

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5442612号
(P5442612)

(45) 発行日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)

(24) 登録日 平成25年12月27日 (2013. 12. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 29/32 (2006. 01)

C O 7 C 29/32

C O 7 C 31/137 (2006. 01)

C O 7 C 31/137 C S P

C O 7 C 33/12 (2006. 01)

C O 7 C 33/12

C O 7 C 31/133 (2006. 01)

C O 7 C 31/133

C O 7 C 33/05 (2006. 01)

C O 7 C 33/05

A

請求項の数 9 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-521276 (P2010-521276)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月19日 (2008. 8. 19)
 (65) 公表番号 特表2010-536802 (P2010-536802A)
 (43) 公表日 平成22年12月2日 (2010. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CH2008/000352
 (87) 国際公開番号 W02009/023980
 (87) 国際公開日 平成21年2月26日 (2009. 2. 26)
 審査請求日 平成23年8月18日 (2011. 8. 18)
 (31) 優先権主張番号 0716232. 4
 (32) 優先日 平成19年8月21日 (2007. 8. 21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 501105842
 ジボダン エス エー
 スイス国 1 2 1 4 ヴェルニエ、 シュ
 マン ド ラ パルフュムリー 5 番
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (74) 代理人 100135943
 弁理士 三橋 規樹
 (72) 発明者 シュレーダー、 フリッテョフ
 スイス連邦 シーエイチー 8 4 4 2 ヘッ
 トリンゲン、 イム グルント 1 4

審査官 水島 英一郎

最終頁に続く

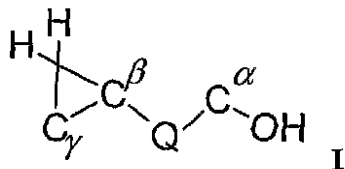
(54) 【発明の名称】 シクロプロパン化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

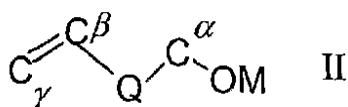
【化 1】



で表される化合物の調製方法であって、

式 I I

【化 2】



で表されるアルコールの生成、続くこのアルコールと (A) マグネシウム金属およびジプロモメタン、ならびに (B) ジプロモメタンおよび三級グリニャール試薬から選択される試薬系とのシクロプロパン化 (ここで該シクロプロパン化はエーテル溶媒の存在下で

行う)を含み、C、C、C およびQは、可能性(a)および(b)：

(a) C、C、C は、プロトン化されているか、または3個の炭素原子すべてについて合計5つまでの置換基で置換されていてもよい炭素原子を表し、該置換基はアルキル、アルケニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基からなる群から選択され；

およびQは、

(i) 1～6個の炭素原子を有し、当該炭素原子がプロトン化されているかまたは置換されており、当該置換基がC、C、Cの置換基のいずれかから選択される、飽和または不飽和の炭素鎖；および

(ii) CとCとを結合させる1つの共有結合

から選択される部分を表す；

および；

(b) 上記の意味を有するC、C、C およびQの全体または一部は、一緒にシクロアルキルまたはシクロアルケニル環を形成する；

に従って選択され、ならびに

(c) Mはアルカリ金属、アルカリ土類金属またはアルカリ土類金属一ハロゲン化物である、

前記方法。

【請求項2】

シクロプロピルカルピノールの製造方法であって、アリルアルコールの生成およびこのアリルアルコールと(A)マグネシウム金属およびジブロモメタンならびに(B)ジブロモメタンおよび三級グリニャール試薬から選択される試薬系とのシクロプロパン化(ここで該シクロプロパン化はエーテル溶媒の存在下で行う)を含む、前記方法。

【請求項3】

Qが単結合を表し、アリルアルコールの置換が、以下の可能性(i)それらの、または、位において二置換されている、(ii)それらの、位において三置換されている、(iii)、位において四置換されている、(iv)それらの、位において五置換されている、から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

アリルアルコールがアルキル化により得られ、アルキル化およびシクロプロパン化を連続的な反応において行う、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

エーテル溶媒が、THF、MTBEおよびジエチルエーテルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

三級グリニャール試薬がtert-ブチルマグネシウムクロリドまたは塩化tert-アミルマグネシウムである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

フレーバーまたはフレグランス成分の製造方法であって、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の方法を含む、前記製造方法。

【請求項8】

(1-メチル-2-(1,2,2-トリメチルビシクロ[3.1.0]-ヘキサ-3-イルメチル)シクロプロピル)メタノールの製造方法であって、2-メチル-4-(2,2,3-トリメチルシクロペンチル-3-エニル)ブタ-2-エン-1-オールと、リチウム試薬ならびに次にマグネシウムおよびジブロモメタンとを、エーテル溶媒の存在下で反応させることを含む、前記方法。

【請求項9】

以下の化合物：1-(2-エチルシクロプロピル)プロパン-2-オール；1-(5,5-ジメチル-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-イル)エタノール；ジスピロ[4.0.4.1]ウンデカン-4-オール；2,2,5a,7a-テトラメチルデカヒドロ

10

20

30

40

50

- 1 H - ジシクロプロパ [b , d] ナフタレン - 6 a - イル) メタノール ; または 5 - エチル - 1 , 2 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オール。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、シクロプロパンカルビノールをアリルアルコールから調製する方法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

シクロプロパンカルビノールは、数種の産業、例えばフレグランスおよびフレーバー産業に所望される化合物である。したがって、それらの効率的な生産における関心がある。1つの可能な方法は、アリルアルコールのシクロプロパン化によるものである。(以下の記載において、用語「アリルアルコール」はホモアリルアルコールを含み、用語「シクロプロパンカルビノール」は2 - シクロプロピル - エタノールを含む)。

【 0 0 0 3 】

アリルアルコールは、種々の方法によりシクロプロパン化されており、それは最近の概説、例えばA.B.Charette, A.Beauchemin, Organic Reactions 58, 1 - 416, 2001およびM.Regitz, Carbenoids, Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, (Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, Vol. E19b, 179 ~ 212頁、1989)に記載されている。当該反応は、アリルアルコールおよびカルベノイドの生成により進行すると考えられる。

【 0 0 0 4 】

これらの方法の中で最も好都合かつ効率的なものは、金属もしくは金属混合物 (Z n 、 C u 、 S m および H g) または有機金属試薬 (Z n E t ₂ 、 A l E t ₃ もしくは i P r M g C l) をヨード化されたカルベノイド前駆体 (C H ₂ I ₂ または C l C H ₂ I) と共に用いるものである。これらの試薬から、カルベノイド、即ちタイプ X - M - C H ₂ - X (M = 金属、X = ハロゲン化物) の中間体が生成する。アリルアルコールまたはアリルアルコールの存在下で、カルベノイドの C H ₂ 基は分子内でアリル二重結合上に向けられ、シクロプロパン化をもたらす (この機構を記載している最近の概説は、A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu Chem. Rev. 93, 1307 - 1370, 1993によるものである)。

【 0 0 0 5 】

ヨード化ジハロメタンよりむしろジブロモメタンを用いることが、それがより安価であり、より安定であり、所望されないヨウ素廃棄物を回避するためより効率的である。しかし、ジブロモメタンはこの反応においてジヨードメタンより反応性が低い。これを、亜鉛 - 銅対で活性化させ、続いて超音波によりシクロプロパン化することにより (E. C. Friedrich, J. M. Domek, R. Y. Pong, J. Org. Chem. 50, 4640 - 4642, 1985)、または添加剤、例えばハロゲン化銅およびハロゲン化アセチルで活性化することにより (E. C. Friedrich, F. Niyati-Shirkhodaei, J. Org. Chem. 56, 2202 - 2205, 1991) 克服することができる。しかし、これらの方法は共に、環境に悪影響を及ぼす亜鉛および銅をベースとする廃棄物の生成をもたらす。

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

ここで、アリルアルコール類をジブロモメタンで、グリニャールまたはバルビエ条件下で好都合には 0 ~ 70 にて効率的にシクロプロパン化することが可能であることが見出された。したがって、式 I :

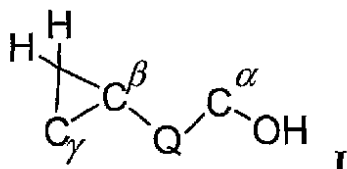
10

20

30

40

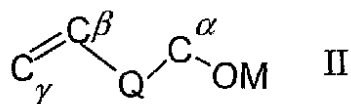
【化 1】



で表される化合物の調製方法であって、

式 I I

【化 2】



で表されるアルコールの生成、続くこのアルコールと (A) マグネシウム金属およびジプロモメタン、ならびに (B) ジプロモメタンおよび三級グリニャール試薬から選択される試薬系とのシクロプロパン化 (ここで該シクロプロパン化は、エーテル溶媒の存在下で行う) を含み、C、C、C および Q は可能性 (a) および (b) :

【0007】

(a) C、C、C は、プロトン化されているか、または 3 個の炭素原子すべてについて合計 5 つまでの置換基で置換されていてもよい炭素原子を表し、該置換基はアルキル、アルケニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基からなる群から選択され; Q は、

(i) 1 ~ 6 個の炭素原子、好ましくは 1 個の炭素原子を有し、該炭素原子はプロトン化されているかまたは置換されており、該置換基は C、C、C の置換基のいずれかから選択される、飽和または不飽和の炭素鎖; および

(ii) C と C とを結合させる 1 つの共有結合から選択される部分を表す;

および;

(b) C、C、C および Q の全体または一部は、一緒にシクロアルキルまたはシクロアルケニル環を形成する;

に従って選択され、および

(c) M はアルカリ金属、アルカリ土類金属またはアルカリ土類金属一ハロゲン化物 (monohalide) である、

前記方法を提供する。

【0008】

C、C、C および Q 上に存在し得る任意の置換基は、それら自体官能基、例えばアルコール、エーテル、アミン、アルキルアミン、アルケン、アルキン、シクロアルカンおよびシクロアルケン (しかしこれらには限定されない) で置換されていてもよい。

【0009】

式 II で表されるアルコールを、多種の前駆体から、および多種の方法により調製することができる。そのようなアルコールの調製は当該分野に十分知られており、ここでさらに詳細に記載しないが、以下に示すアリルアルコールに特有の一般的なスキーム (置換基 R、R、R、R および M = Na、Li または MgX (式中 X = ハロゲン化物)、上記で記載した通り) は、いくつかの可能性を例示する。このスキームは例示のみの目的のためであり、いかなる方法においても当該方法の範囲を限定するべきものであるとは解釈するべきではないことを念頭に置くべきである。

