

(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2005-304368

(P2005-304368A)

(43) 公開日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 P 41/00	C 1 2 P 41/00	4 B 0 6 4
C 0 7 C 213/00	C 0 7 C 213/00	4 H 0 0 6
C 0 7 C 215/24	C 0 7 C 215/24	4 H 0 3 9
C 0 7 C 227/02	C 0 7 C 227/02	
C 0 7 C 229/22	C 0 7 C 229/22	
審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全 50 頁) 最終頁に続く		

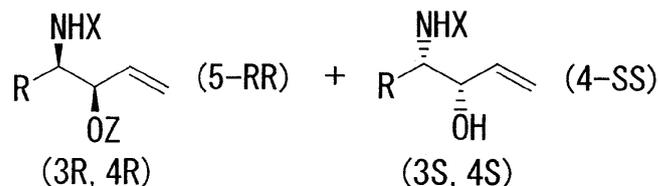
(21) 出願番号	特願2004-124943 (P2004-124943)	(71) 出願人	000222554 東洋化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成16年4月21日(2004.4.21)	(71) 出願人	398074670 萬代 忠勝 岡山県倉敷市連島町連島1174-371
特許法第30条第1項適用申請有り		(74) 代理人	100075502 弁理士 倉内 義朗
		(72) 発明者	萬代 忠勝 岡山県倉敷市連島町連島1174-371
		(72) 発明者	忍足 鉄太 岡山県倉敷市玉島爪崎922-1 クレール21-401
		Fターム(参考)	4B064 AE02 CA21 CB24 CD07 CD27 CE10 DA01
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法、およびそれを用いた3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】安全で工業化に適した方法により、高収率かつ高い光学純度で、3-ベンザミド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸に代表される3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩を製造する方法を提供する。

【解決手段】4段階の工程を経て、下記式に示す光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールを製造し、当該化合物から、さらに、3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩を製造する。



(式中、Rはアルキル基、アルケニル基等、Xは窒素官能基の保護基を、Zはアシル基を表す)

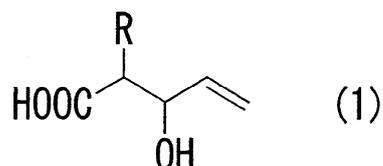
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(工程 1) 下記一般式(1)：

## 【化 1】

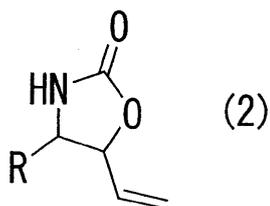


10

(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリー  
ルチオアルキル基を表す。)

で表される化合物またはその塩を、塩基存在下でアジド化剤と反応させて、下記一般式(2)：

## 【化 2】



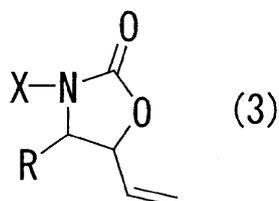
20

(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

(工程 2) 上記一般式(2)で表される化合物の窒素官能基を保護して、下記一般式(3)：

## 【化 3】

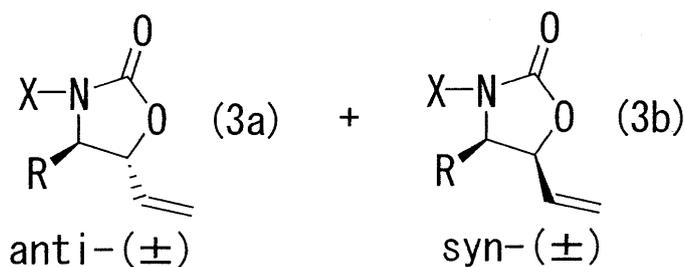


30

(式中、Rは前記と同義であり、Xは窒素官能基の保護基を表す。)

で表される化合物を得、次いで、これを分離して下記一般式(3a)と(3b)：

## 【化 4】



40

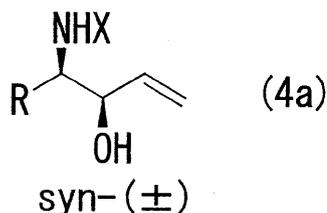
(式中、RおよびXは前記と同義である。)

50

で表される化合物を得る工程；

(工程3) 上記一般式(3a)で表される化合物または上記一般式(3b)で表される化合物を、それぞれ、メタノリシスによる開環反応に供して、下記一般式(4a)：

【化5】

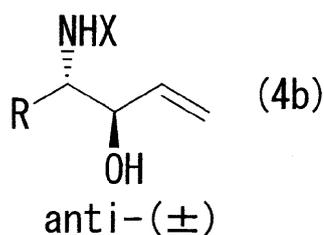


10

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物または下記一般式(4b)：

【化6】



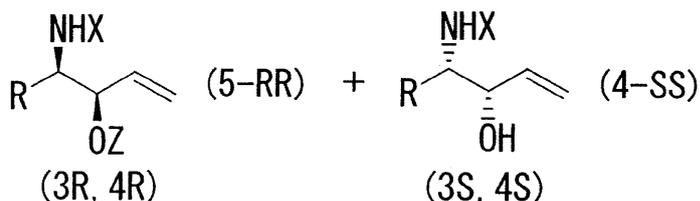
20

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 上記一般式(4a)で表される化合物または上記一般式(4b)で表される化合物を、それぞれ、リパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させて、下記一般式(5-RR)と(4-SS)：

【化7】

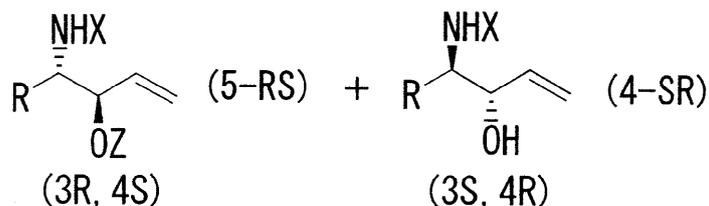


30

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。)

で表される化合物、または、下記一般式(5-RS)と(4-SR)：

【化8】



40

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。)

で表される化合物に、それぞれ速度論的に分割する工程；

を包含することを特徴とする、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オール

50

## 【請求項 2】

上記一般式(1)におけるRがフェニル基である、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 3】

工程4で使用するリパーゼが、*Candida antarctica lipase type B* (CAL-B)である、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 4】

工程4で使用するアシル化剤が、酢酸2-プロペニル、酢酸ビニル、安息香酸ビニル、プロピオン酸ビニルまたはドデカン酸ビニルである、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

10

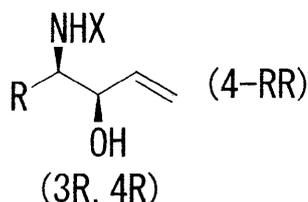
## 【請求項 5】

上記一般式(3)におけるXがtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)である、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 6】

(工程5) さらに、工程4で得られた上記一般式(5-RR)で表される化合物または、上記一般式(5-RS)で表される化合物を、それぞれ脱アシル化して、下記一般式(4-RR)：

## 【化 9】

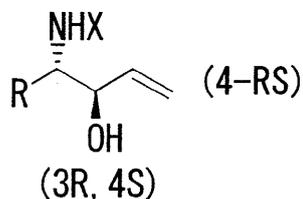


20

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物または、下記一般式(4-RS)：

## 【化 10】



30

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

を包含することを特徴とする、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

40

## 【請求項 7】

上記一般式(1)で表される化合物またはその塩が、

(工程6)下記一般式(6)：

## 【化 11】



50

(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその塩を塩基存在下でアクロレインと反応させる工程；  
により製造されることを特徴とする、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

【請求項8】

上記一般式(6)におけるRがフェニル基である、請求項7記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

【請求項9】

上記一般式(1)で表される化合物またはその塩が、  
(工程7)下記一般式(7)：

10

【化12】

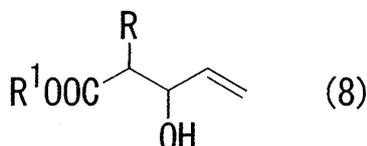


(式中、Rは前記と同義であり、R<sup>1</sup>は炭素数1~12のアルキル基、アリル基、メタリル基、クロチル基、シンナミル基、プレニル基、ゲラニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、2-トリメチルシリルエチル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基またはテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基を表す。)

20

で表される化合物を、塩基存在下でアクロレインと反応させて、下記一般式(8)：

【化13】



(式中、RおよびR<sup>1</sup>は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

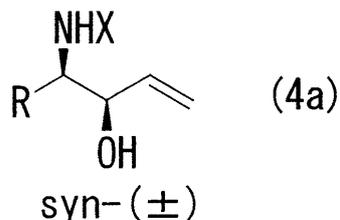
30

(工程8) 上記一般式(8)で表される化合物のエステルを加水分解、加水素分解、またはパラジウム触媒により脱アリル化する工程；  
により製造されることを特徴とする、請求項1記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

【請求項10】

(工程4) 下記一般式(4a)：

【化14】

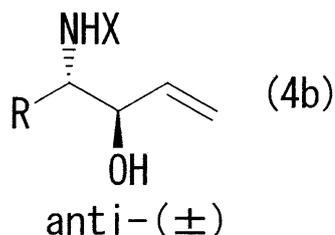


40

(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表し、Xはアミノ基の保護基を表す。)

で表される化合物または下記一般式(4b)：

## 【化 1 5】

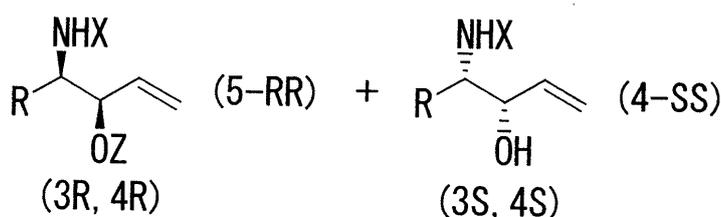


10

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物を、それぞれ、リパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させて、下記一般式(5-RR)と(4-SS)：

## 【化 1 6】

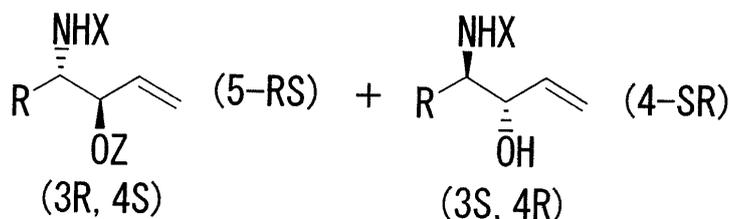


20

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。)

で表される化合物、または、下記一般式(5-RS)と(4-SR)：

## 【化 1 7】



30

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。)

で表される化合物に、それぞれ速度論的に分割する工程；

を包含することを特徴とする、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 1 1】

上記一般式(4a)または(4b)におけるRがフェニル基である、請求項10記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 1 2】

工程4で使用するリパーゼが、*Candida antarctica lipase type B* (CAL-B)である、請求項10記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

40

## 【請求項 1 3】

工程4で使用するアシル化剤が、酢酸2-プロペニル、酢酸ビニル、安息香酸ビニル、プロピオン酸ビニルまたはドデカン酸ビニルである、請求項10記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

## 【請求項 1 4】

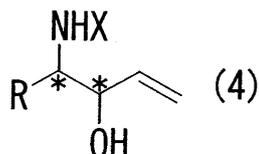
上記一般式(4a)または(4b)におけるXがtert-ブトキシカルボニル基(BoC基)である、請求項10記載の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法。

50

## 【請求項 15】

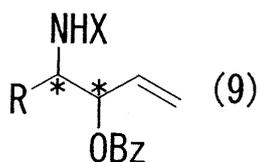
(工程 9) 下記一般式(4)：

## 【化 18】



(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリー  
ルチオアルキル基を表し、Xはアミノ基の保護基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。) 10  
で表される化合物の水酸基をベンゾイル化して、下記一般式(9)：

## 【化 19】

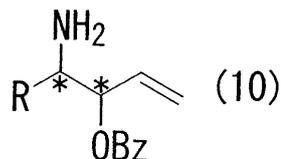


(式中、RおよびXは前記と同義であり、Bzはベンゾイル基を表し、\*は不斉炭素原子 20  
を表す。)

で表される化合物を得る工程；

(工程 10) 上記一般式(9)で表される化合物のアミノ基を脱保護して、下記一般  
式(10)：

## 【化 20】



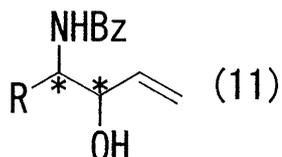
30

(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

(工程 11) 上記一般式(10)で表される化合物またはその塩を塩基で処理して、  
下記一般式(11)：

## 【化 21】



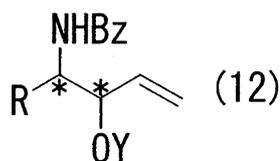
40

(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物を得る工程；

(工程 12) 上記一般式(11)で表される化合物の水酸基を保護して、下記一般式  
(12)：

## 【化 2 2】

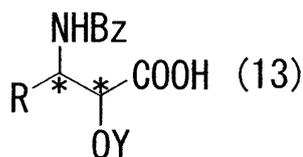


(式中、RおよびBzは前記と同義であり、Yは水酸基の保護基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物を得る工程；

(工程13) 上記一般式(12)で表される化合物のオレフィンを酸化して、下記一般式(13)：

## 【化 2 3】

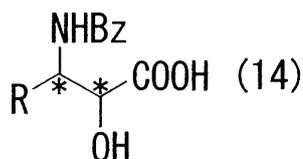


(式中、R、BzおよびYは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

(工程14) 上記一般式(13)で表される化合物またはその塩の水酸基を脱保護して、下記一般式(14)：

## 【化 2 4】



(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を包含することを特徴とする、3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法。

## 【請求項16】

上記一般式(4)で表される化合物が(3S, 4S)体であり、得られる上記一般式(14)の3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸が(2R, 3S)体である、請求項15記載の3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法。

## 【請求項17】

上記一般式(4)におけるRがフェニル基である、請求項15記載の3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法。

## 【請求項18】

上記一般式(4)におけるXがtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)である、請求項15記載の3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法。

## 【請求項19】

下記一般式(4')：

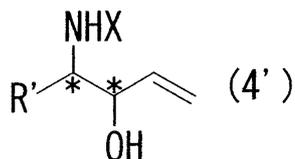
10

20

30

40

## 【化 2 5】



(式中、R' はアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表すが、フェニル基は除く。X はアミノ基の保護基を表し、\* は不斉炭素原子を表す。)

10

で表される 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オール。

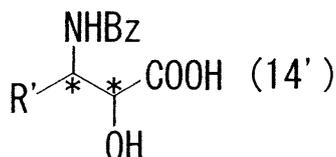
## 【請求項 2 0】

上記一般式 (4') における X が tert - ブトキシカルボニル基 (Boc 基) である、請求項 19 記載の 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オール。

