(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4359043号
(P4359043)
(45)発行日　平成21年11月4日(2009.11.4)　(24)登録日　平成21年8月14日(2009.8.14)

(51)Int.Cl.　　F I
C07H 15/252 (2006.01)　　C07H 15/252
C07B 61/00 (2006.01)　　C07B 61/00　300

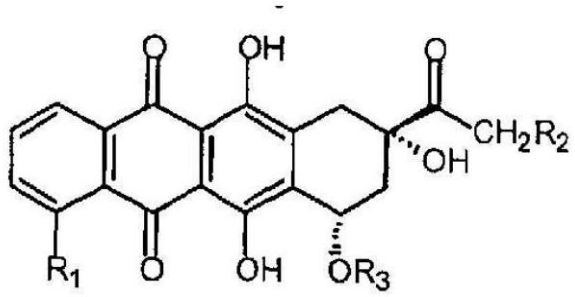
請求項の数 9　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2002-543504(P2002-543504)
(86)(22)出願日　平成13年11月15日(2001.11.15)
(65)公表番号　特表2004-513952(P2004-513952A)
(43)公表日　平成16年5月13日(2004.5.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2001/013217
(87)国際公開番号　WO2002/040496
(87)国際公開日　平成14年5月23日(2002.5.23)
審査請求日　平成16年10月4日(2004.10.4)
(31)優先権主張番号　FI2000A000237
(32)優先日　平成12年11月16日(2000.11.16)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(73)特許権者　501050003
メナリニ　リチェルケ　ソシエタ　ペル　アチオニ
イタリア国、００１４０　ポメツィア、ヴィア　ティト　スペリ、１０
(74)代理人　100065385
弁理士　山下　穣平
(72)発明者　ディ・ブゴノ・クリスティーナ
イタリア国、００１４０　ポメツィア、ヴィア　ティト　スペリ、１０　メナリニ　リチェルケ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　ダ’ラタ・ファビオ
イタリア国、００１４０　ポメツィア、ヴィア　ティト　スペリ、１０　メナリニ　リチェルケ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】光学活性なアントラサイクリンの合成方法

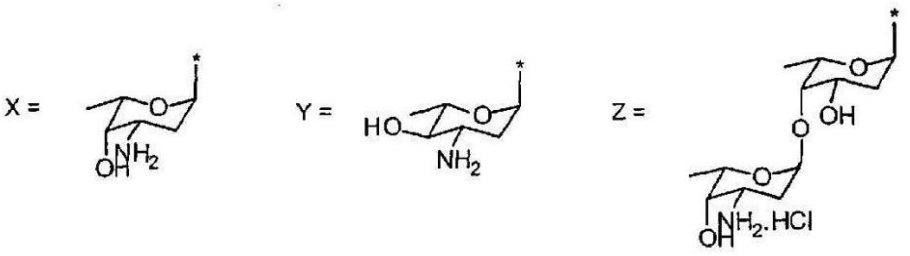
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＶＩＩＩのアントラサイクリンの製造方法：
【化１】



(VIII)

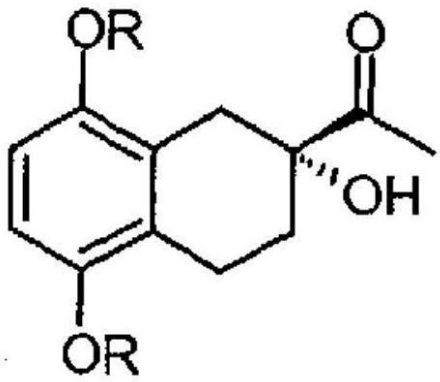
式中：R_1＝Ｈ、ＯＨ、OCH_3；R_2＝Ｈ、ＯＨ；R_3＝Ｘ、Ｙ又はＺで：

【化２】



式（Ｉ）の中間体の化成を含み、

【化３】

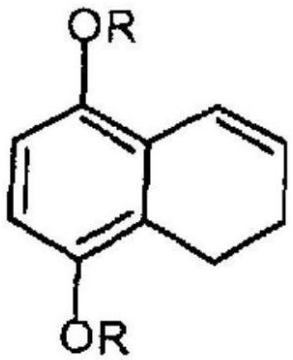


(I)

式中：Ｒ＝Ｃ$_{1_3}$のアルキル基

前記式（Ｉ）の中間体が、式（ＩＩ）の５－ジアルコキシ－３，４－ジヒドロナフタレンから開始して調製されたことを特徴とし：

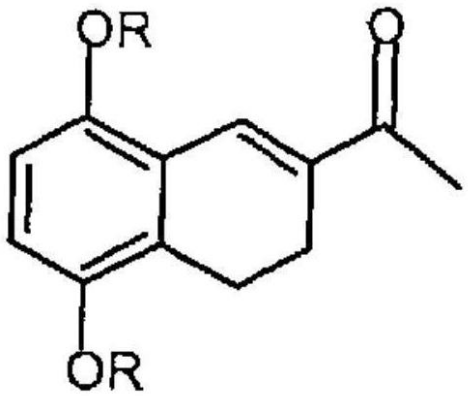
【化４】



(II)