【0010】

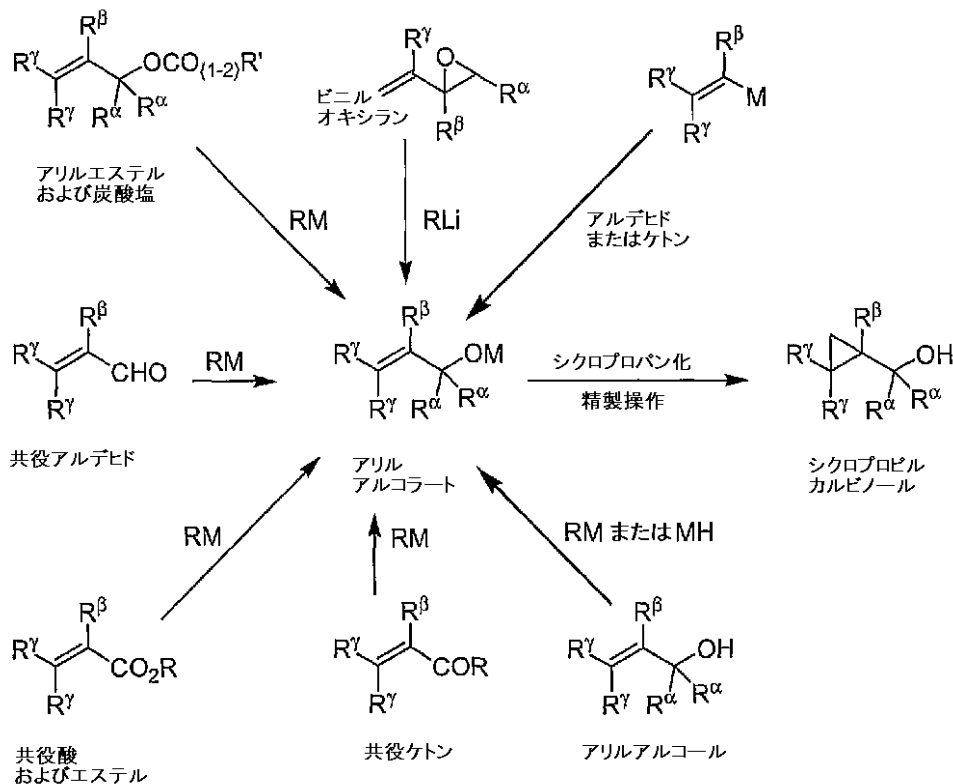
10

20

30

40

【化 3】



10

20

【0011】

いかなる方法においても本発明の範囲を限定せずに、上記で規定した条件下で、 $X-Mg-CH_2-Br$ タイプのカルベノイドが試薬系から生成し、このカルベノイドの CH_2 基は式 I I で表される化合物の二重結合上に達し、シクロプロパンカルピノールを生成すると考えられる。このカルベノイドにおいて、 X はほぼ常に Cl である。

【0012】

ジブロモメタンおよび有機マグネシウム試薬から誘導されるカルベノイドは、 -50 より高温にて不安定であると報告されているため (J. Villieras, Comptes Rendues 261, 4137 - 4138, 1965)、これは驚くべきことであり、つい最近になって、アリルアルコールの対応するシクロプロパンカルピノールへの低い変換 (19%) が、そのような条件 (塩化イソプロピルマグネシウム、ジブロモメタン、 -70 、3 日) 下で観察された (C. Bo Im, D. Pupowicz, Tetrahedron Lett. 38, 7349 - 7352, 1997)。

30

【0013】

反応は、エーテル溶媒の存在下で行う。特定の態様において、エーテル溶媒 (それは 1 種の溶媒またはそのような溶媒の混合物であり得る) は最初から存在するが、他の態様において、それを、試薬系を加えるのと同時にまたはその直前に加える。エーテル溶媒は、溶媒として有用であると知られている任意のエーテルであってよく、特定の例には、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテルおよびメチル t -ブチルエーテルが含まれる。

40

【0014】

特定の態様において、試薬系を、ホモアリルアルコール、即ち上記の式 I I において Q がそれぞれ単結合および 1 個の炭素原子であるアルコール、を含むアリルアルコールと共に用いる。したがって、またシクロプロピルカルピノールの調製方法であって、アリルアルコールの生成および続くこのアリルアルコールと (A) マグネシウム金属およびジブロモメタン (以下「系 A」) ならびに (B) ジブロモメタンおよび三級グリニャール試薬 (以下「系 B」) から選択される試薬系とのシクロプロパン化 (ここで該シクロプロパン化はエーテル溶媒の存在下で行う) を含む、前記方法を提供する。マグネシウム金属は、通常削り屑または粉末の形態にある。

50

【 0 0 1 5 】

系 B を用いるこの方法の態様において、三級グリニャール試薬は商業的に入手できる物質または当該方法においてそれを用いる前に調製したものであってもよい。グリニャール試薬は式 $R_3C Mg X$ で表され、部分 R は $C_1 \sim C_7$ アルキルから選択され、したがって R_3C における炭素原子の数は 4 ~ 22 である。さらに、部分 R の 1 つまたは 2 つ以上は、C と共に少なくとも 1 個の環系の一部を形成し得る。特定の態様において、 R_3C は *tert*-ブチルまたは *tert*-アミルであり、ハロゲン化物 X は特に Cl である。

【 0 0 1 6 】

系 A および B の両方がすべての場合において機能する一方、式 I I で表される化合物の性質に依存して有効性に差異があることに留意すべきである。例えば、Q が 2 個または 3 個以上の炭素原子を有する（即ちアリルまたはホモアリルアルコールではない）場合において、系 A は、二重結合が、式 I I の - C 原子から 1 個よりも多い炭素原子によって隔てられてある場合（即ち Q が少なくとも 2 個の炭素原子である場合）には、二重結合をシクロプロパンに変換することに関して系 B よりも有効である。

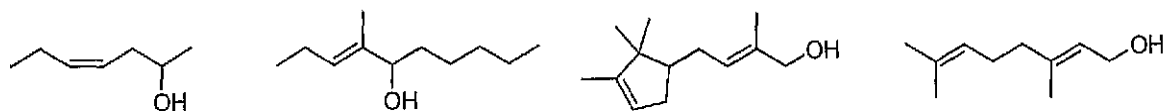
【 0 0 1 7 】

Q が単結合を表す場合には、アリルアルコールは、好ましくはそれらの , , , 位において二置換されているか、それらの , , , 位において三置換されているか、 , , , 位において四置換されているかまたはそれらの , , , , 位において五置換されている。より少数の置換基および / または他の位置における置換基もまた可能であるが、それらはより低い百分率の変換をもたらす（即ち、より多量の試薬が完全な変換のために必要である）。

【 0 0 1 8 】

系 A を用いるシクロプロパン化反応を受ける、同一の分子中に遠隔のアルケンを含むアルコールの特定の例には、以下の構造を有するものが含まれる：

【 化 4 】



III

IV

V

VI

【 0 0 1 9 】

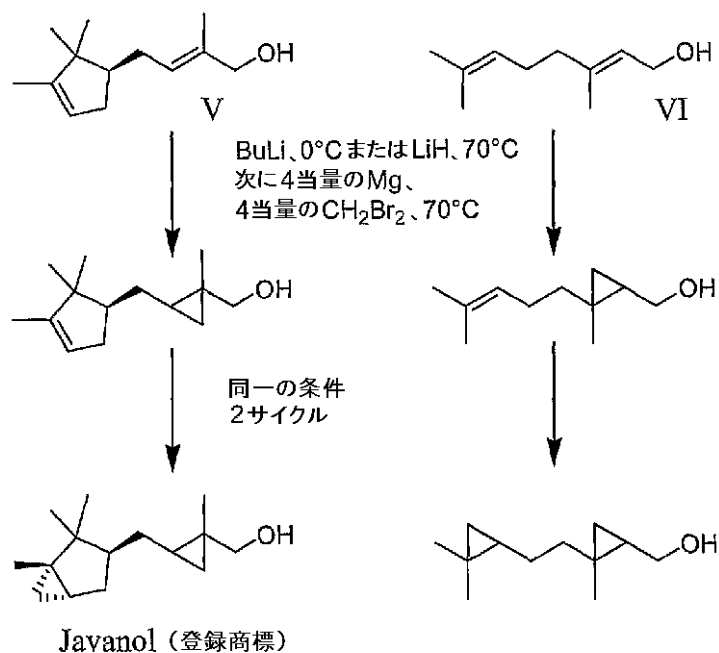
これらの場合において、Q は式 I I I においては 1 個の炭素原子であり、式 I V、V および V I においては 1 つの共有結合である。しかし、式 V および V I の場合において、各々の分子は、少なくとも 2 個の炭素原子の Q に対応する位置において追加の二重結合を有する。この場合において、これらのより遠隔の二重結合のシクロプロパン化もまた起こるが、このシクロプロパン化は部分的であるに過ぎない。完全な変換は、プロセスを数回繰り返すことによってのみ可能である。

【 0 0 2 0 】

そのような遠隔のシクロプロパン化の例は、3 つのシクロプロパン化サイクルおよびバルビエ反応条件における *nor*-Radjanol（登録商標）（式 V）の Javanol（登録商標）への、およびゲラニオール（式 V I）のそのビスシクロプロパン化されたゲラニオール類似体への完全な変換である。

【 0 0 2 1 】

【化 5】



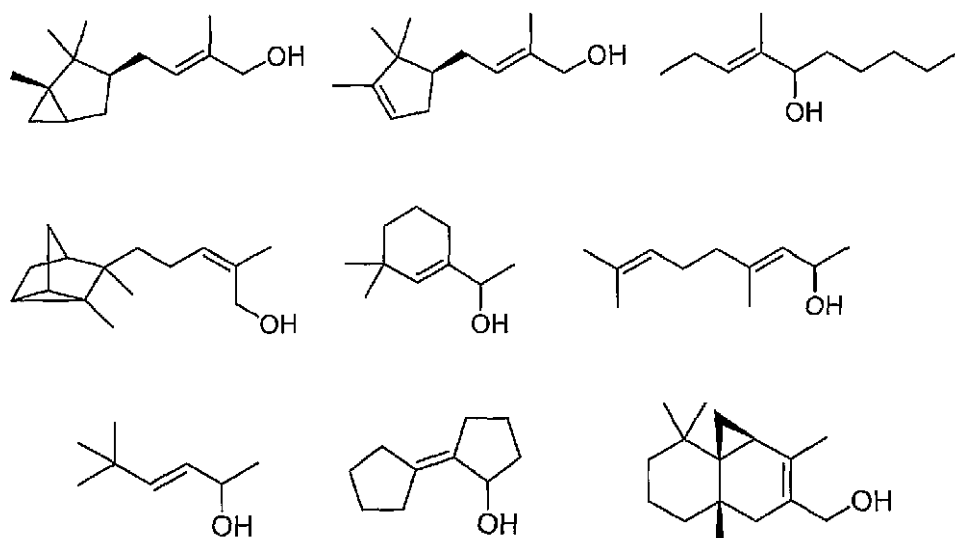
10

【0022】

20

系Bを用いるシクロプロパン化反応を受けるアリルアルコール（ここでQは単結合を表す）の例には、以下の構造を有するものが含まれる：

【化 6】



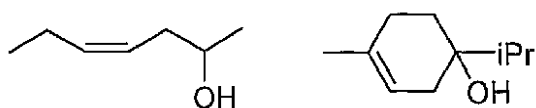
30

【0023】

40

系Bとの反応を受けるホモアリルアルコール（ここでQは1個の炭素原子を表す）の例には、以下の構造を有するものが含まれる：

【化 7】



【0024】

系Bを用いる場合には、プロセスの特定の例には以下のものが含まれる：

・ 2～5（特に 3）当量のジブロモメタン中のアリルアルコールを、エーテル溶媒中の

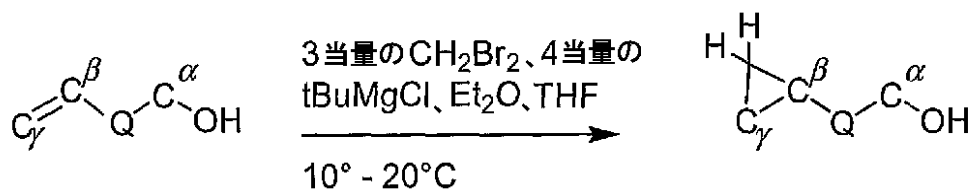
50

2 ~ 5 (特に 3) 当量の三級 (- 三置換) グリニヤール試薬 R_3CMgX を 10 ~ 20 にて ($X = Cl, Br$) ゆっくりと加えることによりシクロプロパン化する ;
 ・ 2 ~ 5 (特に 3) 当量のジブロモメタンおよび 2 ~ 5 (特に 3) 当量の三級 (- 三置換) グリニヤール試薬 R_3CMgX を、エーテル溶媒中のアリルアルコールに、分割して、または連続的に、しかし別個に加える。

