



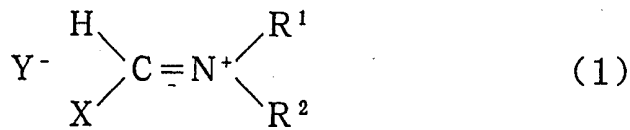
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07B 39/00 // C07C 17/16, 211/62, C07D 213/63, 205/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/41214</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05579</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月10日(10.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/52734 1998年2月17日(17.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚化学株式会社 (OTSUKA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 鈴木大助(SUZUKI, Daisuke)[JP/JP] 菊池 亮(KIKUCHI, Ryo)[JP/JP] 安井 勝(YASUI, Masaru)[JP/JP] 〒771-0193 徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社 徳島研究所内 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 田村 巖(TAMURA, Iwao) 〒560-0872 大阪府豊中市寺内1丁目4番5-103号 田村特許事務所 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: HALOGENATING AGENT AND PROCESS FOR HALOGENATING HYDROXYL GROUP</p> <p>(54)発明の名称 ハロゲン化剤及び水酸基のハロゲン化方法</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  \text{H} \\  \diagdown \\  \text{Y}^- \quad \text{C} = \text{N}^+ \\  \diagup \\  \text{X}  \end{array}  \begin{array}{c}  \text{R}^1 \\  \diagdown \\  \text{N}^+ \\  \diagup \\  \text{R}^2  \end{array}  \quad (1)  </math> </div> <p>(57) Abstract A halogenating agent represented by general formula (1) and a process for halogenating a hydroxyl group therewith. In said formula R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or allyl; X represents chloro or bromo; and Y represents chloride, bromide, dichlorophosphate, dibromophosphate, chlorosulfonate, bromosulfonate, chlorooxalate or bromooxalate ion.</p>		

(57)要約

式(1)で表されるハロゲン化剤及び水酸基のハロゲン化方法。



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はアリルを示す。Xは塩素原子又は臭素原子を示す。Yは塩素イオン、臭素イオン、ジクロロホスフェートイオン、ジブromoホスフェートイオン、クロロスルホネートイオン、ブromosルホネートイオン、クロロオキサレートイオン又はブromoオキサレートイオンを示す。]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

## 明 細 書

## ハロゲン化剤及び水酸基のハロゲン化方法

## 5 技術分野

本発明は、新規ハロゲン化剤及び水酸基のハロゲン化方法に関する。

## 背景技術

10 本発明の新規ハロゲン化剤及びハロゲン化方法によれば、例えば、医薬・農業  
中間体として有用なハロゲン化芳香族化合物、ハロゲン化複素環化合物、ハロゲ  
ン化コレステロール誘導体等や、汎用経口型セフェム系抗生物質として有用な7  
-アシルアミド-3-ハロセフェム誘導体等を、高純度且つ高収率で製造するこ  
とができる。

15 従来、水酸基のハロゲン化法としては、例えば、ジメチルハロイミニウム化合  
物、ジフェニルハロイミニウム化合物等を、ハロゲン化剤として用いることが提  
案されている。

20 より具体的には、例えば、Journal of Synthetic Organic Chemistry, 1  
980, 746はジメチルホルムアミドに二塩化オキサリルを作用させてジメチ  
ルクロイミニウム化合物を合成し、該化合物を用いて直鎖のアルキル基に置換  
した水酸基をクロル化する方法が開示する。この方法によれば、90%の収率が  
達成されているが、常にこのような高収率が得られるわけではなく、しかも得ら  
れるハロゲン化物の純度は最高でも80%程度であり、更に反応時間が24時間  
と非常に長い。

25 Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 85(6), 54  
4~546(1965)には、ジメチルホルムアミドにチオニルクロライドを作

用させてジメチルクロロイミニウム化合物を生成させ、これを用いてフェノール性水酸基をクロル化する方法が記載されている。しかしながら、この方法は、ベンゼン環上に水酸基以外にクロル化されやすい置換基を有する化合物には適用できないという欠点、反応系が強酸性になるため、反応終了後直ちに結晶として系外へ分離できるものにしか適用できず、実用的ではないという欠点等を有している。

アルカロイド中間体であるN-アシル-4-クロロ-1,2-ジヒドロピリジンの合成にも、ジメチルハロイミニウム化合物が使用されている [J. Org. Chem. (1993) 58, 7732~7739]。しかしながら、この方法においても、反応時間が3日間と著しく長いため、実用的ではない。

更に、経口セファロスポリン抗生物質中間体である3-ハロゲン化セフェム誘導体の製造にも、ジメチルハロイミニウム化合物の使用が提案されている（特開昭49-116095号公報）。しかしながら、この方法では、目的の3位水酸基以外に7位アシル基までクロル化されるため、収率が60%程度と低い。

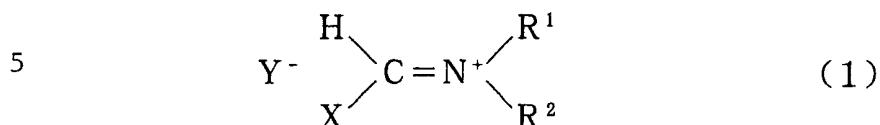
また、ジフェニルクロロイミニウムクロライドを用いて、直鎖のアルキル基に置換した水酸基、直鎖のアルケニル基に置換した水酸基及びコレステロールの水酸基をクロル化する方法が知られている [Chemistry Letters, pp 1173-1174 (1984)]。しかしながら、この方法においても、反応時間が長いとか得られるハロゲン化物の純度が低いとか収率が高水準で安定しないという欠点は解消されていない。更に、直鎖の分子内に二重結合やエーテル結合を含む化合物やコレステロールのクロル化では、収率が90%を越えることはなく、工業的に満足できる方法ではない。

本発明の課題は現在、ジメチルハロイミニウム化合物やジフェニルハロイミニウム化合物による水酸基のハロゲン化方法が共通して持つ欠点、即ち反応時間の長さ、収率の不安定性、純度の低さ、目的の水酸基以外の部分がハロゲン化され

た副生成物の生成等を解消することにある。

#### 発明の開示

本発明は式(1)で表されるハロゲン化剤及び水酸基のハロゲン化方法に係る。



10 [式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はアリルを示す。Xは塩素原子又は臭素原子を示す。Yは塩素イオン、臭素イオン、ジクロロホスフェートイオン、ジブromoホスフェートイオン、クロロスルホネートイオン、ブromosルホネートイオン、クロロオキサレートイオン又はブromooキサレートイオンを示す。]

本発明によれば、水酸基部分がハロゲン化された化合物を、高収率且つ高純度で、短時間のうちに製造することができる。

15 本発明者は、従来技術の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特定のジアルキルハロイミニウム化合物、即ちアルキル部分の炭素数が2～4である化合物を用いて水酸基のハロゲン化を行うと、ジメチルハロイミニウム化合物を用いた場合に認められた種々の欠点が解消され、目的とするハロゲン化物を短時間のうちに高収率及び高純度で製造できることを見出した。