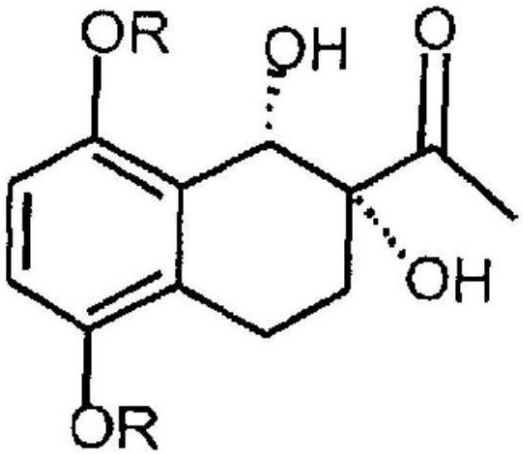
式中：Ｒ＝Ｃ$_{1_3}$のアルキル基

以下の工程を含む：
ａ）式（ＩＩ）の５，８－ジアルコキシ－３，４－ジヒドロナフタレンは、アシル誘導体（ＩＩＩ）に対応するものを成形する－３５℃～２５℃の間の温度でＡｌＣｌ３過剰状態中の塩化アセチルを備えた単一工程中でアシル化され、
【化５】



(III)

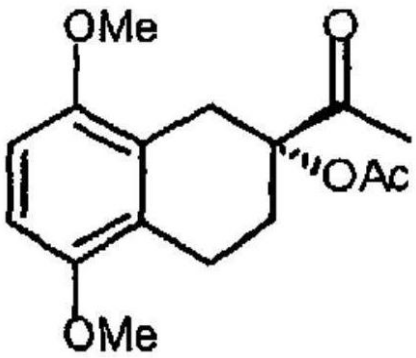
式中：Ｒ＝C_{1-3}のアルキル基
ｂ）アシル誘導体（ＩＩＩ）は、ジオール（ＩＶ）を成形するために多量のオスニウム触媒によるエナンチオ区別でヒドロキシル化され、
【化６】



(IV)

式中：Ｒ＝C_{1-3}のアルキル基
ｃ）ジオール（ＩＶ）が

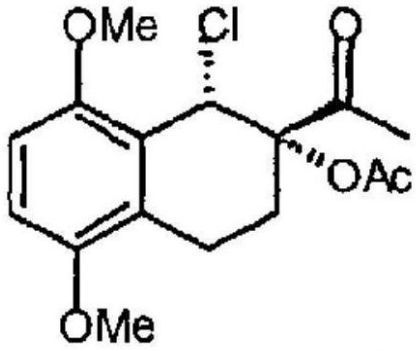
【化７】



(VI)

直接還元又はあるいはクロロアセタール（Ｖ）を経て、

【化８】



(V)

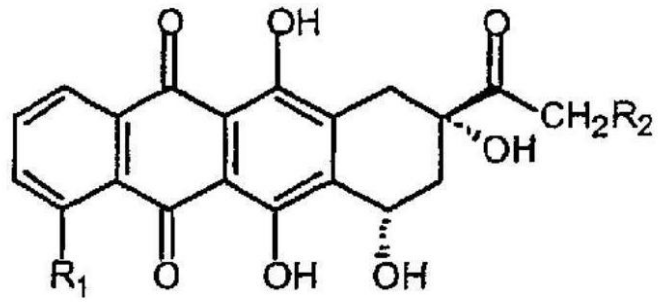
公知の方法による還元に伴うトリエチルオルト塩化物及びトリエチルシリル塩化物の還元によって、アセタール（ＶＩ）に変換され；

ｄ）アセタール（ＶＩ）が式（Ｉ）のテトラリンに加水分解する；

方法であって、

式（Ｉ）のテトラリンが、公知の方法によって式（ＶＩＩ）のアントラサイクリンに変換され、

【化９】



VII

式中：Ｒ１＝Ｈ、ＯＨ、ＯＣＨ３、Ｒ２＝Ｈ、ＯＨ、Ｏ－アシル基、アシル基がホルミル

基、アセチル基、モノ－、ジ－又はトリ－クロロアセチル基中から選ばれ、
そして公知の技術によって請求項１の中で特徴づけられたこの式（ＶＩＩＩ）のアントラサイクリンに最後変換された方法。

【請求項２】
Ｒ＝メチル基及びR_2＝Ｏ－アセチル基である請求項１に記載の方法。

【請求項３】
アシル化が０℃で行われた請求項１に記載の方法。

【請求項４】
工程（ｂ）によるエナンチオ区別なジヒドロキシル化が、多量のオスミウムを触媒に使用し、更なるオスミウム塩及びメタンスルホンアミドの添加物を有するＡＤ－ミックスα反応を使用して行われた請求項１に記載の方法。

【請求項５】
オスミウム塩$K_2OsO_2(OH)_4$を使用した請求項４に記載の方法。

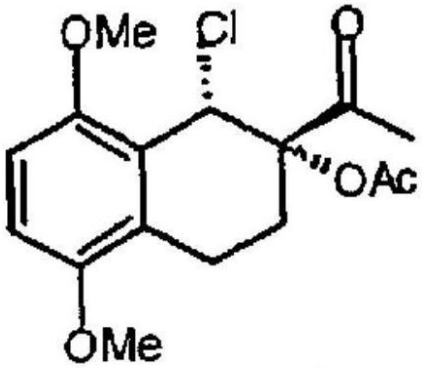
【請求項６】
反応が－４℃～＋２０℃で行われた請求項５に記載の方法。

【請求項７】
反応が０℃で行われた請求項６に記載の方法。

【請求項８】
式（ＶＩＩＩ）のアントラサイクリンが：ダウノマイシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝OCH_3，R_2＝Ｈ，R_3＝Ｘ）、ドキソルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝OCH_3，R_2＝ＯＨ，R_3＝Ｘ）、Ｉ’ヒドラルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝Ｈ，R_2＝Ｈ，R_3＝Ｘ）Ｉ’エピルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝OCH_3，R_2＝ＯＨ，R_3＝Ｙ）又は式ＶＩＩＩのテトラサイクリン、式中：R_1＝Ｈ，R_2＝ＯＨ，R_3＝Ｚ，請求項１中で特徴づけられたＸ、Ｙ及びＺである請求項１～７に記載の方法。

