

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5479368号
(P5479368)

(45) 発行日 平成26年4月23日(2014.4.23)

(24) 登録日 平成26年2月21日(2014.2.21)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 45/66	(2006.01)	C07C 45/66
C07C 49/623	(2006.01)	C07C 49/623
C07C 49/603	(2006.01)	C07C 49/603
C07C 49/657	(2006.01)	C07C 49/657
C07C 49/647	(2006.01)	C07C 49/647

請求項の数 12 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-544819 (P2010-544819)
(86) (22) 出願日	平成21年1月8日(2009.1.8)
(65) 公表番号	特表2011-510973 (P2011-510973A)
(43) 公表日	平成23年4月7日(2011.4.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2009/050070
(87) 國際公開番号	W02009/095804
(87) 國際公開日	平成21年8月6日(2009.8.6)
審査請求日	平成23年10月31日(2011.10.31)
(31) 優先権主張番号	PCT/IB2008/050389
(32) 優先日	平成20年2月1日(2008.2.1)
(33) 優先権主張国	國際事務局 (IB)

(73) 特許権者	390009287 ファイルメニツヒ ソシエテ アノニム F 1 RMEN 1 CH SA スイス国 ジュネーヴ 8 ルート デ ジュネ 1 1, route des Jeunes, CH-1211 Genève 8, Switzerland
(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100112793 弁理士 高橋 佳大

最終頁に続く

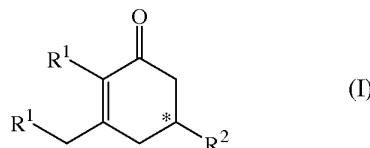
(54) 【発明の名称】置換シクロヘキセノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



[式中、

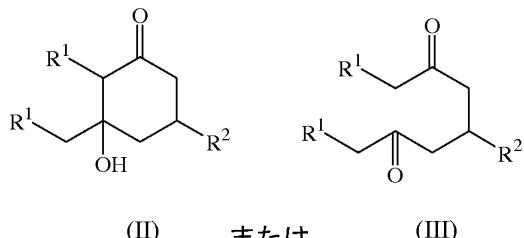
10

星印は前記化合物 (I) が光学活性な形態であることを意味し、

R¹は、互いに独立して、それぞれ同一であり、且つ、隨意に置換されたアキラルC₁～₇-直鎖、分枝鎖または環式のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を表すか、または選択的に、前記2つのR¹が一緒になって、隨意に置換された直鎖のC₂～C₁₂-アルカンジイル、アルケンジイル、またはアルキンジイル基を表し、

R²は隨意に置換されたアキラルC₁～₇-直鎖、分枝鎖または環式のアルキル、アルケニル基、または隨意に置換されたフェニルまたはベンジル基を表す】
の化合物の製造方法であって、式

【化2】



[式中、

星印、R¹およびR²は上で示された意味を有し、且つ、化合物(I I)は任意の1つの立体異性体、ジアステレオ異性体、またはそれらの混合物の形態であってよい] のケトンの1つを、

- ・ 光学活性な第一級アミノ酸の少なくとも1つの塩、または
- ・ 少なくとも1つの光学活性な第一級アミノ酸、または

それらの混合物

を含む反応系で処理することによる、前記製造方法。

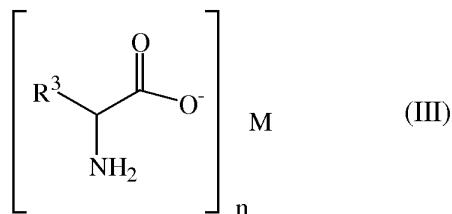
【請求項2】

前記化合物(I)が、(S)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オンまたは(R)-14-メチルビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、または前記立体異性体のラセミ体ではない光学活性な混合物であり、且つ出発ケトンが3-メチル-1,5-シクペンタデカンジオンであるか、または前記化合物(I)が15-メチルビシクロ[10.4.0]ヘキサデカ-1(12)-エン-13-オンであり、且つ出発ケトンが3-メチル-1,5-シクロヘキサデカンジオンであるか、または前記化合物(I)が(R)-13-メチルビシクロ[8.4.0]テトラデカ-1(10)-エン-11-オンまたは(S)-13-メチルビシクロ[8.4.0]テトラデカ-1(10)-エン-11-オンまたは前記立体異性体のラセミ体ではない光学活性な混合物であり、且つ出発ケトンが3-メチル-1,5-シクロヘキサデカンジオンであるか、または前記化合物(I)が(R)-15-メチルビシクロ[10.4.0]ヘキサデカ-1(12)-エン-13-オンまたは(S)-15-メチルビシクロ[10.4.0]ヘキサデカ-1(12)-エン-13-オンまたは前記立体異性体のラセミ体ではない光学活性な混合物であり、且つ出発ケトンが3-メチル-1,5-シクロヘキサデカンジオンであることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