## 【請求項 2 1】

下記一般式 (14') :

## 【化 2 6】



20

(式中、R' はアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表すが、フェニル基は除く。Bz はベンゾイル基を表し、\* は不斉炭素原子を表す。)

で表される 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸、またはその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

本発明は、種々の医薬品合成の中間体として有用な 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法、およびこの 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸またはその塩を製造する中間体として有用な光学活性な 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オールの製造方法に関する。

## 【背景技術】

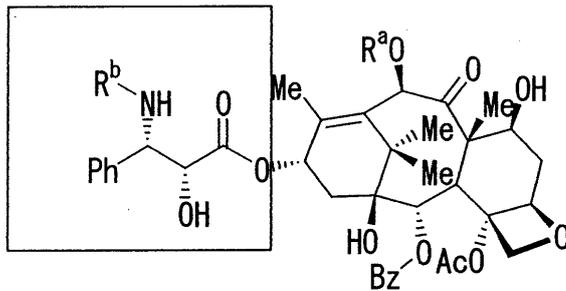
## 【0002】

1, 2 - アミノアルコールは、スフィンゴシン、スタチン、タキソール側鎖であるフェニリソセリン、アニソマイシン、パラノール、フェブリフジン等の種々の生物活性天然物に見られる構造単位であるとともに、不斉合成におけるキラル補助剤として広く利用されている。この中でも、3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸、特に、(2R, 3S) - 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸は、下記に示すタキソールの側鎖に該当する化合物として非常に重要な化合物である。

40

## 【0003】

## 【化1】



$R^a=Ac, R^b=Bz$  : Taxol  
 $R^a=H, R^b=Boc$  : Taxotere

10

## 【0004】

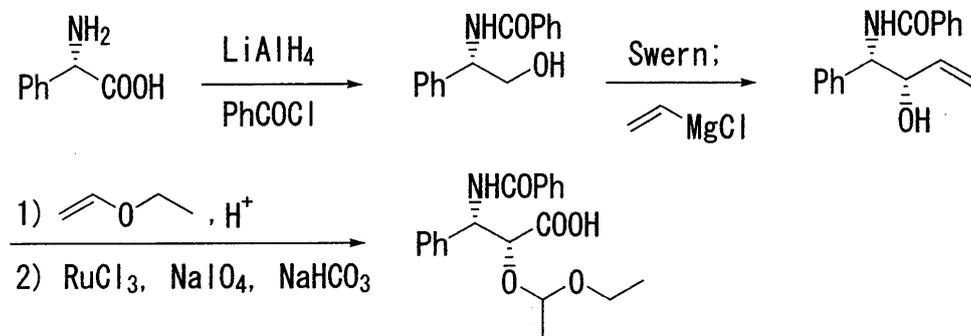
従来、タキソールまたはその類縁体であるタキソテールの側鎖の合成方法として、例えば以下の方法が提案されている。

## 【0005】

1) 以下の反応式に示すように、(S) - (+) - フェニルグリシンを出発原料として、2位の水酸基が1 - エトキシエチル基により保護された、(2R, 3S) - 3 - ベンザミド - 2 - (1 - エトキシエトキシ) - 3 - フェニルプロピオン酸を合成し、当該化合物からタキソールの側鎖となる化合物を合成する(例えば、非特許文献1参照)。

## 【0006】

## 【化2】



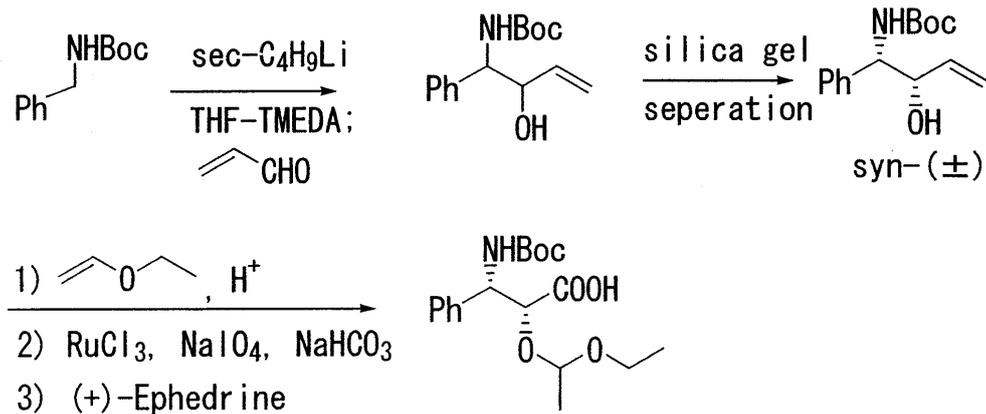
30

## 【0007】

2) 以下の反応式に示すように、N - (tert - ブトキシカルボニル) - ベンジルアミンを出発原料として、2位の水酸基が1 - エトキシエチル基により保護された、(2R, 3S) - 3 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 2 - (1 - エトキシエトキシ) - 3 - フェニルプロピオン酸を合成し、当該化合物からタキソテールの側鎖となる化合物を合成する(例えば、非特許文献2参照)。

## 【0008】

## 【化3】



10

## 【0009】

しかし、1)の方法では、リチウムアルミニウムヒドリドやグリニア試薬を使用するため危険であり、また工業的には不利な方法である。また、Swern酸化後のアミノアルデヒドが異性化しやすく、注意深い取り扱いや低温での反応を要する。

## 【0010】

また、2)の方法でも、極めて低温で反応を行う必要があり、一般的な製造設備では対応が難しい。また、最終段階での光学分割は合成戦略的にも良い方法とは言えない。

【非特許文献1】「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.)、1991年、第56巻、No. 24、6939-6942頁

【非特許文献2】「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.)、1993年、第58巻、No. 1、255-257頁

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

本発明は、特殊な設備を用いることなく、安全に工業生産でき、高収率かつ高い光学純度で、3-ベンザミド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸に代表される3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩を製造する方法を提供することを目的とするものである。

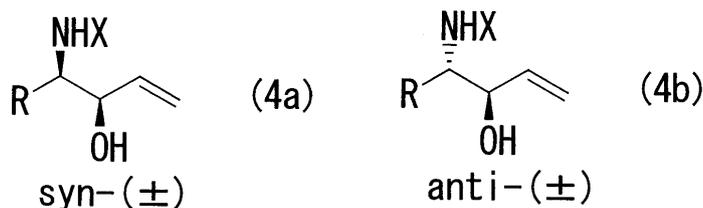
## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

本発明者らは、上記の課題に対して鋭意検討した結果、下記一般式(4a)または(4b)：

## 【0013】

## 【化4】



## 【0014】

(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表し、Xはアミノ基の保護基を表す。)

50

で表される *syn* - (±) または *anti* - (±) の 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オールを特定の酵素存在下でアシル化することにより、個々の光学活性体に速度論的に分割できるという知見を得た。そして、この点に着目して、当該光学活性体を経由する方法を採用することにより、3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸またはその塩を、安全で工業化に適した方法で、高収率かつ高い光学純度で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】

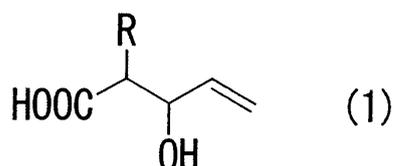
即ち、本発明は、

(工程1) 下記一般式(1)：

【0016】

10

【化5】



【0017】

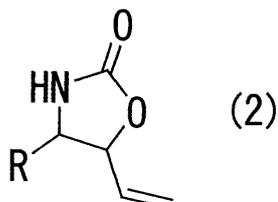
(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表す。)

20

で表される化合物またはその塩を、塩基存在下でアジド化剤と反応させて、下記一般式(2)：

【0018】

【化6】



30

【0019】

(式中、Rは前記と同義である。)

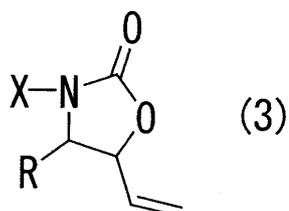
で表される化合物を得る工程；

(工程2) 上記一般式(2)で表される化合物の窒素官能基を保護して、下記一般式(3)：

【0020】

40

【化7】



【0021】

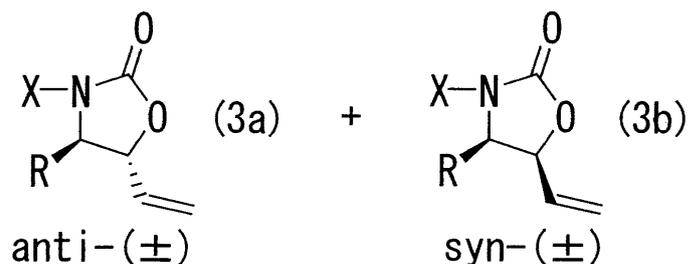
(式中、Rは前記と同義であり、Xは窒素官能基の保護基を表す。)

50

で表される化合物を得、次いで、これを分離して下記一般式(3a)と(3b)：

【0022】

【化8】



10

【0023】

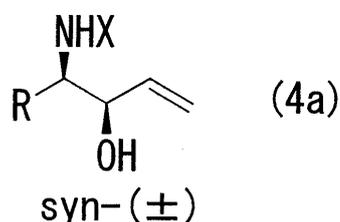
(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

(工程3) 上記一般式(3a)で表される化合物または上記一般式(3b)で表される化合物を、それぞれ、メタノリシスによる開環反応に供して、下記一般式(4a)：

【0024】

【化9】



20

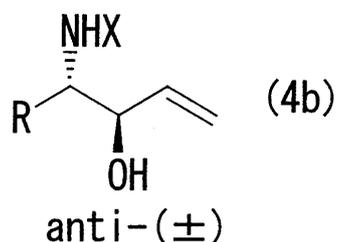
【0025】

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物または下記一般式(4b)：

【0026】

【化10】



40

【0027】

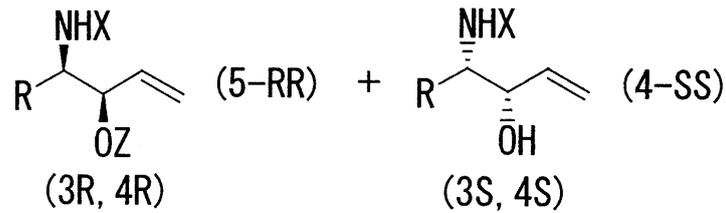
(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 上記一般式(4a)で表される化合物または上記一般式(4b)で表される化合物を、それぞれ、リパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させて、下記一般式(5-RR)と(4-SS)：

【0028】

【化 1 1】



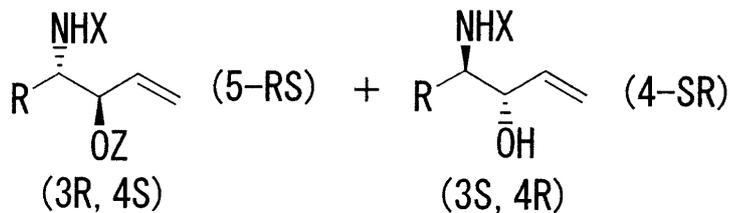
【0029】

10

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。) で表される化合物、または、下記一般式(5-RS)と(4-SR)：

【0030】

【化 1 2】



20

【0031】

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Zはアシル基を表す。)

で表される化合物に、それぞれ速度論的に分割する工程；

を包含する、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法である。

【0032】

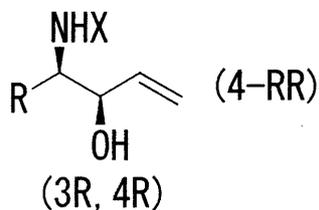
上記製造方法においては、

(工程5) さらに、工程4で得られた上記一般式(5-RR)で表される化合物または、上記一般式(5-RS)で表される化合物を、それぞれ脱アシル化して、下記一般式(4-RR)：

30

【0033】

【化 1 3】



40

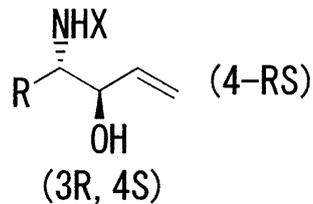
【0034】

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

で表される化合物または、下記一般式(4-RS)：

【0035】

【化 1 4】



【0036】

(式中、RおよびXは前記と同義である。)

10

で表される化合物を得る工程；

により、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールを製造することができる。

【0037】

また、上記製造方法においては、上記一般式(1)で表される化合物またはその塩は、(工程6)下記一般式(6)：

【0038】

【化 1 5】



20

【0039】

(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその塩を塩基存在下でアクロレインと反応させる工程；

により製造されてもよく、あるいは、

(工程7)下記一般式(7)：

【0040】

【化 1 6】



30

【0041】

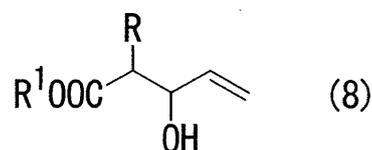
(式中、Rは前記と同義であり、R<sup>1</sup>は炭素数1~12のアルキル基、アリル基、メタリル基、クロチル基、シンナミル基、プレニル基、ゲラニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、2-トリメチルシリルエチル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基またはテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下でアクロレインと反応させて、下記一般式(8)：

40

【0042】

【化 1 7】



【0043】

(式中、RおよびR<sup>1</sup>は前記と同義である。)

50

で表される化合物を得る工程；

(工程 8) 上記一般式(8)で表される化合物のエステルを加水分解、加水素分解、またはパラジウム触媒により脱アリル化する工程；  
により製造されてもよい。

【0044】

また、本発明は、

(工程 4) 上記一般式(4a)で表される化合物または上記一般式(4b)で表される化合物を、それぞれ、リパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させて、上記一般式(5-RR)と(4-SS)で表される化合物、または、上記一般式(5-RS)と(4-SR)で表される化合物に、それぞれ速度論的に分割する工程

10

；  
を包含する、光学活性な 4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法である。

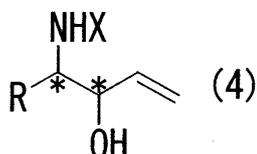
【0045】

また、本発明は、

(工程 9) 下記一般式(4)：

【0046】

【化18】



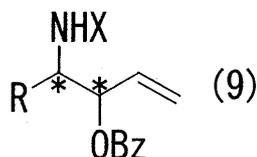
20

【0047】

(式中、Rはアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表し、Xはアミノ基の保護基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)  
で表される化合物の水酸基をベンゾイル化して、下記一般式(9)：

【0048】

【化19】



30

【0049】

(式中、RおよびXは前記と同義であり、Bzはベンゾイル基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)