【請求項９】
式Ｖの光学活性化合物。

【化１０】

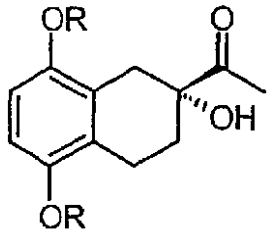


Ｖ

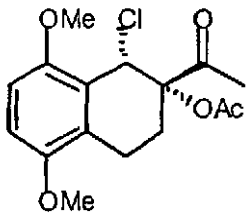
【発明の詳細な説明】

【０００１】
（発明の分野）
本発明は光学活性なアントラサイクリン、式Ｉの光学活性な重要な中間体（Ｒ）２－アセチル－２－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン５，８－ジアルコキシ合成のための方法に関する。

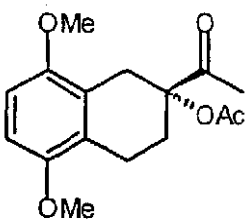
【０００２】
【化１０】



式中：Ｒ＝C_{1-3}のアルキル基、好ましくはメチル基。
調製は５，８－ジアルコキシ－３，４－ジヒドロナフタレンから開始され、アシル化、不斉ジヒドロキシル化、クロロアセテートへ変換、ジヒドロハロゲン化、そして最終的に加水分解される。
【０００３】
更に発明は、式Ｖ～ＶＩの中間体に関する：
【０００４】
【化１１】

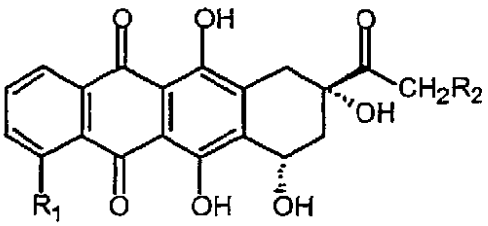


V



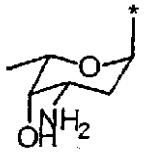
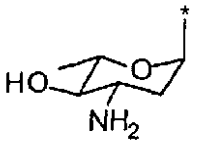
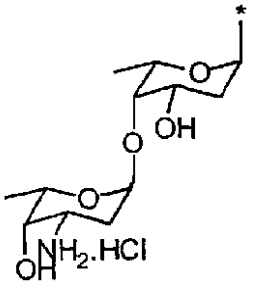
VI

９５％以上の鏡像異性体を有する。
【０００５】
（技術事情）
式ＶＩＩＩのアントラサイクリンは公知であり、
【０００６】
【化１２】



VII

式中：R_1＝Ｈ、ＯＨ、OCH_3；R_2＝Ｈ、ＯＨ；R_3＝Ｘ、Ｙ又はＺで、
【０００７】
【化１３】

X =  Y =  Z = 

化合物は抗腫瘍薬として広く治療に使用されている。

【０００８】

上記の特性を有する式ＶＩＩＩの公知の化合物は、例えば、ダウノマイシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝ＯＣＨ$_3$，R_2＝Ｈ，R_3＝Ｘ）、Ｉａ　ドキソルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝ＯＣＨ$_3$，R_2＝ＯＨ，R_3＝Ｘ）、Ｉ’ヒドラルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝Ｈ，R_2＝Ｈ，R_3＝Ｘ）、Ｉ’エピルビシン（ＶＩＩＩ、式中：R_1＝ＯＣＨ$_3$，R_2＝ＯＨ，R_3＝Ｙ）又はＥＰ７２１４５６の中に記述された化合物、特に式ＶＩＩＩの化合物で式中：R_1＝Ｈ、R_2＝ＯＨ、R_3＝Ｚの現在臨床開発中にある二糖アントラサイクリンである。

【０００９】

式ＶＩＩＩのアントラサイクリンの合成は多くの工程を必要とし、そして通常式Ｉの光学活性なテトラリンから開始し、無水フタル酸又はその誘導体である二塩化フタロイル又は塩化フタロイルメチルエステルを有するフリーデル－クラフツ反応が行われ、その後環化される。このように得られたテトラサイクルは、エチレングリコールを有し１３－酸素位中で保護され、７位中で臭素で処理され、そして公知の方法で７－ＯＨ誘導体へ変換される（Ａｒｃａｍｏｎｅら．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ，１９７８年，３４，１２５５；Ｗｏｎｇら．カナダ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．１９７１年，４９，２７１２；Ｓｗｅｎｔｏｎら．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９８４年，４０，４６２５を参照）。反保護の後に、式ＶＩＩ（式中：R_2＝Ｈ）のアンスラサイクリノンはそういうものとして使用されるか、又は公知の方法によって１４－アシルオキシ誘導体（式ＶＩＩの化合物、式中：R_2＝Ｏ－アシル）に変換される。その後、式ＶＩＩの化合物は、文献（Ａｒｃａｍｏｎｅら．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ，１９７８年，３４，１２５５；テラシマら．，Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．日本，１９８６年，５９，４２３）及びＥＰ．．．６に記述されるような保護された単－又は二糖類でグルコシド化され、式ＶＩＩＩの反保護アントラサイクリンは得られる。

