

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4982917号  
(P4982917)

(45) 発行日 平成24年7月25日 (2012. 7. 25)

(24) 登録日 平成24年5月11日 (2012. 5. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 45/65 (2006. 01)

C O 7 C 45/65

C O 7 C 49/597 (2006. 01)

C O 7 C 49/597 C S P

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00 F

C O 7 D 317/44 (2006. 01)

C O 7 D 317/44

C O 7 F 7/18 (2006. 01)

C O 7 F 7/18 A

請求項の数 24 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2000-307209 (P2000-307209)  
 (22) 出願日 平成12年10月6日 (2000. 10. 6)  
 (65) 公開番号 特開2001-240575 (P2001-240575A)  
 (43) 公開日 平成13年9月4日 (2001. 9. 4)  
 審査請求日 平成19年9月18日 (2007. 9. 18)  
 (31) 優先権主張番号 特願平11-364179  
 (32) 優先日 平成11年12月22日 (1999. 12. 22)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

特許法第30条第1項適用 2000年4月8日 発行  
 の「Tetrahedron Letters Vol . 41, No. 15」に発表

(73) 特許権者 311002067  
 J N C株式会社  
 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (74) 代理人 100160222  
 弁理士 斧田 増史  
 (72) 発明者 小笠原 國郎  
 宮城県仙台市青葉区旭ヶ丘2丁目37-3  
 2

審査官 水島 英一郎

最終頁に続く

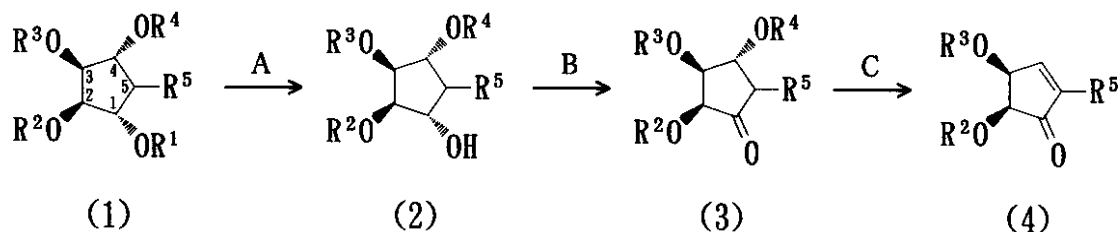
(54) 【発明の名称】 光学活性エノンの製造方法および中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の反応スキーム

【化1】



10

に基づき、(A) 式(1)で表される化合物の1位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし、(B) 前記水酸基を酸化してケトンとし、(C) 4位の水酸基の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式(4)で表される光学活性エノンの製造方法。

ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は、クミル基、  
 - ジエチルベンジル、  
 - ジメチル - p -  
 - メトキシベンジル、  
 t - ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、  
 トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリルまたはエチルジメチルシリルを  
 示す。R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は結合しておりR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とで、アセトニド、メチルエチルケタールまたは  
 ジエチルケタールを示す。R<sup>5</sup>は水素原子、炭素数20以下のアルキル基またはフェニル

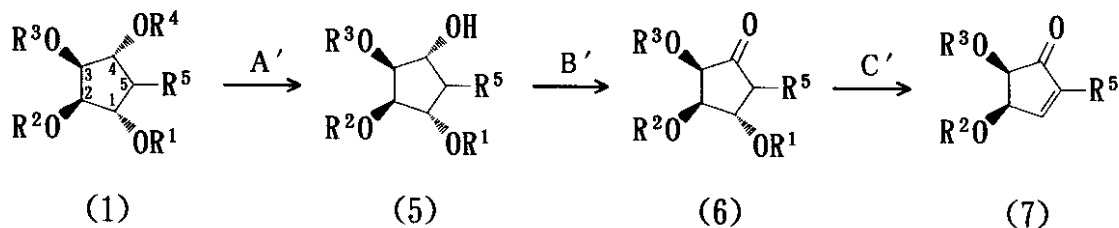
20

基を示す。

【請求項 2】

下記反応スキーム

【化 2】



10

に基づき、(A) 式 (1) で表される化合物の 4 位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし、(B) 前記水酸基を酸化してケトンとし、(C) 1 位の水酸基の保護基を脱保護し、5 位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式 (7) で表される光学活性エノンの製造方法。

ここで、 $R^1$  および  $R^4$  は、クミル基、 $\text{t}$ -ジエチルベンジル、 $\text{p}$ -ジメチル- $\text{p}$ -メトキシベンジル、 $\text{t}$ -ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリルまたはエチルジメチルシリルを示す。 $R^2$  と  $R^3$  は結合しており  $R^2$  と  $R^3$  とで、アセトニド、メチルエチルケタールまたはジエチルケタールを示す。 $R^5$  は水素原子、炭素数 20 以下のアルキル基またはフェニル基を示す。

20

【請求項 3】

$R^1$  がクミル基であり、かつ  $R^2$  と  $R^3$  がアセトニドである請求項 1 に記載の光学活性エノンの製造方法。

【請求項 4】

$R^1$  がクミル基であり、かつ  $R^2$  と  $R^3$  がアセトニドである請求項 2 に記載の光学活性エノンの製造方法。

【請求項 5】

$R^4$  がクミル基であり、かつ  $R^2$  と  $R^3$  がアセトニドである請求項 1 に記載の光学活性エノンの製造方法。

30

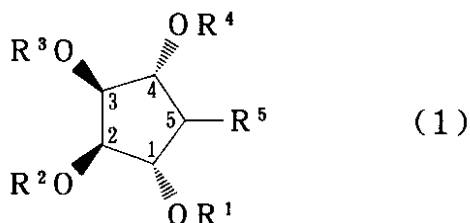
【請求項 6】

$R^4$  がクミル基であり、かつ  $R^2$  と  $R^3$  がアセトニドである請求項 2 に記載の光学活性エノンの製造方法。

【請求項 7】

式 (1) で表される光学活性化合物。

【化 3】



40

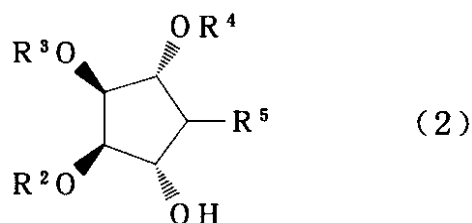
ここで、 $R^1$  および  $R^4$  は、クミル基、 $\text{t}$ -ジエチルベンジル、 $\text{p}$ -ジメチル- $\text{p}$ -メトキシベンジル、 $\text{t}$ -ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリルまたはエチルジメチルシリルを示す。 $R^2$  と  $R^3$  は結合しており  $R^2$  と  $R^3$  とで、アセトニド、メチルエチルケタールまたはジエチルケタールを示す。 $R^5$  は水素原子、炭素数 20 以下のアルキル基またはフェニル基を示す。

【請求項 8】

50

式(2)(ここで、 $R^2$ から $R^5$ は請求項7に記載の式(1)と同じ意味を有する。ただし、 $R^2$ と $R^3$ が結合してアセトニドであり、 $R^4$ が $t$ -ブチルジメチルシリルの場合は、 $R^5$ は炭素数20以下のアルキル基またはフェニル基である)で表される光学活性化合物。

【化4】

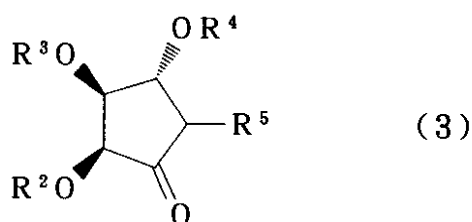


10

【請求項9】

式(3)(ここで、 $R^2$ から $R^5$ は請求項7に記載の式(1)と同じ意味を有する)で表される光学活性化合物。

【化5】

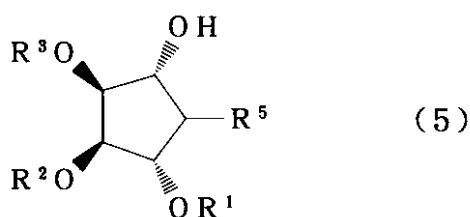


20

【請求項10】

式(5)(ここで、 $R^1$ から $R^3$ および $R^5$ は請求項7に記載の式(1)と同じ意味を有する。ただし、 $R^2$ と $R^3$ が結合してアセトニドであり、 $R^1$ が $t$ -ブチルジメチルシリルの場合は、 $R^5$ は炭素数20以下のアルキル基またはフェニル基である)で表される光学活性化合物。

【化7】

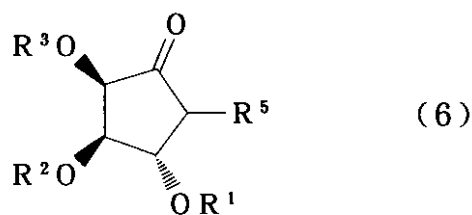


30

【請求項11】

式(6)(ここで、 $R^1$ から $R^3$ および $R^5$ は請求項7に記載の式(1)と同じ意味を有する)で表される光学活性化合物。

【化8】

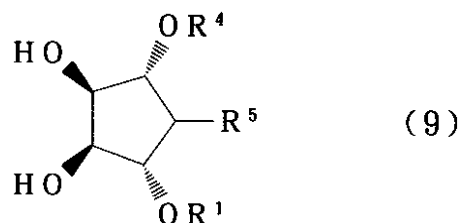


40

【請求項12】

式(9)(ここで、 $R^1$ 、 $R^4$ および $R^5$ は請求項7に記載の式(1)と同じ意味を有する)で表される光学活性化合物。

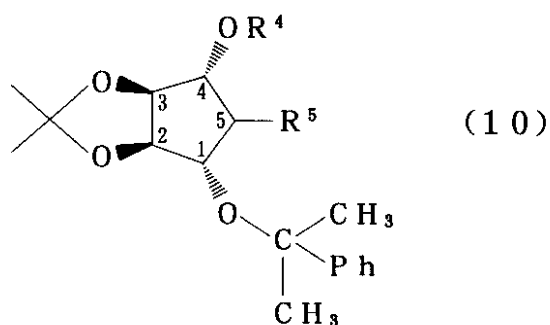
## 【化 10】



## 【請求項 13】

式 (10) (ここで、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。 10

## 【化 11】

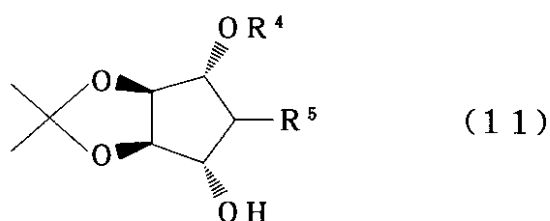


20

## 【請求項 14】

式 (11) (ここで、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する。ただし、 $R^4$  が *t*-ブチルジメチルシリルの場合は、 $R^5$  は炭素数 20 以下のアルキル基またはフェニル基である) で表される光学活性化合物。

