攪拌した。

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 . 0 mL ) を加え、室温にて 10 分間攪拌し、クロロホルム ( 3 . 0 mL x 3 ) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水 ( 2 . 0 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を 中圧カラムクロマトグラフィー [ シリカゲル ( 42 g ) , ヘキサン - 酢酸エチル ( 9 : 1 ) ] により精製することで、p - トルエンスルホン酸 ( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( trans - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン - 3 - イル ( 6 ) ( 397 mg , 収率 74 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 1 8 3 】

p - トルエンスルホン酸 ( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( trans - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン - 3 - イル ( 6 ) の融点、<sup>1</sup>H - NMR 及び <sup>19</sup>F - NMR の結果を以下に示す。

融点：116.5 ~ 121.5 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 250 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.82 ( d , J = 8.3 Hz , 2 H ) , 7.35 ( d , J = 8.3 Hz , 2 H ) , 6.79 ( d d d , J = 9.3 , 7.0 , 2.3 Hz , 1 H ) , 6.67 ( d d d , J = 9.0 , 7.0 , 1.8 Hz , 1 H ) , 4.45 ( d d d , J = 10.3 , 10.3 , 4.8 Hz , 1 H ) , 4.09 ( q , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 3.90 ( m , 1 H ) , 3.26 ( d d , J = 10.8 , 10.5 Hz , 1 H ) , 3.24 - 3.08 ( m , 2 H ) , 2.50 ( m , 1 H ) , 2.45 ( s , 3 H ) , 1.98 ( d d d , J = 12.0 , 11.8 , 1.5 Hz , 1 H ) , 1.71 ( b r d , J = 12.0 Hz , 1 H ) , 1.58 - 0.95 ( m , 11 H ) , 1.44 ( t , J = 7.0 Hz , 3 H ) , 0.86 ( t , J = 7.0 Hz , 3 H ) , 0.82 ( m , 1 H ) , 0.40 ( m , 1 H ) .

## 【 0 1 8 4 】

<sup>19</sup>F - NMR ( 235 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) - 141.8 ( d , J = 19 Hz , 1 F ) , - 158.8 ( d , J = 19 Hz , 1 F ) .

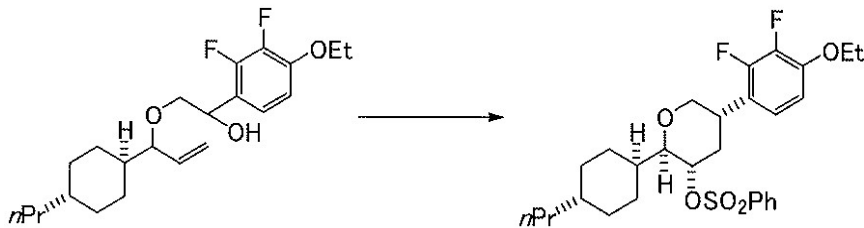
## 【 0 1 8 5 】

実験例 9 [ 工程 5 について ( I V ) ]

実験例 9 では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【 0 1 8 6 】

## 【化 2 2】



## 【0187】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、ベンゼンスルホン酸（プレステッド酸）（ $350\text{ mg}$ ， $2.0\text{ mmol}$ ）のジクロロメタン溶液（ $4.0\text{ mL}$ ）に、（ $1\text{ RS}$ ）-1-（4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル）-2-〔（ $1\text{ RS}$ ）-1-（*trans*-4-プロピルシクロヘキシル）-2-プロペニルオキシ〕エタノール（ $4\text{ a}$ ）（ $386\text{ mg}$ ， $1.0\text{ mmol}$ ）を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  からゆっくり室温まで昇温した。

10

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（ $2.0\text{ mL}$ ）を加え、室温にて10分間攪拌し、クロロホルム（ $3.0\text{ mL} \times 3$ ）で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水（ $3.0\text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を、中圧カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（ $42\text{ g}$ ），ヘキサン-酢酸エチル（ $9:1$ ）〕により精製することで、ベンゼンスルホン酸（ $2\text{ R}^*$ ， $3\text{ S}^*$ ， $5\text{ R}^*$ ）-5-（4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル）-2-（*trans*-4-プロピルシクロヘキシル）テトラヒドロピラン-3-イル（ $6$ ）（ $275\text{ mg}$ ，収率 $43\%$ ）を白色固体として得た。

20

## 【0188】

ベンゼンスルホン酸（ $2\text{ R}^*$ ， $3\text{ S}^*$ ， $5\text{ R}^*$ ）-5-（4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル）-2-（*trans*-4-プロピルシクロヘキシル）テトラヒドロピラン-3-イル（ $6$ ）の融点、 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{19}\text{F-NMR}$ の結果を以下に示す。