【００１０】

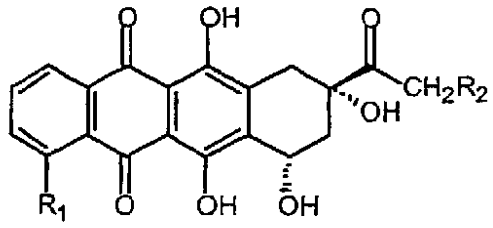
テトラリン中間体のものとして含んでいる上述された製造方法又は他の同様の製造方法で、重要な中間体はそれ自体上記で定義されたような式Ｉのテトラリンである。

【００１１】

このＡＢシントン（Ｗｏｎｇら．カナダ．Ｊ．Ｃｈｅｍ，１９７１年，４９，２７１２）は、式ＶＩＩの光学活性なアンスラサイクリノン、式中：R_1＝Ｈ、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$及びR_2＝Ｈ、ＯＨ、Ｏ－アシル基、アシル基がホルミル基、アセチル基、モノ－、ジ－又はトリクロロアセチル基の中から選ばれ、好ましくはアセチル基であるものに対応するのを化成により生じる。

【００１２】

【化１４】



VII

上記の前記化合物は、望みのアントラサイクリン中で最後的に変換される。Ｃ－９の（Ｓ）配置を持っている化合物だけが抗腫瘍活性を呈すので、アンスラサイクリノンのＣ－９位の立体化学はこれらの化合物の生物活性にとって非常に重要である。

【００１３】

それゆえに、式Ｉのテトラリン中間体も明らかに同じ立体化学（すなわち絶対配置Ｒ）を備えている違いない。

【００１４】

テトラリンＩは普通に調製される。文献によれば、ラセミ化合物の混合物として２－アセチル－５，８－ジメトキシテトラリンＩＩＩから開始し、酸素存在状態でのインシトゥ還元によりカリウムｔ－ブトキシ／ｔ－ブタノールを備えたＣ－２位でオキシドリレイション（ｏｘｙｄｒｉｌａｔｉｏｎ）する（Ｗｏｎｇら．カナダ．Ｊ．Ｃｈｅｍ，１９７１年，４９，２７１２；Ｇａｒｄｎｅｒら．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９６８年，３３，３２９４）。

【００１５】

化合物ＩＩＩは、二重結合の還元を伴うフィルスマイヤー－ハーク反応の条件を利用してＮ－Ｎ－ジフェニルアセトアミド－$POCl_3$を有する５，８－ジメトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンＩＩを反応させることにより極めて低収率で調製された。

【００１６】

化合物ＩＩをアシル化するいくつかの試みは報告されたが、しかし全て失敗した（Ｒａｍａ　Ｒａｏら．Ｉｎｄ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．１９８５年，２４Ｂ，６９７）。

【００１７】

あるいはまた、化合物ＩＩＩは、塩化アセチル／$AlCl_3$を備えた５，８－ジアセトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンの反応、そしてクロロアセチル誘導体の化成、ＬｉＣｌを有するデヒドロ塩化物化、加水分解及び“インシトゥ”メチル化の４工程で約５０％の収率で調製された（Ｒｕｓｓｅｌｌら．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｃｏｍｍ．１９８３年，９９４）。

【００１８】

文献中で報告された前駆体ＩＩＩを得るための別の反応経路は、全収率の約５０％を示す５，８－ジヒドロ－１，４－ジヒドロンフタレンから開始する５工程を含んでいる（Ｇｉｌｅｓら．Ｓ．Ａｆｒ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．１９９０年，４３，８７）。

【００１９】

その後ラセミ化合物のテトラリンＩは、（－）－１－フェニルエチルアミンを備えたアセチル側鎖上のジアステレオマーなシッフ塩基によってラセミ類の分解のために用いられる標準的な方法を使用して純粋な鏡像異性体化合物へ変換される（Ａｒｃａｍｏｎｅら．ＢＰ０２６９１／７５，１９７５年）。あるいはまた、鏡像異性体の純粋な化合物は、２－アセチル－５，８－ジメトキシ－３，４ジヒドロナフタレンの還元によりアリルアルコールを得て、得られたアリルアルコールの酸化に伴う不斉エポキシ化のシャープレスの動力学的分散力によって調製された（Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９８１年，１０３，６２３７）。光学上純粋なテトラリンを得る別の方法は、クロマトグラフィーの分離及び再酸化を伴うジアステレオマーなジオール類混合物へのパン酵母を有するラセミ混合物の立体選択性な還元である（テラシマら．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．

