

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4024343号
(P4024343)

(45) 発行日 平成19年12月19日(2007.12.19)

(24) 登録日 平成19年10月12日(2007.10.12)

(51) Int. Cl.	F I
CO7C 57/13 (2006.01)	CO7C 57/13
CO7C 51/377 (2006.01)	CO7C 51/377
CO7C 57/26 (2006.01)	CO7C 57/26
CO7C 59/58 (2006.01)	CO7C 59/58
CO7C 67/00 (2006.01)	CO7C 67/00

請求項の数 2 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-151964	(73) 特許権者	503220392
(22) 出願日	平成9年6月10日(1997.6.10)		ディーエスエム アイビー アセツ ビー. ブイ.
(65) 公開番号	特開平10-59894		オランダ国, 6411 ティーイー ヘーレン, ヘット オーバールーン 1
(43) 公開日	平成10年3月3日(1998.3.3)	(74) 代理人	100094318
審査請求日	平成16年6月4日(2004.6.4)		弁理士 山田 行一
(31) 優先権主張番号	96109660.9	(74) 代理人	100123995
(32) 優先日	平成8年6月17日(1996.6.17)		弁理士 野田 雅一
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100128381
			弁理士 清水 義憲
		(74) 代理人	100107456
			弁理士 池田 成人

最終頁に続く

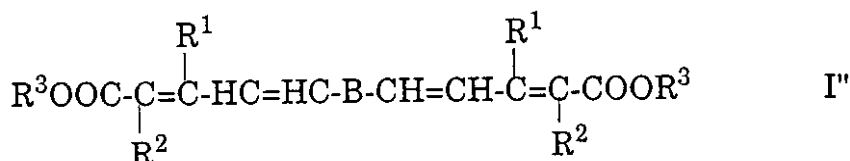
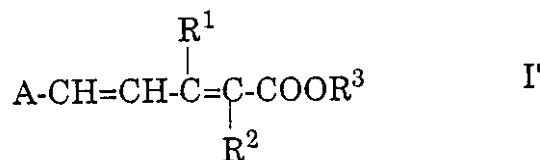
(54) 【発明の名称】 ポリエンエステル及びポリエン酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) 又は (I') :

【化1】



(式中、

Aは、一価の、場合によりメチル-置換の、共役ポリエン基を表し、

Bは、二価の、場合によりメチル-置換の、共役ポリエン基を表し、

R¹ 及び R² は、それぞれ、水素又はメチルを表し、そして

R³ は、水素又は C₁₋₆-アルキルを表し、同時に、 -CH=CH-C(R¹)=C(R²) 20

-COOR³ 基は、それぞれの場合に、基：A又はBの共役鎖の末端に位置している)で示される、ポリエステル又はポリエン酸を製造する方法であって、
一般式(II')又は(II''):

【化2】



(式中、

A及びBは、上記と同義であり、同時に、この場合に、-CH(OR⁴)₂ 基は、基：A又はBの共役鎖の末端に位置しており、

R⁴ は、C₁₋₆-アルキルを表す)で示されるポリエン(ジ)オ、O-ジアルキルアセタールと、一般式(III):

【化3】



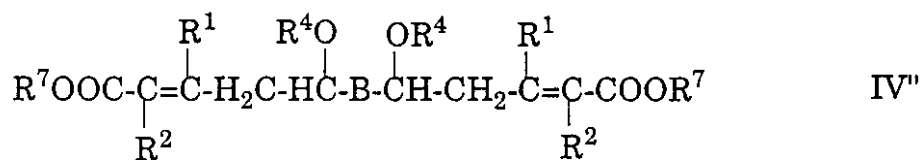
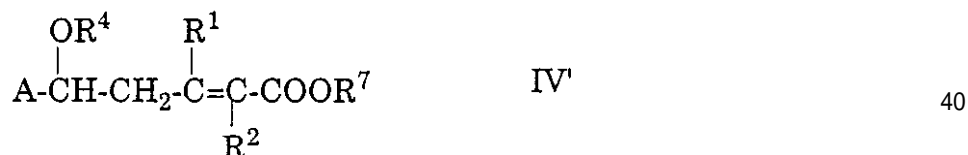
(式中、

R¹ 及びR² は、上記と同義であり、

R⁵ は、C₁₋₆-アルキルを表し、

R⁶ は、C₁₋₆-アルキル若しくはトリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表すか、又はR⁵とR⁶は、両方トリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表すか、又はR⁵とR⁶は、一緒になって、1,2-エチレン若しくは1,3-トリメチレンを形成する)で示されるビニルケテンアセタール又はその類似体を、ルイス酸の存在下に反応させ、式(III)(ここで、R⁵とR⁶は、共にC₁₋₆-アルキル若しくは共にトリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表すか、又はR⁵とR⁶が、一緒になって、1,2-エチレン若しくは1,3-トリメチレンを形成する)のビニルケテンアセタールを用いた場合には、その反応混合物を加水分解し、次いで(すべての場合に)、このようにして得た、一般式(IV')又は(IV''):

【化4】



(式中、

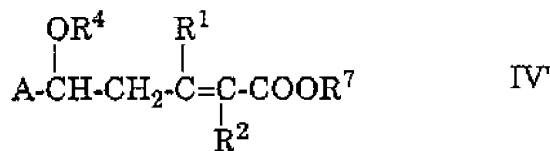
A、B、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、上記と同義であり、同時に、この場合に、 $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)\text{COOR}^7$ 基は、基：A 又は B の共役鎖の末端に位置しており、そして

R^7 は、 C_{1-6} -アルキル、水素、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピルを表す)で示される化合物から、強塩基性条件下に、アルコール： R^4OH を開裂し、ここで、基： $-\text{COOR}^7$ と $-\text{COOR}^3$ の間に差があれば、前者を後者に変換することを特徴とする方法。

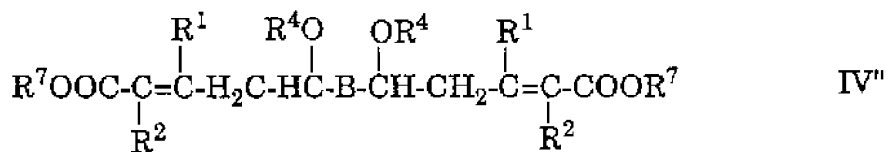
【請求項2】

一般式(IV)又は(IV'):

【化5】



10

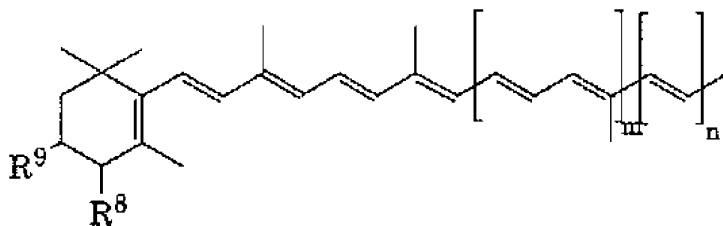


20

R^1 及び R^2 は、それぞれ、水素又はメチルを表し、
 R^4 は、 C_{1-6} -アルキルを表し、そして
 R^7 は、 C_{1-6} -アルキル、水素、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピルを表し、同時に、 $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)\text{COOR}^7$ 基は、基：A 又は B の共役鎖の末端に位置しており、

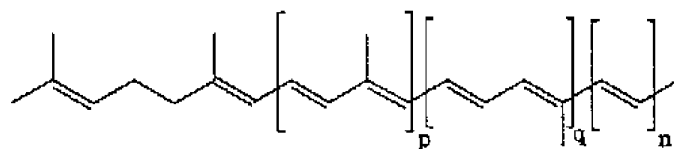
A が、式：(a) 又は (b) :

【化6】



(a)

30

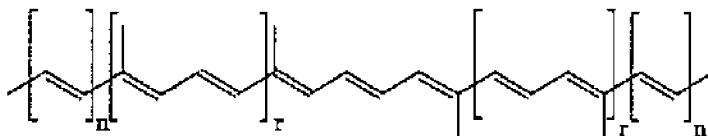


(b)

40

の基であり、B が、下記式：

【化7】



(上記式中、

50

R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、場合により保護されたヒドロキシ基又は場合により保護されたオキソ基を表し、

m は、0、1、2、3 又は 4 を表し、

n は、0 又は 1 を表し、

p は、0、1 又は 2 を表し、

q は、0、1、2 又は 3 を表し、そして

r は、0、1 又は 2 を表す) の基である、一般式 (IV) 又は (IV) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アセチル化ポリエンアルデヒドからビニルケテンアセタールとの酸-触媒縮合反応により、ポリエンエステル及びポリエン酸を製造するための新規な方法に関する。

【0002】

アセタールへの、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 不飽和エーテル(エノールエーテル)のルイス酸-触媒付加は、長年知られており、mueller-Cunradi 及び Pieroh (USP 2,165,962 参照)の仕事に帰することができる。Hoaglin 及び Hirsch [J.A.C.S. 71, 3468 (1948)]は、更にこの反応を検討し、可能な適用を広げ、Isler からも同様に、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - カロテン、クロセチン、ジアルデヒド、リコペン及び $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - アポカロテノイドの合成に関して、1950年代に検討した [Helv. Chim. Acta 39, 249 and 469 (1956), *ibid.* 42, 854 (1959) 及び USP 2,827,481 and 2,827,482]。後に、Mukaiyama [Angew. Chem. 89, 858 (1977) and Org. Reactions 28, 203 (1982)]は、容易に得られるトリメチルシリルエノールエーテルを用いて、この反応を拡張した。

【0003】

1-アルコキシ-1,3-ジエン(ジエノールエーテル)と、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 不飽和アセタールとの初めてのルイス酸-触媒縮合は、Nazarov and Krasnaya [J. Gen. Chem. USSR 28, 2477 (1958)] 及び Makin [Pure & Appl. Chem. 47, 173 (1976), J. Gen. Chem. USSR 31, 3096 (1961) and 32, 3112 (1962)]により報告された。ここで、アセタールのジエノールエーテルへのカップリングは、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 位で排他的に見られる限り、鎖-延長された $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 不飽和アセタールなどの形成を伴って起こるが、しかしながら、初めのアセタールとの競争において、それは更にジエノールエーテルと反応し、更に鎖-延長された $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 不飽和アセタールなどの形成を伴う [telomer formation: Chemla et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 130, 200 (1993)]。この理由のために、このような縮合は、合成目的、特にアポカロテノイドの合成 [Isler et al., Adv. Org. Chem. 4, 115 (1963)]には用い得ないことが見い出されている。

【0004】

1-アルコキシ-1,3-ジエンばかりでなく、 $[\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3]$ タイプの)トリメチルシリルオキシジエンは、Mukaiyama et al. Chem. Lett. 1975, 319に開示されているように、ルイス酸の存在下で、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 不飽和アセタールと縮合させることができる。このカップリングにおいても、攻撃は、ジエン系の末端(CH_2)炭素原子で排他的に起こり、「 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ - 生成物」を生成させるように見える [Mukaiyama et al., Bull. Chem. Soc. Jap 50, 1161 (1977) 及び日本特許(公開)公報36,645/1977 参照]。1-アルコキシ-1,3-ジエンとの反応と対照的に、アセタールとトリメチルシリルオキシジエンとの反応の場合には、ジエンと更に反応できないアルデヒドを与える(テロマーを形成しない)。この方法を用いて、Mukaiyama らは、ビタミンAを合成することができ [公開36,645/1977, Chem. Lett. 1975, 1201 and Bull. Chem. Soc. Japan 51, 2077 (1978) 参照]、Rhone-Poulenc の研究者は、カロテノイドとビタミンAへの新規なルートを開拓した [DOS 2,701,489 and A.E.C. Societe de Chimie Organique et Biologique No.7824350 参照]。

【0005】

$[\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{Oアルキル})(\text{OSi}(\text{CH}_3)_3)]$ タイプの)シリル化ビニル

10

20

30

40

50

ケテンアセタールは、また前述のトリメチルシリルオキシジエンと類似にアセタールと反応させることができる〔Tetr. Lett. 20, 3209 (1979) and Chimia 34, 265 (1980) 参照〕。とりわけ、Tetr. Lett. 22, 2833 (1981), ibid. 26, 397 (1985), DOS 3,244,273 and USP 4,937,308から明らかであるように、この反応では、2種のあり得る - 及び - カップリング生成物〔「 - 生成物」... CH(Oアルキル¹) - CH₂ - CH = CH - COOアルキル² ; 「 - 生成物」... CH(Oアルキル¹) - C(CH₃)(CH = CH₂) - COOアルキル²〕の(容易に分離し得ない)混合物がこれまで常に形成していた。したがって、この反応は、またカロテノイド分野での合成目的にはほとんど役立たないように見える。この反応は、 - 生成物からアルコール:アルキル¹ OHの脱離により、所望ならば生成物... CH = CH - CH = CH - COOアルキル²の形成により更なる(共役) 10
二重結合を形成することは可能であるので、完全な - 選択性が達成できるときのみ、例えばポリエン、すなわちアポエステル、クロセチンエステルなどの合成に重要であり、有用である。

【0006】

したがって、このようなポリエンを、この目的のためにこれまでに用いられていたWittig又はHorner反応を用いることなく、製造することができる。

【0007】

本発明の目的は、ポリエン(ジ)アセタールとビニルケテンアセタール又はそのシリル化類似体から出発し、この技術の前述の欠点を可能な限り避け、この目的のためにこれまでに用いられていた、Wittig又はHorner反応を置き換えて、相当する鎖 - 延長されたポリエン(ジ)エステル又は酸を製造することである。 20

【0008】

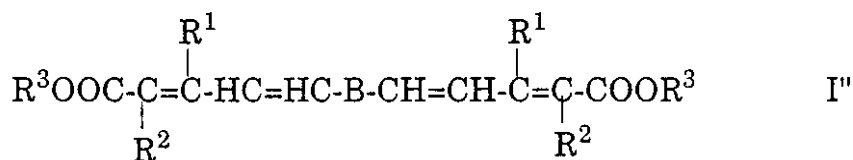
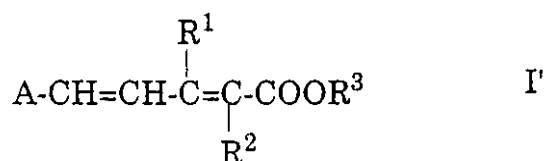
この目的は、本発明の方法により、ポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールと、ビニル - O, O - ジアルキル - 若しくはO, O - アルキレン - ケテンアセタール又はそのO - モノ - 若しくはO, O - ジシリル化類似体を、ルイス酸の存在下に反応させ、相当する鎖 - 延長された(ビス) - アルコキシ - , - 飽和ポリエンエステル又は相当する(ジ)酸を得、次いでこのようにして得た(ジ)エステル又相当する(ジ)酸から、所望の(共役)ポリエン(ジ)エステル又は相当する(ジ)酸を得るために、塩基条件下で - 位アルカノールを脱離させることにより達成される。ポリエンO, O - ジアセタールと、 30
ビニル - O, O - ジアルキル - 若しくはビニル - O, O - アルキレン - ケテンアセタール又はO - モノ - 若しくはO, O - ジシリル化類似体の反応は、新規であるばかりでなく、驚くべきことに、それは、(見ることできるかぎり)、ビニルケテンアセタール誘導体の - 位で排他的に起こる。引き続くアルカノールの塩基誘導脱離反応により、(共役)C - C二重結合は、リン - 含有又はシリコン - 含有試薬の必要なしに、形成され、それは、この分野でこれまで通常用いられている方法とは対照的である。

【0009】

したがって、本発明は、一般式(I)又は(I'):

【0010】

【化8】



【0011】

10

20

30

40

50

(式中、

Aは、一価の、場合によりメチル - 置換の、共役ポリエン基を表し、

Bは、二価の、場合によりメチル - 置換の、共役ポリエン基を表し、

R^1 及び R^2 は、それぞれ、水素又はメチルを表し、

R^3 は、水素又は C_{1-6} - アルキルを表し、同時に、 $-CH=CH-C(R^1)=C(R^2)$

$-COOR^3$ 基は、それぞれの場合に、基：A又はBの共役鎖の末端に位置している)で

示される、ポリエンエステル及びポリエン酸を製造する方法であって、

一般式(II)又は(II'):

【0012】

【化9】



10

【0013】

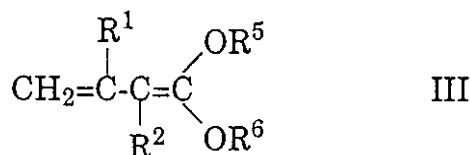
(式中、

A及びBは、上記と同義であり、同時に、この場合に、 $-CH(OR^4)_2$ 基は、基：A又はBの共役鎖の末端に位置しており、

R^4 は、 C_{1-6} - アルキルを表す)で示されるポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールと、一般式(III):

【0014】

【化10】



20

30

【0015】

(式中、

R^1 及び R^2 は、上記と同義であり、

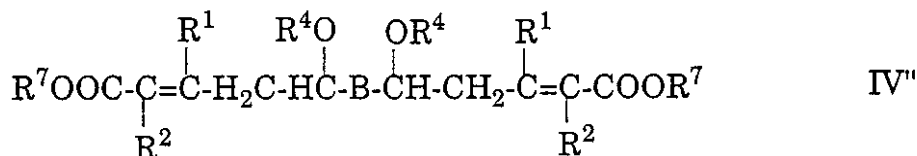
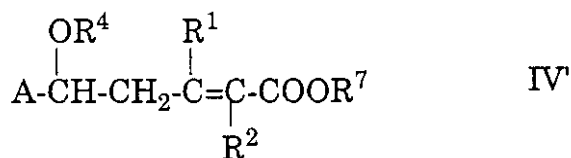
R^5 は、 C_{1-6} - アルキルを表し、

