

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-524856

(P2011-524856A)

(43) 公表日 平成23年9月8日(2011.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 319/08</b> (2006.01)	C O 7 D 319/08	4 C O 2 2
<b>C O 7 C 67/31</b> (2006.01)	C O 7 C 67/31	4 C O 3 7
<b>C O 7 C 69/732</b> (2006.01)	C O 7 C 69/732 Z	4 C O 4 8
<b>C O 7 D 301/14</b> (2006.01)	C O 7 D 301/14	4 C O 7 1
<b>C O 7 D 303/42</b> (2006.01)	C O 7 D 303/42	4 G 1 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-507951 (P2011-507951)	(71) 出願人	508157886
(86) (22) 出願日	平成21年5月5日 (2009.5.5)		コンセジョ スペリオール デ インベス
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月17日 (2010.12.17)		ティガシヨネス シエンティフィカス
(86) 国際出願番号	PCT/ES2009/070140		スペイン国 マドリッド イー-28006, 117, シー/セラノ
(87) 国際公開番号	W02009/135979	(74) 代理人	100094640
(87) 国際公開日	平成21年11月12日 (2009.11.12)		弁理士 紺野 昭男
(31) 優先権主張番号	P200801303	(72) 発明者	ノエダ マリン、ペドロ
(32) 優先日	平成20年5月6日 (2008.5.6)		スペイン国マドリッド、イー-28006、3、フアン デ ラ シエルバ、インス
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		ティトゥット デ キミカ オルガニカ ヘ
			ネラル、セーエセイーセイ、デパルタメ
			ント デ シンテシス
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ザラゴジン酸およびその誘導体を得る方法

## (57) 【要約】

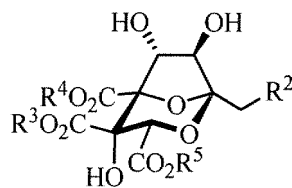
本発明の目的は、ザラゴジン酸およびその誘導体を得る方法、この合成の中間化合物およびこれらの中間化合物のザラゴジン酸の調製における使用を提供することである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る方法であって：

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中、

$R^2$  は  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_{20}$  アルケニルからなる群から選択されるものであり、該基は置換されていないか、またはそのいずれかの位置において  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキリデン、 $C_1 \sim C_3$  アルキルカルボキシヒドロキシル、ヒドロキシルおよび保護されたヒドロキシルからなる群から選択される少なくとも一つの基で置換されており；および/または該基の鎖の末端位置において、置換されていないか、または  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、または各環が 5 もしくは 6 員環である単環もしくは二環ヘテロアリール（該環は置換されていないか、または  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択される少なくとも一つの基またはハロゲンにより置換されている）からなる群から選択される基で置換されており、そして

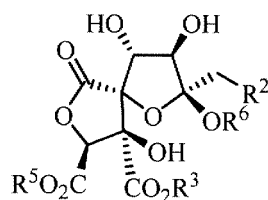
20

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、独立して、 $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択されるものである]

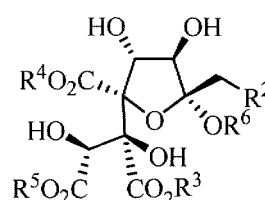
該方法が、

酸性媒体中において、式 (II) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 (III) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 (II) の化合物と式 (III) の化合物の混合物を反応させることを特徴とする、方法：

## 【化 2】



(II)



(III)

30

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記定義の通りであり、そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である]。

## 【請求項 2】

40

$R^3$  および  $R^4$  が、同一のものである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が同一のもの、好ましくはメチルである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義された式 (II) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義された式 (III) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物。

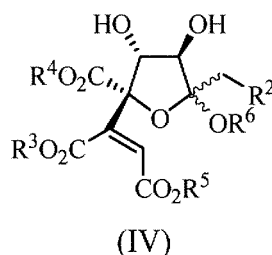
50

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義された式 ( I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物の合成方法であって、

式 ( I V ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物のジヒドロキシル化を含んでなることを特徴とする、方法：

## 【化 3】



10

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]。

## 【請求項 7】

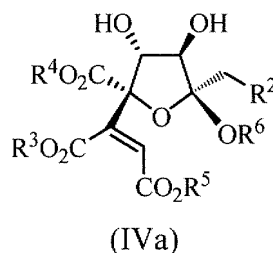
20

前記ジヒドロキシル化が、 $OsO_4$  または  $RuCl_3$  の存在下で行われる、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

式 ( I V a ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、 $RuCl_3$  の存在下でジヒドロキシル化して、式 ( I I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を生成させる、請求項 6 および 7 のいずれか一項に記載の方法：

## 【化 4】



30

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義された通りであり；そして

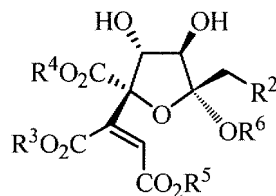
$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]。

## 【請求項 9】

40

式 ( I V b ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、 $RuCl_3$  の存在下でジヒドロキシル化して式 ( I I I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を生成させる、請求項 6 および 7 のいずれか一項に記載の方法：

## 【化 5】



(IVb)

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]。

## 【請求項 10】

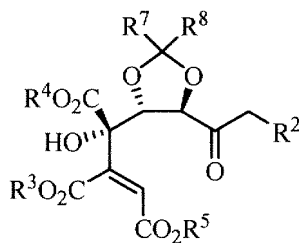
請求項 6 ~ 9 のいずれか一項で定義されている式 (IV)、式 (IVa) または式 (IVb) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物。

## 【請求項 11】

式 (IV) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を、酸性媒体中で処理することを含んでなる、方法：

## 【化 6】



(V)

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；そして

$R^7$  および  $R^8$  の各は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリールからなる群から選択されるものであり；または  $R^7$  および  $R^8$  はそれらが結合している炭素原子とともに  $C_2 \sim C_7$  アルキリデン基を形成するものである ]。

## 【請求項 12】

式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を、p - トルエンスルホン酸の存在下で反応させる、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

請求項 11 で定義されている式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物。

## 【請求項 14】

式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

(i) 式 (VII) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物から前記トリアルキルシリル基を除去して、式 (VI) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物：

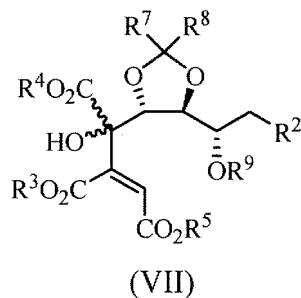
10

20

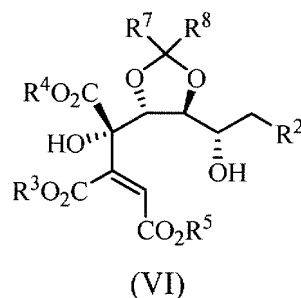
30

40

## 【化 7】



(VII)



(VI)

10

[ 式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されているものであり；

R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールからなる群から選択されるものであるか；または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合している炭素原子とともに C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキリデン基を形成するものであり；そして

R<sup>9</sup> はトリアルキルシリル基である ]

を生成し；

( i i ) 式 ( V I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物のヒドロキシル基を酸化すること

20

を含んでなることを特徴とする、方法。

## 【請求項 15】

前記酸化を、PCC または IBX の存在下で実施する、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

請求項 14 で定義されている式 ( V I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物。

## 【請求項 17】

請求項 14 で定義されている式 ( V I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物。

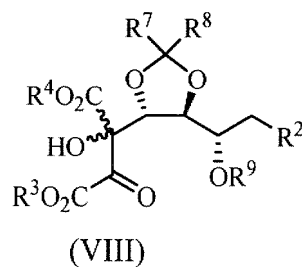
## 【請求項 18】

30

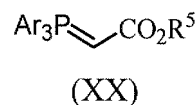
請求項 17 で定義されている式 ( V I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

式 ( V I I I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物と、式 ( X X ) の化合物とを反応させることを含んでなる、方法；

## 【化 8】



(VIII)



(XX)

40

[ 式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；そして

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールからなる群から選択されるものであるか；または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合している炭素原子とともに C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキリデン基を形成するものであり；

R<sup>9</sup> はトリアルキルシリル基であり；そして

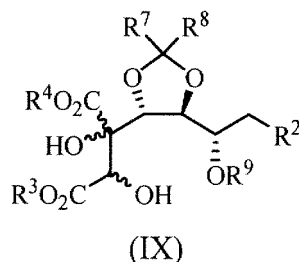
50

Ar 基の各々は、独立して、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール基から選択されるものである】。

【請求項 19】

前記式 (V I I I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物が、式 (I X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、好ましくは I B X の存在下で、酸化することにより得られたものである、請求項 18 に記載の方法：

【化 9】



10

[ 式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されているものであり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールからなる群から選択されるものか；または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合している炭素原子とともに C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキリデン基を形成するものであり；そして

R<sup>9</sup> はトリアルキルシリル基である ]。

20

【請求項 20】

式 (I X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、式 (V I I) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物に転換することが、前記式 (V I I I) の化合物を単離することなく行われる、請求項 18 または 19 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 18 で定義されている式 (V I I I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物。

【請求項 22】

請求項 19 で定義されている式 (I X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物。

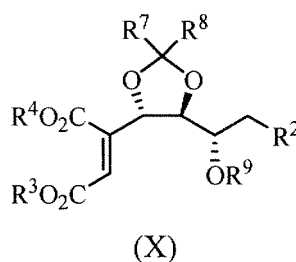
30

【請求項 23】

式 (I X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

式 (X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、好ましくは O s O<sub>4</sub> の存在下で、ジヒドロキシル化することを特徴とする、方法：

【化 10】



40

[ 式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールからなる群から選択されるものであるか；または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合している炭素原子とともに C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキリデン基を形成するものであり；そして

R<sup>9</sup> はトリアルキルシリル基である ]

50

。

## 【請求項 2 4】

請求項 2 3 で定義されている式 (X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物

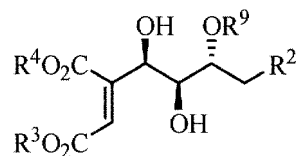
。

## 【請求項 2 5】

式 (X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

式 (X I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物：

## 【化 1 1】



(XI)

10

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されているものであり；

$R^7$  および  $R^8$  の各々は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリールからなる群から選択されるものであるか；または  $R^7$  および  $R^8$  はそれらが結合している炭素原子とともに  $C_2 \sim C_7$  アルキリデン基を形成するものであり；そして

$R^9$  はトリアルキルシリル基である ]

20

を、式 ( $R^7$ ) ( $R^8$ )  $C=O$  の化合物またはその水和物もしくはアリールもしくはアルキルアセタールもしくはヘミアセタールの存在下で、アセタール化またはヘミアセタール化することを含んでなることを特徴とする、方法。

## 【請求項 2 6】

請求項 2 5 で定義されている式 (X I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物。

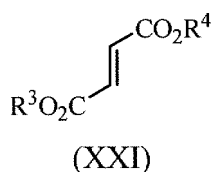
## 【請求項 2 7】

式 (X I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、以下工程を含んでなることを特徴とする方法：

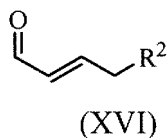
(i) 式  $PY_3$  の化合物の存在下で、式 (X X I) の化合物を反応させ、続いて式 (X V I) の化合物、その立体異性体またはそれらの混合物を添加して、式 (X V) の化合物、その立体異性体またはそれらの混合物：

30

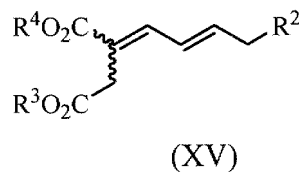
## 【化 1 2】



(XXI)



(XVI)



(XV)

[ 式中、

40

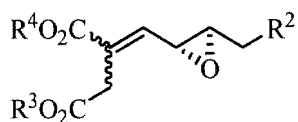
$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている通りであり；

基  $Y$  の各々は、独立して、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基から選択されるものである ]

を生成する工程；

(i i) 好ましくは  $m$ -クロロ過安息香酸 ( $m$ -CPBA) で前記式 (X V) の化合物をエポキシ化して、式 (X I V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物：

【化 1 3】



(XIV)

[ 式中、

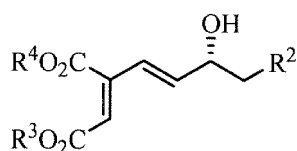
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は前記定義の通りである ]

を得る工程；

10

( i i i ) 塩基、好ましくは DBU の存在下で、前記式 ( X I V ) の化合物を異性化して、式 ( X I I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物；

【化 1 4】



(XIII)

20

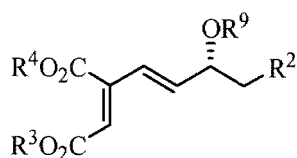
[ 式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は前記定義の通りである ]

を得る工程；

( i v ) トリアルキルシリル基を前記式 ( X I I I ) の化合物に導入して、式 ( X I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物；

【化 1 5】



(XII)

30

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は前記定義の通りであり；そしてR<sup>9</sup> はトリアルキルシリル基である ]

を得る工程；そして

( v ) 前記式 ( X I I ) の化合物をジヒドロキシル化する工程。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 で定義されている式 ( X V ) の化合物、その立体異性体またはそれらの混合物。

40

【請求項 2 9】

請求項 2 7 で定義されている式 ( X I V ) の化合物、その立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物。

【請求項 3 0】

請求項 2 7 で定義されている式 ( X I I I ) 、その立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物。

【請求項 3 1】

請求項 2 7 で定義されている式 ( X I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物。

【請求項 3 2】

50

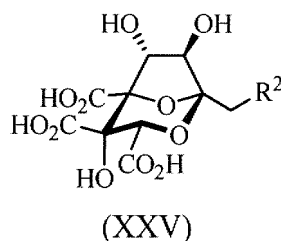


式 (X X V I) で表されるザラゴジン酸およびその誘導体、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物の調製方法であって、以下の工程を含んでなることを特徴とする、方法：

(i) 酸性媒体中において、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている式 (I I) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 (I I I) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 (I I) の化合物と式 (I I I) の化合物との混合物を反応させて、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されている式 (I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程；

(i i) 塩基性媒体中において、前記式 (I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を加水分解して、式 (X X V) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物；

【化 1 6】



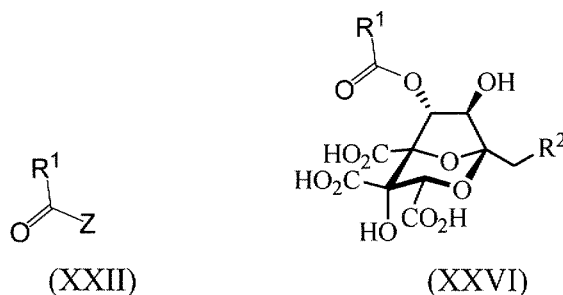
[ 式中、

$R^2$  は請求項 1 で定義されている通りである ]。

を得る工程；そして

(i i i) 前記式 (X X V) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を式 (X X I I) の化合物と、塩基の存在下で反応させて、式 (X X V I) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物；

【化 1 7】



[ 式中、

$R^1$  は  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_{20}$  アルケニルからなる群から選択され、該基は置換されていないか、または  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から選択される少なくとも一つの基で置換されているか；および / または該基の末端位置が置換されていないかまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリールからなる群から選択される基で置換されている；

Z はヒドロキシルおよびアルコキシルからなる群から選択され；そして

$R^2$  は請求項 1 で定義されている通りである ]

を得る工程。

【請求項 3 3】

式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V)、式 (V I)、式 (V I I)、式 (V I I a)、式 (V I I b)、式 (V I I I)、式 (V I I a)、式 (V I I I b)、式 (I X)、式 (I X a)、式 (I X b)、式 (X)、式 (X I)、式 (X I I)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V) および / または式 (X V I) の化合物、その立体異性体、とりわけ鏡像異性体もしくはそれらの混合物の、式 (X X V I) のザラゴジン酸およびその誘導体、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体もしくはそれらの混合物を合成するための使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ザラゴジン酸およびその誘導体の合成方法およびその合成の中間体に関する。また、本発明は、前記中間体のザラゴジン酸の合成における使用に関する。

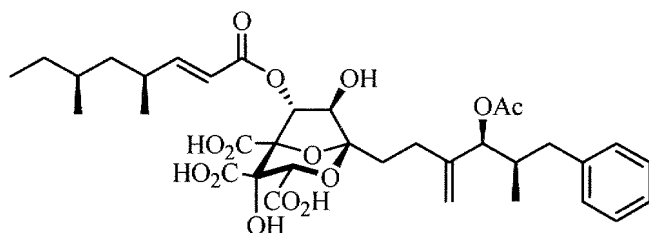
## 【背景技術】

## 【0002】

ザラゴジン酸類 [Nadin, A.; Nicolaou, K. C. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1622 - 1656] は、天然物に属するものであり、最初に単離されたのはザラゴジン酸 A (IA、スキーム 1) であった。1991年から1992年の間に、3つの独立したグループにより同時に単離された。Merck グループはそれをザラゴジン酸 A と称したのに対して、グラクソおよび東京農工大 / 三菱化成グループはスクアレスタチン S 1 と称した。