Ｂｕｌｌ．１９８４年，３２，４３２８）。
【００２０】
エナンチオ区別なジヒドロキシル化による前駆体ＩＩＩから開始するテトラリンＩの不斉合成は、Ｍ．ナカジマら．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９３年，４９，１０８０７，に記述されている、しかし数工程及びテトラリンＩの最終過剰、特に触媒代わりに化学量で多量の四酸化オスミウムの使用は、量及び高価なキラルアミン類（常に化学量で多量）の－１１０℃の温度での多量の使用で、この合成の工業的利用を非常に困難にした。
【００２１】
文献中で報告されたキラル化合物を使用するＡＢシントンの他の不斉合成又は天然化合物のキラル誘導体を含む化合物では、全てのこれらの合成は非常に複雑で、かつ工業利用には不適当である（Ｋｒｏｈｎ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，１９８６年，２５，７９０）。
【００２２】
（発明の要約）
本発明は、上記で定義されたＶＩＩＩのような式ＶＩＩＩのアントラサイクリンの製造方法について記述し、上記で定義されたような式Ｉの光学活性なテトラリンが立体選択性の５，８－ジアルコキシ－３，４－ジヒドロナフタレンＩＩから開始して調製されて、これに対しラセミ混合物の分解を利用した方法は行なうことが困難で、３０％より劣った収率で生じるものであり、本発明は重要な中間体Ｉをもたらすという長所を呈し、文献中で報告されたそれらよりはるかに高収率で、そして容易に工業的開発可能である。
【００２３】
特に、文献で効果がないもの又は低収率で関心を引かないと報告された、化合物ＩＩをアシル化する試みが（Ｒａｍａ　Ｒａｏら．Ｉｎｄ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．１９８５年，２４Ｂ，６９７，Ｒｕｓｓｅｌｌら．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．１９８３年，９９４、Ｇｉｌｅｓら、Ｓ．Ａｆｒ．Ｊ．Ｃｈｅｍ，１９９０年，４３，８７）、５，８－ジアルコキシ－３，４－ジヒドロナフタレン（式ＩＩの化合物で式中Ｒが$Ｃ_{1}$～$_{3}$のアルキル基、好ましくはメチル基である）は、塩化アシル及び対応するアシル誘導体ＩＩＩを形成する三塩化アルミニウムの存在下でたった一工程でアシル化することができる。更に、光学活性なジオールＩＶを高収率で得ることを可能にするインサツレ（ｉｎｓａｔｕｒｅ）なアシル誘導体を生じるオレフィオン類のエナンチオ区別触媒ジヒドロキシル化の方法の革新的利用である（Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９４年，９４，２４８３）。化合物は、その後シャープレス方法（Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９２年，４８，１０５）によって対応する１－クロロ－２－アセチル誘導体に変換され、そして次の公知の方法で非ハロゲン化、例えば接触水素化によって、又はスズ及びラジカルな前駆体の存在下、接触還元によって直接水酸基除去することができる。エステル基の最終加水分解は、高収率及び高光学純度の化合物Ｉの化成を与える。
【００２４】
（発明の詳細な説明）
表１で式Ｉ、式中：Ｒ＝$ＣＨ_{3}$のテトラリンを得るための製造方法が報告される。この場合の開始の生成物は、ブタジエン及びｐ－キノンから開始する公知の方法によって得られた５，８－ジメトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンＩＩである（Ｆｉｅｓｅｒら．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９４８年，７０，３１５１）。
【００２５】
この事実にもかかわらず、文献では化合物ＩＩをアシル化する試みは成果がないもの又は低収率のために関心を引かないと報告され、５，８－ジメトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンＩＩは、三塩化アルミニウムの過剰状態で塩化アセチルで処理され、好ましくは塩化アシル１モルに三塩化アルミニウム５～９モル、－３５℃～＋２５℃、好ましくは０℃の温度である。その後、通常精密検査されそして酢酸エチルによる結晶化、生成物２－アセチル－５，８－ジメトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンは７０％以上の収率で得られる。

【００２６】
化合物ＩＩＩは、他のオレフィン基質用文献に記述されるシャープレスの不斉ジヒドロキシル化によってジオールＩＶに立体選択性で変換される（Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９４年，９４，２４８３）。この工程で使用された反応物は、更らにオスミウム塩（$K_2OsO_2(OH)_4$）及びメタンスルホンアミドを添加物として有するＡＤ－ミックスαである（オールドリッチカタログ、反応３９２７５－８、更にＪ．ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９２年，５７，２７６８参照）。
【００２７】
オスミウム塩は、常に触媒量で力－力（ｖｉｓ－ａ－ｖｉｓ）の基質中にある。反応は低温で行われ、－４～＋２０℃、好ましくは０℃で、収率は７０％で、９５％以上の鏡像異性体を有する。
【００２８】
光学活性なジオールＩＶは、異なるジオール類のための文献に既に記述された方法によるトリメチルシリル塩化物を有する処理に伴う酸触媒存在下でトリメチルオルトアセタールを使用するサイクル中間体の“インシトゥ”化成によってクロロアセテートＶに変換される（Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９２年、４８、１０５１５）。
【００２９】
この工程は、８０％以上の収率を生じる。
【００３０】
酢酸エステルＶＩへのクロロアセタールの還元は、光化学、又はトリブチル水酸化スズ及びＡＩＢＮ又はＢＰＯとしてのラジカル前駆体の存在下での熱処理によって、又は接触水素化によって行なうことができる。
【００３１】
収率は８０％以上である。
【００３２】
ジオールＩＶの接触還元は、酢酸エステルを直接得ることができる。
【００３３】
酢酸エステルの加水分解は、量的収率中のイオン交換樹脂で行なうことができる。あるいはまた、メトキシドナトリウム又は水酸化ナトリウムで処理されるような酢酸エステルの加水分解についての公知の方法による。
【００３４】
対応する開始の生成物を使用して、表１で報告したものの式Ｉの全ての化合物の合成に容易に利用することができる。
【００３５】
それゆえに、本発明の目的のテトラリンＩは、公知の製造方法において報告されたものよりはるかに高い全収率を備えた４～５工程だけで得られる。
【００３６】
更に、記述されるような反応条件はそれを可能にし、工業化は製造方法に応じて拡大する。文献に記述されるように、最終アンスラサイクリンへのアンスラサイクリノンによる製造方法の連続工程で行われる。
【００３７】
製造方法は、発明による表１、つまり、式Ｉ、式中：Ｒ＝CH_3のテトラリンの調製で言及する下記に報告された例に照らして一層よく理解されるであろう。
【００３８】
例１
ＩＩＩの合成
窒素雰囲気でジクロロメタン（２リットル）中の三塩化アルミニウム（４４９ｇ）の懸濁液に、塩化アセチル（３８０ｍｌ）が０℃で滴下されて添加された。その後３０分間０℃で攪拌し、そのように得られた溶液にジクロロメタン（２．５リットル）中の５，８－ジ