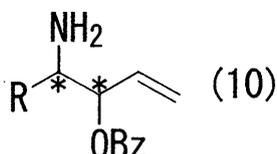
で表される化合物を得る工程；

40

(工程 10) 上記一般式(9)で表される化合物のアミノ基を脱保護して、下記一般式(10)：

【0050】

【化20】



50

## 【 0 0 5 1 】

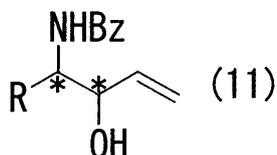
(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

(工程11) 上記一般式(10)で表される化合物またはその塩を塩基で処理して、下記一般式(11)：

## 【 0 0 5 2 】

## 【化21】



10

## 【 0 0 5 3 】

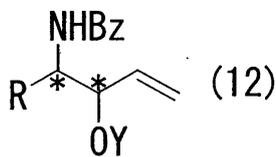
(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物を得る工程；

(工程12) 上記一般式(11)で表される化合物の水酸基を保護して、下記一般式(12)：

## 【 0 0 5 4 】

## 【化22】



20

## 【 0 0 5 5 】

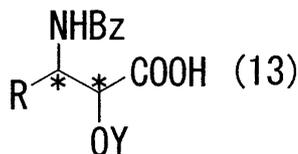
(式中、RおよびBzは前記と同義であり、Yは水酸基の保護基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物を得る工程；

(工程13) 上記一般式(12)で表される化合物のオレフィンを酸化して、下記一般式(13)：

## 【 0 0 5 6 】

## 【化23】



40

## 【 0 0 5 7 】

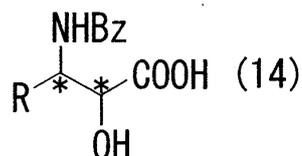
(式中、R、BzおよびYは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

(工程14) 上記一般式(13)で表される化合物またはその塩の水酸基を脱保護して、下記一般式(14)：

## 【 0 0 5 8 】

【化 2 4】



【0059】

(式中、RおよびBzは前記と同義であり、\*は不斉炭素原子を表す。)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

10

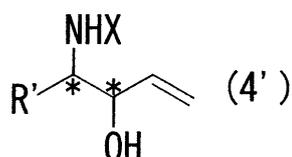
を包含する、3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩の製造方法である。

【0060】

さらに、本発明は、下記一般式(4')：

【0061】

【化 2 5】



20

【0062】

(式中、R'はアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表すが、フェニル基は除く。Xはアミノ基の保護基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)

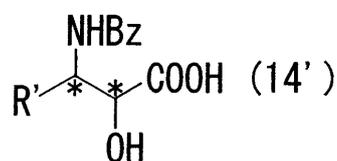
で表される、新規な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールである。

【0063】

さらにまた、本発明は、下記一般式(14')：

【0064】

【化 2 6】



30

【0065】

(式中、R'はアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表すが、フェニル基は除く。Bzはベンゾイル基を表し、\*は不斉炭素原子を表す。)

40

で表される、新規な3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸、またはその塩である。

【発明の効果】

【0066】

本発明の光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールの製造方法では、工程4に示すように、syn-(±)の一般式(4a)の化合物またはanti-(±)の一般式(4b)の化合物をリパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させることにより、3位の炭素原子における立体配置がR体の化合物のみを選択的にアシル化する。3位の炭素原子における立体配置がS体の化合物はアシル化されないので両者を容易に分離・精製することができるのである。このリパーゼを用いた速度

50

論的分割によれば、3位の水酸基がアシル化された一般式(5-RR)または(5-RS)の化合物と、3位の水酸基がアシル化されない一般式(4-SS)または(4-SR)の化合物とは、それぞれ50%近い高収率、かつ、高い光学純度で得られる。

【0067】

このようにして得られる光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールを用いれば、工程9~14により、タキソールの側鎖またはその誘導体である一般式(14)の化合物またはその塩、即ち、3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩を、安全で工業化に適した方法で、高収率かつ高い光学純度で得ることができるのである。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0068】

以下、本発明を詳細に説明する。まず、上記一般式における各記号を以下に説明する。上記一般式(1)~(14)、(3a)、(3b)、(4a)、(4b)、(4-RR)、(4-SS)、(4-RS)、(4-SR)、(5-RR)、(5-RS)におけるR、並びに、(4')および(14')のR'における「アルキル基」としては、炭素数1~20が好ましく、直鎖でも分岐鎖でもよい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられる。中でも、炭素数2~12が特に好ましい。

【0069】

R、R'における「アルケニル基」としては、炭素数1~20が好ましく、直鎖でも分岐鎖でもよい。具体的には、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、10-ウンデセニル基、11-ドデセニル基等が挙げられる。中でも、炭素数2~10が特に好ましい。

20

【0070】

R、R'における「アリアル基」としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、中でも、フェニル基が好ましい。また、本発明においては、「アリアル基」には置換されているものも含まれ、その置換基としては、C<sub>1-4</sub>アルキル基、アリアル基、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、アリアルアミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基、アリアルカルバモイル基、ニトロ基、カルボキシ

30

【0071】

R、R'における「アリアルアルキル基」としては、そのアルキル部としては、直鎖でも分岐鎖でもよく、炭素数は1~10、特に1~5が好ましい。またそのアリアル部としては、上記の「アリアル基」と同様である。このような「アリアルアルキル基」の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基等が挙げられる。また、本発明においては、「アリアルアルキル基」にはアリアル部が置換されているものも含まれ、その置換基としては、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ハロゲン基、ニトロ基等が挙げら

40

【0072】

R、R'における「アリアルチオアルキル基」としては、そのアルキル部としては、直鎖でも分岐鎖でもよく、炭素数は1~10、特に1~5が好ましい。またそのアリアル部としては、上記の「アリアル基」と同様である。このような「アリアルチオアルキル基」の具体例としては、フェニルチオメチル基、フェニルチオエチル基、フェニルチオプロピル基、フェニルチオブチル基、フェニルチオペンチル基等が挙げられる。また、本発明においては、「アリアルチオアルキル基」にはアリアル部が置換されているものも含まれ、その置換基としては、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ニトロ基、スルホナート基、ハロゲン基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ヒドロキシ基等が挙げられる。

50

## 【0073】

上記一般式(5-RR)、(5-RS)におけるZの「アシル基」としては、炭素数は2~12の直鎖または分岐鎖のアルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基が挙げられ、特にアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ドデカノイル基が好ましい。

## 【0074】

上記一般式(3)、(3a)、(3b)、(4)、(4')、(4a)、(4b)、(4-RR)、(4-SS)、(4-RS)、(4-SR)、(5-RR)、(5-RS)、(9)におけるXの「アミノ基の保護基」、「窒素官能基の保護基」としては、tert-ブトキシカルボニル基(Boc基)等の酸による除去が可能な保護基；その他として、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル基(Npys基)、アリルオキシカルボニル基(alloc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基(Troc)、9-フルオレニルメトキシカルボニル基(Fmoc基)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシフェニル基等が挙げられる。

10

## 【0075】

上記一般式(12)、(13)におけるYの「水酸基の保護基」としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、ベンジル基、4-メトキシフェニル基、メトキシメチル基、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

## 【0076】

上記一般式(7)におけるR<sup>1</sup>の「炭素数1~12のアルキル基」は、直鎖でも分岐鎖でもよい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ドデシル基等が挙げられる。中でも、炭素数1~4が好ましい。

20

## 【0077】

本発明においては、Rとしてはフェニル基が好ましく、Xとしてはtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)が好ましく、Zとしてはアセチル基が好ましく、Yとしてはテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基が好ましく、R<sup>1</sup>としてはメチル基が好ましい。なお、本発明においては、R'には無置換のフェニル基は除かれる。

## 【0078】

一般式(4)、(9)~(14)、(14')の化合物には、少なくとも2つの不斉炭素原子が存在するが、本発明においては、その立体配置は特に限定されず、光学活性体でもよく、またこれらのいかなる割合の混合物でもよく、またラセミ体でもよい。

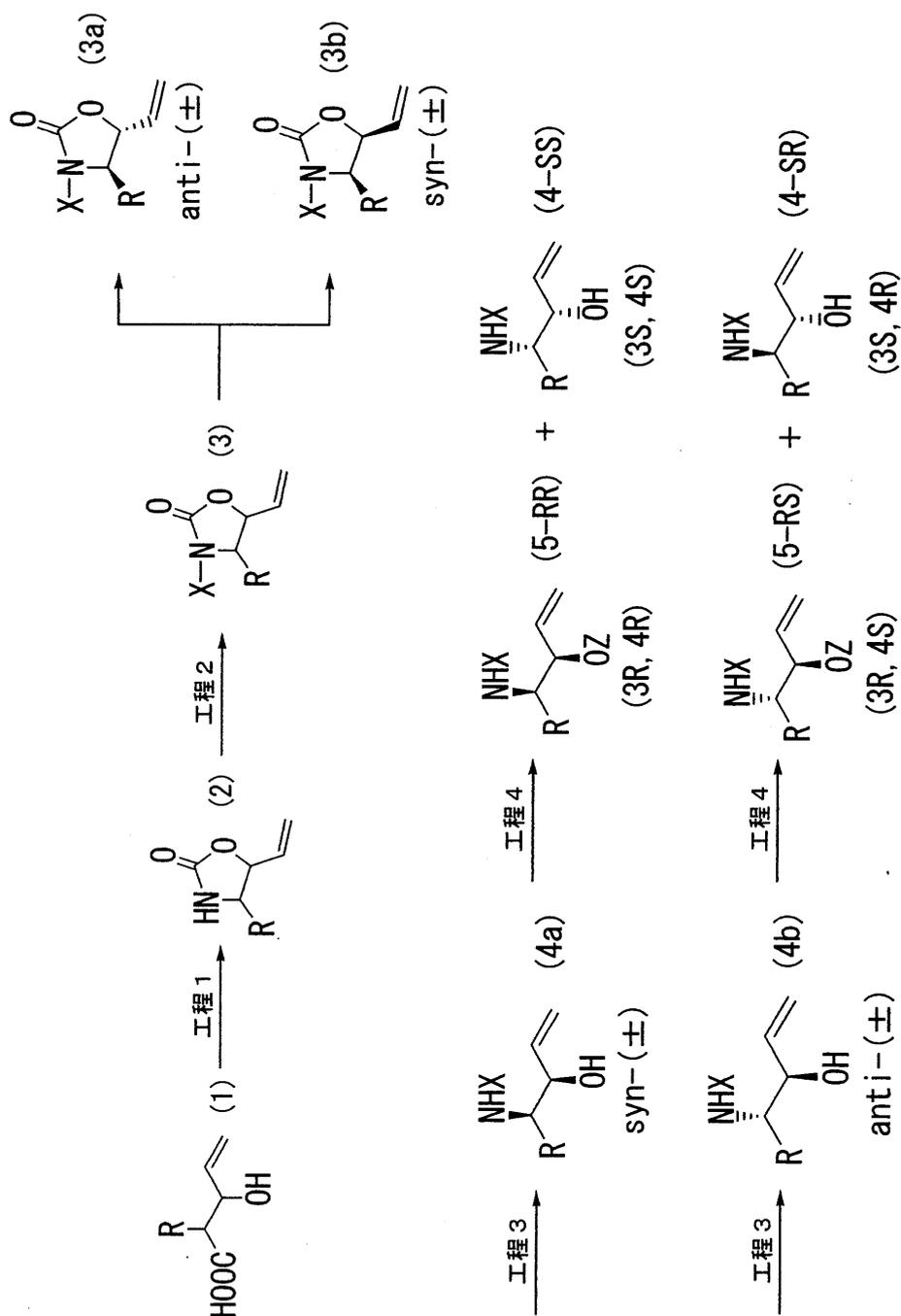
30

## 【0079】

本発明においては、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールは、以下の工程1~4により製造される。

## 【0080】

【化 2 7】



10

20

30

40

【 0 0 8 1】

以下に、各工程について説明する。

【 0 0 8 2】

工程 1

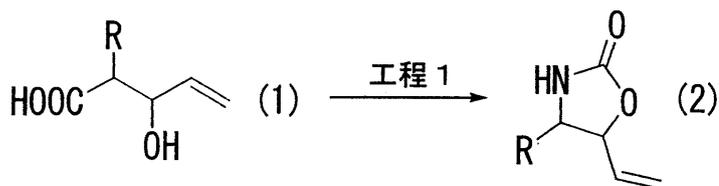
この工程では、一般式(1)の化合物またはその塩を塩基存在下でアジド化剤と反応させて、一般式(2)の化合物を得る。この反応ではクルチウス転位が起こった後、分子内で環化が生じる。即ち、一般式(1)の化合物またはその塩におけるカルボキシル基がアジド化され、クルチウス転位によってイソシアナート基となる。そして、そのイソシアナート基のカルボニル炭素に、隣接する水酸基が求核的に攻撃することにより、分子内で環

50

化してオキサゾリジノン環が形成される。

【0083】

【化28】



10

【0084】

この工程で使用するアジド化剤としては、アジ化ナトリウム、ジフェニルホスホリルアジド、4-アセタミドベンゼンスルホニルアジド、4-ドデシルベンゼンスルホニルアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられるが、価格および操作の点から、ジフェニルホスホリルアジド、アジ化ナトリウムが好適に使用される。このアジド化剤の使用量は、一般式(1)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

【0085】

この工程で使用する塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、トリエチレンジアミン、ジメチルアニリン、4-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好適に使用される。この塩基の使用量は、一般式(1)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

20

【0086】

この工程で使用する溶媒としては、トルエン、ベンゼン、メシチレン、ニトロベンゼン等の芳香族系；ヘキサン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられるが、トルエン、ベンゼン、キシレンが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(1)の化合物1gに対して、1.0~20.0mlが好ましい。

【0087】

反応は、一般式(1)の化合物と塩基を溶媒に加えて攪拌し、これにアジド化剤を添加することにより行われるが、アジド化剤添加時の反応系の温度は-10~30であることが好ましい。

30

【0088】

アジド化剤の添加後、反応系の温度を室温まで戻すが、クルチウス転位後は、分子内環化を進行させるために、必要に応じて反応系を50~110に加熱してもよく、その時の加熱時間は0.5~2.0時間が好ましい。

【0089】

反応終了後、反応系を室温まで冷却し、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(2)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