R^6 は、 C_{1-6} - アルキル若しくはトリ(C_{1-6} - アルキル)シリルを表すか、又は R^5 と R^6 は、両方トリ(C_{1-6} - アルキル)シリルを表すか、又は R^5 と R^6 は、一緒になって、1,2 - エチレン若しくは1,3 - トリメチレンを形成する)のビニルケテンアセタール又はその類似体を、ルイス酸の存在下に反応させ、式(III)(ここで、 R^5 と R^6 は、共に C_{1-6} アルキル若しくは共にトリ(C_{1-6} アルキル)シリルを表すか、又は R^5 と R^6 が、一緒になって、1,2 - エチレン若しくは1,3 - トリメチレンを形成する)のビニルケテンアセタールを用いた場合には、その反応混合物を加水分解し、次いで(すべての場合に)、このようにして得た、一般式(IV)又は(IV'):

【0016】

【化11】

40



10

【0017】

(式中、

A、B、R¹、R²及びR⁴は、上記と同義であり、同時に、この場合に、-CH(OR⁴)-CH₂-C(R¹)=C(R²)COOR⁷基は、基：A又はBの共役鎖の末端に位置しており、

R⁷は、C₁₋₆-アルキル、水素、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピルを表す)で示される化合物から、強塩基性条件下に、アルコール：R⁴OHを開裂し、ここで、基：-COOR⁷と-COOR³の間に差があれば、前者を後者に変換する方法に関する。

20

【0018】

本発明の方法は、原則として、ポリエン鎖の末端又は両末端でアセタール基-CH(OR⁴)を有する式(II)のポリエノ、O-ジアルキルアセタール又は式(II)のポリエンジ(O, O-ジアルキルアセタール)の場合に用いることができる。そのような生成物の中で、とりわけ〔構造式に用いられている(単純線を用いて)カロテノイド化学で通常である表現の省略形での〕以下のサブ-クラスのものが見い出されている。

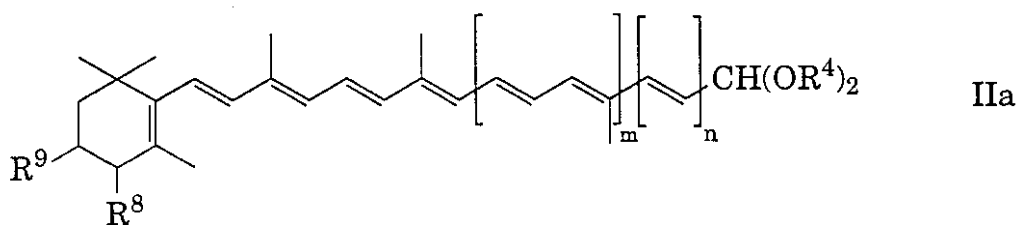
【0019】

〔6員(シクロヘキセン)環を有する非対称カロテノイドアルデヒドのアセタールとして〕、主としてカロテノイド分野に属する、一般式(IIa)：

30

【0020】

【化12】



【0021】

40

(式中、

R⁴は、上記と同義であり、

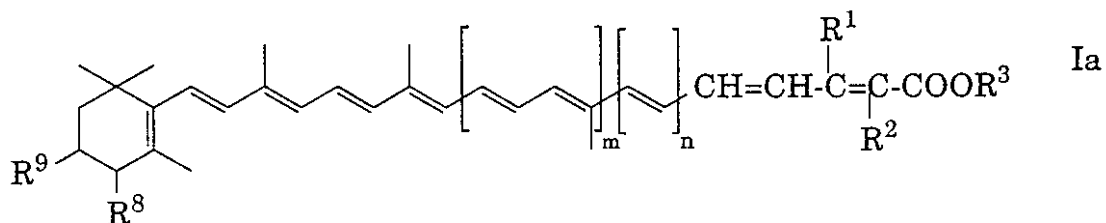
R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、場合により保護されたヒドロキシ基又は場合により保護されたオキシ基を表し、

mは、0、1、2、3又は4を表し、そして

nは、0又は1を表す)で示される非環式-脂肪族ポリエノ、O-ジアルキルアセタールは、本発明の多段階工程を実施した後、一般式(Ia)：

【0022】

【化13】



【0023】

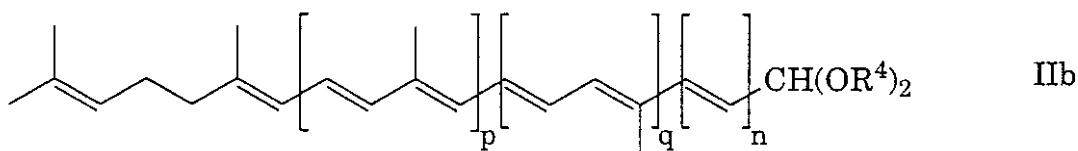
の相当する非環式 - 脂肪族ポリエンエステル又は酸へ変換され；

【0024】

(開鎖の非対称カロテノイドアルデヒドのアセタールとして)、主としてカロテノイド分野に属する、一般式(IIb)：

【0025】

【化14】



【0026】

(式中、

R⁴ は、上記と同義であり、

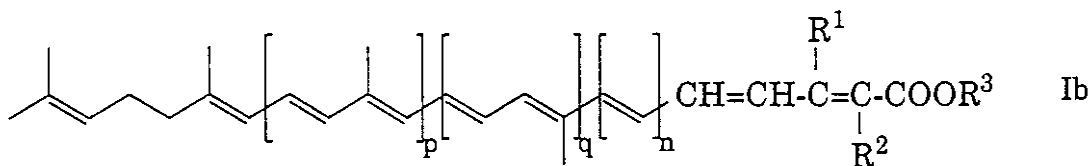
p は、0、1又は2を表し、

q は、0、1、2又は3を表し、そして

n は、0又は1を表す)で示されるポリエンO、O-ジアルキルアセタールは、本発明の多段階工程を実施した後、一般式(Ib)：

【0027】

【化15】



【0028】

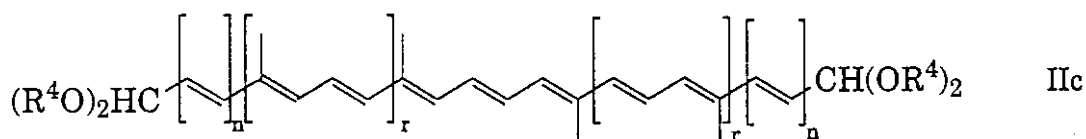
の相当する脂肪族ポリエンエステル又は酸へ変換され；

【0029】

(非対称カロテノイドジアルデヒドのアセタールとして)、主としてカロテノイド分野に属する、一般式(IIc)：

【0030】

【化16】



【0031】

(式中、

R⁴ は、上記と同義であり、

10

20

30

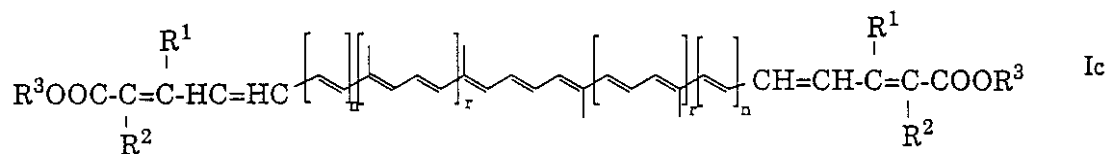
40

50

r は、0、1又は2を表し、そして
n は、0又は1を表す)で示されるポリエンジ(O, O - ジアルキルアセタール)は、本
発明の多段階工程を実施した後、一般式(Ic) :

【0032】

【化17】



10

【0033】

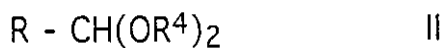
の相当する脂肪族ポリエンエステル又は酸へ変換される。

【0034】

一般式(IIa)、(IIb)及び(IIc)の生成物は、一般式(II) :

【0035】

【化18】



20

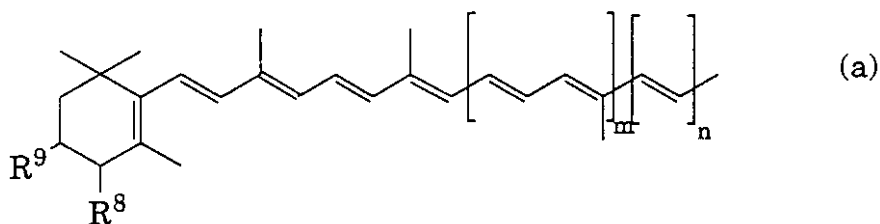
【0036】

(式中、

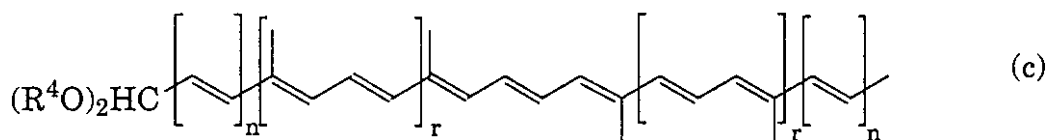
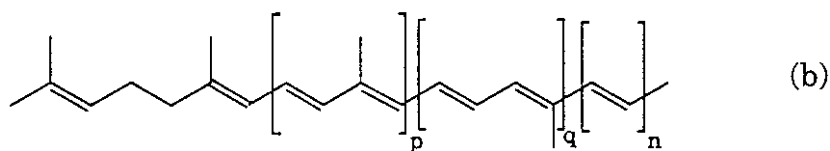
Rは、式:(a)、(b)又は(c) :

【0037】

【化19】



30



40

【0038】

(式中、

R⁴、R⁸、R⁹、m、n、p、q及びrは、上記と同義である)の基を表す)で示す
ことができる。

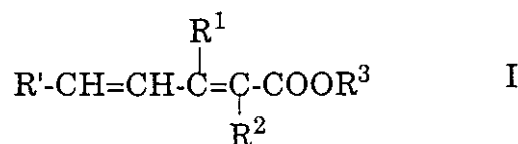
【0039】

本発明の多段階工程を実施した後、一般式(II)の生成物は、一般式(I) :

【0040】

50

【化20】



【0041】

(式中、R は、上記のRの意味を表す)で示される相当する化合物に変換され、同時にジアルコキシメチル基： $(\text{R}^4 \text{O})_2\text{HC}-$ は、R が基： (c) を表す基： $\text{R}^3 \text{OOC}-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^1)-\text{HC}=\text{HC}-$ により置き換えられる。

10

【0042】

したがって、式(I)は、式(Ia)、(Ib)及び(Ic)を含む。

【0043】

式(I)、特に式(Ia)の生成物が、シクロヘキセン環に1個又は2個の保護された基(R^8 、 R^9)を有する場合、所望ならば存在するその保護基は、開裂することができ、これは本発明の更なる特徴を表す。

【0044】

本発明の範囲において、用語「 C_{1-6} -アルキル」は、例えばメチル、エチル及びイソプロピルのような直鎖及び分岐鎖の基を含む。これは、例えばトリ(C_{1-6} -アルキル)シリルを含む基の C_{1-6} -アルキル基に適用される。

20

【0045】

用語「保護されたヒドロキシ基」は、通常の保護されたヒドロキシ基(特にカロテノイド分野から知られているそれら)、特にエーテル化ヒドロキシ基及びアシルオキシ基を含む。この「エーテル化ヒドロキシ基」は、例えば C_{1-5} -アルコキシ基、好適にはメトキシ及びエトキシ； C_{2-16} -アルコキシアルコキシ基、好適には1-メトキシ-1-メチルエトキシ；アリールアルコキシ基、好適にはベンジルオキシ；テトラヒドロピラニルオキシ；及びトリ(C_{1-5} -アルキル)シリルオキシ基、好適にはトリメチルシリルオキシを含む。このアシルオキシ基は、特に8個までの炭素原子を含むアルカノイルオキシ及びアロイルオキシ基、例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ及びベンゾイルオキシを含む。

30

【0046】

用語「保護されたオキソ基」は、また通常の保護されたオキソ基(特にカロテノイド分野から知られているそれら)を含む。アセタール化オキソ基は、特に用語、保護されたオキソが、2個の C_{1-5} -アルコキシ基(例えば、2個のメトキシ基)又は C_{2-6} -アルキレンジオキシ基(例えば、エチレンジオキシ又は2,3-ブチレンジオキシ)意味するそれらが、好適である。更に、オキソ基は、エノールエーテルとして保護することができ、特に-ヒドロキシケトン(例えば、 R^8 及び R^9 が、ヒドロキシ若しくはオキソ、又はその逆を意味する)であることができ、これにより、エンジオールのエーテル化は、好適には環状アセタール又はケタール(例えば、アセトナイドに対するアセトンで)の形成により実施することができる。オキソ基は、例えばイミンとして保護することができる。

40

【0047】

本発明の範囲に開示されているポリエンの式は、それぞれの場合に、異性体の形態、逆に断らない限り、例えば光学的に活性な異性体、及びシス/トランス又はE/Z異性体、及びそれらの混合物を含む。 R^8 又は R^9 が場合により保護されたヒドロキシ基(式(Ia)及び(IIa)を参照)を意味する R^8 又は R^9 を有する炭素原子を、キラル(光学的に活性)中心の例として述べることができる。E/Z異性性に関して、本発明の方法の生成物の(すべてのE)異性体が、一般的に好適である。

【0048】

本発明の方法の最初の工程は、好都合には、式(II)又は(III)のポリエン(ジ)O, O-ジアルキルアセタールと、式(III)のビニルケテンアセタール(類似体)を、有機

50

溶媒中、約 - 40 ~ 約 + 100 の範囲の温度、好適には約 - 20 ~ 室温で、かつルイス酸の存在下に反応させることにより実施される。適切な有機溶媒は、一般に、すべての非プロトン性の極性又は非 - 極性溶媒である。そのような溶媒の中で特に好適なものは、低級脂肪族及び環状炭化水素、例えば n - ペンタン、n - ヘキサン及びシクロヘキサン；低級ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えばメチレンクロリド及びクロロホルム；低級脂肪族及び環状エーテル、例えばジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル及びテトラヒドロフラン；低級脂肪族ニトリル、例えばアセトニトリル；及び芳香族、例えばトルエンである。用いることのできるルイス酸の例は、塩化亜鉛、臭化亜鉛、四塩化チタン、過塩素酸リチウム、三フッ化ホウ素エーテラート及び塩化鉄(III)であり；それらは、一般に触媒量、好都合には用いられるポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールの量に基づいて、約 0.1 ~ 10 モル%、好適には 1 モル% ~ 3 モル% で用いられる。更に、好都合にはポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールの当量当たり、ビニルケテンアセタール(類似体)約 1.1 ~ 約 1.6 当量、好適には約 1.3 ~ 約 1.4 当量で用いられる。更に、この反応は、一般に圧力は重要ではないが、好都合には常圧で実施される。

10

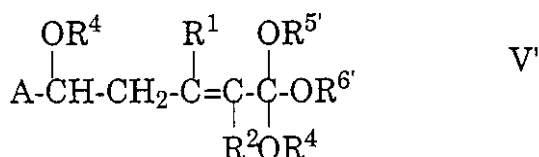
【0049】

式(III)(ここで、R⁵ 及び R⁶ は、両方 C₁₋₆ - アルキルを表すか、又は一緒になって、1, 2 - エチレン若しくは 1, 3 - トリメチレンを形成する)のビニルケテンアセタールが、用いられる場合、式(IV)又は(IV')の化合物は、式(II)又は(II')のポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールをこのビニルケテンアセタールと反応させた後に、生成せず、そのかわりに一般式(V)又は(V'):

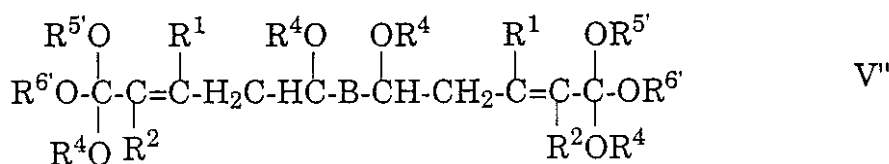
20

【0050】

【化21】



30



【0051】

(式中、A、B、R¹、R² 及び R⁴ は、上記と同義であり、そして R⁵ 及び R⁶ は、両方 C₁₋₆ - アルキルを表すか、又は一緒になって、1, 2 - エチレン若しくは 1, 3 - トリメチレンを形成する)で示される中間体を生成する。

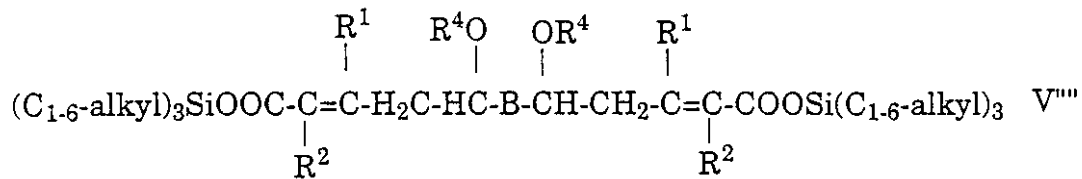
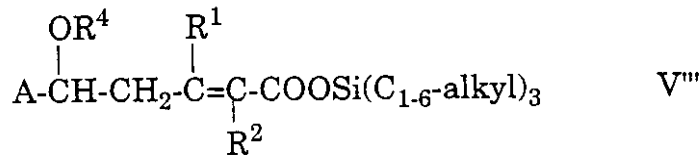
40

【0052】

また、式(III)(ここで、R⁵ 及び R⁶ は、両方トリ(C₁₋₆ - アルキル)シリルを表す)のビニルケテンアセタールが用いられる場合、式(IV)又は(IV')の化合物は、式(II)又は(II')のポリエン(ジ)O, O - ジアルキルアセタールをこのビニルケテンアセタールと反応させた後には、生成せず、そのかわりに一般式(V''')又は(V'''):