20 より具体的には、本発明のハロゲン化剤を用いれば、水酸基含有化合物の構造や水酸基以外の置換基の種類等に関係なく、水酸基のみが選択的にハロゲン化される。例えば特開昭49-116095号公報に記載の3-ヒドロキシセフェム化合物との反応においても、7位のアシル基やラクタム部分がハロゲン化されることがなく、3位の水酸基だけが選択的にハロゲン化される。このため、目的とするハロゲン化物を高収率及び高純度で製造でき、しかも反応時間も短い。

更に本発明者は、ジメチルハロイミニウム化合物と特定の有機硫黄化合物とを併用する場合においても、ジメチルハロイミニウム化合物の欠点が解消され、水酸基のみを選択的にハロゲン化することができ、目的とするハロゲン化物を短時間のうちに高収率及び高純度で製造できることを見出した。

- 5 本明細書において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。  
ハロゲン原子とは、例えば、塩素原子、臭素原子等を例示できる。

$C_1 \sim C_4$ のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を例示できる。

- 10  $C_2 \sim C_8$ のアルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、イソプロペニル、イソブテニル、イソペンテニル、オクテニル、イソプレニルなどの直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を例示できる。

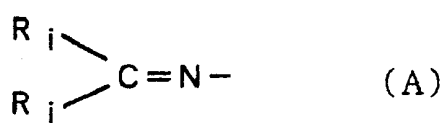
単環性または多環性の芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフタレン基、アントラセン基などが例示でき、単環性または多環性の複素環式炭化水素基としては、フリル基、ピロリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジリル基、ピリダジリル基、モルホルリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドール基、インドリジル基、ペニシリン残基、セファロスポリン残基などが例示できる。ステロイド残基としてはアンドロステロン残基、テストステロン残基、コレステロール残基などが例示できる。

- 20  $C_1 \sim C_{15}$ のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ペンタデカニルなどの直鎖、分岐状または環状のアルキル基を例示できる。

- 25 置換オキシカルボニル基としては、ブロモブトキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなどを例示できる。

アシル基としてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどを例示できる。

保護されたアミノ基とは、プロテクティブグループインオーガニックシンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene 著、1981年、以下単に「文献」という) の第7章 (第218~287頁) に記載されている各種の基の他、フェノキシアセトアミド、p-メチルフェノキシアセトアミド、p-メトキシフェノキシアセトアミド、p-クロロフェノキシアセトアミド、p-ブロモフェノキシアセトアミド、フェニルアセトアミド、p-メチルフェニルアセトアミド、p-メトキシフェニルアセトアミド、p-クロロフェニルアセトアミド、p-ブロモフェニルアセトアミド、フェニルモノクロロアセトアミド、フェニルジクロロアセトアミド、フェニルヒドロキシアセトアミド、チエニルアセトアミド、フェニルアセトキシアセトアミド、 $\alpha$ -オキソフェニルアセトアミド、ベンズアミド、p-メチルベンズアミド、p-メトキシベンズアミド、p-クロロベンズアミド、p-ブロモベンズアミド、フェニルグリシルアミドやアミノ基の保護されたフェニルグリシルアミド、p-ヒドロキシフェニルグリシルアミドやアミノ基及び水酸基の一方又は両方が保護されたp-ヒドロキシフェニルグリシルアミド等のアミド類、フタルイミド、ニトロフタルイミド等のイミド類を意味する。フェニルグリシルアミド及びp-ヒドロキシフェニルグリシルアミドのアミノ基の保護基とは、上記文献の第7章 (第218~287頁) に記載されている各種基を意味する。また、p-ヒドロキシフェニルグリシルアミドの水酸基の保護基としては、上記文献の第2章 (第10~72頁) に記載されている各種基を意味する。更に式 (A) で表される基でもよい。



[式中R<sub>i</sub>及びR<sub>j</sub>は、同一又は異なって、水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>のアルキル基、芳香族炭化水素基又は複素環式炭化水素基を示す。或いはR<sub>i</sub>とR<sub>j</sub>は互いに結合して環状基となってもよい。]

C<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>のアルキル基、芳香族炭化水素基、複素環式炭化水素基としては上記と同じものを挙げるができる。上記環状基としてはNに結合する炭素を含んでC<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>のシクロアルキル基（シクロブチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等）、芳香族基（フェニル、トリル、ナフチル等）を例示できる。

低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の直鎖又は分岐鎖状のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基を例示できる。環状のアミノ保護基としてはフタロイル基、ニトロフタロイル基などを例示できる。カルボン酸の保護基とは、上記文献の第5章（第152~192頁）に示されている各種基の他、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリクロロメチル基、トリクロロエチル基、tert-ブチル基等を例示できる。

本発明においては、水酸基のハロゲン化剤として、上記式（1）のジアルキルハロイミニウム化合物を用いる。該ジアルキルハロイミニウム化合物の具体例としては、例えば、ジエチルハロイミニウム化合物、ジイソプロピルハロイミニウム化合物、ジブチルハロイミニウム化合物、ジアリルハロイミニウム化合物、メチルエチルハロイミニウム化合物、エチルプロピルハロイミニウム化合物、エチルブチルハロイミニウム化合物、エチルペンチルハロイミニウム化合物等を挙げることができる。これらの中でも、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同じ基であるジアルキルハロイミニウム化合物が好ましく、ジエチルハロイミニウム化合物が特に好ましい。ジアルキルハロイミニウム化合物は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。

式（1）で表されるジアルキルハロイミニウム化合物もしくはジアリルハロイミニウム化合物（以下、両者を合わせて単にジアルキルハロイミニウム化合物と



いう)は、例えば、有機溶媒中にて、下記式で表されるジアルキルホルムアミドもしくはジアリルホルムアミドとハロゲン化剤とを反応させることにより製造できる。



[式中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって上記に同じ。]

ここで使用する有機溶媒としては、ジアルキルホルムアミドもしくはジアリルホルムアミドとハロゲン化剤との反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限  
 10 されないが、例えば蟻酸メチル、蟻酸エチル、蟻酸プロピル、蟻酸ブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等の低級カルボン酸の低級アルキルエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルセロソルブ、ジメトキシエタン等のエーテル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソラン等の環状エーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、アニソール  
 15 等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモエタン、プロピレンジクロライド、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン類等を挙げることができる。これらは1種単独で使用でき又は2  
 20 種以上を併用できる。これらの有機溶媒は、必要に応じてモレキュラーシーブス

等で予め脱水して用いるのが好ましい。有機溶媒の使用量は特に制限されないが、通常ジアルキルホルムアミドもしくはジアリルホルムアミド1kg当たり1～100リットル程度、好ましくは5～50リットル程度とすればよい。

5 ハロゲン化剤としては公知のものを使用でき、例えば、ホスゲン、二塩化オキサリル、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、カルボニルジブロマイド、オキサリルブロマイド、チオニルブロマイド、ホスホラス  
10 ブロマイド、ホスホラスオキシブロマイド等を挙げることができる。ハロゲン化剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。ハロゲン化剤の使用量は特に制限はないが、通常ジアルキルホルムアミドもしくはジアリルホルムアミド  
15 に対して0.5～10当量とすればよい。必要ならば更にジアルキルホルムアミドもしくはジアリルホルムアミドがなくなるまでハロゲン化剤を追加してもよい。