【 0 0 2 5 】

これらの三級グリニヤール試薬が二級グリニヤール試薬、例えば塩化イソプロピルマグネシウム (C. Bolm, D. Pupowicz, Tetrahedron Lett. 38, 7349 - 7352, 1997により用いられる) よりもはるかに効率的なシクロプロパン化をもたらすことを示すことが、可能である。

【 化 8 】



【 0 0 2 6 】

この場合において、グリニヤール試薬の最初の 1 当量が脱プロトン試薬として作用し、したがって式 I I で表されるアリルアルコラートを生成し、他の 3 当量がシクロプロパン化をもたらすと考えられる (決して本発明を限定するものではない)。他の試薬、例えば NaH 、 LiH 、有機リチウム試薬および他のグリニヤール試薬を、脱プロトンのために用いることができる。収量および選択性は、系 B のより強烈でない条件下で、一般的にバルビエ条件下で得られるものよりも高い。例えば、アリルアルコラートが遠隔のアルケンも含む場合には (即ち 2 個よりも多い炭素原子がヒドロキシ基とアルケンとの間にある)、アリルアルコールアルケンほぼ例外なくシクロプロパン化される。

【 0 0 2 7 】

このプロセスの他の態様において、上記のスキームに示すタイプの共役アルデヒド、ケトン、酸およびエステル、ならびにアリルエステル、炭酸アリルおよびビニルオキシランを、連続的な (タンデム) 反応において、即ち精製操作の前に *in-situ* でアルキル化およびシクロプロパン化してもよい。すべてのこれらの基質のアルキル化によりアリルアルコラートが得られ、それを上記で記載した方法に従ってさらにシクロプロパン化する。このタンデムシクロプロパン化もまた、飽和アルデヒド、ケトンおよびエステルから生成したアリルアルコラートを用いてアルケニルマグネシウムハロゲン化物を加えることにより可能である。

【 0 0 2 8 】

時には「ワンポット」反応と呼ばれる連続またはタンデム反応は、2 つまたは 3 つ以上の連続的な分子変化を、中間体を単離することを必要とせずに行うことができる化学的プロセスである。反応は連続的な様式で進行し、新たな結合および立体中心が第 2 のまたはその後の段階において生成する。そのような反応により、より単純な分子からの複雑な分子の構築における合成効率が增強される。(G. H. Posner, Chem. Rev. 86, 831, 1986. L. F. Tietze, U. Beifuss, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 32, 131, 1993. T.-L. Ho, Tandem Organic Reactions; Wiley: New York, 1992)。

【 0 0 2 9 】

共役アルデヒド (即ち単結合を介してリエチレン二重結合に結合したアルデヒド) を、先ず適切な有機マグネシウム ($RMgX$) または有機リチウム (RLi) 試薬で 1, 2 - アルキル化し (カルボニル基において)、続いて (A) マグネシウムを加え、その後還元において CH_2Br_2 でシクロプロパン化するか、または (B) ジブロモメタンおよび *tert*-ブチルマグネシウムクロリド ($tBuMgCl$) で 10 ~ 20 にてシクロプロパン化する。

10

20

30

40

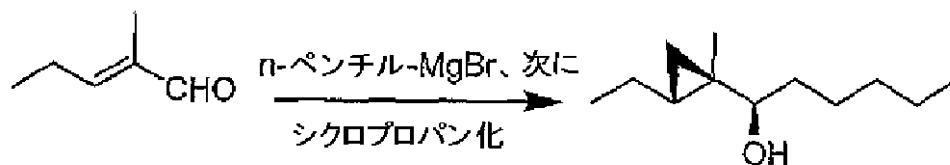
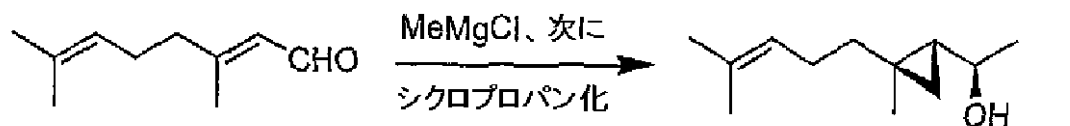
50

【 0 0 3 0 】

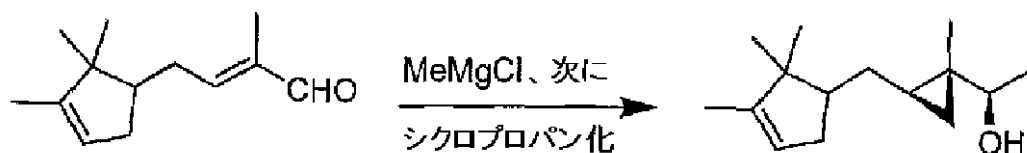
対応するシン配置シクロプロパンカルビノールへのこの連続的な反応を受ける共役アルデヒドの例には、以下の変化におけるものが含まれる：

【 0 0 3 1 】

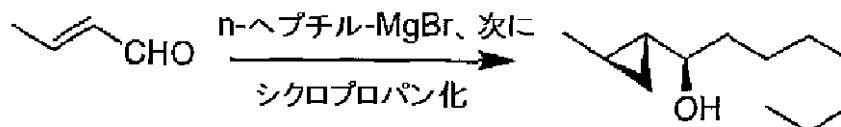
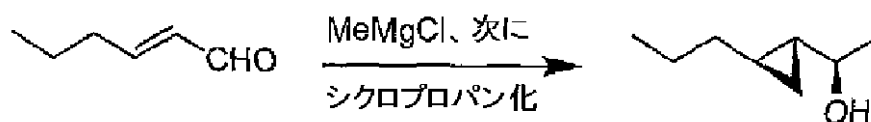
【化 9】



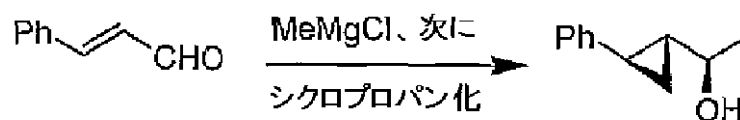
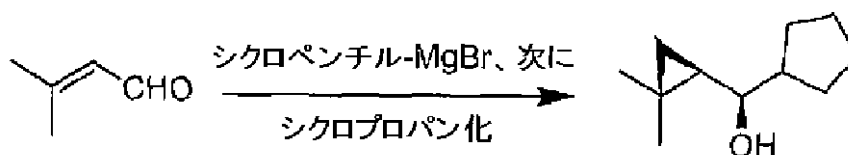
10



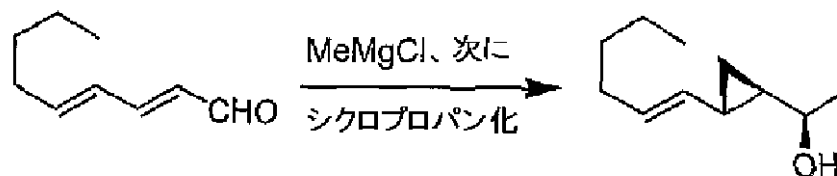
20



30



40



【 0 0 3 2 】

共役ケトンを先ず、 1 当量の適切な有機マグネシウム (R M g X) または好ましくは

50

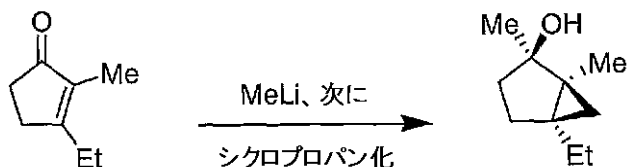
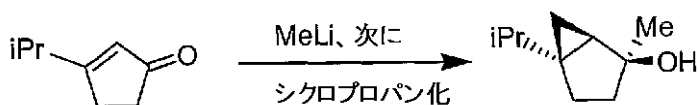
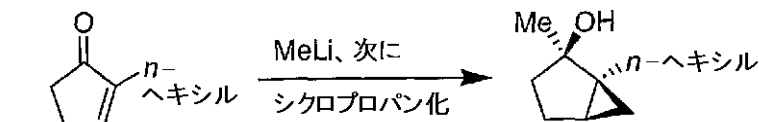
有機リチウム (RLi) 試薬で冷却下で 1, 2 - アルキル化し (カルボニル基において)、続いてジブロモメタンおよび $tert$ - ブチル - $MgCl$ で 0 ~ 5 にてシクロプロパン化する。同様のタンデム反応、 $MeLi$ の共役ケトンへの添加、続いてシモンズ - スミスシクロプロパン化は、T.Cohen et al., Organic Letters, 3, 2121, 2001により報告されている。しかし、グリニャール条件下でのアリルオキシリチウム中間体とジブロモメタンとのその後のシクロプロパン化は、新規であり、より効率的である。

【0033】

対応するシス配置シクロプロパンカルビノール類へのこの連続的な反応を受ける共役ケトン類の例には、以下の変化におけるものが含まれる：

【0034】

【化10】



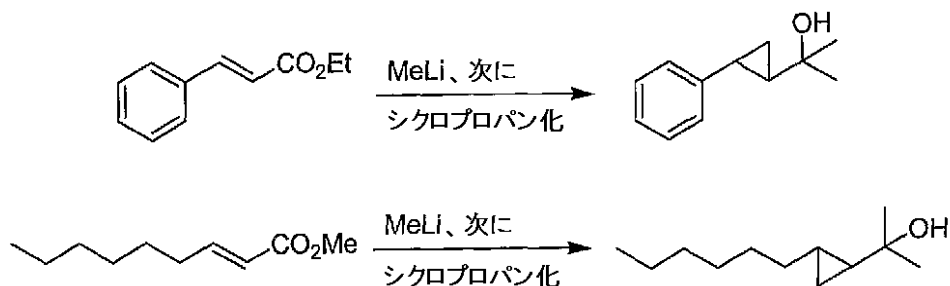
【0035】

共役エステルを先ず、2当量の適切な有機マグネシウム ($RMgX$) または好ましくは有機リチウム (RLi) 試薬で冷却下でアルキル化し、続いてジブロモメタンおよび $tert$ - ブチル - $MgCl$ で 0 ~ 5 にてシクロプロパン化する。

この連続的な反応を受ける共役エステルの例には、以下の変化におけるものが含まれる：

【0036】

【化11】



【0037】

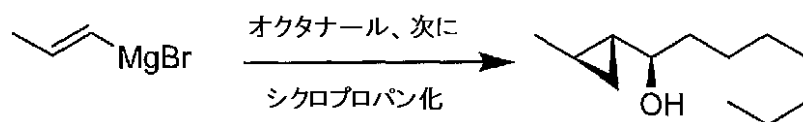
1 - ハロゲン化アルケニルを、先ず対応する 1 - アルケニルマグネシウム試薬に既知の手順により変換し (K.Nutzellにより Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, (G.Thieme Verlag, Stuttgart), Vol 13/2a, 47 ~ 529頁, 1973に記載されているように)、続いてアルデヒドまたはケトンを加え、続いてアリルオキシマグネシウム中間体の (A) Mg/CH_2Br_2 または (B) $CH_2Br_2/tBuMgCl$ シクロプロパン化を行う。あるいはまた、ハロゲン化アルケニルを、対応するアルケニルリチウム試薬に既知の方