40

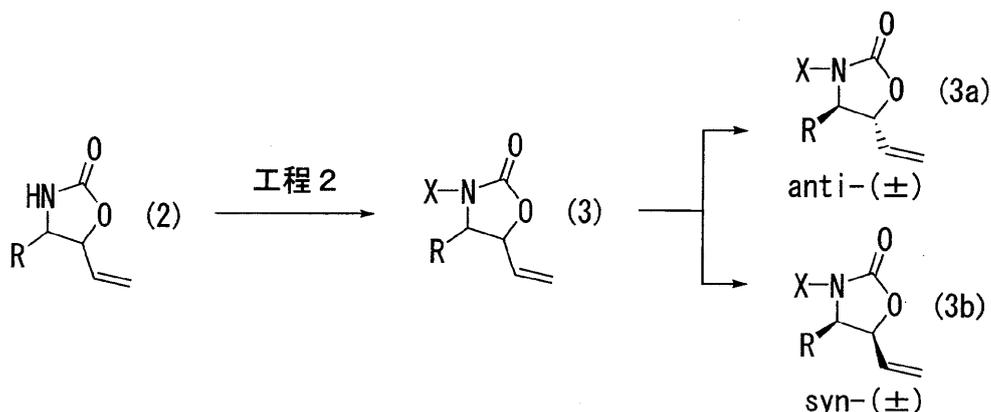
【0090】

#### 工程2

この工程では、一般式(2)の化合物の窒素官能基を保護して一般式(3)の化合物を得、次いで、これを一般式(3a)の化合物と(3b)の化合物に分離する。

【0091】

## 【化 2 9】



10

## 【0092】

この工程で使用する窒素官能基の保護に使用する試薬としては、例えば、ジ-tert-ブチルジカルボナート((Boc)<sub>2</sub>O)、tert-ブチルアジドホルメート(Boc-N<sub>3</sub>)、2-tert-ブトキシカルボニルオキシミノ-2-フェニルアセトニトリル(Boc-ON)、S-tert-ブトキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリジン(Boc-SDP)、tert-ブトキシカルボニルクロリド(Boc-Cl)、[p-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)フェニル]ジメチルスルホニウム・メタンスルホン酸塩(Boc-ODSP)等の酸による除去が可能な保護基を形成できるもの；その他、9-フルオレニルメチルクロロホルメート(Fmoc-Cl)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(Fmoc-ONSu)、塩化アリルオキシカルボニル(alloc-Cl)、塩化ベンジルオキシカルボニル(Cbz-Cl)、p-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)フェニルジメチルスルホニウム・メタンスルホン酸塩(Z-ODSP)、塩化p-メトキシベンジルオキシカルボニル、塩化3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys-Cl)、塩化2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc-Cl)、塩化p-メトキシフェニル等が挙げられるが、中でも、酸により除去が可能な保護基を形成できるもの、特に(Boc)<sub>2</sub>Oが好適に使用される。この試薬の使用量は、一般式(2)の化合物1モルに対して、1.0~1.5モルが好ましい。

20

30

## 【0093】

この反応は塩基の存在下で行われ、使用する塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン、ジメチルアニリン、トリブチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミンが挙げられるが、トリエチルアミンと触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの併用が好適である。この塩基の使用量は、一般式(2)の化合物1モルに対して、1.0~1.5モルが好ましい。

## 【0094】

この工程で使用する溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンの芳香族系；ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテル、ジオキサンのエーテル系等が挙げられるが、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテルが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(2)の化合物1gに対して、1~20mlが好ましい。

40

## 【0095】

反応は、一般式(2)の化合物と塩基を溶媒に加えて攪拌し、これに窒素官能基の保護に使用する試薬を添加することにより行われるが、試薬添加時の反応系の温度は0~40であることが好ましい。また、上記試薬の添加後、反応系の温度を必要に応じて室温まで戻し、1~5時間反応させてもよい。

## 【0096】

50

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(3)の化合物を得る。

【0097】

次いで、このようにして得られた一般式(3)の化合物を一般式(3a)の化合物と(3b)の化合物に分離する。anti-(±)体の一般式(3a)の化合物とsyn-(±)体の(3b)の化合物とは互いにジアステレオマーの関係にあり、物性(特に極性)が異なるため、これらを分離することが可能である。

【0098】

この工程で使用する分離方法としては、従来公知の方法が採用され、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が一般的である。この時の溶離液としては、一般式(3)の化合物のRにもよるが、ヘキサン-酢酸エチル系、ベンゼン-酢酸エチル系、トルエン-酢酸エチル系、クロロホルム-酢酸エチル系、塩化メチレン-メタノール系等が挙げられ、その比率は、化合物により適宜設定される。また、上記のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、必要により圧力をかけて行ってもよい。

10

【0099】

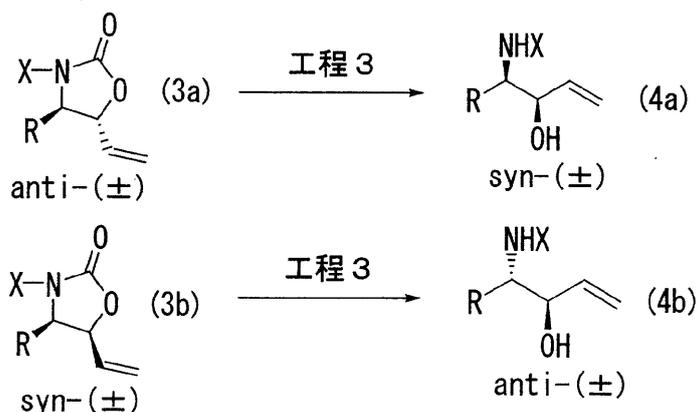
工程3

この工程では、一般式(3a)の化合物をメタノリシスによる開環反応に供して、一般式(4a)の化合物を得る。一般式(3b)の化合物についても同様の反応を行なって一般式(4b)の化合物を得る。この反応では、メタノールがオキサゾリジノン環のカルボニルを攻撃することにより開環が生じ、anti-(±)体の一般式(3a)の化合物はsyn-(±)体の一般式(4a)の化合物となり、syn-(±)体の(3b)の化合物はanti-(±)体の一般式(4b)の化合物となる。

20

【0100】

【化30】



30

【0101】

この工程で使用するメタノールは溶媒も兼ねるものであり、その使用量は、一般式(3a)または(3b)の化合物1gに対して、2~20mlが好ましい。

40

【0102】

この反応は塩基の存在下で行われ、使用する塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム等の弱塩基等が挙げられるが、操作性、収率の点から、炭酸セシウム、炭酸バリウムが好適に使用される。この塩基の使用量は、一般式(3a)または(3b)1モルに対して、0.05~1.0モルが好ましい。

【0103】

反応は、一般式(3a)または(3b)の化合物と塩基の混合物をメタノール中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~40であることが好ましく、また、反応時間は1~20時間であることが好ましい。

50

## 【0104】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(4a)または(4b)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

## 【0105】

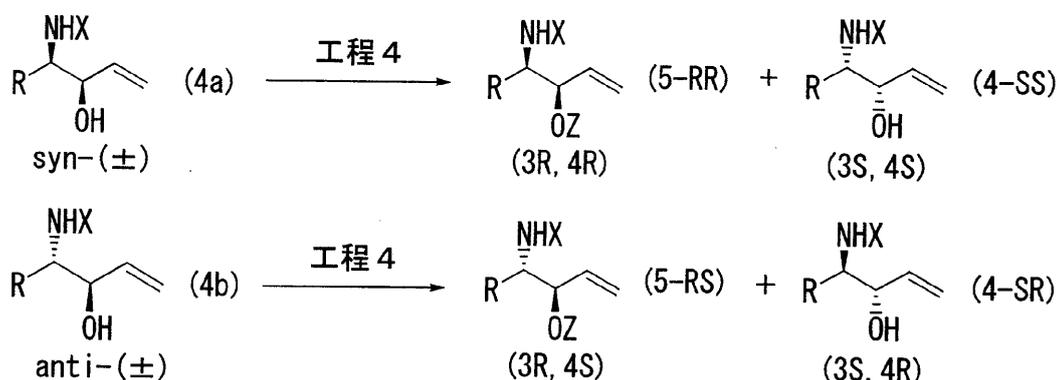
## 工程4

この工程では、syn-(±)体の一般式(4a)の化合物を、リパーゼ存在下でトランスエステル化に使用されるアシル化剤と反応させて、速度論的分割により光学活性な一般式(5-RR)と(4-SS)の化合物を得る。anti-(±)の一般式(4b)の化合物についても同様の反応を行い、光学活性な一般式(5-RS)と(4-SR)の化合物を得る。この反応では、3位の炭素原子における立体配置がR体の化合物のみが選択的にアシル化されるため、3位の炭素原子における立体配置がS体の化合物との速度論的分割が可能となり、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールを得ることができるのである。

10

## 【0106】

## 【化31】



20

## 【0107】

この工程で使用するアシル化剤としては、トランスエステル化に使用されるものあり、例えば、酢酸2-プロペニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、カプロン酸ビニル、カプリル酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、ミリスチン酸ビニル、パルミチン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、ドデカン酸ビニル、安息香酸ビニル、アジピン酸ジビニル、モノクロロ酢酸ビニル等が挙げられるが、酢酸2-プロペニル、酢酸ビニル、安息香酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ドデカン酸ビニルが好適に使用される。このアシル化剤の使用量は、一般式(4a)または(4b)の化合物1モルに対して、2~10モルが好ましい。

30

## 【0108】

この工程で使用するリパーゼとしては、シュードモナス(Pseudomonas)属、ピシア(Pichia)属、ロドトルラ(Rhodotorula)属、サッカロポリスポラ(Saccharopolyspora)属、ストレプトミセス(Streptomyces)属、アクチノムコール(Actinomucor)属、アスペルギルス(Aspergillus)属、バチルス(Bacillus)属、カンジダ(Candida)属、クラドスポリウム(Cladosporium)属、フザリウム(Fusarium)属、ゲオトリカム(Geotrichum)属、アシネトバクター(Acinetobacter)属、ジベレラ(Gibberella)属、クルイベロミセス(Kluyveromyces)属、ミクロスポリウム(Microsporium)属、ブレヴィバチルス(Brevibacillus)属、ムコール(Mucor)属、アクチノマドラ(Actinomadura)属、コプリナス(Coprinus)属、アガリカス(A

40

50

garicus) 属、ロドコッカス (Rhodococcus) 属、リゾムコール (Rhizomucor) 属、リゾプス (Rhizopus) 属、コモモナス (Commomonas) 属の生産するもの、および豚の膵臓由来のものが使用され、具体的には、

Chirazyme (Candida antarctica lipase type - B (CAL - B) Roche 社製)、

リパーゼ AK (Pseudomonas fluorescens Amano 社製)

リパーゼ AYS (Candida rugosa Amano 社製)

リパーゼ A (Aspergillus niger Amano 社製)

プロテアーゼ PS (Aspergillus melleus Amano 社製)

リパーゼ M (Mucor javanicus Amano 社製)

リパーゼ G (Penicillium camemberti Amano 社製)

PPL (豚膵臓リパーゼ Ardlich 社製)

等が挙げられるが、中でも、収率や光学純度の点から、Chirazyme (CAL - B) が好適に使用される。このリパーゼの使用量は、一般式 (4a) または (4b) の化合物 1 g に対して、0.2 ~ 1.0 g が好ましい。

#### 【0109】

この工程で使用する溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼン等の芳香族系等が挙げられるが、トルエン、キシレンが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式 (4a) または (4b) の化合物、1 g に対して、5 ~ 30 ml が好ましい。

#### 【0110】

反応は、一般式 (4a) または (4b) の化合物、リパーゼおよびアシル化剤を溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は 20 ~ 100 であることが好ましく、また、反応時間は 20 ~ 50 時間であることが好ましい。

#### 【0111】

反応終了後、濾過によりリパーゼを除去し、分液操作等の常法の処理を行う。その後、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法により分離して、一般式 (5 - RR) と (4 - SS) の化合物、または一般式 (5 - RS) と (4 - SR) の化合物をそれぞれ得る。この工程により、本発明の目的化合物である、光学活性な 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オールとして、一般式 (4 - SS) の化合物または一般式 (4 - SR) の化合物が得られるが、アシル化された一般式 (5 - RR) の化合物または一般式 (5 - RS) の化合物は、次の工程 5 により、本発明の目的化合物とされる。

#### 【0112】

##### 工程 5

この工程では、工程 4 で得られた一般式 (5 - RR) の化合物または、一般式 (5 - RS) の化合物を、それぞれ脱アシル化して、一般式 (4 - RR) の化合物または、一般式 (4 - RS) の化合物を得る。

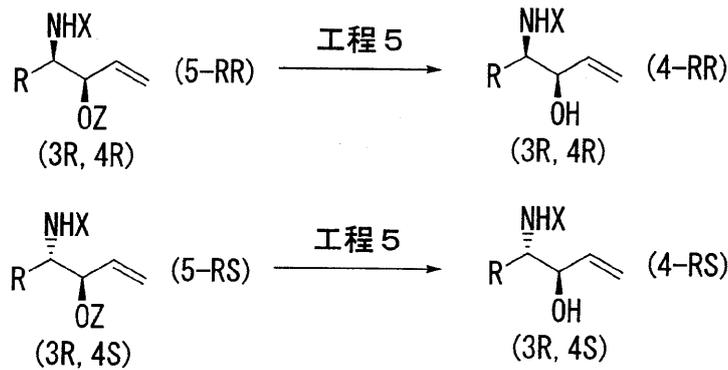
#### 【0113】

10

20

30

## 【化32】



10

## 【0114】

この脱アシル化は塩基で処理することにより行われ、使用する塩基としては、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが好適に使用される。この酸の使用量は、一般式(5-RR)または(5-RS)1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

## 【0115】

この工程で使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール系等が挙げられるが、メタノール、エタノールが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(5-RR)または(5-RS)の化合物1gに対して、0.5~3.0mlが好ましい。

20

## 【0116】

反応は、一般式(5-RR)または(5-RS)の化合物および塩基を溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~40°Cであることが好ましく、また、反応時間は0.5~10時間であることが好ましい。

## 【0117】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、本発明の目的化合物である一般式(4-RR)または(4-RS)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

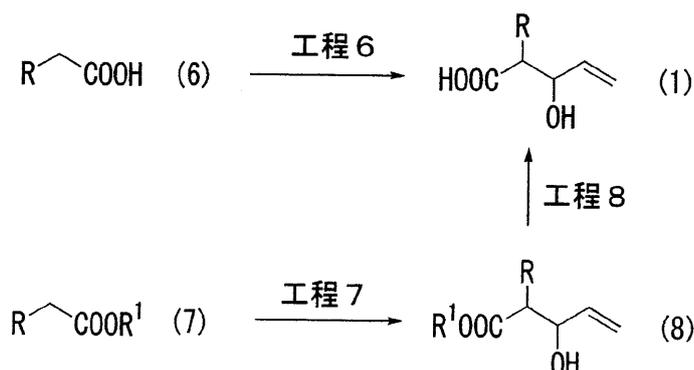
30

## 【0118】

以上のように、工程1~工程4(必要により工程5も)により、光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールを製造することができるが、工程1の出発原料として使用した一般式(1)の化合物またはその塩は、例えば、以下に示すように、工程6の方法により、あるいは、工程7および工程8の方法により、製造することができる。