上記反応は、通常-78～60℃程度、好ましくは0～30℃程度の温度下に行われ、通常0.5～20時間程度、好ましくは0.5～8時間程度で終了する。反応終了後、反応混合物を濃縮等の通常の手段に従って精製することにより、本  
15 発明のハロゲン化剤（ジアルキルハロイミニウム化合物）を単離できる。或いは、本発明のハロゲン化剤を含む反応混合物を、精製することなく、そのまま水酸基のハロゲン化反応に供することもできる。

次いで、本発明の水酸基のハロゲン化法について説明する。即ち本発明によれば、式（2）で表される水酸基含有化合物（以下「水酸基含有化合物（2）」と  
20 いう）に、有機溶媒中、上記式（1）の本発明ハロゲン化剤（以下「ハロゲン化剤（1）」という）の少なくとも1種を作用させることにより、式（3）で表されるハロゲン化物（以下「ハロゲン化物（3）」という）を製造することができる。



25 [式中Aは置換されていても良い直鎖若しくは分枝鎖状アルキル基、置換されて

いても良い直鎖若しくは分岐鎖状アルケニル基、置換されていても良い単環性若しくは多環性の芳香族残基、ステロイド残基又は置換されていても良い単環性若しくは多環性の複素環残基を示す。]



5 [式中A及びXは上記に同じ。]

ここで、水酸基含有化合物としては特に制限されず、その分子内に水酸基を有する有機化合物をいずれも使用できるが、その具体例としては、例えば、下記化合物(5)ないし化合物(11)を挙げることができる。尚、置換基としてはアリール基、低級アルコキシカルボニル基等を例示できる。低級アルコキシカルボ

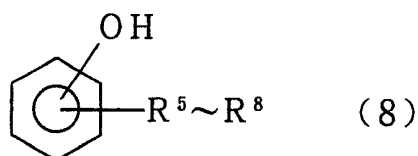
10 ニル基の低級アルコキシ基としては炭素数1~4のアルコキシ基を例示できる。

化合物(5)：アルキル部分が炭素数1~15であり且つ置換されていても良い直鎖又は分岐鎖状であるアルキルアルコール

化合物(6)：アルケニル部分が炭素数2~8であり且つ置換されていても良い直鎖又は分岐鎖状であるアルケニルアルコール

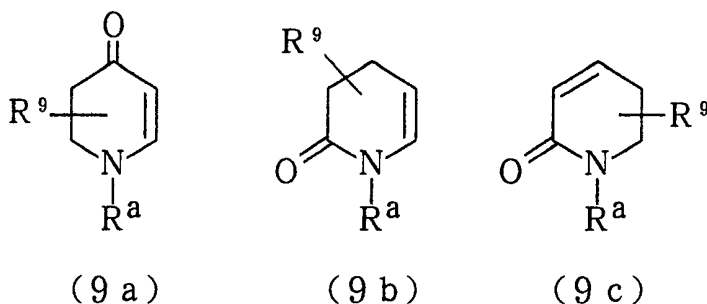
15 化合物(7)：3- $\beta$ -コレステロール

化合物(8)：式(8)で表される化合物



20 [式中、 $R^5 \sim R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基、ニトロ基、水酸基、カルボキシル基又は置換オキシカルボニル基を示す。]

化合物(9)：式(9a)~(9c)で表される化合物

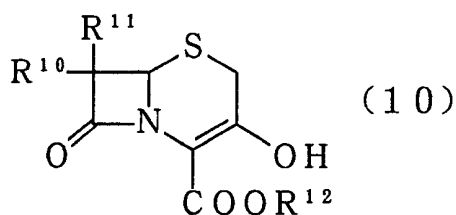


5

[式中、R<sup>9</sup>は直鎖若しくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>のアルキル基、直鎖若しくは分枝のC<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニル基、シクロヘキシル基又はフェニル基を示す。R<sup>a</sup>は水素原子又は置換オキシカルボニル基を示す。]

化合物(10) : 式(10)で表される化合物

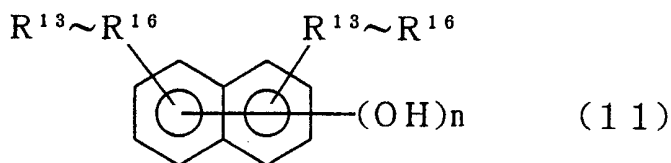
10



15

[式中R<sup>10</sup>は水素原子、アミノ基又は保護されたアミノ基を示す。R<sup>11</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。或いはR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>とが互いに結合して環状のアミノ保護基となっても良い。R<sup>12</sup>は水素原子又はカルボン酸保護基を示す。]

化合物(11) : 式(11)で表される化合物



20

[式中、R<sup>13</sup>～R<sup>16</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の低級アルキル基、ニトロ基、水酸基、カルボキシ基又は置換オキシカルボニル基を示す。nは1又は2を示す。]

25

これらの中でも、化合物(5)ないし化合物(10)が好ましく、化合物(7)ないし化合物(10)がより好ましく、化合物(9)及び化合物(10)が更に

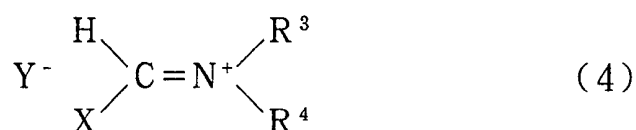
好ましく、化合物（10）が特に好ましい。

有機溶媒としては、本発明のハロゲン化剤（1）を製造する際に用いるものと  
同様のもの（上記に例示のもの）が使用でき、その他にジメチルアセトアミド、  
ジメチルイミダゾリジノン及びN-メチル-2-ピロリドン等の環状アミドを含  
5 むアミド類等も使用することができる。これらは1種を単独で使用でき又は2種  
以上を併用できる。有機溶媒の使用量は特に制限されず、広い範囲から適宜選択  
できるが、通常水酸基含有化合物（2）1kg当たり1～200リットル程度、好  
ましくは5～20リットル程度とすればよい。

10 ハロゲン化剤（1）の使用量は特に制限されず、広い範囲から適宜選択できる  
が、通常水酸基含有化合物（2）に対し0.1～10当量程度、好ましくは0.5  
～2.0当量程度とすればよい。必要に応じて、反応系内の水酸基含有化合物（2  
）がなくなるまで追加してもよい。

本反応は、攪拌下又は無攪拌下、通常-78～60℃程度、好ましくは0～3  
0℃程度の温度下に行われ、通常0.5～20時間程度、好ましくは0.5～8時  
15 間程度で終了する。また本反応は、必要に応じて密封容器中又は窒素ガス等の不  
活性ガス中で行なうこともできる。得られるハロゲン化物（3）は濃縮、蒸留、  
クロマトグラフィー、結晶化等の通常の精製操作により容易に単離することが  
できる。