光学活性な第一級アミノ酸の前記塩が式

【化3】



[式中、

R³は3~7個の窒素および/または酸素原子を含むC₆~C₁₁-炭化水素基、または隨意に1~4個のヘテロ原子を含むC₁~C₁₆-炭化水素基を表し、且つ

Mは

- ・ アルカリ金属のカチオン、または窒素原子に結合する4つの炭化水素基の炭素原子の合計が4~15個である第四級アンモニウムカチオンを表し、且つnが1である
- ・ アルカリ土類金属のカチオンを表し、且つnが2である、または
- ・ ランタノイドまたは(I I I)族のカチオンを表し、且つnが3である]

10

20

30

40

50

の化合物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 R³ 基が、

- ・ 直鎖、分枝鎖、または環式の C₃ ~ C₇ - アルキル基；
- ・ (C H₂)_c R⁴ 基 (前記 c は 1 または 2 であり、且つ、R⁴ は COOH または CONH₂ を表す)；
- ・ C H₂ R⁶ 基 (前記 R⁶ はイミダゾリル基、ピラゾリル基又はインドリル基である)；
- ・ C H₂ (C H₂)_c R⁷ (前記 R⁷ は NH C (NH) NH₂、C H₂ NH₂ 基であり、前記 c は上記の意味を有する)；
- ・ (C H₂)_c C₆H_{5-v}R^{5'} 基 (前記 R^{5'} は R⁵ 基、ニトロ基、または OR⁵ 基を表し、v は 0、1 または 2 であり、R⁵ は水素原子またはメチルまたはベンジル基を表し、且つ、c は上記の意味を有する)；
- ・ (C H₂)₂S (O)₂R⁹ または (C H₂)₂S (O)(NH)R⁹ (前記 R⁹ は C₁ ~ C₅ - アルキル基を表す)；または
- ・ (C H₂)_c S R⁸ 基 (前記 R⁸ は水素原子、メチル基、または C H₂ (C₆H_{5-v}R^{5'}) 基を表し、前記 v、c および R^{5'} は上記の意味を有する)

を表すことを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

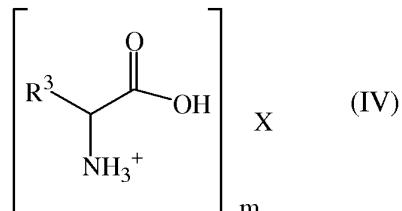
【請求項 5】

前記 M がアルカリ金属のカチオン、Ba²⁺、窒素原子に結合する 4 つの炭化水素基の炭素原子の合計が 6 ~ 10 個である第四級アンモニウムカチオン、または La³⁺ であること 20 を特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

光学活性な第一級アミノ酸の前記塩が、式

【化 4】



[式中、

R³ は式 (III) 内と同一の意味を有し、且つ

X は

- ・ ニトレート、硫酸水素イオン、炭酸水素イオン、ハライド、C₀ ~ C₁₈ - スルホネート、C₀ ~ C₂₄ - ボレート、C₂ ~ C₁₈ - ホスホネートもしくはホスフェートもしくはホスフィネート、または C₁ ~ C₁₂ - モノカルボキシレートを表し、且つ、m が 1 である；または

- ・ スルフェート、カーボネートまたは C₂ ~ C₁₂ - ジカルボキシレートを表し、且つ m が 2 である、

- ・ または、式 H_vPO₃^{(3-v)-} のアニオンを表し、前記 v は 0、1 または 2 であり、且つ m が 1、2 または 3 である]

の化合物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

X が、CF₃SO₃⁻、nC₁₈H₃₀SO₃⁻、HSO₄⁻、CH₃CO₂⁻、C₁C₂CO₂⁻、カンファースルホネート、C₆H₅SO₃⁻、MeC₆H₅SO₃⁻、BF₄⁻、(C₆H₅O)₂P(O)⁻、(C₆H₅)₂P(O)O⁻、(tBu)₂P(OH)₂O⁻、(C₆H₅)P(OH)₂O⁻、C₁ ~ C₃ - アルキルカルボキシレート、CF₃COO⁻、(CF₃SO₃)₂N⁻、オキサレートまたはフタレートであることを特徴とする、請求項 50