## 【化 12】

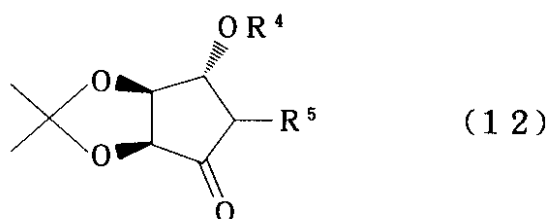


30

## 【請求項 15】

式 (12) (ここで、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

## 【化 13】

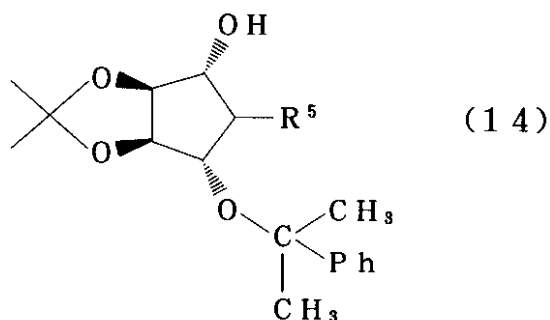


40

## 【請求項 16】

式 (14) (ここで、 $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

## 【化 15】

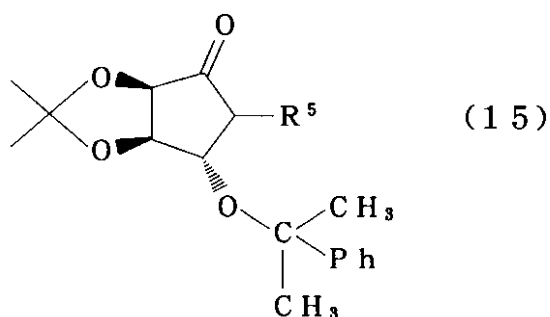


10

## 【請求項 17】

式 (15) (ここで、 $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

## 【化 16】

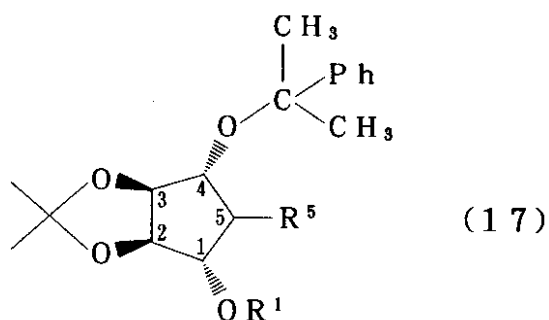


20

## 【請求項 18】

式 (17) (ここで、 $R^1$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

## 【化 18】

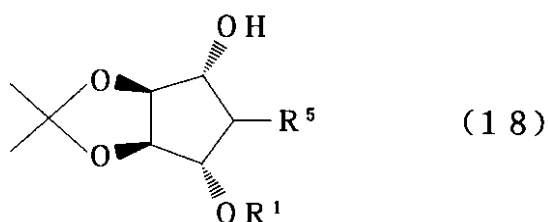


30

## 【請求項 19】

式 (18) (ここで、 $R^1$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する。ただし、 $R^1$  が *t*-ブチルジメチルシリルの場合は、 $R^5$  は炭素数 20 以下のアルキル基またはフェニル基である) で表される光学活性化合物。

## 【化 19】



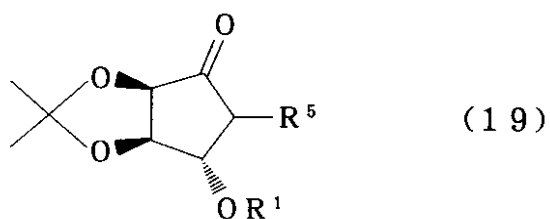
50

## 【請求項 20】

式 (19) (ここで、 $R^1$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する)

で表される光学活性化合物。

【化 2 0】

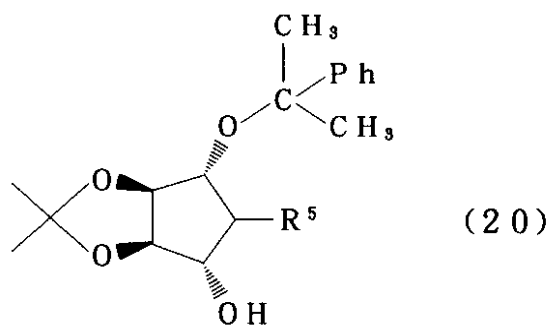


【請求項 2 1】

10

式 (20) (ここで、R⁵は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

【化 2 1】

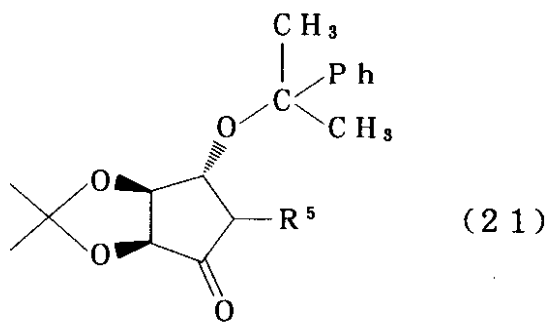


20

【請求項 2 2】

式 (21) (ここで、R⁵は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

【化 2 2】



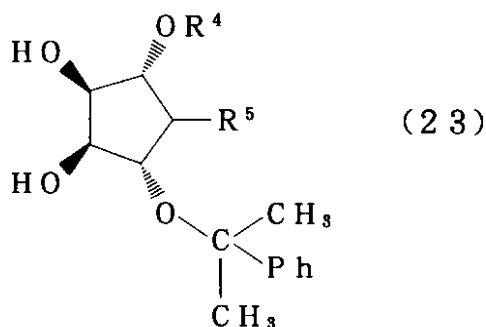
30

【請求項 2 3】

式 (23) (ここで、R⁴および R⁵は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

40

## 【化 2 3】

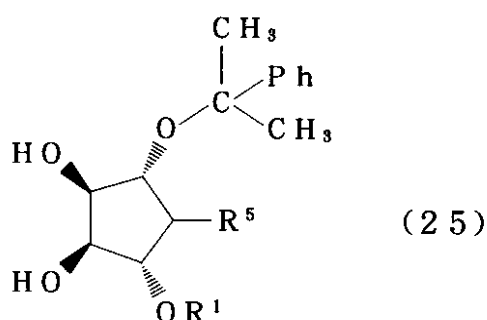


10

## 【請求項 2 4】

式 (25) (ここで、 $R^1$  および  $R^5$  は請求項 7 に記載の式 (1) と同じ意味を有する) で表される光学活性化合物。

## 【化 2 4】



20

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、プロスタグランジンなどの天然物および医薬品の有用中間体である光学活性エノンの新規製造方法およびその中間体である新規な光学活性化合物と新規光学活性エノンに関する。

30

## 【0002】

## 【従来技術】

近年、光学活性な天然物および医薬品の合成において、複数の水酸基を有するキラルアルコール類は、両対称体共に極めて広く有用な用途があり注目を集めている。その中でも、水酸基が保護されたエノン体である、7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンは、プロスタグランジンや多くの生理活性物質の合成に重要なビルディングブロックとして用いられている。

## 【0003】

Johnsonらは、光学活性なこの7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンからプロスタグランジン $E_2$ の全合成を行った(J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 5655)。この方法は光学活性エノンを、(+)-N,S-ジメチル-S-フェニルスルホキシミンで、ラセミ体を光学分割することで合成している。しかし、この方法では分割剤のイミンが高価な上、-78の低温反応を行ってイミンを付加した後に分割しなければならない。さらに、分割後にカルボニル基を再生する反応が必要であり、必ずしも工業的に容易に行える方法ではない。光学活性エノン、例えば7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンのより簡便な製造法が望まれる。

40

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

50

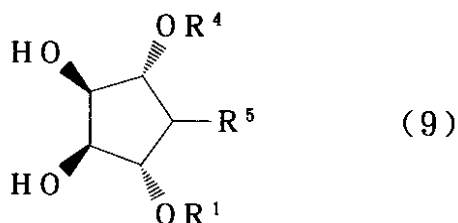
本発明の解決しようとする課題は、光学活性エノン、例えば 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンのより簡便な製造方法を提供することである。さらに本発明の製造方法における過程で得られる中間体および製造物すなわち新規な光学活性化合物を提供することである。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、式 ( 9 )

【化 2 5 】



10

で表される光学活性アルコール誘導体を出発物質として、光学活性エノン、例えば 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンの両鏡像体をそれぞれ、簡便かつ効率的に製造する方法を見出した。さらにこの製造方法で得られる中間体は、新規な光学活性化合物であり目的物の光学活性エノンと同様に、キラルビルディングブロックとして有用な化合物であることも見出し本発明を完成するに至った。

20

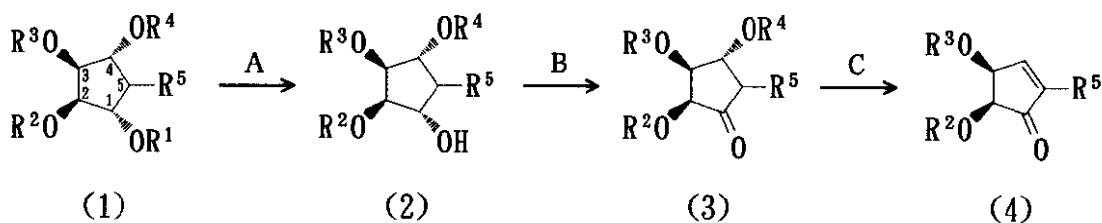
【 0 0 0 6 】

すなわち、本発明は ( A ) 式 ( 1 ) で表される化合物の 1 位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし ( 式 ( 2 ) )、( B ) 前記水酸基を酸化してケトンとし ( 式 ( 3 ) )、( C ) 4 位の水酸基の保護基を脱保護し、5 位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式 ( 4 ) で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。本発明では、化合物名は I U P A C の命名法に従うが、官能基の位置を表現するときには便宜的に式 ( 1 ) に示した番号により官能基の位置を示す。

【化 2 6 】

スキーム 1 :

30



【 0 0 0 7 】

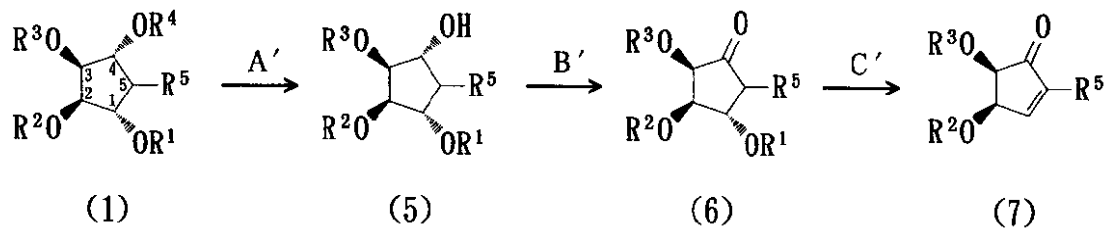
また本発明は、( A ) 式 ( 1 ) で表される化合物の 4 位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし ( 式 ( 5 ) )、( B ) 前記水酸基を酸化してケトンとし ( 式 ( 6 ) )、( C ) 1 位の水酸基の保護基を脱保護し、5 位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式 ( 7 ) で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。

40

【化 2 7 】



## スキーム 2 :



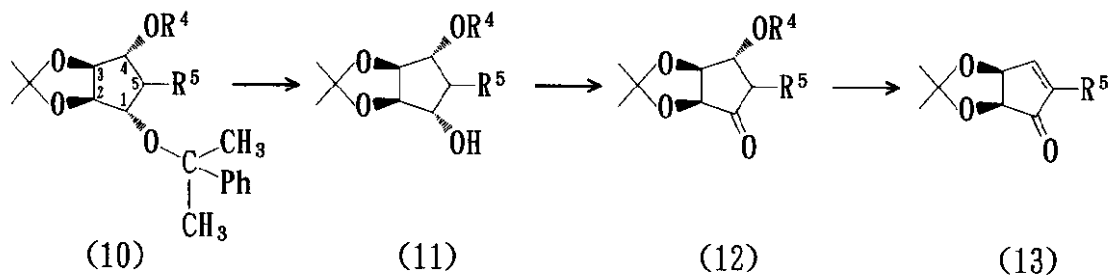
## 【 0 0 0 8 】

10

さらに本発明は、1位の保護基がクミル基であり、かつ2位と3位の保護基がアセトニドである、式(10)で表される化合物の1位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし(式(11))、前記水酸基を酸化してケトンとし(式(12))、4位の水酸基の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式(13)で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。

