

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3766591号
(P3766591)

(45) 発行日 平成18年4月12日(2006.4.12)

(24) 登録日 平成18年2月3日(2006.2.3)

(51) Int.C1.

F 1

C07C 49/713	(2006.01)	C 07 C 49/713
A61K 31/122	(2006.01)	A 61 K 31/122
A61P 25/28	(2006.01)	A 61 P 25/28
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 1 O 1
C07C 49/743	(2006.01)	C 07 C 49/743 B

請求項の数 6 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-509675 (P2000-509675)
 (86) (22) 出願日 平成10年8月11日 (1998.8.11)
 (65) 公表番号 特表2001-515058 (P2001-515058A)
 (43) 公表日 平成13年9月18日 (2001.9.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/JP1998/003560
 (87) 國際公開番号 WO1999/008987
 (87) 國際公開日 平成11年2月25日 (1999.2.25)
 審査請求日 平成17年8月10日 (2005.8.10)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-218474
 (32) 優先日 平成9年8月13日 (1997.8.13)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000006138
 明治乳業株式会社
 東京都江東区新砂1丁目2番10号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100101317
 弁理士 的場 ひろみ
 (74) 代理人 100111028
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

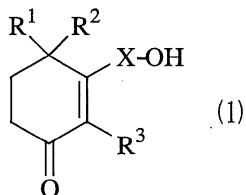
(54) 【発明の名称】シクロヘキセノン長鎖アルコール及びこれを含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式(1)

【化1】



10

〔式中、R¹、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～18のアルキレン基を示す〕

で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール。

【請求項2】

3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(11-ヒドロキシウンデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(12-ヒドロキシドデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン

20

、3 - (11 - ヒドロキシウンデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、
 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (13 - ヒドロキシトリデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、4 , 4
 - ジメチル - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (11 - ヒドロキシウンデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3
 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、
 3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オ
 ン、3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン -
 1 - オン、3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オ
 ン、3 - (11 - ヒドロキシウンデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、
 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (13 - ヒドロキシトリデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オ
 ン、3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセ
 ナン - 1 - オン、3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 -
 シクロヘキセン - 1 - オン、3 - (15 - ヒドロキシペンタデシル) - 2 , 4 , 4 - トリ
 メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン又は3 - (16 - ヒドロキシヘキサデシル) - 2
 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンである請求項1記載の化合物。 20

【請求項3】

3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (13 - ヒドロキシトリデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、3 -
 (11 - ヒドロキシウンデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン、
 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン
 、3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オ
 ン、3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン -
 1 - オン、3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 -
 オン、3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 -
 オン、3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 -
 オン、3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキ
 セン - 1 - オン又は3 - (15 - ヒドロキシペンタデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル
 - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンである請求項1記載の化合物。 30

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項5】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする神経成長促進剤。

【請求項6】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする痴呆症予防・治療薬。 40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は優れた神経成長促進作用を有し、痴呆症に代表される脳疾患の予防治療薬として有用なシクロヘキセノン長鎖アルコール及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

神経成長因子 (Nerve growth factor;NGF という) は、脳内の海馬や大脳皮質に特に多く存在し、神経細胞の分化や成長を促進し、機能維持や生存に必須な神経栄養因子である。末梢神経ではカテコラミン作動性ニューロン、脳ではコリン作動性ニューロンに作用す

る。アルツハイマー痴呆症はそのコリン作動性ニューロンの変性脱落が主要な病変とされることから、NGFを脳内に投与してアルツハイマー痴呆症の治療に用いる試みがなされている。しかし、NGFは分子量が12,000の蛋白質であるため血液脳関門を通過出来ず、ヒトに対する治療法としては現実的ではない。そこでNGF様作用を示す血液脳関門を通過し得る低分子量化合物や脳内でのNGF合成を高める化合物があれば、アルツハイマー痴呆症に有効な治療薬として期待できる。この考えに基づいて、NGF様作用を示す物質の探索が試みられ、これまでにn-ヘキサコサノール等の長鎖アルコールがin vitroでグリア細胞においてNGFを誘発し、神経突起を成長させること、in vivoで血液脳関門を通過し得ることが証明されている（特表平4-502167号公報）。

【0003】

10

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、n-ヘキサコサノールの作用は未だ充分満足できるものではない。

従って、本発明の目的は、経口投与が可能な脳内に移行しやすい化合物で、しかもn-ヘキサコサノール等の長鎖アルコールよりさらに低濃度で、脳内で神経突起の伸展を有する薬剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者は、シクロヘキセノン骨格に着目し、その誘導体を数多く合成しその薬理作用を検討してきたところ、下記一般式(1)で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコールが従来のn-ヘキサコサノールよりも低濃度で優れた神経成長促進作用を有し、さらにこの化合物はグリア細胞のNGFを誘発させるのではなく、直接的に神経突起に作用し伸展させる作用を有し、痴呆症等の脳疾患予防・治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

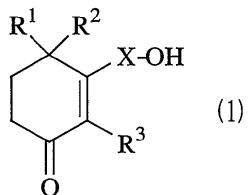
20

【0005】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0006】

【化2】



30

【0007】

〔式中、R¹、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～18のアルキレン基を示す〕

で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコールを提供するものである。

【0008】

40

また本発明は、一般式(1)で表される化合物を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0009】

また本発明は、一般式(1)で表される化合物を有効成分とする神経成長促進剤を提供するものである。

更に本発明は、一般式(1)で表される化合物を有効成分とする痴呆症予防・治療薬を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

一般式(1)中、Xで示される炭素数10～18のアルキレン基のうち、炭素数10～18のアルキレン基が好ましく、炭素数10～16のアルキレン基がより好ましい。また

50

、当該アルキレン基としては、直鎖又は分岐鎖のいずれでもよいが、直鎖のものがより好ましい。また、R¹、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個がメチル基である場合がより好ましい。

【0011】

本発明化合物は、水和物の形態で存在してもよい。また、本発明化合物には、各種の異性体が存在し得るが、これら異性体も本発明に含まれる。

【0012】

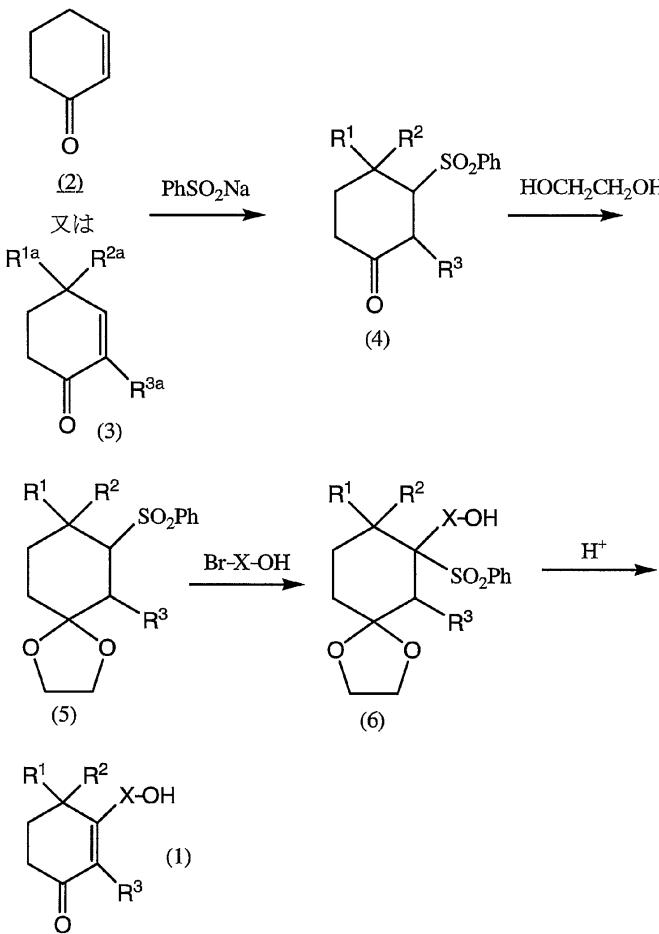
本発明化合物(1)は、例えば製法A又は製法Bに従って製造することができる。

【0013】

【化3】

10

〔製法A〕



20

30

【0014】

(式中、R^{1a}、R^{2a}及びR^{3a}は水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個はメチル基を示し、Phはフェニル基を示し、R¹、R²及びR³は前記と同じ)

40

【0015】

すなわち、シクロヘキセン(2)又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)にベンゼンスルフィン酸塩を酸の存在下に反応させて化合物(4)とし、これにエチレングリコールを反応させてケタール体(5)を得、次いで-ハロゲノアルカノール又は-ハロゲノアルケノールを反応させて化合物(6)とし、これを酸処理することにより保護基を脱離せしめることにより本発明化合物(1)が得られる。