20 更に本発明によれば、水酸基含有化合物（2）に、有機溶媒中、ハロゲン化剤  
（1）及び式（4）で表されるハロゲン化剤（以下「ハロゲン化剤（4）」とい  
う）よりなる群から選ばれる少なくとも1種と、低級アルキルスルホン、低級ア  
ルケニルスルホン、アリールスルホン及び複素環スルホンから選ばれる少なくと  
も1種とを同時に作用させることにより、ハロゲン化物（3）を製造することが  
できる。



〔式中、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>はメチル又はフェニルを示す。X及びYは前記に同じ。〕

本反応は、化合物(10)のハロゲン化に特に有効である。

ここで使用する有機溶媒の種類及び使用量、ハロゲン化剤の使用量、反応温度  
 5 や時間等の反応条件は、上記のハロゲン化剤(1)のみを用いてハロゲン化物(3)  
 )を製造する場合と同様でよい。

本反応に添加される低級アルキルスルホン、低級アルケニルスルホン、アリー  
 ルスルホン及び複素環スルホン(以下特記しない限り「スルホン類」と総称する)  
 の具体例としては、例えば、ジメチルスルホン、ジエチルスルホン、ジプロピル  
 10 スルホン、ジイソプロピルスルホン、ジブチルスルホン、ジイソブチルスルホン、  
 メチルエチルスルホン、メチルプロピルスルホン、メチルブチルスルホン、エチ  
 ルプロピルスルホン、エチルブチルスルホン、ジビニルスルホン、ジプロペニル  
 スルホン、ビニルプロペニルスルホン、ジフェニルスルホン、ジトルイルスルホ  
 ン、ジピリジルスルホン等を挙げることができる。スルホン類は1種を単独で使  
 15 用でき又は2種以上を併用できる。スルホン類の使用量は特に制限されず、広い  
 範囲から適宜選択できるが、通常水酸基含有化合物(2)に対して0.1~20  
 モル%程度、好ましくは3~10モル%程度とすればよい。

また本発明においては、有機溶媒としてジアルキルホルムアミドもしくはジア  
 リルホルムアミド自体を用い、これに公知のハロゲン化剤を作用させて反応系内  
 20 で本発明のハロゲン化剤(1)及び/又はハロゲン化剤(4)を発生させ、次い  
 で水酸基含有化合物(2)を反応系内に加えることにより、ハロゲン化物を製造  
 することもできる。尚、反応系内にハロゲン化剤(4)のみが発生する場合は、  
 スルホン類を添加することが必要である。ハロゲン化剤(1)が併存する場合は

スルホン類の添加は任意である。この際の反応条件、例えば、ジアルキルホルム  
アミドもしくはジアリルホルムアミドの使用量、ハロゲン化剤（１）及び／又は  
ハロゲン化剤（４）の使用量、スルホン類の種類や使用量、反応温度や時間等は  
5 上記と同様でよい。また本反応は、必要に応じて密封容器中又は窒素ガス等の不  
活性ガス中に行なうこともできる。得られるハロゲン化物（３）は濃縮、蒸留、  
クロマトグラフィー、結晶化等の通常の精製操作により容易に単離することがで  
きる。

発明を実施するための最良の形態

10 以下に、合成例〔ハロゲン化剤（１）又はハロゲン化剤（４）の合成〕、実施  
例及び比較例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

#### 合成例 1

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコをア  
ルゴンガス置換した後、塩化メチレン 50mlとN,N-ジエチルホルムアミド  
15 4.3gを入れて、氷冷下攪拌した。次に二塩化オキサリル 5.23mlをシリンジ  
で注入して、氷冷下で更に1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、50mlのエチ  
ルエーテルで結晶化させることにより、N,N-ジエチルクロロイミニウムクロ  
ライド（1a）6.4gを製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.45 (t, J=7.4 Hz, 6H), 4.23 (b  
20 r s, 4H), 10.94 (s, 1H)

#### 合成例 2

N,N-ジエチルホルムアミド 4.3gに代えてN,N-ジ-n-プロピルホル  
ムアミド 6.0gを使用する以外は合成例1と同様に操作し、N,N-ジ-n-プ  
ロピルクロロイミニウムクロライド（1b）8.8gを製造した。

25  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.39 (t, J=7.4 Hz, 6H), 3.75 (m

, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.23 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J=7.4 Hz, 2H), 10.71 (s, 1H)

#### 合成例3

5 N,N-ジエチルホルムアミド 4.3gに代えてN,N-ジイソプロピルホルムアミド 6.1gを使用する以外は合成例1と同様に操作し、N,N-ジイソプロピルクロロイミニウムクロライド (1c) 8.7gを製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (m, 12H), 3.81 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 10.93 (s, 1H)

#### 合成例4

10 N,N-ジエチルホルムアミド 4.3gに代えてN,N-ジ-n-ブチルホルムアミド 7.6gを使用する以外は合成例1と同様に操作し、N,N-ジ-n-ブチルクロロイミニウムクロライド (1d) 11.3gを製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (t, J=7.4 Hz, 6H), 3.89 (m, 8H), 4.14 (t, J=7.4 Hz, 4H), 10.75 (s, 1H)

#### 15 合成例5

N,N-ジエチルホルムアミド 4.3gに代えてN,N-ジアリルホルムアミド 5.7gを使用する以外は合成例1と同様に操作し、N,N-ジアリルクロロイミニウムクロライド (1e) 8.5gを製造した。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.56 (d, J=7.5 Hz, 4H), 5.35 (m, 4H), 6.10 (m, 2H), 10.94 (s, 1H)

#### 合成例6

乾燥した50mlナス型フラスコ中に脱水ジエチルホルムアミド 35mlを入れ、室温でオキシ塩化リン 4.2gを加え30°Cで1時間攪拌し、ジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を製造した。

#### 25 合成例7



脱水ジエチルホルムアミドに代えて脱水ジメチルホルムアミドを使用する以外は合成例6と同様にして、ジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液を製造した。

#### 実施例1

5 ジフェニルメチル(6R, 7R)-7-フェニルアセトアミド-3-クロロ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレート(3a)の製造

10 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコにジフェニルメチル(6R, 7R)-7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレート(2a) 12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を室温で更に6時間攪拌した後、氷水1リットル中に注ぎ、析出した結晶を濾取して少量の水で洗浄して真空乾燥し、目的とする化合物(3a) 11.9g(純度94%, 収率96%)を製造した。

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  ppm 3.52 (ABq., 2H,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.96 (ABq., 2H,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.21 (d, 1H, 5.5Hz), 5.78 (dd, 1H, 7.5Hz, 5.5Hz), 6.97 (s, 1H), 7.18~7.49 (m, 15H), 9.20 (d, 1H, 7.5Hz)

#### 実施例2

##### 化合物(3a)の製造

25 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2a) 12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7の

ジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液を、ジメチルスルホン 118mg (5モル%) と共に氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物 (3a) 11.5g (純度95%, 収率94%) を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR (DMSO) スペクトルは、実施例1のそれと一致した。