## 【 化 2 8 】

## スキーム 3 :



20

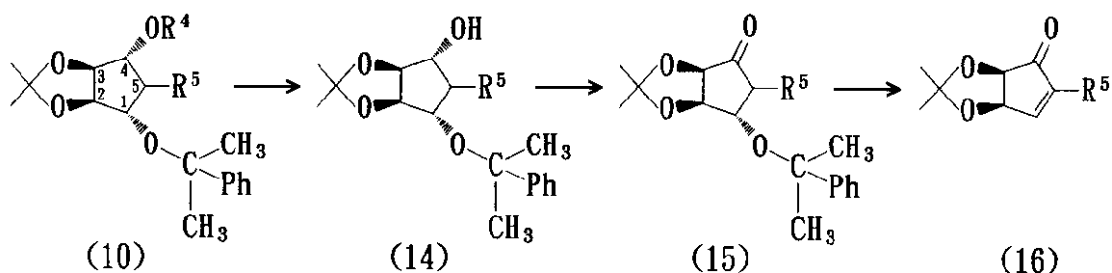
## 【 0 0 0 9 】

また本発明は、1位の保護基がクミル基であり、かつ2位と3位の保護基がアセトニドである、式(10)で表される化合物の4位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし(式(14))、前記水酸基を酸化してケトンとし(式(15))、1位の水酸基の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式(16)で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。

30

## 【 化 2 9 】

## スキーム 4 :



40

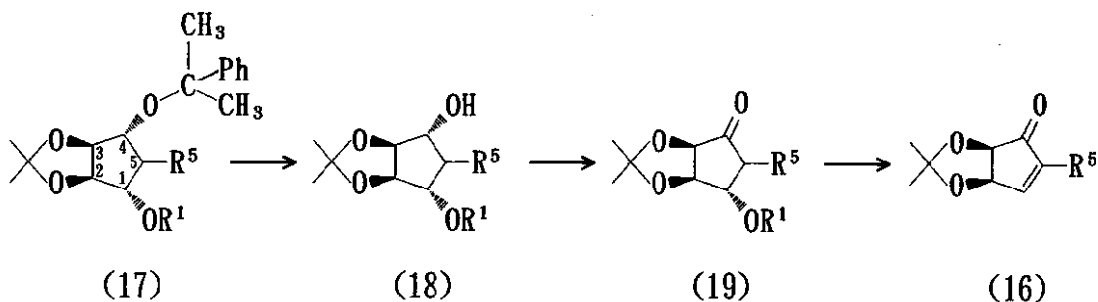
## 【 0 0 1 0 】

さらに本発明は、4位の保護基がクミル基であり、かつ2位と3位の保護基がアセトニドである、式(17)で表される化合物の4位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし(式(18))、前記水酸基を酸化してケトンとし(式(19))、1位の水酸基の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式(16)で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。

50

## 【化 3 0】

## スキーム 5 :



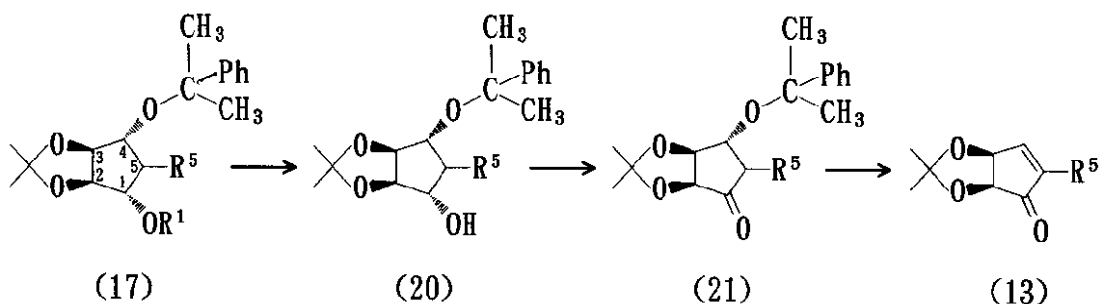
10

## 【0 0 1 1】

また本発明は、4位の保護基がクミル基であり、かつ2位と3位の保護基がアセトニドである、式(17)で表される化合物の1位の水酸基の保護基を脱保護して水酸基とし(式(20))、前記水酸基を酸化してケトンとし(式(21))、4位の水酸基の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を形成することを特徴とする式(13)で表される光学活性エノンの製造方法を提供するものである。

## 【化 3 1】

## スキーム 6 :



20

30

## 【0 0 1 2】

さらに本発明は、式(1)で表される光学活性化合物を提供するものである。

ここで、式(1)で表される化合物は鏡像異性体を含むものである。

また本発明は、式(2)~(7)、(9)~(21)、(23)~(25)で表される光学活性化合物を提供するものである。

以下、発明の実施の形態に即して本発明をより詳細に説明する。

## 【0 0 1 3】

## 【発明の実施の形態】

(I) 本発明の光学活性エノンの製造方法は、スキーム7に示したように式(1)で表される化合物の1位または4位の保護基を脱保護する工程Aまたは工程A'、脱保護した水酸基をケトンへ酸化する工程Bまたは工程B' および4位または1位の保護基を脱保護し、かつ脱水をして二重結合を生成する工程Cまたは工程C' からなることを特徴とする光学活性エノンの製造方法である。

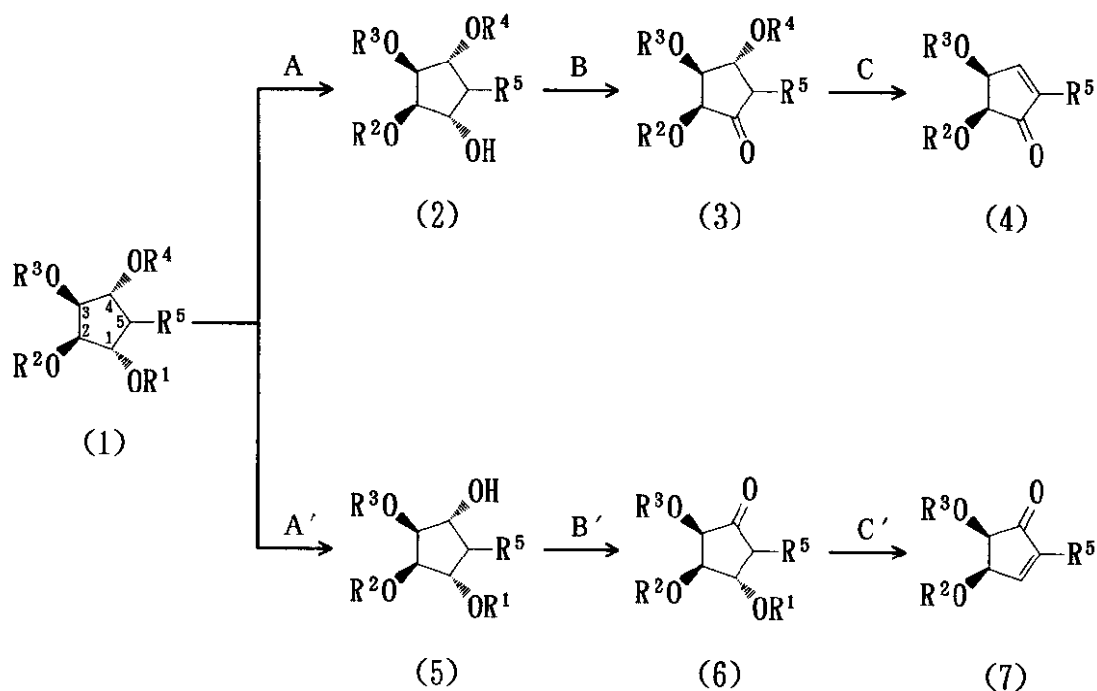
40

この際、どちらの水酸基を先に脱保護するかにより、任意の鏡像体を選択的に合成することが可能である。

## 【0 0 1 4】

## 【化 3 2】

## スキーム 7 :



10

20

## 【 0 0 1 5 】

すなわち、式 ( 1 ) で表される化合物の 1 位の保護基を先に脱保護する工程 A、工程 B、工程 C からなるスキーム 7 の上のルートでは式 ( 4 ) で表される光学活性エノンが選択的に得られるのに対して、式 ( 1 ) で表される化合物の 4 位の保護基を先に脱保護する工程 A'、工程 B'、工程 C' からなるスキーム 7 の下のルートでは式 ( 7 ) で表される光学活性エノンの鏡像異性体である式 ( 7 ) で表される光学活性エノンが選択的に得られる。式 ( 1 ) で表される化合物の保護基  $R^2$  および  $R^3$  がアセトニドであり、保護基  $R^5$  が水素原子である場合には、工程 A、工程 B、工程 C からなるスキーム 7 の上のルートでは式 ( 37 ) で表される右旋光性化合物 ( + ) - 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンが式 ( 4 ) で表される化合物として得られる。一方、工程 A'、工程 B'、工程 C' からなるスキーム 7 の下のルートでは式 ( 40 ) で表される左旋光性化合物 ( - ) - 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンが式 ( 7 ) で表される化合物として得られる。

30

## 【 0 0 1 6 】

なお本発明においては、式 ( 1 ) で表される化合物にはその鏡像異性体も含まれる。従って、式 ( 1 ) を出発原料とする各光学活性化合物はその鏡像異性体も含む。つまり、式 ( 1 ) で表される化合物の鏡像異性体を出発原料とし、その鏡像異性体の保護基  $R^2$  および  $R^3$  がアセトニドであり、基  $R^5$  が水素原子である場合には、工程 A、工程 B、工程 C からなるスキーム 7 の上のルートでは式 ( 40 ) で表される左旋光性化合物 ( - ) - 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンが式 ( 4 ) で表される化合物として得られる。一方、工程 A'、工程 B'、工程 C' からなるスキーム 7 の下のルートでは式 ( 37 ) で表される右旋光性化合物 ( + ) - 7,7 - ジメチル - 6,8 - ジオキサビシクロ [ 3.3.0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンが式 ( 7 ) で表される化合物として得られる。

40

## 【 0 0 1 7 】

すなわち、本発明発明の製造方法によれば、出発原料である光学活性物質のキラリティーおよびどちらの水酸基を先に脱保護するかにより、任意の鏡像体を選択的に合成することが可能である。

50

## 【 0 0 1 8 】

本発明の製造方法で製造することができる光学活性エノンは、式(4)で表される化合物および式(7)で表される化合物である。ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ の範囲は以下に示す範囲である。

## 【 0 0 1 9 】

本発明の光学活性エノンの製造方法、その中間体である光学活性化合物およびその光学活性化合物の製造方法における水酸基の保護基 $R^2$ および $R^3$ は、水酸基の保護基として作用する基であり、保護基 $R^1$ または保護基 $R^4$ の脱保護反応によっては脱保護されない基であればよい。また保護基 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立であっても、保護基 $R^2$ と $R^3$ とが結合していてシクロペンタン骨格の2位と3位の炭素とで環状になっていてもよい。好ましくは $R^2$ と $R^3$ とが結合している、メチルエチルケタール、ジエチルケタール、アセトニドである。より好ましくは、アセトニドである。

10

## 【 0 0 2 0 】

本発明の光学活性エノンの製造方法、その中間体である光学活性化合物およびその光学活性化合物の製造方法における $R^5$ は、本発明における反応を阻害しない官能基であればよい。好ましくは水素原子、アルキル基またはフェニル基である。特に好ましくは、水素原子および炭素数20以下のアルキル基である。