メトキシ－３，４－ジヒドロナフタレンＩＩ（８０ｇ）の溶液がゆっくり滴下されて添加された。その後３０分間０℃で攪拌し、混合物は氷で加水分解された。その後、有機相が分離し、ＨＣｌ　１Ｎ（３×６リットル）、H_2O（３×４リットル）及び食塩水（２×４リットル）で洗浄され、溶剤は真空下４０℃で蒸発され、黄色固形残留物（９８ｇ）を生じた。望みの化合物ＩＩＩが酢酸エチル７１ｇを再溶解によって結晶化されて得られた。

【００３９】

収率７３％。

【００４０】

^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．４４（ｓ，３Ｈ，H_{10}）；２．５３；（ｍ，２Ｈ，H_6）；２．８０（ｍ，２Ｈ，H_5）；３．３０，３．８４（２ｓ，６Ｈ，OCH_3）；６．７５（ｄｄ，２Ｈ，H_2+H_3）；７．８１（ｍ，１Ｈ，H_8）；
^{13}C　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１９．９，２０．５（C_5，C_6）；２５．３（C_{10}）；５５．９，５６．１（OCH_3）；１０８．５，１１３．２（C_2，C_3）；１２２．６，１２７．２（C_{4a}，C_{8a}）；１３１．５（C_8）；１３７．２（C_7）；１５０．４，１５１．０（C_1，C_4）；１９８．８（C_9）。

【００４１】

ＴＬＣ：ｒ．ｆ．＝０．８０（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／２０）。

【００４２】

ＨＰＬＣ：ｒ．ｔ．＝８．９分（条件：Ｌｉｃｈｒｏｓｐｈｅｒ　１００　ＲＰ　１８（５μｍ、２５０×４ｍｍ）CH_3CN／H_2O＋０．１％ＴＦＡ＝６０／４０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎｍ；１ｍｇ／１０ｍｌの溶液２０μｌ）。

【００４３】

例２

ＩＶの合成

水（２リットル）ｔ－ブタノール（２．１５リットル）中のＡＤｍｉｘ－α（６００ｇ）及び$K_2OsO_2(OH)_4$（１ｇ）の溶液へ、メタンスルホンアミド（４０．７ｇ）、重炭酸ナトリウム（１９９ｇ）が添加された。混合物は、固体成分の完全な溶解まで攪拌させ、０℃で冷却し、４－アセチル－３，４－ジヒドロナフタレン（１００ｇ）を添加し、そして９６時間強攪拌させた。

【００４４】

前駆体の全反応後に、ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／２０）によって検査されて、亜硫酸水素塩６３０ｇを分割して添加し、そしてその後１時間攪拌し、ＡｃＯＥｔ４リットルを添加し、そして相は分離する。

【００４５】

有機相は、ＮａＯＨ　１Ｎ（１×２リットル）、H_2O（１×２リットル）で洗浄され、そして真空下で蒸発された。

【００４６】

得られた固形物は７５０ｍｌのCH_2Cl_2中で溶解し、そして溶液は、K_2SO_4を飽和させた３％H_2SO_4（４×２００ｍｌ）、$NaHCO_3$ｓ．ｓ（１×３００ｍｌ）及びH_2O（１×３００ｍｌ）で抽出された。

【００４７】

有機相は、無水$MgSO_4$で乾燥され、真空下で蒸発され固体残留物が取り除かれた。

【００４８】

生成物はＡｃＯＥｔ／シクロヘキサン＝１／１によって結晶化され、濾過されそして真空下で乾燥された。

【００４９】

結晶性固体７８．７ｇが得られた。収率：７０．５％。

【００５０】

^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１．８７；（ｍ，２Ｈ，H_6）；２．３８（ｓ，３Ｈ，H_{10}

）；２．７９（ｍ，２Ｈ，H_5）；３．７８，３．８４（２ｓ，６Ｈ，OCH_3）；３．８１（ｍ，１Ｈ，H_8）；４．８７（ｄ，１Ｈ，OH_8）；５．２９（ｓ，１Ｈ，OH_7）；６．７１（ｓ，２Ｈ，H_2+H_3）。

【００５１】

^{13}C ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１９．１（C_{10}）；２５．８（C_5）；２８．７（C_6）；５５．７，５５．７（OCH_3）；６８．５（C_8）：７８．７（C_7）；１０８．０，１０８．８（C_2，C_3）；１２５．８，１２７．１（C_{4a}，C_{8a}）；１５１．１，１５２．３（C_1，C_4）；２１４．２（C_9）。

【００５２】

ＴＬＣ：ｒ．ｆ．０．２５（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／２０）

ＨＰＬＣ：ｒ．ｔ．＝４．１分（条件：Ｌｉｃｈｒｏｓｐｈｅｒ １００ ＲＰ １８（５μｍ）２５０×４ｍｍ CH_3CN/H_2O＋０．１％ＴＦＡ＝５０／５０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎｍ；２．８ｍｇ／１０ｍｌの溶液２０μｌ）

ｅ．ｅ．＝９８％ キラルＨＰＬＣにより決定（条件：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ ２５０×４．６ｍｍ；ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＨ＝９０／１０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎｍ；／１．３ｍｇ／１０ｍｌの溶液２０μｌ）