【0053】

【化22】



10

【0054】

(式中、A、B、R¹、R²及びR⁴は、上記と同義である)で示される中間体を生成する。

【0055】

所望ならば、それぞれの中間体は、反応混合物から単離することができ、続いて式(IV)又は(IV')〔ここで、R⁷は、それぞれの場合に、C₁₋₆-アルキル(R⁵及びR⁶は、両方C₁₋₆アルキルを表す)、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピル(R⁵及びR⁶は、一緒になって、1,2-エチレン又は1,3-トリメチレンを形成する)又は水素(式(V''')又は(V'''))の中間体から出発)を表す〕の相当する化合物に加水分解することができる。しかしながら、これらの場合に、反応II/II+III V/V'/V''/V'''の反応が完結した後、式(IV)又は(IV')〔これ以後、(IV)/(IV')と省略する〕の化合物へ進行させるために、そのような単離及び引き続き加水分解をせずに、反応混合物自体を直ちに加水分解するのが好都合であることが見い出されている。式(V)又は(V')の中間体から出発して、この加水分解は、反応混合物を弱酸の水溶性溶液、好適にはやや希釈された水性の酢酸に加え、次いでである時間、例えば約30分~約2時間、約0~室温で、その混合物を攪拌することにより適切に実施される。他の場合に、例えば式(V''')又は(V''')から出発して、この加水分解は、より容易に、すなわち水のみで起こり、加水分解は、通常の処理工程で起こり、それにより水は、主として精製剤として用いられる。

20

30

【0056】

用いられている式(III)のビニルケテンアセタールに従い、上記に詳細に記載したように、第一工程及び必要であるかも知れないすべての加水分解を実施した後、式(IV)/(IV')の相当する化合物は、以下のように得ることができる：

【0057】

- 式(III)(ここで、R⁵はC₁₋₆-アルキルを表し、R₆はC₁₋₆-アルキル又はトリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表す)のビニルケテンアセタール(類似体)を用いて、式(IV)/(IV')〔ここで、R⁷はC₁₋₆-アルキル(R⁶が、トリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表す場合、この基は脱離される)の化合物を得；

40

【0058】

- 式(III)(ここで、R⁵及びR⁶は、両方トリ(C₁₋₆-アルキル)シリルを表す)のビニルケテンアセタール(類似体)を用いて、式(IV)/(IV')〔ここで、R⁷は水素(両方のトリ(C₁₋₆-アルキル)シリル基は脱離され、生成物は、1個又は2個の末端4-カルボキシ-1-(C₁₋₆-アルコキシ)-3-ブテニル基又は相当する3-及び/又は4-メチル置換(R¹及び/又はR²=メチル)基：-CH(OR⁴)-CH₂-C(R¹)=C(R²)-COOHを有する)を表す)の化合物を得；そして

【0059】

50

- 式(III) (ここで、 R^5 及び R^6 は、一緒になって、1, 2 - エチレン又は 1, 3 - トリメチレンを表す) のビニルケテンアセタールを用いて、式(IV) / (IV) (ここで、 R^7 は 2 - ヒドロキシエチル又は 3 - ヒドロキシ - n - プロピルを表す) の化合物を得た。

【0060】

それぞれの生成物は、反応混合物から単離することができ、所望ならば、それ自体既知の方法により精製することができる。典型的には、この混合物を水と混合し、それを水 - 不混和性有機溶媒、例えば低級アルカン又はジアルキルエーテル、例えば n - ヘキサン若しくは tert - ブチルメチルエーテルで抽出し、その有機相を水及び / 又は飽和食塩水及び / 又は重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、次いで濃縮する。このように単離され、少なくとももいくらか洗浄された粗生成物は、所望ならば、例えば n - ヘキサン、酢酸エチル、トルエン又はそれらの混合物のような溶離剤を用いる、例えばカラムクロマトグラフィーによるか、又は例えばアルコール、例えばメタノール又はエタノールからの再結晶により更に精製することができる。別の方法として、しばしば好適には、低級アルカノール中にとったこの粗生成物は、「全工程」II / II + III IV / IV I / I の意味において、本発明の最終工程 (アルコール: R^4 OH の開裂) で直接に反応させることができる。

10

【0061】

最終工程は、好都合には適切な有機溶媒に溶解した式(IV) 又は (IV) の化合物を、強塩基条件に、例えば塩基の存在下にアルコール: R^4 OH の開裂により、相当するポリエンエステル又は酸へ変換することで実施される。適切な有機溶媒は、一般に極性又は非極性溶媒、例えばアルコール、脂肪族若しくは環式エーテル、例えばジエチルエーテル及びテトラヒドロフラン、及び脂肪族エステル、例えば酢酸エチル; 又はそれぞれ芳香族、例えばトルエン、脂肪族炭化水素、例えば n - ヘキサン、及び低級ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えばメチレンクロリド、クロロホルム及び四塩化炭素; 又はアルコールと上記の他の溶媒の混合物である。式: R^3 OH (ここで、 R^3 は、式(IV) / (IV) の化合物 (C_{1-6} - アルキル、2 - ヒドロキシエチル又は 3 - ヒドロキシ - n - プロピルとして) での R^7 と異なる) のアルコールが溶媒として用いられる場合、式(I) 又は (I) の最終生成物は、この中間体に対してアルコール: R^3 OH の過剰量の結果として、それぞれのエステル基: - COOR³ を有する: この (まったく簡単な) 方法で、例えばエステル交換により、エステル基: - COOR⁷ は、それから異なるエステル基: - COOR³ に変換される。一方、別の処理、例えばエステル基: - COOR⁷ を有する単離された生成物のエステル交換は、エステル基: - COOR⁷ を、それから異なる所望のエステル基: - COOR³ へ変換するために、それ自体既知の方法により行われる。

20

30

【0062】

用いられる塩基は、無機又は有機であることができ、例えばアルカリ金属アルコラート、特にナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラート及びカリウム tert - ブチラート、並びにアルカリ金属水酸化物、特にナトリウム水酸化物が一般に強塩基として適切である。

【0063】

好都合には、式(IV) 又は (IV) の化合物 1 当量当たり、塩基の少なくとも 1 当量、好適には約 1.5 ~ 2 当量が用いられる。この反応は、適切には、約 0 ~ 約 100 の温度範囲、好適には約室温 ~ 約 50 の温度で行われる。更に、この反応は、一般に圧力は重要ではないけれども、好都合には常圧で行われる。

40

【0064】

塩基としてナトリウムアルコキシド、かつ溶媒として相当するアルカノールを用いて、室温 ~ それぞれの反応混合物の還流温度、好適には約 40 ~ 約 60 の温度範囲で最終工程を行うのが特に好都合であることが見い出されている。好都合には、アルコール中のナトリウムアルコキシドの溶液が、前もって調製されるか、又はこの溶液が、金属ナトリウムとそのアルカノールから新たに調製される。ナトリウムアルコキシドのアルコール性溶

50

液を、その（同じ）アルコール中の式（IV）又は（IV'）の化合物の溶液（好適には同様に前もって調製されている）と一緒にすることが、どのような順序においてもよく、かつ好適には室温で実施することができる。次いで、反応混合物を数時間攪拌し、この反応は通常少なくとも24時間で終了する。

【0065】

最終工程のための選択された方法にかかわらず、生成物を、反応混合物から単離し、それ自体知られている方法で精製することができる。それぞれの処理は、有機又は無機酸、例えばカルボン酸、例えば酢酸又は水性鉍酸、例えば希硫酸の添加による残留塩基の中和を含む。

【0066】

塩基としてナトリウムアルコキッドを用いて上記に記載した方法の特定の実施態様において、反応の終了後、混合物を、好都合には室温まで、又は0℃までも冷却し、その後好適には水性酢酸で中和し、通常、式（I）又は（I'）の生成物の（多分更に）結晶化に導く。結晶化は、更なる冷却により促進される。その単離、適切には濾過による単離の後、生成物を例えば水及び/又は水性アルコールで洗浄し、最後に場合により減圧で乾燥することができる。所望ならば、例えばカラムクロマトグラフィー及び再結晶のような別の方法を、更に純粋な精製物を得るために用いることができる。

【0067】

式（IV）又は（IV'）の化合物からアルコール： R^4-OH の開裂は、別の方法として強塩基条件下に行われる本発明の方法の最終工程に付するために、酸条件下で実施することができる。触媒量の強酸、例えばp-トルエンスルホン酸を用いてこの開裂をもたらす適切な実験の後に、この開裂は、実際に比較的容易に進行することが確かめられている。例えば、1,2-メトキシ-1,1-ジヒドロ-8-アポ-カロテン酸エチルエステルを触媒量のp-トルエンスルホン酸と共に用いて、メチレンクロリド中で約0.5時間のメタノールの開裂は、約30分後に行われ、粗生の8-アポ-カロテン酸エチルエステルをほぼ定量的収率（重量）で与える。HPLCにより、この粗生物は、約71.5%の（すべてE）異性体及び付加的な〔多分（Z）〕異性体の範囲にある。この粗生物の絶対含量は、HPLCにより、しかしながら単に約37.5%であった。多分、ポリエン系の部分的重合が、強酸条件下で起こっている。この酸-触媒開裂を更に最適化する試みは、改良された結果を得ることはできなかった。驚くべきことに、塩基条件下で行われる開裂は、ほとんど（Z）異性体なしに、ほぼ排他的に所望の（すべてE）異性体を得たが、更に所望ではない異性体も生成した。

【0068】

式（IV）又は（IV'）の化合物及び用いられる溶媒（アルコール性又は他の溶媒）に従い、最終工程を行った後、残基： R^3 に対してそれぞれ適切な、式（I）又は（I'）の生成物（以下、（I）/（I'）と省略する）が得られる。溶媒がアルコールでない場合には（したがって、エステル交換は、起こらない）以下のように得られる：

【0069】

- 式（IV）又は（IV'）の化合物（ここで、 R^7 は C_{1-6} -アルキルを表す）を用いて、式（I）/（I'）（ここで、 R^3 は相当する C_{1-6} -アルキルを表す）のポリエンエステル/ジエステルを得；

【0070】

- 式（IV）又は（IV'）の化合物（ここで、 R^7 は水素を表す）を用いて、式（I）/（I'）（ここで、 R^3 は水素を表す）のポリエン酸/二酸を得；そして

【0071】

- 式（IV）又は（IV'）の化合物（ここで、 R^7 は2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピルを表す）を用いて、式（I）/（I'）（ここで、 R^3 はこれまでに与えられた意味を表さず、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシ-n-プロピルを表す）のポリエンエステル/ジエステルを得た。

【0072】

10

20

30

40

50

上記の3つの場合のそれぞれにおいて、残基： R^3 は、最終工程で変わらずに残る。

【0073】

一方、アルコール、特に C_{1-6} -アルカノールが溶媒として用いられ、かつ化合物IV / IV の3つのタイプが用いられた場合、すでに指摘したように、エステル交換が二つの場合に起こる（第一と第三の場合）。アルコール性溶媒が、アルコール： $R^7 OH$ に相当するかぎり、この方法において、れぞれの場合に、式（I）/（I）（ここで、 R^3 はアルカノールのそれぞれのアルキル残基に相当する）のポリエンエステルが形成し：化合物IV / IV の基： $-COOR^3$ は、したがって特別の手段なしに、それから異なる基： $-COOR^3$ に変換する。それぞれのアルカノール： $R^3 OH$ を使用することは、この理由のために好適であり、かつ式（I）生成物が、アルコールに難溶であり、反応中に既に溶液から析出するので、好適である。

10

【0074】

所望ならば、得られた式（I）又は（I）の生成物に存在することができる保護基（保護されたヒドロキシル又はオキシ基としての R^8 及び/又は R^9 ）は、それ自体既知の方法、例えば酸又は塩基での加水分解により開裂することができる。

【0075】

本発明の方法の生成物は知られているが、他の前駆体（それは部分的に知られている）は、それ自体既知の方法で製造することができる。

【0076】

したがって、例えば式（II）のポリエンO，O-ジアルキルアセタール及び式（II）のポリエンジ（O，O-ジアルキルアセタール）は、式： $A-CHO$ のポリエンモノアルデヒド又は式： $OHC-B-CHO$ のポリエンジアルデヒドを、それぞれのトリアルキルオルトホーマート、特に相当する C_{1-6} -アルカノール、例えばO，O-ジメチルアセタールのためにはメタノール中で、かつ触媒量の有機酸又はルイス酸、例えばp-トルエンスルホン酸又は塩化亜鉛の存在下に、それぞれ反応させることによる、一般的に知られた方法で容易に製造することができる〔例えば、Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum, 6th edition, p.377 (1963) 参照〕。この反応は、懸濁液中、例えばそれぞれのポリエンモノアルデヒド又はジアルデヒドが、アルカノール中に懸濁され、次いで好都合にはそれぞれトリアルキルオルトホーマートの約2～4モル当量を、懸濁液に加え、次いで少量の酸性触媒、例えばp-トルエンスルホン酸を添加した懸濁液中で起こる。それにより、モノアルデヒド又はジアルデヒドは、徐々に溶解し、式（II）/（II）のポリエンO，O-ジアルキルアセタール又は（ジ）O，O-ジアルキルアセタールは、同時に徐々に析出する。この反応は、約0～約40の温度範囲で好都合に行われ、一般に約2～4時間を必要とする。一般に知られたアセタール化の方法を説明している更なる文献として、ヨーロッパ公開特許252389及び391033及びJ. Mol. Cat. 79, 117 (1993)が参照される。

20

30

【0077】

ポリエンモノアルデヒド： $A-CHO$ 及びジアルデヒド： $OHC-B-CHO$ は、特にカロテノイドに関連する技術文献から知られているか、又は新規である場合には、それ自体既知の方法により製造することができる。したがって、例えば種々の C_{15} -Wittig塩と、2,7-ジメチル-2,4,6-オクタトリエンジアル（いわゆる「 C_{10} -ジアルデヒド」）から相当するモノアルデヒドを得る反応、種々の C_5 -Wittig塩と、長鎖ポリエンアルデヒドから同様にそのようなモノアルデヒドを得る反応、及び C_{10} -アルデヒドと、 C_5 -又は C_{10} -Wittigアルデヒドから種々のジアルデヒドを得る2回反応（two-fold reaction）は、この文献から知られている。テキスト「カロテノイド」（O. Isler, published by Birkhaeuser, Basel and Stuttgart, 1971）、特にそのVI章及びXII章、並びにここに記載された更なる文献は、既知のモノアルデヒド及びジアルデヒドの製造及び存在に関連する有用な情報を与える。保護されたヒドロキシ、オキシ又はホルミル基を有する生成物が用いられる場合、そのような「保護された」生成物は、例えばそれ自体既知の方法による相当する非-保護生成物から直接に製造することができる。

40

50

【 0 0 7 8 】

式(III)のビニルケテンアセタール又はその類似体は、一部知られているが；それらの生成物の大部分は、しかしながら、新規である。

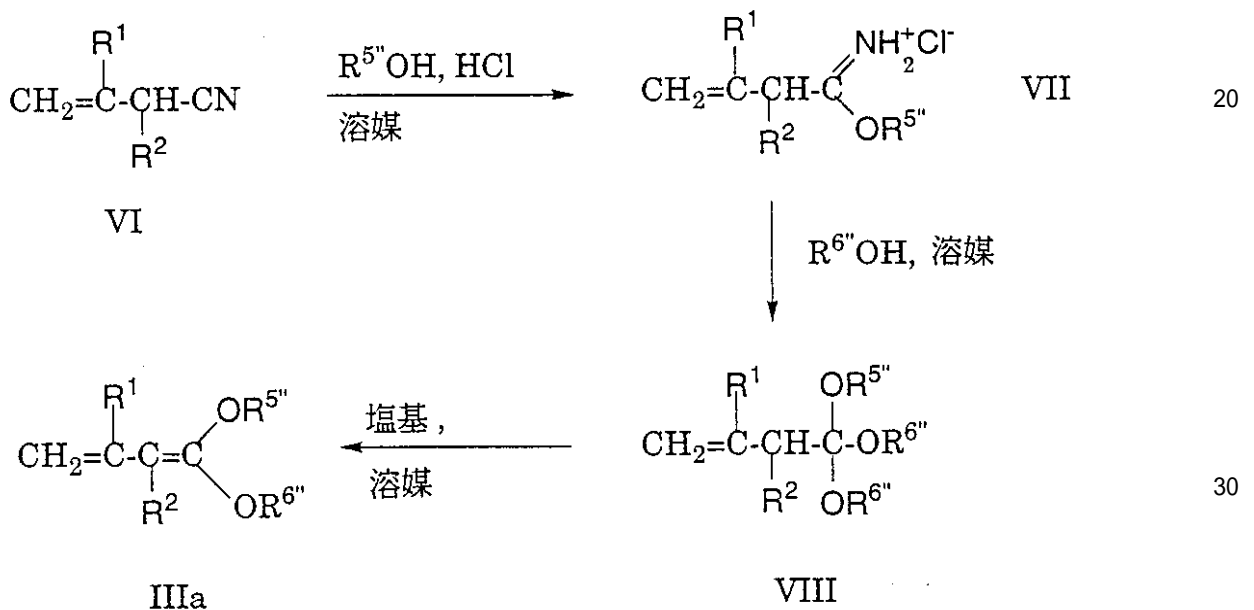
【 0 0 7 9 】

式(III)（ここで、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} - アルキルを表す）の化合物は、知られており；それらは、特に 1, 1 - ジメトキシ - 1, 3 - ブタジエン及び 1, 1 - ジエトキシ 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン（ R^1 及び R^2 が、両方水素を表し、そして R^5 及び R^6 が両方メチルを表し、並びにそれぞれ R^1 がメチルを表し、 R^2 が水素を表し、そして R^5 及び R^6 が両方エチルを表す）である。このサブ - クラスの残りの化合物は、新規であると考えられている。これらの化合物のすべては、一般式(VI)のニトリル（これは知られているか、又はそれ自体既知の方法により製造することができる）から出発して、以下の反応スキームに従い製造することができる：

【 0 0 8 0 】

【化23】

反応スキーム 1



【 0 0 8 1 】

上記式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義であり、そして R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} - アルキルを表す。

【 0 0 8 2 】

塩化水素ガス存在下での、一般式(IV)のニトリルとアルコール： R^5 OHの反応は、式(VII)の相当するイミノアルキルエステルを与え、これは、ほとんどの場合結晶形態で存在する。非プロトン性溶媒、特に低級脂肪族炭化水素、例えば n - ペンタン若しくは n - ヘキサン；低級ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えばメチレンクロリド若しくはクロロホルム；又は芳香族、例えばベンゼン若しくはトルエンが、溶媒として適切である。アルカノール及び塩化水素の両方は、好都合にはわずかに過剰、すなわち約 50% まで、好適には約 10% まで、そしてそれぞれ 20%（ニトリルに対して、それぞれアルカノール及び塩化水素の当量）である。この反応は、約 - 20 ~ 約 60 の温度範囲、好適には 0 ~ 室温の温度範囲で行われる。