融点： $116.0 \sim 119.5$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ $250\text{ MHz}$ ， $\text{CDCl}_3$ ） $7.95$ （*brd*， $J = 7.5\text{ Hz}$ ， $2\text{ H}$ ）， $7.67$ （*brt*， $J = 7.5\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $7.57$ （*brt*， $J = 7.5\text{ Hz}$ ， $2\text{ H}$ ）， $6.79$ （*ddd*， $J = 9.3$ ， $7.5$ ， $2.0\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $6.67$ （*ddd*， $J = 9.0$ ， $7.5$ ， $2.0\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $4.50$ （*ddd*， $J = 10.0$ ， $10.0$ ， $4.5\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $4.09$ （*q*， $J = 7.0\text{ Hz}$ ， $2\text{ H}$ ）， $3.91$ （*m*， $1\text{ H}$ ）， $3.31 - 3.12$ （*m*， $3\text{ H}$ ）， $2.49$ （*brd*， $J = 12.0\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $1.98$ （*ddd*， $J = 11.8$ ， $11.5$ ， $11.0\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $1.72$ （*brd*， $J = 12.5\text{ Hz}$ ， $1\text{ H}$ ）， $1.58 - 0.95$ （*m*， $11\text{ H}$ ）， $1.44$ （*t*， $J = 7.0\text{ Hz}$ ， $3\text{ H}$ ）， $0.86$ （*t*， $J = 7.0\text{ Hz}$ ， $3\text{ H}$ ）， $0.81$ （*m*， $1\text{ H}$ ）， $0.47$ （*m*， $1\text{ H}$ ）。

30

## 【0189】

$^{19}\text{F-NMR}$ （ $235\text{ MHz}$ ， $\text{CDCl}_3$ ） $-141.8$ （*d*， $J = 19\text{ Hz}$ ， $1\text{ F}$ ）， $-158.8$ （*d*， $J = 19\text{ Hz}$ ， $1\text{ F}$ ）。

## 【0190】

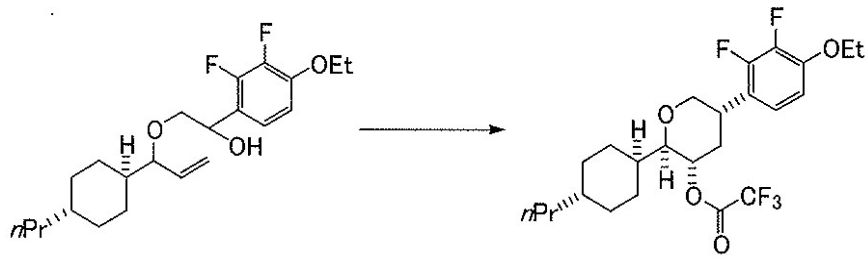
実験例10〔工程5について（V）〕

実験例10では、下記の反応式で示された反応を行った。

40

## 【0191】

## 【化 2 3】



## 【0192】

10

アルゴン雰囲気下、0℃で、(1*R,S*)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-[(1*R,S*)-1-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]エタノール(4a)(38.2mg, 0.10mmol)のジクロロメタン溶液(1.0mL)に、トリフルオロ酢酸(プレステッド酸)(0.050mL, 0.653mmol)を加え、0℃にて1時間攪拌し、その後室温にて8時間攪拌した。

この反応混合物に8%炭酸水素ナトリウム水溶液(3.0mL)を加え、室温にて5分間攪拌し、クロロホルム(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(3.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄層クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250×250×0.50mm),ヘキサン-酢酸エチル(12:1)]により精製することで、トリフルオロ酢酸(2*R*<sup>\*</sup>, 3*S*<sup>\*</sup>, 5*R*<sup>\*</sup>)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(25.9mg, 収率54%)を白色固体として得た。

20

## 【0193】

トリフルオロ酢酸(2*R*<sup>\*</sup>, 3*S*<sup>\*</sup>, 5*R*<sup>\*</sup>)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)の<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>19</sup>F-NMRの結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.82(ddd, J=9.5, 7.5, 2.0Hz, 1H), 6.68(ddd, J=8.8, 7.5, 1.8Hz, 1H), 5.06(ddd, J=10.3, 10.3, 4.5Hz, 1H), 4.09(q, J=7.0Hz, 2H), 4.00(brd, J=10.5Hz, 1H), 3.43-3.16(m, 3H), 2.41(brd, J=12.0Hz, 1H), 1.92(ddd, J=12.0, 12.0, 11.3Hz, 1H), 1.84-1.05(m, 12H), 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 1.02-0.72(m, 2H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H)。