## 【0119】

## 【化33】



40

50

## 【0120】

工程 6

一般式(6)の化合物またはその塩を塩基存在下でアクロレインと反応させて、アルドール反応により一般式(1)の化合物またはその塩を得る。

## 【0121】

この工程で使用するアクロレインの使用量は、一般式(6)の化合物1モルに対して、1.0~1.5モルが好ましい。

## 【0122】

この工程で使用する塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド(LICA)、リチウムテトラメチルピペリジド(LTMP)、リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)等のリチウム化合物、ナトリウムヘキサメチルジシラジド(NHMDS)、カリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)等が挙げられるが、価格および操作性の点から、リチウムジイソプロピルアミドが好適に使用される。この塩基の使用量は、一般式(6)の化合物1モルに対して、1.0~1.5モルが好ましい。この塩基は、反応系内で調製してもよく、例えば、リチウムジイソプロピルアミドの場合、-78~0でジイソプロピルアミンにn-ブチルリチウムを滴下することにより調製することができる。

10

## 【0123】

この工程で使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系；エーテル系と炭化水素系の混合溶媒等が挙げられるが、テトラヒドロフランとヘキサン混合溶媒が好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(6)の化合物1gに対して、1.0~3.0mlが好ましい。

20

## 【0124】

反応は、塩基の溶液に一般式(6)の化合物を添加して攪拌し、続いてアクロレインを添加することにより行われる。一般式(6)の化合物添加時の反応系の温度は-90~-30であることが好ましく、その後1~3時間攪拌することが好ましい。また、アクロレイン添加時の反応系の温度は-90~-30であることが好ましく、アクロレイン添加後、0.1~1.0時間攪拌することが好ましい。

## 【0125】

反応終了後、反応混合物を酸性化し、有機溶媒による抽出、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(1)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

30

## 【0126】

工程 7 および 工程 8

工程7では、一般式(7)の化合物を塩基存在下でアクロレインと反応させて、アルドール反応により一般式(8)の化合物を得、次いで、工程8では、この一般式(8)の化合物のエステルを加水分解、加水素分解、またはパラジウム触媒により脱アリル化(R<sup>1</sup>=アリル基の場合)して、一般式(1)の化合物またはその塩を得る。

## 【0127】

工程7の方法は、工程6と同様の方法により行うことができる。工程8の加水分解はアルカリにより行われる。この工程で使用するアルカリとしては、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が挙げられるが、水酸化ナトリウム水溶液が好適に使用される。このアルカリの使用量は、一般式(8)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

40

## 【0128】

この工程で使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール系；1,4-ジオキサン等が挙げられるが、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサンが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(8)の化合物1gに対して、0.5~3.0mlが好ましい。

## 【0129】

50

反応は、一般式(8)の化合物とアルカリとを溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~50であることが好ましく、また、反応時間は0.5~12時間が好ましい。

【0130】

反応終了後、反応混合物を酸性化し、有機溶媒による抽出、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(1)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

【0131】

加水素分解はPd/C等の触媒下で水素添加することにより行われ、水素の使用量は、一般式(8)の化合物1モルに対して、1.0~20.0モルが好ましい。この工程で使用する溶媒としては、加水分解の場合と同様のものおよび酢酸エチル等が例示される。

10

【0132】

反応は、一般式(8)の化合物と触媒を溶媒中で攪拌し、これに水素を吹き込むことにより行われるが、反応温度は0~50であることが好ましく、また、反応時間は0.5~12時間が好ましい。

【0133】

反応終了後、触媒をろ別後、有機溶媒による抽出、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(1)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

【0134】

また、上記一般式(8)においてR<sup>1</sup>がアリル基である場合、パラジウム触媒による脱アリル化により一般式(1)の化合物またはその塩を得ることもできる。この脱アリル化は、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム等のパラジウム触媒存在下、ギ酸またはそのアンモニウム塩等の水素源やホルホルリン等の求核試薬を用いることにより行われ、触媒の使用量は、一般式(8)の化合物1モルに対して0.01~0.20モルが好ましく、水素源やホルホルリン等の求核試薬の使用量は、一般式(8)の化合物1モルに対して1.0~1.5モルが好ましい。この工程で使用する溶媒としては、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等が例示される。

20

【0135】

反応は、一般式(8)の化合物と触媒を溶媒中で攪拌し、これに水素源やホルホルリン等の求核試薬を加えることにより行われるが、反応温度は0~80であることが好ましく、また、反応時間は0.5~12時間が好ましい。

30

【0136】

反応終了後、触媒をろ別後、有機溶媒による抽出、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(1)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

【0137】

工程6または工程7~8の方法により得られる一般式(1)の化合物またはその塩はanti-(±)体とsyn-(±)体との混合物であるが、工程6の方法では、一般式(6)のカルボン酸化合物またはその塩のRがフェニル基の場合、anti-(±)体の選択性が高く、得られる一般式(1)の化合物またはその塩はanti/synの比率が約10/1の混合物となる。一方、工程7~8の方法では、一般式(7)のエステル化合物のRがフェニル基の場合、得られる一般式(1)の化合物またはその塩はanti/synの比率が約1/1の混合物となる。また、一般式(1)のanti-(±)体は、工程1~2を経て工程3の開環反応ではsyn-(±)体となり、このsyn-(±)体から、工程4により、タキソールの側鎖となる(2R,3S)-3-ベンザミド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸の中間体として有用な、一般式(4-SS)の化合物(即ち、(3S,4S)-4-(N-保護アミノ)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン)が得られる。従って、タキソールの側鎖となる(2R,3S)-3-ベンザミド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸を合成する目的のためには、工程が短いと

40

50

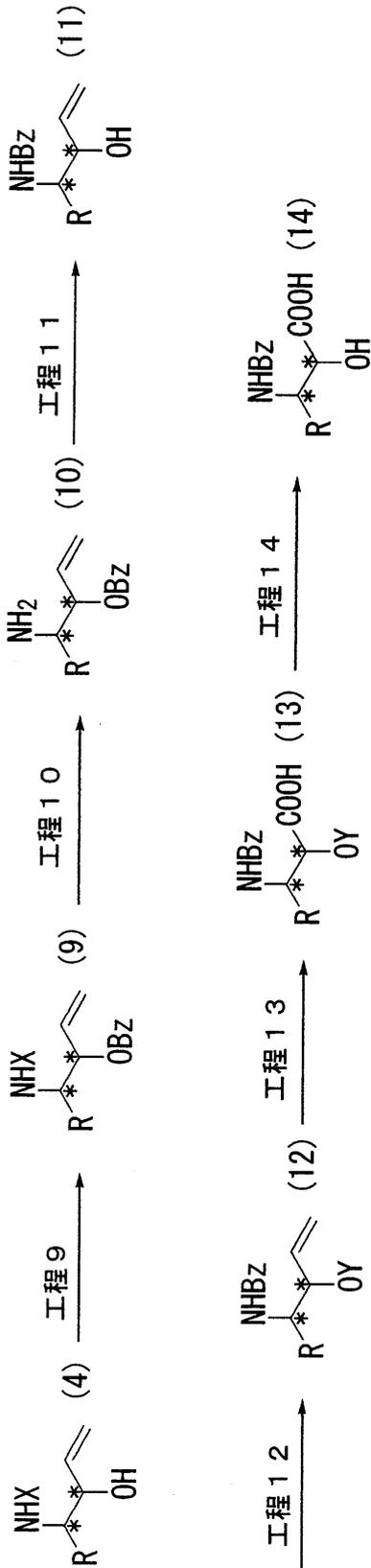
いう点および収率が高くなる点から、Rがフェニル基である場合の一般式(1)の化合物またはその塩は工程6の方法により製造することが好ましい。

【0138】

以上のような方法により製造される光学活性な4-(N-保護アミノ)-1-アルケン-3-オールから、以下に示す工程9~14を経て、タキソールの側鎖またはその誘導体である一般式(14)の化合物またはその塩、即ち、3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸またはその塩を製造することができる。

【0139】

【化 3 4】



10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

以下に各工程について説明する。

【 0 1 4 1 】

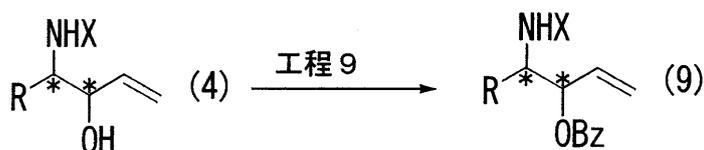
工程 9

50

この工程では、一般式(4)の化合物の水酸基をベンゾイル化して、一般式(9)の化合物を得る。

【0142】

【化35】



10

【0143】

この工程で使用するベンゾイル化剤としては、従来公知のものが使用され、例えば、塩化ベンゾイル、無水安息香酸等が挙げられるが、塩化ベンゾイルが好適に使用される。このベンゾイル化剤の使用量は、一般式(4)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

【0144】

この反応は塩基の存在下で行われ、使用する塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられるが、ピリジン、トリエチルアミンが好適である。この塩基の使用量は、一般式(4)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

20

【0145】

この工程で使用する溶媒としては、ジクロロメタン等が挙げられるが、上記の塩基としてピリジンを使用する場合にはそれが溶媒を兼ねてもよい。この溶媒の使用量は、一般式(4)の化合物1gに対して、1.0~5.0mlが好ましい。

【0146】

反応は、一般式(4)の化合物と塩基を溶媒に加えて攪拌し、これにベンゾイル化剤を添加することにより行われるが、ベンゾイル化剤添加時の反応系の温度は0~30°Cであることが好ましい。また、ベンゾイル化剤の添加後、反応系の温度を必要に応じて室温まで戻し、1~12時間反応させてもよい。

30

【0147】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(9)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

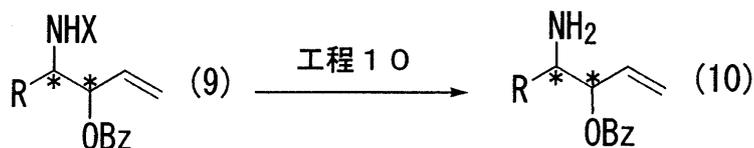
【0148】

#### 工程10

この工程では、一般式(9)の化合物のアミノ基を脱保護して、一般式(10)の化合物またはその塩を得る。

【0149】

【化36】



40

【0150】

アミノ基の脱保護剤としては、アミノ基の保護基の種類にもよるが、保護基がBoc基のような酸による除去が可能な保護基である場合には酸が使用され、具体的には、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素/酢酸、テトラフルオロホウ酸等が挙げられるが、ト

50

リフルオロ酢酸が好適に使用される。この脱保護剤の使用量は、一般式(9)の化合物1モルに対して、1.0~3.0モルが好ましい。

【0151】

この工程で使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩素系等が挙げられるが、ジクロロメタンが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(9)の化合物1gに対して、0.5~2.0mlが好ましい。

【0152】

反応は、一般式(9)の化合物および脱保護剤を溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~30であることが好ましく、また、反応時間は0.5~2時間であることが好ましい。

10

【0153】

反応終了後、過剰の脱保護剤を除去した後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(10)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。また、過剰の脱保護剤の除去後、常法の処理を行わずにそのまま次の工程11に供してもよい。

【0154】

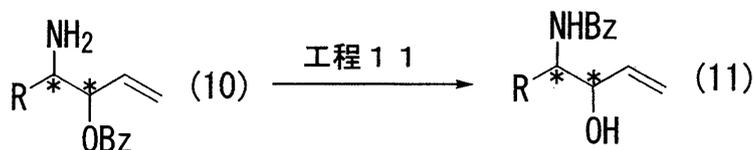
工程11

この工程では、一般式(10)の化合物またはその塩を塩基で処理して、一般式(11)の化合物を得る。この反応では、水酸基に結合しているベンゾイル基がアミノ基に転位する。

20

【0155】

【化37】



【0156】

本発明で使用する塩基としては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、トリエタノールアミン、トリブチルアミン等が挙げられるが、トリエチルアミンが好適に使用される。この塩基の使用量は、一般式(10)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

30

【0157】

この工程で使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル系；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系；ジクロロメタン等が挙げられるが、テトラヒドロフランが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(10)の化合物1gに対して、1.0~3.0mlが好ましい。

40

【0158】

反応は、一般式(10)の化合物および塩基を溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~50であることが好ましく、また、反応時間は1~10時間であることが好ましい。

【0159】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(11)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

【0160】

工程12

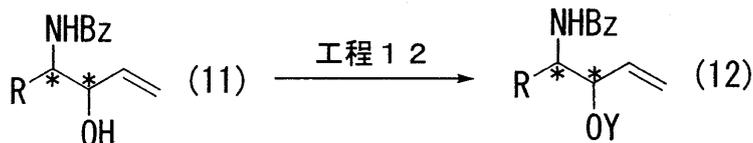
この工程では、一般式(11)の化合物の水酸基を保護して、一般式(12)の化合物

50

を得る。

【0161】

【化38】



10

【0162】

水酸基の保護に使用する試薬としては、例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、塩化ベンジル、塩化4-メトキシフェニル、クロロトリC<sub>1-4</sub>アルキルシラン、クロロメチルメチルエーテル、塩化アセチル、塩化ベンゾイル等が挙げられるが、3,4-ジヒドロ-2H-ピランが好適に使用される。この試薬の使用量は、一般式(11)の化合物1モルに対して、1.0~2.0モルが好ましい。

【0163】

この反応は、反応が進行しやすくなる点から、酸触媒の存在下で行うのがよく、そのような酸触媒としては、ピリジニウムp-トルエンスルホナート、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等が好適に使用される。この酸触媒の使用量は、一般式(11)の化合物1モルに対して、0.1~1.0モルが好ましい。

20

【0164】

この工程で使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩素系等が挙げられるが、ジクロロメタンが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(11)の化合物1gに対して、0.5~2.0mlが好ましい。

【0165】

反応は、一般式(11)の化合物および水酸基の保護に使用する試薬を、酸触媒の存在下、溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~30であることが好ましく、また、反応時間は1~12時間であることが好ましい。

【0166】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(12)の化合物を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

30

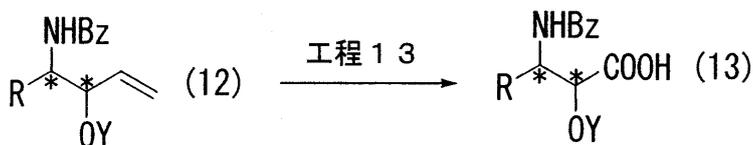
【0167】

#### 工程 1 3

この工程では、一般式(12)の化合物のオレフィン部分を酸化して、一般式(13)の化合物またはその塩を得る。

【0168】

【化39】



40

【0169】

オレフィン酸化に使用する酸化剤(触媒)としては、例えば、二酸化ルテニウム、四酸化ルテニウム等が挙げられるが、二酸化ルテニウムが好適に使用される。この触媒の使用量は、一般式(12)の化合物1gに対して、0.01~0.05gが好ましい。共酸化剤としては過ヨウ素酸ナトリウム、4-メチルモルホリンN-オキシド等が挙げられる。