### 実施例3

p-メトキシベンジル (6R, 7R) - 7-フェニルアセトアミド-3-クロロ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレート (3b) の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコにp-メトキシベンジル (6R, 7R) - 7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレート (2b) 11.4g (純度92%, 23.1ミリモル) を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物 (3b) 11.0g (純度96%, 収率97%) を製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.42 (d, 1H, J=17.8Hz), 3.72 (d, 1H, J=17.8Hz), 3.58 (d, 1H, J=16.4Hz), 3.64 (d, 1H, J=16.4Hz), 3.79 (s, 3H), 4.96 (d, 1H, 5.1Hz), 5.21 (s, 2H), 5.79 (dd, 1H, 9.2Hz, 5.1Hz), 6.39 (d, 1H, 9.2Hz), 6.82~7.40 (m, 9H)

### 実施例4

化合物 (3b) の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を着けた300mlの四つ口フラスコに化

5 合物 (2b) 11.4g (純度92%, 23.1ミリモル) を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン 118mg (5モル%) を共に氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物 (3b) 10.8g (純度96%, 収率95%) を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) スペクトルは実施例3のそれと一致した。

#### 実施例5

10 ジフェニルメチル (6R, 7R) -7-フタルイミド-3-クロロ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレート (3c) の製造

15 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコにジフェニルメチル (6R, 7R) -7-フタルイミド-3-ヒドロキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレート (2c) 12.7g (純度95%, 23.8ミリモル) を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を、氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物 (3c) 12.5g (純度93%, 収率92%) を製造した。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19~4.90 (m, 2H), 4.625 (AB q., 2H, J=5.5Hz), 5.975 (d, 1H, J=4.8Hz), 6.970 (s, 1H), 7.21~7.62 (m, 10H), 7.76~7.94 (m, 4H)

#### 実施例6

25 化合物 (3c) の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2c) 12.7g(純度95%, 23.8ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン118mg(5モル%)を共に氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物(3c) 13.1g(純度90%, 収率93%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)スペクトルは実施例5のそれと一致した。

#### 実施例7

#### 10 化合物(3a)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2a) 12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン118mg(5モル%)を共に氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物(3a) 12.2g(純度92%, 収率96%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(DMSO)スペクトルは実施例1のそれと一致した。

#### 実施例8

#### 20 化合物(3a)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2a) 12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジエチルスルホン154mg(5ミリモル%)を共に氷冷下で添加した。反応液を実施

例1と同様に処理し、目的とする化合物(3a) 11.6g(純度95%, 収率95%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(DMSO)スペクトルは実施例1のそれと一致した。

#### 実施例9

##### 5 化合物(3a)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2a) 12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジフェニルスルホン274mg(5モル%)とを氷冷下で添加した。反応液を実施例1  
10 と同様に処理し、目的とする化合物(3a) 11.8g(純度90%, 収率91%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(DMSO)スペクトルは実施例1のそれと一致した。

#### 実施例10

##### 15 N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ジヒドロピリジン(3d)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコにN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-2-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-4-ピリドン(2d) 7.2g(23ミリモル)を仕込み、脱水ジエチルホルム  
20 アミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を室温で更に6時間攪拌した後、氷水1リットル中に注ぎ、酢酸エチル50mlで抽出して、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトで精製し、無色透明の油状物として目的とする化合物(3d)  
25 7.7g(純度97%, 収率98%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(CD

C1<sub>3</sub>) スペクトルは標品のそれと一致した。

#### 実施例 1 1

##### 化合物 (3 d) の製造

5 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた 300ml の四つ口フラスコに化合物 (2 d) 7.2g (23ミリモル) を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド 70ml を加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例 7 のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン 118mg (5モル%) とを氷冷下で添加した。反応液を実施例 10 と同様に処理し、無色透明の油状物として目的とする (3 d) の化合物 7.6g (純度 96%, 収率 96%) を製造した。このものの <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) スペクトルは標品のそれと一致した。

#### 実施例 1 2

##### 2-クロロ-5-tert-ブチル-1,3-ジニトロベンゼン (3 e) の製造

15 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた 300ml の四つ口フラスコに 4-tert-ブチル-2,6-ジニトロフェノール (2 e) 5.5g (23ミリモル) を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド 70ml を加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例 6 のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を室温で更に 6 時間攪拌した後、冷メタノール 1 リットル中に注ぎ、析出した結晶を濾取して少量の冷メタノールで洗浄して真空乾燥し、目的とする化合物 (3 e) 6.1g (純度 95%, 収率 97%) を製造した。このものの融点 (113~115°C) は標品のそれ (115°C) と一致した。

#### 実施例 1 3

25 化合物 (3 e) の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2e) 5.5g(23ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン 118mg(5モル%)とを氷冷下で添加した。反応液を実施例12と同様に処理し、目的とする化合物(3e) 6.0g(純度92%, 収率92%)を製造した。このものの融点及び元素分析値は標品のそれと一致した。

#### 実施例14

##### 3- $\alpha$ -クロロコレスタン(3f)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに3- $\beta$ -コレスタノール(2f) 8.9g(23ミリモル)を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物(3f) 9.5g(純度90%, 収率91%)を製造した。このものの融点(105~106°C)は標品のそれ(104°C)と一致した。

#### 実施例15

##### 化合物(3f)の製造

温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2f) 8.9g(23ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン 118mg(5モル%)とを氷冷下で添加した。反応液を実施例1と同様に処理し、目的とする化合物(3f) 9.6g(純度93%, 収率95%)を製造した。このものの融点及び元素分析値は標品のそれと一致した。

## 実施例 16

## 4, 4-エチレンジオキシペンタン-1-クロライド (3g) の製造

5 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに4, 4-エチレンジオキシペンタン-1-オール (2g) 3.4g (23ミリモル) を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例6のジエチルクロロイミニウムクロライド化合物のジエチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。反応液を実施例10と同様に処理し、無色透明の油状物として目的とする化合物 (3g) 3.9g (純度96%, 収率98%) を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) スペクトルは標品のそれと一致した。