【 0 0 8 3 】

一般式(VIII)のオルソエステルを与える、イミノアルキルエステルとアルカノール： R

⁶ OH (これは、所望ならばアルコール: R⁵ OHとは異なる)の反応は、非プロトン性溶媒、例えば上記の溶媒の一つの中で、約0 ~ 60、好適には室温で行われる。

【0084】

塩基又は溶媒として液体アンモニア中でナトリウムアミドを用いて、式(VIII)のオルソエステルからアルコール: R⁶ OH 1当量が、開裂され、式(III a)の所望のビニルケテンアセタールが容易に得られる。他の塩基/溶媒の組み合わせ、それぞれの場合に極性又は非極性非プロトン性溶媒、例えば低級脂肪族炭化水素、例えばn-ヘキサン、低級脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、又は芳香族、例えばベンゼン又はトルエン中の、特にアルカリ金属アミド(一般的)又はアルカリ金属アルキル、例えばブチルリチウムを、用いることができる。

10

【0085】

式(III)(ここで、R⁵はC₁₋₆-アルキルを表し、そしてR⁶はトリ(C₁₋₆アルキル)シリルを表す)のビニルケテンアセタール類似体について、少なくとも1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(R¹が水素を表し、R²がメチルを表し、R⁵がエチルを表し、そしてR⁶がトリメチルシリルを表す式(III)の化合物)は、知られている〔とりわけ、Tetr. Lett. 20, 3209 (1979), Chimia 34, 265 (1980) and Tetr. Lett. 26, 397 (1985)を参照〕。新規であるこれらの類似体は、相当するアルキル 3-ブテナートから、低温、例えば-70でリチウムジイソプロピルアミドと相当するトリアルキルシリルクロリドとの反応により製造することができる〔特に、Tetrahedron 40, 3455 (1984)参照〕。上記のアルキルブタノート(出発物質)は、知られているか、又はそれ自体既知の方法により製造することができ: エチル 2-メチル-3-ブタノートは、例えば2-メチル-3-ブテンニトリル(R¹が水素を表し、R²がメチルを表す式(IV)の化合物)、アジボニトリル合成の副生物〔Pinner反応; German Offenlegungsschrift 3,244,273, USP 4,937,308参照〕のエタノール分解により製造することができる。

20

【0086】

式(III)のビニルケテンアセタール又はその類似体のサブクラスは、既知化合物、例えば1,1-ジ(トリメチルシリルオキシ)-2-メチル-1,3-ブタジエン〔R¹が水素を表し、R²がメチルを表し、そしてR⁵及びR⁶が両方トリメチルシリルを表す式(III)の化合物; J.A.C.S. 110, 5841 (1988)参照〕を含む。全体として、このサブクラスは、R⁵及びR⁶が両方トリ(C₁₋₆アルキル)シリルを表す式(III)のビニルケテンアセタール類似体からなる。上記の既知の類似体は、例えば2-メチル-3-ブテン酸トリメチルシリルエステルから、-75でのリチウムジイソプロピルアミドを用いて脱プロトン化し、続いてJ. Organomet. Chem. 338, 149 (1988)に与えられている条件に従い製造することができる。このタイプの残りの類似体は、同様の方法で製造することができる。

30

【0087】

式(III)の残りのビニルケテンアセタールは、3個を例外を含み新規である。例外は、2-アルキリデン-[1,3]ジオキサラン、2-(1-メチル-アリリデン)-[1,3]ジオキサラン及び2-(2-メチル-アリリデン)-[1,3]ジオキサラン(R¹及びR²が両方水素を表すか、又はR¹が水素を表しそしてR²がメチルを表すか、又はR¹がメチルを表し、R²が水素を表し、そしてそれぞれR⁵及びR⁶が、それぞれの場合に、一緒になって、1,2-エチレンを形成する式(III)の化合物)である。この二番目に名付けられた化合物は、Tetrahedron 50, 5109-5118 (1994)に記載されており; このアセタールは、チグリン酸から出発してmg量で製造されるが、単離できず、¹H-NMRスペクトロスコピー(毛細管)により検出されるだけである。3個の既知のビニルケテンアセタールに関する他の関連文献は、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(5), 1582-4 (1981)及びMacromolecules 28 (12), 4319-4325 (1995)である。

40

【0088】

一般に、この特定のサブクラスのビニルケテンアセタール、例えばR⁵及びR⁶が、一緒

50

1 2 - メトキシ - 1 1 , 1 2 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル、
 1 2 - メトキシ - 1 1 , 1 2 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸メチルエステル、
 1 2 - メトキシ - 1 1 , 1 2 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸 2 - ヒドロキシエチルエステル、
 8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル、
 8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル、
 4 - メトキシ - , - カロテン - 1 6 - 酸エチルエステル、
 4 - メトキシ - , - カロテン - 1 6 - 酸メチルエステル、
 1 2 - メトキシ - 1 1 , 1 2 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン - 8 - 酸、
 1 1 , 1 2 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロ - 1 2 , 1 2 - ジメトキシ - 8 , 8 - ジアポ - カロテン - 8 , 8 - 二酸エチルエステル、
 1 1 , 1 2 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロ - 1 2 , 1 2 - ジメトキシ - 8 , 8 - ジアポ - カロテン - 8 , 8 - 二酸メチルエステル、
 7 , 8 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸エチルエステル、及び
 7 , 8 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸メチルエステル。

10

【 0 0 9 5 】

式 (IV) 及び (IV) の上記中間体及び最後に式 (I) 及び (I) のポリエンエステル及び酸の製造のために用いられる、式 (III) の新規な出発物質 (ビニルケテンアセタール及びその類似体) のあるものは、本発明の更なる特徴である。本発明のこれらの新規な出発物質は、1, 1 - ジメトキシ - 1, 3 - ブタジエン及び1, 1 - ジエトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエンを例外とする前記の一般式 (III a) の化合物、並びに2 - アリリデン - [1, 3] ジオソラン、2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン及び2 - (2 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソランを例外とする前記の一般式 (III b) の化合物である。

20

【 0 0 9 6 】

それらの新規な化合物は、

1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン、
 1, 1 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 3 - ブタジエン、
 1, 1 - ジエトキシ - 1, 3 - ブタジエン、
 1, 1 - ジエトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン、
 2 - (1, 2 - ジメチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン、及び
 2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキサンを含む。

30

【 0 0 9 7 】

本発明の方法の生成物、例えば一般式 (I) 及び (I) の、ポリエンエステル及びポリエン酸は、カロテノイド分野のほとんどの部分に属しており、例えば食品、卵ヨーク、外皮 (特に皮膚、足及びくちばし) 及び / 又は家禽の皮下脂肪、魚及び甲殻類などの肉及び / 又は外皮 (特に皮膚、うろこ及び殻) の着色剤又は顔料として、適切に使用することができる。この使用は、例えばヨーロッパ特許公報 6 3 0 , 5 7 8 号に記載されているように、それ自体知られた方法により行うことができる。

40

【 0 0 9 8 】

新規生成物の用途は、更に本発明の特徴を表す。

【 0 0 9 9 】

【 実施例 】

本発明は、以下の実施例に基づいて説明される。

【 0 1 0 0 】

A . ポリエン (ジ) O , O - アルキルアセタール類 (式 (II) 及び (II)) の化合物

50

)の製造

実施例 1 :

15 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール (ビタミン A アルデヒドジメチルアセタール)

磁気攪拌装置、アルゴンガス導入管及び温度計を備えた 100 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中で、メタノール 30 ml 及びトリメチルオルトホルマート 11 ml (100 mmol、10 当量) に、ビタミン A アルデヒド (純度 > 99%) 2.84 g (10 mmol) を加え、この混合物に、無水塩化亜鉛 40 mg (0.3 mmol、3 mol%) を 0 で加えて、反応混合物を 0 で 3.5 時間攪拌した。次いで、1 時間の範囲内で -40 に冷却して濾過し、濾取した固形物を少量の (約 -10 に冷却した) 冷メタノールで洗い、最後に乾燥した。

m.p. 53 ~ 56、HPLC による含量 98.4% を有する (すべて E) - ビタミン A アルデヒドジメチルアセタール 2.5 g (収率 75%) を得た。分析用には、サンプルをメタノールから再結晶した。このサンプルは、以下の物理及び分析データを示した : m.p. 53 ~ 56、HPLC による含量 99.7%、UV (n - ヘキサン) : 324 nm (log = 4.70; $E_{1cm}^{1\%} = 1520$)。

元素分析 : 計算値 : C, 79.95%; H, 10.37%.

実験値 : C, 79.66%; H, 10.50%.

【 0101 】

実施例 2 :

12 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール

メタノール 500 ml 中の 12 - アポ - - カロテナル 50 g (0.14 mol) 及び新たに蒸留したトリメチルオルトホルマート 31 ml (30.1 g、0.28 mol) を、攪拌装置、アルゴンガス導入管及び温度計を備えた 1.5 l 容の 4 頸スルホン化用フラスコに入れ、この懸濁液に、メタノール 4 ml に溶解した p - トルエンスルホン酸 1 水和物 16 mg の溶液を室温で加えた。その後、大部分の赤色の結晶は 20 分以内に溶解し、次いで橙色の沈殿物を形成し始めた。室温で 2 時間攪拌して約 +5 に冷却した後、トリエチルアミン 0.5 ml を加えた。この混合物を 0 で 15 分攪拌して吸引濾過し (アルゴン雰囲気下に吸引フィルター)、固形物を -10 に冷却した少量のメタノールで洗い、室温で約 16 時間、水流ポンプの減圧下に乾燥した。 (酸に対して非常に不安定な) 12 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール 52.3 g (収率 90.5%) を、m.p. 77 ~ 78、HPLC による含量 97.5% を有する橙色粉末として得た。

UV (n - ヘキサン) : 393 nm (log = 4.91; $E_{1cm}^{1\%} = 2045$) , 376 nm (log = 4.91; $E_{1cm}^{1\%} = 2045$)。

元素分析 : 計算値 : C, 81.77%; H, 10.17%.

実験値 : C, 81.50%; H, 9.84%.

【 0102 】

実施例 3 :

8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール

メタノール 200 ml 中の 8 - アポ - - カロテナル 6.25 g (15 mmol) 及びトリメチルオルトホルマート 6.6 ml (6.4 g、60 mmol、4 当量) を、攪拌装置、アルゴンガス導入管及び温度計を備えた 350 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコに入れ、この懸濁液に、メタノール 10 ml に溶解した p - トルエンスルホン酸 1 水和物 20 mg の溶液を室温で加え、この混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。この際、赤色の結晶は徐々に溶解し、橙色の結晶性物質を形成し始めた。次いで、トリエチルアミン 2 ml を加え、この混合物を約 30 分の範囲内で 0 に冷却して吸引濾過し、濾取した固形物を少量の -10 に冷却したメタノールで洗い、水流ポンプの減圧下に短時間乾燥した。30 分後、HPLC による含量 94.8% のメタノールを含むアセタール 11.6 g を得た。再結晶には、得られた結晶をジエチルエーテル 200 ml に溶解して 1.5 時間の範囲内でメタノール 600

mlを加え、混合液を0℃に冷却した。結晶を濾取し、室温で水流ポンプの減圧下かつ高真空下に短時間乾燥した。8-アポ-カロテナールジメチルアセタール5.9g(収率84%)を、m.p.131~132℃の赤さび色結晶として得た。HPLCによる含量98.4%; UV(n-ヘキサン): 450nm(log₁₀ε=5.06; E_{1cm¹%}=2476)、424nm(log₁₀ε=5.07; E_{1cm¹%}=2543)。

元素分析: 計算値: C, 83.06%; H, 10.02%。

実験値: C, 82.91%; H, 10.13%。

【0103】

実施例4:

4-アポ-カロテナールジメチルアセタールメタノール250ml中の4-アポ-カロテナール10g(20.7mmol)及びトリメチルオルトホルマート35ml(0.31mmol、約1.5当量)を、攪拌装置、アルゴンガス導入管及び温度計を備えた500ml容の4頸スルホン化用フラスコに入れ、生成した深紅色の懸濁液に、メタノール15mlに溶解したp-トルエンスルホン酸1水和物25mgの溶液を室温に加え、この混合物を室温で45分間攪拌し、次いで、30~35℃で1.5時間攪拌した。深紅色の懸濁液は褐色の懸濁液に変化した。その後、トリエチルアミン2mlを加え、この混合物を0℃に冷却した。析出した粗生成物を吸引濾過し、少量の冷メタノールで洗い、室温で減圧下に短時間乾燥した。かくして得られたメタノールを含む生成物(約17.8g、HPLCによる含量:91%)をジエチルエーテル600mlに僅かに加温しながら溶解し、1時間の範囲内で(2%トリエチルアミンを含む)メタノール1lを室温に加えた。次いで、この混合液を吸引濾過し、残留物を少量の冷(0℃)メタノールで洗浄した。室温で減圧下に2時間乾燥した後、4-アポ-カロテナールジメチルアセタール9.3g(収率80.5%)を、HPLCによる含量94.7%を有する青紫色結晶として得た。

分析データのために、サンプルをジエチルエーテル(加温しながら溶解し、0℃に冷却)から再結晶した: HPLCによる含量:95.7%; m.p.186~188℃; UV(ジオキサン): 500nm(log₁₀ε=4.93; E_{1cm¹%}=1623)、468nm(log₁₀ε=4.99; E_{1cm¹%}=1837)、283nm(log₁₀ε=4.37; E_{1cm¹%}=444)。

【0104】

実施例5:

12,12-ジアポカロテナールジメチルアセタール(C₁₀-ジアルデヒドジメチルアセタール)

メタノール250ml中のC₁₀-ジアルデヒド32.8g(0.2mol)及びトリメチルオルトホルマート65gを、磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた500ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に約20℃でp-トルエンスルホン酸1水和物100mgを加えた。この際、僅かな発熱反応を起こした。この反応混合物を、冷水浴を用いて約20~25℃に保持した。約5分間で懸濁液は溶解した。次いで、この混合物を室温で1時間攪拌した後、トリエチルアミンの約0.5mlを加えた。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出した結晶のスラリーを温n-ヘキサン200mlに溶解し、綿栓を通して熱いうちに濾過して放置した。この溶液を冷凍庫中で-20℃に約16時間放置して生成した結晶を濾取し、-20℃に冷やしたn-ヘキサンで洗浄し、水流ポンプの減圧下に恒量になるまで乾燥した。C₁₀-ジアルデヒドジメチルアセタール42.7g(収率80%)を、m.p.68~69℃そしてガスクロマトグラフィー(GC)による含量約96%を有する淡黄色結晶として得た。UV(エタノール): 292nm(log₁₀ε=4.61; E_{1cm¹%}=1602)、280nm(log₁₀ε=4.72; E_{1cm¹%}=2046)、260nm(log₁₀ε=4.57; E_{1cm¹%}=1508)。

元素分析: 計算値: C, 65.60%; H, 9.44%。

実験値: C, 65.43%; H, 9.14%。

【0105】

10

20

30

40

50

実施例 6 :

8, 8 - ジアポカロテナルジメチルアセタール (クロセチンジアルデヒドジメチルアセタール)

メタノール 350 ml 中のクロセチンジアルデヒド 20.0 g (67.5 mmol) 及びトリメチルオルトホルマート 40 g (0.37 mol) を、磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた 500 ml 容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 200 mg を室温で攪拌しながら加えた。この混合物を室温で約 45 分間、次いで 35 ~ 40 °C で約 1.5 時間攪拌して黄橙色の懸濁液を得た。次いで、この混合物を 0 °C に冷却して濾過し、残留物を冷メタノール (-10 °C) で洗浄した。クロセチンジアルデヒドジメチルアセタール (HPLC による含量: 97.4%) 24.7 g (収率 92%) を、m.p. 136 °C の橙色粉末として得た。温酢酸エチル 150 ml に溶解し、-20 °C に冷却しながらメタノール 150 ml を加えて再結晶し、濾取して乾燥 (水流ポンプの減圧、次いで高真空下) した後、クロセチンジアルデヒドジメチルアセタール (HPLC による含量 97.3%) 23.3 g (収率 86%) を、m.p. 138 ~ 139 °C の赤さび色結晶として得た。UV (エタノール): 422 nm (log ϵ = 5.12; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 3416)、397 nm (log ϵ = 5.11; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 3305)、377 nm (log ϵ = 4.89; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1985)、232 nm (log ϵ = 4.20; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 405)。

元素分析: 計算値: C, 74.19%; H, 9.34%。

実験値: C, 74.10%; H, 9.47%。

【0106】

B. ビニルケテンアセタール類又はその類似体 (式 (III) の化合物) の製造

実施例 7 :

1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン [3 工程 a)、b)、c)]

a) 2 - メチル - 3 - ブテンイミン酸メチルエステル塩酸塩

攪拌装置、温度計及びガス (アルゴンガス用) 導入管を備えた 6 l 容の 4 頸スルホン化用フラスコに、メタノール 173 g (220 ml、5.4 mol、1.1 当量)、トルエン 2.5 l 及び n - ヘキサン 2.5 l を入れ、(濃硫酸で乾燥した) ガス状の塩化水素 216 g (5.92 mol、1.2 当量) を、0 °C (浴温 -10 °C) で攪拌しながら 1.5 時間かけて導入した。次いで、この混合液に、2 - メチル - 3 - ブテンニトリル (80%) の 500 g (4.9 mol、1 当量) を、0 ~ 5 °C の温度で 45 分かけて加え、氷浴を冷 (20 °C) 水浴に置き換えた。反応混合物を、更に室温で約 20 時間攪拌した。析出した沈殿物を氷浴で 1 時間冷却して吸引濾過し、n - ヘキサン 1 l で洗浄した。水流ポンプでの減圧下に室温で 18 時間乾燥して、m.p. 106 °C (分解点) を有する 2 - メチル - 3 - ブテンイミン酸メチルエステル塩酸塩 594 g (収率 81%) を得た。