法により変換し (U. Schöllkopfにより Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, Vol 13/2a, 47~529頁、1973に記載されているように)、続いてアルデヒドを加え、続いてこのようにして生成したアリルオキシリチウム中間体の (A) $\text{Mg} / \text{CH}_2\text{Br}_2$ または (B) $\text{CH}_2\text{Br}_2 / t\text{BuMgCl}$ シクロプロパン化を行う。あるいはまた、アルケニル - リチウム試薬をケトンに加え、続いてこのようにして生成したアリルオキシリチウム中間体の $\text{CH}_2\text{Br}_2 / t\text{BuMgCl}$ シクロプロパン化を行うことができる。

【0038】

対応するシクロプロパンカルピノールへのこの連続的な反応を受けるハロゲン化アルケニルの例には、以下の変化が含まれる：

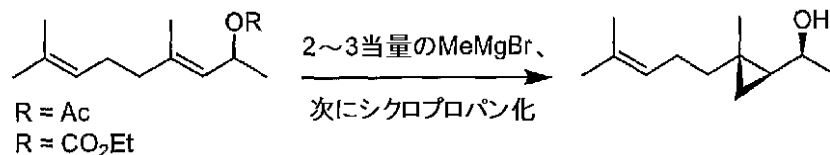
【化12】



【0039】

アリルエステルまたはホモアリルエステルおよびアリルカーボネートまたはホモアリルカーボネートを、適量のグリニャール試薬 (RMgX) または有機リチウム (RLi) 試薬で切断し、続いて (A) マグネシウムを加え、その後還流において CH_2Br_2 でシクロプロパン化するか、または (B) ジブロモメタンを加え、その後 10~20℃ にて三級グリニャール試薬でシクロプロパン化する。これらの連続的な反応の例を、以下の変化により示す：

【化13】



【0040】

ビニルオキシランを、先ず追加の塩基を伴って、または伴わずに適切な有機リチウム (RLi) 試薬でアルキル化して、選択性を調整し、続いて (A) マグネシウムを加え、その後還流において CH_2Br_2 でシクロプロパン化するか、または (B) 10~20℃ にてジブロモメタンおよび $t\text{ert}$ -ブチル - MgCl でシクロプロパン化する。酸化イソプレンの有機リチウム試薬 (RLi) での $\text{S}_{\text{N}}2'$ 選択的開環は、Tetrahedron Lett. 22, 577, 1980に記載されている。この連続的な反応の例を、以下の変化により示す：

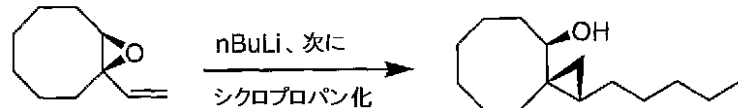
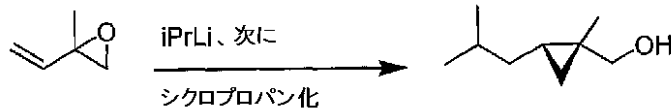
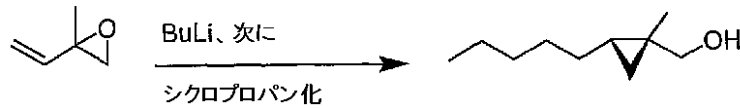
【0041】

10

20

30

【化 1 4】



10

【 0 0 4 2】

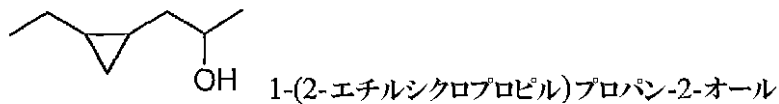
シクロプロパン化プロセスの上記の態様は、フレーバーおよびフレグランス成分の比較的容易かつ安価な製造を含む多くの使用を有する。

【 0 0 4 3】

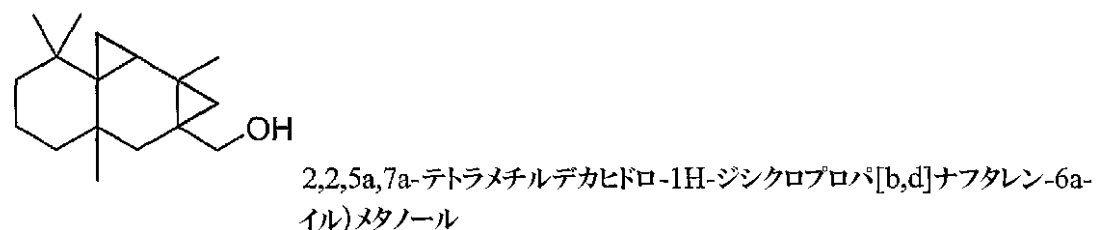
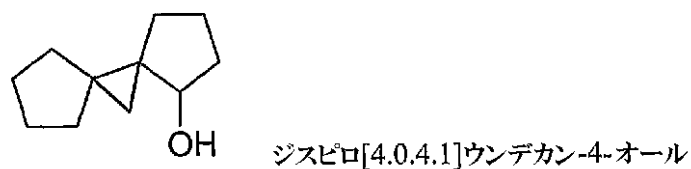
この方法により調製される化合物の数種は、新規である。したがって、また以下の化合物を開示する：

20

【化 1 5】



30



40



50

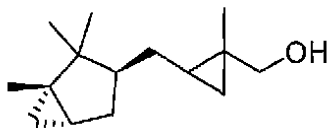
【 0 0 4 4 】

ここで、本発明を、以下の非限定的例を参照してさらに記載する。

【 0 0 4 5 】

例 1 : (1 - メチル - 2 - (((1 S , 3 R , 5 R) - 1 , 2 , 2 - トリメチルビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - シクロプロピル) メタノール (Javanol (登録商標))

【 化 1 6 】



10

系 A : テトラヒドロフラン中の (E) - 2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 3 - トリメチルシクロペンタ - 3 - エニル) ブタ - 2 - エン - 1 - オール (J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Frater, M. Hennig, Helv. Chim. Acta. 81, 1349 - 1358, 1998) (2 0 0 g 、 1 m o l) および水素化リチウム (1 0 g 、 1 . 2 4 m o l) を、水素の発生が停止するまで強力な攪拌およびアルゴンの下で 6 時間 6 5 にて加熱する。削り屑状マグネシウム (1 0 0 g 、 4 . 1 m o l) および 1 9 0 0 m l のテトラヒドロフランを、 2 5 にて加える。ジブプロモエタン (8 . 5 g 、 5 0 m m o l) を加えた後、混合物を 6 5 に加熱し、そこでジブプロモメタン (2 8 0 m l 、 4 m o l) を 7 時間にわたり加える。 6 5 にてさらに 1 時間後、懸濁液を冷却下で 2 M の H C l でクエンチする。 t e r t - ブチルメチルエーテル抽出、 p H 7 までの H ₂ O での有機相の洗浄、 M g S O ₄ での乾燥および濃縮により、粗製の (6 5 % に相当) モノおよびビスシクロプロパン混合物 (7 5 : 2 0) が得られ、それにより、さらに 2 つの反応サイクルの後、蒸留 (1 0 0 / 0 . 0 5 T o r r) の後に 9 5 g (4 3 %) の純粋な Javanol が得られ、その分析データ (N M R 、 M S 、 I R 、臭気) は、この化合物について文献 (J. A. Bajgrowicz, G. Frater, EP 801049, 優先日 1 9 9 7 年 4 月 9 日、Givaudan-Roure に対して) に記載されているものと整合している。

20

【 0 0 4 6 】

系 B : (E) - 2 - メチル - 4 - ((1 S , 3 S , 5 R) - 1 , 2 , 2 - トリメチルビシクロ - [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オール (5 g 、 2 4 m m o l) (F. Schroeder, Givaudan に対する WO 2006066436, 優先日 2 0 0 5 年 1 2 月 2 0 日) を、過冷却し、攪拌しながらテトラヒドロフラン中 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 m l 、 2 4 m m o l) に窒素の下で加える。ジブプロモメタンおよび t e r t - ブチルマグネシウムクロリドを、 1 0 ~ 2 0 の温度にて加える。ジブプロモメタンおよび t e r t - ブチルマグネシウムクロリドを、それぞれ 3 部に分けて加え、 1 部のジブプロモメタン (4 . 2 g 、 2 4 m m o l) の後に 1 部の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (1 2 m l 、 2 4 m m o l) が続く。各組 (7 2 m m o l) を加えた後に、混合物を適切な時間室温にて攪拌する。 G C によりチェックして完全であるかまたはほぼ完全な変換に達した際に、濃 N H ₄ C l を加えることにより混合物をクエンチする。 t e r t - ブチルメチルエーテル抽出、 p H 7 までの H ₂ O での有機相の洗浄、 M g S O ₄ での乾燥および濃縮により、 1 6 . 6 g の油状残留物が得られ、それを 1 2 0 / 0 . 0 7 T o r r にてバルブ・ツー・バルブ (bulb-to bulb) 蒸留し、 4 . 7 g (8 9 %) の Javanol (d r = 1 : 1) を得、その分析データはこの化合物について文献 (J. A. Bajgrowicz, G. Frater, EP 801049, 優先日 1 9 9 7 年 4 月 9 日、Givaudan-Roure に対して) に記載されているものと整合している。

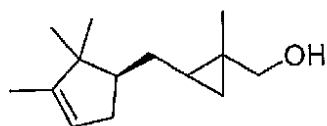
30

40

【 0 0 4 7 】

例 2 : (トランス) - (1 - メチル - 2 - ((R) - 2 , 2 , 3 - トリメチルシクロペンタ - 3 - エニル) メチル) シクロプロピル) - メタノール。

【化 17】

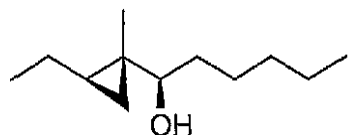


例 1 (系 B) に記載したように、nor-Radjanol (12.6 g、65 mmol) (J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Frater, M. Hennig, *Helv. Chim. Acta* 81, 1349 - 1358, 1998)、テトラヒドロフラン中 3 M のメチルマグネシウムクロリド (22 ml、65 mmol)、ジプロモメタン (3 × 10 g、0.17 mol) およびジエチルエーテル中 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (3 × 28 ml、0.17 mol) から調製する。精製操作および 110 / 0.1 Torr におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、12.5 g (93%) の無色油 (*dr* = 1 : 1) が得られ、その分析データ (NMR、MS、IR、臭気) はこの化合物について文献 (J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Frater, M. Hennig, *Helv. Chim. Acta* 81, 1349 - 1358, 1998) に記載されているものと整合している。

【0048】

例 3 : (シン、トランス) - 1 - (2 - エチル - 1 - メチルシクロプロピル) ヘキサン - 1 - オール。

【化 18】



この化合物を、例 1 の系 A および B の両方を用いて調製した。

【0049】

系 A : *n*-ブチルリチウム (11 ml、17 mmol) を、冷却下で (E) - 4 - メチルデカ - 3 - エン - 5 - オール (R. Kaiser, D. Lamparsky, EP 45453, Givaudan, 1980) (3 g、17 mmol) に滴下して加える。マグネシウム粉末 (2.6 g、0.1 mol) を加え、バルビエ反応を数滴のジプロモメタン (18 g、0.1 mol) で開始し、それを次に 60 にて 1 時間にわたり加える。60 にて 18 時間後、混合物を上記のように精製操作する。55 / 0.05 mbar におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2.15 g (68% に相当) の無色油 (シン / アンチ = 97 : 3) が得られる。

【0050】

系 B : (E) - 4 - メチルデカ - 3 - エン - 5 - オール (R. Kaiser, D. Lamparsky, EP 45453, Givaudan 1980) (25 g、0.15 mol) を、冷却および攪拌下で、窒素の下でテトラヒドロフラン中の 3 M のメチルマグネシウムクロリド (49 ml、0.15 mol) に加える。あるいは、ハロゲン化 (E) - デカ - 3 - エン - 5 - オレートマグネシウムを、(E) - 2 - メチルペンタ - 2 - エナール (12.6 g、0.15 mol) およびジエチルエーテル中の 2 M の臭化ペンタン - マグネシウム (75 ml、0.15 mol) から調製する。ジプロモメタン (77 g、0.44 mol) を、グリニャール生成物に加えて、続いてジエチルエーテル中の 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (220 ml、0.44 mol) を 10 ~ 20 にて滴下して加える。25 にて 16 時間後、2 M の HCl を加える。*tert*-ブチルメチルエーテル抽出、有機相の濃 NaHCO₃、H₂O および濃 NaCl での洗浄、MgSO₄ での乾燥、濾過および濃縮により、30.3 g の油状残留物が得られ、それを 45 / 0.03 Torr にて蒸留し、24.4 g (90%) の生成物を無色油として得る。

【0051】

臭気 : グリーン、フレッシュ、香辛料様、チョコレート。

【化 19】

^1H NMR (CDCl_3): δ -0.05 (m, 1 H), 0.5 (2 H), 0.9 (t, 3 H), 0.99 (t, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.25 – 1.35 および 1.35 – 1.6 (11 H), 2.7 (dd, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 11.6 (q), 14.0 (q), 14.3 (q), 17.8 (t), 22.0 (t), 22.6 (t), 24.0 (d), 24.9 (s), 26.0 (t), 32.0 (t), 33.9 (t), 80.9 (d). シン配置がエチルエーテルのNMR分析により確認された。
MS (EI): m/z (%) 166 ($[\text{M} - 18]^+$, 3), 141 (5), 128 (15), 113 (10), 99 (32), 84 (35), 72 (85), 71 (100), 69 (60), 55 (70), 43 (75).