## 実施例 17

## 化合物 (3g) の製造

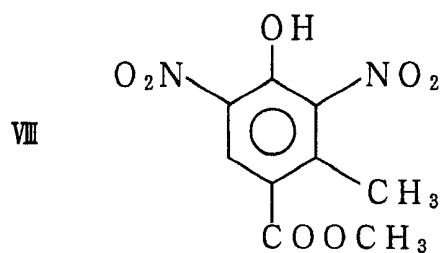
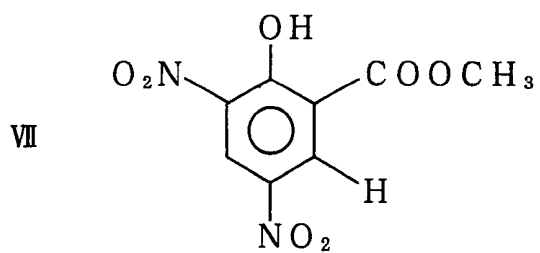
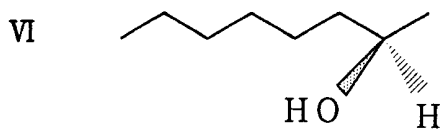
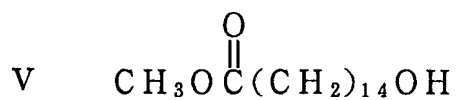
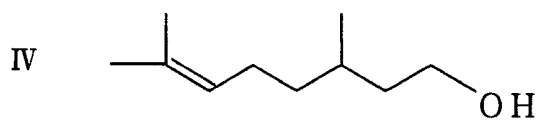
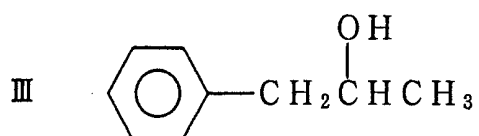
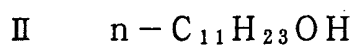
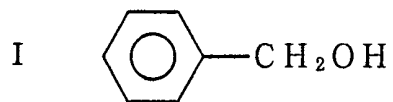
15 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物 (2g) 3.4g (23ミリモル) を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド 70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液とジメチルスルホン 118mg (5モル%) とを氷冷下で添加した。反応液を実施例10と同様に処理し、無色透明の油状物として目的とする化合物 (3g) 3.8g (純度94%, 収率95%) を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) スペクトルは標品のそれと一致した。

## 実施例 18~30

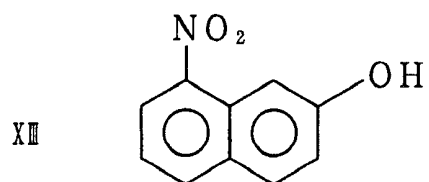
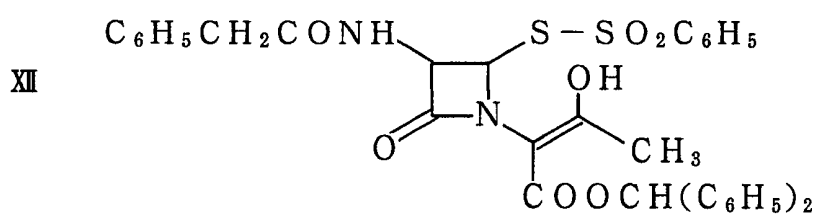
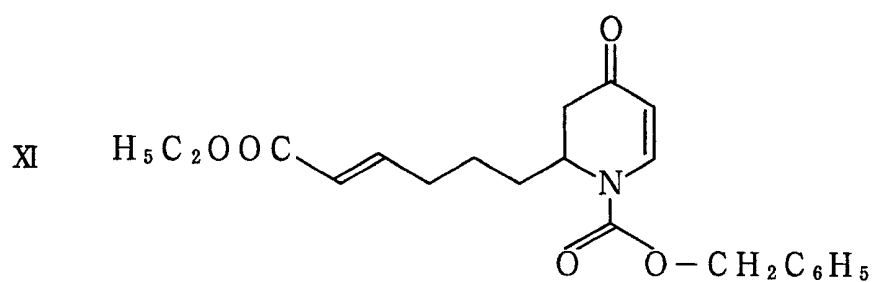
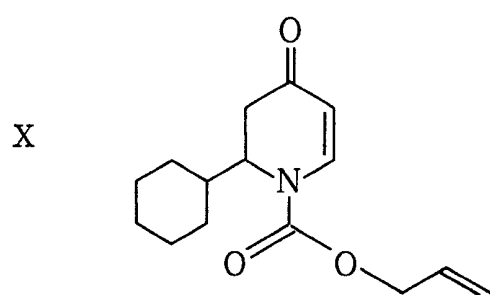
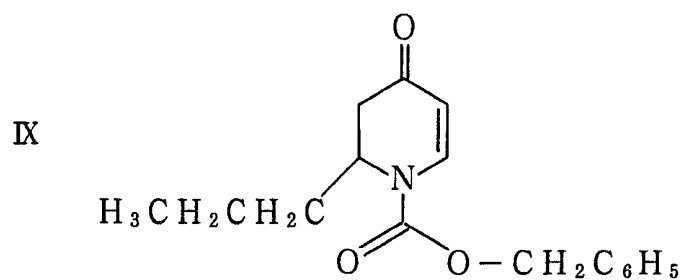
25 下記に示す出発物質と表1に示すクロル化剤とを用い、且つ表2に示す反応条件を採用する以外は実施例1と同様にしてハロゲン化反応を実施し、目的物であるハロゲン化物を製造した。



## 出発物質



出発物質

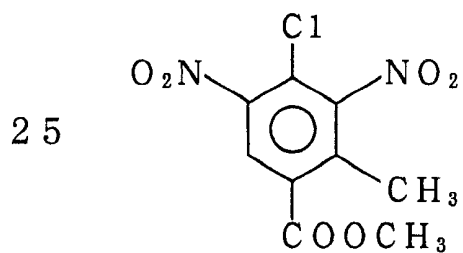
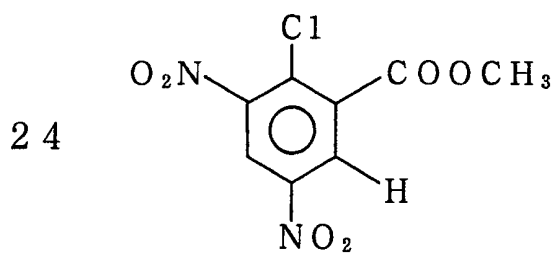
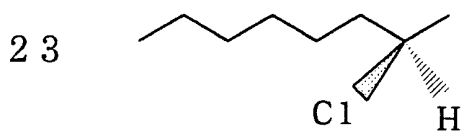
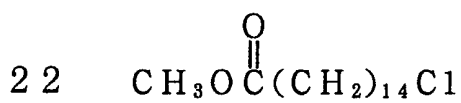
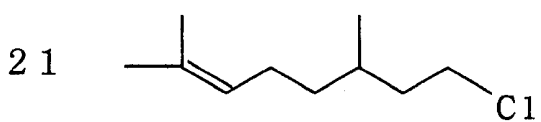
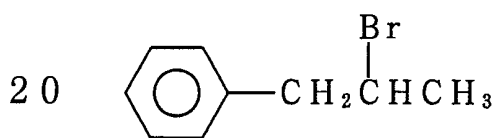
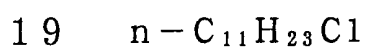
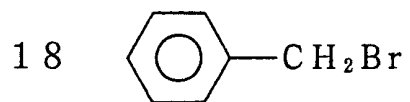