【0016】

ここで原料として用いられるメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)は、メチル置換シクロヘキサンにブチルリチウムの存在下トリアルキルシリルハライドを反応さ

50

せた後、パラジウム系触媒の存在下に酸化することにより得られる。

【0017】

まず、シクロヘキサノン(2)又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)とベンゼンスルフィン酸塩、例えばベンゼンスルフィン酸ナトリウムとの反応は、塩酸、硫酸、リン酸等の酸の存在下、0~100°の温度で5~40時間行うのが好ましい。

【0018】

化合物(4)とエチレングリコールとの反応は、無水パラトルエンスルホン酸などの縮合剤の存在下50~120°の温度で1~10時間行うのが好ましい。

【0019】

ケタール体(5)に反応させる-ハロゲノアルカノールとしては、-ブロモアルカノールが好ましい。ケタール体(5)と-ハロゲノアルカノールとの反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低温条件で行うのが好ましい。 10

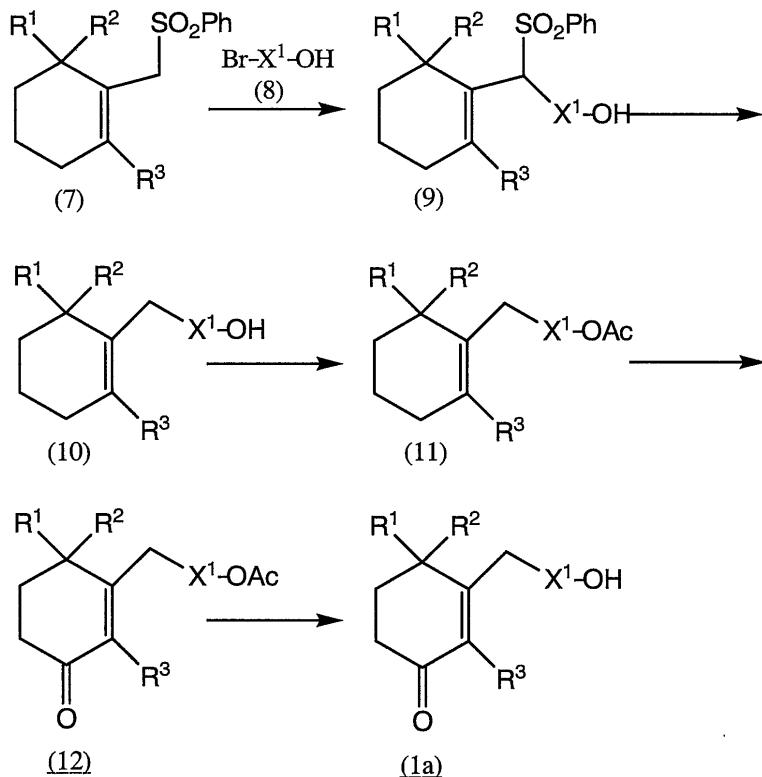
【0020】

得られた化合物(6)からフェニルスルホニル基及びケタール保護基を脱離せしめるには、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸を反応させることにより行うのが好ましい。

【0021】

【化4】

〔製法B〕



【0022】

〔式中、X¹は炭素数9~17のアルキレン基を示し、Acはアシル基を示し、R¹、R²、R³及びPhは前記と同じ〕

すなわち、化合物(7)〔例えばTetrahedron, 1996, vol. 52, 14891-14904に準じて得られる〕に-ブロモアルコールを反応させて化合物(9)とし、次いでフェニルスルホニル基を脱離せしめて化合物(10)を得、このヒドロキシ基を保護して化合物(11)とした後酸化して化合物(12)とし、次いでヒドロキシ保護基を脱離せしめることにより化合物(1a)が得られる。

化合物(7)と化合物(8)との反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低 50

温条件下で行うのが好ましい。

化合物(9)からフェニルスルホニル基を脱離せしめるには、例えばナトリウムアマルガムの存在下リン酸塩等を反応させることにより行なわれる。

化合物(10)のヒドロキシ保護基としては、アセチル基等が好ましく、保護反応は例えば化合物(10)に無水酢酸を反応させることにより行なわれる。

化合物(11)の酸化反応は、三塩化ルテニウム等の金属化合物の存在下、*t*-ブチルヒドロパーオキサイド等のアルキルヒドロパーオキサイドを反応させることにより行なわれる。

化合物(12)の保護基の脱離反応は、炭酸カリウム等の塩基の存在下に加水分解するのが好ましい。

10

【0023】

かくして得られた本発明化合物(1)は、優れた神経突起の成長作用を有し、かつ低分子であることから血液脳関門を通過することから、神経細胞の変性脱落に基づく疾患、例えばアルツハイマー痴呆症に代表される痴呆症の予防・治療薬として有用である。

【0024】

本発明の医薬は、経口投与又は非経口投与(筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等)のいずれでも投与できる。投与にあたっては、化合物(1)及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物とすることができます。

【0025】

経口用製剤を調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁液剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターク、ポリビニルピロリドン等がある。

20

【0026】

崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、メントール、芳香酸、ペパーミント油、カンフル、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤は、糖衣やゼラチン衣などを施した被覆錠の形、又は必要に応じて顆粒のような形で用いることができる。

30

【0027】

注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。注射剤は溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調整の製剤としてもよい。また一投与量を容器に収納してもよく、また多投与量を同一の容器に収納してもよい。

【0028】

40

本発明医薬の投与量は、ヒトの場合成人1日当たり通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～100mgの範囲である。また、動物の場合の投与量は、処置すべき動物の体重1kg当たり通常0.001～1000mg、好ましくは0.1～100mgの範囲である。この1日量を1日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。

【0029】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0030】

実施例1

50

(1) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 10.25 g をシクロヘキセノン 5 ml と水 30 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 60 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 3-(フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1-オノンを 5.74 g を得る。(収率 97%)

【0031】

3-(フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1-オノン

分子量 : 238 ($C_{12}H_{14}O_3S$)

融点 : 83-85

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル : 6-4) $R_f = 0.2$

1H -NMR (200MHz, CDCl₃) : 1.53-1.77 (m, 2H, H-5),
2.1-2.45 (m, 4H, H-4, 6), 2.6 (d, J=9.1Hz, 2H, H-2),
3.2-3.4 (m, 1H, H-3), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar. -3', 4'),
7.8-7.9 (m, 2H, H ar. -2').

^{13}C -NMR (50MHz, CDCl₃) : 23.2 (C-5^{*}), 23.5 (C-4^{*}), 40.1 (C-6[°]),
40.2 (C-2[°]), 62.1 (C-3), 128.8 (C ar. -2'), 129.3 (C ar. -3'),
134 (C ar. -4'), 136.5 (C ar. -1'), 206.2 (C -1).

IR (KBr) : 3053, 2966, 2926, 1708, 1582, 1450, 1304, 1288, 1228, 1198,
1159, 1138, 1084, 1062, 912, 765, 728, 693, 661, 605, 540.

UV (アセトニトリル) max : 222nm (3740), : 258 (640),
264 (905), 271 (777).

MS (EI) : 238.1 (M⁺, 0.3), 143 (PhSO₂H₂, 0.2), 141 (PhSO₂, 0.3),
125 (PhSO, 0.4), 120.1 ((CH₂)₄SO₂, 0.4), 110 (PhSH, 0.3),
97 (M-PhSO₂, 100), 96 (シクロヘキセン, 17), 77 (Ph, 19),
69.1 ((CH₂)₃-CH=CH₂, 63.2), 55.1 ((CH₂)₂-CH=CH₂, 22).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 60.5, H ; 5.9

分析値 : C ; 60.4, H ; 5.7.

【0032】

(2) 3-(フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1-オノン 5.3 g をベンゼン 60 ml に溶解した液に 1, 2-エタンジオール 0.3 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.2 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 1, 1-(エチレンジオキシ) - 3-(フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 6.1 g を得る。(収率 97%)

【0033】

1, 1-(エチレンジオキシ) - 3-(フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量 : 282 ($C_{14}H_{18}O_4S$)

融点 : 93-95

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル : 6-4) $R_f = 0.26$

1H -NMR (200MHz, CDCl₃) : 1.3-1.6 (m, 3H, H-5, 4a),
1.61 (t, J=12.5Hz, 1H, H-2a), 1.65-1.73 (m, 1H, H-4e),
1.75-2.05 (m, 2H, H-6),
2.12 (ddt, $J_{9,10} = 12.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2e),
3.21 (tt, $J = 12.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3),
3.84-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar. -3', 4'),
7.8-7.9 (m, 2H, H ar. -2').

^{13}C -NMR (50MHz, CDCl₃) : 21.8 (C-5), 24.5 (C-4), 33.9 (C-2^{*}),
34.1 (C-6^{*}), 61.3 (C-3), 64.4 (O-CH₂-CH₂-O), 107.9 (C-1),
128.9 (C ar. -2[°]), 129 (C ar. -3[°]), 133.6 (C ar. -4').