6に記載の方法。

【請求項8】

反応系が

- ・ 光学活性な第一級アミノ酸の少なくとも1つの塩、および
- ・ 隨意に少なくとも1つの光学活性な第一級アミノ酸

を含むことを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

光学活性な第一級アミノ酸を、光学活性な第一級アミノ酸塩の総濃度に対して0.1～1モル等量におよぶ総濃度で反応媒体に添加することを特徴とする、請求項8に記載の方法。

10

【請求項10】

光学活性な第一級アミノ酸塩を、少なくとも1つの光学活性な第一級アミノ酸とカチオンMまたはアニオンXの適切な塩とを反応させることによってその場で形成することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記方法を、水除去手段の存在下で実施することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

水除去手段が、吸着、通常の蒸留、共沸蒸留、または
 i) アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物；
 ii) 水でクラスレートを形成できる反応媒体に不溶な無機材料；または
 iii) 水と反応して非酸性の化合物を形成できる有機材料
 から選択される化学的な手段であることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

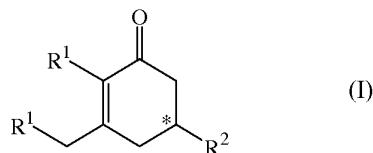
【0001】

技術分野

本発明は有機合成の分野に関し、より特定には式

【化1】

30



[式中、

R¹およびR²は下記で定義される通りである]

の光学活性シクロヘキセノン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

従来技術

光学活性なシクロヘキセノン誘導体は、様々なより複雑な化合物、例えばステロイド、またはムスクの臭気物質として有用であることが知られるいくつかの大環式ケトン、例えばC₁₄、C₁₅、またはC₁₆ 3-メチルシクロアルケノンのいくつかの合成のための中間生成物または構成要素として有用である。

40

【0003】

この事実にもかかわらず、我々の知る限り、従来技術は、アキラル、ジケトン、またはアルドール付加物から光学活性なシクロヘキセノン誘導体を製造するためのほんのわずかな方法しか報告していない。

【0004】

特許出願WO 2005 / 077875号およびWO 2007010483号において、キラルアミノアルコール塩の使用およびアキラルジケトンまたはアキラルアルドール付加

50

物のいずれかを出発材料として用いる使用について記載されている。

〔 0 0 0 5 〕

他の文献(C. Agami et al.、Bulletin de la Societe Chimique de France、1987、358を参照)において、本発明の1つと類似して、触媒作用量のL-プロリン(第二級アミノ酸)を、シクロヘキセノンを得るために用いる使用が報告されている。しかしながら、さらに以下の例において示される通り、前記の方法は、本発明の基材に適用される場合、効果的ではない。

〔 0 0 0 6 〕

従って、本発明の課題は、より重い式(Ⅰ)の光学活性なシクロヘキセノンを製造するための、代替的且つ効果的な方法を提供することである。

〔 0 0 0 7 〕

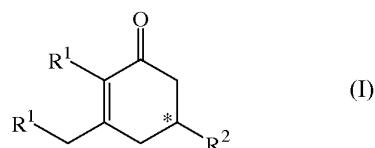
発明の詳細な説明

我々は今回、光学活性な化合物（I）が、いくつかのアミノ酸誘導体を使用して触媒性の方法で反応を促進させて製造できることを見出した。

[0 0 0 8]

従つて、本発明の第一の課題は、式

【化 2】



「式中、

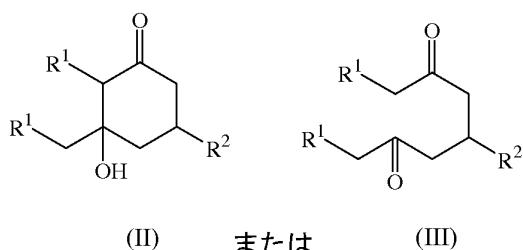
星印は前記化合物(I)が光学活性な形態であることを意味し；

R^1 はそれぞれ、同一であり、且つ、随意に置換されたアキラル C_{1-7} -直鎖、分枝鎖または環式のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を表すか、または選択的に、前記2つの R^1 が一緒になって、随意に置換された直鎖の $C_{2-C_{12}}$ -アルカンジイル、アルケンジイル、またはアルキンジイル基を表し、

R^2 は随意に置換されたアキラル C_{1-7} -直鎖、分枝鎖または環式アルキルまたはアルケニル基、または随意に置換されたフェニルまたはベンジル基を表す]

の化合物の製造方法であって、式

【化 3】



「式中、

星印、R¹およびR²は上で示された意味を有し、且つ、化合物(II)は任意の1つの立体異性体、ジアステレオ異性体(diastereoisomer)、またはそれらの混合物の形態であってよい。