【0107】

b) 2 - メチル - 3 - ブテン酸オルトメチルエステル

2 - メチル - 3 - ブテンイミン酸メチルエステル塩酸塩 297 g (2 mol) を、クッチェル - ストイデル (Kutscher-Steudel) 装置 (2.5 l 容量、ペンタン採取用の 1 l 容の丸底フラスコ) 中でメタノール 1 l に室温で溶解した。メタノール相を磁氣的に攪拌しながら、約 24 時間かけて、この溶液を n - ペンタン 2 l で連続抽出した。このようにして、塩化アンモニウムを分離した後、丸底フラスコ中でペンタン (約 600 ~ 700 °C) を濃縮し、GC による含量 66% を有する粗 2 - メチル - 3 - ブテン酸オルトメチルエステル 234 g を得た。

同じスケールで、この方法を繰り返し、GC による含量 70% を有する粗生成物 236 g を得た。二つの粗生成物を併せ (総量 470 g)、ビゴロ (Vigreux) カラム (20 cm、金属製) を用い 30 mbar で分留した。GC による含量 89.5% を有し、b.p. 65 ~ 66 °C / 30 mbar の 2 - メチル - 3 - ブテン酸オルトメチルエステル 310 g (収率 43%) を得た。

【0108】

10

20

30

40

50

c) 1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及びアルゴンガス導入管を備えた 1.5 l 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中で、上昇方式の管を用い、 -70°C で約 600 ml の液体アンモニアを凝縮した。この凝縮液に 1 スパテル分の硝酸鉄(III)を加えた後、金属ナトリウム 2.1 g (0.91 mol 、 3.2 当量)を 30 分かけて加え、この混合物を -45°C ~ -65°C で攪拌し、暗灰色の懸濁液を生成した。次いで、ジエチルエーテル 200 ml に溶解した 2 - メチル - 3 - ブテン酸オルトメチルエステル (GC による含量 89.5%) 50.8 g (0.284 mol) の溶液を、1 時間かけて -45°C ~ -40°C で滴下した後、反応混合物を -45°C で 1 時間攪拌した。その後、冷却浴を取り除いて (20°C の水浴を使用して) アンモニアを 2 時間で蒸発させた。ジエチルエーテル 200 ml を加えた後、 0°C ~ 20°C の温度で水 1000 ml を注意しながら滴下した。水相を分離し、*n*-ペンタン 150 ml ずつで 2 回、計 300 ml で水相を抽出した。2, 6 - ジ - tert - ブチル - p - クレゾール 40 mg を加えた後、抽出液を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に 25°C ~ 30°C で注意深く濃縮し、GC による含量 95% を有する粗 1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 37.3 g を得た。10 cm のビグロカラムを用いて 20 mbar で蒸留して、 48°C の沸点を有し、GC による含量が 96% の 1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 34.2 g (収率 90.2%) を無色の液体として得、2, 6 - ジ - tert - ブチル - p - クレゾール 35 mg (1%) を加えてアルゴン雰囲気下に 0°C で貯蔵した。

10

【0109】

実施例 8:

20

(E/Z) - 1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン

攪拌装置、温度計、2 個の滴下漏斗及びアルゴンガス導入管を備えた 1.5 l 容の 4 頸スルホン化用フラスコに、(LiAlH_4 を加えて蒸留した) テトラヒドロフラン 160 ml に溶解したジイソプロピルアミン 25.6 ml (181 mmol 、 1.1 当量) を入れ、この溶液に、ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 113 ml (181 mmol 、 1.1 当量) を -25°C で 45 分かけて滴下した。この混合物を -70°C に冷却し、GC による含量 100% の 2 - メチル - 3 - ブテン酸エチルエステル (参照: ドイツ特許第 3,244,274 号及び米国特許第 4,937,308 号) 21.2 g (165 mmol) を (LiAlH_4 を加えて蒸留した) 無水テトラヒドロフラン 30 ml に溶解した溶液を 30 分かけて滴下した。次いで、反応混合物を 20 分間 -70°C で攪拌してから、この温度でトリメチルクロロシラン 25.1 ml (= 21.6 g 、 0.199 mol 、 1.2 当量) を滴下した。冷却浴を取り除き、約 2.5 時間かけて温度を -70°C から室温に昇温させた。次いで、反応混合物をセライト (ケイ藻土よりなる濾過助剤; Manville Corp., USA) を助剤として吸引濾過し、テトラヒドロフランで洗浄し、濾液に少量 (約 100 mg) の 2, 6 - ジ - tert - ブチル - p - クレゾールを加えて、減圧下に 40°C で注意しながら濃縮した。残渣を *n*-ペンタンに溶解して濾過して濃縮し、高真空 (0.25 mbar) 下で蒸留し、 28°C の沸点を有し (その間十分な冷却を行う)、GC による含量 94% の (E/Z) - 1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン 25.8 g (収率 73%) を得た。

30

【0110】

40

実施例 9:

2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン [2 工程 a)、b)]

a) 2 - メチル - ブタ - 3 - エン酸 = 2 - クロロエチルエステル

2 - メチル - 3 - ブテン酸 45.1 g (0.45 mol)、2 - クロロエタノール 45.33 g (0.56 mol) 及びジメチルアミノピリジン 4.1 g (34 mmol) を、アルゴン雰囲気下、ジエチルエーテル 450 ml に溶解した。この溶液に、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド 102.2 g (0.495 mol) を 5 回に分けて 0°C で 30 分間に加え、更に 2 時間室温で攪拌し、分離した尿素を濾別した。濾液を、 0.5 N 塩酸水溶液 200 ml、飽和重炭酸ナトリウム溶液 100 ml 及び飽和塩化ナトリウム溶液 100 ml で順次洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、ビグロカラム (20 cm) を用いて 80°C ~

50

81 / 10 mbarで蒸留して、2 - メチル - ブタ - 3 - エン酸 = 2 - クロロエチルエステル 62.3 g (収率 83%) を GC による含量 97.5% の無色油状物質として得た。

【0111】

b) 2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン

鉱油に分散された 20% 水素化カリウム (比重約 0.8) の 90.6 g (約 113 ml) を、アルゴン雰囲気下に n - ヘキサンで 2 回洗い、ジメトキシエタン 700 ml に懸濁した。この懸濁液に、攪拌しながら、ジメトキシエタン 175 ml に溶解した、2 - メチル - ブタ - 3 - エン酸 = 2 - クロロエチルエステル (GC による含量 97.5%) 56.5 g (0.34 mol) の溶液を 20 で 1.5 時間かけて加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水 250 ml を 0 ~ 5 で注意深く滴下した。次いで、水相を分離し、n - ヘキサン 300 ml ずつで 3 回、計 900 ml で抽出した。有機相を併せて飽和塩化ナトリウム溶液 250 ml で洗い、乾燥して濃縮した。得られた黄色液体 (50.5 g; GC: 83.4%) に 2, 6 - ジ - tert - ブチル - p - クレゾール 40 mg を加えて、ピグロカラム (20 cm) を用いて分留し、93 ~ 94 / 19 mbar の沸点を有する 2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン 28.22 g (収率 66%) を、GC による含量 100% の無色油状物質として得た。

10

【0112】

C. 式 (II) 及び (II) のポリエン (ジ) O, O - ジアルキルアセタール類から、それぞれ式 (IV) 及び (IV) の化合物、並びに式 (III) のビニルケテンアセタール類又はそれらの類似体の製造

20

実施例 10:

15 - メトキシ - 15, 15 - ジヒドロ - 12 - カロテン酸エチルエステル
温度計、磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた 50 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコに、tert - ブチルメチルエーテル 20 ml 中のビタミン A アルデヒドジメチルアセタール (HPLC: 98%) 1.75 g (5 mmol) 及び (E/Z) - 1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン (GC: 87%) を入れ、この懸濁液に、- 30 で 20 分かけて三フッ化ホウ素エーテラート 7 滴 (= 約 80 mg、10 mol%) を加えた。1 時間後 [t_{lc} (SiO₂): R_f = 約 0.3; シクロヘキサン / 酢酸エチル (9:1)]、トリメチルアミン 1 ml を - 30 で加え、反応混合物の温度を室温まで昇温させ、水 20 ml 中に注加した。分離した水相を n - ヘキサン 20 ml ずつで 2 回、計 40 ml で抽出した。有機相を併せ、飽和塩化ナトリウム溶液 20 ml で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。黄色油状の粗生成物 (2.7 g) をシリカゲル (0.04 ~ 0.063 mm) 100 g を用いたクロマトグラフィーに付し、シクロヘキサン / 酢酸エチル (9:1) で溶出して精製し、15 - メトキシ - 15, 15 - ジヒドロ - 12 - カロテン酸エチルエステル 1.68 g (収率 74%) を、粘稠な黄色油状物質として得た (HPLC による含量: 97%)。UV (n - ヘキサン): 325 nm (log ϵ = 4.63; E_{1cm}^{1%} = 989)。

30

【0113】

実施例 11:

15 - メトキシ - 15, 15 - ジヒドロ - 12 - アポカロテン酸メチルエステル
tert - ブチルメチルエーテル 20 ml 中のビタミン A アルデヒドジメチルアセタール (HPLC: 98%) 1.75 g (5 mmol) 及び 1, 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン (GC: 99%) 0.8 g (6.5 mmol、1.3 当量) を、アルゴン雰囲気下、50 ml 容のフラスコに入れ、この懸濁液に、攪拌しながら - 30 で三フッ化ホウ素エーテラート 5 滴 (約 60 mg、8 mol%) を加えた。この混合物を約 - 30 で、更に攪拌した (最初に非常に黒ずんだ色の溶液は、約 10 分後には橙色溶液となった): t_{lc} (SiO₂): R_f = 約 0.3; n - ヘキサン / 酢酸エチル (9:1)。

40

加水分解のためには、酢酸 / 水 (9:1) 混液 5 ml を - 30 で加え、反応混合物を 0 で 20 分間攪拌した。次いで、水 20 ml を加え、混合物を n - ヘキサン 20 ml ずつで 2 回、計 40 ml で抽出した。有機相を併せ、飽和重炭酸ナトリウム溶液 20 ml で 1 回そして塩

50

化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下に濃縮した。粗生成物(2.5 g)をシリカゲル(0.040~0.063 mm)125 gを用いたクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン/酢酸エチル(9:1)で溶出し、15-メトキシ-15,15-ジヒドロ-12-アポカロテン酸メチルエステル1.50 g(収率69%)を黄色油状物質として得た。HPLCによる含量:95.2%;UV(n-ヘキサン):325 nm($\log \epsilon = 4.67$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1132$)。

元素分析: 計算値: C, 78.60%; H, 9.77%。

実験値: C, 78.26%; H, 10.08%。

【0114】

このクロマトグラフィーにおいて、速く溶出する画分から(13-シス)-15-メトキシ-15,15-ジヒドロ-12-アポカロテン酸メチルエステル130 mg(約6%)を黄色油状物質として単離した。HPLCによる含量:95.3%;UV(n-ヘキサン):329 nm($\log \epsilon = 4.58$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 926$)。

【0115】

実施例12:

12-メトキシ-11,12-ジヒドロ-8-アポ-カロテン酸エチルエステル

tert-ブチルメチルエーテル中の12-アポ-カロテナルジメチルアセタール495 mg(1.25 mmol)及び(E/Z)-1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GC:92%)325 mg(1.5 mmol)を、アルゴン雰囲気下に10 ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、無水塩化亜鉛17 mg(10 mol%)を0で加えた。この混合物を+5で2時間撹拌した〔t1c(SiO₂):Rf=約0.2;トルエン〕。橙赤色の反応混合物を水20 ml中に注加し、n-ヘキサン20 mlずつで2回、計40 mlで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物(760 mg)をシリカゲル(0.040~0.063 mm)30 gを用いたクロマトグラフィーに付してトルエンで溶出し、(すべて-E)-12-メトキシ-11,12-ジヒドロ-8-アポ-カロテン酸エチルエステル609 mg(収率93%)を、粘稠な橙色油状物質として得た。HPLCによる含量:94%。分光学的データは、類似のバッチより得た。UV(n-ヘキサン):395 nm($\log \epsilon = 4.81$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1300$);376 nm($\log \epsilon = 4.82$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1339$)。

元素分析: 計算値: C, 80.44%; H, 9.82%。

実験値: C, 80.49%; H, 10.15%。

【0116】

実施例13:

12-メトキシ-11,12-ジヒドロ-8-アポ-カロテン酸メチルエステル

tert-ブチルメチルエーテル60 ml中の12-アポ-カロテナルジメチルアセタール6.2 g(15 mmol)及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GC:100%)3.1 g(24 mmol、1.6当量)を、-25でアルゴン雰囲気下、100 ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、撹拌しながら、三フッ化ホウ素エーテラート80 mg(約6滴、4 mol%)を-25で加えた。この混合物を1時間-25で撹拌した〔t1c(SiO₂):Rf=約0.25;トルエン〕。次いで、酢酸/水(9:1)混液15 mlを加えて室温で30分間撹拌した後、tert-ブチルメチルエーテル100 ml中に注加した。反応混合物を水100 mlずつ4回、計400 mlで洗い、水相をtert-ブチルメチルエーテル100 mlで抽出した。有機相を併せ、飽和重炭酸ナトリウム溶液100 ml及び飽和塩化ナトリウム溶液100 mlで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下に濃縮した。分離した暗黒色の油状物質(9.2 g)をシリカゲル(0.040~0.063 mm)250 gを用いたクロマトグラフィーに付し、トルエン/酢酸エチル(

10

20

30

40

50

19 : 1) で溶出し、12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 6.9 g (収率 89%) を、HPLC による含量 93.1% を有する赤橙色の粘稠な油状物質として得た。UV (3% クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 398 nm (log ϵ = 4.77; $E_{1\text{cm}^{1\%}}$ = 1225); 380 nm (log ϵ = 4.78; $E_{1\text{cm}^{1\%}}$ = 1257)。

元素分析：計算値：C, 80.29%; H, 9.69%。

実験値：C, 80.45%; H, 9.53%。

【0117】

実施例 14 :

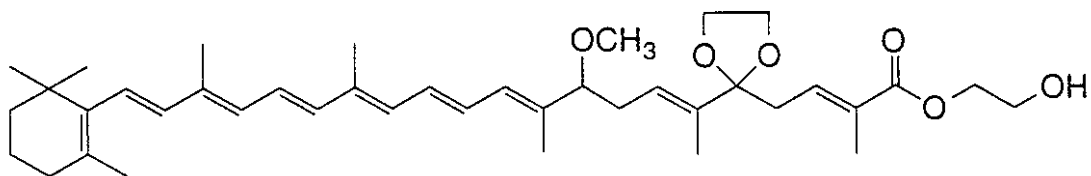
12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸 = 2 - ヒドロキシエチルエステル

tert - ブチルメチルエーテル 30 ml 中の 12 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール (HPLC による含量 : 約 97%) 2.98 g (7.3 mmol) 及び 2 - (1 - メチル - アリリデン) - [1, 3] ジオキソラン (GC : 100%) 1.42 g (11.25 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、100 ml 容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、攪拌しながら、-25 で三フッ化ホウ素エーテラート 2 滴 (約 2.5 mg、2 mol%) を加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌した後、酢酸 / 水 (9 : 1) 混液 8 ml を加え、冷却浴を取り除き、30 分かけて室温まで昇温させた [Rf = 約 0.4、n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1)]。次いで、反応混合物を tert - ブチルメチルエーテル 100 ml 中に注加し、水 150 ml ずつで 2 回、飽和重炭酸ナトリウム溶液 100 ml で 1 回そして飽和塩化ナトリウム溶液 50 ml で 1 回洗浄した。その後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物 (4.1 g) をシリカゲル (0.040 ~ 0.063 mm) 120 g を用いたクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) で溶出し、n - ヘキサンから結晶化した後、12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸 = 2 - ヒドロキシエチルエステル (HPLC による含量 97.6%) 1.85 g (49%) を、m.p. 98 ~ 100 の淡黄色結晶として得た。UV (n - ヘキサン) : 395 nm (log ϵ = 4.92; $E_{1\text{cm}^{1\%}}$ = 1634); 377 nm (log ϵ = 4.93; $E_{1\text{cm}^{1\%}}$ = 1669)。

(¹H - NMR と質量スペクトルの解析により)、多分、次式を有する樹脂状の副生成物 (65 mg) は、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液 : トルエン / 酢酸エチル = 8 : 2) に付した後の結晶化の母液から単離した。

【0118】

【化 25】



C₄₀H₄₈O₆ (634.90)

【0119】

実施例 15 :

8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル tert - ブチルメチルエーテル 100 ml 中の 8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール (HPLC による含量 : 98%) 4.73 g (10 mmol) 及び (E/Z) - 1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - プタジエン (GC : 94%) 2.56 g (12 mmol、1.2 当量) を、アルゴンガスを通気しながら、250 ml 容の丸

10

20

30

40

50

底フラスコに入れ、この懸濁液に、無水塩化亜鉛 66 mg (0.5 mmol、5 mol %) を 0 で加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約 0.2 ; トルエン]。次いで、水 50 ml を加え、分液後、水相を n - ヘキサン 50 ml で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、溶媒を留去して、分離した赤色油状物質 (5 g) をエタノール 100 ml に加熱して溶解し、徐々に 0 に冷却した。分離した結晶を吸引して濾取し、少量の冷メタノールで洗い、水流ポンプの減圧下に室温で乾燥し、8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル 3.8 g (収率 65 %) を、m.p. 107 ~ 108 の赤色結晶として得た。H P L C による含量 : 96.4 % ; U V (n - ヘキサン) : 451 nm (log ϵ = 5.04 ; E_{1cm}^{1%} = 1955) ; 425 nm (log ϵ = 5.08 ; E_{1cm}^{1%} = 2146)。

10

【 0 1 2 0 】

実施例 16 :