10

20

30

40

50

136.9 (C ar.-1').

IR(KBr) : 3060, 2968, 2938, 2894, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158, 1144, 1082, 1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.

UV(アセトニトリル) max : 221 nm (4970), : 258 (710), 264 (1010), 271 (861).

MS(Cl, NH₃) : 300.2 (MNH₄⁺, 100), 283.1 (MH⁺, 27), 256.1 (8), 141.1 (M-SO₂Ph, 83).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 59.82, H ; 6.32.

分析値 : C ; 59.6, H ; 6.4.

【0034】

(3) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (フェニルスルフォニル) - シクロヘキサン 565 mgとトリフェニルメタン 4 mgの 5 ml テトラヒドロフラン (THF) 溶液にアルゴン気流下、-78 で n - ブチルリチウム 2 ml の溶液を滴下する。10 分攪拌後、室温で 1 時間反応する。ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPt) 1 ml を加え、再び -78 に冷却し、その後に室温で 1 時間反応する。10 - ブロモ - 1 - デカノール 159 mg の 2 ml THF 溶液を滴下する。

-20 で 2 時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン - 酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 265 mgを得る。(収率 : 90 %)

【0035】

1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量 : 438(C₂₄H₃₈O₅S)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル : 6-4) Rf = 0.14

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 1.26 (s large, 14H, H-8a, H-14), 1.57 (q large, ³J = 6.5Hz, 2H, H-15), 1.6-1.94 (m, 8H, H-4, 5, 6, 7), 1.98 (s, 2H, H-2), 3.64 (t, J = 6.5Hz, 2H, H-16), 3.86-3.92 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.81-7.87 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) : 19 (C-5), 23.8 (C-14), 25.7 (C-7), 28.4 (C-4), 29.5 (C-10 a C-13), 30.2 (C-8), 30.5 (C-9), 32.7 (C-15), 34.5 (C-6), 35.7 (C-2), 62.9 (C-16), 63.8, 64.8 (O-CH₂-CH₂-O), 67.4 (C-3), 108.5 (C-1), 128.97 (C ar.-3'), 130.3 (C ar.-2'), 133.5 (C ar.-4'), 135.8 (C ar.-1').

IR(NaCl) : 3510, 3063, 2926, 2853, 1585, 1447, 1286, 1140, 1096, 1083, 723, 693.

UV(アセトニトリル) max : 218 nm (8600), : 258 (1050), 265 (1300), 271 (1150).

MS(Cl, NH₃) : 456.3 (MNH₄⁺, 36), 439.2 (MH⁺, 3.5), 299.3 (M-H₂-SO₂Ph, 33), 297.2 (M-SO₂Ph, 100), 141 (SO₂Ph, 10), 98.9 (C₆H₁₁O, 28).

【0036】

(4) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 193 mg のクロロホルム 3 ml 及びアセトン 0.6 ml の溶液にパラトルエンスルホン酸 20 mg を加える。混合液を 24 時間 50 で反応する。飽和

10

20

30

40

50

炭酸水素ナトリウム水 10 ml を加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 8.6 mg を得る。(収率: 77%)

【0037】

3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量: 252 ($C_{16}H_{28}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.33$

1H -NMR (200MHz, CDCl₃): 1.28 (s, large, 14H, H-8 a, H-14),

1.44-1.59 (m, 2H, H-15), 1.97 (q, J=6.4Hz, 2H, H-5),

2.1-2.4 (m, 6H, H-4, 6, 7), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H, H-16),

5.87 (s, 1H, H-2).

^{13}C -NMR (50MHz, CDCl₃): 22.6 (C-5), 25.6 (C-14), 26.8 (C-4),

29.3 (C-8 to C-13), 32.6 (C-15), 37.2 (C-7), 37.9 (C-6),

62.7 (C-16), 125.5 (C-2), 166.9 (C-3), 200.1 (C-1).

IR(NaCl): 3446, 3058, 2926, 2854, 1665, 1624, 1446, 1301, 1152, 1125, 1078, 728, 693.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 232 nm (16050).

MS(EI): 252.1 (M⁺, 9), 222.1 (8), 124 (12), 123 ($C_8H_{11}O$, 93),

110 (100), 97 (C_6H_9O , 65), 95 (C_6H_7O , 22), 82 (64), 81 (13),

79 (12), 66.9 (26), 55 (23).

元素分析 (%):

計算値: C; 76.14, H; 11.18.

分析値: C; 75.8, H; 10.9.

【0038】

実施例 2

実施例 1 と同様にして 3 - (11 - ヒドロキシウンデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量: 266 ($C_{17}H_{30}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.2$

融点: 34-35

MS(EI): 266.1 (M⁺, 9), 248.1 (M-H₂O, 2), 236.1 (8), 124 (11),

123 ($C_8H_{11}O$, 83), 109.9 (100), 97 (56), 95 (C_6H_7O , 25), 82 (51),

81 (13), 79 (12), 69 (7), 66.9 (23), 55 (21).

元素分析 (%):

計算値: C; 76.64, H; 11.35.

分析値: C; 76.4, H; 11.6.

【0039】

実施例 3

実施例 1 と同様にして 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量: 280 ($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.24$

融点: 35-36

MS(EI): 280.3 (M⁺, 12), 262.1 (M-H₂O, 3), 250.1 (7),

150.9 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 136.9 ($C_9H_{13}O$, 4), 124 (10),

123 ($C_8H_{11}O$, 84),

110 (100), 97 (51), 95 (C_6H_7O , 22), 82 (46), 81 (10), 78.9 (10),

66.9 (20), 55 (22).

元素分析 (%):

10

20

30

40

50

計算値 : C ; 77.07, H ; 11.50.

分析値 : C ; 77.1, H ; 11.5.

【0040】

実施例4

実施例1と同様にして3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 294 ($C_{19}H_{34}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R_f =0.26

融点 : 42-43

MS(EI) : 294.2 (M^+ , 8), 276.1 ($M-H_2O$, 2), 264.1 (5),
151 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 136.9 ($C_9H_{13}O$, 4), 124 (9), 123 ($C_8H_{11}O$, 77),
111 (8), 109.9 (100), 97 (46), 95 (C_6H_7O , 20), 82 (36), 81.1 (10),
78.9 (8), 66.9 (18), 55 (21).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.50, H ; 11.64.

分析値 : C ; 77.4, H ; 11.5.

【0041】

実施例5

実施例1と同様にして3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 308 ($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R_f =0.28

融点 : 44-45

MS(EI) : 308.1 (M^+ , 10), 290.3 ($M-H_2O$, 3), 278.4 (6),
150.9 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 137 ($C_9H_{13}O$, 3), 124 (8), 123 ($C_8H_{11}O$, 77),
111 (8), 119.9 (100), 97 (44), 95 (C_6H_7O , 19), 82 (30), 81.1 (8),
78.9 (7), 66.9 (18), 55 (20).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 77.6, H ; 11.4.

【0042】

実施例6

(1) N,N-ジイソプロピルアミン7mlの20mLTHF溶液に-78にて、1.4Mのn-ブチルリチウム液35.4mlを滴下する。溶液を0で30分攪拌する。4-メチルシクロヘキサン-1-オン4mlの10mLTHF液に-78にて、先のリチウムジイソプロピルアミド(LDA)溶液を滴下する。-78で1時間攪拌後、トリメチルシリルクロライド6.5mlを滴下する。室温で1時間攪拌後、溶液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、減圧蒸留によって精製し、4-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロヘキセンを5.83gを得る。(収率: 96%)

【0043】

4-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロヘキセン

分子量 : 184 ($C_{10}H_{20}OSi$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:8-2) R_f =0.8

1H -NMR(200MHz, CDCl₃) : 0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃),

0.94 (d, J=6.2Hz, 3H, H-7), 1.2-1.43 (m, 1H, H-4),

1.57-1.76 (m, 3H, H-3, 6), 1.88-2.14 (m, 3H, H-5),

4.8-4.83 (m, 1H, H-2).

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃) : 0.3 (Si-(CH₃)₃), 21.2 (C-7), 28.3 (C-4),

29.6 (C-5), 31.3 (C-6), 32.3 (C-3), 103.5 (C-2), 150.1 (C-1).

10

20

30

40

50

IR(NaCl) : 3052, 3021, 2954, 2926, 1670, 1457, 1371, 1252, 1190, 1046, 892, 844.