ｍ．ｐ：１４１－１４３℃。

$[\alpha]_D^{25}$＝－２１．９°（ｃ＝１．０，$CHCl_3$）。

【００５３】

例３

Ｖの合成

窒素雰囲気でCH_2Cl_2（６００ｍｌ）中のジオール（７７ｇ）溶液に、トリメチルオルトアセタール（５９．３ｍｌ）及びピリジニウムトルエン－４－スルホン酸塩（２ｇ）を添加した。溶液は２４時間室温で攪拌させた。溶剤は真空下で蒸発させ、固体残留物を取り除く。

【００５４】

窒素雰囲気で固形物はCH_2Cl_2（６００ｍｌ）に溶解し、トリメチルシリル塩化物（６５ｍｌ）を添加した。反応混合物は室温で１時間攪拌させ、そしてその後真空下で溶剤の蒸発、シクロヘキサン（４００ｍｌ）で３時間強攪拌処理した。

【００５５】

固形物は濾過され、そして真空下で乾燥された。

【００５６】

望みの生成物９８．１ｇが得られた（量的収率）。

【００５７】

^{1}H ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１．９６（ｓ，３Ｈ，H_{10}）；１．９７－３．１５（ｍ，４Ｈ，H_5+H_6）；２．４３（ｓ，３Ｈ，H_{12}）；３．８１，３．８７（２ｓ，６Ｈ，OCH_3）；５．３５（ｄ，１Ｈ，H_8）；６．７６（ｄｄ，２Ｈ，H_2+H_3）；

^{13}C ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１９．６（C_{11}）；２０．２，２０．５（C_5，C_6）；２６．３（C_{12}）；５２．９（C_8）；５５．６，５６．０（OCH_3）；８２．９（C_7）；１０８．３，１１０．１（C_2，C_3）；１２３．２，１２５．４（C_{4a}，C_{8a}）；１５０．７，１５１．６（C_1，C_4）；１６９．６（C_{11}）；２０４．２（C_9）。

ＴＬＣ：ｒ．ｆ＝０．５５（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ＝７５／２５）

ｍ．ｐ：１２８－１３８℃。

$[\alpha]_D^{25}$＝－１６．２°（ｃ＝１．０，CH_2Cl_2）。

【００５８】

例４

ＶＩの合成

窒素雰囲気でトルエン（２リットル）中のクロアセタール（９７．３ｇ）の溶液に、ＡＩＢＮ（１．５ｇ）及びトリブチル－水酸化スズ（２２６ｍｌ）を添加した。混合物は、２４時間２００ワット・ウォルフラム・ランプ光の下で攪拌させ、そしてその後、水（５０

０ｍｌ）で抽出された。有機相は分離され、乾燥され、真空下で蒸発された。残留物は、シクロヘキサン（５００ｍｌ）で攪拌処理され、濾過され、そして真空下４０℃で乾燥された。

【００５９】

望みの生成物６７．８ｇが、白い固形物の形をして得られた。

【００６０】

収率＝８０．３％。

【００６１】

^{1}H NMR（$CDCl_3$）：１．９５，２．５０（２ｍ，２Ｈ，H_6）；２．０５（１．３Ｈ，H_{10}）；２．２２（１．３Ｈ，H_{12}）；２．４０，２．９０（２ｍ，２Ｈ，H_5）；３．００（ｄｄ，２Ｈ，H_8）；３．７７，３．８０（２ｓ，６Ｈ，OCH_3）；６．６６（ｍ，２Ｈ，H_2+H_3）。

【００６２】

^{13}C NMR（$CDCl_3$）：１９．５，２１．０（C_5，C_6）；２４．０（C_{10}）；２６．７（C_{12}）；３０．２（C_8）；５５．６，５５．５（OCH_3）；８３．６（C_7）；１０７．０，１０７．２（C_2，C_3）；１２２．７，１２５．１（C_{4a}，C_{8a}）；１５０．９，１５１．４（C_1，C_4）；１７０．５（C_{11}）；２０６．５（C_9）

ＴＬＣ：ｒ．ｆ．＝０．２８（トルエン／酢酸エチル＝９５／５）

ＨＰＬＣ：ｒ．ｔ．＝７．４分（条件：Ｌｉｃｈｒｏｓｐｈｅｒ １００ ＲＰ １８（５μｍ）２５０×４ｍｍ，CH_3CN/H_2O＋０．１％ＴＦＡ＝６０／４０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎｍ；１．２ｍｇ／１０ｍｌの溶液２０μｌ）

ｍ．ｐ：１１０－１１８℃。

$[\alpha]_D^{25}$＝－４６．３°（ｃ＝１．０，$CHCl_3$）。

【００６３】

例５

Ｉの合成

メタノール（５リットル）中の酢酸エステル（６６ｇ）溶液に、予め３０％ＮａＯＨ（８×４００ｍｌ）で処理され、そして水（５×４００ｍｌ）及びメタノール（４×４００ｍｌ）で洗浄されて活性化されたＡｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲＡ－４００樹脂（ＯＨ）（１８３ｍｌ）が添加された。反応混合物は室温で一晩攪拌された。その後、濾過による樹脂の除去及び真空下で溶剤を蒸発させ、その後のシクロヘキサン／酢酸エチルによる結晶化で固体残留物が得られ、濾過及び乾燥で望みの生成物が５１．８５ｇ生じた。

【００６４】

収率：９２％。

【００６５】

^{1}H NMR：（$CDCl_3$）：１．８９；（ｍ，２Ｈ，H_6）；２．３３（ｓ，３Ｈ，H_{10}）；２．９１；（ｍ，４Ｈ，H_5+H_8）；３．６５（ｓ，１Ｈ，ＯＨ）；３．７７，３．８０（２ｓ，６Ｈ，OCH_3）；６．６６（ｓ，２Ｈ，H_2+H_3）。