8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル tert - ブチルメチルエーテル 100 ml 中の 8 - アポ - - カロテナルジメチルアセター (H P L C による含量 : 97 %) 4.80 g (10 mmol) 及び 1 , 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1 , 3 - ブタジエン (G C : 99 %) 2.20 g (17 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、50 ml 容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、三フッ化ホウ素エーテラートの 1 滴、次いで 30 分後、更に 1 滴、計 2 滴 (24 mg、約 2 mol %) を 0 で攪拌しながら加え、混合物を 0 で全体として 1 時間攪拌した。

加水分解のために、上記の混合物に酢酸 / 水 (9 : 1) 混液 20 ml を 0 で加え、室温で約 50 分攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約 0.2 ; トルエン]。次いで、この溶液を分液漏斗に入れ、水 100 ml ずつ 2 回、計 200 ml、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液 100 ml で洗浄した。各々の水相を n - ヘキサン 100 ml で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下に濃縮し、半固体の油状物質 8.6 g を得、僅かに加温してエタノール 250 ml に溶解して 0 ~ - 20 に冷却した。析出した結晶を濾取して乾燥し、8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 3.0 g (収率 53 %) を、H P L C による含量 96.2 % を有し、m.p. 84 ~ 86 の橙色結晶として得た。U V (3 % クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 456 nm (log ϵ = 4.77 ; E_{1cm}^{1%} = 1087) , 430 nm (log ϵ = 4.82 ; E_{1cm}^{1%} = 1225) , 407 nm (log ϵ = 4.67 ; E_{1cm}^{1%} = 855) 。

20

30

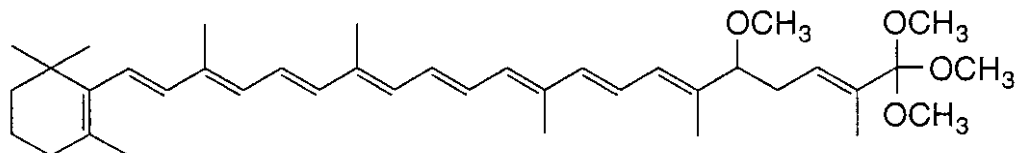
【 0 1 2 1 】

実施例 17 :

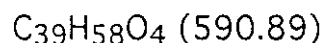
中間体として生成するオルトエステル体、8 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸オルトメチルエステルの単離 / 確認 (実施例 16 参照 : 酸触媒加水分解は省略された)

【 0 1 2 2 】

【 化 2 6 】



40



【 0 1 2 3 】

tert - ブチルメチルエーテル 75 ml 中の 8 - アポ - - カロテナルジメチルアセター (H P L C による含量 : 97 %) 4.60 g (9.6 mmol) 及び 1 , 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1 , 3 - ブタジエン (G C : 99 %) 1.95 g (15 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、150 ml 容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、三フッ化ホウ素

50

エーテラートの1滴(12 mg、約1 mol %)を0 で分散液面の下に加えた。短時間後に、暗赤色の反応溶液を形成し、それから橙色結晶が析出した。0 で10分間攪拌して吸引濾過し、固形物を少量の冷メタノール/水(9:1)混液で洗い、水流ポンプの減圧下で高真空下に室温で乾燥し、8 -メトキシ-7 , 8 -ジヒドロ-4 -アポ-カロテン酸オルトメチルエステル3.50 g(収率61%)を、m.p. 131~132の橙色結晶として得た。UV(3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 456 nm($\log \epsilon = 5.04$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1855$), 430 nm($\log \epsilon = 5.08$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2047$), 410 nm($\log \epsilon = 4.91$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1362$)。

元素分析: 計算値: C, 79.28%; H, 9.89%。

実験値: C, 79.09%; H, 9.86%。

10

【0124】

実施例18:

4 -メトキシ- , -カロテン-16 -酸エチルエステル tert-ブチルメチルエーテル50 ml中の4 -アポ- -カロテナルジメチルアセタール(HPLCによる含量: 91%)2.91 g(5 mmol)及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GC: 99%)1.21 g(6 mmol)を、磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた150 ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、0 で無水塩化亜鉛70 mg(0.5 mmol、10 mol %)を加えた。次いで、反応混合物を室温で約18時間攪拌し〔t l c (SiO₂): R f = 約0.2; トルエン〕、水中に注加して、常法により後処理を行った(実施例10参照)。得られた粘稠な深紅色残渣(5.4 g)を、シリカゲル(0.04~0.063 mm)250 gを用いたクロマトグラフィーに付し、トルエンで溶出して粘稠な生成物(1.9 g、HPLCによる含量: 約70%)を得た。この残渣を、エタノール40 ml中で1回そして温(50)エタノール25 ml中で1回、温浸し、0 に冷却して乾燥し、4 -メトキシ- , -カロテン-16 -酸エチルエステル(HPLCによる含量95.4%)0.86 g(収率26%)を、m.p. 124~125 の深紅色結晶として得た。UV(3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 496 nm($\log \epsilon = 4.98$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1530$), 464 nm($\log \epsilon = 5.05$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1790$), 439 nm($\log \epsilon = 4.91$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1290$)。

20

【0125】

実施例19:

4 -メトキシ- , -カロテン-16 -酸メチルエステル 磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた150 ml容のフラスコ中で、4 -アポ- -カロテナルジメチルアセタール(HPLCによる含量: 91%)2.91 g(5 mmol)及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GC: 98%)1.10 g(8.5 mmol)を、tert-ブチルメチルエーテル50 mlに懸濁し、この懸濁液に、0 で三フッ化ホウ素エーテラートの1滴(12 mg、2 mol %)を加えた。次いで、この混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸/水(9:1)混液20 mlを加えて室温で2時間攪拌した〔t l c (SiO₂): R f = 約0.2; トルエン〕。常法により後処理を行い(実施例11参照)、残渣をシリカゲル(0.04~0.063 mm)250 gを用いたクロマトグラフィーに付し、トルエンで溶出した。得られた粘稠な深紅色残渣(2.2 g)は、温(50)エタノール60 mlで温浸した。0 に冷却後、析出物を濾取して乾燥し、4 -メトキシ- , -カロテン-16 -酸メチルエステル(HPLCによる含量98.0%)0.90 g(収率28%)を、m.p. 120~123 の深紅色の結晶として得た。UV(3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 469 nm($\log \epsilon = 5.10$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2058$), 465 nm($\log \epsilon = 5.16$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2220$), 440 nm($\log \epsilon = 4.99$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1610$)。

30

40

【0126】

実施例20:

12 -メトキシ-11,12 -ジヒドロ-8 -アポ- -カロテン-8 -酸

50

tert - ブチルメチルエーテル 30 ml 中の 1,2 - アポ - カロテナルジメチルアセター
 ール (HPLC による含量 : 約 97%) 2.97 g (7.3 mmol) 及び 1,1 - ビス(トリ
 メチルシリルオキシ) - 2 - メチル - 1,3 - ブタジエン (GC による含量 : 90.5
 %) 2.63 g (9.7 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、磁気攪拌装置を備えた
 100 ml 容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、0 で無水塩化亜鉛 100 mg (0.7
 mmol、10 mol %) を加えた。この混合物を、更に 5 時間同温度で攪拌した後、水中に注
 加して式 (V) の中間体を直接に加水分解した。常法により抽出し (実施例 12 参照)
 、赤色樹脂状物質 (4.5 g) を得、シリカゲル (0.04 ~ 0.063 mm) 200 g を
 用いたクロマトグラフィーに付し、トルエン / 酢酸エチル (3 : 1) で溶出し、1,2 -
 メトキシ - 1,1,1,2 - ジヒドロ - 8 - アポ - カロテン - 8 - 酸 1.93 g (10
 収率 50%) を、粘質な橙赤色の泡状物質 (ジアゾメタンでメチル化した後、HPLC に
 による含量 : 88.6%) として得た。UV (5% クロロホルムを加えたシクロヘキサン)
 : 398 nm (log ϵ = 4.71; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 1100), 379 nm (log ϵ = 4.72; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 1340)
 。

【0127】

実施例 21 :

1,1,1,2 - テトラヒドロ - 1,2 - ジメトキシ - 8,8 - ジ
 アポカロテン - 8,8 - 二酸エチルエステル
 tert - ブチルメチルエーテル 60 ml 中の 1,2,1,2 - ジアポカロテナルジメチルアセ
 タール (m.p. 68 ~ 69、GC : 96%) 3.85 g (14.4 mmol) 及び 1 - トリメ 20
 チルシリルオキシ - 1 - エトキシ - 2 - メチル - 1,3 - ブタジエン (GC による含量 :
 94%) 7.84 g (36 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、温度計を備えた 10
 0 ml 容の 2 頸丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、0 で無水塩化亜鉛 100 mg (0.7
 mmol、5 mol %) を加えた。反応混合物を室温で約 16 時間攪拌した [t.l.c (SiO₂)
 : Rf = 約 0.2 - 0.3 ; n - ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1)]。得られた黄色の反
 応混合物に、2,6 - ジ - tert - ブチル - p - クレゾール 200 mg、次いで水 25 ml を加
 え、室温で 5 分間攪拌した。水相を分離し、tert - ブチルメチルエーテル 50 ml ずつ 2 回
 、計 100 ml で抽出した。有機相を併せ、飽和重炭酸ナトリウム溶液 50 ml 及び飽和塩化
 ナトリウム溶液 50 ml で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。分離し
 た油状物質 (約 10 g) を、シリカゲル (0.04 ~ 0.063 mm) 250 g を用いたク 30
 ロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1) で溶出し、1,1,1,2,
 1,1,1,2 - テトラヒドロ - 1,2,1,2 - ジメトキシ - 8,8 - ジアポカロテン
 - 8,8 - 二酸エチルエステルを、黄色油状物質 (異性体混合物 : 2 種のジアステレオ
 マーの対掌体混合物 ; HPLC による含量 : 96.1%) として得た。UV (エタノール
) : 298 nm (log ϵ = 4.61; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 904), 289 nm (log ϵ = 4.72; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 117
 0), 276 nm (log ϵ = 4.59; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 876)。

元素分析 : 計算値 : C, 69.61%; H, 8.99%。

実験値 : C, 69.79%; H, 8.84%。

【0128】

実施例 22 :

1,1,1,2 - テトラヒドロ - 1,2 - ジメトキシ - 8,8 - ジ
 アポカロテン - 8,8 - 二酸メチルエステル
 tert - ブチルメチルエーテル 75 ml 中の 1,2,1,2 - ジアポカロテナルジメチルアセ
 タール (m.p. 68 ~ 69、GC : 96%) 3.85 g (14.4 mmol) 及び 1,1 - ジ
 メトキシ - 2 - メチル - 1,3 - ブタジエン (GC による含量 : 94.5%) 5.37 g
 (40 mmol、2.7 当量) を、温度計を備えた 100 ml 容の 2 頸丸底フラスコに入れ、こ
 の懸濁液に、三フッ化ホウ素エーテラートの 6 滴を 2 回、計 12 滴 (約 140 mg、7 mol
 %) を、-20 で 1 時間かけて加えた。反応混合物を -20 で 2 時間攪拌した [t.l.
 c (SiO₂) : Rf = 約 0.2 ; n - ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1)]。次いで、酢酸 50

／水（9：1）混液20mlを加え、得られた混合物を0 で20分間攪拌し、水50ml中に注加して実施例21と同様に後処理を行った。分離した黄色油状物質（7.1g）を、シリカゲル（0.04～0.063mm）250gを用いたクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン／酢酸エチル（4：1）で溶出し、11,12,11,12-テトラヒドロ-12,12-ジメトキシ-8,8-ジアポカロテン-8,8-二酸メチルエステル（2種のジアステレオマーの対掌体混合物）5.15g（収率85%）を、HPLCによる含量99.6%を有する黄色油状物質として得た。n-ヘキサンから結晶化したサンプルを分析用に使用した：m.p.68～71；HPLCによる含量：99.7%；UV（クロロホルム）：301nm（log =4.58； $E_{1cm}^{1\%}$ =901），289nm（log =4.69； $E_{1cm}^{1\%}$ =1157）。

10

元素分析：計算値：C, 68.55%；H, 8.63%。

実験値：C, 68.18%；H, 8.58%。

【0129】

実施例23：

7,8,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメトキシ-4,4-ジアポカロテン-4,4-二酸エチルエステル

tert-ブチルメチルエーテル60ml中のクロセチンジアルデヒドジメチルアセタール（HPLCによる含量：97.3%）2.54g（7.5mmol）及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン（GC：94%）4.79g（22.5mmol、3当量）を、アルゴンガスを通気しながら、150ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、無水塩化亜鉛105mg（0.75mmol、10mol%）を0 で加えた。反応混合物を室温で約16時間攪拌した〔t.l.c（SiO₂）：Rf =約0.3；シクロヘキサン／酢酸エチル（4：1）〕。実施例21と同様に後処理を行い、溶媒を留去した後、粗7,8,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメトキシ-4,4-ジアポカロテン-4,4-二酸エチルエステル（2種のジアステレオマーの対掌体混合物）3.83gを、橙色油状物質として得た。精製のために、この粗生成物を温メタノール10mlに溶解し、約16時間0 に冷やして結晶化し、生成物（2種のジアステレオマーの対掌体混合物）2.20g（収率49.4%）を、m.p.61～65；HPLCによる含量：97.8%を有する橙色結晶として得た。同様に、合成してクロマトグラフィーに付し、そして結晶化したm.p.63～80の生成物について分析を実施した。HPLCによる含量：98.4%；UV（3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン）：428nm（log =5.02； $E_{1cm}^{1\%}$ =1811），402nm（log =5.01； $E_{1cm}^{1\%}$ =1779），381nm（log =4.79； $E_{1cm}^{1\%}$ =1074）。

20

30

【0130】

実施例24：

7,8,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメトキシ-4,4-ジアポカロテン-4,4-二酸メチルエステル

tert-ブチルメチルエーテル60ml中のクロセチンジアルデヒドジメチルアセタール（HPLCによる含量：97.3%）2.91g（8.4mmol）及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン（GC：98%）3.92g（30mmol、3当量）を、アルゴンガスを通気しながら、温度計を備えた100ml容のフラスコに入れ、この懸濁液に、10分の間隔で三フッ化ホウ素エーテラートの4滴（計約50mg、4mol%）を個々に0 で加えた。更に30分間0 に保持した後、更に2滴（約25mg、2mol%）の三フッ化ホウ素エーテラートを加えた。更に1時間0 に保持した後、酢酸／水（9：1）混液20mlを加えた。反応混合物を0 で20分間攪拌してから、水50ml中に注加し、実施例21と同様に後処理した〔t.l.c（SiO₂）：Rf =約0.3（生成物）；Rf =約0.25（遊離体）；シクロヘキサン／酢酸エチル（4：1）〕。得られた粗生成物6.5gを、シリカゲル（0.04～0.063mm）200gを用いたクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン／酢酸エチル（4：1）で溶出し、7,8,7,8-テトラヒド

40

50

ロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸メチルエステル 3 . 0 5 g を、m.p. 7 3 ~ 7 7 ; H P L C による含量 : 8 4 . 7 % を有する橙色固体として得た。更に精製するため、温メタノール 1 5 ml に溶解し、0 ~ - 2 0 に冷却して再結晶を行い、7 , 8 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸メチルエステル (2 種のジアステレオマーの対掌体混合物) 2 . 4 g (収率 5 1 %) を、m.p. 8 3 ~ 8 4 ; H P L C による含量 : 9 8 . 7 % を有する橙色結晶として得た。UV (3 % クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 4 2 8 nm (log ϵ = 5.05; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 2045) , 4 0 2 nm (log ϵ = 5.04; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1996) , 3 8 1 nm (log ϵ = 4.82; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1209) 。

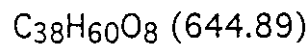
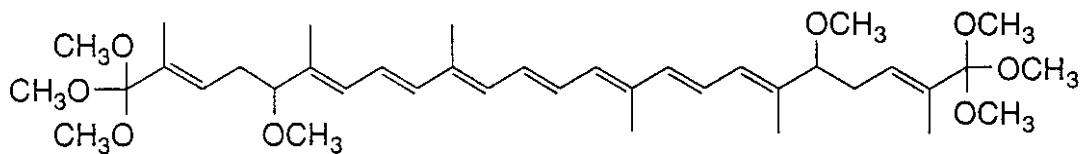
【 0 1 3 1 】

実施例 2 5 :

中間体として生成するビスオルトエステル、7 , 8 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸オルトメチルエステルの単離 / 確認 (実施例 2 4 参照 : 酸触媒加水分解を除外した)

【 0 1 3 2 】

【 化 2 7 】



【 0 1 3 3 】

tert - ブチルメチルエーテル 4 0 ml 中のクロセチンジアルデヒドジメチルアセタール (H P L C による含量 : 9 7 . 3 %) 1 . 9 4 g (5 . 6 mmol) 及び 1 , 1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1 , 3 - ブタジエン (G C : 9 9 . 5 %) 2 . 0 g (1 5 . 5 mmol) に、アルゴンガスを通気しながら、1 0 0 ml 容の丸底フラスコ中、0 で無水塩化亜鉛 1 4 0 mg (1 mmol) を加えた。この混合物を室温で約 1 6 時間攪拌した [t l c (SiO_2) : R f = 約 0 . 1 5 (生成物) ; R f = 0 . 2 5 (生成物) ; シクロヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1)] 。後処理には、反応混合物を水中に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下に濃縮して粗生成物 (4 . 8 g) を得た。粗生成物を n - ヘキサン / 酢酸エチル (6 : 1) に溶解して 0 に冷却後、分離した黄色の生成物 (0 . 9 g) を濾取し、温メタノール 4 5 ml に溶解して 0 ° ~ - 2 0 に冷却し、7 , 8 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 8 , 8 - ジメトキシ - 4 , 4 - ジアポカロテン - 4 , 4 - 二酸オルトメチルエステル 0 . 5 9 g (収率約 1 6 %) を、m.p. 1 4 3 ~ 1 4 7 の黄色結晶として得た。H P L C による含量 : 9 6 . 8 % ; UV (3 % クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 4 2 8 nm (log ϵ = 5.09; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1920) , 4 0 2 nm (log ϵ = 5.08; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1864) , 3 8 1 nm (log ϵ = 4.86; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1116) 。