【0044】

(2) 4 - メチル - 1 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 - シクロヘキセン 3.53 g の 70 ml デミメチルスルホキシド (DMSO) 溶液に酢酸パラジウムを触媒量加え、6 時間酸素を導入し攪拌する。0 度で水を加え、セライトろ過後、エーテルで抽出する。減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン - 水に溶解しヘキサンで抽出する。ヘキサン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンのオイルを得る。(収率 72%)

【0045】

4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量 : 110(C₇H₁₀O)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル : 8-2) Rf = 0.35

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 1.15(d, J = 7.1Hz, 3H, H-7),
1.56-1.76(m, 1H, H-5a), 2.1(dqa, J_{g-e,m} = 13.3Hz, ³J = 4.9Hz, 1H, H-5e),
2.26-2.48(m, 2H, H-6), 2.49-2.62(m, 1H, H-4),
5.94(dd, ³J = 10.1Hz, ⁴J = 2.5Hz, 1H, H-2),
6.79 (ddd, ³J = 10.1Hz, ³J = 2.7Hz, ⁴J = 1.5Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) : 20.1 (C-7), 29.6 (C-5), 30.9 (C-4),
36.8 (C-6), 128.4 (C-2), 156.2 (C-3), 199.7 (C-1).

IR(NaCl) : 3025, 2958, 2932, 1683, 1617, 1458, 1391, 1375, 1251, 1094, 1053, 1016, 828, 750.

【0046】

(3) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 3.0 g を 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 1.52 g と水 9 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 18 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オンを得る。(収率 72%)

【0047】

4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オン

分子量 : 252(C₁₃H₁₆O₃S)

融点 : 71-74

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル : 6-4) Rf = 0.2

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃), -trans : 1.32 (d, J = 6.9Hz, 3H, H-7),
1.5-1.7 (m, 1H, H-5), 2.15-2.3 (m, 1H, H-5),
2.35-2.5 (m, 3H, H-4, 6), 2.55-2.68 (m, 2H, H-2),
3.17 (ddd, J = 8Hz, J = 6.6Hz, J = 6.4Hz, 1H, H-3),
7.52-7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83-7.9 (m, 2H, H ar.-2'),
-cis : 1.44 (d, J = 7.1Hz, 3H, H-7), 1.75-1.9 (m, 1H, H-5),
1.95-2.1 (m, 1H, H-5), 2.23-2.5 (m, 3H, H-4, 6),
2.73-2.9 (m, 2H, H-2), 3.34 (dt, J = 12.9Hz, J = 4Hz, 1H, H-3),
7.52-7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83-7.9 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃), -trans : 20.3 (C-7), 28.5 (C-4), 30.4 (C-5),
37.9 (C-6^{*}), 38.6 (C-2^{*}), 66.3 (C-3), 128.6 (C ar.-2'°),
129.1 (C ar.-3'°), 133.9 (C ar.-4'), 137.2 (C ar.-1'),
206.6 (C-1).

-cis : 13 (C-7), 27.2 (C-4), 31.1 (C-5), 35.9 (C-6^{*}), 36.9 (C-2^{*}),
64.6 (C-3), 128.3 (C ar.-2'°), 129.1 (C ar.-3'°),
133.9 (C ar.-4'), 138 (C ar.-1'), 206.6 (C-1).

MS(EI) : 111.1 (M-SO₂Ph, 88), 110.1 (27), 83.15 (32), 77.1 (29),

10

20

30

40

50

69.1 (36), 55.2 (100)

【0048】

(4) 4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン 2.45 g をベンゼン 40 ml に溶解した液に 1,2-エタンジオール 0.7 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.2 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 1,1-(エチレンジオキシ)-4-メチル-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサンを得る。(収率 97%)

【0049】

1,1-(エチレンジオキシ)-4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン
分子量: 296(C₁₅H₂₀O₄S)

融点: 105-106

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃), -trans: 1.23(d, J=6.1Hz, 3H, H-7),

1.37-1.77 (m, 6H, H-2a, 4, 5, 6),

1.84 (ddd, J_{gem}=12.9Hz, ³J=3.7Hz, ⁴J=2.7Hz, 1H, H-2e),

3.02 (ddd, ³J=13Hz, ³J=10.3Hz, ³J=3.7Hz, 1H, H-3),

3.71-3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-0),

7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2')

-cis: 1.18 (d, J=6.9Hz, 3H, H-7), 1.37-1.77 (m, 4H, H-5, 6),

1.84 (ddd, J_{gem}=13Hz, ³J=3.7Hz, ⁴J=2.7Hz, 1H, H-2e),

2.02 (t, J=13Hz, 1H, H-2a), 2.30-2.45 (m, 1H, H-4),

3.29 (dt, ³J=13Hz, ³J=3.7Hz, 1H, H-3),

3.71-3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-0), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃), -trans: 20.4 (C-7), 31.9 (C-4), 32.6 (C-5),

34.1 (C-6), 35.8 (C-2), 64.4 (CH₂-0), 66.8 (C-3), 107.9 (C-1),

128.6 (C ar.-3'^{*}), 129 (C ar.-2'^{*}), 133.5 (C ar.-4'),

138 (C ar.-1').

-cis: 12.4 (C-7), 26.7 (C-4), 29.2 (C-5, 6), 32 (C-2), 64.1 (C-3), 64.4

(CH₂-0), 108.2 (C-1), 128.3 (C ar.-2', 3'), 133.5 (C ar.-4'),

138.5 (C ar.-1').

IR(KBr): 3060, 2968, 2938, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158, 1144, 1082, 1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.

元素分析 (%):

計算値: C; 60.79, H; 6.8.

分析値: C; 60.5, H; 6.9.

【0050】

(5) 1,1-(エチレンジオキシ)-4-メチル-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサン 560 mg とトリフェニルメタン 4 mg の 5 ml THF 溶液にアルゴン気流下、-78 で n-ブチルリチウム 1.8 ml の溶液を滴下する。10 分攪拌後、室温で 1 時間反応する。HMPT 1 ml を加え、再び -78 に冷却し、10-ブロモ-1-デカノール 166 mg の 2 ml THF 溶液を滴下する。-20 で 2 時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 1,1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサンを得る。(収率: 97%)

【0051】

10

20

30

40

50

1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量 : 452($C_{25}H_{40}O_5S$)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) R_f = 0.14

1H -NMR(200MHz, CDCl₃) : 1.13 (d, J=6Hz, 3H, H-17),

1.28 (s large, 12H, H-9 a, H-14),

1.43-1.6 (m, 9H, H-4, 5, 7, 8, 15), 1.67 (m, 1H, H-2),

1.87 (dd, $J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, J=3Hz, 1H, H-6e),

2.14 (t large, J=12.5Hz, 1H, H-6a), 2.43 (dd, $J_{\text{gem}}=13.8$ Hz,

$J=2.5$ Hz, 1H, H-2), 3.63 (t, J=6.5Hz, 2H, H-16),

3.83-3.97 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.49-7.68 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.80-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃) : 16.1 (C-17), 24.4 (C-14), 25.6 (C-5*),

25.8 (C-7*), 29.5 (C-9, C-13), 30.3 (C-8), 32.7 (C-15),

34.9 (C-6), 35.5 (C-4), 36.2 (C-2), 62.8 (C-16),

63.9, 65.1 (O-CH₂-CH₂-O), 71.2 (C-3), 108.4 (C-1),

128.7 (C ar.-3'), 130.1 (C ar.-2'), 133.3 (C ar.-4'),

136.8 (C ar.-1').

IR(NaCl) : 3510, 3063, 2926, 2853, 1584, 1286, 1140, 1096, 1083.

MS(Cl-NH₃) : 470.3 (MNH₄⁺, 2), 313.3 (MH₂-SO₂Ph, 23),

312.3 (MH-SO₂Ph, 19), 311.2 (MH-SO₂Ph, 100), 255.1 (19),

155 (5), 99 (59), 81 (5), 78 (9).

【0052】

(6) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 235mgのクロロホルム 20ml及びアセト³⁰ン 4mlの溶液にパラトルエンスルホン酸 20mgを加える。混合液を 24 時間 50 で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10mlを加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン - 酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。(収率 : 75%)

【0053】

3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量 : 266($C_{17}H_{30}O_2$)

CCM : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) R_f = 0.2

1H -NMR(200MHz, CDCl₃) : 1.18 (d, J=7.1Hz, 3H, H-17),

1.27 (s large, 12H, H-9 to, H-14), 1.40-1.57 (m, 4H, H-8, 15),

1.76 (dqa, $J_{\text{gem}}=13.3$ Hz, J=5.8Hz, 1H, H-5e), 2.01-2.13 (m, 1H, H-5a), 2.15

-2.26 (m, 2H, H-7), 2.28-2.56 (m, 3H, H-4, 6),

3.63 (t, J=6.4Hz, 2H, H-16), 5.8 (s large, 1H, H-2).

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃) : 17.6 (C-17), 25.6 (C-14), 26.9 (C-5),

29.2 (C-9, C-13), 30 (C-8), 32.6 (C-15), 32.8 (C-4), 34 (C-7),

35.4 (C-6), 62.6 (C-16), 124.6 (C-2), 170.7 (C-3), 199.7 (C-1).