10

## 【化 1】



20

スキーム 1: ザラゴジン酸 (IA)

## 【0003】

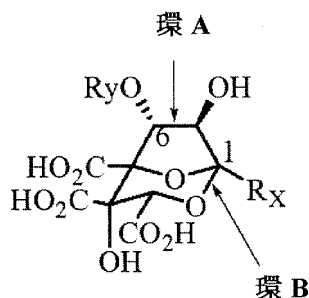
WO93/16066 および WO93/17557 は、種々の真菌培養物からザラゴジン酸の誘導体を分離することを記載している。同様に、得られた化合物の化学的修飾およびコレステロール値減少剤としての有効性が示されている。また、WO94/04144 は、種々のザラゴジン酸の類似体、さらにはそれらのスクアレニンシターゼ酵素阻害活性を開示している。

30

## 【0004】

ザラゴジン酸類は、それらの構造において、共通の二環グループ、2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン(環 A および環 B、スキーム 1) を有し、それは 6 個の連続した立体中心(炭素 C 3、C 4、C 5、C 6、C 7 および C 1) を有し、それらのうちの 3 個が四級(炭素 C 1、C 4 および C 5) である。ザラゴジン酸類に属するものの間の構造的な差異は、共通の二環骨格の C 6 の位置および C 1 の位置にそれぞれ有する異なる置換基  $R_y$  および  $R_x$  にある(スキーム 2 参照)。

## 【化 2】



40

スキーム 2

50

## 【0005】

コレステロール減少に有効である薬剤としてのこれらの生物活性が顕著であるとともに、構造が非常に複雑であることから、ザラゴジン酸は、多数の研究グループの注目を集めた。ザラゴジン酸A(IA)の合計3つの合成法が、これまでに文献に記載されている。一つは、Nicolaou博士[a) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2184-2187; b) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Tsuru, T.; Yue, E. W.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2187-2190; c) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Yue, E. W.; La Greca, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2190-2191; d) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; La Greca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsuru, T.; Naniwa, Y. *De Riccardis, F. Chem. Eur. J.* 1995, 1, 467-494; e) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH Publishers: New York, 1996. pp.: 673-709]により開発されたものであり; もう一つは、Heathcock博士[a) Stoermer, D.; Caron, S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9115-9125; b) Caron, S.; Stoermer, D.; Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9126-9134]により開発されたものであり; そして別のもう一つは、Tomooka博士[Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Suzuki, M.; Keong, P. - H.; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4502-4505]により開発されたものである。ザラゴジン酸C(IC)について、合計5つの合成法が開発されており、それらは、Carreira博士のグループ[a) Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10825-10826; b) Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8106-8125], Evans博士のグループ, [Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Leighton, J. L.; Robichaud, A. J.; Sefkow, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 12111-12112]、Armstrong博士のグループ[a) Armstrong, A.; Jones, L. H.; Barsanti, P. A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3337-3340; b) Armstrong, A.; Barsanti, P. A.; Jones, L. H.; Ahmed, G. J. *Org. Chem.* 2000, 65, 7020-7032]、そして2つがHashimoto博士のグループ[a) Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Watanabe, N.; Kobayashi, J.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2371-2374; b) Nakamura, S.; Hirata, Y.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5351-5355; a) Sato, H.; Nakamura, S.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Synlett* 1997, 451-454; b) Nakamura, S.; Sato, H.; Hirata, Y.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* 2005, 61, 11078-11106; c) Nakamura, S. *Chem. Pharm. Bull.* 2005, 53, 1-10]による。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 6 】

一方、Johnson グループは、シクロヘプタトリエンからザラゴジン酸の共通骨格を調製した [ Xu, Y. ; Johnson, C. R. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1117 - 1120 ]。

## 【 0 0 0 7 】

これらは、その利用の際に多数の工程を必要とし、低収率および多数の保護基を必要とするなどの課題を有する。したがって、好ましくは以下の特性を満足するザラゴジン酸およびその誘導体を得る方法を提供する必要がある：

- 保護基の数が少数であること；
- 可能であり且つ安価な市販原料；
- 妥当な工程数；
- 高度でない実験プロセス；または
- 最終収率が良いこと。

10

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 8 】

本発明による合成法により、少ない工程数で且つ高収率で式 ( I I ) または式 ( I I I ) の化合物から式 ( I ) の化合物を得ることができていることが見出された。前記式 ( I ) の化合物は、全てのザラゴジン酸に共通の二環構造 2, 8 - ジオキサビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( この共通構造を介して公知のザラゴジン酸の種々の誘導体を得ることができる ) を含むので、式 ( X X V I ) のザラゴジン酸およびその誘導体の調製において汎用性のある中間体である。

20

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の第一の態様によれば、式 ( I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る方法であって、酸性媒体中において、式 ( I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の化合物との混合物を反応させることを特徴とする方法が提供される。

30

## 【 0 0 1 0 】

本発明のさらなる態様によれば、式 ( I )、式 ( I I )、式 ( I I I )、式 ( I V )、式 ( V )、式 ( V I )、式 ( V I I )、式 ( V I I a )、式 ( V I I b )、式 ( V I I I )、式 ( V I I a )、式 ( V I I I b )、式 ( I X )、式 ( I X a )、式 ( I X b )、式 ( X )、式 ( X I )、式 ( X I I )、式 ( X I I I )、式 ( X I V ) および式 ( X V )、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体、またはそれらの混合物、ならびにそれらを得る方法が提供される。

## 【 0 0 1 1 】

本発明のさらなる態様によれば、式 ( X X V I ) のザラゴジン酸およびその誘導体、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物を調製する方法であって、以下の工程を含んでなることを特徴とする方法が提供される：

40

( i ) 酸性媒体中において、式 ( I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の化合物との混合物を反応させて、式 ( I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程；

( i i ) 塩基性媒体中において、前記式 ( I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を加水分解して、式 ( X X V ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程；そして

( i i i ) 前記式 ( X X V ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を式 ( X X I I ) の化合物と、塩基の存在下で反応させて、式 ( X X V I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程。

50

## 【 0 0 1 2 】

本発明のさらなる態様によれば、式 ( I )、式 ( I I )、式 ( I I I )、式 ( I V )、式 ( V )、式 ( V I )、式 ( V I I )、式 ( V I I a )、式 ( V I I b )、式 ( V I I I )、式 ( V I I a )、式 ( V I I I b )、式 ( I X )、式 ( I X a )、式 ( I X b )、式 ( X )、式 ( X I )、式 ( X I I )、式 ( X I I I )、式 ( X I V )、式 ( X V ) および / または式 ( X V I ) の化合物、その立体異性体、とりわけ鏡像異性体もしくはそれらの混合物の、式 ( X X V I ) のザラゴジン酸およびその誘導体、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体もしくはそれらの混合物の使用が提供される。

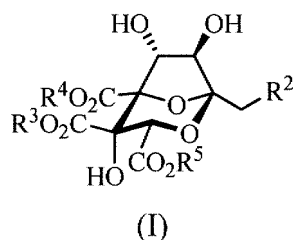
## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 3 】

10

本発明の第一の態様によれば、式 ( I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る方法であって：

## 【 化 3 】



20

[ 式中、

$R^2$  はいずれかの位置が  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキリデン、 $C_1 \sim C_3$  アルキルカルボキシヒドロキシル、ヒドロキシルおよび保護されたヒドロキシルからなる群から選択される少なくとも一つの基で置換されていないか置換されており；および / または鎖の末端位置が、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択される少なくとも一つの基またはハロゲンにより置換されていないかまたは置換されていてよい、各環が 5 もしくは 6 員環である単環もしくは二環ヘテロアリールからなる群から選択される基で選択されている、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_{20}$  アルケニルからなる群から選択されるものであり；そして

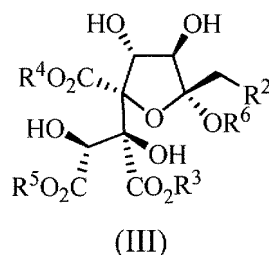
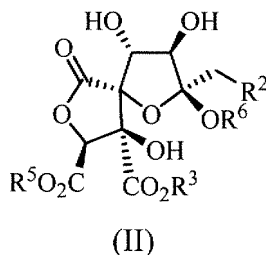
30

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は独立して  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択されるものである]

該方法が、

酸性媒体中において、式 ( I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I I ) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の化合物の混合物：

## 【 化 4 】



40

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記定義の通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である]

を反応させることを特徴とする方法が提供される。

## 【 0 0 1 4 】

50

好ましい実施態様によれば、 $R^3$  および  $R^4$  が、同一のものであり、より好ましくは  $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が同一のものであり、好ましくはメチルである。式 (I I) および式 (I I I) の化合物は、予めザラゴジン酸およびその誘導体の立体中心を含んでいる。以下の理論に拘束されることを意図するわけではないが、まず、 $OR^6$  基が、同時または続いてのオキソニウムイオンの形成および続いての転位で失われて、式 (I) の化合物が形成される。したがって、式 (I) の化合物の形成は、式 (I I) および (I I I) の化合物のテトラヒドロフラン環のアセタール位置における立体化学とは無関係である。

#### 【0015】

好ましい実施態様によれば、酸性媒体は、無機プロトン酸、例えば、 $HCl$ 、 $H_2SO_4$  または  $HNO_3$  を添加物として含んでなる。好ましくは酸性媒体は希釈酸性媒体であり、好ましくは反応総容積に対する容積濃度が 0.1 ~ 20%、より好ましくは 0.5 ~ 10%、より好ましくは 1 ~ 5% である。別の好ましい実施態様によれば、溶媒は、式  $R^6OH$  のアルコールである。別の好ましい実施態様によれば、反応を 0 ~ 100、より好ましくは 25 ~ 90、より好ましくは 50 ~ 80 の温度でおこなう。反応は好ましくは密閉容器 (例えば、キンブル (Kimble) (登録商標) 中) でおこなう。

10

#### 【0016】

本発明のさらなる態様によれば、式 (I I) および式 (I I I) の化合物、それらの鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

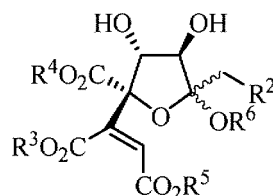
#### 【0017】

本発明のさらなる態様によれば、式 (I I) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式 (I I I) の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物の合成方法であって、

20

式 (I V) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物：

#### 【化5】



(IV)

30

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は上記定義の通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]

をジヒドロキシル化することを含んでなる方法が提供される。

#### 【0018】

したがって、式 (I V) の化合物からの 2 つの合成工程において、簡単な反応 (ジヒドロキシル化および酸性媒体) および高いまたは満足できる収率により、そしてさらに保護基を必要としないというさらなる利点とともに、ザラゴジン酸およびその誘導体の核を生成することができた。式 (I V) の化合物のジヒドロキシル化は、同じ反応媒体において、前工程でのジオールの形成、続いての保護および続いての環化前の脱保護の必要なく、転位により進行する。

40

#### 【0019】

ジヒドロキシル化反応は、有機分子の合成において広く使用されている反応であり、Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1048 - 1051 に記載されているような当業者に公知の条件下でおこなうことができる。好ましい実施態様によれば、ジヒドロキシル化は、四酸化オスミウム / N - メチルモルホリン - N - オキシドまたは過マンガン酸カリウムの存在下でおこ

50

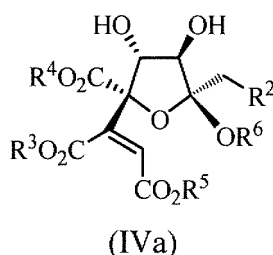
なう。より好ましくは、ヒドロキシル化は、 $\text{RuCl}_3 / \text{NaIO}_4$  の存在下（この転換をおこなうのに有用な条件；a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W. - F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2312 - 2313; b) Shing, T. K. M.; Tai, V. W. - F.; Tam, E. K. W.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 50 - 57; or c) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 3353 - 3356 参照）でおこなう。

【0020】

好ましい実施態様によれば、合成方法は、式 (IVa) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、 $\text{RuCl}_3$  の存在下でジヒドロキシル化して、式 (II) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を生成させることを含んでなる：

10

【化6】



20

[ 式中、

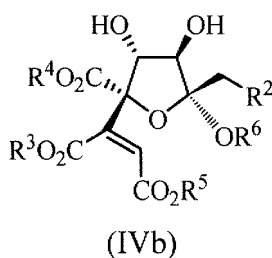
$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記定義の通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]。

【0021】

別の好ましい実施態様によれば、式 (IVb) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、 $\text{RuCl}_3$  の存在下でジヒドロキシル化して、式 (III) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を生成させることを含んでなる：

【化7】



30

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記定義の通りであり；そして

$R^6$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である ]。

【0022】

したがって、本発明の別の態様によれば、式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体またはそれらの混合物および、したがって、式 (XXVI) のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる中間体である、前記で定義した式 (IV)、式 (IVa) または式 (IVb)、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

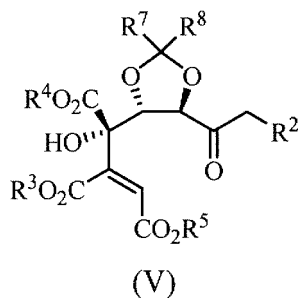
40

【0023】

本発明のさらなる態様によれば、式 (IV) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を、酸性媒体中において処理することを含んでなる方法が提供される：

50

## 【化 8】



10

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記定義の通りであり；そして

$R^7$  および  $R^8$  の各々は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリールからなる群から選択されるものであり；または  $R^7$  および  $R^8$  はそれらが結合している炭素原子とともに  $C_2 \sim C_7$  アルキリデン基を形成するものである ]。

## 【0024】

この方法の条件は、アセタール類の除去には典型的なものであり、この場合には、驚くべきことに、付随して環化を伴い、式 (IV) の化合物に特徴的なアセタールテトラヒドロフラン環を形成する。この転換に有用な条件は、a) Lu, W.; Zheng, G.; Cai, J. *Tetrahedron* 1999, 55, 4649 - 4654；または b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306 - 321 (これらは、引用することにより本明細書の開示の一部とされる) に記載されている。好ましい実施態様によれば、反応を、p-トルエンスルホン (p-TsOH) の存在下でおこなう。別の好ましい実施態様によれば、溶媒は、式  $R^6OH$ 、好ましくは式  $R^4OH$  で表されるアルコールである。

20

## 【0025】

したがって、本発明の別の態様によれば、上で定義されている、式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物、式 (XXVI) のザラゴジン酸およびその誘導体の合成に有用な中間体が提供される。

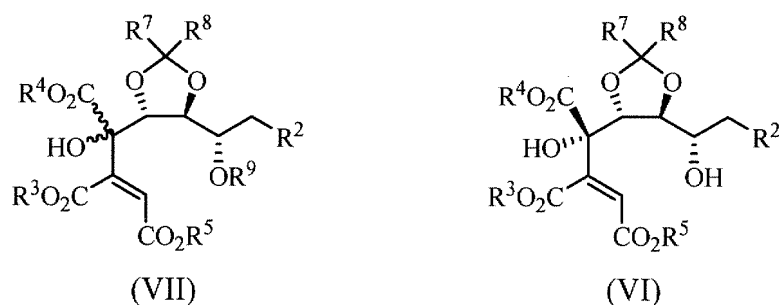
30

## 【0026】

本発明のさらなる態様は、式 (V) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、

(i) 式 (VII) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物から、前記トリアルキルシリル基を除去して、式 (VI) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物；

## 【化 9】



40

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^4$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記定義の通りであり；そして

$R^9$  はトリアルキルシリル基である ]

50



を生成する工程、および

( i i ) 式 ( V I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物のヒドロキシル基を酸化する工程と  
を含んでなることを特徴とする、方法に関する。

【 0 0 2 7 】

明らかなように、工程 ( i ) は、トリアルキルシリル基の除去、すなわち、 $R^9$  を水素に転換することを含んでなる。前記転換は、通常脱保護として理解され、そして種々の条件下でおこなう ( 例えば、Kocienski, P. J. Protecting Groups; Thieme: Stuttgart, 2000. pp.: 188 - 230 参照 ) 。好ましい実施態様によれば、トリアルキルシリル基を、式 ( V I I ) の化合物から除去して、例えば、1 % H C l などの希釈酸性媒体において式 ( V I ) の化合物を生じさせる。

10

【 0 0 2 8 】

好ましい実施態様によれば、工程 ( i i ) を、PCCまたはIBX、好ましくはIBXの存在下でおこなう。好適な条件は、a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. J. Org. Chem. 1995, 60, 7272 - 7276; b) Frigerio, M.; Santagostino, M. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 8019 - 8022; c) Corey, E. J.; Palani, A. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3485 - 3488; d) Wirth, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2812 - 2814 に記載されている。好ましくは、酢酸エチルを溶媒として使用し、反応のワークアップにおいて、過剰の試薬およびそれらの誘導体副生成物を、反応が完了した後の濾過により除去できる ( More, J. D.; Finney, N. S. Org. Lett. 2002, 4, 3001 - 3003 ) 。