【００６６】

^{13}C NMR（$CDCl_3$）：１９．２（C_5）；２３．９（C_{10}）；２９．７，３２．４（C_6，C_8）；５５．５、５５．６（OCH_3）；７６．４（C_7）；１０７．０，１０７．４（C_2，C_3）；１２２．７，１２５．５（C_{4a}，C_{8a}）；１５１．１，１５１．６（C_1，C_4）；２１２．３（C_9）。

【００６７】

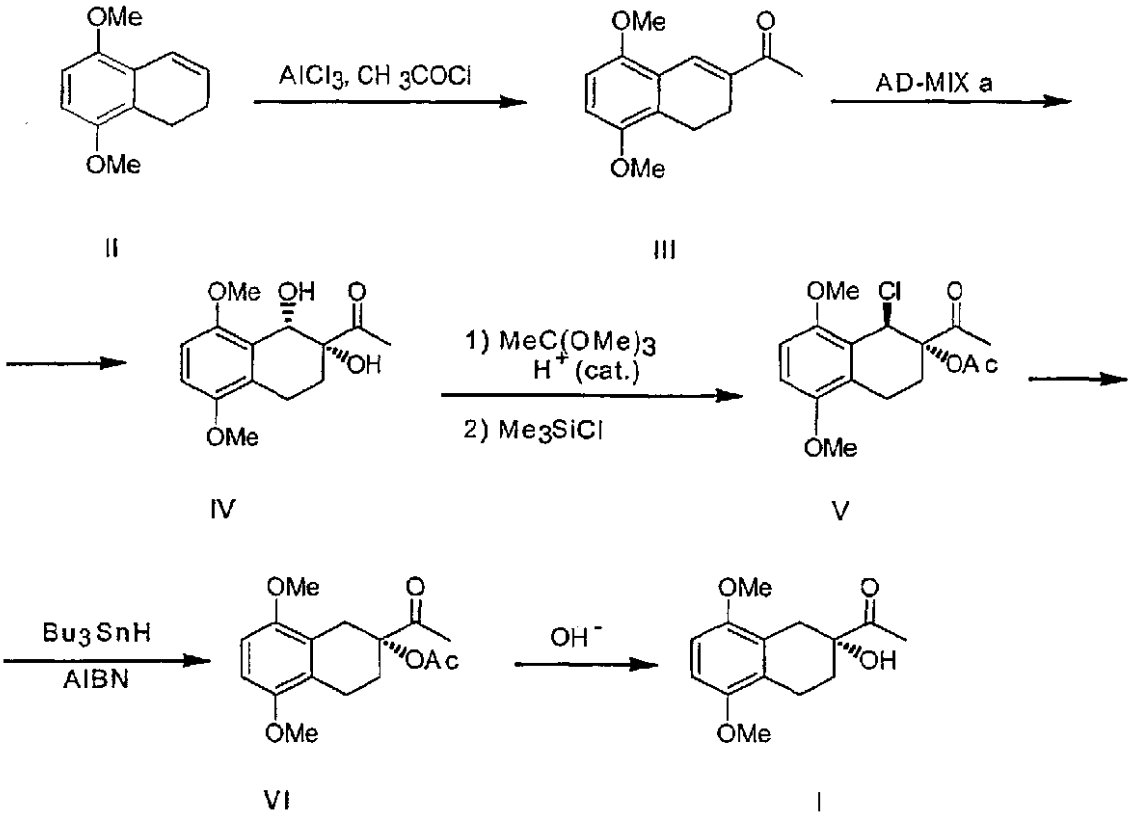
ＴＬＣ：ｒ．ｆ．＝０．２７（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／２０

ＨＰＬＣ：ｒ．ｔ．＝５．９分（条件：Ｌｉｃｈｒｏｓｐｈｅｒ １００ ＲＰ １８（５μｍ）２５０×４ｍｍ，CH_3CN/H_2O＋０．１％ＴＦＡ＝５０／５０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎｍ；２．５ｍｇ／ｍｌの溶液２０μｌ）

ｅ．ｅ＞９９％ キラルＨＰＬＣによって決定（条件：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ ２５０×４．６ｍｍ；ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＨ＝９０／１０；１ｍｌ／ｍｉｎ；λ＝２１４ｎ

ｍ；１．３５ｍｇ／１０ｍｌの溶液２０μｌ）
ｍ．ｐ：１２６－１２９℃。
$[\alpha]_D^{25}$＝－４６．２°（ｃ＝１．０，$CHCl_3$）。
【００６８】
【表１】

表１



フロントページの続き

(72)発明者　ラマッチオッティ・アレッシオ
イタリア国、００００４０　ポメヅィア、ヴィア　ティト　スペリ、１０　メナリニ　リチェルケ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　コロッティ・パオロ
イタリア国、００００４０　ポメヅィア、ヴィア　ティト　スペリ、１０　メナリニ　リチェルケ　ソシエタ　ペル　アチオニ内

審査官　上條　のぶよ

(56)参考文献　特開昭６２－１３２８３８（ＪＰ，Ａ）
J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., 1984, No.7, pp.453-455
BULL. KOREAN CHEM. SOC., 2000, Vol.21, No.8, pp.774-778
TETRAHEDRON, 1993, Vol.49, No.47, pp.10807-10816
INDIAN J. CHEM., 1985, Vol.24B, No.7, pp.697-702
J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., 1989, No.24, pp.1921-1922

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07H
C07C
CAPLUS/REGISTRY(STN)