IR(NaCl) : 3450, 3058, 2926, 2854, 1665, 1624, 1055, 1043.

UV(アセトニトリル) max : 288 nm (10840).

MS(EI) : 266.1 (M⁺, 31), 248.1 (M-H₂O, 6), 236.1 (21),

165 ($C_{11}H_{17}O$, 8), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 138 (14),

137 ($C_9H_{13}O$, 100), 123.9 (98), 111 (85), 110 (21),

109 (C_7H_9O , 38), 96 (56), 95 (29), 82.1 (11), 81 (29),

78.9 (15), 69 (10), 67 (29), 55 (38).

元素分析(%) :

10

20

30

30

40

50

計算値 : C ; 76.64, H ; 11.35.

分析値 : C ; 76.5, H ; 11.5.

【0054】

実施例 7

実施例 6 と同様にして 3 - (11 - ヒドロキシウンデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 280($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.21$

MS(EI) : 280.1 (M^+ , 25), 262.1 ($M-H_2O$, 7), 250.1 (21),
 165 ($C_{11}H_{17}O$, 7), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 138.1 (13),
 137 ($C_9H_{13}O$, 100), 123.9 (94), 111 (86), 110 (20),
 109 (C_7H_9O , 41), 96 (46), 95.1 (26), 82.1 (10), 81 (28),
 78.9 (15), 69 (12), 67 (28), 55 (35).

10

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.09, H ; 11.50.

分析値 : C ; 76.9, H ; 11.3.

【0055】

実施例 8

実施例 6 と同様にして 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

20

分子量 : 294($C_{19}H_{34}O_2$)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.22$

MS(EI) : 294.1 (M^+ , 29), 276.1 ($M-H_2O$, 8), 264.1 (21),
 165 ($C_{11}H_{17}O$, 7), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 4), 138.1 (12),
 137 ($C_9H_{13}O$, 100), 123.9 (88), 111 (73), 110 (17),
 109 (C_7H_9O , 36), 96 (37), 95.1 (22), 82 (9), 80.9 (28),
 78.9 (13), 69 (12), 67 (25),
 55 (32).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.50, H ; 11.65.

30

分析値 : C ; 77.2, H ; 11.5.

【0056】

実施例 9

実施例 6 と同様にして 3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 308($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) $R_f = 0.25$

MS(EI) : 308.1 (M^+ , 31), 290.1 ($M-H_2O$, 10), 278.1 (21),
 164.9 ($C_{11}H_{17}O$, 9), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 4), 138.1 (12),
 137 ($C_9H_{13}O$, 90), 123.9 (100), 111 (73), 110 (17),
 109 (C_7H_9O , 40), 96 (33), 94.9 (26), 81 (25), 79 (13), 69 (14),
 67 (23), 55 (37).

40

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 77.6, H ; 11.5.

【0057】

実施例 10

実施例 6 と同様にして 3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 322($C_{21}H_{38}O_2$)

50

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI) : 322.2 (M⁺, 37), 304.1 (M-H₂O, 12), 292.1 (21),
 164.9 (C₁₁H₁₇O, 9), 151 (C₁₀H₁₅O, 4), 138.1 (12),
 137 (C₉H₁₃, 98), 123.9 (100), 111 (69), 110 (17),
 109 (C₇H₉O, 43), 96 (30),
 94.9 (24), 81 (24), 78.9 (13), 69 (15), 67 (25), 55 (37).

元素分析(%) :

計算値 : C; 78.20, H; 11.88.

分析値 : C; 78.6, H; 11.9.

【0058】

10

実施例 1 1

(1) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 5.98 g を 4, 4-ジメチル-2-シクロヘキサン-1-オン 3 ml と水 30 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 40 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 4, 4-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オンを得る。(収率 89%)

【0059】

4, 4-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン 分子量 : 266(C₁₄H₁₈O₃S)

融点 : 84-86

20

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 1.52 (s, 6H, H-7, 8),
 1.67 (ddd, J_{gem} = 14Hz, ³J=12.3Hz, ³J=4.4Hz, 1H, H-5a),
 1.85 (ddd, J_{gem} = 14Hz, ³J=6.2Hz, ³J=4.4Hz, 1H, H-5e),
 2.26 (ddd, J_{gem} = 15.5Hz, ³J=4.6Hz, ⁴J=2Hz, 1H, H-2e),
 2.29 (dtd, J_{gem} = 15.7Hz, ³J=4.4Hz, ⁴J=2Hz, 1H, H-6e),
 2.51 (dddd, J_{gem} = 15.7Hz, ³J=12.3Hz, ³J=6.2Hz, ⁴J=1Hz, 1H, H-6a),
 2.75 (ddd, J_{gem} = 15.5Hz, ³J=12.2Hz, ⁴J=1Hz, 1H, H-2a),
 3.18 (dd, ³J=12.2Hz, ³J=4.6Hz, 1H, H-3),
 7.52-7.7 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.82-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

30

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) : 21.3 (C-7), 30 (C-8), 34.8 (C-4), 37.1 (C-6),
 38.9 (C-2), 40.8 (C-5), 69 (C-3), 128.4 (C ar.-2'),
 129.3 (C ar.-3'), 133.8 (C ar.-4'), 139.1 (C ar.-1'),
 207.1 (C-1).

元素分析(%) :

計算値 : C; 63.13, H; 6.8.

分析値 : C; 63, H; 6.6.

【0060】

40

(2) 4, 4-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン 4.4 g をベンゼン 45 ml に溶解した液に 1, 2-エタンジオール 1.1 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.3 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサンを得る。(収率 84%)

【0061】

4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量 : 310(C₁₆H₂₂O₄S)

融点 : 113-115

50

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.36

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) : 1.27 (s, 3H, H-7), 1.34-1.41 (m, 1H, H-5),
 1.37 (s, 3H, H-8), 1.45-1.78 (m, 4H, H-2e, 5, 6),
 2.01 (t, ³J=13.1Hz, 1H, H-2a),
 3.15 (dd, ³J=13.1Hz, ³J=3.4Hz, 1H, H-3),
 3.6-3.93 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.50-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),
 7.86-7.90 (m, 2H, H ar.-2').
¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) : 20 (C-7), 30.6 (C-8), 30.8 (C-6),
 32.5 (C-2), 34.5 (C-4), 40.8 (C-5), 64 (O-CH₂-CH₂-O),
 64.3 (O-CH₂-CH₂-O), 68.8 (C-3), 108.1 (C-1), 128.3 (C ar.-2'^{*}),
 129 (C ar.-3'^{*}), 133.3 (C ar.-4'), 139.9 (C ar.-1').

元素分析(%) :

計算値 : C; 61.91, H; 7.14.

分析値 : C; 62, H; 7.1.

【0062】

(3) 4,4-ジメチル-1,1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサン 930mgとトリフェニルメタン 4mgの5mL THF溶液にアルゴン気流下、-78でn-ブチルリチウム2.93mLの溶液を滴下する。10分攪拌後、室温で1時間反応する。HMPT 1mLを加え、再び-78に冷却し、10-ブロモ-1-デカノール236mgの2mL THF溶液を滴下する。

-20で2時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの4,4-ジメチル-1,1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサンを得る。(収率: 94%)

【0063】

4,4-ジメチル-1,1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量 : 466(C₂₆H₄₅O₅S)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.15

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) : 1.17 (s, 3H, H-7),
 1.05-1.4 (m, 14H, H-8 to H-14), 1.42 (s, 3H, H-18),
 1.49-1.64 (m, 2H, H-15), 1.77-2.00 (m, 4H, H-2, 6),
 2.6 (d, ³J_{gem}=14.3Hz, 1H, H-2), 3.65 (t, J=6.3Hz, 2H, H-16),
 3.77-3.96 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.47-7.66 (m, 3H, H ar.-3', 4'),
 7.83-7.88 (m, 2H, H ar.-2').
¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃) : 24.1 (C-14), 25.4 (C-17, 18), 25.7 (C-7),
 29.5 (C-10 to C-13), 30.2 (C-8), 31.1 (C-2'^{*}), 31.5 (C-6'^{*}),
 32.7 (C-15), 33.3 (C-9), 38.1 (C-4), 38.6 (C-5), 62.9 (C-16),
 63.8 et 64.7 (O-CH₂-CH₂-O), 75 (C-3), 108.9 (C-1),
 128.8 (C ar.-2'), 129.8 (C ar.-3'), 133.2 (C ar.-4'),
 140.7 (C ar.-1').

IR(NaCl) : 3474, 3064, 2925, 2853, 1590, 1464, 1447, 1297, 1135,
 1078, 729, 692.

MS(Cl-NH₃) : 484.3 (MNH₄⁺, 12), 327.3 (44), 326.3 (22),
 325.3 (M-SO₂Ph, 100), 282.2 (5), 265.2 (6), 255.2 (5), 174.9 (8),
 160 (6), 99 (17).