20

【 0 0 2 9 】

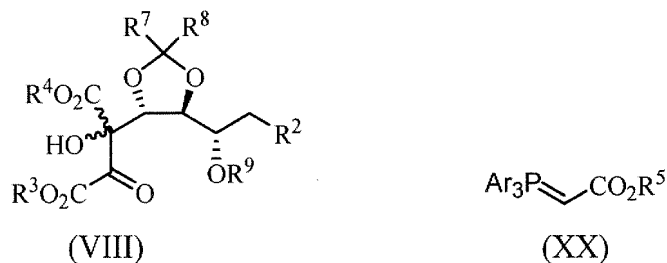
したがって、本発明の別の態様によれば、式 ( X X V I ) のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる中間体である、前記で定義した式 ( V I ) または式 ( V I I ) の化合物、それらの立体異性体、とりわけそれらの鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

30

【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる態様によれば、式 ( V I I ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、式 ( V I I I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物と、式 ( X X ) の化合物：

【 化 1 0 】



40

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記定義の通りであり；そして

Ar 基の各々は、独立して、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基から選択されるものである]

とを、反応させることを含んでなる方法が提供される。

【 0 0 3 1 】

式 ( X X ) で表されるイリドは、当該技術分野において公知の条件で調製してもよい ( Villa, M. J.; Warren, S. J. Chem. Soc. P. T. 1 19

50

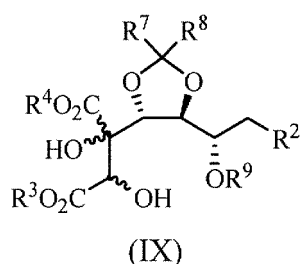


ara, J. M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3609-3611 (引用することによりその全体が本明細書の開示の一部とされる)に記載の条件下、より好ましくはアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) / トリフェニルホスフィン (TPP) の存在下でおこなう。

【0035】

好ましくは、前記式 (VII) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物は、好ましくはIBXの存在下で、式 (IX) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を酸化することにより得る：

【化13】



10

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記定義の通りである ]。

【0036】

20

好ましくは、IBXによる酸化は、得られた式 (VII) の化合物を精製する必要なく、直接以下の反応工程に附することができる酢酸エチルの存在下でおこなう。したがって、好ましい実施態様によれば、式 (IX) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、式 (VII) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物に、前記式 (VII) の化合物を単離することなく転換する。

【0037】

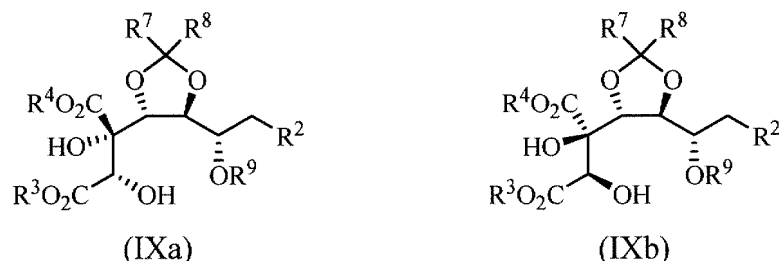
したがって、本発明の別の態様によれば、式 (XXVI) のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる中間体である、前記で定義される式 (VII) または式 (IX) の化合物、それらの鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

【0038】

30

好ましい実施態様によれば、式 (IX) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物は、式 (IXa) または式 (IXb) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物である：

【化14】



40

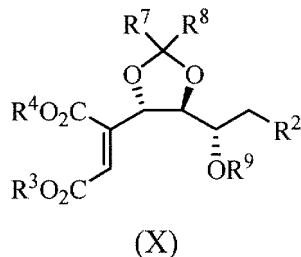
[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記定義の通りである ]。

【0039】

本発明のさらなる態様によれば、式 (IX) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、式 (X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物：

## 【化 1 5】



10

[ 式中、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記定義の通りである ]  
 を、好ましくは  $OsO_4$  の存在下でジヒドロキシル化することを含んでなることを特徴とする方法が提供される。

## 【0040】

式 (X) の化合物のジヒドロキシル化は、アルファまたはベータ側への攻撃により進行し、上記した式 (IX) の 2 種の可能な化合物、それらの鏡像異性体またはそれらの混合物、とりわけ式 (IXa) または式 (IXb) の化合物、それらの鏡像異性体またはそれらの混合物を生成することができる。

## 【0041】

上記から明らかなように、光延反応により式 (VII) または式 (VII) の化合物における炭素 C 7 の配置を反転することが可能であるので、両方の化合物は本発明の目的に有用である。

20

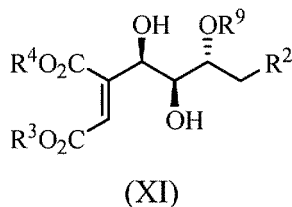
## 【0042】

別法として、前記ヒドロキシル化は、エナンチオ選択的な方法でおこなうことができる。この場合、原料がラセミ体である場合には、可能なジアステレオマーの一つが好ましくは生成する。したがって、それは、原料ラセミ体の速度論的分割であろう。Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Chem. Rev. 1994, 94, 2483 参照。したがって、本発明の別の態様によれば、式 (XXVI) のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる中間体である、前記で定義されているような、式 (X) の化合物またはそれらの混合物が提供される。

30

## 【0043】

本発明のさらなる態様によれば、式 (X) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、式 (XI) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物：  
 【化 1 6】



40

[ 式中、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記定義の通りである ]  
 を、式 (R7) (R8) C=O の化合物またはその水和物もしくはアリールもしくはアルキルアセタールもしくはヘミアセタールの存在下で、アセタール化またはヘミアセタール化することを含んでなることを特徴とする方法が提供される。

## 【0044】

アセタールまたはヘミアセタールとしての式 (XI) の化合物の 1, 2 - ジオール基の保護は、当該技術分野において公知である以下の方法によりおこなうことができ、そして合成の全体を通じてこの基を安定に維持することができる。本発明に有用な 1, 2 - ジオールを保護するための条件については、a) Konno, H.; Makabe, H.; T

50

anaka, A.; Oritani, T. Tetrahedron 1996, 52, 9399-9408; または b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306-321 (これらは引用することにより本明細書の一部とされる)を参照されたい。好ましい実施態様によれば、 $R_7$  および  $R_8$  はメチルであるか、または水素もしくはフェニルであるか; またはそれらが結合している炭素原子とともに、シクロヘキサンまたはシクロペンタン環を形成する。別の好ましい実施態様によれば、 $R_7$  はメチルであり、 $R_8$  はフェニルである。式 (  $R_7$  ) (  $R_8$  )  $C=O$  の化合物を、ケトン型またはアセタール型もしくはセミアセタール型で使うことができる。別の好ましい実施態様によれば、式 (  $XI$  ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を、触媒量の酸、好ましくは *p*-トルエンスルホン酸の存在下で 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させる。

【0045】

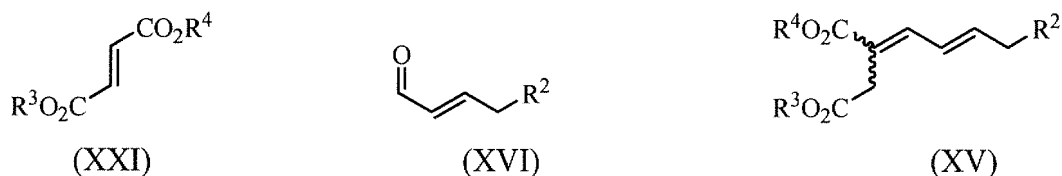
したがって、本発明の別の態様によれば、式 (  $XXVI$  ) のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることできる中間体である、前記で定義される式 (  $XI$  ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

【0046】

本発明のさらなる態様によれば、式 (  $XI$  ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物の合成方法であって、以下の工程を含んでなることを特徴とする方法が提供される:

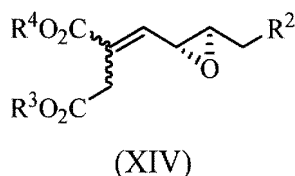
( i ) 式  $PY_3$  の化合物の存在下で式 (  $XXI$  ) の化合物を反応させ、続いて式 (  $XXVI$  ) の化合物、その立体異性体またはそれらの混合物を添加して、式 (  $XV$  ) の化合物、その立体異性体またはそれらの混合物を得る工程

【化17】



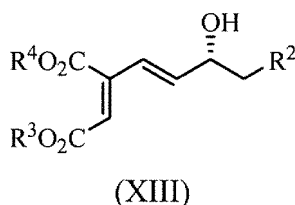
( ii ) 好ましくは *m*-クロロ過安息香酸 ( *m*-CPBA ) で前記式 (  $XV$  ) の化合物をエポキシ化して、式 (  $XIV$  ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程

【化18】



( iii ) 塩基、好ましくは DBU の存在下で、前記式 (  $XIV$  ) の化合物を異性化して、式 (  $XIII$  ) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程

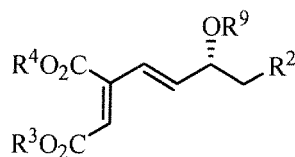
【化19】



( iv ) トリアルキルシリル基を前記式 (  $XIII$  ) の化合物に導入して、式 (  $XI$  )

I) の化合物、その立体異性体、とりわけその鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程

【化 20】



(XII)

10

(v) 前記式 (XII) の化合物をジヒドロキシル化する工程

[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^9$  は前記定義の通りであり；そして

Y 基の各々は、独立して、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基から選択されるものである ]。

【0047】

式 (XV) の化合物の調製 (工程 (i)) を、当該技術分野において記載されている方法にしたがっておこなうことができ、マルチグラムスケールでおこなわれている (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863-927; Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1204-1212.)。好ましい実施態様によれば、式  $PY_3$  の化合物は、 $n-Bu_3P$  である。化合物 (XXI) および化合物 (XVI) は、市販品を購入してもよいし、確立された方法に準じて得ることもできる。式 (XXI) の化合物は、フマル酸エステル、好ましくはフマル酸ジメチルである。種々のフマル酸エステル、例えば、とりわけフマル酸ジメチルまたはフマル酸ジイソブチルを購入することができる。

20

【0048】

式 (XVI) の種々の化合物も、容易に得ることができる。市販で入手できない式 (XVI) の他の化合物は、例えば、a) Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Leighton, J. L.; Robichaud, A. J.; Sefkow, M. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 12111-12112 (化合物 4); b) Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Suzuki, M.; Keong, P.-H.; Nakai, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4502-4505 (化合物 14、15 または 16); c) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 2184-2187 (化合物 6); または d) Armstrong, A.; Jones, L. H.; Barsanti, P. A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3337-3340 (化合物 6); または e) Evans 等、Tetrahedron Lett. 1993, 34, 8403 (化合物 9 の調製については、Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 10825-10826 における文献 4b 参照) (これらの全ては引用することにより本明細書の開示の一部とされる) に記載されているのと同様な方法で調製できる。

30

40

【0049】

式 (XV) の化合物のエポキシ化 (工程 (ii)) は、 $m$ -クロロ過安息香酸等のエポキシ化剤の存在下でおこない、ラセミ型の式 (XIV) の化合物を得ることができる。別法として、エポキシ化を、キラル試薬によりおこなって、式 (XIV) の鏡像異性的に純粋または鏡像異性的に濃縮された化合物を生じさせ、続いてこれも鏡像異性的に純粋または鏡像異性的に濃縮された形態で得られる式 (XIII) ~ 式 (I) ならびに式 (XV)

50

）および式（ $XXVI$ ）（以下で定義する）の中間体を生じさせることができる。したがって、キラルエポキシ化剤をこの時点で使用すると、鏡像異性的に純粋または鏡像異性的に濃縮された形態で式（ $XXVI$ ）のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる。エポキシ化を鏡像異性的におこなうのに有用なある条件が、Jacobsen-Katsuki (Katsuki, T. Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 131-147) 2 参照)；または Shi (Wang, Z. X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J. R.; Shi, Y. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11224-11235 参照) に挙げられている。

#### 【0050】

式（ $XIV$ ）の化合物を異性化（工程（ $iii$ ））することにより、エポキシドを開環することができ、そして二重結合を異性化して、式（ $XIII$ ）の化合物を提供することができる。使用される塩基は、好ましくは DBU（1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン）である。

10

#### 【0051】

式（ $XIII$ ）の化合物（工程（ $iv$ ））のヒドロキシル基を保護して式（ $XII$ ）の化合物を得ることができる条件についての説明のない例が、例えば、Dalla, V.; Catteau, J. P. Tetrahedron 1999, 55, 6497-6510 に記載されており、この反応に使用できるトリアルキルシリル基およびそれらの導入および除去に好適な試薬が、当業者には公知である（例えば、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007 参照）。

20

#### 【0052】

特定の実施態様によれば、使用される塩基はイミダゾールであり、シリル化剤は TBDMSCl（塩化  $t$ -ブチルジメチルシリル）である。別の好ましい実施態様によれば、シリル化剤は、TBDMSOTf（ $t$ -ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート）である。

#### 【0053】

前記したように、ジヒドロキシル化（工程（ $v$ ））は、Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1048-1051 に記載のような、当業者に公知の条件下でおこなうことができる。好ましい実施態様によれば、ジヒドロキシル化は、四酸化オスmium /  $N$ -メチルモルホリン- $N$ -オキシドまたは過マンガン酸カリウムの存在下でおこなう。

30

#### 【0054】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、式（ $XXVI$ ）のザラゴジン酸およびその誘導体を得ることができる中間体である、前記で定義した式（ $XII$ ）、式（ $XIII$ ）、式（ $XIV$ ）または式（ $XV$ ）の化合物またはそれらの鏡像異性体またはそれらの混合物が提供される。

#### 【0055】

40

さらなる態様によれば、本発明は、式（ $XXVI$ ）で表されるザラゴジン酸およびその誘導体、それらの立体異性体、とりわけ鏡像異性体またはそれらの混合物の調製方法であって、以下の工程を含んでなることを特徴とする方法が提供される：

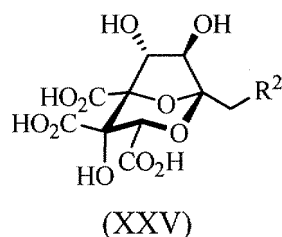
（ $i$ ） 酸性媒体中において、前記で定義されている式（ $II$ ）の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式（ $III$ ）の化合物、その鏡像異性体もしくはそれらの混合物、または式（ $II$ ）の化合物と式（ $III$ ）の化合物との混合物を反応させて、前記で定義したような式（ $I$ ）の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を得る工程；

（ $ii$ ） 塩基性媒体中において、前記式（ $I$ ）の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物のエステル基を加水分解して、式（ $XXV$ ）の化合物、その鏡像異性体または

50

それらの混合物：

【化 2 1】



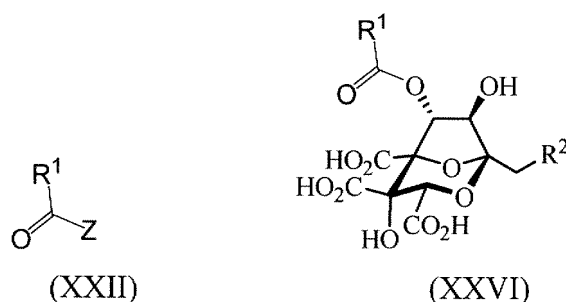
[ 式中、

$R^2$  は前記定義の通りである ]

を得る工程；そして

( i i i ) 前記式 ( X X V ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物を式 ( X X I I ) の化合物と、塩基の存在下で反応させて、式 ( X X V I ) の化合物、その鏡像異性体またはそれらの混合物：

【化 2 2】



[ 式中、

$R^1$  は  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_{20}$  アルケニルからなる群から選択され、該基は、置換されていないか、または  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から選択される少なくとも一つの基で置換され；および / または該基の末端位置において  $C_6 \sim C_{10}$  アリールからなる群から選択される基で置換され；

Z はヒドロキシルおよびアルコキシルからなる群から選択され；そして

$R^2$  は前記定義の通りである ]

を得る工程。

【 0 0 5 6 】

エステル基を加水分解して対応の酸基とすることは、当業者には公知である（例えば、Kocienski, P. J. Protecting Groups; Thieme: Stuttgart, 2000. pp. : 393 - 425 参照）。本発明に使用される条件は、好ましくは、式 ( X X V ) の化合物の加水分解を、アルカリまたはアルカリ土類金属水酸化物の存在下、例えば、LiOH、NaOH、Ba(OH)<sub>2</sub> の存在下、または Na<sub>2</sub>S の存在下でおこなうものであるが、これには限定されない。