30

## 【0194】

<sup>19</sup>F-NMR(235MHz, CDCl<sub>3</sub>) -75.4(s, 3F), -141.5(d, J=19Hz, 1F), -158.6(d, J=19Hz, 1F)。

## 【0195】

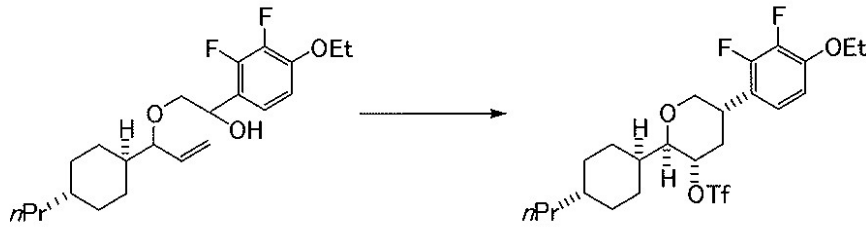
40

実験例11〔工程5について(VI)〕

実験例11では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0196】

## 【化24】



## 【0197】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、トリフルオロメタンスルホン酸（ブレステッド酸）  
 (0.050 mL, 0.565 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に、(1RS) - 1 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(1RS) - 1 -  
 (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - プロペニルオキシ] エタノール (4  
 a) (38.2 mg, 0.100 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて1時間攪拌した。

この反応混合物に、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温にて1  
 0分間攪拌し、クロロホルム (3.0 mL x 3) で抽出し、有機層を得た。得られた有機  
 層を合わせ、その有機層を、水 (3.0 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
 圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物の $^{19}\text{F}$ -NMR測定により、トリフルオロメ  
 タンスルホン酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロ  
 フェニル) - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラヒドロピラン - 3  
 - イル (6) が70%生成していることを確認した。

## 【0198】

トリフルオロメタンスルホン酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4 - エトキシ - 2  
 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) テトラ  
 ヒドロピラン - 3 - イル (6) の $^1\text{H}$ -NMRの結果を以下に示す。

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.82 (ddd,  $J = 9.3, 7.3,$   
 2.3 Hz, 1H), 6.68 (ddd,  $J = 8.8, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 4  
 .95 (ddd,  $J = 10.3, 10.3, 4.8$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7$   
 .0 Hz, 2H), 3.94 (brd,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.50 - 3.18  
 (m, 3H), 2.56 (brd,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.14 (ddd,  $J =$   
 12.0, 12.0, 11.5 Hz, 1H), 2.14 - 0.78 (m, 14H), 1.  
 44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) .

## 【0199】

$^{19}\text{F}$ -NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -75.6 (s, 3F), -141.  
 5 (d,  $J = 19$  Hz, 1F), -158.4 (d,  $J = 19$  Hz, 1F) .

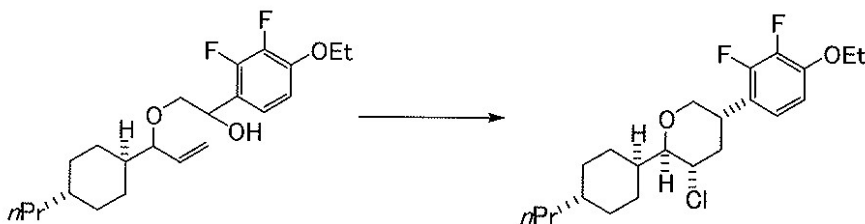
## 【0200】

実験例12〔工程5について(VII)〕

実験例12では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0201】

## 【化25】



## 【0202】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、(1RS) - 1 - (4 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオ  
 ロフェニル) - 2 - [(1RS) - 1 - (trans - 4 - プロピルシクロヘキシル) -

10

20

30

40

50

2-プロペニルオキシ]エタノール(4a)(382mg, 1.0mmol)のジクロロメタン溶液(1.0mL)に、塩化アルミニウム(ルイス酸)(133mg, 1.0mmol)を加え、-78にて1時間30分攪拌し、その後-40にて2時間30分攪拌した。

この反応混合物に、8%水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)、クロロホルム(2.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、クロロホルム(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を中圧カラムクロマトグラフィ[シリカゲル(42g), ヘキサン-酢酸エチル(9:1)]により精製することで、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-クロロ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)(191mg, 収率48%)を白色固体として得た。

10

## 【0203】

(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-クロロ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)の融点、<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>19</sup>F-NMRの結果を以下に示す。