【0052】

10

例 4 : (シス、シン) - 1 - (- 2 - エチルシクロプロピル) プロパン - 2 - オール。

【化 20】



系 A : 例 3 に記載したように、(Z) - ヘプタ - 4 - エン - 2 - オール (S. C. Watson, D. B. Malpass, G. S. Yeargin, DE 2430287, Texas Alkyls Inc. USA, 1975) (3 g、26 mmol)、n - ブチルリチウム (16.5 ml、26 mmol)、マグネシウム粉末 (3.8 g、0.16 mol) およびジブロモメタン (27 g、0.16 mol) から調製した。60 にて 18 時間後、精製操作および 55 / 0.05 mbar におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2.1 g (57% に相当) の無色油 (シン / アンチ = 73 : 27) が得られる。

20

【0053】

系 B : 例 7 に記載のとおり、しかし 2 つの反応サイクルにおいて、(Z) - ヘプタ - 4 - エン - 2 - オール (4 g、35 mmol) およびジエチルエーテル中のジブロモメタン (2×18.2 g、0.2 mol) から、ジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (2×52 ml、0.2 mol) を 10 ~ 20 にて滴下することにより調製した。18 時間後に 25 にて精製操作することにより、5.7 g の粗製の油 (純度 97%、シン / アンチ = 83 : 17) が得られた。

30

【0054】

【化 21】

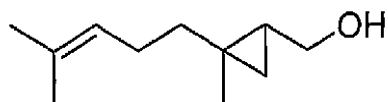
^1H -NMR (CDCl_3): δ -0.2 (m, 1 H), 0.6 – 0.8 (2 m, 2 H), 1.0 (t, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 1.2 – 1.4 (3 H), 1.6 (1 H), 2.3 (br, OH), 3.9 (m, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (シン異性体): δ 10.5 (t), 12.4 (d), 14.2 (q), 16.6 (d), 22.0 (t), 23.0 (q), 37.8 (t), 68.8 (d). ^{13}C -NMR (アンチ異性体): δ 10.5 (t), 12.3 (d), 14.2 (q), 17.3 (d), 22.1 (t), 23.1 (q), 37.9 (t), 68.6 (d). シン配置がカンファノイルエステルへの変換および X 線分析により確認された。MS (EI): m/z (%) 110 ($[\text{M} - 18]^+$, 3), 95 (12), 84 (11), 81 (20), 68 (23), 55 (50), 45 (100). 滞留時間: 5.82 (シン), 5.86 (アンチ). IR (film): 3340 (br), 2961 (s), 2929 (m), 2872 (m), 1456 (m), 1374 (m), 1308 (w), 1120 (m), 1084 (m), 1063 (m), 1022 (m), 994 (w), 940 (m), 927 (m), 855 (w), 815 (w), 739 (w).

40

【0055】

例 5 : (トランス) - (2 - メチル - 2 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル)シクロプロピル)メタノール。

【化 2 2】



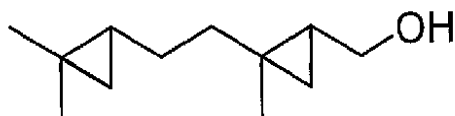
例 1 (系 A) に従って、(E) - ゲラニオール (50 g、0.32 mol)、テトラヒドロフラン (350 ml) 中の水素化リチウム (3.4 g、0.4 mol)、マグネシウム粉末 (31.5 g、1.3 mol) およびジプロモメタン (225 g、1.3 mol) から調製した。4 時間後の 65 における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、36 g (66%) の無色油が得られ、その分析データはこの化合物について文献(G. A. Molander, L. S. Harring, J. Org. Chem. 54, 3525 - 3532, 1989)に記載されているものと整合している。

10

【0056】

例 6：(トランス) - (2 - (2 - (2, 2 - ジメチルシクロプロピル) エチル) - 2 - メチルシクロプロピル) メタノール。

【化 2 3】



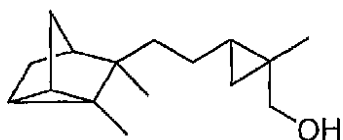
20

例 5 において得た (2 - メチル - 2 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) シクロプロピル) メタノールに、例 2 4 におけるのと同じ量の試薬を用いて例 1 (系 A) の条件下でさらに 2 つの反応サイクルを施し、精製操作および蒸留の後に 15 g (ゲラニオールから 25%) の無色油を得、その分析データはこの化合物について文献(H. Sakauchi, H. Asao, T. Hasaba, S. Kuwahara, H. Kiyota, Chemistry & Biodiversity, 3, 544 - 552, 2006)に記載されているものと整合している。

【0057】

例 7：(シス) - {2 - [2 - (2, 3 - ジメチル - トリシクロ[2.2.1.0(2,6)]ヘプタ - 3 - イル) - エチル] - 1 - メチル - シクロプロピル} - メタノール。

【化 2 4】



30

例 1 (系 B) に記載したように、(E) - 2 - メチル - 4 - ((1S, 3S, 5R) - 1, 2, 2 - トリメチルビシクロ[3.1.0] - ヘキサン - 3 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オール(M. Tamura, G. Suzukamo, Tetrahedron Lett. 22, 577, 1981) (5.3 g、24 mmol)、テトラヒドロフラン中の 3 M のメチルマグネシウムクロリド (8 ml、24 mmol)、ジプロモメタン (2 x 6.3 g、72 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (2 x 18 ml、72 mmol) から調製した。18 時間後の精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、3.85 g の無色油 (68%) が得られる。臭気：ウッディー、クリーム様、弱い。

40

【0058】

【化 2 5】

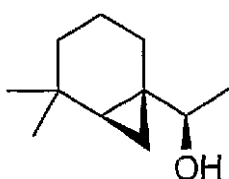
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.08 (dd, 1 H), 0.45 (dd, 1 H), 0.6 (m, 1 H), 0.8 および 0.82 (2s, 3 H), 0.83 および 0.86 (2s, 3 H), 1.0 (s, 3 H), 1.05 (2 H), 1.1 – 1.45 (7 H), 1.5 – 1.6 (3 H), 3.5 – 3.6 (2d, 2 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 10.7 (2 q), 17.5 (2 t), 17.6 (2 q), 19.4 (2 d), 19.5 (2 d), 22.3 (s), 22.7 (2 q), 24.3 (2 t), 25.9 (2 d), 27.5 (2 s), 30.9 (2 t), 31.4 (2 t), 34.8 (2 t), 38.1 および 38.2 (2 d), 45.6 (2 q), 67.3 および 67.4 (2 t). MS (EI): m/z (%) 234 (M^+ , 3), 219 ($[\text{M} - 15]^+$, 1), 203 ($[\text{M} - 18]^+$, 2), 161 (7), 121 (82), 107 (20), 93 (100), 91 (40), 79 (32), 77 (25), 55 (25), 41 (40).

10

【 0 0 5 9 】

例 8 : (R S) - 1 - ((1 R S , 6 S R) - 5 , 5 - ジメチルビスクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 1 - イル) エタノール。

【化 2 6】



20

例 1 (系 B) に記載したように、1 - (3 , 3 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) エタノール (A . T . Levorse、IFF に対する US 5234902、優先日 1 9 9 2 年 2 月 2 8 日) (3 . 7 g、2 4 m m o l)、テトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 m l、2 4 m m o l)、ジブロモメタン (2 × 6 . 3 g、7 2 m m o l) およびジエチルエーテル中の 2 M の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (2 × 1 8 m l、7 2 m m o l) から調製した。2 0 時間後の 2 5 における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、3 . 2 g (8 2 %) の生成物 (シン / アンチ = 9 7 : 3) が得られる。臭気 : 田舎様、強力。

【 0 0 6 0 】

30

【化 2 7】

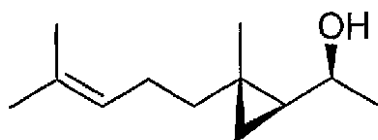
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.18 (m, 1 H), 0.44 (m, 2 H), 0.85 – 1.5 (6 H), 0.95 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (d, 3 H), 1.95 (1 H), 3.02 (m, 1 H). ^{13}C -NMR: (CDCl_3): δ 15.8 (t), 18.9 (t), 19.4 (q), 23.2 (t), 26.1 (s), 27.8 (s), 28.4 (d), 30.9 (q), 30.5 (q), 35.2 (t), 76.4 (d). 相対的な配置をベンジルエーテルの NMR 分析およびカンファネート (Camphanate) の X 線分析により確認した。MS (EI): m/z (%) 168 (M^+ , 1), 150 ($[\text{M} - 18]^+$, 20), 135 (30), 121 (25), 109 (50), 107 (65), 93 (50), 82 (50), 81 (55), 79 (56), 69 (65), 59 (65), 55 (55), 43 (100).