【 0 0 5 7 】

式 ( X X I I ) の化合物のカップリングでは、式 ( X X V ) の化合物をエステル化して、式 ( X X V I ) の化合物を得ることが含まれる。この転換に好適な条件は、当該技術分野において公知である。例えば、Carreira, E. M. ; DuBois, J. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 10825 - 10826 に記載の条件（式 ( X X I I ) の化合物が酸塩化物（Z = Cl）である）、Stoermer, D. ; Caron, S. ; Heathcock, C. H. J. Org. Chem. 1996, 61, 9115 - 9125 または Evans, D. A. ; Barrow, J. C. ; Leighton, J. L. ; Robichaud, A. J. ; Sefkow, M. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 12111 - 12112 に記載の条件（式 ( X X I I



）の化合物が酸（ $Z = OH$ ）であり、反応がDMA Pの存在下で進行する）に従っておこなうことができる。

【0058】

明らかなように、本発明による一連の工程により、有機化合物の合成において通常の実験を用いて、わずか数工程で式（XXVI）のザラゴジン酸および誘導体を得ることができる。前記合成は、最初（式（XVI）の化合物）から完全鎖 $R^2$ を用いておこなうことができる。別法として、完全鎖 $R^2$ を含まず、その前駆体部分を含む式（XVI）の化合物を用いて合成を開始することができる。前記したような手順でおこなうことができ、完全鎖は、単一の合成工程によるか、または一連の工程を連続的あるいは非連続的に、最も都合のよいときに構築できる。

10

【0059】

したがって、好ましい実施態様によれば、 $R^2$ は $C_1 \sim C_5$ アルキル、またはヒドロキシルもしくは保護されたヒドロキシルで好ましくは末端位置が置換されたアルケニルである。鎖を構築するとき、アルキル化反応のために活性化されるように前記ヒドロキシルを官能化することができる。例えば、アルコールをアルデヒドに（例えば、PCCの存在下で）酸化し、その後得られた化合物をイリドの存在下（または逆）で反応させるか、またはその後塩基の存在下でアルキニルと反応させることができる。例えば、Nakamura, S.; Hirata, Y.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5351-5355における化合物30の形成を参照；またはKataoka, O.; Kitagaki, S.; Watanabe, N.; Kobayashi, J.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Hashimoto, S. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2371-2374における化合物57および58における化合物の形成を参照されたい。

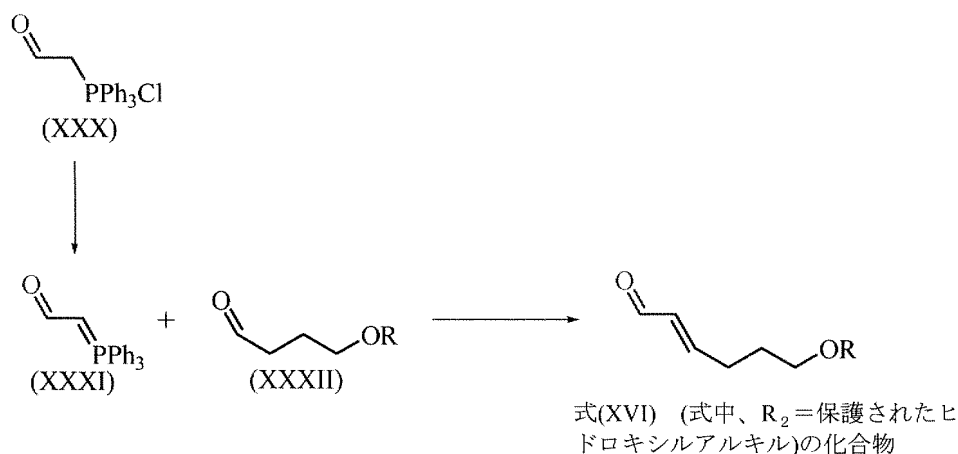
20

【0060】

例えば、対応のヒドロキシアルデヒドおよび好適なイリドから、式（XVI）（式中、 $R^2$ はヒドロキシル基または保護されたヒドロキシル（アルファ、ベータ-未飽和アルデヒド）により末端位置が置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルまたはアルケニルである）の種々の化合物を調製できる（スキーム3：R = 水素または保護基参照）。

30

【化23】



40

スキーム3

【0061】

式（XXXI）の化合物（（ホルミルメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド）は、例えば、Phytochemistry 1995, 38, 1169-1173（引用することによりその全体が本明細書の開示の一部とされる）に記載の方法に準じて得ることができる。式（XXXI）の化合物と式（XXXII）の化合物とを反応させる条件は

50

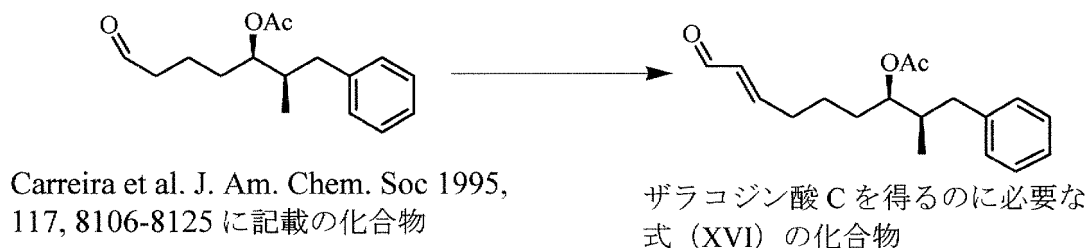
、Tetrahedron 1993, 49, 10643-10654に記載されている。また、前記文献は、ジオール(1,4-ブタンジオール)から式(XXXII)の化合物を調製する方法を教示している。

【0062】

上記したように、式(XVI)の化合物を、式(XXVI)の最終化合物の全ての官能基から構築することができる。例えば、スキーム3に示すのと同様の方法で、式(XXX)の化合物をCarreira等, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 8106-8125に記載の化合物32と反応させることにより、例えば、ザラゴジン酸C(スキーム4参照)を得るのに必要とする式(XVI)の化合物が得られる。

【化24】

10



スキーム4

20

【0063】

定義

本発明の理解を容易にする目的で、本発明に関連して使用されるいくつかの用語および表現の意味を以下に示す。

【0064】

「アルキル」は、炭素および水素原子からなり、未飽和を含まず、そして単結合により分子の他の部分に結合した線状または分岐炭化水素鎖を有するラジカル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはn-ブチルを指す。

【0065】

「アルケニル」は、炭素および水素原子からなり、少なくとも一つの未飽和を含み、そして単結合により分子の他の部分に結合した線状または分岐炭化水素鎖を有するラジカル、例えば、エテニル、n-プロペニル、i-プロペニル、n-ブテニル、n-ペンテニルなどを指す。

30

【0066】

「アルキリデン」は、炭素および水素原子からなり、そして同じ炭素原子に対する単結合により2つの末端から分子の他の部分に結合し、したがって、環を環形成する線状炭化水素鎖を有するラジカル、例えば、エチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、n-プロピレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、n-ブチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、n-ペンチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)などを指す。メチレン基の場合には、=CH<sub>2</sub>基を指す。

40

【0067】

「ハロゲン化物」または「ハロゲン」は-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。

【0068】

本明細書における「立体異性体」は、同じ結合配列により結合された同じ原子により形成されているが、互いに置き換えができない異なる三次元構造を有する化合物を指す。

【0069】

「鏡像異性体」は、立体異性体的に純粋な化合物の鏡像として理解される。本発明の目的には、鏡像異性体は、鏡像体過剰率が95%超、好ましくは98%超、さらに好ましくは99%超、さらに好ましくは99.5%超である2つの鏡像異性体の混合物として考えることができる。

50

## 【 0 0 7 0 】

「ヘテロアリール」は、好ましくは1個または2個の芳香核であって、前記核が互いに結合および/または共有結合しており、このような核の少なくとも一つがN、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個、3個または4個の異種原子を含むものである、芳香核を含む単環または二環炭化水素の一部、例えば、-ピロリル、-フリル、-チエニル、-ピリジル、-キノリル、-イソキノリル、-インドリル、-オキサゾリル、-イソキサゾリル、-ジアジニルなどを意味する。

## 【 0 0 7 1 】

「アリール」は、フェニルまたはナフチルなどの芳香族炭化水素基を指す。

## 【 0 0 7 2 】

「アリールアルキル」は、アルキル基を介して分子の他の部分に結合したアリール基、例えば、ベンジル（「-（CH<sub>2</sub>）-フェニル」または「Bn」）を指す。

10

## 【 0 0 7 3 】

「アルコキシル」は、式 - O - R<sup>1 0</sup>（式中、R<sup>1 0</sup>は、置換もしくは未置換アルキル、置換もしくは未置換アルケニル、置換もしくは未置換アリールおよび置換もしくは未置換アリールアルキルからなる群から選択される基を表す）のラジカルを指す。

## 【 0 0 7 4 】

「アルキルカルボキシヒドロキシル」は、式 R<sup>1 1</sup>（C=O）O -（式中、R<sup>1 1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールおよびC<sub>7</sub>～C<sub>15</sub>アリールアルキルからなる群から選択されるものである）のラジカルを指す。

20

## 【 0 0 7 5 】

本発明において、「保護されたヒドロキシル」は、定められた反応に対して不活性であるようにブロックされ、後に制御された条件下で除去することができるヒドロキシル基を示す。前記基は、当業者には公知であり、最も好適なものは、ヒドロキシル基が不活性でなければならない反応および/または前記保護基が除去される条件、すなわち、ヒドロキシル基を除去する条件に応じて選択できる。好適なヒドロキシル保護基およびそれらの除去条件は、例えば、Greene and Wuts、「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」、John Wiley & Sons社、ニューヨーク、第4版、2007などの参考文献に記載されている。

30

## 【 0 0 7 6 】

本発明の目的に好ましい保護基には、以下のものがある：

- 式 - Si（R<sup>1 2</sup>）<sub>3</sub>のシリル誘導体（一般的に「トリアルキルシリル」と称される）、例えば、トリメチルシリル（「TMS」）、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル（「TBDMs」）、t-ブチルジフェニルシリル、t-イソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、テキシルジメチルシリルエーテル、トリフェニルシリル、ジ-t-ブチルメチルシリル；

- 式 - R<sup>1 2</sup>のエーテル類、例えば、メチルエーテル、t-ブチルエーテル、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、3,4-ジメトキシベンジルエーテル、トリチルエーテル、アリルエーテル；

40

- 式 - CH<sub>2</sub> - O - R<sup>1 2</sup>のアルコキシメチルエーテル類、例えば、メトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルエーテル。酸素原子をイオウ原子に置き換えて、式 - CH<sub>2</sub> - S - R<sup>1 2</sup>のアルキルチオメチルエーテル、例えば、メチルチオメチルエーテルを形成することができる。テトラヒドロピラニルエーテル類およびそれらの誘導体も、一般的にヒドロキシル保護基として使用される；

- 式 - C（=O）R<sup>1 2</sup>のエステル類、酢酸エステル、安息香酸エステル；ビバル酸エステル；メトキシ酢酸エステル；クロロ酢酸エステル；レブリン酸エステル；

- 式 - C（=O）- O - R<sup>1 2</sup>の炭酸エステル、例えば、炭酸ベンジル、炭酸p-ニト

50

ロベンジル、炭酸 *t*-ブチル、炭酸 2, 2, 2-トリクロロエチル、炭酸 2-(トリメチルシリル)エチルまたは炭酸アリル；または

- 式  $\text{SO}_3 - \text{O} - \text{R}^{1,2}$  の硫酸エステルまたはそれらの塩、例えば、 $\text{SO}_3$  ピリジン。

【0077】

前記の全ての式において、 $\text{R}^{1,2}$  は、置換または未置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル、置換または未置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルケニル、置換または未置換  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリールおよび置換または未置換  $\text{C}_7 \sim \text{C}_{15}$  アリールアルキルからなる群から選択される基を表す。

【0078】

本明細書において本発明の化合物における置換された基に言及する場合は、シアノ；アルカノール、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルカノイル基、例えば、アシルなど；カルボキサミド（ $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ）；トリアルキルシリル；炭素数が6以上である炭素環式アリール、特にフェニルまたはナフチルおよび（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ）アルキルアリール、例えば、トリルからなる群から独立して選択される1個、2個または3個の好適な基により1個、2個または3個の有効な位置が置換されていてもよい特定の部分を指す。「置換アルキル」には、例えば、シナノエチル、アセチルメチル、カルボキサミドメチル（ $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ）、2-トリメチルシリルエチル、ベンジル、ジフェニルメチルなどを含むが、これらには限定されない。

10

【0079】

各場合において、対応の「 $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ 」基の炭素原子数が特定されるとき、その基が、炭素原子数が「 $x$ 」と「 $y$ 」との間であることを示す。例えば、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  アルキル」と示されていたとき、炭素原子数が1個、2個または3個であるアルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルであることを示す。例えば、「 $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{15}$  アルキル」と示されているとき、炭素原子数が10個、11個、12個、13個、14個または15個であるアルキル基、例えば、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシルまたはペンタデシルを指す。

20

【0080】

特にことわらない限り、本発明の化合物は、1つ以上の同位体的に濃縮された原子が存在することだけが異なる化合物を含むものも指す。例えば、水素がデューテリウムまたはトリチウムで置換されているか、または炭素が $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ 濃縮炭素で置換されていることを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内のものである。

30

【0081】

以下、実施例により本発明の種々の実施態様を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0082】

一般的方法および材料

各場合について特記した以外は、全ての反応をアルゴン雰囲気下でおこなった。使用する溶媒は、アルゴン雰囲気下で蒸留且つ乾燥した。試薬および溶媒は、Aldrich社、Fluka社、Merck社、Sigma社、Acros社、Lancaster社、SDS社またはScharlau社から入手し、必要に応じて通常の方法で精製した。反応生成物は、固定相として60 Merck シリカゲル（粒度：230～400メッシュ）を用いて、加圧下でカラムクロマトグラフィー（フラッシュクロマトグラフィー）により精製した。

40

【0083】

（完全デカップリング） $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴スペクトルを、以下の装置を用いて、各場合において示した溶媒（ $\text{CDCl}_3$ および $\text{CD}_3\text{OD}$ ）中、室温でおこなった：Varian Gemini-200（200MHz）、Varian INOVA-300（300MHz）、Bruker Avance-300（300MHz）およびVarian INOVA-400（400MHz）。化学シフトの値を、内部標準として溶媒の残留信号を用いて百万分の一（ppm）で示す： $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm

50

( $^1\text{H}$ -NMR) および  $77.0\text{ ppm}$  ( $^{13}\text{C}$ -NMR);  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $3.31\text{ ppm}$  ( $^1\text{H}$ -NMR) および  $49.0\text{ ppm}$  ( $^{13}\text{C}$ -NMR)。 $^1\text{H}$ -NMR スペクトルは、プロトン数および各信号の見掛け多重度で示す。結合定数 ( $J$ ) は、見掛け結合定数であり、単位  $\text{Hz}$  で表す。以下の略号を用いた:  $s$  (一重項)、 $d$  (二重項)、 $t$  (三重項)、 $c$  (四重項)、 $q$  (五重項) および  $m$  (多重項)。

#### 【0084】

融点 ( $m.p.$ ) は、ReichertブランドKofler顕微鏡で測定した。赤外線 (IR) スペクトルは、Perkin-Elmer分光光度計 (モデル681およびFT-IR分光光度計) で記録した。低解像度質量スペクトル (LRMS) を、(1) 電子衝撃 (EI) イオン化法を用いて、Hewlett Packard 5973 MSD分光光度計に試料を直接注入することによるか、または(2) エレクトロスプレー化学イオン化法 (API-ES) をポジティブまたはネガティブモードで用いて、Hewlett Packard LCMS 1100MSD分光光度計 (HPLC結合四重極解析器) で記録した。元素分析 (E.A.) を、Perkin-Elmer 240C およびHeraeus CHN-O-Rapid分析器を用いておこなった。

10

#### 【0085】

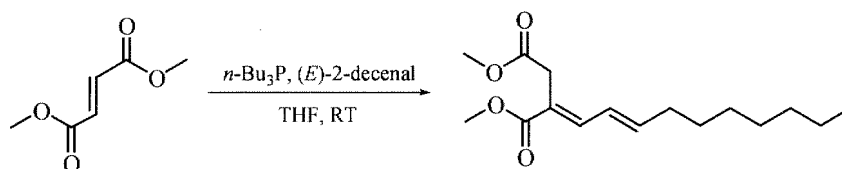
特にことわらない限り、実施例に示す全ての生成物はラセミ化合物 ( $rac$ ) である。

#### 【0086】

実施例 1: (3E, 5E) - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5 - トリデカジエン酸メチル (58) の調製

20

#### 【化25】



58

#### 【0087】

30

フマル酸ジメチル (3.97 g、27.6ミリモル) および (E) - 2 - デセナール (3.89 g、25.2ミリモル) を THF (44 ml) に添加して調製した溶液に、 $n\text{-Bu}_3\text{P}$  (7.12 g、35.2ミリモル) を添加した。混合物を室温で48時間攪拌した。その後、AcOEt (30 ml) および  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) を添加した。相分離し、水相を AcOEt (3 x 25 ml) で抽出した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、20:1) により精製して、(3E, 5E) - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5 - トリデカジエン酸メチル (58) (5.03 g、収率71%) を透明油状物質として得た。