## 【 0 0 2 1 】

本発明の光学活性エノンの製造方法における出発原料である式(1)で表される化合物は以下の特徴を有する。なお、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ の範囲は前記の $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ の範囲と同様である。

20

## 【 0 0 2 2 】

本発明の光学活性エノンの製造方法、その中間体である光学活性化合物およびその光学活性化合物の製造方法における水酸基の保護基 $R^1$ および $R^4$ は、水酸基の保護基として作用する基であればよい。好ましくは、エーテル型保護基、シリルエーテル型保護基、エステル型保護基である。エーテル型保護基としては、例えば、メトキシメチル、*t*-ブチルチオメチル、*t*-ブトキシメチル、シロキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、ニトロベンジル、クミル基、 $\text{---}$ -ジエチルベンジル、 $\text{---}$ -メチル- $\text{---}$ -エチルベンジル、 $\text{---}$ -ジメチル-*p*-メトキシベンジルである。シリルエーテル型保護基としては、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、エチルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルである。エステル型保護基としては、例えば、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、ピバロイル、ベンゾイルである。特に好ましくは、エーテル型保護基、シリルエーテル型保護基であり、さらに好ましくはクミル基、 $\text{---}$ -ジエチルベンジル、 $\text{---}$ -ジメチル-*p*-メトキシベンジル、*t*-ブチルジメチルシリルである。

30

## 【 0 0 2 3 】

また本発明における保護基 $R^1$ は、保護基 $R^4$ の脱保護反応によっては脱保護されないが、保護基 $R^1$ の脱保護によっては脱保護される保護基である。本発明における保護基 $R^4$ は、保護基 $R^1$ の脱保護反応によっては脱保護されないが、保護基 $R^4$ の脱保護によっては脱保護される保護基である。

40

## 【 0 0 2 4 】

例えば、エーテル型保護基は水素化分解により脱保護され、シリルエーテル型保護基は塩基性下で脱保護され、エステル型保護基は炭酸カリウム-アルコール条件下においてアルコールシスされて脱保護される。また、 $R^2$ と $R^3$ がアセトニドである場合には、酸性下でアセトニドは脱保護されるので、エーテル型保護基、シリルエーテル型保護基およびエステル型保護基から $R^1$ および $R^4$ を選ぶことにより上記条件を満たすことになる。

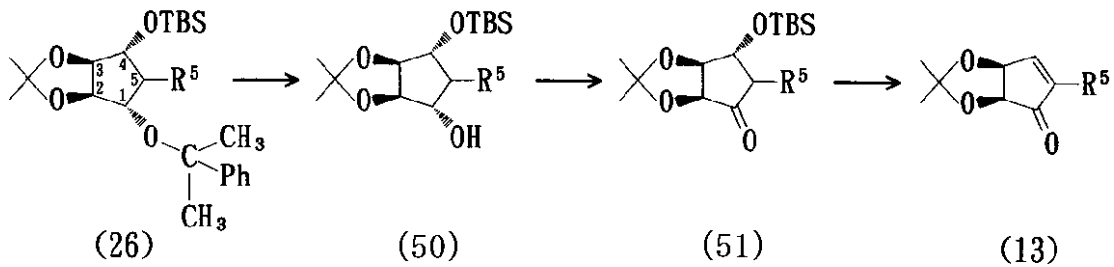
50

例えば、次のスキーム 8 ～ 11 の反応が該当する。

【 0 0 2 5 】

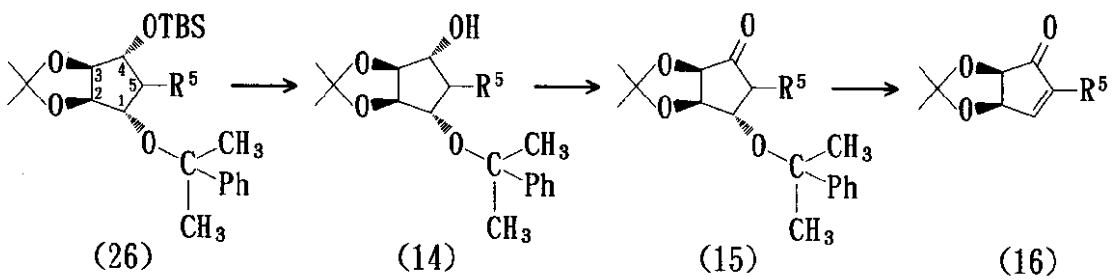
【 化 3 3 】

スキーム 8 :



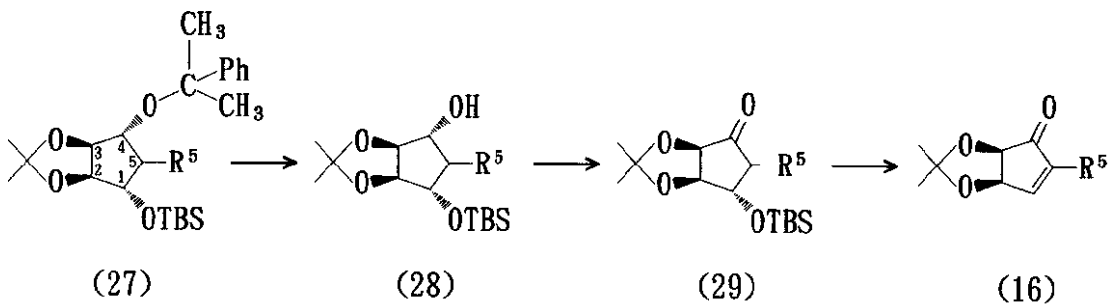
10

スキーム 9 :



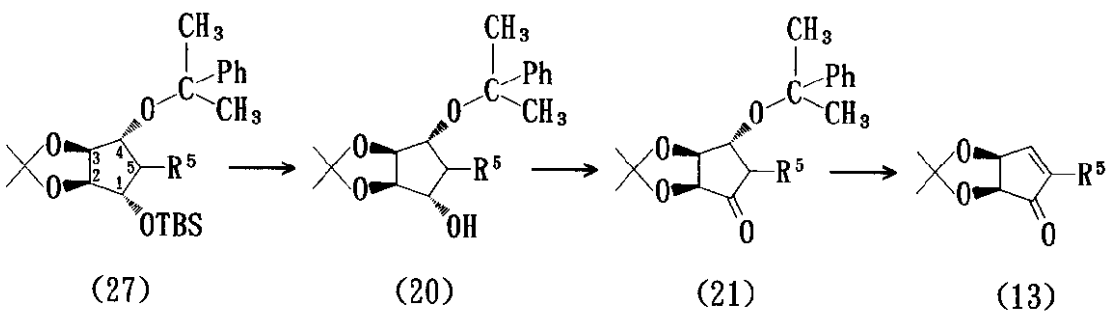
20

スキーム 10 :



30

スキーム 11 :



40

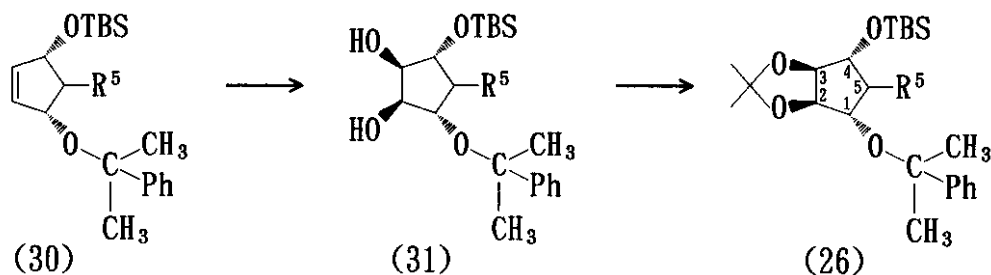
【 0 0 2 6 】

なお、出発原料となる式 (26) または式 (27) で表される化合物の合成方法は次のスキーム 12、13 に示す通りである。

【 0 0 2 7 】

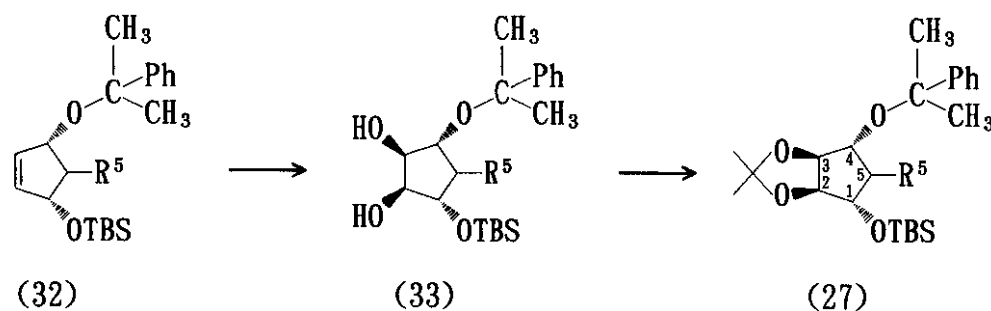
【 化 3 4 】

スキーム 12 :



10

スキーム 13 :



20

## 【 0 0 2 8 】

(11) スキーム 7 に示す上のルートでは、式 (1) で表される化合物を出発原料として工程 A、工程 B、工程 C を経て、式 (4) で表される化合物すなわち光学活性エノンを製造することができる。以下各工程ごとに説明する。

## 【 0 0 2 9 】

## 1 工程 A

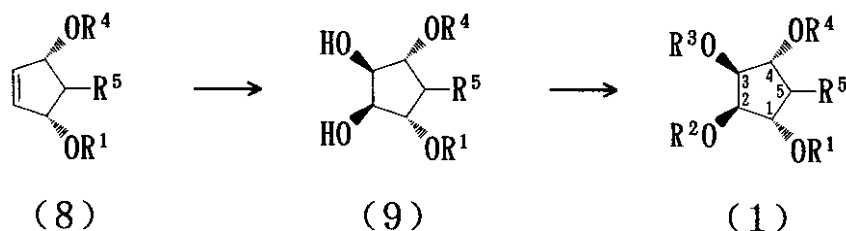
## 式 (1) で表される化合物の製造方法

スキーム 14 で示されるように、本発明の式 (1) で表される光学活性化合物は、式 (8) で表されるシクロペンテン誘導体から式 (9) で表されるシクロペンタンジオール誘導体とし、さらにジオールを保護することにより得られる。

30

## 【 化 3 5 】

スキーム 14 :



40

## 【 0 0 3 0 】

式 (8) で表されるシクロペンテン誘導体から式 (9) で表されるシクロペンタンジオール誘導体への反応は公知のシス付加酸化反応であれば良いが、マンガン酸化、オスミウム酸化が好ましい。特にオスミウム酸化が最も好ましい。

式 (8) で表される化合物は、シクロペンタジエンにクメンペルオキシドと  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  とを反応させた後、本発明者らの方法 (Synthesis, 2000, 6, 817) により  $\text{OAc}$  を  $\text{OH}$  とし、ジクロロメタン/ヘキサン の 1/5 溶媒中酸化マンガンを触媒として水酸基をケトンに酸化し、さらにこれを  $\text{NaBH}_4$  で還元した後に、他の保護基