50

共酸化剤の使用量は、一般式(12)の化合物1モルに対して、1.0~6.0モルが好ましい。

【0170】

また、この酸化反応は緩衝液の存在下で行ってpH5.0~7.0に保つのがよい。

【0171】

この工程で使用する溶媒としては、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン等の塩素系；アセトニトリル等が挙げられるが、四塩化炭素とアセトニトリルの混合溶媒が好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(12)の化合物1gに対して、0.5~3.0mlが好ましい。

【0172】

反応は、一般式(12)の化合物および共酸化剤を溶媒および緩衝液の混合物に加えて攪拌し、これに触媒を添加して攪拌することにより行われるが、反応温度は0~30であることが好ましく、また、反応時間は1~12時間であることが好ましい。

【0173】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行うことにより、一般式(13)の化合物またはその塩を得る。なお、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行ってもよい。

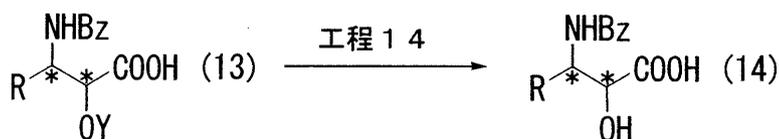
【0174】

#### 工程14

この工程では、一般式(13)の化合物またはその塩の水酸基を脱保護して、一般式(14)の化合物またはその塩を得る。

【0175】

【化40】



10

20

30

【0176】

水酸基の脱保護剤としては、水酸基の保護基の種類にもよるが、保護基がテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基である場合、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホナート、10-カンファースルホン酸、塩酸等が挙げられ、p-トルエンスルホン酸が好適に使用される。この脱保護剤の使用量は、一般式(13)の化合物1モルに対して、0.05~0.3モルが好ましい。

【0177】

この工程で使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系等が挙げられるが、メタノール、エタノールが好適に使用される。この溶媒の使用量は、一般式(13)の化合物1gに対して、1.0~3.0mlが好ましい。

40

【0178】

反応は、一般式(13)の化合物および脱保護剤を溶媒中で攪拌することにより行われるが、反応温度は0~40であることが好ましく、また、反応時間は1~20時間であることが好ましい。

【0179】

反応終了後、分液操作等の常法の処理を行い、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の常法の精製を行うことにより、一般式(14)の化合物、即ち、本発明の目的化合物である3-ベンザミド-2-ヒドロキシカルボン酸、またはその塩を得る。

【0180】

なお、上記の工程9~14においては、各不斉炭素原子における立体配置は工程14ま

50

でそのまま保持される。例えば、工程 9 で ( 3 S , 4 S ) の一般式 ( 4 ) の化合物を使用すると、工程 14 では ( 2 R , 3 S ) の一般式 ( 14 ) の化合物またはその塩が得られるのである。

【 0 1 8 1 】

このようにして得られる一般式 ( 14 ) の化合物のうち、R がフェニル基である化合物は、タキソールの側鎖となる化合物、即ち、( 2 R , 3 S ) - 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸である。

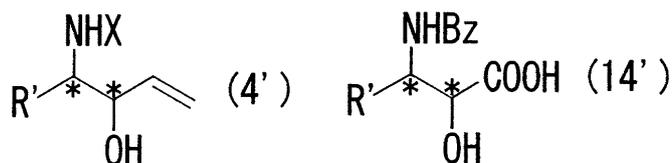
【 0 1 8 2 】

なお、R がフェニル基以外である場合の一般式 ( 4 ) の化合物および一般式 ( 14 ) の化合物またはその塩、即ち、下記一般式 ( 4' ) の化合物である光学活性な 4 - ( N - 保護アミノ ) - 1 - アルケン - 3 - オール、並びに下記一般式 ( 14' ) の化合物またはその塩である、3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸またはその塩は、いずれも新規な化合物である。

10

【 0 1 8 3 】

【 化 4 1 】



20

【 0 1 8 4 】

( 式中、R' はアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基またはアリールチオアルキル基を表すが、フェニル基は除く。X はアミノ基の保護基を表し、Bz はベンゾイル基を表し、\* は不斉炭素原子を表す。 )

以下に、実施例を挙げて、本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【 実施例 1 】

30

【 0 1 8 5 】

一般式 ( 5 - R R ) および ( 4 - S S ) における R = フェニル基の化合物の合成

( I ) 一般式 ( 1 ) の化合物 ( R = フェニル基 ) の合成 ( 工程 6 )

この化合物は Synlett、2002、1665 頁に記載の方法により合成した。フェニル酢酸 ( 13.6 g , 100 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 40 ml ) 溶液を、0 で攪拌しながら、リチウムジイソプロピルアミド ( 210 ml ) のテトラヒドロフラン ( 140 ml ) / ヘキサン ( 135 ml ) 溶液に滴下し、0 で 45 分間攪拌し、その後室温で 2 時間攪拌した。次いで減圧下で溶媒およびジイソプロピルアミンを留去した後、70 で 2 時間、真空乾燥して、淡黄色の粘性物を得た。この様にして得られたリチウムエノラートをテトラヒドロフラン ( 100 ml ) に分散し、これに 0 でアクロレイン ( 8.02 ml , 120 mmol ) を滴下し、室温で 48 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に氷冷の 3 N 塩酸 ( 120 ml ) を添加し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下濃縮して、粘性油状物の 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 4 - ペンテン酸を得た ( 19.5 g , 100 mmol , anti / syn = 約 10 / 1 )。これを精製することなく、次の工程に供した。

40

【 0 1 8 6 】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.68 ( 1 H , d , J = 8.9 Hz ) , 4.70 ( 1 H , m ) , 5.08 ( 1 H , d , J = 10.4 Hz ) , 5.22 ( 1 H , d , J = 17.1 Hz ) , 5.69 ( 1 H , m ) , 7.26 - 7.36 ( 5 H , m )。

【 0 1 8 7 】

50

( I I ) 一般式 ( 2 ) の化合物 ( R = フェニル基 ) の合成 ( 工程 1 )

3 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 4 - ペンテン酸 ( 19 . 5 g , 100 mmol ) のトルエン ( 120 ml ) 溶液にトリエチルアミン ( 16 . 7 ml , 120 mmol ) を加えて攪拌し、0 でジフェニルホスホリルアジド ( 21 . 2 ml , 120 mmol ) を添加した後、反応系を室温に戻し、10時間反応を続けた。その後、反応系を80 で40分間加熱した。冷却した後、反応混合物を酢酸エチル ( 60 ml ) で希釈し、この有機層を水 ( 100 ml ) 、1N塩酸 ( 100 ml × 2 ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 100 ml ) で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣 ( 15 . 1 g ) を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ) で精製することにより、anti ( ± ) - 4 - フェニル - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノンを得た ( 12 . 8 g , 分離不可能な副生成物を含む ) 。これを精製することなく、次の工程に供した。

【 0 1 8 8 】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 4 . 6 1 ( 1 H , d , J = 7 . 3 Hz ) , 4 . 7 1 ( 1 H , m ) , 5 . 3 4 ( 1 H , d , J = 16 . 8 Hz ) , 5 . 3 5 ( 1 H , d , J = 11 . 4 Hz ) , 5 . 9 9 ( 1 H , m ) , 6 . 0 5 ( 1 H , br ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 2 ( 5 H , m ) 。

【 0 1 8 9 】

( I I I ) 一般式 ( 3 a ) の化合物 ( R = フェニル基 ) の合成 ( 工程 2 )

anti ( ± ) - 4 - フェニル - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン ( 12 . 8 g , 分離不可能な副生成物を含む ) およびジメチルアミノピリジン ( 855 mg , 7 . 0 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 50 ml ) に溶解し、トリエチルアミン ( 10 . 7 ml , 7 . 0 mmol ) を加えて攪拌し、室温でジ - tert - ブチルジカルボナート ( ( Boc )<sub>2</sub>O , 18 . 3 ml , 84 . 0 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 10 ml ) 溶液を滴下して、室温で1 . 5時間攪拌した。反応混合物をトルエン ( 50 ml ) で希釈し、この有機層を1N塩酸 ( 50 ml × 2 ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 50 ml ) で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として固体 ( 17 . 1 g ) を得た。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 山善、SI - 40Dカラム、トルエン / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1 ~ 5 / 1 ) で精製することにより、anti ( ± ) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フェニル - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン ( 15 . 5 g , 53 . 7 mmol , 3工程での収率54% ) を得た。

【 0 1 9 0 】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 2 7 ( 9 H , s ) , 4 . 6 7 ( 1 H , dd , J = 5 . 7 Hz , 6 . 5 Hz ) , 4 . 8 4 ( 1 H , d , J = 5 . 7 Hz ) , 5 . 4 0 ( 1 H , d , J = 10 . 7 Hz ) , 5 . 4 1 ( 1 H , d , J = 17 . 1 Hz ) , 5 . 9 6 ( 1 H , ddd , J = 6 . 5 Hz , 10 . 7 Hz , 17 . 1 Hz ) , 6 . 0 5 ( 1 H , br ) , 7 . 2 4 - 7 . 4 3 ( 5 H , m ) 。

【 0 1 9 1 】

( I V ) 一般式 ( 4 a ) の化合物 ( R = フェニル基 ) の合成 ( 工程 3 )

anti ( ± ) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フェニル - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン ( 8 . 37 g , 28 . 9 mmol ) に、メタノール ( 25 ml ) を加えて攪拌し、室温で炭酸セシウム ( 1 . 12 mg , 2 . 89 mmol ) を添加して、室温で12時間反応させた。減圧下でメタノールを留去した後、残渣を酢酸エチル ( 20 ml ) で希釈し、この有機層を1N塩酸 ( 20 ml ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 20 ml ) で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣 ( 6 . 63 g ) を中圧カラムクロマトグラフィー ( 山善SI - 40Dカラム、ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 3 / 1 ~ 2 / 1 ) で精製することにより、syn ( ± ) - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - プテンを得た ( 5 . 73 g , 21 . 7 mmol , 75% ) 。

【 0 1 9 2 】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 4 2 ( 9 H ) , 4 . 4 0 ( 1 H , br ) , 4 . 50 ( 1 H , d , J = 10 . 7 Hz ) , 5 . 4 0 ( 1 H , d , J = 10 . 7 Hz ) , 5 . 4 1 ( 1 H , d , J = 17 . 1 Hz ) , 5 . 9 6 ( 1 H , ddd , J = 6 . 5 Hz , 10 . 7 Hz , 17 . 1 Hz ) , 6 . 0 5 ( 1 H , br ) , 7 . 2 4 - 7 . 4 3 ( 5 H , m ) 。

7.2 (1H, br), 5.21 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.30 (1H, br), 5.31 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.87 (1H, ddd, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz, 17.1 Hz), 7.23 - 7.39 (5H)。

## 【0193】

(V) 一般式(5-RR)および(4-SS)の化合物(R=フェニル基)の合成(工程4)

syn(±)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン(2.42g, 9.17mmol)にトルエン(27.5ml)および酢酸2-プロペニル(3.03ml, 27.5mmol)を加えて攪拌し、*Candida antarctica lipase type B*(CAL-B, 商品名Chirazyme, 917mg)を添加して、70 で48時間反応を続けた。CAL-Bを濾過により除去し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物として固体(2.94g)を得た。これを中圧カラムクロマトグラフィー(山善SI-40Bカラム、ヘキサン/酢酸エチル=3/1~5/2)で精製することにより、(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-4-フェニル-1-ブテン(一般式(5-RR)の化合物, 1.27g, 4.15mmol, 45%, >99% ee)、および(3S, 4S)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン(一般式(4-SS)の化合物, 1.13g, 4.29mmol, 47%, >99% ee)をそれぞれ得た。

## 【0194】

(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-4-フェニル-1-ブテン(一般式(5-RR)の化合物)のNMRデータ

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.42(9H), 2.03(3H, s), 4.91(1H, br), 5.20(1H, br), 5.22(1H, d, J = 10.6 Hz), 5.26(1H, d, J = 17.1 Hz), 5.55(1H, br), 5.77(1H, ddd, J = 5.9 Hz, 10.6 Hz, 17.1 Hz), 7.24 - 7.36(5H)。

## 【0195】

(3S, 4S)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン(一般式(4-SS)の化合物)のNMRデータ

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.42(9H), 4.40(1H, br), 4.72(1H, br), 5.21(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.30(1H, br), 5.31(1H, d, J = 17.0 Hz), 5.87(1H, ddd, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz, 17.1 Hz), 7.23 - 7.39(5H)。

## 【実施例2】

## 【0196】

(2R, 3S)-3-ベンザミド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸の合成(一般式(14)におけるR=フェニル基の化合物)

(I) 一般式(9)の化合物(R=フェニル基)の合成(工程9)

(3S, 4S)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン(341mg, 1.29mmol)に、ピリジン(3ml)を加えて攪拌し、室温で塩化ベンゾイル(0.20ml, 1.7mmol)を添加して、室温で2時間反応させた。その後、メタノール(0.5ml)を加えて20分間攪拌した後、反応混合物をトルエン(20ml)で希釈し、この有機層を1N塩酸(20ml×2)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20ml)で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として油状物(815mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1~15/1)で精製することにより、(3S, 4S)-3-ベンゾイルオキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-4-フェニル-1-ブテンを得た(458mg, 1.23mmol, 95%)。

## 【0197】

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.34 (9H), 5.20 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.25 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.33 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 5.75 - 5.88 (2H), 7.25 - 7.36 (5H), 7.44 (2H, m), 7.57 (1H, m), 8.03 (2H, m)。

## 【0198】

(III)一般式(11)の化合物(R=フェニル基)の合成(工程10および11)

(3S, 4S)-3-ベンゾイルオキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-4-フェニル-1-ブテン(458mg, 1.23mmol)を、ジクロロメタン(3.0ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.0ml)を添加して、室温で3時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を留去して、(3S, 4S)-3-ベンゾイルオキシ-4-アミノ-4-フェニル-1-ブテン・トリフルオロ酢酸塩を得た(530mg)。これをテトラヒドロフラン(3.0ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.86ml, 6.2mmol)を添加して、室温で12時間攪拌した。反応混合物をトルエン(10ml)および酢酸エチル(10ml)で希釈し、この有機層を1N塩酸(20ml)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20ml)で順次洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、減圧下濃縮して、無色透明固体の(3S, 4S)-4-ベンザミド-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテンを得た(312mg, 1.17mmol, 95%)。これを精製することなく、次の工程に供した。