#### 【0088】

40

IR (NaCl):  $\nu$  2949, 2928, 2856, 1744, 1714, 1641, 1436, 1324, 1258, 1198, 1170, 1085,  $975\text{ cm}^{-1}$   
 $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  7.33 (1H, d,  $J = 10.4\text{ Hz}$ , H-4), 6.22 (1H, dt,  $J = 7.0, 15.1\text{ Hz}$ , H-6), 6.20 (1H, dd,  $J = 10.4, 15.1\text{ Hz}$ , H-5), 3.75 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.43 (2H, s, H-2), 2.18 (2H, m, H-7), 1.40 - 1.20 (10H, m, -CH<sub>2</sub>-), 0.87 (3H, m, -CH<sub>3</sub>)  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  171.0, 167.6, 145.8, 141.5, 124.9, 121.5, 51.7, 51.6, 33.1, 32.0, 31

50

. 5, 28.9, 28.8, 28.5, 22.4, 13.9

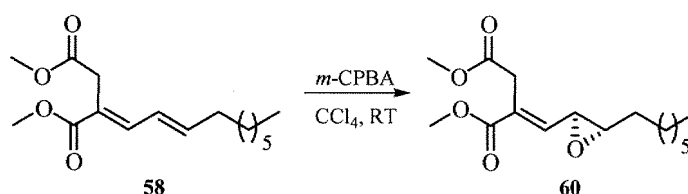
LRMS (EI):  $m/z$  282 ( $M^+$ , 28), 251 (16), 222 (12), 190 (8), 183 (100), 166 (12), 137 (43)。

元素分析 ( $C_{16}H_{26}O_4$ ): 実測値: C, 68.20, H, 9.30; 計算値: C, 68.06, H, 9.28

【0089】

実施例2: rac-(E, 5S, 6S)-5, 6-エポキシ-3-(メトキシカルボニル)-3-トリデセノン酸メチル(60)の調製

【化26】



10

【0090】

$CCl_4$  (120 ml) に (3E, 5E)-3-(メトキシカルボニル)-3, 5-トリデカジエン酸メチル(58) (3.0 g、10.62 ミリモル) を添加して調製した溶液に、m-CPBA (3.66 g、21.2 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、室温で24時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、AcOEt (50 ml) に溶解し、飽和  $NaHCO_3$  (10 × 10 ml) 溶液で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、7:1) により精製して、rac-(E, 5S, 6S)-5, 6-エポキシ-3-(メトキシカルボニル)-3-トリデセノン酸メチル(60) (1.93 g、収率61%) を透明油状物として得た。

20

【0091】

IR (NaCl):  $\nu$  3468, 2949, 2857, 1738, 1721, 1655, 1575, 1437, 1315, 1265, 1202, 1173, 1080, 1012, 932, 865, 776  $cm^{-1}$

30

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )。d 6.55 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-4), 3.75 (3H, s,  $-OCH_3$ ), 3.70 (3H, s,  $-OCH_3$ ), 3.57 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz, H-2), 3.44 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz, H-2), 3.28 (1H dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, H-5), 2.97 (1H, dt,  $J = 2.1, 5.3$  Hz, H-6), 1.59 (2H, m,  $-CH_2-$ ), 1.44 (2H, m,  $-CH_2-$ ), 1.26 (8H, s,  $\mu$ -ロッド,  $-CH_2-$ ), 0.87 (3H, t,  $J = 5.1$  Hz,  $-CH_3$ )

40

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )。d 170.7, 166.4, 141.8, 131.2, 60.4, 54.3, 52.2, 52.2, 32.3, 31.8, 31.6, 29.2, 29.1, 25.7, 22.5, 14.0

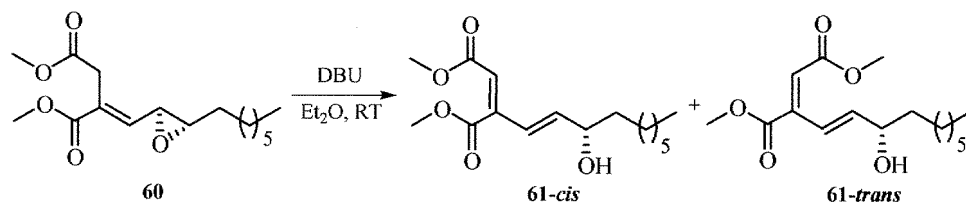
LRMS (EI):  $m/z$  298 ( $M^+$ , 0), 282 (0), 266 (1), 237 (2), 206 (2), 179 (3), 170 (100), 139 (10), 111 (80)

元素分析 ( $C_{16}H_{26}O_5$ ): 実測値: C, 64.25, H, 8.95; 計算値: C, 64.41, H, 8.78

【0092】

実施例3: rac-(E, 5S, 6S)-5, 6-エポキシ-3-(メトキシカルボニル)-3-トリデセノン酸メチル(60)とDBUとの反応

## 【化 27】



## 【0093】

10

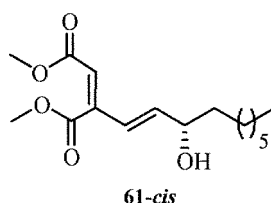
Et<sub>2</sub>O (190 ml) に rac - (E, 5S, 6S) - 5, 6 - エポキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 3 - トリデセノン酸メチル (60) (5.64 g、18.90 ミリモル) を添加して調製した溶液に、DBU (4.31 g、28.35 ミリモル) を添加した。混合物を、室温で 20 分間攪拌した。その後、セライトを添加し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、4 : 1) により精製して、rac - (2Z, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (61 - cis) および rac - (2E, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (61 - trans) (3.46 g、収率 61%) を 2 : 1 の比で両方とも無色油状物として得た。

## 【0094】

20

rac - (2Z, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (61 - cis)

## 【化 28】



30

## 【0095】

IR (NaCl) :  $\nu$  3431, 2949, 2928, 2856, 1738, 1722, 1634, 1613, 1436, 1375, 1275, 1203, 1170, 1152, 1018, 968, 843 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.32 (1H, d, J = 15.7 Hz, H - 4), 5.98 (1H, dd, J = 5.3, 15.7 Hz, H - 5), 5.84 (1H, s, H - 2), 4.24 (1H, m, H - 6), 3.89 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.72 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 1.84 - 1.52 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.25 (8H, s, -CH<sub>2</sub>-), 0.86 (3H, t, J = 6.5 Hz, -CH<sub>3</sub>)

40

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 167.7, 165.4, 147.2, 143.2, 125.1, 118.7, 71.7, 52.5, 51.8, 36.8, 31.7, 29.3, 29.1, 25.2, 22.5, 14.0

LRMS (EI) : m/z 298 (M<sup>+</sup>, 0), 280 (0), 266 (6), 234 (24), 167 (41), 153 (10), 139 (100), 127 (58)

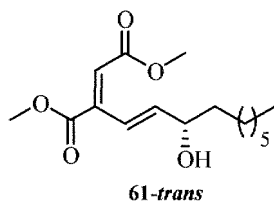
元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) : 実測値 : C, 64.30, H, 8.90 ; 計算値 : C, 64.41, H, 8.78

## 【0096】

rac - (2E, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (61 - trans)

50

## 【化 29】



## 【0097】

IR (NaCl) :  $\nu$  3431, 2928, 2856, 1723, 1634, 1600, 1435, 1206, 1125, 1019, 980, 883  $\text{cm}^{-1}$

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.38 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz, H-4), 6.46 (1H, dd,  $J = 6.1, 16.1$  Hz, H-5), 6.33 (1H, s, H-2), 4.25 (1H, m, H-6), 3.82 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.75 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.85 - 1.56 (4H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.26 (8H, s,  $\text{ブロード}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.86 (3H, m,  $-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  166.7, 165.8, 144.3, 143.0, 122.5, 121.2, 72.7, 52.5, 51.7, 36.9, 31.7, 29.4, 29.1, 25.2, 22.6, 14.1

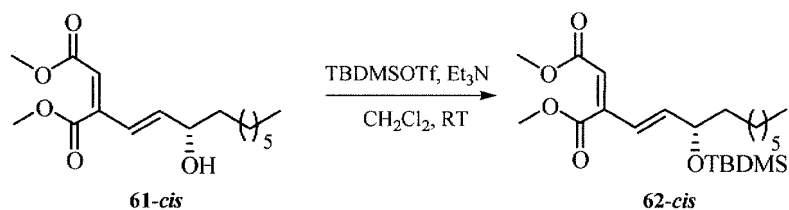
LRMS (EI) :  $m/z$  298 ( $\text{M}^+$ , 0), 281 (0), 267 (7), 234 (18), 207 (7), 179 (4), 169 (90), 139 (100), 127 (41)

20

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ) : 実測値 : C, 64.32, H, 8.87 ; 計算値 : C, 64.41, H, 8.78

## 【0098】

実施例 4 : rac - (2Z, 4E, S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (62 - cis) の調製  
【化 30】



30

## 【0099】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13.5 ml) に rac - (2Z, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (61 - cis) (0.380 g、1.27 ミリモル) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.167 g、1.65 ミリモル) を添加して調製した溶液に、0 で TBDMSTf (0.403 g、1.52 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、室温で 18 時間攪拌した。その後、AcOEt (10 ml) およびセライトを添加し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、10 : 1) で精製して、rac - (2Z, 4E, S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (62 - cis) (0.430 g、収率 82%) を無色油状物として得た。

40

## 【0100】

IR (NaCl) :  $\nu$  3426, 2949, 2929, 2857, 1744, 1723, 1634, 1614, 1461, 1438, 1375, 1271, 1253, 1202, 1169, 1152, 1094, 967, 837, 807, 777  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.27 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz, H-4), 5.97 (1H, dd,  $J = 5.1, 15.8$  Hz, H-5), 5.80 (

50



$^1\text{H}$ , s, H - 2), 4.22 (1H, m, H - 6), 3.89 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 1.57 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.25 (10H, s, フロート, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (9H, s, t-BuSi), 0.87 (3H, t, J = 6.5 Hz, -CH<sub>3</sub>), 0.04 (3H, s, MeSi), 0.01 (3H, s, MeSi)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) . d 167.8, 165.6, 147.6, 144.4, 124.5, 118.0, 72.2, 52.4, 51.8, 37.6, 31.7, 29.5, 29.1, 25.8, 25.3, 24.9, 22.6, 18.2, 14.1, 14.0, -4.5, -4.8

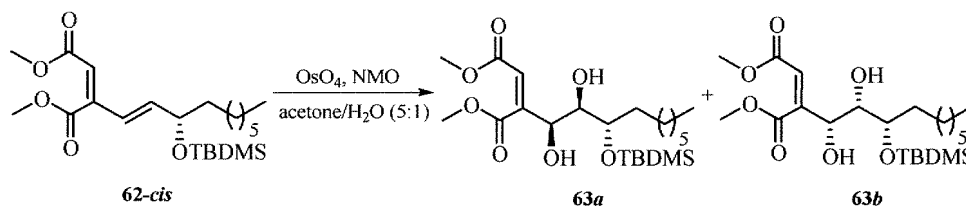
LRMS (EI): m/z 412 (M<sup>+</sup>, 0), 397 (2), 380 (5), 355 (100), 323 (58), 313 (60), 191 (39)

元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si): 実測値: C, 64.10, H, 9.85; 計算値: C, 64.04, H, 9.77

# 【0101】

実施例 5: rac - (2Z, 4E, S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (62 - cis) と OsO<sub>4</sub> / NMO との反応

# 【化 3 1】



# 【0102】

5:1 アセトン / H<sub>2</sub>O 混合物 (4.8 ml) に rac - (2Z, 4E, S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (62 - cis) (0.430 g、1.042 ミリモル) および NMO (0.134 g、1.14 ミリモル) を添加して調製した溶液に、OsO<sub>4</sub> (t - BuOH 中 2.5%, 0.015 g、0.062 ミリモル) を添加した。混合物を、室温で 24 時間 30 攪拌した。その後、AcOEt (10 ml) およびセライトを添加し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、5:1) により精製して、rac - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (63a) および rac - (Z, 4R, 5S, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (63b) を、両方とも無色油状物として、4:1 の比の混合物 (0.270 g、収率 65%) として得た。

# 【0103】

IR (NaCl): n 3463, 2949, 2929, 2857, 1730, 1654, 1436, 1360, 1258, 1201, 1170, 1089, 837, 776 cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) . d 6.27 (1H, d, J = 1.9 Hz, H - 263a), 6.17 (1H, d, J = 1.4 Hz, H - 263b), 4.76 (1H, s, フロート, H - 463a), 4.35 (1H, ddd, J = 1.4, 3.6, 5.1 Hz, H - 463b), 3.94 (1H, dt, J = 3.9, 6.6 Hz, H - 663a), 3.91 (1H, d, J = 2.9 Hz, -OH<sub>4</sub> 63a), 3.82 (3H, s, -OCH<sub>3</sub> 63b), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub> 63a), 3.78 (1H, m, H - 663b), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub> 63a, 63b), 3.64 (1H, m, H - 563b), 3.58 (1H, dd, J = 3.9, 7.8 Hz, H - 563a)

, 3.27 (1H, d, J = 4.8 Hz, -OH 63b), 2.71 (1H, d, J = 6.8 Hz, -OH 63b), 2.55 (1H, d, J = 7.8 Hz, -OH 5 63a), 1.57 (2H, m, H-7 63a, 63b), 1.26 (10H, s, プロート, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (9H, s, t-Bu Si), 0.88 (3H, m, -CH<sub>3</sub>), 0.12 (3H, s, Me Si 63a), 0.11 (3H, s, Me Si 63b), 0.10 (3H, s, Me Si 63a), 0.09 (3H, s, Me Si 63b)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). d 167.7, 167.5, 165.7, 165.2, 148.6, 148.1, 121.9, 121.7, 76.0, 73.1, 72.2, 71.4, 70.4, 52.5, 52.5, 52.0, 51.9, 33.9, 31.7, 29.6, 29.1, 25.8, 25.7, 24.9, 22.5, 21.0, 17.9, 14.1, 14.0, -4.5, -4.7

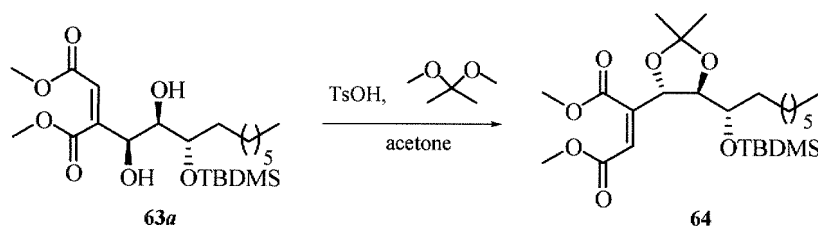
10

LRMS (EI): m/z 445 (M<sup>+</sup> - 1, 0), 415 (3), 389 (2), 357 (16), 297 (5), 243 (92), 215 (100), 142 (34)

# 【0104】

実施例 6: rac - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (64) の調製

# 【化32】



20

# 【0105】

アセトン (6 ml) に rac - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (63a) (1.36 g、3.04 ミリモル) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (0.951 g、9.13 ミリモル) を添加して調製した溶液に、TsOH (0.020 g、触媒) を 0 で添加した。混合物を、室温で 5 時間攪拌した。その後、Et<sub>2</sub>O (20 ml) を添加し、混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 ml) 溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィークラム (ヘキサン / AcOEt、5:1) で精製して、rac - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (64) (1.34 g、収率 91%) を無色油状物として得た。

30

# 【0106】

IR (NaCl): ν 3444, 2985, 2949, 2930, 2857, 1734, 1655, 1461, 1436, 1381, 1256, 1167, 1068, 836, 776 cm<sup>-1</sup>

40

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). d 6.08 (1H, s, H-2), 4.68 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4), 4.23 (1H, dd, J = 3.1, 7.5 Hz, H-5), 3.86 (1H, m, H-6), 3.84 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 1.42 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.24 (12H, s, プロート, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (9H, s, t-Bu Si), 0.88 (3H, m, -CH<sub>3</sub>), 0.07 (6H, s, Me<sub>2</sub> Si)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). d 167.0, 164.7, 149.0, 121.3, 109.7, 81.3, 76.5, 71.5, 52.3, 52.0, 33.