のケトンの1つを、

- ・ 光学活性な第一級アミノ酸の少なくとも 1 つの塩、または
 - ・ 少なくとも 1 つの光学活性な第一級アミノ酸、または

それらの混合物を含む反応系で処理することによる、製造方法である。

(0 0 0 9)

本発明の特定の実施態様によれば、2つのR¹は一緒になって、且つ、隨意に置換された直鎖のC₆~C₁₂-アルカンジイルまたはアルケンジイル基を表す。

【0010】

本発明の特定の実施態様によれば、R²はアキラルC_{1～3}-の直鎖または分枝鎖、またはC_{5～6}-の環式アルキルまたはアルケニル基またはフェニルまたはベンジル基を表す。より特定には、前記のR²はメチルまたはフェニル基を表してもよい。

【0011】

上述の通り、R¹およびR²を、例えは1つまたは2つの基によって置換できる。限定されない例として、前記の基はC_{1～5}-アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基である。

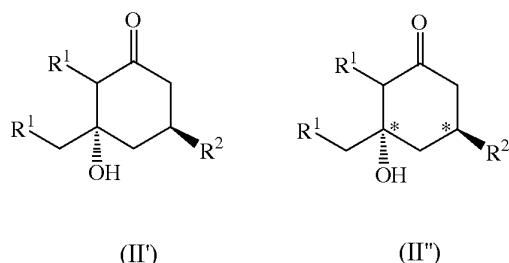
【0012】

上記の実施態様によれば、相応するケトン(II)または(III)はR¹およびR²について同一の意味を有するものであると理解される。 10

【0013】

しかしながら、出発材料としてケトン(II)が使用される場合、本発明のさらなる実施態様によれば、前記の化合物は式(II')または(II'')

【化4】



20

[式中、

OHおよびR²置換基はトランス型の相対配置であり、且つ、星印は前記の化合物(II')

が光学活性な形態であることを意味する]

のものである。

【0014】

前記の化合物(I)の特定の実施態様の例は、(S)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、または(R)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、または前記の立体異性体の光学活性な混合物であり、且つ、出発するケトンは3-メチル-1,5-シクロペンタデカンジオンである。他の実施態様において、前記の化合物(I)は15-メチルビシクロ[10.4.0]ヘキサデカ-1(12)-エン-13-オンであり、且つ、出発するケトンは3-メチル-1,5-シクロヘキサデカンジオンである。 30

30

【0015】

本発明の方法は、公知のムスク成分3-メチル-5-シクロテトラデセン-1-オン、または3-メチル-5-シクロヘキサデセン-1-オンの製造のためのそれの中間生成物である光学活性な13-メチルビシクロ[8.4.0]テトラデカ-1(10)-エン-11-オン、または15-メチルビシクロ[10.4.0]ヘキサデカ-1(12)-エン-13-オンの製造のために有用である。 40

40

【0016】

本発明の方法を実施するために必要な反応系は、上記で予想されている通り、塩の形態の光学活性な第一級アミノ酸または光学活性な第一級アミノ酸のいずれか、またはそれらの混合物を含む。

【0017】

"光学活性な第一級アミノ酸"とは、ここで、アミノ基がNH₂基である-L-アミノ酸を意味し、且つ、前記のアミノ酸は100%～5%の間に含まれる光学異性体過剰率(e.e.)を有する。

【0018】

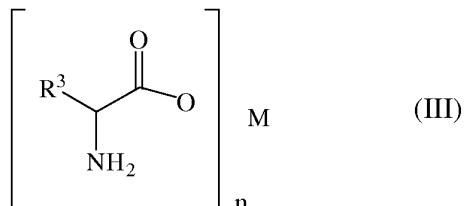
50

一般に、より高いe.e.を有する光学活性な第一級アミノ酸または塩が、より高いe.e.を有する化合物(I)を提供した。従って、本発明の特定の実施態様によれば、前記の本発明の方法において、少なくとも50%または少なくとも90%のe.e.さえも有する光学活性な第一級アミノ酸が使用される。

【0019】

光学活性な第一級アミノ酸の前記の塩はカルボン酸塩またはアンモニウム塩の形態であつてよい。特に、前記の塩は式

【化5】



10

[式中、

R^3 は3~7個の窒素および/または酸素原子を含む C_6 ~ C_{11} -炭化水素基、または隨意に1~4個のヘテロ原子、例えば酸素、窒素、硫黄、燐、ハロゲンおよび/またはセレンを含む C_1 ~ C_{16} -炭化水素基を表す；且つ