【0064】

(4) 4,4-ジメチル-1,1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 400mgのクロロホルム 30mL及び

10

20

30

40

50

アセトン 6 ml の溶液にパラトルエンスルホン酸 20 mg を加える。混合液を 24 時間 50 で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10 ml を加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン - 酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 4,4-ジメチル-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。(収率: 78%)

【0065】

4,4-ジメチル-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキセン-1-オン

分子量: 280($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.25

1H -NMR(200MHz, CDCl₃): 1.16 (s, 6H, H-17, 18),
1.30 (s large, 12H, H-9 to H-14), 1.42-1.63 (m, 4H, H-8, 15),
1.85 (t, J=6.6Hz, 2H, H-5), 2.19 (t, J=7Hz, 2H, H-7),
2.44 (t, J=6.6Hz, 2H, H-6), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H, H-16),
5.79 (s, 1H, H-2)

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃): 25.7 (C-14), 26.4 (C-17, 18), 27.4 (C-8),
29.4 (C-9 to C-13), 31.9 (C-7), 32.7 (C-15), 34.2 (C-6), 35.6 (C-4), 37.9 (C-5), 62.9 (C-16), 124.2 (C-2), 172.9 (C-3), 199.6 (C-1).

IR(NaCl): 3425, 2928, 2853, 1660, 1610, 1464, 1412, 1366, 1330, 1276, 1245, 867.

UV(アセトニトリル) max: 232 nm (12120).

MS(EI): 280 (M⁺, 24), 262.1 (M-H₂O, 4), 250.1 (21), 224 (8),
196.1 (6), 179 ($C_{12}H_{19}O$, 8), 152.1 (12), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 100),
138 (35), 125.1 (34), 124.1 (31), 123 (39), 121 (13), 110 (23),
109 (27), 107 (C_7H_7O , 11), 96 (27), 95 (36), 82 (12), 81 (21),
79 (16), 69 (15), 67 (29), 55.1 (33).

元素分析 (%):

計算値: C; 77.09, H; 11.50.

分析値: C; 77.3, H; 11.4.

【0066】

実施例 1 2

実施例 1 1 と同様にして 3-(11-ヒドロキシウンデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量: 294($C_{19}H_{34}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.25

MS(EI): 294 (M⁺, 14), 276.1 (M-H₂O, 4), 264.1 (23), 249.1 (5),
238.1 (6), 210.1 (4), 195.1 (5), 179 ($C_{12}H_{19}O$, 8), 152.1 (13),
151 ($C_{10}H_{15}O$, 100), 138 (30), 125.1 (40), 124.1 (31), 123 (43),
121 (14), 110 (24), 109 (28), 107 (C_7H_7O , 10), 97 (11), 96.1 (25), 95 (40),
83.1 (11), 82 (11), 81 (20), 79 (16), 69 (18), 67 (32), 55 (38).

元素分析 (%):

計算値: C; 77.50, H; 11.64.

分析値: C; 77.4, H; 11.4.

【0067】

実施例 1 3

実施例 1 1 と同様にして 3-(12-ヒドロキシドデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量: 308($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.27

10

20

30

40

50

MS(EI) : 308 (M⁺, 19), 290.1 (M-H₂O, 5), 278.1 (25), 263.1 (6),
 252.1 (6), 209.1 (6), 179 (C₁₂H₁₉O, 8), 152.1 (12),
 151 (C₁₀H₁₅O, 100), 138 (26), 125.1 (35), 124(28), 123 (40),
 121 (13), 110.1 (18), 109 (22), 96 (21), 95 (32), 82 (10),
 81 (17), 79 (12), 69 (16), 67 (25), 55 (37).

元素分析(%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 78, H ; 11.7.

【0068】

実施例14

実施例11と同様にして3-(13-ヒドロキシトリデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 322(C₂₁H₃₈O₂)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI) : 322.2 (M⁺, 19), 304 (M-H₂O, 6), 292.2 (22), 277.1 (6),
 266.1 (5), 223.1 (5), 179 (C₁₂H₁₉O, 8), 152.1 (13),
 151 (C₁₀H₁₅O, 100), 138 (25), 125.1 (34), 124.1 (28), 122.9 (48),
 121 (14), 110 (18), 109 (23), 96.1 (21), 95 (33), 83.1 (10),
 81 (18), 79 (12), 69 (18), 67 (24), 55 (40).

元素分析(%) :

計算値 : C ; 78.20, H ; 11.88.

分析値 : C ; 78.4, H ; 11.6.

【0069】

実施例15

実施例11と同様にして3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 336(C₂₂H₄₀O₂)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI) : 336.2 (M⁺, 20), 318 (M-H₂O, 6), 306.2 (6), 291.2 (5),
 280.1 (5), 237.1 (5), 179.1 (C₁₂H₁₉O, 9), 152.1 (13),
 151 (C₁₀H₁₅O, 100), 138 (30), 125.1 (33), 124 (29), 122.9 (56),
 110 (17), 109 (25), 96.1 (22), 95 (33), 83.1 (12), 81.1 (19),
 79 (12), 69 (20), 67 (28), 55 (40).

元素分析(%) :

計算値 : C ; 78.51, H ; 11.98.

分析値 : C ; 78.3, H ; 12.1.

【0070】

実施例16

(1) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム2.9gを2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン1.5gと水8mlの溶液に加える。この溶液に1N塩酸16mlを滴下する。室温で24時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オンを得る。(収率93%)

【0071】

2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン

分子量 : 252(C₁₃H₁₆O₃S)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.25

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃), -cis : 1.41 (d, J=7.19Hz, 3H, H-7),
 1.49-1.68 (m, 1H, H-5), 1.96-2.33 (m, 4H, H-4, 5, 6e),
 2.57 (ddd, J=14.8Hz, J=12.5Hz, J=6.2Hz, 1H, H-6a),

10

20

30

40

50

2.85-3.01 (m, 1H, H-2), 3.31 (dt, $^3J=11.2\text{Hz}$, $^3J=4.1\text{Hz}$, 1H, H-3),
 7.54-7.73 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.87-7.92 (m, 2H, H ar.-2').
 $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3), -trans : 14.7 (C-7), 22.7 (C-5), 24.6 (C-4),
 39.2 (C-6), 45 (C-2), 68.2 (C-3), 128.7 (C ar.-2'^{*}),
 129.3 (C ar.-3'^{*}), 133.9 (C ar.-4'), 138.2 (C ar.-1'),
 209.2 (C-1).
 -cis : 12.7 (C-7), 20.2 (C-5), 23.2 (C-4), 36.9 (C-6), 44 (C-2),
 65 (C-3), 128.3 (C ar.-2'^{*}), 129.3 (C ar.-3'^{*}), 133.9 (C ar.-4'),
 138.2 (C ar.-1'), 209.2 (C-1).

【0072】

(2) 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オン 1.4 g を
 ベンゼン 20ml に溶解した液に 1, 2 - エタンジオール 0.41ml と無水パラトルエンス
 ルホン酸 0.1 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナト
 リウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネ
 シウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 1, 1 - (エ
 チレンジオキシ) - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサンを得る。
 (収率 95 %)

【0073】

1, 1 - エチレンジオキシ - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量 : 296($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$)

融点 : 76-77

TLC : (ヘキサン - 酢酸エチル:6-4) $R_f=0.4$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), -trans : 1.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, H-7),
 1.32-1.53 (m, 2H, H-5), 1.60-1.85 (m, 4H, H-4, 6),
 2.12 (dqa, $^3J=11.3\text{Hz}$, $^3J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-2),
 3.14 (dt, $^3J=11.3\text{Hz}$, $^3J=3.5\text{Hz}$, 1H, H-3),
 3.83-3.99 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.49-7.68 (m, 3H, H ar.-3', 4'),
 7.83-7.93 (m, 2H, H ar.-2').
 -cis : 1.24 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-7), 1.32-1.53 (m, 2H, H-5),
 1.60-1.85 (m, 4H, H-4, 6), 2.43 (dqa, $^3J=7.1\text{Hz}$, $^3J=3.6\text{Hz}$, 1H, H-2),
 3.34 (dt, $^3J=12.3\text{Hz}$, $^3J=3.6\text{Hz}$, 1H, H-3),
 3.83-3.99 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),
 7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3), -trans : 11.7 (C-7), 21.5 (C-5), 27.2 (C-4),
 34.3 (C-6), 40.6 (C-2), 65.3 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 67 (C-3), 110 (C-1),
 128.5 (C ar.-2'^{*}), 129 (C ar.-3'^{*}), 133.4 (C ar.-4'),
 138.7 (C ar.-1').

-cis : 10.1 (C-7), 19 (C-5), 21.5 (C-4), 29 (C-6), 36.4 (C-2),
 63.8 (C-3), 64.3 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 110.2 (C-1), 128.4 (C ar.-2'^{*}),
 129 (C ar.-3'^{*}), 133.4 (C ar.-4'), 139 (C ar.-1').