10

## 【0199】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4.58 (1H, m), 5.23 - 5.28 (2H), 5.43 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 5.95 (1H, ddd,  $J = 5.0$  Hz, 10.6 Hz, 17.1 Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 7.27 - 7.40 (5H), 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.80 (2H, m)。

20

## 【0200】

(III)一般式(12)の化合物(R=フェニル基)の合成(工程12)

(3S, 4S)-4-ベンザミド-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン(275mg, 1.03mmol)およびピリジニウムp-トルエンスルホナート(26mg, 0.10mmol)をジクロロメタン(5.0ml)に溶解し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.19ml, 2.1mmol)を添加して、室温で12時間攪拌した。反応混合物をトルエン(20ml)で希釈し、この有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20ml)で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として無色透明固体(483mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1~5/1)で精製することにより、(3S, 4S)-4-ベンザミド-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-4-フェニル-1-ブテンを得た(340mg, 0.97mmol, 94%)。

30

## 【0201】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.38 - 1.82 (6H, m), 3.25 (1.2H, m), 3.32 - 3.58 (0.8H, m), 3.75 - 3.90 (1H, m), 4.12 (0.4H, m), 3.90 - 4.02 (1H, m), 4.09 - 4.45 (1H, m), 5.13 (0.6H, m), 5.23 - 5.30 (2H, m), 5.46 (0.4H, m), 5.74 (0.6H, m), 6.01 (0.4H, m), 7.20 - 7.53 (9H), 7.81 - 7.87 (2H, m)。

40

## 【0202】

(IV)一般式(13)の化合物(R=フェニル基)の合成(工程13)

四塩化炭素(4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)およびリン酸緩衝液(pH 6.8, 6.0ml)の混合溶媒に、(3S, 4S)-4-ベンザミド-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-4-フェニル-1-ブテン(167mg, 0.475mmol)を溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム(610mg, 2.85mmol)と二酸化ルテニウム(5mg)を添加して、室温で5時間攪拌した。反応混合物をトルエン

50

(15 ml) および酢酸エチル (15 ml) で希釈し、この有機層を 0.5 N 塩酸 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml × 2)、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下濃縮して、固体の (2R, 3S) - 3 - ベンザミド - 3 - フェニル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロピオン酸を得た (127 mg, 0.344 mmol, 72%)。

【0203】

(V) 一般式 (14) の化合物 (R = フェニル基) の合成 (工程 14)

(2R, 3S) - 3 - ベンザミド - 3 - フェニル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロピオン酸 (127 mg, 0.344 mmol) にメタノール (4.0 ml) を加えて攪拌し、p - トルエンスルホン酸 (5 mg) を添加して、室温で 8 時間反応を続けた。反応混合物をトルエン (30 ml) で希釈し、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml × 2) で抽出した。この水層を 1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (10 ml × 2) で抽出し、この有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として固体を得た (104 mg)。これを酢酸エチルで再結晶化することにより、無色透明の針状結晶の (2R, 3S) - 3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸を得た (79 mg, 0.277 mmol)。

10

【0204】

mp. 173 - 176

[<sub>D</sub><sup>25</sup>] - 35.0 (c = 0.95 エタノール)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 4.37 (1H, br), 5.46 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 8.9 Hz), 5.51 (1H, br), 7.23 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.46 - 7.56 (3H, m), 7.84 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

20

【実施例 3】

【0205】

一般式 (5 - RR)、(4 - SS)、(5 - RS) および (4 - SR) における R = ベンジル基の化合物の合成

(I) 一般式 (1) の化合物 (R = ベンジル基) の合成 (工程 7 および 8)

ジイソプロピルアミン (15.4 ml, 110 mmol) をテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、この溶液に 0 で n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.56 M, 67.3 ml, 105 mmol) を添加して 10 分間攪拌した。その後、この混合物を - 78 に冷却し、3 - フェニルプロピオン酸メチル (16.42 g, 100 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を添加し、- 78 で 1.5 時間攪拌した。その後、アクロレイン (8.02 ml, 120 mmol) を滴下し、15 分間反応させた。反応混合物を 1 N 塩酸 (300 ml) とトルエン (100 ml) の混合物に注ぎ、分液した後、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として黄色油状物の 2 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ペンテン酸メチルを得た (22.2 g)。これをメタノール (150 ml) に溶解し、これに室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を添加して、20 時間反応を続けた。減圧下でメタノールを留去した後、残渣を水 (200 ml) で希釈し、トルエン (50 ml × 2) で洗浄した。水層を 1 N 塩酸 (10 ml) で酸性にした後、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 ml × 2) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下濃縮して、2 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ペンテン酸を得た (17.0 g, 82.6 mmol, 2 工程での収率 83%)。

30

40

【0206】

(II) 一般式 (2) の化合物 (R = ベンジル基) の合成 (工程 1)

2 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ペンテン酸 (8.65 g, 41.9 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (7.60 ml, 54.5 mmol) を加えて攪拌し、0 でジフェニルホスホリルアジド (10.8 ml, 50.3 mmol) を添加した後、反応系を室温に戻して 10 時間反応させた。その後、反応系を 80 で

50

40分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、この有機層を水(100ml)、1N塩酸(50ml×2)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50ml)で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣(8.99g)を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノンを得た(6.50g, 76%, anti-(±):syn-(±)=約1:1の混合物)。

【0207】

(III)一般式(3a)および(3b)の化合物(R=ベンジル基)の合成(工程2)

4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(6.49g, 31.9mmol) およびジメチルアミノピリジン(391mg, 3.20mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(4.90ml, 35.1mmol)を加えて攪拌し、室温でジ-tert-ブチルジカルボナート((Boc)<sub>2</sub>O, 8.80ml, 38.3mmol)を滴下して、室温で1.5時間反応を続けた。反応混合物をトルエン(30ml)で希釈し、この有機層を1N塩酸(30ml×2)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30ml)で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物として固体(9.791g)を得た。これを短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=100/1~50/1~20/1)で精製した後、中圧カラムクロマトグラフィー(山善SI-40Dカラム、トルエン/酢酸エチル=20/1~10/1~5/1)で精製することにより、高極性のsyn(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3b)の化合物, 3.97g, 13.1mmol, 41%)、低極性のanti(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3a)の化合物, 3.88g, 12.8mmol, 40%)をそれぞれ得た。

【0208】

syn(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3b)の化合物)のNMRデータ

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.43(9H, s), 2.93(1H, dd, J=7.8Hz, 14.0Hz), 2.97(1H, dd, J=5.8Hz, 14.0Hz), 4.61(1H, ddd, J=1.2Hz, 5.8Hz, 7.0Hz), 5.02(1H, m), 5.37(1H, dd, J=1.2Hz, 10.7Hz), 5.53(1H, dd, J=1.2Hz, 17.0Hz), 5.76(1H, ddd, J=5.8Hz, 10.7Hz, 17.0Hz), 7.19-7.31(5H)。

【0209】

anti(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3a)の化合物)のNMRデータ

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.59(9H, s), 2.84(1H, dd, J=9.5Hz, 13.3Hz), 3.34(1H, dd, J=3.5Hz, 13.3Hz), 4.17(1H, m), 4.62(1H, m), 5.14-5.18(2H), 5.61(1H, ddd, J=5.5Hz, 10.3Hz, 17.1Hz), 7.19-7.36(5H)。

【0210】

(IV)一般式(4a)および(4b)の化合物(R=ベンジル基)の合成(工程3)

anti(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(3.56g, 11.7mmol)をメタノール(25ml)に溶解し、炭酸セシウム(384mg, 1.18mmol)を添加して、室温で8時間反応させた。減圧下でメタノールを留去した後、残渣を酢酸エチル(20ml)で希釈し、この有機層を1N塩酸(20ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20ml)で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣(3.55g)を中圧カラムクロマトグラフィー(山善SI-40Dカラム、ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1~2/1)で

精製することにより、*syn*(±)-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテンを得た(一般式(4a)の化合物, 2.66g, 9.58mmol, 82%)。

## 【0211】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39(9H, br), 2.23(1H, br), 2.80-2.97(2H), 3.80(1H, br), 4.11(1H, br), 4.77(1H, br), 5.19(1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 5.28(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 5.89(1H, ddd,  $J=4.9\text{Hz}, 10.7\text{Hz}, 16.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.32(5H)。

## 【0212】

同様の方法により、*syn*(±)-*N-tert*-ブトキシカルボニル-4-ベンジル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(3.97g, 13.1mmol)から、*anti*(±)-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテン(一般式(4b)の化合物, 3.18g, 11.5mmol, 87%)を得た。

10

## 【0213】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37(9H), 2.74(1H, m), 2.85(1H, dd,  $J=5.4\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 2.95(1H, br), 3.98(1H, br), 4.24(1H, br), 4.57(1H, br), 5.29(1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 5.38(1H, d,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 5.94(1H, ddd,  $J=5.5\text{Hz}, 10.7\text{Hz}, 17.1\text{Hz}$ ), 7.19-7.31(5H)。

20

## 【0214】

(V-1)一般式(5-RR)および(4-SS)の化合物(R=ベンジル基)の合成(工程4)

*syn*(±)-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテン(1.80g, 6.49mmol)をトルエン(26ml)に溶解し、酢酸2-プロペニル(2.14ml, 19.5mmol)を加えて攪拌し、*Candida antarctica* lipase type B(CAL-B, 商品名Chirazyme, 649mg)を添加して、室温で48時間反応を続けた。CAL-Bを濾過により除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣(2.15g)を中圧カラムクロマトグラフィー(山善SI-40Bカラム、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製することにより、(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-5-フェニル-1-ペンテン(一般式(5-RR)の化合物, 1.035g, 3.24mmol, 49%, >99% ee)、および(3S, 4S)-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテン(一般式(4-SS)の化合物, 0.828g, 2.98mmol, 49%, >99% ee)をそれぞれ得た。

30

## 【0215】

(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-5-フェニル-1-ペンテン(一般式(5-RR)の化合物)のNMRデータ

40

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39(9H, br), 2.11(3H, s), 2.40-2.85(2H), 4.09(1H, m), 4.65(1H, m), 5.20-5.30(3H), 5.79(1H, ddd,  $J=5.7\text{Hz}, 10\text{Hz}, 17\text{Hz}$ ), 7.16-7.34(5H)。

## 【0216】

(3S, 4S)-4-(*tert*-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテン(一般式(4-SS)の化合物)のNMRデータ

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39(9H, br), 2.23(1H, br), 2.80-2.97(2H), 3.80(1H, br), 4.11(1H, br), 4.77(1H, br), 5.19(1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 5.28

50

(1H, d, J = 16.0 Hz), 5.89 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 10.7 Hz, 16.0 Hz), 7.20 - 7.32 (5H)。

## 【0217】

HPLC分析:

条件: Chiralcel OD-Hカラム

ヘキサン/2-プロパノール = 30/1

流速 0.8 ml/min

254 nmで検出

(3R, 4R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RR) の化合物):  $t_R = 9.0 \text{ min}$

(3S, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SS) の化合物):  $t_R = 10.1 \text{ min}$ 。

10

## 【0218】

(V - 2) 一般式 (5 - RS) および (4 - SR) の化合物 (R = ベンジル基) の合成 (工程 4)

上記の方法と同様にして、anti (±) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (3.17 g, 11.4 mmol) から、(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RS) の化合物, 1.78 g, 5.58 mmol, 49%, >99% ee)、および (3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SR) の化合物, 1.55 g, 5.59 mmol, 49%, >99% ee) をそれぞれ得た。

20

## 【0219】

(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RS) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 (9H, br), 2.10 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 14.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 14.0 Hz), 4.00 - 4.50 (2H), 5.28 - 5.40 (3H), 5.84 (1H, ddd, J = 6.4 Hz, 10 Hz, 17 Hz), 7.17 - 7.30 (5H)。

30

## 【0220】

(3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SR) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.37 (9H), 2.74 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 14 Hz), 2.95 (1H, br), 3.98 (1H, br), 4.24 (1H, br), 4.57 (1H, br), 5.29 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.38 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.94 (1H, ddd, J = 5.5 Hz, 10.7 Hz, 17.1 Hz), 7.19 - 7.31 (5H)。

40

## 【0221】

HPLC分析:

条件: Chiralcel OD-Hカラム

ヘキサン/2-プロパノール = 30/1

流速 0.8 ml/min

254 nmで検出

(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RS) の化合物):  $t_R = 12.8 \text{ min}$

(3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SR) の化合物):  $t_R = 8.9 \text{ min}$ 。

## 【実施例 4】

50

## 【0222】

一般式(5-RR)、(4-SS)、(5-RS)および(4-SR)におけるR = プロピル基の化合物の合成

実施例3において、3-フェニルプロピオン酸メチルの代わりに吉草酸メチルを出発原料とし、実施例3と同様の方法により、anti(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-プロピル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3a)の化合物)を経由して、(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-1-ヘプテン(一般式(5-RR)の化合物, 48%, 99% ee)、および(3S, 4S)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-1-ヘプテン(一般式(4-SS)の化合物, 49%, 97% ee)をそれぞれ得た。また、syn(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-プロピル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3b)の化合物)を経由して、(3R, 4S)-3-アセトキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-1-ヘプテン(一般式(5-RS)の化合物, 47%, >99% ee)、および(3S, 4R)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-1-ヘプテン(一般式(4-SR)の化合物, 44%, >97% ee)をそれぞれ得た。これらの化合物のNMRデータと共に、一般式(3a)、(3b)のNMRデータを以下に示す。

10

## 【0223】

anti(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-プロピル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3a)の化合物)のNMRデータ

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.98 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.27 - 1.42 (2H, m), 1.54 (9H, s), 1.73 (1H, m), 1.82 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ), 5.43 (1H, d,  $J = 17.1 \text{ Hz}$ ), 5.86 (1H, ddd,  $J = 6.1 \text{ Hz}, 10.5 \text{ Hz}, 17.1 \text{ Hz}$ )。

## 【0224】

syn(±)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-プロピル-5-ビニル-2-オキサゾリジノン(一般式(3b)の化合物)のNMRデータ

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.92 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.31 - 1.38 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.57 (1H, m), 1.72 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.45 (1H, d,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ), 5.53 (1H, d,  $J = 17.1 \text{ Hz}$ ), 5.88 (1H, ddd,  $J = 6.9 \text{ Hz}, 10.5 \text{ Hz}, 17.1 \text{ Hz}$ )。

## 【0225】

(3R, 4R)-3-アセトキシ-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-1-ヘプテン(一般式(5-RR)の化合物)のNMRデータ

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.92 (3H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.32 - 1.46 (4H, m), 1.44 (9H, brs), 2.10 (3H, s), 3.81 (1H, m), 4.49 (1H, brd,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ ), 5.20 - 5.29 (3H, m), 5.80 (1H, ddd,  $J = 6.3 \text{ Hz}, 10.7 \text{ Hz}, 17.1 \text{ Hz}$ )。