融点: 82.0~86.0 ; <sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.81(ddd, J=9.4, 7.2, 2.2Hz, 1H), 6.68(ddd, J=9.0, 7.2, 1.8Hz, 1H), 4.09(q, J=7.0Hz, 2H), 4.00(ddd, J=11.0, 4.3, 2.1Hz, 1H), 3.95(ddd, J=10.2, 10.1, 3.3Hz, 1H), 3.37(dd, J=11.0, 11.0Hz, 1H), 3.20(m, 1H), 3.18(brd, J=10.2Hz, 1H), 2.47(m, 1H), 2.05(ddd, J=12.0, 12.0, 10.2Hz, 1H), 1.92(m, 1H), 1.83-1.76(m, 2H), 1.67(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.42(t, J=7.0Hz, 3H), 1.37-1.11(m, 6H), 1.00-0.80(m, 3H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H).

20

## 【0204】

<sup>19</sup>F-NMR(235MHz, CDCl<sub>3</sub>) -141.9(d, J=19Hz, 1F), -158.8(d, J=19Hz, 1F).

30

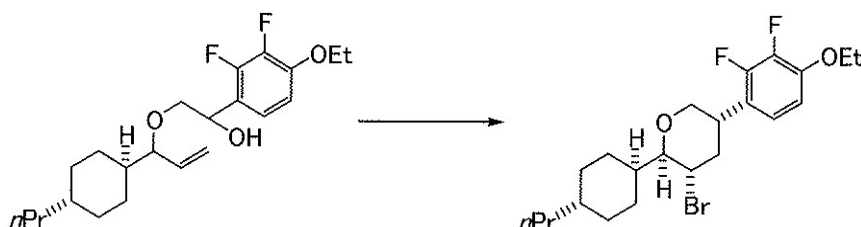
## 【0205】

実験例13〔工程5について(VIII)〕

実験例13では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0206】

## 【化26】



40

## 【0207】

アルゴン雰囲気下、0で、(1RS)-1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-[(1RS)-1-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-2-プロペニルオキシ]エタノール(4a)(383mg, 1.0mmol)のジクロロメタン溶液(2.0mL)に、三臭化ビスマス(ルイス酸)(673mg, 1.5mmol)を加え、0にて1時間攪拌し、その後室温にて6時間攪拌した。

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え、不溶物をろ過し、クロロホルム(10mL)と水(10mL)で洗浄し、クロロホルム(5.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(5.0m

50



L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を  
中圧カラムクロマトグラフィー [ シリカゲル ( 7 4 g ) , ヘキサン - 酢酸エチル ( 9 :  
1 ) ] により精製することで、 ( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - エ  
トキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル )  
テトラヒドロピラン ( 6 ) ( 2 9 7 m g , 収率 6 7 % ) を白色固体として得た。

【 0 2 0 8 】

( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェ  
ニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 6 )  
の融点、<sup>1</sup>H - NMR 及び、<sup>19</sup>F - NMR の結果を以下に示す。

【 0 2 0 9 】

融点 : 7 8 . 0 ~ 8 1 . 0 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 2 5 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 6 . 8 1  
( d d d , J = 9 . 3 , 7 . 0 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 6 8 ( d d d , J = 9 . 0 ,  
7 . 0 , 1 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 0 9 ( q , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 4 . 1 3 - 3 .  
9 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 2 ( d d , J = 1 1 . 0 , 1 1 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 2 8 ( b r d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 5 8 ( b r d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 2 4 ( d d d , J = 1 2 . 3 , 1 2 . 3 , 1 2 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 0 7 ( m , 1 1 H ) , 1 . 4 4 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 0 7 - 0 . 7 7 ( m , 3 H ) , 0 . 8 7 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) .

10

【 0 2 1 0 】

<sup>19</sup>F - NMR ( 2 3 5 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) - 1 4 1 . 9 ( d , J = 1 9 H z , 1  
F ) , - 1 5 8 . 8 ( d , J = 1 9 H z , 1 F ) .

20

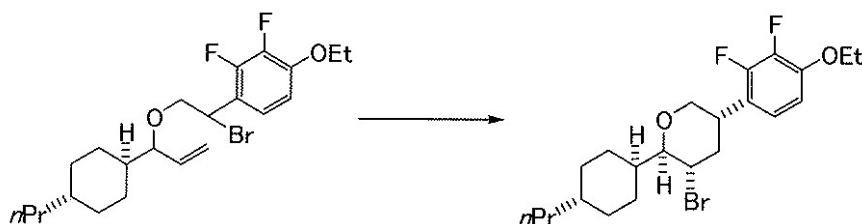
【 0 2 1 1 】

実験例 1 4 [ 工程 5 について ( I X ) ]