元素分析 : 計算値 : C , 7 0 . 7 7 % ; H , 9 . 3 8 % 。

実験値 : C , 7 0 . 8 4 % ; H , 8 . 9 8 % 。

【 0 1 3 4 】

D . 式 (IV) 及び (IV) の化合物から、それぞれ式 (I) 及び (I) のポリエーテル類又はポリエーテル酸類の製造

実施例 2 6 :

1 2 - アポ - - カロテン酸エチルエステル

エタノール 1 5 ml に溶解した 1 5 - メトキシ - 1 5 , 1 5 - ジヒドロ - 1 2 - アポカロテン酸メチルエステル 3 . 8 0 g (8 . 7 5 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、

10

20

30

40

50

150 ml容の丸底フラスコに入れ、この溶液に、ナトリウム0.64 g (27 mmol、3当量)をエタノール35 mlに溶解することによって調製したナトリウムエチレート溶液を室温で加えた。この混合物を40℃で2時間攪拌し、暗褐色溶液を生成した〔t l c (S i O₂): R f = 約0.5; シクロヘキサン/酢酸エチル(9:1)〕。次いで、酢酸1.2 ml (1.3 g、21 mmol)を室温で加え、形成された黄色の懸濁液を-40℃に冷却して1.5時間攪拌し、固形物を吸引して濾取した。固形物を-20℃に冷やしたメタノール20 mlで1回、室温の水50 mlずつ2回、計100 mlで洗い、そして再度、-20℃に冷やしたメタノール50 mlで1回洗い、最後に30℃で水流ポンプの減圧下、次いで室温で高真空下に乾燥し、12-アポ-カロテン酸エチルエステル2.30 g (収率63%)を、m.p. 80~81℃の橙色粉末として得た。HPLCによる含量: 95%; UV (n-ヘキサン): 398 nm (log ε = 4.90; E_{1cm^{1%}} = 2028)。

元素分析: 計算値: C, 82.18%; H, 9.71%。

実験値: C, 82.03%; H, 9.75%。

【0135】

実施例27:

12-アポ-カロテン酸メチルエステル
メタノール20 mlに溶解した15-メトキシ-15,15-ジヒドロ-12-アポカロテン酸メチルエステル1.36 g (3.25 mmol)を、アルゴンガスを通気しながら、100 ml容の丸底フラスコに入れ、この溶液に、ナトリウムメチレートの1Mメタノール溶液10 ml (10 mmol)を室温で加えた。この混合物を50℃で3時間攪拌して、黒ずんだ反応溶液を生成した〔t l c (S i O₂): R f = 約0.4-0.5; n-ヘキサン/酢酸エチル(9:1)〕。次いで、反応混合物を0℃に冷却して酢酸1.2 g (20 mmol)を加え、更に水20 mlを加えて橙色の粘着性の沈殿を生じた。この懸濁液を、水50 mlを含む分液漏斗に酢酸エチル75 mlで洗い込み、水相を分離して酢酸エチル75 mlで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣(1.8 g)を、シリカゲル(0.04~0.063 mm)50 gを用いたクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン/酢酸エチル(14:1)で溶出し、橙色油状物質1.3 gを得た。油状物質をエタノール10 mlに溶解して0℃~-20℃に16時間冷却して結晶化させ、12-アポ-カロテン酸メチルエステル0.55 g (収率44%)を、m.p. 73~83℃の赤色結晶として得た。HPLCによる含量: 98%; UV (n-ヘキサン): 398 nm (log ε = 4.90; E_{1cm^{1%}} = 2100)。

元素分析: 計算値: C, 82.06%; H, 9.54%。

実験値: C, 82.15%; H, 9.61%。

【0136】

実施例28:

8-アポ-カロテン酸エチルエステル(12-アポ-カロテナールジメチルアセタール及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエンから12-メトキシ-11,12-ジヒドロ-8-アポ-カロテン酸エチルエステルを経由する工程による)
tert-ブチルメチルエーテル120 mlに溶解した12-アポ-カロテナールジメチルアセタール(m.p. 78~79℃; HPLC: 96.5%)12.40 g (30 mmol)及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GC: 95%)7.6 g (36 mmol、1.2当量)の溶液に、磁気攪拌装置及びアルゴンガス導入管を備えた300 ml容の丸底フラスコ中、0℃で無水塩化亜鉛80 mg (0.6 mmol)を加え、室温で約16時間攪拌した〔t l c (S i O₂): R f (アセタール) = 約0.3; R f (生成物) = 約0.2; トルエン〕。次いで、2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール200 mgを加え、反応混合物を水50 ml中に注加した。水相を分離し、tert-ブチルメチルエーテル50 mlで抽出した。抽出液を飽和重炭酸ナトリウム溶液50 ml及び飽

和塩化ナトリウム溶液 50 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下に濃縮した。残留する有機溶媒及び水を除去するため、油状の残渣を無水エタノール 200 ml に溶解して減圧下に濃縮し、粗 12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - カロテン酸エチルエステル 17.4 g を、エタノールを含む粘性の赤橙色油状物質として得た (HPLC による含量: 89.7%)。

【0137】

上記の油状物質を無水エタノール 250 ml に溶解して、攪拌装置、アルゴンガス導入管、温度計及び分液漏斗を備えた 500 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコに入れ、この溶液に、ナトリウム 1.40 g (60 mmol、2 当量) を無水エタノール 70 ml に溶解して調製したナトリウムエチラート溶液を室温で加えた。この混合物を室温で約 16 時間攪拌した。約 1 ~ 2 時間後には沈殿の形成が始まった。反応を完結するため、半固体の沈殿を 40 で 4 時間攪拌した [t l c (S i O ₂) : R f = 約 0.4 ; 痕跡程度の中間体 ; トルエン]。次いで、この混合物を 25 に冷却し、エタノール 10 ml 中の酢酸 4.2 g (70 mmol) の溶液を滴下し、更に約 1 時間かけてエタノール 40 ml 及び水 42 ml の混液を滴下した。次いで、この混合物を氷浴で +5 に冷やしてから濾過し、濾取した物質を、0 に冷やしたエタノール / 水 (9 : 1) 混液 50 ml 及び室温の水 50 ml ずつ 3 回、計 150 ml で洗い、室温で高真空下に 16 時間乾燥した。かくして、粗 8 - アポ - カロテン酸エチルエステル 12.50 g を、m.p. 136 ~ 137 の赤れんが色の粉末として得た。HPLC による含量: 99.1% (すべて E)。更に精製するため、上記の生成物 12.40 g をアセトン 100 ml に懸濁し、攪拌しながら、この懸濁液を還流した。4 分の 1 時間還流した後、生成物は完全な溶液にならなかった。この還流している懸濁液に、攪拌しながら約 1 分間に、還流冷却器を経て水 5 ml を滴下した。この混合物を徐々に 0 に冷やして濾過し、冷アセトン / 水 (9 : 1) 混液 20 ml ずつ 2 回、計 40 ml 及び -20 に冷やした水 25 ml ずつ 2 回、計 50 ml で洗浄した。恒量になるまで 45 で水流ポンプの減圧下、そして室温で高真空 (0.05 mmHg) 下に乾燥した後、8 - アポ - カロテン酸エチルエステル 11.00 g (収率 80%) を、m.p. 139 の光沢がある深紅色結晶として得た。HPLC による含量: 99.6%; UV (3% クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 473 nm (log ϵ = 4.98; $E_{1cm}^{1\%}$ = 2065), 447 nm (log ϵ = 5.06; $E_{1cm}^{1\%}$ = 2481), 262 nm (log ϵ = 4.25; $E_{1cm}^{1\%}$ = 385)。

【0138】

実施例 29:

8 - アポ - カロテン酸エチルエステル (12 - アポ - カロテナルジメチルアセタール及び 1,1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1,3 - ブタジエンから 12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - カロテン酸メチルエステルを経由する工程による)

tert - ブチルメチルエーテル 60 ml に溶解した 12 - アポ - カロテナルジメチルアセタール (m.p. 78 ~ 79 ; HPLC : 96.5%) 6.20 g (15 mmol) 及び 1,1 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1,3 - ブタジエン (GC による含量: 95%) 3.04 g (22.5 mmol) の溶液に、磁気攪拌装置を備えた 100 ml 容の丸底フラスコ中、-25 でアルゴンガスを通気しながら、三フッ化ホウ素エーテラート 80 mg (約 6 滴、約 0.6 mmol、4 mol %) を加えた。触媒を添加することによって、溶液の色は濃青色に変化した。この溶液を約 1 時間攪拌した [t l c (S i O ₂) : R f = 約 0.2 (トルエン)]。加水分解のために、酢酸 / 水 (9 : 1) 混液 15 ml を -25 で加え、この混合物を 0 まで昇温させ、室温で約 30 分間攪拌した。実施例 21 の方法と同様に後処理を行い、粗 12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - カロテン酸メチルエステル 10.0 g を、エタノールを含む粘性の赤色油状物質として得た。この油状物質を、攪拌装置、温度計及びアルゴンガス導入管を備えた 350 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中、エタノール 130 ml に溶解した。ナトリウム 700 mg (30 mmol) を無水エタノール 35 ml に溶解して調製したナトリウムエチラートを加えた後、混合物を室温で約 16 時間、そして 50 で 1.5 時間攪拌した。実施例 28 の方法と同様に後処理を行い、

10

20

30

40

50

8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル 6.1 g (86%) を、m.p. 140 として HPLC による含量 97.5% を有する赤紫色粉末として得た。実施例 28 の方法と同様に、アセトン/水混液から再結晶を行い、8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル 5.81 g (収率 83%) を、m.p. 141 ; HPLC による含量 98.3% を有する金属光沢のある紫色結晶として得た。

【0139】

実施例 30 :

8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル (12 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール及び 2 - (1 - メチル - エチリデン) - [1, 3] ジオキソランから 12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸 2 - ヒドロキシエチルエステルを經由する工程による) 10

酢酸エチル 160 ml に溶解した 12 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール (HPLC による含量 : 96.8%) 16.4 g (40 mmol) 及び 2 - (1 - メチル - エチリデン) - [1, 3] ジオキソラン (GC による含量 : 100%) 7.57 g (60 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、350 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコに入れ、この溶液に、-25 で三フッ化ホウ素エーテラート 210 mg (4 mol%) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、酢酸/水 (9:1) 混液 40 ml を加え、冷却浴を取り除き、混合物を約 17 で、更に 40 分間攪拌した [t l c (SiO₂): R f = 約 0.35; n - ヘキサン/酢酸エチル (1:1)]。後処理には、反応混合物を酢酸エチル 500 ml 中に注加し、水 400 ml ずつ 2 回、計 800 ml、飽和重炭酸ナトリウム溶液 300 ml で 1 回そして飽和塩化ナトリウム溶液 150 ml で 1 回洗った。次いで、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。油状の残渣に、エタノール 250 ml ずつ 2 回、計 500 ml を加え、その都度、35 で減圧下に濃縮し、粘稠な橙赤色油状物質 (2.4 g) を得た。この油状物質を、攪拌装置を備えた 750 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中でエタノール 350 ml に溶解し、アルゴンガスを通気しながら、この溶液に、ナトリウム 1.84 g (80 mmol) をエタノール 90 ml に溶解することによって調製したナトリウムエチラートで室温で加えた。t l c によって遊離体が検出されなくなるまで、反応混合物を室温で 16 時間、続いて 48 で 6 時間攪拌した。エタノール 15 ml で希釈した酢酸 5.3 g (93 mmol) を、攪拌下に室温で滴下し、次いでエタノール/水 (1:1) 混液 120 ml を滴下した。その後、赤色の結晶性懸濁液を吸引濾過し、0 に冷やしたエタノール/水 (9:1) 混液 60 ml、室温の水 180 ml そして 0 に冷やしたエタノール/水 (9:1) 混液 50 ml で洗浄した。室温で 2.5 mbar の減圧下に 15 時間そして 45 で約 0.16 mbar の高真空下に乾燥した後、8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル 12.6 g (収率 68.5%) を、m.p. 135 の赤れんが色結晶として得た。実施例 28 の方法と同様に、アセトン/水から再結晶を行い、8 - アポ - - カロテン酸エチルエステル 11.5 g (収率 62%) を、m.p. 139.5 として HPLC による含量 99.5% を有する光沢を有する紫色結晶として得た。 20 30

【0140】

実施例 31 :

8 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 40
 磁気攪拌装置、凝縮器及びアルゴンガス導入管を備えた 500 ml 容の丸底フラスコ中で、ナトリウム 950 mg (41 mmol) をメタノール 60 ml に溶解した。この溶液に、メタノール 250 ml と tert - ブチルメチルエーテル 20 ml の混液に溶解した 12 - メトキシ - 11 , 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン酸メチルエステル (LC : 93%) 6.5 g (12.6 mmol) の溶液を室温で加えた。この混合物を 60 で約 16 時間攪拌し、赤色の懸濁液を形成した [t l c (SiO₂): R f = 0.45; トルエン]。この懸濁液を 0 に冷やし、これに酢酸 5 ml を加え、沈殿物を吸引濾過した。濾取した物質を、0 に冷やしたメタノール 30 ml、室温の水 50 ml ずつ 2 回、計 100 ml、そして再度、0 に冷やしたメタノール 30 ml で洗浄し、40 で 1.2 mbar の減圧下に乾燥して、8 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 4.3 g (収率 76%) を、m.p. 145 ~ 146 50

の赤色粉末として得た。HPLCによる含量：99.7%；UV（3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン）：473 nm（log ϵ =4.97； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =2096），448 nm（log ϵ =5.05； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =2515）。

元素分析：計算値：C, 83.36%；H, 9.46%。

実験値：C, 83.08%；H, 9.42%。

【0141】

実施例32：

4-アポ-β-カロテン酸エチルエステル（ノイロスポラキサンチンエチルエステル）アルゴンガス雰囲気下、エタノール80 mlに溶解した8-メトキシ-7,8-ジヒドロ-4-アポ-β-カロテン酸エチルエステル（HPLC：96%）1.16 g（2 mmol）の溶液を、150 ml容の丸底フラスコに入れ、この溶液に、ナトリウム140 mg（6 mmol）をエタノール10 mlに溶解することによって調製したナトリウムエチラート溶液を室温に加え、得られた赤色の懸濁液を40℃で約16時間撹拌した〔t.l.c（SiO₂）：Rf = 約0.4 - 0.5；トルエン〕。次いで、この混合物を室温に冷やし、酢酸1 ml（16 mmol）を加えてから0℃に冷却した。この懸濁液を0℃で2時間撹拌した後、吸引濾過した。濾取した物質を、-20℃に冷やしたエタノール100 ml、室温の水100 ml、そして再度、-20℃に冷やしたエタノール100 mlで洗浄した。水流ポンプでの減圧下に室温で恒量になるまで乾燥し、m.p. 144 ~ 145℃のノイロスポラキサンチンエチルエステル（HPLCによる含量：98.7%）800 mg（収率75%）を得た。UV（n-ヘキサン）：502 nm（log ϵ =5.09； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =2173），471 nm（log ϵ =5.18； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =2857），450 nm（log ϵ =5.06； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =2173），290 nm（log ϵ =4.47； $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ =563）。

元素分析：計算値：C, 84.36%；H, 9.57%。

実験値：C, 84.36%；H, 9.52%。

【0142】

実施例33：

4-アポ-β-カロテン酸エチルエステル（8-アポ-β-カロテナルジメチルアセタール及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエンから8-メトキシ-7,8-ジヒドロ-4-アポ-β-カロテン酸エチルエステルを経由する工程による）磁気撹拌装置を備えた250 ml容の丸底フラスコ中のtert-ブチルメチルエーテル100 mlに、アルゴンガス雰囲気下、8-アポ-β-カロテナルジメチルアセタール（HPLCによる含量：97%）4.80 g（10 mmol）及び1-トリメチルシリルオキシ-1-エトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン（GCによる含量：94%）2.60 g（12 mmol）を懸濁し、この懸濁液に、無水塩化亜鉛70 mg（0.5 mmol、5 mol%）を0℃で加えた。この混合物を室温で3時間撹拌し、深紅色の溶液を生成した〔t.l.c（SiO₂）：Rf = 0.2 - 0.3；トルエン〕。次いで、この溶液を水100 ml中に注加し、tert-ブチルメチルエーテル100 mlずつで2回、計200 mlで抽出した。抽出液を水100 mlで1回そして飽和塩化ナトリウム溶液100 mlで1回洗浄した。有機相を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、粗8-メトキシ-7,8-ジヒドロ-4-アポ-β-カロテン酸エチルエステル7.3 gを粘稠な深紅色油状物質として得た。この残渣を無水エタノール250 mlに溶解し、撹拌装置、温度計及びアルゴンガス導入管を備えた350 ml容の4頸スルホン化用フラスコに入れ、ナトリウム600 mg（26 mmol）を無水エタノール40 mlに溶解することによって調製したナトリウムエチラート溶液を室温で加えた。この混合物を45℃で約16時間撹拌した〔t.l.c（SiO₂）：Rf = 約0.4；トルエン〕。室温に冷却した後、酢酸2.4 g（40 mmol）を加え、混合物を0℃に冷却して吸引濾過した。濾取した物質を、エタノール/水（19：1）混液10 mlずつ2回、計20 ml、水50 mlで1回、そして再度、エタノール/水（19：1）混液10 mlずつ

つ2回、計20mlで洗浄した。45 で水流ポンプの減圧下、次に室温で高真空下に乾燥し、4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル4.2g(収率77%)を、m.p.144 としてHPLCによる含量97.6%を有する赤れんが色結晶として得た。更に精製するため、粗生成物(4.2g)を、アルゴンガス雰囲気下、アセトン120ml中で約10分間還流攪拌しながら温浸した。次いで、水4mlを約5分間に還流冷却管を通して滴下し、この混合液を徐々に0 に冷やして濾過した。濾取した物質を、0 に冷やしたアセトン/水(9:1)混液の約20ml、室温の水50ml、そして再度、0 に冷やしたアセトン/水(9:1)混液の約10mlで洗浄した後、50 で減圧下そして室温で高真空下に乾燥し、ノイロスポラキサチンエチルエステル4.03g(収率75%)を、m.p.146 としてHPLCによる含量99.4%を有する紫色結晶として得た。