50

9, 31.7, 29.1, 29.1, 27.1, 26.3, 25.9, 25.1, 22.6, 18.1, 14.0, -4.4, -4.4

LRMS (EI):  $m/z$  486 ( $M^+$ , 0), 471 (4), 455 (0), 429 (44), 411 (6), 397 (1), 371 (7), 339 (34), 321 (3), 311 (7), 279 (7), 243 (100), 156 (36)

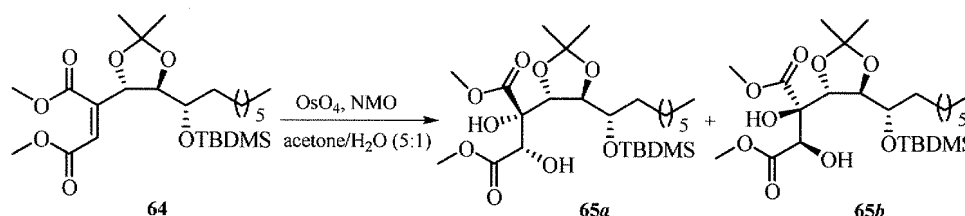
元素分析 ( $C_{25}H_{46}O_7Si$ ): 実測値: C, 61.60, H, 9.60; 計算値: C, 61.69, H, 9.53

# 【0107】

実施例7: *rac* - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (64) と  $OsO_4$  との反応

10

# 【化33】



# 【0108】

20

5:1 アセトン /  $H_2O$  混合物 (9.2 ml) に *rac* - (Z, 4S, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (64) (0.980 g、2.01 ミリモル) および NMO (0.518 g、4.43 ミリモル) を添加して調製した溶液に、 $OsO_4$  (t - BuOH 中 2.5%, 0.030 g、0.12 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、室温で5日間攪拌した。その後、5%  $Na_2S_2O_3$  (0.5 ml) 水溶液、AcOEt (20 ml) およびセライトを添加し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、10:1) で精製して、*rac* - (2S, 3S, 4R, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) トリデカノン酸メチル (65a) (0.320 g、収率31%) および *rac* - (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) トリデカノン酸メチル (65b) (0.322 g、収率31%) を両方とも無色油状物として得た。

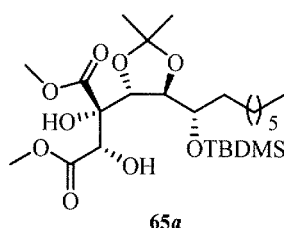
30

# 【0109】

*rac* - (2S, 3S, 4R, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル) トリデカノン酸メチル (65a)

# 【化34】

40



# 【0110】

IR (NaCl):  $\nu$  3490, 2949, 2930, 2857, 1748, 1461

50

, 1439, 1379, 1367, 1255, 1213, 1109, 1088, 1000  
, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). d 4.75 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, H-4), 4.43 (1H, s, H-2), 4.41 (1H, dd,  $J = 5.8, 9.7$  Hz, H-5), 3.85 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.80 (1H, m, H-6), 3.76 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.73 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.36 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 1.35 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 1.26 (10H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.92 (9H, s,  $t\text{-BuSi}$ ), 0.91 (3H, m,  $-\text{CH}_3$ ), 0.16 (3H, s,  $\text{MeSi}$ ), 0.14 (3H, s,  $\text{MeSi}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). d 172.0, 170.7, 110.1, 80.8, 79.6, 78.0, 74.7, 73.2, 52.8, 52.5, 33.3, 31.6, 29.6, 29.0, 27.7, 27.0, 26.9, 25.7, 22.8, 22.4, 18.0, 13.8, 0.8, -4.3, -4.6

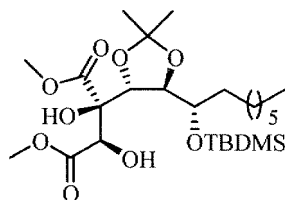
LRMS (EI):  $m/z$  520 ( $\text{M}^+$ , 0), 463 (0), 431 (1), 405 (4), 369 (13), 327 (5), 295 (5), 243 (100), 187 (18), 73 (60)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ ): 実測値: C, 57.60, H, 9.35; 計算値: C, 57.66, H, 9.29

【0111】

rac - (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) - 6 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル)トリデカン酸メチル (65b)

【化35】



65b

【0112】

IR (NaCl):  $\nu$  3489, 2949, 2929, 2857, 1748, 1461, 1438, 1380, 1367, 1252, 1216, 1101, 1050, 1003, 836, 775  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). d 4.65 (1H, m, H-4), 4.36 (1H, s, H-2), 4.34 (1H, m, H-5), 3.80 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.79 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.76 (1H, m, H-6), 1.61 (2H, m), 1.41 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 1.39 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 1.26 (10H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.90 (9H, s,  $t\text{-BuSi}$ ), 0.89 (3H, m,  $-\text{CH}_3$ ), 0.09 (3H, s,  $\text{MeSi}$ ), 0.08 (3H, s,  $\text{MeSi}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). d 171.1, 170.9, 110.2, 78.9, 78.8, 76.9, 72.7, 71.1, 52.8, 31.6, 29.4, 29.0, 27.6, 26.5, 25.7, 24.8, 22.4, 18.0, 13.8, -4.4, -4.6

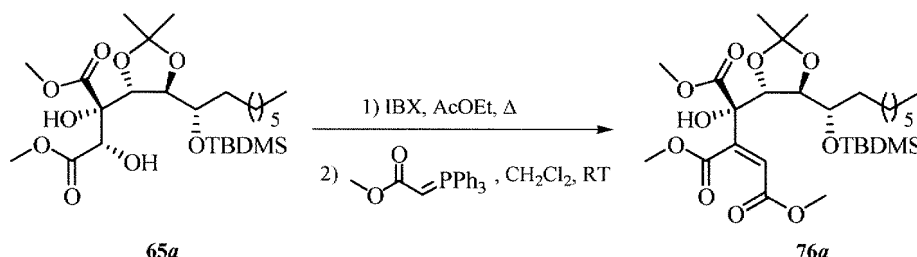
LRMS (EI):  $m/z$  520 ( $\text{M}^+$ , 0), 505 (2), 463 (0), 431 (1), 387 (9), 327 (4), 299 (6), 243 (100), 187 (19), 73 (69)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ ): 実測値: C, 57.58, H, 9.37; 計算値: C, 57.66, H, 9.29

## 【0113】

実施例8：rac - (Z, 4S, 5R, 6R, 7S) - 7 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス(メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル(76a)の調製

## 【化36】



10

## 【0114】

AcOEt (5 ml) に rac - (2S, 3S, 4R, 5R, 6S) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - (メトキシカルボニル)トリデカン酸メチル(65a) (0.294 g、0.564 ミリモル) を添加して調製した溶液を、IBX (0.474 g、1.69 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、80 で8時間加熱した。その後、混合物を、真空中、セライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) に溶解し、[(メトキシカルボニル)メチレン]トリフェニルホスホラン (0.451 g、1.34 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、室温で24時間攪拌した。その後、AcOEt (10 ml) およびセライトを添加し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム(ヘキサン/AcOEt、5:1)により精製して、rac - (Z, 4S, 5R, 6R, 7S) - 7 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス(メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル(76a) (0.220 g、収率71%) を、無色油状物として得た。

20

## 【0115】

IR (NaCl) :  $\nu$  3477, 2949, 2929, 2854, 1743, 1642, 1461, 1435, 1367, 1252, 1213, 1166, 1095, 1062, 836, 774 cm<sup>-1</sup>

30

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.49 (1H, s, H-2), 4.45 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-5), 4.28 (1H, dd, J = 2.6, 7.3 Hz, H-6), 4.00 (1H, s, -OH), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (1H, m, H-7), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 1.63 - 1.42 (2H, m, H-8), 1.38 (6H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (10H, s, プロッド, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (3H, m, -CH<sub>3</sub>), 0.88 (9H, s, t-BuSi), 0.02 (3H, s, MeSi), 0.02 (3H, s, MeSi)

40

<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 171.0, 166.3, 164.5, 147.1, 122.5, 110.1, 79.9, 79.8, 78.4, 72.7, 53.9, 52.5, 52.0, 31.8, 31.2, 29.8, 29.3, 27.7, 26.3, 25.9, 25.7, 25.4, 22.6, 18.2, 14.0, -4.4

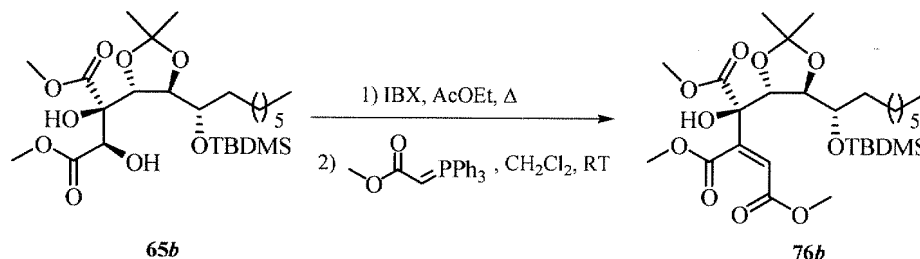
LRMS (EI) : m/z 574 (M<sup>+</sup>, 0), 517 (3), 485 (2), 409 (5), 335 (14), 257 (13), 243 (100), 215 (31), 171 (16)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>Si) : 実測値 : C, 58.60, H, 8.85 ; 計算値 : C, 58.51, H, 8.77

## 【0116】

50

実施例 9 : *rac* - ( *Z* , 4 *R* , 5 *R* , 6 *R* , 7 *S* ) - 7 - ( *t* - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 5 , 6 - ( ジメチルメチレンジオキシ ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ビス ( メトキシカルボニル ) - 2 - テトラデセノン酸メチル ( 7 6 b ) の調製  
【化 3 7】



10

## 【 0 1 1 7 】

AcOEt ( 6 ml ) に *rac* - ( 2 *R* , 3 *R* , 4 *R* , 5 *R* , 6 *S* ) - 6 - ( *t* - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - ( ジメチルメチレンジオキシ ) - 3 - ( メトキシカルボニル ) トリデカン酸メチル ( 6 5 b ) ( 0 . 3 2 2 g 、 0 . 6 1 8 ミリモル ) を添加して調製した溶液に、IBX ( 0 . 5 1 9 g 、 1 . 8 5 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を、80 で 8 時間加熱した。その後、混合物を、真空下、セライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 ml ) に溶解し、[ ( メトキシカルボニル ) メチレン ] トリフェニルホスホラン ( 0 . 4 8 3 g 、 1 . 4 4 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を、室温で 2 4 時間攪拌した。その後、AcOEt ( 1 0 ml ) およびセライトを添加し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム ( ヘキサン / AcOEt 、 5 : 1 ) により精製して、*rac* - ( *Z* , 4 *R* , 5 *R* , 6 *R* , 7 *S* ) - 7 - ( *t* - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 5 , 6 - ( ジメチルメチレンジオキシ ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ビス ( メトキシカルボニル ) - 2 - テトラデセノン酸メチル ( 7 6 b ) ( 0 . 2 7 0 g 、 収率 7 6 % ) を無色油状物として得た。

20

## 【 0 1 1 8 】

IR ( NaCl ) :  $\nu$  3 4 7 1 , 2 9 4 9 , 2 9 3 0 , 2 8 5 7 , 1 7 3 5 , 1 6 4 5 , 1 4 6 1 , 1 4 3 5 , 1 3 6 8 , 1 2 5 4 , 1 1 6 7 , 1 0 8 6 , 8 3 6 , 7 7 5 cm<sup>-1</sup>

30

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) . d 6 . 5 1 ( 1 H , s , H - 2 ) , 4 . 6 0 ( 1 H , d , J = 6 . 6 Hz , H - 5 ) , 4 . 5 0 ( 1 H , s , - OH ) , 4 . 0 4 ( 1 H , dd , J = 6 . 2 , 6 . 6 Hz , H - 6 ) , 3 . 8 1 ( 3 H , s , - OCH<sub>3</sub> ) , 3 . 7 8 ( 3 H , s , - OCH<sub>3</sub> ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s , - OCH<sub>3</sub> ) , 3 . 6 8 ( 1 H , dt , J = 6 . 2 , 1 0 . 9 Hz , H - 7 ) , 1 . 5 6 ( 2 H , m , H - 8 ) , 1 . 3 9 ( 6 H , s , - CH<sub>3</sub> ) , 1 . 2 8 ( 1 0 H , s , - CH<sub>2</sub> - ) , 0 . 9 0 ( 1 2 H , m , t - BuSi , - CH<sub>3</sub> ) , 0 . 1 0 ( 6 H , m , - CH<sub>3</sub> )

<sup>13</sup>C - NMR ( 1 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) . d 1 7 0 . 2 , 1 6 6 . 1 , 1 6 5 . 0 , 1 4 5 . 9 , 1 2 4 . 0 , 1 1 0 . 6 , 7 9 . 5 , 7 8 . 7 , 7 6 . 3 , 7 3 . 4 , 5 3 . 3 , 5 2 . 1 , 5 1 . 8 , 3 3 . 1 , 3 1 . 6 , 2 9 . 5 , 2 9 . 0 , 2 7 . 0 , 2 6 . 8 , 2 6 . 1 , 2 5 . 6 , 2 3 . 5 , 1 7 . 9 , 1 3 . 8 , - 4 . 4 , - 4 . 7

40

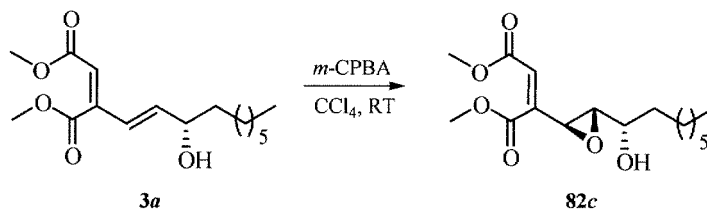
LRMS ( EI ) : m / z 5 7 4 ( M<sup>+</sup> , 0 ) , 5 5 9 ( 3 ) , 5 1 7 ( 2 ) , 4 8 5 ( 2 ) , 4 0 9 ( 1 5 ) , 3 3 5 ( 2 6 ) , 2 4 3 ( 1 0 0 ) , 2 1 5 ( 3 4 )

元素分析 ( C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>Si ) : 実測値 : C , 5 8 . 5 8 , H , 8 . 8 7 ; 計算値 : C , 5 8 . 5 1 , H , 8 . 7 7

## 【 0 1 1 9 】

実施例 1 0 : *rac* - ( *Z* , 4 *S* , 5 *R* , 6 *S* ) - 4 , 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - トリデセノン酸メチル ( 8 2 c ) の調製

## 【化 3 8】



## 【0120】

CCl<sub>4</sub> (2.5 ml) に rac - (2Z, 4E, S) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - トリデカジエン酸メチル (3a) (0.080 g、0.26 ミリモル) を添加して調製した溶液に、m - CPBA (0.101 g、0.59 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン / AcOEt、4 : 1) で精製して、rac - (Z, 4S, 5R, 6S) - 4, 5 - エポキシ - 6 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 2 - トリデセノン酸メチル (82c) (0.080 g、収率95%) を無色油状物として得た。

10

## 【0121】

IR (NaCl) :  $\nu$  3473, 2929, 2857, 1730, 1652, 1574, 1437, 1372, 1276, 1204, 1171, 1020, 870 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) .  $\delta$  6.15 (1H, s, H - 2), 3.86 (1H, m), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.63 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.58 (1H, m), 3.05 (1H, m), 1.63 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.25 (10H, s, -CH<sub>2</sub>-), 0.85 (3H, m, -CH<sub>3</sub>) .