## 【0226】

(3S, 4S)-4-(tert-ブトキシカルバモイル)-3-ヒドロキシ-1-ヘプテン(一般式(4-SS)の化合物)のNMRデータ

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93 (3H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.30 - 1.50 (4H, m), 1.44 (9H, brs), 2.23 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.20 (1H, d,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ), 5.29 (1H, d,  $J = 17.3 \text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, ddd,  $J = 6.0 \text{ Hz}, 10.4 \text{ Hz}, 17.3 \text{ Hz}$ )。

## 【0227】

50

(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 1 - ヘブテン (一般式 (5 - RS) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.92 (3H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.22 - 1.50 (4H, m), 1.44 (9H, brs), 2.08 (3H, s), 3.86 (1H, m), 4.38 (1H, brd,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ), 5.25 - 5.32 (3H, m), 5.78 (1H, ddd,  $J = 6.4 \text{ Hz}, 10.6 \text{ Hz}, 17.1 \text{ Hz}$ )。

【0228】

(3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ヘブテン (一般式 (4 - SR) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.92 (3H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 1.26 - 1.50 (4H, m), 1.45 (9H, brs), 2.90 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.52 (1H, m), 5.23 (1H, d,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ), 5.34 (1H, d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ), 5.85 (1H, ddd,  $J = 5.5 \text{ Hz}, 10.5 \text{ Hz}, 17.2 \text{ Hz}$ )。

【実施例 5】

【0229】

一般式 (5 - RR)、(4 - SS)、(5 - RS) および (4 - SR) における R = 8 - ノネニル基の化合物の合成

実施例 3 において、3 - フェニルプロピオン酸メチルの代わりに 10 - ウンデセン酸メチルを出発原料とし、実施例 3 と同様の方法により、anti (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (8 - ノネニル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3a) の化合物) を経由して、(3R, 4R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 1, 12 - トリデカジエン (一般式 (5 - RR) の化合物, 49%, >99% ee)、および (3S, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 12 - トリデカジエン (一般式 (4 - SS) の化合物, 49%, >99% ee) をそれぞれ得た。また、syn (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (8 - ノネニル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3b) の化合物) を経由して、(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 1, 12 - トリデカジエン (一般式 (5 - RS) の化合物, 48%, 97% ee)、および (3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 12 - トリデカジエン (一般式 (4 - SR) の化合物, 49%, 99% ee) をそれぞれ得た。これらの化合物の NMR データと共に、一般式 (3a)、(3b) の NMR データを以下に示す。

【0230】

anti (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (8 - ノネニル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3a) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25 - 1.40 (10H, m), 1.54 (9H, s), 1.74 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.02 - 2.06 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.93 (1H, d,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ), 4.99 (1H, d,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ ), 5.33 (1H, dd,  $J = 0.9 \text{ Hz}, 10.7 \text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, dd,  $J = 1.0 \text{ Hz}, 17.0 \text{ Hz}$ ), 5.77 - 5.89 (2H, m)。

【0231】

syn (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (8 - ノネニル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3b) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 - 1.38 (10H, m), 1.54 (9H, s), 1.58 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.00 - 2.05 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.91 - 5.01 (3H, m), 5.45 (1H, dd,  $J = 0.9 \text{ Hz}, 10.7 \text{ Hz}$ ), 5.49 (1H, dd,  $J = 1.0 \text{ Hz}, 17.0 \text{ Hz}$ )。

z, 17.1 Hz), 5.76 - 5.91 (2H, m)。

【0232】

(3R, 4R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 1, 1, 2 - ドリデカジエン (一般式 (5 - RR) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 - 1.55 (12H, m), 1.44 (9H, brs), 2.01 - 2.04 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.48 (1H, brd, J = 9.5 Hz), 4.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.99 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.20 - 5.29 (3H, m), 5.75 - 5.84 (2H, m)。

【0233】

(3S, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 1, 2 - ドリデカジエン (一般式 (4 - SS) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 - 1.68 (12H, m), 1.44 (9H, brs), 2.01 - 2.05 (2H, m), 2.19 (1H, brs), 3.58 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.98 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.20 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.29 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.80 (1H, ddd, J = 6.9 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz), 5.90 (1H, ddd, J = 6.1 Hz, 10.7 Hz, 17.1 Hz)。

【0234】

(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 1, 1, 2 - ドリデカジエン (一般式 (5 - RS) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 - 1.55 (12H, m), 1.45 (9H, brs), 2.01 - 2.06 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.37 (1H, brd, J = 9.8 Hz), 4.93 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.99 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.26 - 5.32 (3H, m), 5.74 - 5.85 (2H, m)。

【0235】

(3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 1, 2 - ドリデカジエン (一般式 (4 - SR) の化合物) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.26 - 1.56 (12H, m), 1.45 (9H, brs), 2.01 - 2.06 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.99 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.23 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.33 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.76 - 5.88 (2H, m)。

【実施例 6】

【0236】

一般式 (5 - RR)、(4 - SS)、(5 - RS) および (4 - SR) における R = 2 - フェニルチオエチル基の化合物の合成

実施例 3 において、3 - フェニルプロピオン酸メチルの代わりに 4 - フェニルチオブタン酸メチルを出発原料とし、実施例 3 と同様の方法により、anti (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (2 - フェニルチオエチル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3a) の化合物) を経由して、(3R, 4R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン (一般式 (5 - RR) の化合物, 44%, >99% ee)、および (3S, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン (一般式 (4 - SS) の化合物, 45%, 96% ee) をそれぞれ得た。また、syn (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (2 - フェニルチオエチル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3b) の化合物) を経由して、(3R, 4S) - 3 - アセトキ

10

20

30

40

50

シ - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 5 - RS ) の化合物 , 47% , 99% ee )、および ( 3S , 4R ) - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 4 - SR ) の化合物 , 46% , > 99% ee ) をそれぞれ得た。これらの化合物の NMR データと共に、一般式 ( 3a )、( 3b ) の NMR データを以下に示す。

## 【 0237 】

anti ( ± ) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ( 2 - フェニルチオエチル ) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン ( 一般式 ( 3a ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.50 ( 9H , s ) , 2.04 - 2.20 ( 2H , m ) , 2.91 - 2.99 ( 2H , m ) , 4.09 ( 1H , m ) , 4.59 ( 1H , m ) , 5.34 ( 1H , d ,  $J = 10.7 \text{ Hz}$  ) , 5.45 ( 1H , d ,  $J = 17.1 \text{ Hz}$  ) , 5.82 ( 1H , m ) , 7.21 - 7.36 ( 5H ) 。

## 【 0238 】

syn ( ± ) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ( 2 - フェニルチオエチル ) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン ( 一般式 ( 3b ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.51 ( 9H , s ) , 1.95 ( 1H , m ) , 2.09 ( 1H , m ) , 2.88 - 2.93 ( 2H , m ) , 4.40 ( 1H , m ) , 4.97 ( 1H , m ) , 5.43 ( 1H , d ,  $J = 10.7 \text{ Hz}$  ) , 5.53 ( 1H , d ,  $J = 17.1 \text{ Hz}$  ) , 5.79 ( 1H , ddd ,  $J = 6.4 \text{ Hz}$  ,  $10.7 \text{ Hz}$  ,  $17.1 \text{ Hz}$  ) , 7.19 - 7.36 ( 5H ) 。

## 【 0239 】

( 3R , 4R ) - 3 - アセトキシ - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 5 - RR ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.44 ( 9H , s ) , 1.66 ( 1H , m ) , 1.84 ( 1H , m ) , 2.06 ( 3H , s ) , 2.90 - 3.01 ( 2H , m ) , 3.96 ( 1H , m ) , 4.54 ( brd ,  $J = 9.9 \text{ Hz}$  ) , 5.21 - 5.29 ( 3H , m ) , 5.76 ( 1H , ddd ,  $J = 6.0 \text{ Hz}$  ,  $10.6 \text{ Hz}$  ,  $17.0 \text{ Hz}$  ) , 7.05 ( 1H , m ) , 7.15 - 7.35 ( 4H , m ) 。

## 【 0240 】

( 3S , 4S ) - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 4 - SS ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.44 ( 9H , brs ) , 1.86 ( 1H , m ) , 1.93 ( 1H , m ) , 2.23 ( 1H , m ) , 2.92 - 3.06 ( 2H , m ) , 3.73 ( 1H , m ) , 4.13 ( 1H , m ) , 4.70 ( 1H , m ) , 5.20 ( 1H , d ,  $J = 10.4 \text{ Hz}$  ) , 5.29 ( 1H , d ,  $J = 17.4 \text{ Hz}$  ) , 5.87 ( 1H , ddd ,  $J = 5.8 \text{ Hz}$  ,  $10.4 \text{ Hz}$  ,  $17.4 \text{ Hz}$  ) , 7.16 ( 1H , m ) , 7.26 - 7.36 ( 4H , m ) 。

## 【 0241 】

( 3R , 4S ) - 3 - アセトキシ - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 5 - RS ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.45 ( 9H , s ) , 1.62 ( 1H , m ) , 1.87 ( 1H , m ) , 2.06 ( 3H , s ) , 2.91 ( 3H , s ) , 3.01 ( 1H , m ) , 4.00 ( 1H , m ) , 4.48 ( brd ,  $J = 9.8 \text{ Hz}$  ) , 5.25 - 5.30 ( 3H , m ) , 5.73 ( 1H , m ) , 7.19 ( 1H , m ) , 7.26 - 7.36 ( 4H , m ) 。

## 【 0242 】

( 3S , 4R ) - 4 - ( tert - ブトキシカルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルチオ - 1 - ヘキセン ( 一般式 ( 4 - SR ) の化合物 ) の NMR データ

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.45 ( 9H , brs ) , 1.67 ( 1H , m ) , 1.85 ( 1H , m ) , 2.50 ( 1H , m ) , 2.92 ( 1H , m ) , 3.0

3 (1 H, m), 3.84 (1 H, m), 4.23 (1 H, m), 4.69 (1 H, m), 5.22 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 5.32 (1 H, d, J = 17.2 Hz), 5.81 (1 H, ddd, J = 5.5 Hz, 10.7 Hz, 17.2 Hz), 7.18 (1 H, m), 7.26 - 7.36 (4 H, m)。

【実施例 7】

【0243】

一般式 (5 - RR)、(4 - SS)、(5 - RS) および (4 - SR) における R = p - メトキシベンジル基の化合物の合成

実施例 3 において、3 - フェニルプロピオン酸メチルの代わりに 3 - (4 - メトキシフェニル)プロピオン酸メチルを出発原料とし、実施例 3 と同様の方法により、anti (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3 a) の化合物) を経由して、(3 R, 4 R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RR) の化合物, 46%, 97% ee)、および (3 S, 4 S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SS) の化合物, 43%, > 99% ee) をそれぞれ得た。また、syn (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3 b) の化合物) を経由して、(3 R, 4 S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RS) の化合物, 41%, 94% ee)、および (3 S, 4 R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SR) の化合物, 49%, 98% ee) をそれぞれ得た。これらの化合物の NMR データと共に、一般式 (3 a)、(3 b) の NMR データを以下に示す。

【0244】

anti (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3 a) の化合物) の NMR データ

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.59 (9 H, s), 2.79 (1 H, dd, J = 9.5 Hz, 13.4 Hz), 3.25 (1 H, dd, J = 3.4 Hz, 13.4 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.12 (1 H, m), 4.61 (1 H, m), 5.17 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 5.18 (1 H, d, J = 17.1 Hz), 5.63 (1 H, ddd, J = 5.5 Hz, 10.7 Hz, 17.1 Hz), 6.87 (2 H, m), 7.11 (2 H, m)。

【0245】

syn (±) - N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ビニル - 2 - オキサゾリジノン (一般式 (3 b) の化合物) の NMR データ

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45 (9 H, s), 2.85 - 2.93 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.55 (1 H, dm), 5.01 (1 H, m), 5.37 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 5.52 (1 H, d, J = 17.0 Hz), 5.76 (1 H, ddd, J = 5.8 Hz, 10.7 Hz, 17.0 Hz), 6.82 (2 H, m), 7.11 (2 H, m)。

【0246】

(3 R, 4 R) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RR) の化合物) の NMR データ

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 (9 H, brs), 2.11 (3 H, s), 2.72 (2 H, d, J = 7.0 Hz), 3.78 (3 H, s), 4.01 (1 H, m), 4.65 (1 H, m), 5.20 - 5.30 (3 H, m), 5.78 (1 H, ddd, J = 6.0 Hz, 10.6 Hz, 17.0 Hz), 7.05 (1 H, m), 7.15 - 7.35 (4 H, m)。

【0247】

10

20

30

40

50

(3S, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SS) の化合物) の NMR データ  
<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.39 (9H, brs), 2.18 (1H, m), 2.76 - 2.91 (2H, m), 3.74 (1H, ms), 3.79 (3H, s), 4.11 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.26 (1H, d, J = 17.3 Hz), 5.91 (1H, ddd, J = 5.5 Hz, 10.4 Hz, 17.3 Hz), 6.83 (2H, m), 7.17 (2H, m)。

## 【0248】

(3R, 4S) - 3 - アセトキシ - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (5 - RS) の化合物) の NMR データ  
<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.36 (9H, brs), 2.09 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 14.3 Hz), 3.78 (3H, s), 4.14 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.26 - 5.34 (3H, m), 5.82 (1H, ddd, J = 6.5 Hz, 10.7 Hz, 17.1 Hz), 6.83 (2H, m), 7.09 (2H, m)。

10

## 【0249】

(3S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ペンテン (一般式 (4 - SR) の化合物) の NMR データ  
<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.38 (9H, brs), 2.68 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 14.0 Hz), 2.96 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.28 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.37 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.93 (1H, ddd, J = 5.8 Hz, 10.5 Hz, 17.4 Hz), 6.84 (2H, m), 7.11 (2H, m)。

20

## 【産業上の利用可能性】

## 【0250】

本発明によれば、光学活性な 4 - (N - 保護アミノ) - 1 - アルケン - 3 - オールを、安全で工業化に適した方法で、高収率かつ高い光学純度で製造できる。従って、この製造方法を用いれば、タキソールまたはその誘導体の側鎖である、3 - ベンザミド - 2 - ヒドロキシカルボン酸またはその塩も同様に、安全で工業化に適した方法で、かつ高収率で高い光学純度で製造することができるのである。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 231/12	C 0 7 C 231/12	
C 0 7 C 233/87	C 0 7 C 233/87	
C 0 7 C 271/18	C 0 7 C 271/18	
// C 0 7 B 51/00	C 0 7 B 51/00	D
C 0 7 B 53/00	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC41 AC46 AC53 AC56 AC80 AC81 BE90  
 BJ50 BN00 BS10 BV50 RA10  
 4H039 CA42 CH10