実験例 1 4 では、下記の反応式で示された反応を行った。

【 0 2 1 2 】

【 化 2 7 】



30

【 0 2 1 3 】

アルゴン雰囲気下、室温で、( 1 R S ) - 1 - [ ( 2 R S ) - 2 - ブロモ - 2 - ( 4 -  
エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) エチルオキシ ] - 1 - ( t r a n s - 4 - プロ  
ピルシクロヘキシル ) - 2 - プロペン ( 4 b ) ( 4 4 . 3 m g , 0 . 9 9 6 m m o l ) の  
ジクロロメタン溶液 ( 1 . 0 m L ) に、三臭化ビスマス ( ルイス酸 ) ( 2 . 5 m g , 0 .  
0 0 5 5 7 m m o l ) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 . 0 m L ) を加え、室温にて 5  
分間攪拌し、クロロホルム ( 3 . 0 m L x 3 ) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層  
を合わせ、その有機層を、水 ( 3 . 0 m L ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー [ シリカゲルプレ  
ート ( 2 5 0 m m x 2 5 0 m m x 0 . 5 0 m m ) , ヘキサン - 酢酸エチル ( 1 5 : 1 ) ]  
により精製し、( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3  
- ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒド  
ロピラン ( 6 ) ( 3 0 . 5 m g , 収率 6 9 % ) を白色固体として得た。

40

【 0 2 1 4 】

( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロ  
フェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 6

50

) の  $^1\text{H}$ -NMR 及び、 $^{19}\text{F}$ -NMR の結果は、実験例 13 と同様であった。

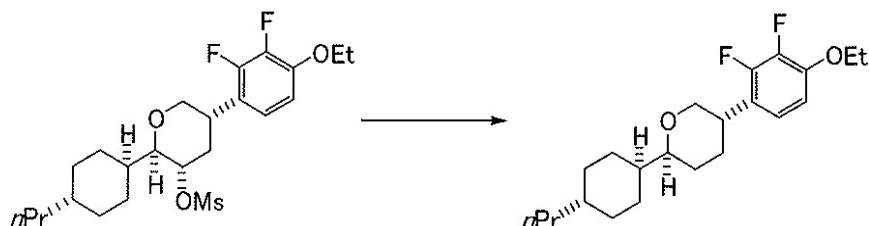
【0215】

実験例 15 [工程 6 について (I)]

実験例 15 ~ 19 では、下記の反応式で示された反応を行った。

【0216】

【化 28】



10

【0217】

アルゴン雰囲気下、85 で、メタンスルホン酸 (2R\*, 3S\*, 5R\*) - 5 - (4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル) - 2 - (trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン - 3 - イル (6) (32.6 mg, 0.0709 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (還元剤) (27.0 mg, 70.9 mmol) を含むジメチルスルホキシド溶液 (1.0 mL) を、49 時間 30 分攪拌した。この反応混合物を放冷後、さらに水素化ホウ素ナトリウム (27.0 mg, 70.9 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、85 にて 43 時間 30 分攪拌した。

20

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温にて 10 分間攪拌し、酢酸エチル (3.0 mL x 3) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水 (2.0 mL)、飽和食塩水 (2.0 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー [シリカゲルプレート (250 mm x 250 mm x 0.50 mm), ヘキサン - 酢酸エチル (20 : 1)] により精製し、(2R\*, 5R\*) - 5 - (4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル) - 2 - (trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン (11) (16.7 mg, 収率 64%) を白色固体として得た。

30

【0218】

(2R\*, 5R\*) - 5 - (4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル) - 2 - (trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン (11) の  $^1\text{H}$ -NMR、 $^{19}\text{F}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR 及び、GC EIMS の結果を以下に示す。

【0219】

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.80 (ddd,  $J = 9.4, 7.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.67 (ddd,  $J = 9.0, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.00 (ddd,  $J = 11.0, 4.1, 2.3$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.20 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 5H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.39 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 1.08 - 0.82 (m, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

40

【0220】

$^{19}\text{F}$ -NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -142.2 (d,  $J = 19$  Hz, 1F), -159.3 (d,  $J = 19$  Hz, 1F)。

【0221】

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 149.5 (dd,  $J = 246, 11$  Hz), 146.8 (dd,  $J = 8.1, 3.1$  Hz), 141.6 (dd,  $J = 247, 15$  Hz), 123.1 (d,  $J = 13$  Hz), 121.1 (dd,  $J = 5.5, 4.9$  Hz), 109.5 (d,  $J = 2.7$  Hz), 82.2, 72.4, 65.4, 43.