40

【 0 0 6 1 】

例 9 : (シン、トランス) - 1 - ((E) - 2 - メチル - 2 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) シクロプロピル) エタノール。

【化 2 8】



この例は、以下の 4 つの初期段階 (a) ~ (d) の 1 つを用いる前述の化合物の調製を

50

示す：

【 0 0 6 2 】

a) (E) - 4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 2 - オール (EP 0743297、Givaudan に対して) (3.6 g、24 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 ml、24 mmol)。

b) (E) - シトラール (4 g、24 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 ml、24 mmol)。

c) 酢酸 4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 2 - イル (V. K. Agarwal, T. K. Thappa, S. Agarwal, M. S. Mehra, K. L. Dhar, C. K. Atal, Indian Perfumer 27, 112-118, 1983) (5 g、24 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 3 M のメチルマグネシウムクロリド (19 ml、60 mmol)。

d) 4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 2 - イルエチルカルボナート (J.-P. Barra s, B. Bourdin, F. Schroeder, Chimia 60, 574 - 579, 2006) (6 g、24 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (25 ml、60 mmol)。

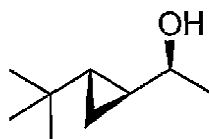
【 0 0 6 3 】

各々の場合において、その後のシクロプロパン化を、(例 1、方法 B に従って) ジプロモメタン (3 × 4.2 g、72 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (3 × 12 ml、72 mmol) を用いて行う。16 時間後の 25 における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、3.7 g (86%) の生成物が得られる。臭気：柑橘様、弱い。分析データは、この化合物について報告されているもの (G. A. Molander, L. S. Harring, J. Org. Chem. 54, 3525 - 3532, 1989) と同一であった。シン配置を CDCl₃ 中で COSY、HSQC、NOESY により確認した。

【 0 0 6 4 】

例 10：(シン、トランス) - 1 - (2 - tert - ブチルシクロプロピル) エタノール。

【化 29】



ジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (13 ml、26 mmol) をおよび 10 ~ 20 にてジプロモメタン (4.6 g、26 mmol) 中の (E) - 5, 5 - ジメチルヘキサ - 3 - エン - 2 - オール (P. Jacob III, H. C. Brown, J. Org. Chem. 42, 579, 1977) (0.7 g、5.3 mmol) に滴下して加える。25 にて 24 時間後、2 M の HCl を加える。tert - ブチルメチルエーテル抽出、有機相の濃 NaHCO₃ および濃 NaCl での洗浄、MgSO₄ での乾燥、濾過および濃縮により、1.8 g の油性残留物が得られ、それをシリカゲル (ヘキサン / tert - ブチルメチルエーテル勾配 95 : 5 ~ 80 : 20) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.6 g (80%) の無色液体が得られる。

【 0 0 6 5 】

【化 3 0】

 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.3

(m, 1 H), 0.45 (ddd, 1 H), 0.53 (ddd, 1 H), 0.85 (s, 9 H), 1.27 (d, 3 H), 1.65 (br, OH), 3.07 (dq, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR: δ 6.4 (t), 22.7 (q), 23.0 (d), 28.4 (3C, q), 28.6 (d), 29.1 (s), 73.1 (d).

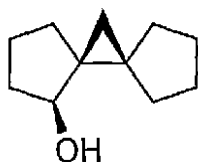
シン配置を DMSO 中の HMBC、HMQC、COSY、NOESY により確認した。MS (EI): m/z (%) 124 ($[\text{M}-18]^+$, 4), 109 (11), 87 (7), 85 (5), 83 (6), 70 (100), 57 (16), 55 (53), 43 (24), 41 (25).

【 0 0 6 6】

10

例 1 1 : (シン) - ジスピロ [4 . 0 . 4 . 1] ウンデカン - 4 - オール。

【化 3 1】



例 8 に記載したように、2 - シクロペンチリデン - シクロペンタノール (A. Martin, E P 770671, 優先日 1996 年 10 月 30 日、Quest International B.V. に対して) (5 g、32 mmol)、テトラヒドロフラン (20 ml) 中のジブロモメタン (23 g、0.13 mol) から、ジエチルエーテル中の 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (66 ml、0.13 mol) を用いて 10 ~ 20 にて調製した。25 における 16 時間後の精製操作およびシリカゲル (ヘキサン / *tert*-ブチルメチルエーテル 3 : 1) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより、3.4 g (64%) の生成物が無色油として得られる。臭気：動物様 (animalic)、田舎様、強力。

20

【 0 0 6 7】

【化 3 2】

 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.34 (d, 1 H), 0.71 (d, 1 H), 1.4 - 1.9

(14 H), 3.8 (dd, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR: δ 22.4 (t), 22.5 (t), 25.8 (t), 26.2 (t), 30.7 (t), 32.3 (s),

30

32.4 (t), 32.7 (t), 35.8 (s), 36.1 (t), 75.5 (d). シン配置を COSY、HRQC、HMBC、NOESY

により確認した。MS (EI): m/z (%) 166 $[\text{M}]^+$, 1, 148 ($[\text{M}-18]^+$, 1), 137 (3), 133 (5), 119

(14), 105 (10), 97 (50), 91 (25), 85 (60), 84 (35), 83 (36), 82 (55), 79 (38), 67 (100), 55 (32),

41 (35). IR (film): 3344 (br, OH), 2947 (s), 2863 (s), 1447 (m), 1327 (w), 1300 (w), 1168 (w),

1140 (w), 1074 (m), 1028 (m), 1008 (m), 964 (m), 893 (w), 851 (w), 656 (br,w).

【 0 0 6 8】

例 1 2 : ((1 1 S , 5 a S , 6 a R , 7 a R , 7 b S) - 2 , 2 , 5 a , 7 a - テトラメチルデカヒドロ - 1 H - ジシクロプロパ [b , d] ナフタレン - 6 a - イル) メタノール。

40

【化 3 3】



例 1 (系 B) に記載したように、((1 1 S , 5 a S , 8 a S) - 2 , 2 , 5 a , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 8 a - オクタヒドロシクロプロパ [d]

50

ナフタレン - 7 - イル)メタノール(P. C. Traas, H. Boelens, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 92, 985 - 995, 1973) (1 g、4.4 mmol)、ジブロモメタン(5 × 0.75 g、21 mmol)およびジエチルエーテル中の2 Mのtert-ブチルマグネシウムクロリド(5 × 2.1 ml、21 mmol)から調製した。18時間後の精製操作およびシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル9:1 1:1)により、0.75 g(70%)の白色結晶が得られる。融点、ヘキサンから93。

【0069】

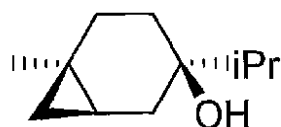
【化34】

^1H NMR (CDCl_3): δ -0.01 (dd, 1 H), 0.15 (2 m, 2 H), 0.3 (d, 1 H), 0.6 (s, 3 H), 1.0 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.1 - 1.2 (m, 2 H), 1.2 - 1.3 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.4 - 1.6 (4 H), 1.7 - 1.85 (m, 1 H), 3.33 (d, 1 H), 3.6 (d, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 7.15 (t), 19.5 (t), 19.7 (s), 21.7 (s), 22.7 (q), 23.7 (t), 24.8 (d), 26.9 (q), 28.0 (q), 29.2 (q), 31.8 (s), 33.6 (s), 34.4 (s), 37.1 (t), 40.9 (t), 42.9 (t), 69.7 (t). 相対的形成を C_6D_6 中のCOSY、HSQC、HMBC、NOESYにより確認した。MS (EI): m/z (%) 248 $[\text{M}]^+$, 6), 233 ($[\text{M} - 15]^+$, 4), 217 (17), 178 (17), 177 (100), 161 (15), 159 (20), 147 (19), 145 (27), 123 (48), 121 (65), 119 (49), 109 (66), 107 (65), 105 (68), 95 (69), 93 (74), 91 (66), 69 (48), 67 (28), 55 (54), 41 (58). IR (film): 3310 (br, OH), 2900 (m), 1483 (w), 1454 (w), 1438 (w), 1371 (w), 1320 (w), 1104 (w), 1061 (w), 1015 (s), 969 (w), 907 (w), 728 (w).

【0070】

例13: (シス) - 3 - イソプロピル - 6 - メチルビスクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - オール。

【化35】



例10に記載したように、テルピネン - 4 - オール(2 g、13 mmol)およびジエチルエーテル中のジブロモメタン(9.15 g、52 mmol)から、ジエチルエーテル中の2 Mのtert-ブチルマグネシウムクロリド(26 ml、52 mmol)を10 ~ 20 にて滴加することにより調製した。16時間後の25における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2.1 g(85%)の無色油が得られた。臭気: 田舎様。

【0071】

10

20

30

【化 3 6】

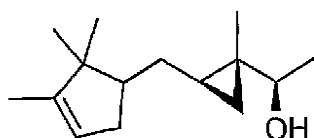
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.3 (dd, 1 H), 0.43 (dd, 1 H), 0.6 (dddd, 1H), 0.89 (d, 3 H), 0.91 (d, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.1 – 1.2 (m, 2 H), 1.2 – 1.3 (m, 1 H), 1.5 – 1.7 (2 m, 2 H), 1.75 – 1.9 (2 H), 2.2 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: δ 14.4 (s), 16.2 (q), 16.4 (q), 17.7 (d), 19.9 (t), 27.2 (q), 28.1 (t), 31.6 (t), 31.9 (d), 35.7 (t), 72.8 (s). シン配置を CDCl_3 中の COSY、HSQC、HMBC、NOESY により確認した。MS (EI): m/z (%) 168 $[\text{M}]^+$ (3), 150 $[\text{M} - 18]^+$ (8), 125 (32), 107 (65), 86 (38), 71 (80), 43 (100). IR (film): 3419 (br), 2936 (m), 2863 (m), 1458 (m), 1379 (w), 1302 (w), 1225 (w), 1133 (m), 1049 (w), 992 (s), 957 (w), 906 (w), 863 (w).

10

【0072】

例 1 4 : (トランス, シン) - 1 - ((1 - メチル - 2 - ((2 , 2 , 3 - トリメチルシクロペンタ - 3 - エニル) メチル) - シクロプロピル) エタノール。

【化 3 7】



20

例 1 (系 B) に記載したように、nor-Radjaldehyde (US 4052341、Givaudan Corp. に対して) (4.6 g、24 mmol)、テトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 ml、24 mmol)、ジブロモメタン (2 × 6.3 g、72 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (2 × 18 ml、72 mmol) から調製した。5 時間後の 25 における精製操作および蒸留により、3.5 g (65%) の無色油 (シン、 $d_r = 1:1$) が得られる。臭気：ビャクダン、グリーン。

【0073】

30

【化 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.07 および 0.05 (1 H), 0.55 (m, 2 H), 0.75 (2 s, 3 H), 1.0 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.2 (2 d, 3 H), 1.2 – 1.5 (3 H), 1.6 (s, 3 H), 1.7 – 2.0 (2 H), 2.35 (1 H), 3.0 (1 H), 5.25 (1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: δ 11.3 および 12.1 (q), 12.6 (q), 18.2 および 18.7 (t), 19.2 (q), 19.5 および 19.6 (q), 20.4 および 21.0 (d), 25.7 および 25.8 (q), 28.5 および 29.0 (t), 35.6 および 35.7 (t), 47.0 (d), 76.4 (d), 121.7 および 121.8 (d), 149.0 (s).

シン配置をエチルエーテルの NMR 分析により確認した。MS (EI): m/z (%) 222 $[\text{M}]^+$ (1), 204 $[\text{M} - 18]^+$ (5), 189 (8) 153 (24), 135 (21), 134 (22), 133 (15), 121 (60), 109 (64), 108 (80), 107 (70), 95 (60), 94 (35), 93 (100), 91 (44), 81 (29), 79 (58), 77 (34).

40

【0074】

例 1 5 : (シン) - 1 - (2 - プロピルシクロプロピル) エタノール。

【化 3 9】



50

例 1 (系 B) に記載したように、E - ヘキサ - 2 - エナール (2.35 g、24 mmol)、テトラヒドロフラン中の 3 M のメチルマグネシウムクロリド (8 ml、24 mmol)、ジブロモメタン (3 × 5.5 g、96 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (3 × 16 ml、96 mmol) から調製した。18 時間後の 25 における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2.8 g (90%) の無色油 (シン / アンチ = 87 : 13) が得られる。

【0075】

【化 40】

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.3 (m, 1 H), 0.45 (m, 1 H), 0.6 (m, 1 H), 0.65 (1 H), 0.9 (t, 3 H), 1.15 (m, 2 H), 1.25 (d, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.7 (br, OH), 3.1 (m, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (シン異性体): δ 10.3 (t), 13.9 (q), 16.4 (d), 22.55 (q), 22.6 (t), 27.0 (d), 35.8 (t), 72.5 (d). ^{13}C -NMR (アンチ異性体): δ 9.4 (t), 13.9 (q), 17.0 (d), 22.2 (q), 22.8 (t), 26.8 (d), 35.85 (t), 72.3 (d). シン配置を COSY, HSQC, NOESY により確認した。MS (EI): m/z (%) 110 ($[\text{M} - 18]^+$, 4), 95 (18) 81 (25), 71 (55), 58 (100), 57 (70), 56 (62), 55 (92), 45 (69), 43 (90).