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 60.79, H ; 6.8.

分析値 : C ; 61, H ; 6.7.

【0074】

(3) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルフォニル) - シ
 クロヘキサン 304mg とトリフェニルメタン 4mg の 5ml THF 溶液にアルゴン気流下、 -
 78 で n - ブチルリチウム 1.02ml の溶液を滴下する。10 分攪拌後、室温で 1 時間
 反応する。HMPt 1ml を加え、再び -78 に冷却し、10 - ブロモ - 1 - デカノール
 90mg の 2ml THF 溶液を滴下する。-20 で 2 時間反応後、飽和の塩化アンモニウム

10

20

30

40

50

液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサンを得る。(収率: 92%)

【0075】

1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量: 452($C_{25}H_{40}O_5S$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

1H -NMR(200MHz, CDCl₃): 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H, H-17), 1.27 (s large, 14H, H-8 to H-14), 1.42-1.75 (m, 6H, H-5, 7, 15), 1.85 (qa, J=6.8Hz, 1H, H-2), 2.15-2.33 (m, 4H, H-4, 6), 3.63 (t, J=6.5Hz, 2H, H-16), 3.71-4.06 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.84-7.89 (m, 2H, H ar.-2').

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃): 7.7 (C-17), 18.7 (C-5), 23.7 (C-14), 25 (C-4), 25.6 (C-7), 29.4 (C-9 to C-13), 30.3 (C-8), 32.6 (C-15), 34.9 (C-6), 43 (C-2), 62.6 (C-16), 64, 65.5 (O-CH₂-CH₂-O), 72 (C-3), 110.3 (C-1), 128.6 (C ar.-3' *), 130 (C ar.-2' *), 133.3 (C ar.-4'), 137.2 (C ar.-1').

IR(NaCl): 3515, 3063, 2926, 2853, 1585, 1286, 1140, 1098, 1083.

【0076】

(4) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 388mg のクロロホルム 30ml 及びアセトン 6ml の溶液にパラトルエンスルホン酸 20mg を加える。混合液を 24 時間 50 度反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10ml を加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。(収率: 45%)

【0077】

3 - (10 - ヒドロキシデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量: 266($C_{17}H_{30}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

1H -NMR(200MHz, CDCl₃): 1.27 (s large, 12H, H-9 to H-14), 1.44-1.63 (m, 4H, H-8, 15), 1.76 (s, 3H, H-17), 1.91 (q, J=6.3Hz, 2H, H-5), 2.18-2.41 (m, 6H, H-4, 6, 7), 3.64 (t, J=6.5Hz, 2H, H-16).

^{13}C -NMR(50MHz, CDCl₃): 10.7 (C-17), 22.4 (C-5), 25.7 (C-14), 27.3 (C-4), 29.5 (C-9 to C-13), 30.8 (C-8), 32.7 (C-15), 35.2 (C-7), 37.6 (C-6), 62.8 (C-16), 130.6 (C-2), 159.4 (C-3), 199.6 (C-1).

IR(NaCl): 3455, 2926, 2853, 1665, 1620, 1450, 1120, 1055.

MS(EI): 266.2 (M⁺, 7), 137 (51), 125 (9), 124 (100), 111 (15), 109 (11), 96 (15), 67 (11), 55.1 (11).

元素分析 (%):

計算値: C; 76.64, H; 11.35.

分析値: C; 76.4, H; 11.7.

【0078】

実施例 17

実施例 16 と同様にして 3 - (11 - ヒドロキシウンデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

10

20

30

40

50

分子量 : 280($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.24

MS(EI) : 280.2 (M^+ , 6), 137 (43), 125 (9), 124 (100), 111 (14),
109 (9), 96 (13), 67 (7), 55.1 (11).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.09, H ; 11.50.

分析値 : C ; 76.8, H ; 11.3.

【0079】

実施例 1 8

実施例 1 6 と同様にして 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。 10

分子量 : 294($C_{19}H_{34}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.26

MS(EI) : 294.2 (M^+ , 6), 137 (44), 125 (10), 124 (100), 111 (14),
109 (9), 96 (13), 67.1 (7), 55.1 (11).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.50, H ; 11.64.

分析値 : C ; 77.6, H ; 11.8.

【0080】

実施例 1 9

20

実施例 1 6 と同様にして 3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 308($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.28

MS(EI) : 308.2 (M^+ , 6), 138 (6), 137 (40), 125 (9), 124 (100),
111 (15), 109 (8), 96 (11), 55.1 (10).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 78, H ; 11.5.

【0081】

30

実施例 2 0

実施例 1 6 と同様にして 3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 322($C_{21}H_{38}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI) : 322.2 (M^+ , 6), 137 (45), 125 (9), 124 (100), 111 (15),
109 (9), 96 (10), 67.1 (7), 55.1 (10).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 78.20, H ; 11.88.

分析値 : C ; 78.5, H ; 11.9. 40

【0082】

実施例 2 1

(1) 1 - フェニルスルホニル - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン 1 g 及び
トリフェニルメタン (4 mg) を含む乾燥テトラヒドロフラン (8ml) の溶液にアルゴンガス
雰囲気下 - 78 で n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 4 M , 3 当量) 4 ml を加え
た。 10 分攪拌後、室温でヘキサメチルリン酸トリアミド 1 . 5 ml を加えた。この温度で
1 時間 30 分後混合物を - 78 に冷却し、11 - ブロモウンデカノール 439 mg (1 .
75 mmol, 1 当量) をゆっくり加えた。混合物を - 20 で 3 時間攪拌し、飽和アン
モニウムクロリド溶液 40 ml に加えた。得られた溶液をエーテルで抽出し、有機層を食塩
水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマ 50

トグラフィーで精製し、白色固体として 1 - (1 2 - ヒドロキシドデシル - 1 - フェニルスルホニル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン (ヘキサン - 酢酸エチル : 8 - 2 ~ 6 - 4) を 6 2 2 mg (収率 7 9 %) 得た。

TLC: (ヘキサン - 酢酸エチル : 5 - 5) R_f = 0.43

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), : 0.87 (s, 3H, H-19), 0.97 (s, 3H, H-20),
 1.16 (s, br, 14H, H-10, to H-16), 1.2 - 1.57 (m, 8H, H-4, 5, 9, 17),
 1.94 (s, 3H, H-21), 1.98 - 2.25 (m, 4H, H-8, 3),
 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-18), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-7),
 7.48 - 7.65 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.86 - 7.92 (m, 2H, H ar.-2'),
 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz), : 19 (C-4), 23 (C-21), 25.7 (C-16), 28.5 (C-8),
 28.9 (C-19, 20), 29.4 (C-9 to C-15), 31.2 (C-17), 32.7 (C-3),
 35.9 (C-6), 39.8 (C-5), 63 (C-18), 67.9 (C-7),
 128.4 (C ar.-2'), 130.5 (C-2), 133.5 (C ar.-4'), 137.8 (C-1),
 141.8 (C ar.-1')

融点 : 77 - 78

【 0 0 8 3 】

実施例 2 2

1 - (1 2 - ヒドロキシドデシル - 1 - フェニルスルホニル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン 5 7 9 mg (1 . 2 9 mmol, 1 当量) を含む乾燥エタノール溶液 2 5 ml に、アルゴンガス雰囲気下 0 度 NaHPO_4 3 6 6 mg (2 当量) 及び水銀ナトリウムアマルガム 4 g (6 % Na) を加えた。混合物を室温が 4 時下攪拌した後 1 N HCl で反応を停止し、エーテルで 3 回抽出し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。次に硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクルマトグラフィーで精製し (ヘキサン - 酢酸エチル : 8 - 2 で溶出) 、無色オイルとして 1 - (1 2 - ヒドロキシドデシル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン 3 5 0 mg (収率 8 8 %) を得た。

【 0 0 8 4 】

TLC: (ヘキサン - 酢酸エルチ : 8 - 2) R_f = 0.52

GC: 40 - 280 (20 /min) 10.73 min;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), : 0.96 (s, 6H, H-19, 20),
 1.27 (s, br, 16H, H-9 to H-16), 1.35 - 1.54 (m, 8H, H-4, 5, 8, 17),
 1.57 (s, 3H, H-21), 1.83 - 2.03 (m, 4H, H-3, 7),
 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz), : 19.6 (C-4), 19.8 (C-21), 25.7 (C-16),
 28.6 (C-19, 20), 28.9 (C-8), 29.6 (C-9 to C-15), 30.5 (C-17),
 32.8 (C-3*), 32.81 (C-7*), 34.8 (C-6), 39.8 (C-5), 63 (C-18),
 126.3 (C-2), 137.8 (C-1).