50

2, 39.7, 37.5, 36.2, 33.1, 33.0, 29.7, 29.1, 28.64, 28.61, 20.0, 14.8, 14.4.

【0222】

GCEIMS (相対強度) m/Z 143 (47), 156 (46), 184 (33), 197 (100), 241 (75), 366 (M, 6).

【0223】

実験例16〔工程6について(II)〕

【0224】

アルゴン雰囲気下、85 で、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(46.3mg, 0.101mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(還元剤)(19.0mg, 0.502mmol)を含むジメチルスルホキシド溶液(1.0mL)を、99時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチル(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲル(28g),ヘキサン-酢酸エチル(6:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)(15.0mg, 収率41%)を白色固体として得た。

【0225】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び、GCEIMSの結果は、実験例15と同様であった。

【0226】

実験例17〔工程6について(III)〕

【0227】

アルゴン雰囲気下、100 で、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(46.3mg, 0.101mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(還元剤)(19.0mg, 0.502mmol)を含むジメチルスルホキシド溶液(1.0mL)を、36時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチル(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm×250mm×0.50mm),ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)(18.0mg, 収率51%)を白色固体として得た。

【0228】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び、GCEIMSの結果は、実験例15と同様であった。

【0229】

実験例18〔工程6について(VI)〕

【0230】

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下、100 で、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(46.6mg, 0.102mmol)及び水素化ホウ素テトラ-n-ブチルアンモニウム(還元剤)(131mg, 0.510mmol)を含むジメチルスルホキシド溶液(1.0mL)を、21時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(2.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチル(3.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm×250mm×0.50mm)、ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)(22.3mg, 収率61%)を白色固体として得た。

【0231】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び、GC EIMSの結果は、実験例15と同様であった。

【0232】

実験例19〔工程6について(V)〕

【0233】

アルゴン雰囲気下、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(46.6mg, 0.102mmol)及びトリエチルシラン(還元剤)(24.4mg, 0.210mmol)を含むトルエン溶液(0.50mL)に、メタンスルホン酸(0.015mL, 0.236mmol)を加え、100にて22時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチル(2.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物の<sup>19</sup>F-NMR測定により、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)が20%生成していることを確認した。

【0234】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び、GC EIMSの結果は、実験例15と同様であった。

【0235】

実験例20〔工程6について(VI)〕

実験例20では、下記の反応式で示された反応を行った。

【0236】

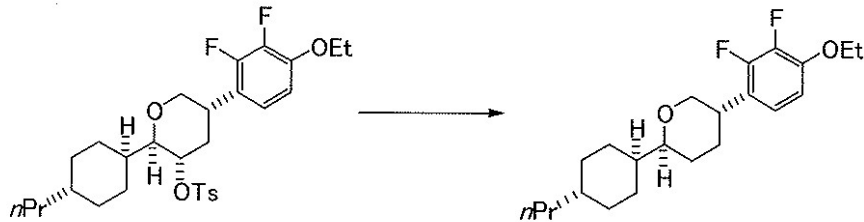
10

20

30

40

## 【化 2 9】



## 【 0 2 3 7】

アルゴン雰囲気下、85 で、p-トルエンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(53.6mg, 0.100mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(還元剤)(19.0mg, 0.502mmol)を含むジメチルスルホキシド溶液(1.0mL)を、68時間攪拌した。

10

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチル(3.0mL x 3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm x 250mm x 0.50mm), ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)(22.1mg, 収率60%)を白色固体として得た。

20

## 【 0 2 3 8】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(11)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び、GC EIMSの結果は、実験例15と同様であった。

## 【 0 2 3 9】

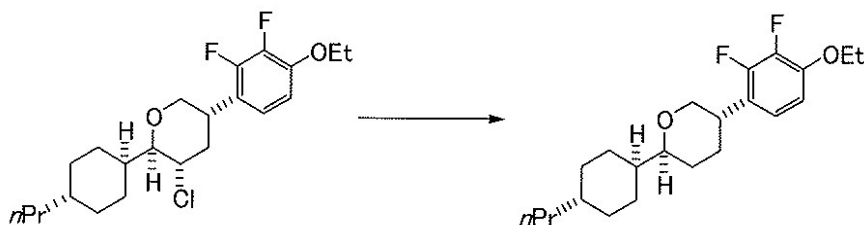
実験例21〔工程6について(VII)〕

実験例21では、下記の反応式で示された反応を行った。

30

## 【 0 2 4 0】

## 【化 3 0】



## 【 0 2 4 1】

アルゴン雰囲気下、(2R\*, 3S\*, 5R\*)-3-クロロ-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン(6)(26.1mg, 0.0653mmol)及び塩化コバルト(II)(添加剤)(8.4mg, 0.065mmol)を含むテトラヒドロフラン溶液(1.0mL)に、水素化アルミニウムリチウム(還元剤)(4.9mg, 0.13mmol)を加え、室温にて26時間攪拌した。