50

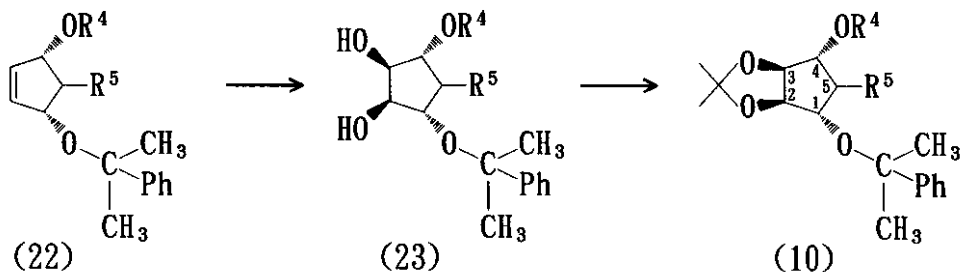
で水酸基を保護することにより得られる。クミル基を脱保護してさらに他の保護基に変えることも可能である。

【0031】

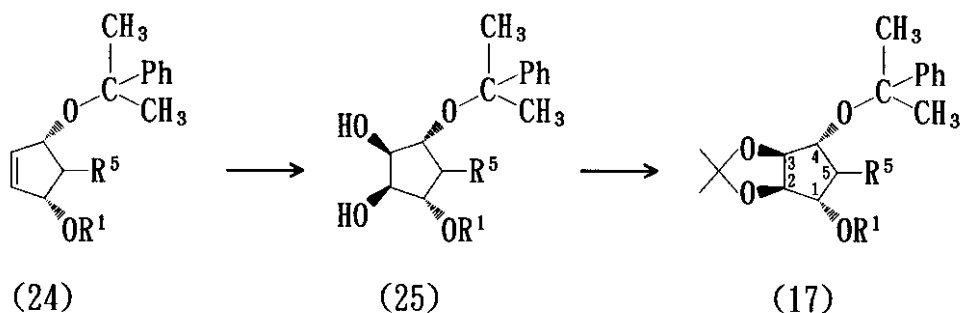
スキーム15、16で示されるように例えば、式(8)で表されるシクロペンテン誘導体のうち $R^1$ または $R^4$ がクミル基である式(22)または式(24)の化合物をオスミウム酸化して式(23)または式(25)で表される2位と3位とのジオール化合物とした後、この水酸基にアセトジメチルケタールを反応させて水酸基をアセトニドで保護することにより式(10)または式(17)で表される化合物を得られる。

【化36】

スキーム15:



スキーム16:



【0032】

具体的には、式(8)で表されるシクロペンタジエン誘導体のうち $R^1$ がクミル基、 $R^5$ が水素原子である(+)-cis-4-クミルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール誘導体は、本発明者らによる報告(Synlett 1999, 11, 1754-1756.)に記載の方法で得られる。

【0033】

すなわち、まず、ジシクロペンタジエンからラセミ体のcis-4-クミルオキシ-2-シクロペンテン-1-オールを得る。つぎに、このラセミ体を加水分解酵素存在下、カルボン酸エステルまたはカルボン酸で処理し、エステル交換もしくはエステル化させて(+)-cis-4-クミルオキシ-2-シクロペンテン-1-オールを得る。それからこの水酸基を、クミル基以外の保護基 $R^4$ で一旦保護して式(22)で表される(+)-cis-4-クミルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール誘導体を得られる。

【0034】

次にこの式(22)で表される化合物をオスミウム酸化して式(23)で表されるジオール化合物とした後、この水酸基をアセトニドで保護することにより式(10)で表される化合物を得られる。

【0035】

本発明における工程Aは、式(1)で表される光学活性化合物の1位の保護基を脱保護して式(2)で表される光学活性化合物を得る工程である。4位の保護基を脱保護しないで、1位の保護基のみを脱保護する反応であれば公知の脱保護反応のいずれを用いても良く

10

20

30

40

50

、好ましい脱保護反応は1位の保護基および4位の保護基の組合せにより異なる。例えば、1位の保護基がクミル基で、4位の保護基が $t$ -ブチルジメチルシリル基である場合には、パラジウム-炭素触媒による水素雰囲気下での接触還元反応が好ましい。

#### 【0036】

なお、当業者であれば例えば、THEODORA W. GREEN, PETER G. M. WUTS, PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION, WILEY-INTERSCIENCE に従い最適な保護基を選び出すことは容易である。また反応条件、例えば溶媒や反応温度を最適化することも容易である。

#### 【0037】

本発明における工程Aで製造することができる式(2)で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(2)で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程Aで製造される式(2)で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(2)で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0038】

### 2 工程B

本発明における工程Bは、前記工程Aで得られる式(2)で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとし式(3)で表される光学活性化合物を得る工程である。式(2)で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとする酸化反応であれば、公知の酸化反応のいずれをも用いることができるが、保護基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ を損なわずに水酸基のみを酸化する酸化反応であることが好ましい。

#### 【0039】

本発明の光学活性エノンの製造方法において、式(2)で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとし式(3)で表される光学活性化合物を得る工程で用いられる酸化剤は、保護基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ を損なわずに水酸基のみを酸化する酸化剤であればよい。好ましくは、重金属系酸化剤、有機化合物系酸化剤である。重金属系酸化剤としては、例えば、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガ、酸化クロム-ピリジン錯体、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酢酸鉛、炭酸銀である。有機化合物系酸化剤としては、例えば、 $m$ -クロロ過安息香酸、ジメチルスルホキシド/オキサリルクロリド、Dess-Martin試薬である。特に好ましくは、有機化合物系酸化剤であり、さらに好ましくはDess-Martin試薬である。

#### 【0040】

本発明における工程Bで製造することができる式(3)で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(3)で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程Bで製造される式(3)で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(3)で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0041】

### 3 工程C

本発明における工程Cは、前記工程Bで得られる式(3)で表される光学活性化合物の4

10

20

30

40

50



位の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成して式(4)で表される光学活性化合物を得る工程である。式(3)で表される光学活性化合物の4位の保護基 $R^4$ を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成する反応であれば公知の反応のいずれをも用いることができるが、保護基 $R^2$ および $R^3$ を損なわずに $R^4$ を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成する反応であることが好ましい。例えば、保護基 $R^2$ および $R^3$ がアセトニドで、4位の保護基 $R^4$ が $t$ -ブチルジメチルシリル基である場合には、酢酸中60℃で反応させて $t$ -ブチルジメチルシリル基を脱保護し、脱水反応により5位の炭素との間に二重結合を生成させる反応が好ましい。

なお、公知の反応から最適な反応を選択することは当業者にとって容易である。

#### 【0042】

本発明における工程Cで製造することができる式(4)で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(4)で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程Cで製造される式(4)で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

なお、式(4)で表される化合物が公知化合物である場合には、測定値を文献値と比較することにより得られる化合物を同定することもできる。

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(4)で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0043】

(III) スキーム7に示す下のルートでは、式(1)で表される化合物を出発原料として工程A、工程B、工程Cを経て、式(7)で表される化合物すなわち光学活性エノンを製造することができる。以下各工程ごとに説明する。

#### 【0044】

##### 1 工程A

本発明における工程Aは、式(1)で表される光学活性化合物の4位の保護基を脱保護して式(5)で表される光学活性化合物を得る工程である。1位の保護基を脱保護しないで、4位の保護基のみを脱保護する反応であれば公知の脱保護反応のいずれを用いても良く、好ましい脱保護反応は1位の保護基および4位の保護基の組合せにより異なる。例えば、1位の保護基 $R^1$ がクミル基で、4位の保護基 $R^4$ が $t$ -ブチルジメチルシリル基である場合には、溶媒中でテトラブチルアンモニウムフロライド(TBAF)で脱保護する反応が好ましい。

#### 【0045】

本発明における工程Aで製造することができる式(5)で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(5)で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程Aで製造される式(2)で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(5)で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0046】

##### 2 工程B

本発明における工程Bは、前記工程Aで得られる式(5)で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとし式(6)で表される光学活性化合物を得る工程である。式

10

20

30

40

50

(5) で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとする酸化反応であれば、公知の酸化反応のいずれをも用いることができるが、保護基  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  を損なわずに水酸基のみを酸化する酸化反応であることが好ましい。

#### 【0047】

本発明の光学活性エノンの製造方法において、式(5) で表される光学活性化合物の水酸基を酸化してケトンとし式(6) で表される光学活性化合物を得る工程で用いられる酸化剤は、保護基  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  を損なわずに水酸基のみを酸化する酸化剤であればよい。好ましくは、重金属系酸化剤、有機化合物系酸化剤である。重金属系酸化剤としては、例えば、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガ、酸化クロム - ピリジン錯体、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酢酸鉛、炭酸銀である。有機化合物系酸化剤としては、例えば、*m*-クロロ過安息香酸、ジメチルスルホキシド/オキサリルクロリド、*Dess - Martin* 試薬である。特に好ましくは、有機化合物系酸化剤であり、さらに好ましくは *Dess - Martin* 試薬である。

10

#### 【0048】

本発明における工程 B で製造することができる式(6) で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(6) で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程 B で製造される式(6) で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

20

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(6) で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0049】

### 3 工程 C

本発明における工程 C は、前記工程 B で得られる式(6) で表される光学活性化合物の1位の保護基を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成して式(7) で表される光学活性化合物を得る工程である。式(6) で表される光学活性化合物の1位の保護基  $R^1$  を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成する反応であれば公知の反応のいずれをも用いることができるが、保護基  $R^2$  および  $R^3$  を損なわずに  $R^1$  を脱保護し、5位の炭素との間に二重結合を生成する反応であることが好ましい。例えば、保護基  $R^2$  および  $R^3$  がアセトニドで、1位の保護基  $R^1$  がクミル基である場合には、酢酸中 60 で反応させてクミル基を脱保護し、脱水反応により5位の炭素との間に二重結合を生成させる反応が好ましい。

30

なお、公知の反応から最適な反応を選択することは当業者にとって容易である。

#### 【0050】

本発明における工程 C で製造することができる式(7) で表される化合物は、公知の単離方法により単離することができる。例えば、抽出や液体クロマトグラフィーにより精製分離することができる。また、単離した式(7) で表される化合物は公知の分析方法により同定することができる。例えば、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのスペクトルを測定することおよび元素分析することにより分子構造を決定することができる。公知の単離方法により本発明における工程 C で製造される式(7) で表される化合物を精製分離して単離することおよび単離した化合物を同定することは当業者にとって容易である。

40

なお、式(7) で表される化合物が公知化合物である場合には、測定値を文献値と比較することにより得られる化合物を同定することもできる。

また、本発明の製造方法により得られ単離される式(7) で表される化合物は高い純度および高い光学純度を示す。

#### 【0051】

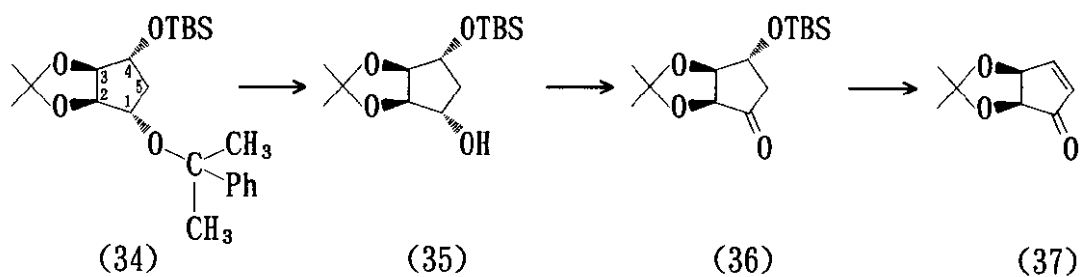
50

## 【実施例】

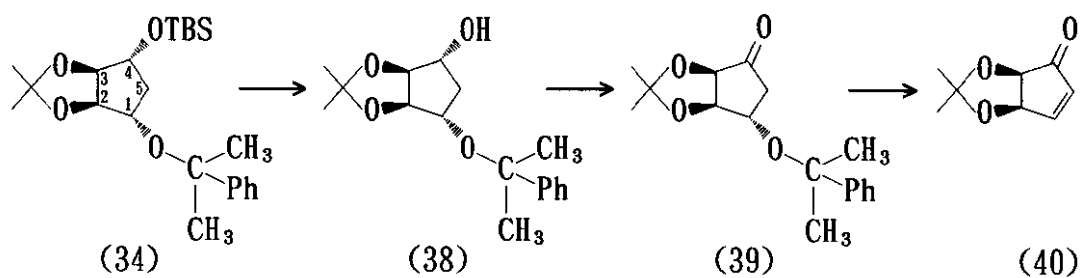
以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。また、以下の実施例により得られる光学活性エノンの反応は次のスキーム 17 ~ 22 に示す通りである。