IR: 3330 (broad, O-H), 2925, 2852 (w, C-H), 1466 (s, C-H), 1112 (s, C-O)

【 0 0 8 5 】

実施例 2 3

1 - (1 2 - ヒドロキシドデシル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン 3 1 6 mg (1 . 0 2 6 mmol) を含む溶液に、無水酢酸 (7 ml) 及びピリジン (7 ml) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後 5 % HCl で反応を停止し、エーテルで抽出し、水で洗浄した。次に硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、無色オイルとして 1 - (1 2 - アセトキシドデシル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン (収率 9 8 %) を得た。

【 0 0 8 6 】

TLC: (ヘキサン - 酢酸エチル : 5 - 5) R_f = 0.75

GC: 40 - 280 (20 /min) 11.02;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), : 0.96 (s, 6H, H-19, 20), 1.27 (s, br, 16H, H-9 to H-16),
 1.35 - 1.54 (m, 8H, H-4, 5, 8, 17), 1.57 (s, 3H, H-21), 1.83 - 2.03 (m, 4H, H-3, 7),

10

20

30

40

50

2.04(s,3H,CH₃-COO), 4.04(t,J=6.6Hz,2H,H-18).

¹³C-NMR(50MHz), :19.5(C-4), 19.8(C-21), 20.9(CH₃-COO), 25.9(C-16), 28.6(C-19,20), 28.9(C-8), 29.6(C-9 to C-15), 30.5(C-17), 32.7(C-7⁺), 32.75(C-3⁺), 34.8(C-6), 39.9(C-5), 64.6(C-18), 126.3(C-2), 137.8(C-1), 171.2(CH₃-COO).

IR : 2925, 2852(w,C-H), 1744(w,C=O), 1466(s,C-H), 1238(w,C-O)

実施例 2 4

1 - (12 - アセトキシドデシル) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン 3 21mg (0.92mmol, 1当量) を含むシクロヘキサン溶液 6ml に、水 0.8ml、ルテニウムトリクロリドヒドロード 1.3mg (0.7mol) 及び 70% tBuOOH 1.26ml (10 当量) を加えた。溶液を室温で 6 時間攪拌し、セライトで濾過し、濾液を 10% Na₂SO₃ 溶液に加えた。溶液をエーテル抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン - 酢酸エチル (95 - 15 ~ 90 - 10) で溶出)、無色オイルとして 3 - (12 - アセトキシドデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 227mg (収率 53%) を得た。

【0087】

TLC:(ヘキサン - 酢酸エチル:3-7):Rf=0.68

GC:40-280 (20 /min) 12.2min, 99%.

¹H-NMR(200MHz), :1.13(s,6H,H-19,20), 1.26(s,br,16H,H-9 to H-16), 1.35-1.69(m,4H,H-8,17), 1.73(s,3H,H-21), 1.78(t,J=7.5Hz,2H,H-5), 2.02(s,3H,CH₃-COO), 2.11-2.19(m,2H,H-7), 2.43(t,J=6.8Hz,2H,H-6), 4.03(t,J=6.8Hz,2H,H-18).

¹³C-NMR(50MHz), :11.5(C-21), 20.9(CH₃-COO), 25.8(C-16), 26.8(C-19,20), 28.8(C-8), 29.1(C-17), 29.5(C-9 to C-15), 30.45(C-7), 34.2(C-5), 36.2(C-4), 37.3(C-6), 64.5(C-18), 130.5(C-2), 165(C-3), 171(CH₃-COO), 199(C-1).

IR:2925, 2852(w,C-H), 1741(w,C=O), 1667(w,C-O), 1607(s,C-C), 1468(s,C-H), 1239(w,C-O).

【0088】

実施例 2 5

3 - (12 - アセトキシドデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 132mg (0.36mmol, 1.5当量) を含むメタノール溶液 (8ml) に水 3 滴及び K₂CO₃ 74mg (0.54mmol, 1.5当量) を加えた。室温で 2 時間 30 分攪拌した後、5% HCl で pH を 7 に調整し、エーテル抽出し硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン - 酢酸エチル (8-2 ~ 7-3) で溶出)、無色オイルとして 3 - (12 - ヒドロキシドデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 94mg (収率 81%) を得た。

【0089】

TLC:(ヘキサン - 酢酸エチル:7-3)Rf=0.2

GC:40-280 (20 /min) 12min, 99%;

¹H-NMR(200MHz), :1.13(s,6H,H-19,20), 1.26(s,br,16H,H-9 to H-16), 1.35-1.69(m,4H,H-8,17), 1.73(s,3H,H-21), 1.77(t,J=7.5Hz,2H,H-5), 2.11-2.19(m,2H,H-7), 2.43(t,J=6.8Hz,2H,H-6), 3.61(t,J=6.8Hz,2H,H-18).

¹³C-NMR(50MHz), :11.4(C-21), 25.7(C-16), 26.8(C-19,20), 28.8(C-8), 29.5(C-9, to C-15), 30.45(C-7), 32.7(C-17), 34.2(C-5), 36.2(C-4), 37.3(C-6), 62.9(C-18), 130.4(C-2), 165.4(C-3), 199(C-1).

IR:3440(broad OH);2925, 2852(w,C-H), 1666(w,C=O), 1605(s,C=C),

10

20

30

40

50

1467(s, C-H)

【0090】

実施例 26 - 29

実施例 21 - 25 と同じ方法で、以下の化合物を得た。() 内の数値は、ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3 での TLC の R_f 値を示す。

【0091】

実施例 26

3 - (13 - ヒドロキシトリデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (R_f = 0 . 2)

【0092】

実施例 27

3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (R_f = 0 . 25)

【0093】

実施例 28

3 - (15 - ヒドロキシペンタデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (R_f = 0 . 29)

【0094】

実施例 29

3 - (16 - ヒドロキシヘキサデシル) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (R_f = 0 . 26)

【0095】

試験例 神経突起成長作用

胎児ラット大脳半球由来ニューロン (13 ~ 15 日) を使用し、培養は本発明者が発表した方法 (Borg J., et al. Dev. Brain Res. 1985, 18, 37) に準じて行った。解離した細胞は、35 - mm のポリリジンでコートしたディッシュに 細胞数 1 . 5 × 10⁵ / ディッシュ の濃度になるようにまき、D M E M 培養液 (インシュリン、トランスフェリン、プロゲステロン、セレン酸ナトリウム、プテスシンを添加) 3 ml を加えた。化合物は、エタノールで 5 × 10⁻⁸ M に溶解し、細胞は 3 日培養液を代えないで培養する。それから培養細胞は、2 % グルタルアルデヒド入の P B S で固定し、ニューロンを 位相差顕微鏡 にて観察し、撮影した。結果を表 1 に示す。

【0096】

【表 1】

10

20

30

化合物	神経成長への影響	
陰性対照	0	
実施例 8	+++	
実施例 9	++++	
実施例 10	+++	
実施例 12	++	10
実施例 13	+++	
実施例 14	+++	
実施例 15	+++	
実施例 18	++	
実施例 19	+++	
実施例 20	+++	20
実施例 27	+++	
実施例 28	+++	
線維芽細胞成長因子	++	

0：影響なし、+：わずかな影響、++：少しの影響、+++：強い影響

>160%、+++：強い影響>200%、-：毒性あり、--：強い毒性あり

【0097】

表1から明らかなように、本発明化合物(1)は、極めて低用量で優れた神経突起成長作用を有することがわかる。

【0098】

【発明の効果】

本発明化合物(1)は、強い神経成長促進作用を示すことから、アルツハイマー痴呆症等に対する予防及び治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I
C 0 7 C 403/08 (2006.01) C 0 7 C 403/08

(72) 発明者 パン リュー
フランス国 6 7 0 8 4 ストラスブル、リュ ブレイズ パスカル5 シー／オー セントル
ドゥ ニューロシミ
(72) 発明者 ガビー シュミット
フランス国 6 7 0 8 4 ストラスブル、リュ ブレイズ パスカル5 シー／オー セントル
ドゥ ニューロシミ
(72) 発明者 フローレンス キーリング
フランス国 6 7 0 8 4 ストラスブル、リュ ブレイズ パスカル5 シー／オー セントル
ドゥ ニューロシミ
(72) 発明者 セリーヌ ジルランダ
フランス国 6 7 0 8 4 ストラスブル、リュ・ブレイズ パスカル5 シー／オー セントル
ドゥ ニューロシミ
(72) 発明者 山田 昌司
東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業株式会社栄養・医薬開発部内
(72) 発明者 須磨 幸恵
東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業株式会社栄養・医薬開発部内

審査官 本堂 裕司

(56) 参考文献 国際公開第96/021438 (WO, A1)
J.Org.Chem., (1994), Vol.59 No.15, p.4143-4153

(58) 調査した分野(Int.CI., DB名)

C07C 49/713
A61K 31/122
A61P 25/28
A61P 43/00
C07C 49/743
C07C 403/08
CA(STN)
REGISTRY(STN)