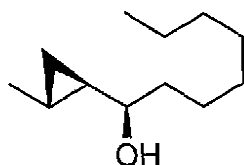
10

【0076】

例 16 : (シン) - 1 - (2 - メチル - シクロプロピル) - オクタン - 1 - オール。

【化 41】

20



例 3 (系 B) に記載したように、ヘプチルマグネシウムブロミド (臭化ヘプチル (26 g、0.14 mol) およびテトラヒドロフラン (68 ml) 中のマグネシウム (3.43 g、0.14 mol) から 70 にて調製した)、E - クロトンアルデヒド (8.4 g、0.12 mol)、ジブロモメタン (62.5 g、0.36 mol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (3 × 60 ml、0.36 mol) から 10 ~ 20 にて調製した。精製操作および 60 / 0.04 Torr における蒸留により、24.4 g (86%) のトランス異性体が無色油として得られた。

30

【0077】

この化合物をまた、オクタナール (18 g、0.14 mol) と、臭化 E / Z - 1 - プロペニルマグネシウム (マグネシウム (3.8 g、0.14 mol)、テトラヒドロフラン (60 ml) 中の 1 - プロモ - プロペン (17 g、0.14 mol) から 60 にて調製した) とのグリニャール反応、続いてタンデムシクロプロパン化および例 14 の最初の部において記載した精製操作により調製し、23.5 g (83%) の生成物 (シス / トランス = 1 : 1) が得られた。

【0078】

40

臭気 : グリーン、土壌様、持続性。

【化 4 2】

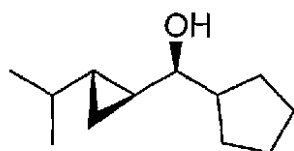
^1H NMR (CDCl_3) (トランス異性体): δ 0.25 (m, 1 H), 0.4 (m, 1 H), 0.6 (m, 1 H), 0.9 (t, 3 H), 1.05 (d, 3 H), 1.2 – 1.45 (10 H), 1.5 – 1.55 (3 H), 2.88 (m, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3) (トランス異性体): δ 10.7 (t), 11.15 (d), 14.1 (q), 18.3 (q), 22.6 (t), 25.7 (t), 26.9 (d), 29.3 (t), 29.7 (t), 31.8 (t), 37.4 (t), 76.4 (d). シン配置をエチルエーテルのNMR分析により確認した。MS (EI): m/z (%) 166 ($[\text{M} - 18]^+$, 2), 85 (100), 67 (32), 57 (50), 55 (30), 43 (42), 41 (45).

10

【 0 0 7 9 】

例 1 7 : (シン, トランス) - シクロペンチル (2 - イソプロピルシクロプロピル) メタノール。

【化 4 3】



例 3 (系 B) に記載したように、ジエチルエーテル中の 2 M の臭化シクロペンチルマグネシウム (5 ml、10 mmol)、E - 4 - メチル - 2 - ペンテナール (1 g、10 mmol)、ジブロモメタン (5.2 g、30 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (15 ml、30 mmol) から、0 ~ 10 にて調製した。精製操作および 0.05 mbar におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、1 g (50%) の無色油 (シン/アンチ = 99 : 1) が得られた。

20

【 0 0 8 0 】

【化 4 4】

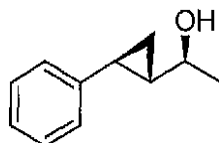
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.3 (m, 1 H), 0.4 (m, 1 H), 0.5 (m, 1 H), 0.75 (m), 1.0 (2d, 6 H), 1.2-1.7 (8 H), 1.7 – 1.85 (2 H), 2.05 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 9.6 (t), 21.9 (q), 22.2 (q), 24.2 (d), 25.55 (t), 25.6 (t), 25.8 (t), 28.2 (t), 29.1 (t), 32.5 (d), 46.3 (d), 79.7 (d). シン配置を CDCl_3 中の COSY、HMBC、HSQC、NOESY により指定した。MS (EI): m/z (%) 164 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 1), 121 (3), 113 (13), 95 (36), 81 (8), 71 (7), 69 (8), 67 (8), 57 (100), 55 (12).

30

【 0 0 8 1 】

例 1 8 : (シン, トランス) - 1 - (2 - フェニル - シクロプロピル) - エタノール。

【化 4 5】



40

例 1 (系 B) に記載したように、E - シナモンアルデヒド (3.2 g、24 mmol)、テトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (8 ml、24 mmol)、ジブロモメタン (2 x 6.3 g、72 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の tert - ブチルマグネシウムクロリド (2 x 18 ml、72 mmol) から調製した。

18 時間後の 25 における精製操作およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、3.3 g (83%) の無色油 (シン/アンチ = 82 : 18) が得られ、その分析データはこの化

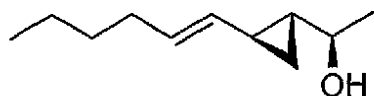
50

合物について文献(Charette, A. B.; Lebel, H. J. Org. Chem. 60, 2966 - 2967, 1995)に記載されているものと同一である。

【 0 0 8 2 】

例 1 9 : (R S) - 1 - ((1 R S , 2 S R) - 2 - ((E) - ヘキサ - 1 - エニル) シクロプロピル) エタノール。

【 化 4 6 】



10

例 1 (系 B) に記載したように、テトラヒドロフラン中の 3 M の塩化メチルマグネシウム (7 . 3 m l 、 2 1 m m o l) 、 (2 E , 4 E) - ノナ - 2 , 4 - ジエナール (3 g 、 2 1 m m o l) 、 ジブロモメタン (1 5 g 、 8 7 m m o l) およびジエチルエーテル中の 2 M の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (4 3 m l 、 8 7 m m o l) から、 0 ~ 1 0 にて調製した。 1 8 時間後の精製操作および 8 0 / 0 . 0 5 m b a r におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、 3 . 1 g (7 7 %) の無色油 (シン / アンチ = 8 3 : 1 7) が得られた。臭気：フルーティ、セイヨウナシ、グリーン。

【 0 0 8 3 】

【 化 4 7 】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3): δ 0.5 (m, 1 H), 0.7 (m, 1 H), 0.8 - 1 (2 H), 0.9 (t, 3 H), 1.2 - 1.4 (6 H), 1.8 - 2.0 (3 H), 3.2 (m, 1 H), 5.0 (m, 1 H), 5.5 (m, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) シン異性体: δ 11.5 (t), 13.9 (q), 18.8 (d), 22.2 (d), 22.5 (q), 28.1 (d), 31.7 (t), 32.1 (t), 71.5 (d), 128.9 (d), 131.7 (d). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) アンチ異性体: δ 10.8 (t), 14.0 (q), 19.6 (d), 22.2 (d), 22.5 (q), 28.3 (d), 31.7 (t), 32.1 (t), 72.0 (d), 128.7 (d), 132.0 (d). シン配置を GC 滞留時間により指定した。

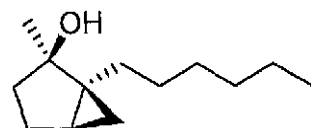
MS (EI): m/z (%) 168 ($[\text{M}]^+$, 1), 150 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 7), 113 (48), 95 (47), 82 (33), 81 (80), 68 (72), 67 (100), 57 (43), 55 (45), 54 (80), 45 (75), 43 (56), 41 (64). IR (film): 3340 (br, OH), 2958 (m), 2925 (m), 2871 (m), 2858 (m), 1455 (m), 1414 (w), 1366 (m), 1290 (w), 1180 (w), 1103 (m), 1076 (m), 1029 (m), 959 (s), 897 (m).

30

【 0 0 8 4 】

例 2 0 : (シス) - 1 - ヘキシル - 2 - メチルビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オール。

【 化 4 8 】



40

ジエチルエーテル中の 1 . 6 M のメチルリチウム (4 m l 、 7 m m o l) を、ジエチルエーテル (4 m l) 中の 2 - ヘキシルシクロペンタ - 2 - エノン (Isojasmane B11) (1 g 、 6 m m o l) に - 7 8 にて滴加する。 0 ~ 5 にて、ジブロモメタン (3 x 0 . 6 m l 、 2 4 m m o l) およびジエチルエーテル中の 2 M の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (3 x 4 m l 、 2 4 m m o l) を加える。 1 8 時間後の 2 5 における精製操作 (例 1 に記載した通り) およびバルブ・ツー・バルブ蒸留により、 0 . 7 g (6 0 %) の無色油 (シス / トランス = 9 3 : 7) が得られる。

【 0 0 8 5 】

50

【化 4 9】

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.3 (m, 1 H), 0.7 (m, 1 H), 0.9 (t, 3 H), 1.05 (m, 1 H), 1.2–2 (15 H), 1.3 (s, 3 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 11.0 (t), 14.0 (q), 22.6 (t), 23.4 (d), 24.7 (t), 25.15 (q), 27.5 (t), 29.9 (t), 31.2 (t), 31.8 (t), 34.3 (s), 37.9 (t), 81.05 (s). シス配置を CDCl_3 中の COSY、HMBC、HSQC、NOESY により指定した。MS (EI): m/z (%) 196 (M^+ , 2), 181 ($[\text{M}-15]^+$, 14), 155 (24), 138 (15), 135 (27), 125 (32), 110 (34), 107 (38), 93 (92), 79 (50), 57 (14), 43 (100).

【0086】

10

例 2 1 : (シス) - 5 - イソプロピル - 2 - メチルビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オール。

【化 5 0】



例 2 0 に記載したように、3 - イソプロピルシクロペンタ - 2 - エノン (V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, Org. Lett. 5, 2417-2420, 2003) (0.5 g、4 mmol)、ジエチルエーテル中の 1.6 M のメチルリチウム (2.8 ml、4.5 mmol)、ジブロモメタン (2.8 g、16 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (8 ml、16 mmol) から、0 ~ 10 にて調製した。6 時間後の精製操作 (例 1 に記載した通り) およびシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / *tert*-ブチルメチルエーテル 3 : 1) により、0.23 g (45%) の無色油が得られた。MS (EI): m/z (%) 196 (M^+ , 5), 139 ($[\text{M}-15]^+$, 14), 136 ($[\text{M}-18]^+$, 29), 121 (38), 107 (12), 93 (100), 71 (60), 55 (34), 43 (85). NMR および IR データは、シス - サビネン水和物について文献 (D. Cheng, K. R. Knox, T. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 122, 412 - 413, 2000) に記載されているものと同一であった。

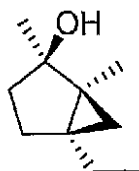
20

【0087】

30

例 2 2 : (シス) - 5 - エチル - 1, 2 - ジメチルビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オール

【化 5 1】



例 2 0 (系 B) に記載したように、3 - エチル - 2 - メチルシクロペンタ - 2 - エノン (4 g、32 mmol) (G. Berube, A. G. Fallix, Can. J. Chem. 69, 77 - 78, 1991) から、-20 にてジエチルエーテル中の 1.6 M のメチルリチウム (2.8 ml、4.5 mmol)、ジブロモメタン (2 x 8.4 g、97 mmol) およびジエチルエーテル中の 2 M の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (2 x 2.4 ml、97 mmol) を加えて調製した。18 時間後の 25 における精製操作 (例 1 に記載した通り) およびバルブ・ツープ・バルブ蒸留により、3 g (60%) のろう質の帯黄色固体が得られる。

40

【0088】

【化 5 2】

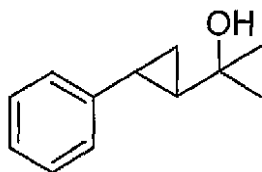
^1H NMR (CDCl_3): δ -0.1 (d, 1 H), 0.75 (d, 1 H), 0.95 (t, 3 H), 1.1 (s, 3 H), 1.25 (s, 1 H), 1.2 – 1.3 (1 H), 1.3 – 1.4 (2 H), 1.5 – 1.6 (2 H), 1.7 (1 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 11.4 (q), 12.7 (q), 18.4 (t), 24.9 (q), 25.8 (t), 28.5 (t), 32.35 (s), 34.6 (s), 36.5 (t), 81.3 (s). シス配置を水非含有 DMSO 中で NMR 分析により決定した。MS (EI): m/z (%) 154 (M^+ , 1), 139 ($[\text{M} - 15]^+$, 38), 136 ($[\text{M} - 18]^+$, 67), 125 (37), 121 (27), 107 (86), 96 (59), 81 (100), 67 (30), 57 (42), 55 (36), 43 (86), 41 (40). IR (film): 3297 (br, OH), 2959 (s), 2859 (m), 1452 (s), 1365 (s), 1300 (m), 1199 (s), 1167 (m), 1115 (vs), 1062 (m), 970 (s), 938 (s), 926 (s).