20

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) .  $\delta$  165.6, 165.6, 165.0, 164.9, 144.5, 144.1, 122.0, 121.8, 70.1, 67.8, 63.9, 63.4, 53.8, 52.6, 52.6, 52.2, 52.1, 34.3, 33.0, 31.6, 29.4, 29.3, 29.0, 25.1, 24.9, 22.5, 14.0

30

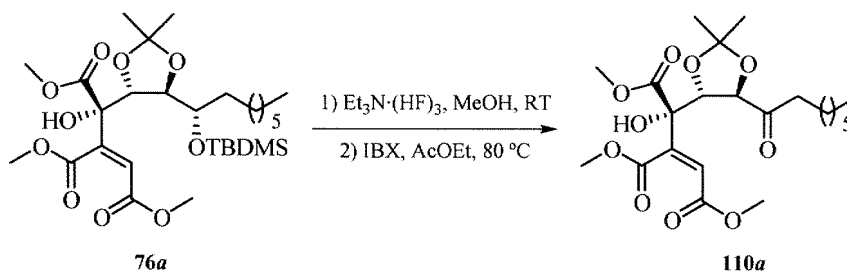
LRMS (EI) : m/z 314 (M<sup>+</sup>, 0), 282 (5), 237 (1), 223 (1), 173 (10), 156 (100), 141 (82), 127 (10)

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>) : 実測値 : C, 61.00, H, 8.41 ; 計算値 : C, 61.13, H, 8.34

## 【0122】

実施例 11 : rac - (Z, 4S, 5R, 6R) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス (メトキシカルボニル) - 7 - オキソ - 2 - テトラデセノン酸メチル (110a) の調製

## 【化 3 9】



40

## 【0123】

MeOH (5 ml) に rac - (Z, 4S, 5R, 6R, 7S) - 7 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス (メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル (76a) (0.220

50

g、0.382ミリモル)を添加して調製した溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$  (0.492 g、3.05ミリモル)を添加した。得られた混合物を、室温で6日間攪拌した。その後、 $\text{AcOEt}$  (10 ml)を添加し、混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 5 ml)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{AcOEt}$  (3.6 ml)に溶解し、 $\text{IBX}$  (0.224 g、0.801ミリモル、3当量)を添加した。混合物を、80 で7時間加熱した。その後、混合物を、真空下、セライトで濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/ $\text{AcOEt}$ 、4:1)により精製して、*rac* - (Z, 4S, 5R, 6R) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス(メトキシカルボニル) - 7 - オキソ - 2 - テトラデセノン酸メチル (110a) (0.110 g、収率63%)を無色油状物として得た。

10

## 【0124】

$\text{IR}(\text{NaCl})$ :  $\nu$  3477, 2949, 2931, 2854, 1733, 1645, 1455, 1436, 1373, 1201, 1162, 1083, 985, 876  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.45 (1H, s, H-2), 5.02 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz, H-6), 4.51 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz, H-5), 3.88 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.80 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.73 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.64 (2H, m, H-8), 1.57 (2H, m, H-9), 1.45 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 1.25 (13H, s,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, m,  $-\text{CH}_3$ )

20

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.2, 170.7, 166.0, 164.4, 146.2, 122.9, 112.3, 80.6, 79.7, 77.5, 54.2, 52.6, 52.1, 39.2, 31.6, 29.0, 29.0, 26.5, 26.5, 23.1, 22.5, 14.0

$\text{LRMS}(\text{EI})$ :  $m/z$  458 ( $\text{M}^+$ , 0), 443 (1), 427 (0), 399 (0), 369 (12), 331 (7), 313 (14), 273 (92), 227 (32), 127 (100)

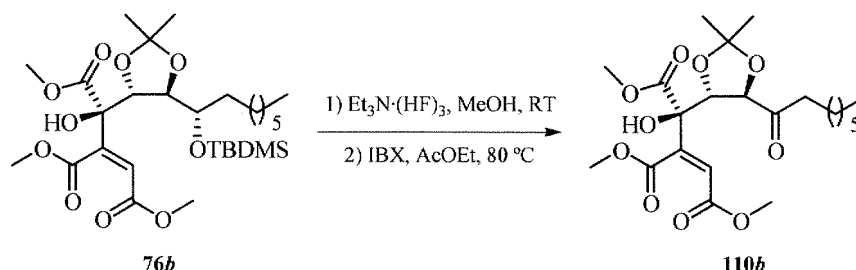
元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$ ): 実測値: C, 57.70, H, 7.50; 計算値: C, 57.63, H, 7.47

30

## 【0125】

実施例12: *rac* - (Z, 4R, 5R, 6R) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス(メトキシカルボニル) - 7 - オキソ - 2 - テトラデセノン酸メチル (110b) の調製

## 【化40】



40

## 【0126】

$\text{MeOH}$  (6 ml)に*rac* - (Z, 4R, 5R, 6R, 7S) - 7 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5, 6 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ビス(メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル (76b) (0.270 g、0.469ミリモル)を添加して調製した溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$  (0.605 g、3.75ミリモル)を添加した。得られた混合物を、室温で6日間攪拌した。その後、 $\text{AcOEt}$  (10 ml)を添加し、混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 5 ml)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2$

50



SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を、AcOEt (4 ml)に溶解し、IBX (0.324 g、1.15ミリモル)を添加した。混合物を、80℃で7時間加熱した。その後、混合物を、真空下、セライトで濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、4:1)で精製して、rac-(2Z, 4R, 5R, 6R)-5, 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-ヒドロキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-7-オキソ-2-テトラデセノン酸メチル(110b) (0.160 g、収率74%)を無色油状物として得た。

【0127】

IR (NaCl):  $\nu$  3470, 2985, 2949, 2930, 2854, 1732, 1648, 1436, 1373, 1352, 1255, 1166, 1090, 882 cm<sup>-1</sup>

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  6.45 (1H, s, H-2), 4.70 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-6), 4.37 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-5), 3.96 (1H, s, -OH), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.66-2.61 (2H, m, H-8), 1.55 (2H, m, H-9), 1.47 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.27 (8H, s, フロード, -CH<sub>2</sub>-), 0.87 (3H, m, -CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  210.6, 169.9, 166.2, 164.7, 146.1, 123.4, 111.7, 80.4, 79.1, 76.3, 53.7, 52.3, 51.9, 38.6, 31.4, 28.8, 28.8, 26.2, 26.08, 22.6, 22.3, 13.8

20

LRMS (EI): m/z 459 (M<sup>+</sup> + 1, 0), 443 (2), 399 (1), 369 (4), 331 (10), 313 (11), 299 (7), 273 (50), 255 (32), 127 (100)

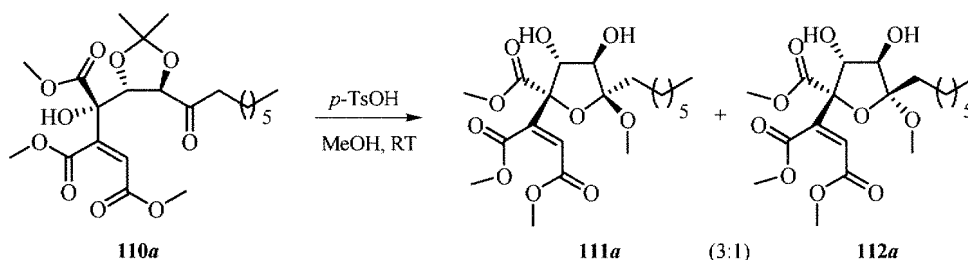
元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub>): 実測値: C, 57.72, H, 7.55; 計算値: C, 57.63, H, 7.47

【0128】

実施例13: rac-(Z, 4S, 5R, 6R)-5, 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-ヒドロキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-7-オキソ-2-テトラデセノン酸メチル(110a)とp-TsOHおよびMeOHとの反応

30

【化41】



40

【0129】

MeOH (1.3 ml)にrac-(Z, 4S, 5R, 6R)-5, 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-ヒドロキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-7-オキソ-2-テトラデセノン酸メチル(110a) (0.045 g、0.098ミリモル)を添加して調製した溶液に、p-TsOH (0.008 g、触媒)を添加した。得られた混合物を、室温で6日間攪拌した。その後、NaHCO<sub>3</sub> (0.03 g)を添加し、混合物を10分間攪拌した。その後、混合物を、真空下、セライトで濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、3:1)により精製して、rac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7S)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノ

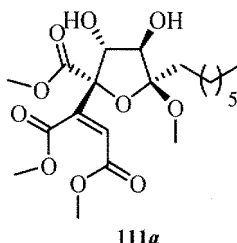
50

ン酸メチル(111a)(0.030g、収率71%)およびrac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7R)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル(112a)(0.011g、収率26%)を両方とも無色油状物として得た。

【0130】

rac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7S)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル(111a)

【化42】



10

【0131】

IR(NaCl):  $\nu$  3466, 2950, 2926, 2852, 1758, 1732, 1642, 1435, 1258, 1169, 1080  $\text{cm}^{-1}$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.47(1H, s, H-2), 4.47(1H, dd,  $J=4.1, 8.6$  Hz, H-5), 4.21(1H, dd,  $J=8.6, 10.7$  Hz, H-6), 3.81(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.74(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.73(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.64(1H, d,  $J=4.1$  Hz,  $-\text{OH}$ ), 3.32(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.42(1H, d,  $J=10.7$  Hz,  $-\text{OH}$ ), 1.99(1H, m, H-8), 1.83(1H, m, H-8), 1.29(10H, s,  $\text{ブロード}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.88(3H, m,  $-\text{CH}_3$ )

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.5, 167.6, 165.6, 144.0, 122.8, 105.6, 85.0, 82.5, 78.0, 52.9, 52.9, 52.2, 49.1, 32.9, 31.7, 29.7, 29.0, 23.0, 22.6, 14.0.

LRMS(EI):  $m/z$  432( $\text{M}^+$ , 0), 401(0), 383(0), 369(1), 333(6), 323(9), 255(2), 213(73), 181(100), 143(16), 99(3)

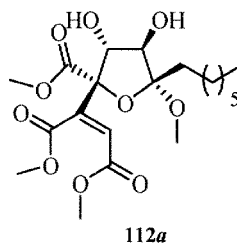
元素分析( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ ): 実測値: C, 55.60, H, 7.55; 計算値: C, 55.55, H, 7.46

【0132】

rac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7R)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル(112a)

40

【化43】



【0133】

50

IR (NaCl) :  $\nu$  3491, 2954, 2855, 1732, 1650, 1436, 1351, 1268, 1173, 1076, 1030, 783  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.41 (1H, s, H-2), 4.43 (1H, d,  $J = 11.7 \text{ Hz}$ , H-5), 4.04 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , H-6), 3.95 (1H, d,  $J = 11.7 \text{ Hz}$ , -OH), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.43 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.26 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , -OH), 1.96 (1H, m, H-8), 1.70 (1H, m, H-8), 1.30 (10H, s,  $\text{C}_5\text{H}_2$ ), 0.88 (3H, m, -CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  168.2, 168.2, 164.5, 148.3, 122.5, 114.9, 91.5, 86.2, 78.9, 53.1, 53.1, 52.1, 49.2, 31.7, 29.5, 29.1, 28.1, 23.7, 22.6, 14.0

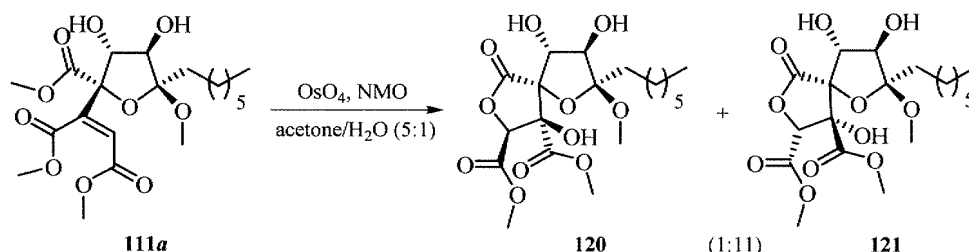
LRMS (EI) :  $m/z$  432 ( $\text{M}^+$ , 0), 383 (0), 333 (4), 301 (1), 255 (1), 213 (72), 181 (100), 173 (39), 99 (9)

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ ) : 実測値 : C, 55.62, H, 7.53 ; 計算値 : C, 55.55, H, 7.46

#### 【0134】

実施例 14 : *rac* - (Z, 4S, 5R, 6R, 7S) - 5, 6 - ジヒドロキシ - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3, 4 - ビス (メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル (111a) と  $\text{OsO}_4$  との反応

#### 【化 4 4】



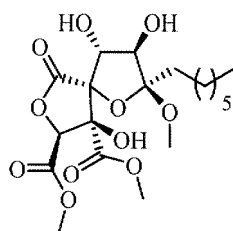
#### 【0135】

アセトン/ $\text{H}_2\text{O}$ の5:1混合物(0.6 ml)に、*rac* - (Z, 4S, 5R, 6R, 7S) - 5, 6 - ジヒドロキシ - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3, 4 - ビス (メトキシカルボニル) - 2 - テトラデセノン酸メチル (111a) (0.030 g、0.069 ミリモル) および NMO (0.017 g、0.15 ミリモル) を添加して調製した溶液に、 $\text{OsO}_4$  (*t*-BuOH 中 2.5%、0.001 g、0.004 ミリモル) を添加した。得られた混合物を、室温で6日間攪拌した。その後、5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0.5 ml) 水溶液、AcOEt (10 ml) およびセライトを添加し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、1:1) により精製して、*rac* - (2S, 3S, 4R, 5R, 6R, 7S) - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5, 6 - トリヒドロキシテトラデカン酸メチル 4, 2 - カルボラクトン (120) と *rac* - (2R, 3R, 4R, 5R, 6R, 7S) - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5, 6 - トリヒドロキシテトラデカン酸メチル 4, 2 - カルボラクトン (121) の混合物 (0.005 g、収率 17%) を 1:1 の比で両方とも無色油状物として得た。

#### 【0136】

*rac* - (2S, 3S, 4R, 5R, 6R, 7S) - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5, 6 - トリヒドロキシテトラデカン酸メチル 4, 2 - カルボラクトン (120)

## 【化 4 5】



120

## 【 0 1 3 7】

10

IR (KBr) :  $\nu$  3426, 2922, 2853, 1739, 1636, 1437, 1375, 1077  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  4.98 (1H, s, H-2), 4.77 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, -OH), 4.65 (1H, dd,  $J = 3.0, 7.9$  Hz, H-5), 4.19 (1H, dd,  $J = 7.9, 10.5$  Hz, H-6), 3.91 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.82 (1H, s, -OH), 3.19 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.36 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz, -OH), 1.80 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, s, プロパノール, -CH<sub>2</sub>-), 0.87 (3H, t,  $J = 5.1$  Hz, -CH<sub>3</sub>)

20

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  169.9, 169.4, 166.5, 105.7, 85.8, 78.8, 78.5, 75.8, 67.1, 54.3, 53.6, 49.0, 32.1, 31.7, 29.7, 29.0, 23.1, 22.6, 14.0

LRMS (EI) :  $m/z$  434 ( $M^+$ , 0), 335 (48), 315 (16), 290 (2), 275 (10), 247 (52), 229 (78), 201 (23), 159 (100), 101 (53)

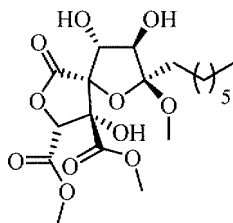
元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ ) : 実測値 : C, 52.60, H, 7.00 ; 計算値 : C, 52.53, H, 6.96

## 【 0 1 3 8】

30

rac - (2R, 3R, 4R, 5R, 6R, 7S) - 4, 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 - (メトキシカルボニル) - 3, 5, 6 - トリヒドロキシテトラデカン酸メチル 4, 2 - カルボラクトン (121)

## 【化 4 6】



121

40

## 【 0 1 3 9】

IR (KBr) :  $\nu$  3433, 2953, 2922, 2847, 1804, 1739, 1630, 1437, 1148, 1083, 1055, 800, 499  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.43 (1H, s, H-2), 4.28 (2H, m, H-5, H-6), 3.94 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.62 (1H, s, プロパノール, -OH), 3.26 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.36 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, -OH), 1.89 (2H, m, H-8), 1.23 (10H, s, プロパノール, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (3H, m, -CH<sub>3</sub>)

50

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  169.0, 167.5, 165.6

, 106.1, 94.9, 80.9, 78.4, 77.7, 77.5, 53.1, 52.9, 49.2, 32.0, 31.6, 29.8, 29.0, 23.2, 22.5, 14.1.