## 【化 37】

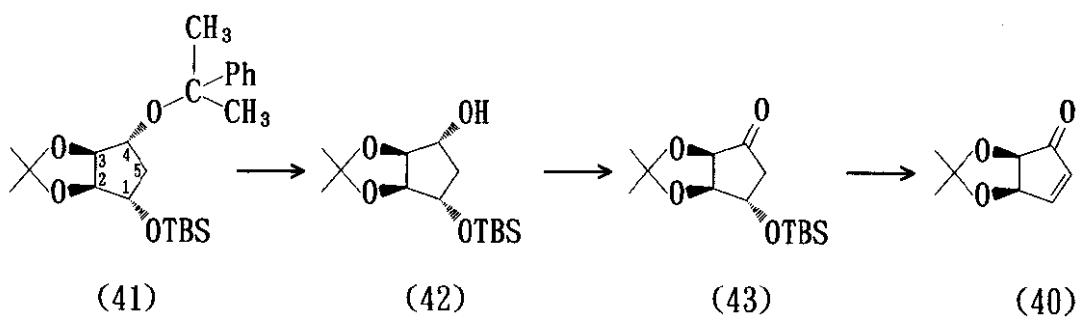
スキーム 17 :



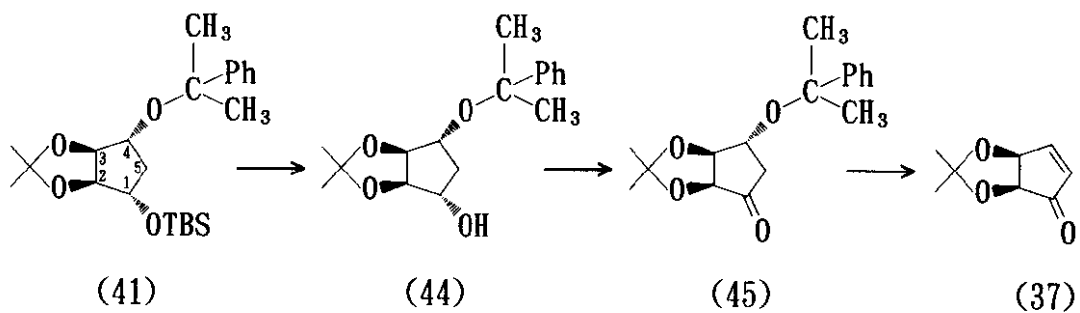
スキーム 18 :



スキーム 19 :

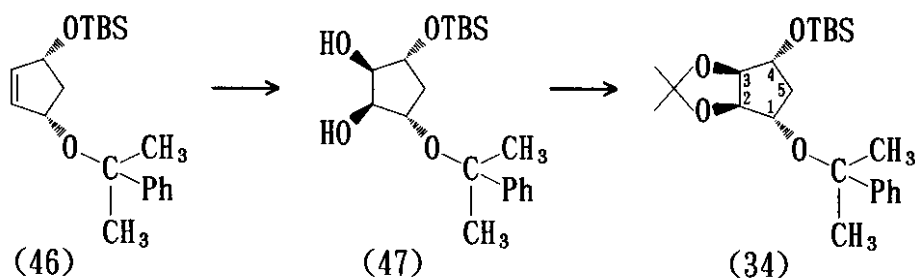


スキーム 20 :



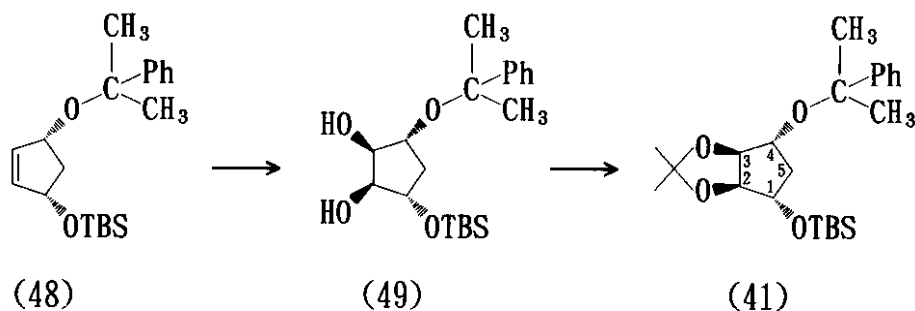
## 【化 38】

## スキーム 21 :



10

## スキーム 22 :



20

## 【 0 0 5 2 】

## 実施例 1

式 ( 4 7 ) の化合物の製造 : ( その 1 )

( + ) - c i s - 4 - クミルオキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オール 4 . 0 2 g とイミダゾール 2 . 0 4 g をジメチルホルムアミド ( D M F ) 4 0 m l に溶かし、室温で攪拌した。ここに、t - ブチルジメチルシリルクロリド 3 . 2 g の D M F 溶液を滴下した。滴下後室温で 3 時間攪拌し、反応液を水に加えた。酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム ( アセトン / ヘキサン = 1 / 8 ) で精製し、式 ( 4 6 ) の化合物を 6 . 0 7 g 得た。収率は 9 9 % であった。

30

## 【 0 0 5 3 】

続いて、式 ( 4 6 ) の化合物 3 . 8 2 g ( 1 1 . 5 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( T H F ) 2 0 m l 、水 2 0 m l の混合溶媒に溶かし、四酸化オスmium 溶液 2 . 5 m l と N - メチルモルホリン - N - オキシド ( N M O ) 2 . 0 2 g を加えて、室温で 1 8 時間攪拌した。反応終了後、亜硫酸ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム ( アセトン / ヘキサン = 1 / 4 ) で精製した。得られた固体をヘキサンで再結晶し、融点 4 8 ~ 4 9 の式 ( 4 7 ) の化合物を 3 . 8 3 g ( 1 0 . 5 m m o l ) 得た。収率 9 1 % であった。

40

得られた式 ( 4 7 ) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>31</sup> + 1 2 . 6 2 ° ( c 0 . 9 9 , クロロホルム )

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : = 0 . 0 3 4 ( s , 3 H ) , 0 . 0 4 2 ( s , 3 H ) , 0 . 8 8 1 ( s , 9 H ) , 1 . 4 8 ( d d d , 1 H , J = 1 3 . 5 , 7 . 2 , 7 . 2 H z ) , 1 . 5 4 ( s , 3 H ) , 1 . 5 8 ( s , 3 H ) , 2 . 1 9 ( d d d , 1 H , J = 1 3 . 5 , 8 . 0 , 6 . 7 H z ) , 2 . 2 9 ( b s , 1 H ) , 2 . 5 0 ( b s , 1 H ) , 3 . 5 5 ( d d d , 1 H , J = 8 . 0 , 7 . 2 , 4 . 7 H z ) , 3 . 8 0 ( d d , 1 H , J = 4 . 7 , 4 . 7 H z ) , 3 . 8 3 ( d d d , 1 H , J = 7 . 2 , 6 . 7 , 4 . 7 H z ) , 3 . 9 8 ( d d , 1 H , J = 4 . 7 , 4 . 7 H z ) , 7 . 2 3 ~ 7 . 4 8 ( m , 5 H )

## 【 0 0 5 4 】

50

実施例 2

式 (47) の化合物の製造 : (その2)

式 (46) の化合物 11.25 g (33.83 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 75 ml、水 75 ml の混合溶媒に溶かし、0.196 M の四酸化オスミウム THF 溶液 4.3 ml (0.85 mmol) と N - メチルモルホリン - N - オキシド (NMO) 5.95 g (50.8 mmol) を加えて、室温で 3 日間攪拌した。反応終了後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を 5 ml 加え、酢酸エチル 200 ml で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 50 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム (シリカゲル 500 g、酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 v / v) で精製した。得られた固体をヘキサンで再結晶し、融点 48 ~ 49 の式 (47) の化合物を無色針状晶として 11.16 g 得た。収率 90 % であった。

得られた式 (47) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{30} + 10.16^\circ$  (c 0.734, クロロホルム)

IR (film) :  $\nu = 1764 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.034 (s, 3H), 0.042 (s, 3H), 0.881 (s, 9H), 1.48 (ddd, 1H, J = 13.5, 7.2, 7.2 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.19 (ddd, 1H, J = 13.5, 8.0, 6.7 Hz), 2.29 (bs, 1H), 2.50 (bs, 1H), 3.55 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.2, 6.7 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 4.7, 4.7 Hz), 3.83 (ddd, 1H, J = 7.2, 6.7, 4.7 Hz), 3.98 (dd, 1H, J = 4.7, 4.7 Hz), 7.23 ~ 7.48 (m, 5H)

$^{13}\text{C}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = -4.89, 17.90, 25.65, 28.71, 28.78, 39.24, 74.89, 76.33, 76.89, 77.38, 77.50, 126.08, 127.21, 128.27, 146.85

MS : m / Z = 351 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 309 (M<sup>+</sup> - t - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 229 (M<sup>+</sup> - C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O)

HRMS : m / Z 計算値 C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O) : 229.1260, 実測値 : 229.1278

元素分析 : 計算値 C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si (366.6) : C 65.53, H 9.35, 実測値 : C 65.64, H 9.35

【0055】

実施例 3

実施例 2 と同様の操作により、式 (46) の化合物の鏡像異性体である式 (48) の化合物から式 (47) の鏡像異性体である式 (49) の化合物を得た。収率 90 % であった。

得られた式 (49) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点 48 ~ 49、

$[\alpha]_D^{30} - 10.25^\circ$  (c 0.752, クロロホルム)

【0056】

実施例 4

式 (34) の光学活性化合物の製造 : (その1)

実施例 1 で得られた式 (47) の化合物の 3.69 g (10.1 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶かし、アセトンジメチルケタール 12.4 ml、p - トルエンスルホン酸 25 mg を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、エーテルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム (アセトン / ヘキサン = 1 / 16) で精製し、無色油状物の式 (34) の化合物を 2.90 g (7.14 mmol) 得た。収率 71 % であった。

得られた式 (34) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{32} - 20.76^\circ$  (c 1.00, クロロホルム)

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.060 (s, 3H), 0.071 (s, 3H), 0.897 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.71 (ddd, 1H,  $J$  = 13.5, 6.6, 6.6 Hz), 2.07 (ddd, 1H,  $J$  = 13.5, 6.6, 6.6 Hz), 3.66 (ddd, 1H,  $J$  = 6.5, 6.5, 2.0 Hz), 3.98 (ddd, 1H,  $J$  = 6.5, 6.5, 2.7 Hz), 4.37 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 2.7 Hz), 4.51 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz), 7.21 ~ 7.47 (m, 5H)

【0057】

#### 実施例 5

式(34)の光学活性化合物の製造：(その2)