10

【 0 0 8 9 】

例 2 3 : (E) - 2 - (2 - フェニルシクロプロピル) プロパン - 2 - オール

【化 5 3】



20

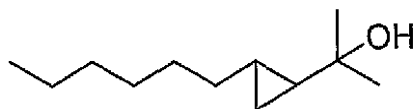
ジエチルエーテル中の 1 . 6 M のメチルリチウム (2 7 . 5 m l 、 4 4 m m o l) を、ジエチルエーテル (1 5 m l) 中の (E) - ケイ皮酸エチル (3 g 、 1 9 m m o l) に - 1 0 にて滴加した。0 ~ 5 にて、ジブロモメタン (3 x 4 . 5 g 、 7 5 m m o l) およびジエチルエーテル中の 2 M の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (3 x 1 3 m l 、 7 5 m m o l) を、分割して加える。例 1 に記載した 1 8 時間後の 2 5 における精製操作および高度の真空下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2 . 2 g (6 5 %) の無色油が得られ、その分析データはこの化合物について文献 (例えば A. Mordini et al., Tetrahedron 61, 3349, 2005 による) に記載されているものと整合している。

【 0 0 9 0 】

30

例 2 4 : (トランス) - 2 - (2 - ヘキシルシクロプロピル) プロパン - 2 - オール

【化 5 4】



例 2 3 に記載したように、ジエチルエーテル中の 1 . 6 M のメチルリチウム (7 . 4 m l 、 1 2 m m o l) およびジエチルエーテル (1 0 m l) 中の (E) - ノナ - 2 - エン酸メチル (ネオホリオン) (1 g 、 6 m m o l) から - 7 8 にて、続いてジブロモメタン (5 x 1 g 、 3 0 m m o l) およびジエチルエーテル中の 2 M の t e r t - ブチルマグネシウムクロリド (5 x 3 m l 、 3 0 m m o l) から 0 ~ 5 にて調製した。1 8 時間後の 2 5 における精製操作および高度の真空下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留により、0 . 8 g (7 4 %) の無色油が得られる。

40

【 0 0 9 1 】

【化 5 5】

 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.15

(m, 1 H), 0.45 (m, 1 H), 0.7 (2 m, 2 H), 1.15 (s, 3 H), 1.2 (s, 3 H), 1.2 – 1.4 (7 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 8.1 (t), 14.1 (q), 15.1 (d), 22.6 (t), 28.4 (q), 28.9 (q), 29.2 (t), 29.4 (t), 30.3 (d), 31.9 (t), 34.1 (t), 69.7 (s). MS (EI): m/z (%) 169 ($[\text{M} - 15]^+$, 19), 151 (3), 123 (4), 110 (11), 109 (12), 97 (14), 95 (37), 72 (88), 71 (89), 43 (100). IR (film): 3377 (br, OH), 2960 (m), 2922 (s), 2853 (m), 1464 (m), 1367 (m), 1229 (w), 1145 (m), 944 (m), 915 (m).

10

【 0 0 9 2】

例 2 5 : ((シス) - 1 - メチル - 2 - ペンチルシクロプロピル) メタノール。

【化 5 6】



2 - メチル - 2 - ビニルオキシラン (1 g、11 mmol) を、ジエチルエーテル (20 ml) 中のヘキサン中の 1 . 6 M の *n* - ブチルリチウム (7 ml、11 mmol) に - 7 8 にて滴加する。 - 7 8 にて 1 時間後、溶液を室温までゆっくりと加温する。ジブロモメタン (7 . 7 g、45 mmol) を加え、続いて *tert* - ブチルマグネシウムクロリド (23 ml、45 mmol) を 10 ~ 20 にて滴加する。25 にて 24 時間後、混合物を 2 M の HCl 上に注入する。*tert* - ブチルメチルエーテルでの抽出、有機相の濃 NaHCO_3 、濃 NaCl での洗浄、 MgSO_4 での乾燥、濾過および溶媒の蒸発により、2 . 3 g の残留物が得られ、それを 50 / 0 . 06 mbar にてバルブ・ツーク・バルブ蒸留により精製し、1 . 45 g (83 %) の無色油 (シス / トランス = 85 : 15) が得られる。

20

【 0 0 9 3】

【化 5 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.1 (m, 1 H), 0.45 (m, 1 H), 0.65 (m, 1 H), 0.9 (t, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.2 – 1.5 (8 H), 3.5 – 3.6 (2 d, 2 H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3) シス異性体 : δ 14.0 (q), 17.6 (t), 22.0 (s), 22.6 (t), 22.7 (q), 25.1 (d), 29.2 (t), 29.9 (t), 31.7 (t), 67.5 (t). シス配置を ^{13}C -NMR (CDCl_3) トランス異性体 : δ 15.2 (q), 16.8 (t), 21.9 (s), 22.6 (t), 22.7 (q), 25.1 (d), 29.0 (t), 29.8 (t), 31.75 (t), 72.8 (t). MS (EI): m/z (%) 138 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 1), 125 (1), 123 (1), 99 (33), 83 (47), 71 (42), 69 (44), 58 (98), 57 (87), 56 (68), 55 (100), 43 (51), 41 (63). IR (film): 3331 (br, OH), 2655 (m), 2924 (s), 2857 (m), 1465 (m), 1378 (w), 1198 (w), 1097 (w), 1028 (s), 966 (w), 920 (w), 973 (w), 725 (w).

30

40

【 0 0 9 4】

例 2 6 : ((シス) - 2 - イソブチル - 1 - メチルシクロプロピル) メタノール。

【化 5 8】



例 2 5 に記載したように、2 - メチル - 2 - ビニルオキシラン (1 g、11 mmol) 、ペンタン中の 0 . 7 M のイソプロピルリチウム (16 ml、11 mmol)、ジブロモ

50

メタン (7.7 g、45 mmol) および *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (23 ml、45 mmol) から調製した。精製操作および 45 / 0.06 mbar におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、1.3 g (84%) の無色油 (シス/トランス = 75 : 25) が得られた。

【0095】

【化59】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.0 および 0.1 (2 m, 1 H),

0.45 および 0.55 (2 m, 1 H), 0.65 (1 H), 0.9 (2 d, 6 H), 1.05 – 1.15 (1 H), 1.13 および

1.18 (2 s, 3 H), 1.45 (1 H), 1.65 (1 H), 3.5 – 3.6 (2 d, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) シス異性体:

10

δ 18.0 (t), 21.7 (s), 22.6 および 22.7 (2 q), 23.4 (d), 26.95 (q), 29.1 (d) 38.2 (t), 67.5 (t).

シス配置を $^{13}\text{C-NMR}$ (CH_2O シフト) により決定した。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) トランス異性体: δ 16.9

(t), 21.8 (s), 22.5 および 22.7 (2 q), 23.4 (d), 29.0 (d), 29.4 (q), 38.0 (t), 72.8 (t). MS (EI): m/z

(%) 124 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 3), 111 (7), 109 (19), 85 (39), 71 (30), 69 (90), 58 (100), 57 (97), 56

(65), 56 (68), 55 (99), 43 (100), 41 (93). IR (film): 3335 (br, OH), 2953 (s), 2928 (m), 2902

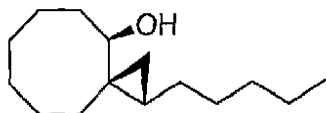
(m), 2869 (m), 1465 (m), 1382 (m), 1366 (m), 1029 (s), 970 (w), 877 (w).

【0096】

20

例 27: (1S, 3R, 4R) - 1 - ペンチルスピロ [2.7] デカン - 4 - オール

【化60】



例 24 に記載したように、1 - ビニル - 9 - オキサビシクロ [6.1.0] ノナン (特開昭49-47345号公報、高砂香料工業株式会社) (3 g、18 mmol)、ヘキサン中の 1.6 M の *n*-ブチルリチウム (11 ml、18 mmol)、ジブロモメタン (12.5 g、72 mmol) および *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (36 ml、72 mmol) から調製した。精製操作および 98 / 0.05 mbar におけるバルブ・ツー・バルブ蒸留により、2.6 g (65%) の無色油 ($d_r = 93 : 7$) が得られた。

30

【0097】

【化61】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.3 (m, 1 H), 0.5 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H), 0.8 – 1.1

および 1.2 – 2.4 (22 H), 3.25 (1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.1 (q), 20.7 (t), 22.7 (t), 23.3

(t), 23.5 (t), 24.3 (d), 26.5 (t), 26.8 (t), 28.9 (t), 29.4 (s), 29.7 (t), 30.4 (t), 31.2 (t), 31.7 (t), 73.7

(d). シス配置を DMSO- D_6 中の COSY, HMBC, HSQC, NOESY により決定した。MS (EI): m/z

40

(%) 224 (M^+ , 1), 206 ($[\text{M} - 18]^+$, 10), 178 (4), 163 (5), 149 (12), 135 (22), 126 (24), 109 (22),

107 (24), 98 (58), 97 (33), 96 (80), 95 (46), 93 (54), 69 (41), 68 (42), 67 (84), 55 (100), 41

(80). IR (film): 3362 (br, OH), 2919 (s), 2852 (m), 1456 (m), 1364 (w), 1106 (w), 1029 (m),

989 (m), 811 (w), 741 (w), 726 (w).

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<i>C 0 7 C 35/37 (2006.01)</i>		C 0 7 C 35/37	
<i>C 0 7 C 35/23 (2006.01)</i>		C 0 7 C 35/23	
<i>C 0 7 C 31/135 (2006.01)</i>		C 0 7 C 31/135	
<i>C 0 7 C 33/34 (2006.01)</i>		C 0 7 C 33/34	A
		C 0 7 C 33/05	B

(56)参考文献 BOLM C , TETRAHEDRON LETTERS , NL , ELSEVIER SCIENCE LTD. , 1 9 9 7 年 1 0 月 2 0 日 , V38 N4
2 , P7349-7352

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C 2 9 / 3 2
C 0 7 C 3 1 / 0 0
C 0 7 C 3 3 / 0 0
C 0 7 C 3 5 / 0 0
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)