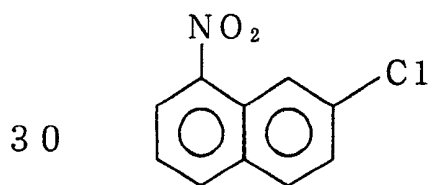
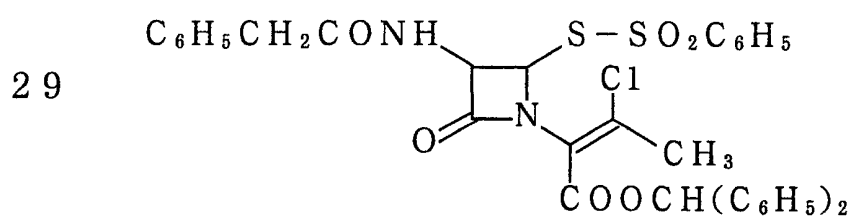
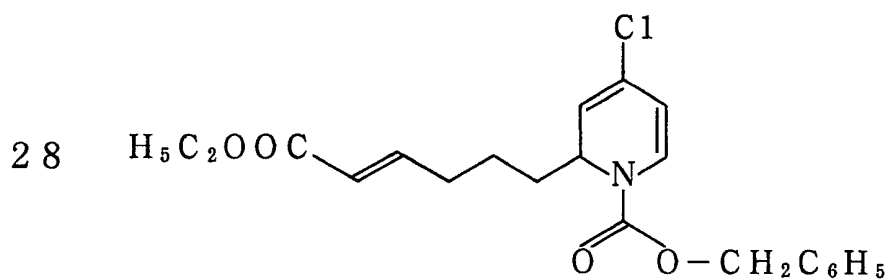
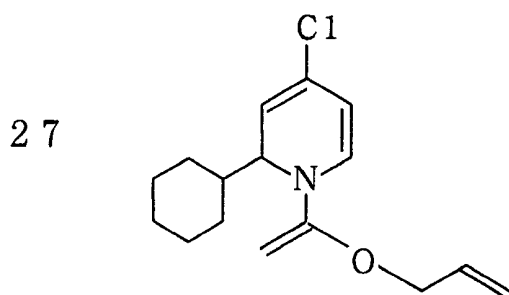
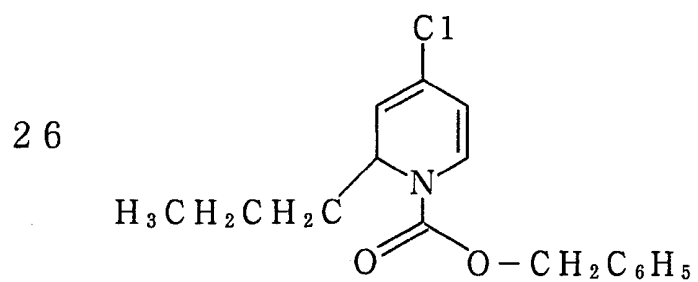
	ハロゲン化剤		ハロゲン化剤
1 a	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}^+=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{Cl} \end{array} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{Cl}^- \end{array}$	1 f	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}^+=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{Br} \end{array} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{Br}^- \end{array}$
1 c	$\begin{array}{c} i-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagdown \\ \text{N}^+=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{Cl} \end{array} \\ \diagup \\ i-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{Cl}^- \end{array}$	1 g	$\begin{array}{c} i-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagdown \\ \text{N}^+=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{Br} \end{array} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{Br}^- \end{array}$
1 d	$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \\ \text{N}^+=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{Cl} \end{array} \\ \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{Cl}^- \end{array}$		

実施例	出発物質	使用溶媒	反応条件	ハロゲン化剤
18	(I)	ジクロロメタン	室温×3時間	(1 f)
19	(II)	クロロホルム	室温×5時間	(1 c)
20	(III)	"	"	(1 g)
21	(IV)	ジクロロメタン	"	(1 a)
22	(V)	"	"	"
23	(VI)	"	"	"
24	(VII)	テトラヒドロフラン	室温×3時間	(1 d)
25	(VIII)	"	"	"
26	(IX)	ジエチルホルムアミド	室温×6時間	(1 a)
27	(X)	トリクレン	室温×10時間	"
28	(XI)	ジメチルイミダゾリジノン	室温×7時間	"
29	(XII)	N-メチル-ピロリドン	"	"
30	(XIII)	テトラヒドロフラン	室温×6時間	"

目的物

実施例





比較例 1

## 化合物(3a)の製造

5 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2a)12.5g(純度90%, 22.5ミリモル)を仕込み、脱水ジメチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。

10 反応液を室温で更に24時間攪拌した後、氷水1リットル中に注ぎ、析出した結晶を濾取して少量の水で洗浄して真空乾燥し、目的とする化合物(3a)12.1g(純度80%, 収率83%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(DMSO)スペクトルは実施例1のそれと一致した。

## 比較例2

## 化合物(3b)の製造

15 温度計、塩化カルシウム管及び攪拌機を備えた300mlの四つ口フラスコに化合物(2b)11.4g(純度92%, 23.1ミリモル)を仕込み、脱水ジエチルホルムアミド70mlを加えて室温で攪拌溶解した。この溶液に、合成例7のジメチルクロロイミニウムクロライド化合物のジメチルホルムアミド溶液を氷冷下で添加した。

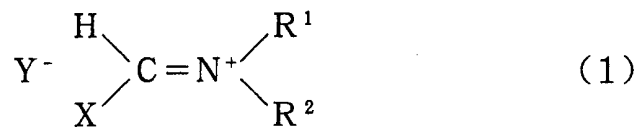
20 反応液を比較例2と同様に処理し、目的とする化合物(3b)の10.7g(純度81%, 収率80%)を製造した。このものの<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)スペクトルは実施例3のそれと一致した。

## 産業上の利用可能性

25 本発明によれば現在、ジメチルハロイミニウム化合物やジフェニルハロイミニウム化合物による水酸基のハロゲン化方法が共通して持つ欠点、即ち反応時間の長さ、収率の不安定性、純度の低さ、目的の水酸基以外の部分がハロゲン化された副生成物の生成等を解消することができる。

## 請求の範囲

1. 式(1)で表されるハロゲン化剤。



5 [式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はアリルを示す。Xは塩素原子又は臭素原子を示す。Yは塩素イオン、臭素イオン、ジクロロホスフェートイオン、ジブromoホスフェートイオン、クロロスルホネートイオン、ブromoスルホネートイオン、クロロオキサレートイオン又はブromoオキサレートイオンを示す。]

10 2. 式(2)で表される水酸基含有化合物に、有機溶媒中、式(1)のハロゲン化剤の少なくとも1種を作用させて、式(3)で表されるハロゲン化物を得ることを特徴とする、水酸基のハロゲン化方法。



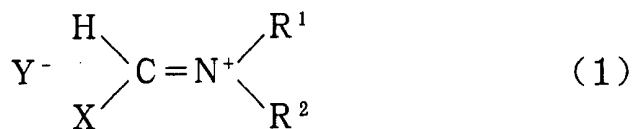
15 [式中Aは置換されていても良い直鎖若しくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、置換されていても良い直鎖若しくは分岐鎖状のC<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル基、置換されていても良い単環性若しくは多環性の芳香族炭化水素基、ステロイド残基又は置換されていても良い単環性若しくは多環性の複素環炭化水素基を示す。]



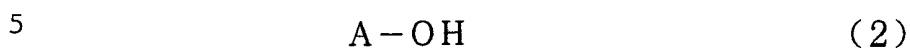
[式中A及びXは上記に同じ。]