40

この反応混合物を放冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)、クロロホルム(2.0mL)を加え、室温にて10分間攪拌し、クロロホルム(3.0mL x 3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄

50

相クロマトグラフィー [ シリカゲルプレート ( 250 mm x 250 mm x 0.50 mm ) , ヘキサン - 酢酸エチル ( 20 : 1 ) ] により精製し、 ( 2 R \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 11 ) ( 9.5 mg , 収率 36% ) を白色固体として得た。

【 0242 】

( 2 R \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 11 ) の  $^1\text{H}$  - NMR、 $^{19}\text{F}$  - NMR、 $^{13}\text{C}$  - NMR 及び、GCEIMS の結果は、実験例 15 と同様であった。

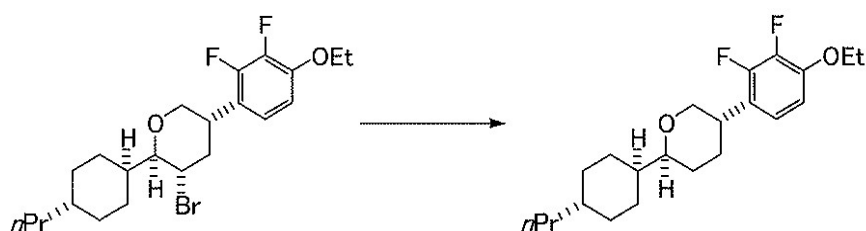
【 0243 】

実験例 22 [ 工程 6 について ( V I I I ) ]

実験例 22 では、下記の反応式で示された反応を行った。

【 0244 】

【 化 31 】



10

20

【 0245 】

アルゴン雰囲気下、100 で、( 2 R \* , 3 S \* , 5 R \* ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 6 ) ( 44.5 mg , 0.100 mmol ) 及び水素化ホウ素ナトリウム ( 還元剤 ) ( 19.0 mg , 0.502 mmol ) を含むジメチルスルホキシド溶液 ( 1.0 mL ) を、17 時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 2.0 mL ) を加え、室温にて 10 分間攪拌し、酢酸エチル ( 3.0 mL x 3 ) で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水 ( 2.0 mL )、飽和食塩水 ( 2.0 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー [ シリカゲルプレート ( 250 mm x 250 mm x 0.50 mm ) , ヘキサン - 酢酸エチル ( 20 : 1 ) ] により精製し、( 2 R \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 11 ) ( 24.3 mg , 収率 66% ) を白色固体として得た。

30

【 0246 】

( 2 R \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 11 ) の  $^1\text{H}$  - NMR、 $^{19}\text{F}$  - NMR、 $^{13}\text{C}$  - NMR 及び、GCEIMS の結果は、実験例 15 と同様であった。

40

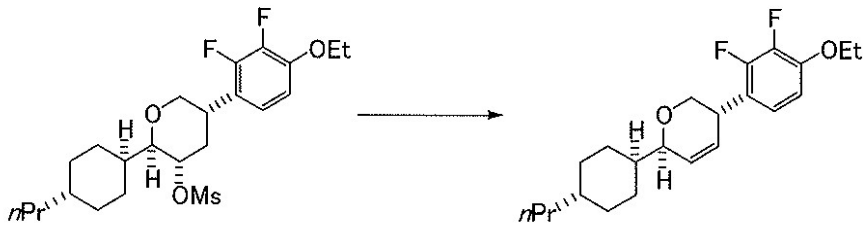
【 0247 】

実験例 23 [ 工程 7 について ( I ) ]

実験例 23 では、下記の反応式で示された反応を行った。

【 0248 】

## 【化 3 2】



## 【 0 2 4 9 】

10

アルゴン雰囲気下、100 で、メタンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(46.0mg, 0.100mmol)及び塩化リチウム(脱HX剤)(21.2mg, 0.500mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.50mL)を、25時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、水(2.0mL)を加え、酢酸エチル(2.0mL×3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm×250mm×0.50mm),ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)(23.6mg, 収率65%)を白色固体として得た。