10

【0143】

実施例34:

4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル(8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエンから8 - メトキシ-7,8-ジヒドロ-4 - アポ - - カロテン酸メチルエステルを経由する工程による)

tert-ブチルメチルエーテル100ml中の8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール(HPLC:97%)4.80g(10mmol)及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン(GCによる含量:99.5%)1.95g(15mmol)を、アルゴンガスを通気しながら、磁気攪拌装置を備えた200ml容の丸底フラスコに入れ、この懸濁液に、0 で攪拌しながら、三フッ化ホウ素エーテラートの3滴(約35mg、2.5mol%)を加えた。この場合、懸濁液は約30分間で溶解し、深紅色溶液を形成した〔tlc(SiO₂):Rf=約0.1;トルエン〕。加水分解のために、酢酸/水(9:1)混液20mlを0 で加え、反応混合物を室温まで昇温させ、この温度で30分間攪拌した〔tlc(SiO₂):Rf=約0.25;トルエン〕。実施例33の方法と同様に後処理を行い、粗8 - メトキシ-7,8-ジヒドロ-4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル6.6gを、粘稠な深紅色樹脂状物質として得た。この残渣を、攪拌装置、温度計及びアルゴンガス導入管を備えた350ml容の4頸スルホン化用フラスコ中でエタノール200mlと混合し、ナトリウム600mg(26mmol)をエタノール90mlに溶解することによって調製したナトリウムエチラート溶液を室温に加えた。次いで、この混合物を45 で約16時間攪拌し〔tlc(SiO₂):Rf=約0.5;トルエン〕、室温まで冷やした。次いで、酢酸2.4g(40mmol)、続いて水5mlを滴下した。実施例33の方法と同様に濾過と洗浄を行い、4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル4.8g(収率89%)を、m.p.144 の赤紫色粉末として得た;HPLCによる含量98.1%。実施例33の方法に準じて、アセトン/水混液を用いて更に精製を行い、4 - アポ - - カロテン酸エチルエステル4.44g(収率84%)を、m.p.146~147 としてHPLCによる含量99.2%を有する紫色微小結晶として得た。

20

30

【0144】

実施例35:

4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル(ノイロスポラキサチンメチルエステル; 8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエンから8 - メトキシ-7,8-ジヒドロ-4 - アポ - - カロテン酸メチルエステルを経由する工程による)

磁気攪拌装置を備えた300ml容の丸底フラスコ中のtert-ブチルメチルエーテル100mlに、アルゴンガスを通気しながら、8 - アポ - - カロテナルジメチルアセタール(HPLC:97%)4.80g(10mmol)及び1,1-ジメトキシ-2-メチル-1,3-ブタジエン2.20g(17mmol)を懸濁し、この懸濁液に、0 で三フッ化ホウ素エーテラート2滴(約25mg、約2mol%)を加えた。この懸濁液が約20~30分で溶解した後(tlc対照)、酢酸/水(9:1)混液20mlを0 で加え、この混合物を室温で50分攪拌した。実施例33の方法と同様に後処理を行い、粗8 - メトキシ-7

40

50

、8 - ジヒドロ - 4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 7 g を、高度に粘性の赤色油状物質として得た。

【 0 1 4 5 】

攪拌装置を備えた 350 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中のメタノール 250 ml と tert - ブチルメチルエーテル 20 ml に、アルゴンガス雰囲気下、上記の粗生成物を懸濁した。この懸濁液に、ナトリウム 700 mg (30 mmol) をメタノール 50 ml に溶解することによって調製したナトリウムメチラート溶液を加え、この混合物を 50 で約 16 時間攪拌した。次いで、メタノール 15 ml に溶解したナトリウム 360 mg (15 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を約 62 で 4 時間還流した [t l c (S i O₂) : R f = 約 0 . 5 ; トルエン]。この混合物を 0 に冷やし、酢酸 3 . 6 g (60 mmol) を加えて濾過した。濾取した物質を、0 に冷やしたメタノール 30 ml、水 25 ml ずつ 2 回、計 50 ml、そして再び、0 に冷やしたメタノール 40 ml で洗浄した。45 で水流ポンプの減圧下そして室温で高真空下に乾燥した後、4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 4 . 60 g (収率 88 %) を、m.p. 147 ~ 148 そして H P L C による含量 97 . 8 % を有する赤紫色結晶として得た。実施例 33 の方法に準じて、これらの結晶をアセトン / 水混液を用いて更に精製し、4 - アポ - - カロテン酸メチルエステル 4 . 06 g (収率 78 %) を、m.p. 150 ~ 151 そして H P L C による含量 99 . 1 % を有する紫色結晶として得た。UV (3 % クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 509 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =5.07; $E_{1cm}^{1\%}$ =2290), 479 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =5.16; $E_{1cm}^{1\%}$ =2830), 292 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =4.47; $E_{1cm}^{1\%}$ =574)。

10

20

元素分析：計算値：C, 84.32%; H, 9.44%。

実験値：C, 84.07%; H, 9.30%。

【 0 1 4 6 】

実施例 36 :

3 , 4 - ジデヒドロ - , - カロテン酸エチルエステル (トルラロージンエチルエステル)

磁気攪拌装置、凝縮器及びアルゴンガス導入管を備えた 100 ml 容の丸底フラスコ中のエタノール 20 ml に、4 - メトキシ - , - カロテン - 16 - 酸エチルエステル 800 mg (1 . 22 mmol) を加え、この溶液に、ナトリウム 85 mg (3 . 7 mmol) をエタノール 10 ml に溶解することによって調製したナトリウムエチラート溶液を室温で滴下し、この混合物を 50 で 18 時間そして 70 で 30 分間攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約 0 . 35 ; トルエン]。次いで、この反応混合物を 0 に冷やし、酢酸 0 . 5 ml で酸性にして吸引濾過し、濾取した物質を冷水及び冷エタノールで洗浄した。高真空下に 35 で恒量になるまで乾燥して、トルラロージンエチルエステル 640 mg (収率 88 %) を、m.p. 158 ~ 160 そして H P L C による含量 99 . 5 % を有する濃紫色の結晶性粉末として得た。UV (3 % クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 537 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =5 . 12; $E_{1cm}^{1\%}$ =2240), 503 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =5.22; $E_{1cm}^{1\%}$ =2815), 480 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =5 . 11; $E_{1cm}^{1\%}$ =2178), 321 nm (log $E_{1cm}^{1\%}$ =4.58; $E_{1cm}^{1\%}$ =642)。

30

【 0 1 4 7 】

実施例 37 :

3 , 4 - ジデヒドロ - , - カロテン酸メチルエステル (トルラロージンメチルエステル)

磁気攪拌装置を備えた 50 ml 容の丸底フラスコ中のメタノール 20 ml に、アルゴンガスを通気しながら、4 - メトキシ - , - カロテン - 16 - 酸メチルエステル (H P L C による含量 : 91 . 3 %) 530 mg (0 . 79 mmol) を加え、この溶液に、ナトリウム 150 mg (6 . 5 mmol) をメタノール 15 ml に溶解することによって調製したナトリウムメチラート溶液を室温で滴下し、この混合物を 60 で 24 時間攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約 0 . 4 ; トルエン]。次いで、この混合物を酢酸 5 ml で酸性にし、0 に冷やして、濾取した物質を、水 20 ml ずつ 2 回、計 40 ml 及び氷冷したメタノール 10 ml

40

50

ずつ2回、計20 mlで洗浄し、室温で高真空下に乾燥して、トルラロージン435 mg (収率91%)を、m.p. 174 ~ 177 °C としてHPLCによる含量95.3%を有する濃紫色の結晶性粉末として得た。UV (3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 537 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =5.11; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =2232), 504 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =5.21; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =2824), 480 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =5.10; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =2200), 321 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =4.57; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =642)。

【0148】

実施例38:

8 - アポ - - カロテン酸

12 - メトキシ - 11, 12 - ジヒドロ - 8 - アポ - - カロテン - 8 - 酸 (HPLC : 88.6%) 1.90 g (3.6 mmol) を、アルゴンガスを通気しながら、磁気攪拌装置を備えた150 ml容の丸底フラスコ中のテトラヒドロフラン80 mlに溶解した。この溶液に、カリウムtert - ブチラート1.83 g (16 mmol、4.5当量) を0 °C で加え、この混合物を同温度で4時間攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約0.3 ~ 0.4 ; トルエン/酢酸エチル (4 : 1)]。次いで、反応混合物を水中に注加し、酢酸エチル50 mlで抽出した。抽出液を、水50 ml及び飽和塩化ナトリウム溶液50 mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。減圧下に濃縮して残渣1.8 gを得、温トルエン25 mlで温浸した。18時間0 °C に冷却した後、混合物を濾過し、濾取した物質を少量のトルエンで洗い乾燥し、8 - アポ - - カロテン酸570 mg (収率36%) を、m.p. 193 ~ 194 °C の暗赤色粉末として得、そしてジアゾメタンによるメチル化後の純度は、HPLCにより97.2%であった。UV (3%クロロホルムを加えたシクロヘキサン) : 450 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =4.96; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =2100), 263 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =4.18; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =350)。

【0149】

実施例39:

8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸エチルエステル (クロセチンジエチルエステル)

攪拌装置、温度計及びアルゴンガス導入管を備えた350 ml容の4頸スルホン化用フラスコ中のエタノール150 mlに、11, 12, 11, 12 - テトラヒドロ - 12, 12 - ジメトキシ - 8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸エチルエステル (HPLCによる含量 : 96.1%) 5.91 g (12.7 mmol) を加え、この溶液に、ナトリウム920 mg (40 mmol、3.5当量) をエタノール50 mlに溶解することによって調製したナトリウムエチラート溶液を室温で滴下した。この混合物を室温で20時間そして50 °C で2.5時間攪拌した [t l c (S i O₂) : R f = 約0.35 ; n - ヘキサン/酢酸エチル (4 : 1)]。次いで、反応混合物を室温に冷やした後、酢酸60 mlを加えた。この混合物を0 °C に冷却し、沈殿物を濾取して、水100 mlずつ3回、計300 ml及び0 °C に冷やしたエタノール50 mlずつ2回、計100 mlで洗浄した。乾燥 (50 °C で12 mbarの減圧下そして室温で高真空下に1時間) し、クロセチンジエチルエステル4.02 g (収率80%) を、m.p. 204 ~ 210 °C の橙色粉末として得た ; HPLCによる含量96.7%。分析用には、サンプルを温トルエンから再結晶した。このサンプルは以下のデータを示した : 208 ~ 211 °C の融点 ; HPLCによる含量 : 97.8% ; UV (クロロホルム) : 461 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =5.04; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =2877), 433 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =5.07; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =3037), 411 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ =4.87; $E_{1\text{cm}^1\%}$ =1970)。

元素分析 : 計算値 : C, 74.97% ; H, 8.39%。

実験値 : C, 74.72% ; H, 8.45%。

【0150】

実施例40:

8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸エチルエステル (クロセチンジエチルエステル)

攪拌装置、凝縮器及びアルゴンガス導入管を備えた200 ml容の4頸スルホン化用フラスコ中のエタノール100 mlに、11, 12, 11, 12 - テトラヒドロ - 12, 12

- ジメトキシ - 8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸メチルエステル (HPLC による含量: 99.7%) 2.18 g (5.2 mmol) を加え、この溶液に、ナトリウム 410 mg (17.8 mmol、3.5 当量) をエタノール 65 ml に溶解することによって調製したナトリウムエチレート溶液を室温で滴下した。この混合物を室温で 16 時間そして 45 - 55 で 5 時間攪拌した [t l c (S i O₂): R f = 約 0.4; n - ヘキサン / 酢酸エチル (4:1)]。次いで、反応混合物を 0 に冷やし、酢酸 / 水 (1:9) 混液 25 ml を加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾取して、水 50 ml ずつ 2 回、計 100 ml 及び 0 に冷やしたエタノール 25 ml ずつ 2 回、計 50 ml で洗浄した。12 mbar / 40 で乾燥し、クロセチンジエチルエステル 1.55 g (収率 76%) を、m.p. 206 ~ 210 の橙赤色結晶として得た; HPLC による含量 97.6%。

10

【0151】

実施例 41:

8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸メチルエステル (クロセチンジメチルエステル)

攪拌装置、滴下漏斗、温度計及びアルゴンガス導入管を備えた 200 ml 容の 4 頸スルホン化用フラスコ中のメタノール 50 ml に、11, 12, 11, 12 - テトラヒドロ - 12, 12 - ジメトキシ - 8, 8 - ジアポカロテン - 8, 8 - 二酸メチルエステル (HPLC による含量: 99.7%) 2.58 g (6.12 mmol) を加え、この溶液に、ナトリウム 410 mg (18 mmol) をメタノール 45 ml に溶解することによって調製したナトリウムメチレート溶液を滴下した。この混合物を 50 で約 16 時間攪拌した [t l c (S i O₂): R f = 約 0.2; n - ヘキサン / 酢酸エチル (4:1)]。次いで、反応混合物を 0 に冷やし、酢酸 / 水 (1:9) 混液 25 ml を滴下した。この混合物を 1.5 時間攪拌して濾過した。濾取した固形物を、水 50 ml ずつ 2 回、計 100 ml 及び -10 に冷やしたメタノール 50 ml ずつ 2 回、計 100 ml で洗浄した。12 mbar / 40 及び室温で高真空下に乾燥した後、クロセチンジメチルエステル 1.95 g (収率 88%) を、m.p. 212 ~ 219 の橙色粉末として得た; HPLC による含量 97.9%。分析データのためには、サンプルを温トルエンから再結晶した。このサンプルは、219 ~ 222 の融点; HPLC による含量: 98.7% を有していた。UV (クロロホルム): 461 nm (log = 4.98; E_{1cm}^{1%} = 2654), 434 nm (log = 5.00), 410 nm (log = 4.82; E_{1cm}^{1%} = 1851)。

20

30

元素分析: 計算値: C, 74.13%; H, 7.92%。

実験値: C, 73.93%; H, 8.02%。

【0152】

実施例 42:

4, 4 - ジアポカロテン - 4, 4 - 二酸エチルエステル

磁気攪拌装置を備えた 100 ml 容の丸底フラスコ中でアルゴンガスを通気しながら、ナトリウム 240 mg (10.4 mmol) をエタノール 70 ml に溶解し、この溶液に、7, 8, 7, 8 - テトラヒドロ - 8, 8 - ジメトキシ - 4, 4 - ジアポカロテン - 4, 4 - 二酸エチルエステル (HPLC による含量: 97.8%) 1.00 g (1.68 mmol) を室温に加えた。この混合物を約 18 時間還流した [t l c (S i O₂): R f = 約 0.6; トルエン / 酢酸エチル (9:1)]。次いで、反応溶液を室温に冷やし、エタノール / 酢酸 (9:1) 混液 20 ml を加えた。分離した生成物を吸引して濾取し、水 20 ml ずつ 3 回、計 60 ml 及び氷冷したエタノール 20 ml ずつ 3 回、計 60 ml で洗浄し、室温で高真空下に乾燥して、4, 4 - ジアポカロテン - 4, 4 - 二酸エチルエステル 560 mg (収率 61%) を、m.p. 188 ~ 189 そして HPLC による含量 94.4% を有する濃紫色の粉末として得た。UV (3% クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 525 nm (log = 5.12; E_{1cm}^{1%} = 2524), 490 nm (log = 5.21; E_{1cm}^{1%} = 3154), 461 nm (log = 5.07; E_{1cm}^{1%} = 2287), 313 nm (log = 4.56; E_{1cm}^{1%} = 690)。

40

【0153】

50

実施例 43 :

4,4 - ジアポカロテン - 4,4 - 二酸メチルエステル

磁気攪拌装置を備えた 250 ml 容の丸底フラスコ中で、アルゴンガスを通気しながら、ナトリウム 1.00 g (43 mmol) をメタノール 120 ml に溶解し、この溶液に、7,8,7,8 - テトラヒドロ - 8,8 - ジメトキシ - 4,4 - ジアポカロテン - 4,4 - 二酸メチルエステル (HPLC による含量: 98.7%) 1.20 g (2.17 mmol) を室温で加えた。この混合物を約 16 時間還流した [tlc (SiO₂): Rf = 約 0.6; トルエン/酢酸エチル (9:1)]。次いで、この懸濁液を室温に冷やし、メタノール/氷酢酸 (9:1) 混液 20 ml を加え、0℃ に冷却してから濾過した。濾取した物質を、水 20 ml ずつ 3 回、計 60 ml 及び氷冷したメタノール 20 ml ずつ 3 回、計 60 ml で洗淨し、室温で高真空下に乾燥して、4,4 - ジアポカロテン - 4,4 - 二酸メチルエステル 0.60 g (収率 55%) を、m.p. 201℃ として HPLC による含量 97.9% を有する赤色粉末として得た。UV (3% クロロホルムを加えたシクロヘキサン): 525 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ = 5.18; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 3089), 491 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ = 5.24; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 3547), 462 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ = 5.08; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 2440), 313 nm (log $\epsilon_{1\text{cm}^1\%}$ = 4.61; $E_{1\text{cm}^1\%}$ = 834)。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 C 69/52 (2006.01) C 0 7 C 69/52
C 0 7 C 69/587 (2006.01) C 0 7 C 69/587
C 0 7 C 403/20 (2006.01) C 0 7 C 403/20

(72)発明者 アウグスト・リュッティマン
スイス国、ツェーハー - 4 1 4 4 アルレスハイム、ゲネラル・グイサン - シュトラーセ 4 1

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭60-006679(JP,A)
西独国特許出願公告第01157218(DE,B)
特開昭48-085559(JP,A)
特開平01-029353(JP,A)
特開平07-053508(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 57/00
C07C 51/00
C07C 59/00
C07C 67/00
C07C 69/00
C07C 403/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)