10

実施例2で得られた式(47)の化合物の11.16 g (30.44 mmol)をジクロロメタン115 mlに溶かし、アセトンジメチルケタール37 ml (300 mmol)、p-トルエンスルホン酸76 mg (0.3 mmol)を加えて、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を100 ml加え、ジエチルエーテル150 mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル500 g、酢酸エチル/ヘキサン = 1/20 v/v)で精製し、無色油状物の式(34)の化合物を12.04 g得た。収率97%であった。

得られた式(34)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{32} = -20.76^\circ$  (c 1.01, クロロホルム)

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.060 (s, 3H), 0.071 (s, 3H), 0.897 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.71 (ddd, 1H,  $J$  = 13.5, 6.6, 6.6 Hz), 2.07 (ddd, 1H,  $J$  = 13.5, 6.6, 6.6 Hz), 3.66 (ddd, 1H,  $J$  = 6.5, 6.5, 2.9 Hz), 3.98 (ddd, 1H,  $J$  = 6.5, 6.5, 2.7 Hz), 4.37 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 2.7 Hz), 4.51 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz), 7.21 ~ 7.47 (m, 5H)

20

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.88, 17.91, 24.55, 25.70, 26.73, 27.32, 30.42, 40.52, 76.62, 77.14, 77.67, 86.49, 86.78, 110.87, 126.08, 126.86, 128.09, 147.16

MS:  $m/z$  = 391 ( $M^+$  - CH<sub>3</sub>), 287 ( $M^+$  - C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)

30

HRMS:  $m/z$  計算値 C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>Si ( $M^+$  - C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>): 287.1679, 実測値: 287.1678

元素分析: 計算値 C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si (406.6): C 67.94, H 9.42, 実測値: C 67.85, H 9.51

【0058】

#### 実施例 6

実施例5と同様の操作により、式(47)の化合物の鏡像異性体である式(49)の化合物から式(34)の鏡像異性体である式(41)の化合物を得た。収率97%であった。

得られた式(41)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{30} = +20.76^\circ$  (c 0.95, クロロホルム)

40

【0059】

#### 実施例 7

式(35)の光学活性化合物の製造：(その1)

実施例4で得られた式(34)の化合物の1.45 g (3.57 mmol)を酢酸エチル18 mlに溶かし、10%パラジウム-炭素107 mgとクロロホルム2滴を加え、室温で接触還元を行った。反応終了後触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(アセトン/ヘキサン = 1/8)で精製し、無色油状物の式(35)の化合物を982 mg (3.40 mmol)得た。収率95%であった。

得られた式(35)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{30} = -4.62^\circ$  (c 1.06, クロロホルム)

50

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.124 (s, 3H), 0.134 (s, 3H), 0.892 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.76 (d, 1H,  $J$  = 14.4 Hz), 2.09 (ddd, 1H,  $J$  = 14.4, 4.2, 4.2 Hz), 3.21 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz), 4.09 (dd, 1H,  $J$  = 11.3, 4.2 Hz), 4.25 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 4.51 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz), 4.66 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz)

【0060】

#### 実施例 8

式(35)の光学活性化合物の製造：(その2)

実施例5で得られた式(34)の化合物の10.00g(24.62mmol)を酢酸エチル100mlに溶かし、10%パラジウム-炭素756mgとクロロホルム3滴を加え、水素雰囲気下で接触還元を室温で17時間行った。反応終了後触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル500g、酢酸エチル/ヘキサン = 1/8 v/v)で精製し、無色油状物の式(35)の化合物を982mg(3.40mmol)得た。収率95%であった。

得られた式(35)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  = -5.42° (c 1.11, クロロホルム)

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.124 (s, 3H), 0.134 (s, 3H), 0.892 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.76 (d, 1H,  $J$  = 14.4 Hz), 2.09 (ddd, 1H,  $J$  = 14.4, 4.2, 4.2 Hz), 3.21 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz), 4.09 (dd, 1H,  $J$  = 11.3, 4.2 Hz), 4.25 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 4.51 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz), 4.66 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.27, -5.15, 17.74, 23.68, 25.58, 26.02, 37.24, 77.53, 78.40, 85.82, 86.43, 110.10

MS:  $m/z$  = 289 ( $M^+ + H$ ), 273 ( $M^+ - CH_3$ )

HRMS:  $m/z$  計算値 C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si ( $M^+ - CH_3$ ): 273.1522, 実測値: 273.1524

元素分析: 計算値 C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (288.5): C 58.29, H 9.78, 実測値: C 58.31, H 9.60

【0061】

#### 実施例 9

実施例8と同様の操作により、式(34)の化合物の鏡像異性体である式(41)の化合物から式(35)の鏡像異性体である式(42)の化合物を得た。収率96%であった。

得られた式(42)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  + 5.52° (c 1.02, クロロホルム)

【0062】

#### 実施例 10

式(36)の光学活性化合物の製造：(その1)

実施例7で得られた式(35)の化合物753mg(2.61mmol)をジクロロメタン15mlに溶かし、室温で攪拌した。ここへ、Desse-Martin試薬1.64gを加えて10分間攪拌した。反応終了後5%水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム(アセトン/ヘキサン = 1/2)で精製し、無色油状物の式(36)の化合物を720mg(2.51mmol)得た。収率96%であった。

得られた式(36)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_{\text{D}}^{31}$  + 133.48° (c 1.16, クロロホルム)

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.085 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.8

7 ( s , 9 H ) , 1 . 3 5 ( s , 3 H ) , 1 . 4 2 ( s , 3 H ) , 2 . 1 7 ( d , 1 H , J = 1 8 H z ) , 2 . 8 2 ( d d , 1 H , J = 1 8 , 5 . 0 H z ) , 4 . 3 0 ( d , 1 H , J = 5 . 4 H z ) , 4 . 4 2 ( d , 1 H , J = 5 . 0 H z ) , 4 . 5 4 ( d , 1 H , J = 5 . 4 H z )

【 0 0 6 3 】

#### 実施例 1 1

式 ( 3 6 ) の光学活性化合物の製造 : ( その 2 )

実施例 8 で得られた式 ( 3 5 ) の化合物 6 . 1 4 g ( 2 1 . 2 9 mmol ) をジクロロメタン 1 0 0 ml に溶かし、室温で攪拌した。ここへ、Des s - M a r t i n 試薬 1 4 . 6 0 g ( 3 5 . 0 0 mmol ) を加えて 3 0 分間攪拌した。反応終了後 0 . 5 N 水酸化ナトリウム溶液を 1 0 0 ml 加え、酢酸エチル 1 0 0 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水 2 0 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム ( シリカゲル 4 2 0 g 、酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 8 v / v ) で精製し、無色油状物の式 ( 3 6 ) の化合物を 5 . 9 4 g 得た。収率 9 7 % であった。

得られた式 ( 3 6 ) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>31</sup> + 1 3 3 . 4 8 ° ( c 1 . 1 6 , クロロホルム )

I R ( f i l m ) : = 1 7 6 4 c m<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) : = 0 . 0 8 5 ( s , 3 H ) , 0 . 1 1 ( s , 3 H ) , 0 . 8 7 ( s , 9 H ) , 1 . 3 5 ( s , 3 H ) , 1 . 4 2 ( s , 3 H ) , 2 . 1 7 ( d , 1 H , J = 1 8 . 0 H z ) , 2 . 8 2 ( d d , 1 H , J = 1 8 . 0 , 5 . 0 H z ) , 4 . 3 0 ( d , 1 H , J = 5 . 4 H z ) , 4 . 4 2 ( d , 1 H , J = 5 . 0 H z ) , 4 . 5 4 ( d , 1 H , J = 5 . 4 H z )

<sup>13</sup>C - NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) : = - 5 . 1 1 , 1 7 . 7 9 , 2 4 . 6 8 , 2 5 . 4 9 , 2 6 . 6 3 , 4 3 . 0 7 , 6 9 . 1 8 , 7 7 . 9 9 , 8 2 . 7 5 , 1 1 2 . 8 0 , 2 1 2 . 2 4

M S : m / z = 2 7 1 ( M<sup>+</sup> - C H<sub>3</sub> )

H R M S : m / z 計算値 C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>S i ( M<sup>+</sup> - C H<sub>3</sub> ) : 2 7 1 . 1 3 6 6 , 実測値 : 2 7 1 . 1 3 5 0

元素分析 : 計算値 C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>S i ( 2 8 6 . 5 ) : C 5 8 . 7 6 , H 9 . 1 5 , 実測値 : C 5 8 . 7 6 , H 9 . 3 0

【 0 0 6 4 】

#### 実施例 1 2

実施例 1 1 と同様の操作により、式 ( 3 5 ) の化合物の鏡像異性体である式 ( 4 2 ) の化合物から式 ( 3 6 ) の鏡像異性体である式 ( 4 3 ) の化合物を得た。

収率 9 7 % であった。

得られた式 ( 4 3 ) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点 1 1 0 ~ 1 1 1 、

[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 1 3 6 . 5 9 ° ( c 1 . 2 2 , クロロホルム )

【 0 0 6 5 】

#### 実施例 1 3

式 ( 3 7 ) の ( + ) - 7 , 7 - ジメチル - 6 , 8 - ジオキサピシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンの製造 : ( その 1 )

実施例 1 0 で得られた式 ( 3 6 ) の化合物の 7 2 0 mg ( 2 . 5 1 mmol ) を酢酸 8 . 3 ml に溶かし、6 0 で 3 日間、9 0 で一日攪拌した。反応液を過剰の希水酸化ナトリウム水溶液に加え、エーテルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム ( アセトン / ヘキサン = 1 / 2 ) で精製し、式 ( 3 7 ) の ( + ) - 7 , 7 - ジメチル - 6 , 8 - ジオキサピシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクト - 3 - エン - 2 - オンを 2 6 9 mg ( 1 . 7 4 mmol ) 得た。収率 6 9 % であった。

得られた式 ( 3 7 ) の ( + ) エノン体の物性値は以下の値であり、これらは文献値と一致した。

10

20

30

40

50



$[\alpha]_D^{32} - 69.88^\circ$  (c 0.99, クロロホルム)、  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35 (s, 6H), 4.40 (d, 1H,  $J$  = 5.4 Hz), 5.21 (dd, 1H,  $J$  = 2.1, 5.4 Hz), 6.15 (d, 1H,  $J$  = 5.7 Hz), 7.55 (dd, 1H,  $J$  = 2.1, 5.7 Hz)

【0066】

#### 実施例 14

式(37)の(+)-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンの製造:(その2)

実施例11で得られた式(36)の化合物の5.17 g (18.05 mmol)を酢酸100 mlに溶かし、60℃で4日間攪拌した。反応液を冷却後、反応液をジエチルエーテル300 mlで希釈し、飽和食塩水100 ml、1 N水酸化ナトリウム水溶液100 mlで逐次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル250 g、ジエチルエーテル/ヘキサン = 1/3 ~ 1/1 v/v)で精製し、式(37)の(+)-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンを2.18 g得た。収率78%であった。

得られた式(37)の(+)-エノン体の物性値は以下の値であり、これらは文献値(融点68~69℃、 $[\alpha]_D^{25} + 70.49^\circ$  (c 0.95, クロロホルム))と一致した。

融点68~69℃、 $[\alpha]_D^{32} + 69.70^\circ$  (c 1.18, クロロホルム)

【0067】

#### 実施例 15

実施例14と同様の操作により、式(36)の化合物の鏡像異性体である式(43)の化合物から式(37)の鏡像異性体である式(40)の化合物を得た。

収率78%であった。

得られた式(40)の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点68~69℃、

$[\alpha]_D^{31} - 69.33^\circ$  (c 1.22, クロロホルム)