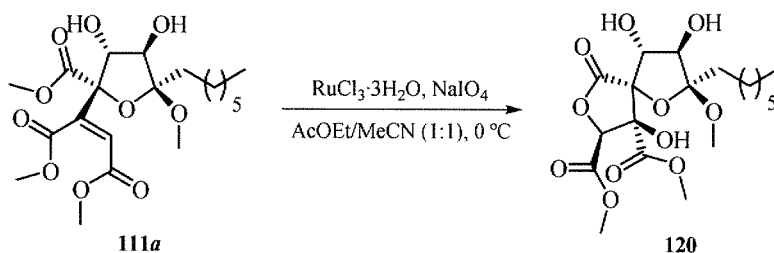
LRMS (EI):  $m/z$  385 (1), 355 (1), 335 (11), 303 (1), 290 (2), 278 (4), 247 (15), 217 (4), 159 (40), 101 (15), 83 (100)

元素分析 ( $C_{19}H_{30}O_{11}$ ): 実測値: C, 52.45, H, 6.90; 計算値: C, 52.53, H, 6.96

# 【0140】

実施例 14: *rac*-(Z, 4S, 5R, 6R, 7S)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル (111a) と  $RuCl_3 / NaIO_4$  との反応

# 【化 47】



# 【0141】

$H_2O$  (0.2 ml) に  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$  (0.003 g、0.014 ミリモル) および  $NaIO_4$  (0.018 g、0.086 ミリモル) を添加して調製した溶液を、AcOEt/MeCN の 1:1 混合物 (1 ml) に *rac*-(Z, 4S, 5R, 6R, 7S)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル (111a) (0.025 g、0.057 ミリモル) を添加して調製した溶液に 0 で添加した。得られた混合物を、0 で 5 分間攪拌した。その後、飽和  $NaHCO_3$  (1 ml) 溶液および AcOEt (2 ml) を添加した。相分離し、水相を AcOEt (2 × 1 ml) で抽出した。有機相を、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、1:1) により精製して、*rac*-(2S, 3S, 4R, 5R, 6R, 7S)-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)-3, 5, 6-トリヒドロキシテトラデカン酸メチル 4, 2-カルボラクトン (120) (0.008 g、収率 32%) を無色油状物として得た。

# 【0142】

IR (KBr):  $\nu$  3426, 2922, 2853, 1739, 1636, 1437, 1375, 1077  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.98 (1H, s, H-2), 4.77 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, -OH), 4.65 (1H, dd,  $J = 3.0, 7.9$  Hz, H-5), 4.19 (1H, dd,  $J = 7.9, 10.5$  Hz, H-6), 3.91 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.82 (1H, s, -OH), 3.19 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.36 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz, -OH), 1.80 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, s,  $\alpha$ -プロード, -CH<sub>2</sub>-), 0.87 (3H, t,  $J = 5.1$  Hz, -CH<sub>3</sub>)

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.9, 169.4, 166.5, 105.7, 85.8, 78.8, 78.5, 75.8, 67.1, 54.3, 53.6, 49.0, 32.1, 31.7, 29.7, 29.0, 23.1, 22.6, 14.0

LRMS (EI):  $m/z$  434 ( $M^+$ , 0), 335 (48), 315 (16), 290 (2), 275 (10), 247 (52), 229 (78), 201 (23), 159

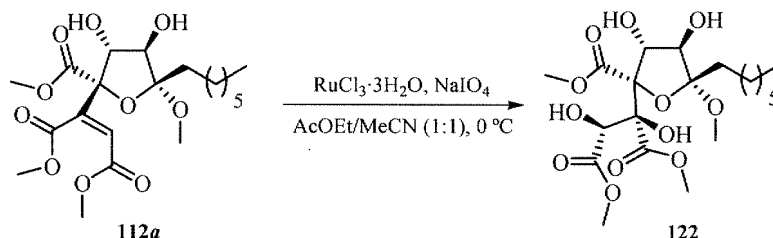
(100), 101(53)

元素分析 ( $C_{19}H_{30}O_{11}$ ): 実測値: C, 52.60, H, 7.00; 計算値: C, 52.53, H, 6.96

【0143】

実施例15: rac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7R)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル(112a)と  $RuCl_3 / NaIO_4$  との反応

【化48】



10

【0144】

$H_2O$  (0.2 ml) に  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$  (0.002 g、0.010 ミリモル) および  $NaIO_4$  (0.013 g、0.062 ミリモル) を添加して調製した溶液を、AcOEt/MeCN の 1:1 混合物 (1 ml) に rac-(Z, 4S, 5R, 6R, 7R)-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2-テトラデセノン酸メチル(112a) (0.018 g、0.041 ミリモル) を添加して調製した溶液に 0 で添加した。混合物を、0 で 5 分間攪拌した。その後、10%  $Na_2S_2O_3$  (0.2 ml) 水溶液、 $H_2O$  (2 ml) および AcOEt (2 ml) を添加した。相分離し、水相を AcOEt (2 × 1 ml) で抽出した。有機相を、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム (ヘキサン/AcOEt、1:2) により精製して、rac-(2S, 3S, 4S, 5R, 6R, 7R)-4, 7-エポキシ-7-メトキシ-3, 4-ビス(メトキシカルボニル)-2, 3, 5, 6-テトラヒドロキシテトラデカン酸メチル(122) (0.014 g、収率 74%) を無色油状物として得た。

20

【0145】

IR (NaCl):  $\nu$  3435, 2957, 2926, 2852, 1643, 1438, 1074  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.25 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-2), 5.06 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz, H-5), 4.51 (1H, s, -OH), 4.18 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, -OH), 3.92 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, H-6), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.59 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, -OH), 3.36 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.25 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz, -OH), 1.85 (1H, m, H-8), 1.66 (1H, m, H-8), 1.27 (10H, s, -CH<sub>2</sub>-), 0.87 (3H, m, -CH<sub>3</sub>)

40

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.8, 170.8, 170.7, 113.7, 79.7, 79.4, 78.8, 78.3, 73.8, 53.9, 52.9, 52.4, 49.5, 31.8, 29.7, 29.1, 28.1, 23.4, 22.6, 14.0.

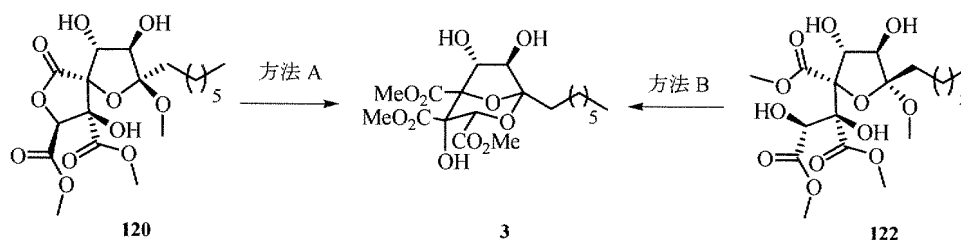
LRMS (EI):  $m/z$  466 ( $M^+$ , 0), 385 (2), 375 (3), 367 (4), 335 (11), 315 (6), 275 (4), 247 (15), 229 (26), 185 (22), 159 (100), 127 (49)

元素分析 ( $C_{20}H_{34}O_{12}$ ): 実測値: C, 51.65, H, 7.20; 計算値: C, 51.50, H, 7.35

【0146】

50

実施例 16 : *rac* - ( 1 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R , 7 R ) - 1 - ヘプチル - 3 , 4 , 5 - トリス ( メトキシカルボニル ) - 4 , 6 , 7 - トリヒドロキシ - 2 , 8 - ジオキサビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( 3 ) の調製  
【化 4 9】

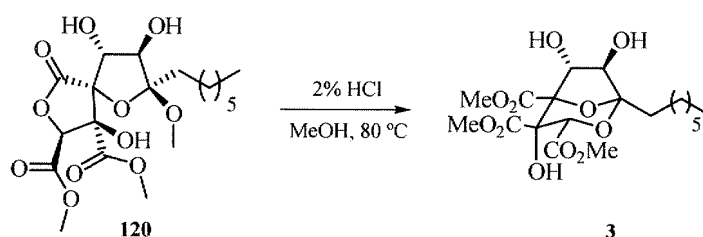


10

【 0 1 4 7 】

方法 A

【化 5 0】



20

【 0 1 4 8 】

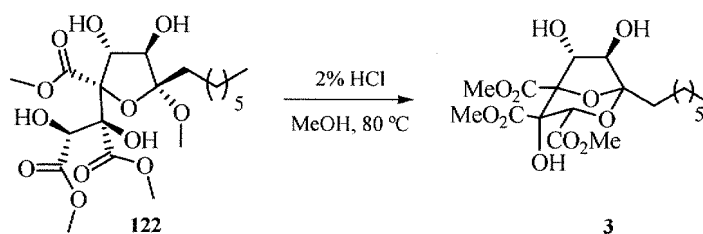
HCl ( MeOH 中 2 %、2 . 3 7 m l ) に *rac* - ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R , 6 R , 7 S ) - 4 , 2 - カルボラクトン 4 , 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 - ( メトキシカルボニル ) - 3 , 5 , 6 - トリヒドロキシ - 2 - テトラデセノン酸メチル ( 1 2 0 ) ( 0 . 0 0 8 g、0 . 0 1 8 ミリモル ) を添加して調製した溶液を、キンブルにおいて、80 で 3 0 時間加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム ( ヘキサン / AcOEt、1 : 1 ) により精製して、*rac* - ( 1 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R , 7 R ) - 1 - ヘプチル - 3 , 4 , 5 - トリス ( メトキシカルボニル ) - 4 , 6 , 7 - トリヒドロキシ - 2 , 8 - ジオキサビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( 3 ) ( 0 . 0 0 6 g、収率 7 5 % ) を白色固体として得た。

30

【 0 1 4 9 】

方法 B

【化 5 1】



40

【 0 1 5 0 】

HCl ( MeOH 中 2 %、2 . 5 m l ) に *rac* - ( 2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R , 7 R ) - 4 , 7 - エポキシ - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ビス ( メトキシカルボニル ) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - 2 - テトラデカン酸メチル ( 1 2 2 ) ( 0 . 0 2 6 g、0 . 0 5 5 ミリモル ) を添加して調製した溶液を、キンブルにおいて、80 で 3 0 時間加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、クロマトグラフィーカラム ( ヘキサン / AcOEt、1 : 1 ) により精製して、*rac* - ( 1 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R , 7 R ) - 1 - ヘプチル - 3 , 4 , 5 - トリス ( メトキシカルボニル ) - 4 , 6 , 7 -

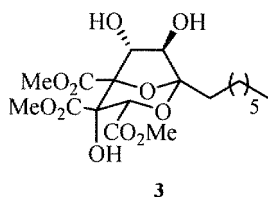
50

トリヒドロキシ - 2, 8 - ジオキサビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( 3 ) ( 0 . 0 1 9 g、収率 7 3 % ) を白色固体として得た。

【 0 1 5 1 】

r a c - ( 1 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R , 7 R ) - 1 - ヘプチル - 3 , 4 , 5 - トリス ( メトキシカルボニル ) - 4 , 6 , 7 - トリヒドロキシ - 2 , 8 - ジオキサビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( 3 )

【 化 5 2 】



10

【 0 1 5 2 】

融点 : > 2 2 0

$^1\text{H}$  - NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) . d 5 . 0 9 ( 1 H , s , H - 3 ) , 5 . 0 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 5 . 4 H z , H - 6 ) , 4 . 1 4 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 3 . 7 H z , H - 7 ) , 3 . 8 4 ( 3 H , s , - O C H <sub>3</sub> ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s , - O C H <sub>3</sub> ) , 3 . 6 8 ( 3 H , s , - O C H <sub>3</sub> ) , 3 . 6 7 ( 1 H , s , - O H ) , 2 . 5 8 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z , - O H ) , 2 . 4 0 ( 1 H , d , J = 3 . 7 H z , - O H ) , 1 . 8 9 ( 2 H , m , H - 1 ' ) , 1 . 2 1 ( 1 0 H , s , - C H <sub>2</sub> - ) , 0 . 8 1 ( 3 H , m , - C H <sub>3</sub> )

20

$^{13}\text{C}$  - NMR ( 1 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) . d 1 6 9 . 7 , 1 6 7 . 0 , 1 6 6 . 9 , 1 0 6 . 3 , 9 1 . 4 , 8 2 . 2 , 7 8 . 4 , 7 5 . 4 , 7 4 . 6 , 5 3 . 6 , 5 3 . 0 , 5 2 . 6 , 3 5 . 5 , 3 1 . 7 , 2 9 . 5 , 2 9 . 0 , 2 2 . 7 , 2 2 . 6 , 1 4 . 0

L R M S ( E I ) : m / z 4 3 4 ( M <sup>+</sup> , 0 ) , 3 3 6 ( 0 ) , 3 1 4 ( 0 ) , 2 7 8 ( 0 ) , 2 4 3 ( 0 ) , 2 1 9 ( 1 ) , 1 4 9 ( 3 ) , 8 3 ( 1 0 0 )

元素分析 ( C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub> ) : 実測値 : C , 5 2 . 5 0 , H , 6 . 9 0 ; 計算値 : C , 5 2 . 5 3 , H , 6 . 9 6

30



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2009/070140

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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)  
C07D, C07C

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)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, MEDLINE, BIOSIS, CAS.

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TROST, B. M. et al. "Bromomalonates as Synthetic Reagents. Transfer Alkylations". Journal of the American Chemical Society, 1976, Volume 98, Number 5, pages 1204-1212. See page 1205, table I.	28
X	NAKAMURA, S. et al. "Total synthesis of zaragozic acid C by an aldol-based strategy". Tetrahedron, 2005, Volume 61, pages 11078-11106. See abstract; page 11079, scheme 1; page 11085, scheme 10.	33
A	EVANS, D. A. et al. "Asymmetric Synthesis of the Squalene Synthase Inhibitor Zaragozic Acid C". Journal of the American Chemical Society, 1994, Volume 116, pages 12111-12112. See page 12112, scheme 2.	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"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 documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2009 (15.07.2009)

Date of mailing of the international search report

(17/08/2009)

Name and mailing address of the ISA/  
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

N. Martín Laso

Telephone No. +34 91 349 32 78

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2009/070140

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TOMOOKA, K. et al. "Stereoselective Total Synthesis of Zaragozic Acid A based on an acetal [1,2] Wittig Rearrangement". <i>Angewandte Chemie International Edition in English</i> , 2000, Volume 39, Number 24, pages 4502-4505. See page 4503, scheme 3 and 5.	1-32
A	MARUYAMA, Y. et al. "Ruthenium-catalysed reductive cleavage of allylic esters with formic acid and triethylamine. Application to short-step synthesis of $\alpha$ -hydroxy acids". <i>Journal of Organometallic Chemistry</i> , 1994, Volume 473, pages 257-264. See page 259, column 2, compound 10.	29
A	WATANABLE, H. et al. "A facile route to 3,7-cis-disubstituted cycloocta-1,5-diene-1,2,5,6-tetracarboxylates through photochemical [2+2] cycloaddition of 3-substituted cyclobutene-1,2-dicarboxylates and thermal isomerization". <i>Chemical Communications</i> , 1999, pages 1753-1754. See page 1754, scheme 3, compound 5.	31

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ ES 2009/070140

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07D 493/08*** (2006.01)***C07D 493/10*** (2006.01)***C07D 307/20*** (2006.01)***C07D 317/30*** (2006.01)***C07C 69/60*** (2006.01)***C07D 303/40*** (2006.01)

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ ES 2009/070140

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
C07D, C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)  
INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, MEDLINE, BIOSIS, CAS.

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	TROST, B. M. et al. "Bromomalonates as Synthetic Reagents. Transfer Alkylations". Journal of the American Chemical Society, 1976, Volumen 98, Número 5, páginas 1204-1212. Ver página 1205, tabla I.	28
X	NAKAMURA, S. et al. "Total synthesis of zaragozic acid C by an aldol-based strategy". Tetrahedron, 2005, Volumen 61, páginas 11078-11106. Ver resumen; página 11079, esquema 1; página 11085, esquema 10.	33
A	EVANS, D. A. et al. "Asymmetric Synthesis of the Squalene Synthase Inhibitor Zaragozic Acid C". Journal of the American Chemical Society, 1994, Volumen 116, páginas 12111-12112. Ver página 12112, esquema 2.	1-32

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

15 Julio 2009 (15.07.2009)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

17 de Agosto de 2009 (17/08/2009)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

N. Martín Laso

N° de teléfono +34 91 349 32 78

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2008)

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ES 2009/070140

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	TOMOOKA, K. et al. "Stereoselective Total Synthesis of Zaragozic Acid A based on an acetal [1,2] Wittig Rearrangement". Angewandte Chemie International Edition in English, 2000, Volumen 39, Número 24, páginas 4502-4505. Ver página 4503, esquema 3 y 5.	1-32
A	MARUYAMA, Y. et al. "Ruthenium-catalysed reductive cleavage of allylic esters with formic acid and triethylamine. Application to short-step synthesis of $\alpha$ -hydroxy acids". Journal of Organometallic Chemistry, 1994, Volumen 473, páginas 257-264. Ver página 259, columna 2, compuesto 10.	29
A	WATANABLE, H. et al. "A facile route to 3,7-cis-disubstituted cycloocta-1,5-diene-1,2,5,6-tetracarboxylates through photochemical [2+2] cycloaddition of 3-substituted cyclobutene-1,2-dicarboxylates and thermal isomerization". Chemical Communications, 1999, páginas 1753-1754. Ver página 1754, esquema 3, compuesto 5.	31

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2009/070140

**CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD*****C07D 493/08*** (2006.01)***C07D 493/10*** (2006.01)***C07D 307/20*** (2006.01)***C07D 317/30*** (2006.01)***C07C 69/60*** (2006.01)***C07D 303/40*** (2006.01)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 317/30</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 317/30	4 H 0 0 6
<b>C 0 7 D 307/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 307/24	4 H 0 3 9
<b>C 0 7 D 493/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 493/10 A	4 H 0 4 9
C 0 7 F 7/18	(2006.01)	C 0 7 F 7/18 A	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 F 7/18 S	
B 0 1 J 23/46	(2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	
		B 0 1 J 23/46 Z	
		B 0 1 J 23/46 3 0 1 Z	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K, E, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロサノ ゴルディリヨ、ルイス ミゲル

スペイン国マドリッド、エー - 2 8 0 5 0、4 5 デー - 3 アー、イサベル クララ エウヘニア

F ターム(参考) 4C022 HA07

4C037 DA11

4C048 AA01 BB27 CC01 UU03 XX04

4C071 AA04 BB01 CC12 EE05 FF15 GG01 HH05 HH28 KK01 LL07

4G169 AA02 BA21B BB04A BB04B BB08A BB08B BC70A BC70B BC73A BC73B

BD01B BD02B BD12A BD12B BE01B BE22B BE37B CB25 CB67 CB70

4H006 AA02 AC41 BD70 BN10

4H039 CA60

4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ57 VR23 VR41