20 3. 式(2)で表される水酸基含有化合物に、有機溶媒中、式(1)のハロゲン化剤及び式(4)で表されるハロゲン化剤の両ハロゲン化剤よりなる群から選ばれる少なくとも1種と、低級アルキルスルホン、低級アルケニルスルホン、アリールスルホン及び複素環スルホンよりなる群から選ばれる少なくとも

1種とを同時に作用させ、式(3)で表されるハロゲン化物を得ることを特徴とする、水酸基のハロゲン化方法。



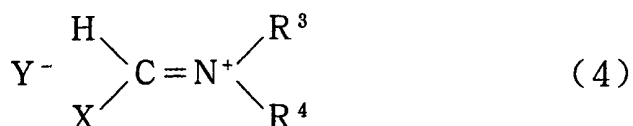
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X及びYは前記に同じ。]



[式中Aは前記に同じ。]



[式中A及びXは前記に同じ。]



10 [式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はメチル又はフェニルを示す。X及びYは前記に同じ。]

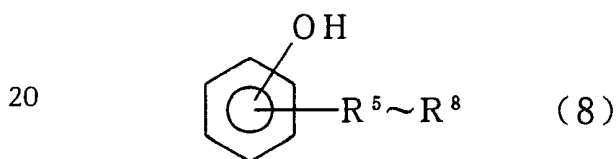
4. 式(2)で表される水酸基含有化合物が、下記の化合物(5)ないし化合物(11)よりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第2項又は第3項記載の水酸基のハロゲン化方法。

15 化合物(5) : アルキル部分が炭素数1~15であり且つ置換されていても良い直鎖又は分岐鎖状であるアルキルアルコール

化合物(6) : アルケニル部分が炭素数2~8であり且つ置換されていても良い直鎖又は分岐鎖状であるアルケニルアルコール

化合物(7) : 3-β-コレステロール

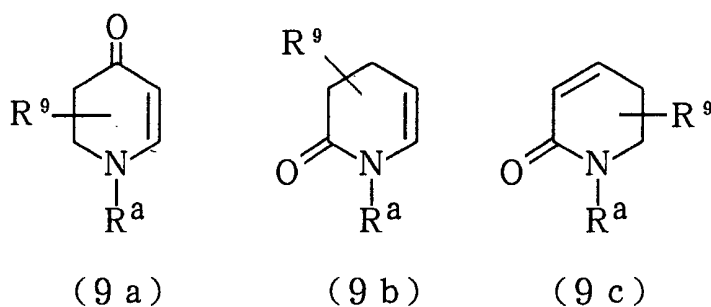
化合物(8) : 式(8)で表される化合物





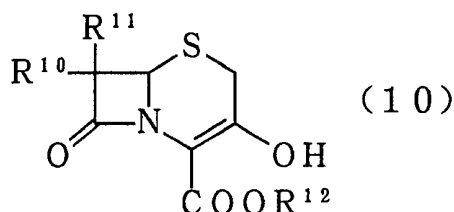
[式中、 $R^5 \sim R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、ニトロ基、水酸基、カルボキシル基又は置換オキシカルボニル基を示す。]

化合物(9) : 式(9a) ~ (9c) で表される化合物



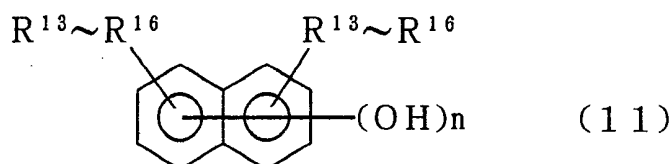
- 5 [式中、 $R^9$ は直鎖若しくは分枝鎖状の $C_1 \sim C_{15}$ のアルキル基、直鎖若しくは分枝の $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、シクロヘキシル基又はフェニル基を示す。 $R^a$ は水素原子又は置換オキシカルボニル基を示す。]

化合物(10) : 式(10) で表される化合物



- 10 [式中 $R^{10}$ は水素原子、アミノ基又は保護されたアミノ基を示す。 $R^{11}$ は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。或いは $R^{10}$ と $R^{11}$ とが互いに結合して環状のアミノ保護基となっても良い。 $R^{12}$ は水素原子又はカルボン酸保護基を示す。]

化合物(11) : 式(11) で表される化合物



- 15 [式中、 $R^{13} \sim R^{16}$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、ニトロ基、水酸基、カルボキシル基又は置換オキシカルボニル基を示す。 $n$ は1又

は2を示す。]

5. 式(2)で表される水酸基含有化合物が、化合物(5)ないし化合物(10)よりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第4項に記載の水酸基のハロゲン化方法。

5 6. 式(2)で表される水酸基含有化合物が、化合物(7)ないし化合物(10)よりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第5項に記載の水酸基のハロゲン化方法。

10 7. 式(2)で表される水酸基含有化合物が、化合物(9)及び化合物(10)から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第6項に記載の水酸基のハロゲン化方法。

8. 式(2)で表される水酸基含有化合物が、化合物(10)である請求の範囲第7項に記載の水酸基のハロゲン化方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05579

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07B39/00 // C07C17/16, 211/62, C07D213/63, 205/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07B39/00 // C07C17/16, 211/62, 211/00, C07D213/63, 205/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DODS, Richard F. et al., "Reaction of arsenic trihalides with nucleosides. Halomethylene (dimethyl) ammonium halide. New halogenating agent for nucleosides." J. Org. Chem., 1969, Vol. 34, No. 6, p.1627-1630	1-8
A	DODS, Richard F. et al., "Halogenation of nucleosides by (halomethylene) dimethylammonium halides." Tetrahedron Lett., 1969, No. 3, p.165-168	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 February, 1999 (22. 02. 99)Date of mailing of the international search report  
2 March, 1999 (02. 03. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int.Cl<sup>6</sup> C07B39/00 // C07C17/16, 211/62,                  C07D213/63, 205/08</p>		
<p>B. 調査を行った分野                  調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                  Int.Cl<sup>6</sup> C07B39/00 // C07C17/16, 211/62, 211/00,                  C07D213/63, 205/08</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                  CAS ONLINE</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
<p>引用文献の                  カテゴリー*</p>	<p>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</p>	<p>関連する                  請求の範囲の番号</p>
<p>A</p>	<p>DODS, Richard F. et al., 'Reaction of arsenic trihalides with nucleosides. Halomethylene (dimethyl) ammonium halide. New halogenating agent for nucleosides.' J.Org.Chem., 1969, Vol. 34, No.6, p.1627-1630</p>	<p>1-8</p>
<p>A</p>	<p>DODS, Richard F. et al., 'Halogenation of nucleosides by (halomethylene) dimethylammonium halides.' Tetrahedron Lett., 1969, No. 3, p.165-168</p>	<p>1-8</p>
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献                  「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>		
<p>国際調査を完了した日                  22.02.99</p>	<p>国際調査報告の発送日                  02.03.99</p>	
<p>国際調査機関の名称及びあて先                  日本国特許庁 (ISA/J P)                  郵便番号100-8915                  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)                  西川 和子 印</p>	<p>4 H 7419</p>
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3444</p>		