【0068】

#### 実施例 16

式(38)の光学活性化合物の製造:(その1)

実施例4で得られた式(34)の化合物の1.41 g (3.47 mmol)をTHF 10 mlに溶かして0℃で攪拌した。この溶液にテトラブチルアンモニウムフロライド(TBAF) 4.5 ml加え、室温に戻して1時間攪拌させた。得られた反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム(アセトン/ヘキサン = 1/4)で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、融点110~111℃の化合物を95.2 mg (3.26 mmol)得た。収率94%であった。

得られた化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{31} - 19.53^\circ$  (c 1.08, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.25 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.74 (d, 1H,  $J$  = 14.4 Hz), 1.96 (ddd, 1H,  $J$  = 14.4, 4.5, 4.5 Hz), 3.33 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz), 3.87 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 4.05 (dd, 1H,  $J$  = 11.0, 4.5 Hz), 4.60 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz), 4.61 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.5 Hz), 7.25~7.45 (m, 5H)

【0069】

#### 実施例 17

式(38)の光学活性化合物の製造:(その2)

実施例5で得られた式(34)の化合物の9.18 g (22.58 mmol)をTHF 50 mlに溶かして0℃で攪拌した。この溶液に1.0 Mのテトラブチルアンモニウムフロライド(

T B A F ) の T H F 溶液 2.7 ml ( 2.7 mmol ) を加え、室温に戻して 2 時間 30 分攪拌させた。得られた反応液を酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム ( シリカゲル 450 g、酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 v / v ) で精製した。得られた固体を酢酸エチル / ヘキサンで再結晶し、融点 110 ~ 111 の化合物を 6.17 g 得た。収率 93 % であった。

得られた化合物の物性測定値をつぎに示す。

$[\alpha]_D^{31} = -19.53^\circ$  ( c 1.08 , クロロホルム )

I R ( f i l m ) :  $\nu = 3500 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H} - \text{NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta = 1.25$  ( s , 3 H ) ,  $1.31$  ( s , 3 H ) ,  $1.56$  ( s , 3 H ) ,  $1.63$  ( s , 3 H ) ,  $1.74$  ( d , 1 H ,  $J = 14.4 \text{ Hz}$  ) ,  $1.96$  ( d d d , 1 H ,  $J = 14.4 , 4.5 , 4.5 \text{ Hz}$  ) ,  $3.33$  ( d , 1 H ,  $J = 11.0 \text{ Hz}$  ) ,  $3.87$  ( d , 1 H ,  $J = 4.5 \text{ Hz}$  ) ,  $4.05$  ( d d , 1 H ,  $J = 11.0 , 4.5 \text{ Hz}$  ) ,  $4.60$  ( d d , 1 H ,  $J = 5.7 , 1.5 \text{ Hz}$  ) ,  $4.61$  ( d d , 1 H ,  $J = 5.7 , 1.5 \text{ Hz}$  ) ,  $7.25 \sim 7.45$  ( m , 5 H )

10

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta = 23.67 , 25.96 , 27.37 , 29.60 , 36.45 , 77.26 , 78.67 , 79.17 , 85.32 , 86.37 , 109.98 , 126.02 , 127.50 , 128.38 , 145.20$

M S :  $m/z = 292$  (  $\text{M}^+$  )

H R M S :  $m/z$  計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  : 292.1675 , 実測値 : 292.1695

20

元素分析 : 計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  ( 292.4 ) : C 69.84 , H 8.27 , 実測値 : C 69.89 , H 8.24

【 0070 】

#### 実施例 18

実施例 17 と同様の操作により、式 ( 34 ) の化合物の鏡像異性体である式 ( 41 ) の化合物から式 ( 38 ) の鏡像異性体である式 ( 44 ) の化合物を得た。

収率 98 % であった。

得られた式 ( 44 ) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点 110 ~ 111 ( 酢酸エチル / ヘキサンで再結晶 )、

$[\alpha]_D^{29} = +19.75^\circ$  ( c 0.75 , クロロホルム )

30

【 0071 】

#### 実施例 19

式 ( 39 ) の光学活性化合物の製造 : ( その 1 )

実施例 10 における式 ( 35 ) の化合物 753 mg を実施例 16 で得られた化合物の 633 mg ( 2.17 mmol ) に、D e s s - M a r t i n 試薬を 1.36 g とする以外は、同様に行って溶媒を留去後の処理を変更して溶媒を留去後得られた固体をヘキサンで再結晶した。

式 ( 39 ) の化合物 624 mg ( 2.15 mmol ) を得た。収率 99 % であった。

得られた式 ( 39 ) の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点 98 ~ 99 、

$[\alpha]_D^{31} = -142.81^\circ$  ( c 1.13 , クロロホルム )、

40

$^1\text{H} - \text{NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta = 1.30$  ( s , 3 H ) ,  $1.34$  ( s , 3 H ) ,  $1.55$  ( s , 3 H ) ,  $1.62$  ( s , 3 H ) ,  $2.23$  ( d d d , 1 H ,  $J = 18.3 , 3.0 , 1.5 \text{ Hz}$  ) ,  $2.67$  ( d d , 1 H ,  $J = 18.3 , 6.3 \text{ Hz}$  ) ,  $3.99$  ( d d d , 1 H ,  $J = 6.3 , 1.5 , 1.5 \text{ Hz}$  ) ,  $4.36$  ( b d , 1 H ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  ) ,  $4.58$  ( d , 1 H ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  ) ,  $7.25 \sim 7.44$  ( m , 5 H )

【 0072 】

#### 実施例 20

式 ( 39 ) の光学活性化合物の製造 : ( その 2 )

式 ( 38 ) の化合物の 2.98 g ( 10.19 mmol ) をジクロロメタン 50 ml に溶かし、室温で攪拌した。ここへ、D e s s - M a r t i n 試薬 6.39 g ( 15.29 mmol ) を加え

50

て30分間攪拌した。反応終了後0.5N水酸化ナトリウム溶液を50ml加え、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル150g、酢酸エチル/ヘキサン=1/4 v/v）で精製し、無色針状晶の式（39）の化合物を2.85g得た。収率96%であった。

得られた式（39）の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点98~99、

$[\alpha]_D^{31} = -142.81^\circ$  (c 1.13, クロロホルム)、

IR (film):  $\nu = 1758 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.30$  (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.23 (ddd, 1H, J = 18.3, 3.0, 1.5 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 18.3, 6.3 Hz), 3.99 (ddd, 1H, J = 6.3, 1.5, 1.5 Hz), 4.36 (bd, 1H, J = 5.4 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.25~7.44 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 24.76, 26.63, 27.78, 29.09, 42.63, 69.91, 78.37, 78.64, 82.51, 112.54, 125.95, 127.51, 128.39, 145.58, 212.68$

MS: m/z = 290 (M<sup>+</sup>)

HRMS: m/z 計算値 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 290.1518, 実測値: 290.1553

元素分析: 計算値 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (290.4): C 70.32, H 9.15, 実測値: C 70.19, H 7.58

【0073】

#### 実施例 2 1

実施例 20と同様の操作により、式（38）の化合物の鏡像異性体である式（44）の化合物から式（39）の鏡像異性体である式（45）の化合物を得た。

収率96%であった。

得られた式（45）の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点98~99、

$[\alpha]_D^{29} = +144.15^\circ$  (c 0.92, クロロホルム)

【0074】

#### 実施例 2 2

式（40）の（-）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンの製造:（その1）

実施例 19で得られた式（39）の化合物の624mg（2.15mmol）を酢酸7.0mlに溶かし、60℃で3日間攪拌した。反応液を過剰の希水酸化ナトリウム水溶液に加え、エーテルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別して溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム（アセトン/ヘキサン=1/2）で精製し、式（40）の（-）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンを276mg（1.79mmol）得た。収率83%であった。

得られた式（40）の（-）エノン体の物性測定値を以下に示す。これらは文献値と一致した。

$[\alpha]_D^{32} = +69.70^\circ$  (c 1.18, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ は実施例 13で得られた式（37）の化合物と一致した。

【0075】

#### 実施例 2 3

式（40）の（-）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンの製造:（その2）

実施例 20で得られた式（39）の化合物の2.57g（8.85mmol）を酢酸50mlに

溶かし、60 で4日間攪拌した。反応液にジエチルエーテル150mlを加え、飽和食塩水50ml、1N水酸化ナトリウム水溶液50mlで逐次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル150g、ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1 v/v）で精製し、式（40）の（-）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンを1.03g得た。収率76%であった。

得られた式（40）の（-）エノン体の物性測定値を以下に示す。これらは文献値と一致した。

融点68～69、

$[\alpha]_D^{32} - 69.88^\circ$  (c 1.00, クロロホルム)

10

【0076】

#### 実施例24

実施例23と同様の操作により、式（39）の化合物の鏡像異性体である式（45）の化合物から式（40）の（-）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンの鏡像異性体である式（37）の（+）-7,7-ジメチル-6,8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクト-3-エン-2-オンを得た。収率76%であった。

得られた式（37）の化合物の物性測定値をつぎに示す。

融点68～69、

$[\alpha]_D^{31} + 69.36^\circ$  (c 1.05, クロロホルム)

20

【0077】

#### 【発明の効果】

本発明の光学活性エノンの製造方法は、簡便な製造方法である。生理活性物質にとどまらず、一般の有機化合物の効率的合成法にも応用可能で、かつ、スケールアップも容易であるため極めて有用である。また、本発明の製造方法における過程で得られる中間体すなわち本発明の光学活性化合物は、同様にキラルビルディングブロックとして有用な化合物である。

## フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第04873760 (U.S.A.)

特開2002-060398 (J.P.A.)

Nakashima, Hiromi; Sato, Masayuki; Taniguchi, Takahiko; Ogasawara, Kunio, An enantiodivergent route to  $\alpha$ -cuparenone utilizing chiral cyclopentenol having a latent meso structure, *Tetrahedron Letters*, 2000年 4月, 41(15), 2639-2642

Nakashima, Hiromi; Sato, Masayuki; Taniguchi, Takahiko; Ogasawara, Kunio, Chiral preparation of polyoxygenated cyclopentanoids, *Synthesis*, 2000年 6月, (6), 817-823

Johnson, Carl R.; Penning, Thomas D., Triply convergent synthesis of (-)-prostaglandin E<sub>2</sub>, *Journal of the American Chemical Society*, 1986年, 108(18), 5655-6

Biadatti, Thibaud; Esker, John L.; Johnson, Carl R., Chemoenzymic synthesis of a versatile cyclopentenone: (+)-(3aS,6aS)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-one, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996年, 7(8), 2313-2320

Siddiqi, Suhaib M.; Schneller, Stewart W., S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase inhibitors as anti-viral agents: 5'-deoxyaristeromycin, *Nucleosides & Nucleotides*, 1993年, 12(2), 185-98

Johnson, Carl R.; Esker, John L.; Van Zandt, Michael C., Chemoenzymic Synthesis of 4-Substituted Riboses. S-(4'-Methyladenosyl)-L-homocysteine, *Journal of Organic Chemistry*, 1994年, 59(20), 5854-5

Barton, Derek H. R.; Camara, Jose; Cheng, Xiaoqin; Gero, Stephane D.; Jaszberenyi, Joseph Cs.; Quiclet-Sire, Beatrice, From carbohydrates to carbocycles: radical routes via tellurium derivatives, *Tetrahedron*, 1992年, 48(42), 9261-76

(58)調査した分野(Int.Cl., D.B.名)

C07B 53/00

C07C 49/597

C07D 317/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)