20

## 【 0 2 5 0 】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR及び、GC EIMSの結果を以下に示す。

## 【 0 2 5 1 】

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.83(ddd, J=9.8, 7.8, 2.3Hz, 1H), 6.68(ddd, J=9.0, 7.8, 1.8Hz, 1H), 5.90(brd, J=10.8Hz, 1H), 5.82(brd, J=10.8Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 4.09(q, J=7.0Hz, 2H), 3.95(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.40(dd, J=10.8, 9.0Hz, 1H), 1.89-1.72(m, 4H), 1.58-1.02(m, 7H), 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 0.99-0.75(m, 3H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H)。

30

## 【 0 2 5 2 】

<sup>19</sup>F-NMR(235MHz, CDCl<sub>3</sub>) -143.2(d, J=19Hz, 1F), -159.4(d, J=19Hz, 1F)。

## 【 0 2 5 3 】

GC EIMS(相対強度)m/Z 41(13), 55(18), 69(20), 83(10), 143(64), 171(100), 184(25), 334(11), 364(M, 2)。

40

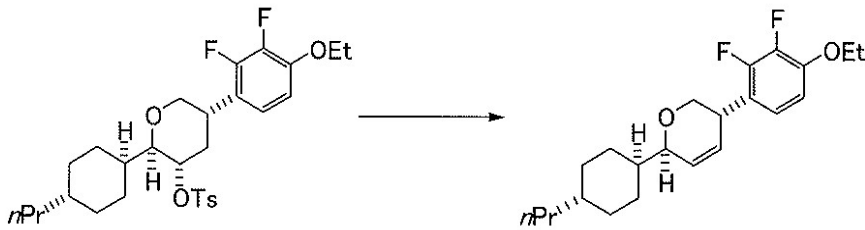
## 【 0 2 5 4 】

実験例24〔工程7について(II)〕

実験例24では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【 0 2 5 5 】

## 【化33】



## 【0256】

アルゴン雰囲気下、120 で、トルエンスルホン酸(2R\*, 3S\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)テトラヒドロピラン-3-イル(6)(53.6mg, 0.100mmol)及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(脱HX剤)(33.0mg, 0.266mmol)を含むトルエン溶液(1.0mL)を、68時間攪拌した。

この反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(2.0mL)を加え、酢酸エチル(3.0mL x 3)で抽出し、有機層を得た。得られた有機層を合わせ、その有機層を、水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を中圧カラムクロマトグラフィー[シリカゲル(28g),ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]により精製し、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)(26.7mg, 収率73%)を白色固体として得た。

## 【0257】

(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)の<sup>1</sup>H-NMR、<sup>19</sup>F-NMR及び、GC EIMSの結果は、実験例23と同様であった。

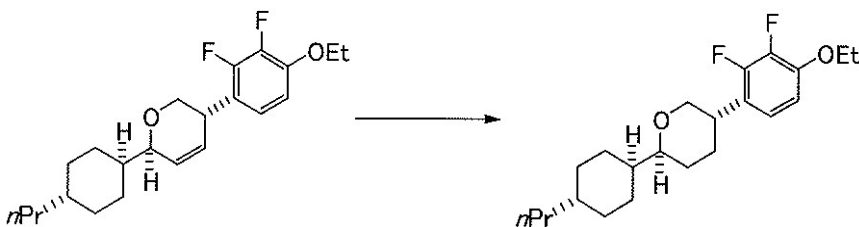
## 【0258】

実験例25〔工程8について〕

実験例25では、下記の反応式で示された反応を行った。

## 【0259】

## 【化34】



## 【0260】

水素雰囲気下、室温で、(2R\*, 5R\*)-5-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン(10)(22.4mg, 0.0615mmol)及び10wt%Pd/C(金属触媒)(2.2mg)を含む酢酸エチル溶液(1.0mL)を、16時間攪拌した。

この反応混合物をろ過し、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物を分取薄相クロマトグラフィー[シリカゲルプレート(250mm x 250mm x 0.50mm),ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製することで、(2R\*, 5R\*)-5-(4



- エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 1 1 ) ( 1 7 . 2 m g , 収率 7 6 % ) を白色固体として得た。

【 0 2 6 1 】

( 2 R \* , 5 R \* ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( t r a n s - 4 - プロピルシクロヘキシル ) テトラヒドロピラン ( 1 1 ) の <sup>1</sup>H - NMR、<sup>19</sup>F - NMR、<sup>13</sup>C - NMR 及び、G C E I M S の結果は、実験例 1 5 と同様であった。

【 産 業 上 の 利 用 可 能 性 】

【 0 2 6 2 】

本発明の新規な 2 , 3 , 5 - 三置換テトラヒドロピラン誘導体 ( 6 ) は、液晶組成物として有用な 2 , 5 - 二置換テトラヒドロピラン誘導体 ( 1 1 ) の製造に利用可能である。