Mは

20

- ・ アルカリ金属のカチオンまたは C_4 ~ C_{15} -第四級アンモニウムを表し、且つ n が1である、
- ・ アルカリ土類のカチオンを表し、且つ n が2である、または
- ・ ランタノイドまたは(III)族(即ちY、Sc、La)カチオンを表し、且つ n が3である]

の化合物であつてよい。

【0020】

特に、前記の基 R^3 は自然由来のアミノ酸またはそれらの誘導体の残基であつてよく、言い換えれば、前記の塩は天然アミノ酸から誘導される。

【0021】

30

本発明の特定の実施態様によれば、 R^3 は隨意に1つ、2つまたは3つの酸素、窒素および/または硫黄原子を含む C_1 ~ C_{10} -炭化水素基を表してもよい。本発明の特定の実施態様によれば、 R^3 は以下の基の1つを表してもよい：

- ・ 式 $(\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_4$ の基；
- ・ 直鎖、分枝鎖、または環式の C_1 ~ C_7 -アルキルまたはアルケニル基；
- ・ $(\text{CH}_2)_c\text{R}^4$ 基(前記cは1または2であり、且つ R^4 は COOR^5 または $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ を表し、 R^5 は水素原子またはベンジル基、または C_1 ~ C_5 -アルキルまたはアリル基を表す)；
- ・ CH_2R_6 基(前記 R^6 は3つのヘテロ原子、例えば酸素、窒素および/または硫黄を含む C_3 ~ C_9 -複素環式化合物を表す)；
- ・ CH_2OR^5 または $\text{CH}(\text{OR}^5)\text{CH}_3$ 基(前記 R^5 は上記の意味を有する)；
- ・ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_c\text{R}^7$ (前記 R^7 は NH_2 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ または $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOR}^5$ 基であり、cおよび R^5 は上記の意味を有する)；
- ・ $(\text{CH}_2)_c\text{C}_6\text{H}_{5-v}\text{R}^{5'}_v$ 基(前記 $\text{R}^{5'}$ は R^5 基、ニトロ基、 $\text{NR}^{5'}_2$ 基、または OR^5 基またはハライドを表し、vは0、1または2であり、且つ、cおよび R^5 は上記の意味を有する)；または
- ・ $(\text{CH}_2)_c\text{S}(\text{O})_a(\text{Q})_b\text{R}^8$ 基(前記aおよびbは0または1を表し、QはOまたはNHであり、 R^8 は水素原子、 R^5 基、トリチル基、または $(\text{CH}_2)_d(\text{C}_6\text{H}_{5-v}\text{R}^{5'}_v)$ 基を表し、dは0または1であり、且つ、前記v、cおよび $\text{R}^{5'}$ は上記の意味を有する)。

40

50

【0022】

本発明の特定の実施態様によれば、前記 R^3 基は、

- ・ 直鎖、分枝鎖、または環式の $C_3 \sim C_7$ -アルキル基、例えばイソプロピル、イソブチル、sec-ブチルまたはシクロヘキシリルメチル；
- ・ $(CH_2)_c R^4$ 基（前記 c は 1 または 2 であり、且つ、 R^4 は $COOH$ または $C_1 \sim C_6 NH_2$ を表す）；
- ・ $CH_2 R^6$ 基（前記 R^6 は $C_3 H_3 N_2$ または $C_8 H_6 N$ 複素環式基である）；
- ・ $CH_2 (CH_2)_c R^7$ （前記 R^7 は $NHC(NH)NH_2$ 、 $CH_2 NH_2$ 基、前記 c は上記の意味を有する）；
- ・ $(CH_2)_c C_6 H_{5-v} R^{5'}_v$ 基（前記 $R^{5'}$ は R^5 基、ニトロ基、または OR^5 基を表し、 v は 0、1 または 2 であり、 R^5 は水素原子またはメチルまたはベンジル基を表し、且つ、 c は上記の意味を有する）；
- ・ $(CH_2)_2 S(O)_2 R^9$ または $(CH_2)_2 S(O)(NH)R^9$ （前記 R^9 は $C_1 \sim C_5$ -アルキル基を表す）；または
- ・ $(CH_2)_c S R^8$ 基（前記 R^8 は水素原子、メチル基、または $CH_2 (C_6 H_{5-v} R^{5'})_v$ 基を表し、前記 v 、 c および R^5 は上記の意味を有する）

を表す。

【0023】

本発明の特定の実施態様によれば、 M はアルカリ金属のカチオン、 Ba^{2+} 、 $C_6 \sim C_{10}$ -の第四級アンモニウム、 La^{3+} である。

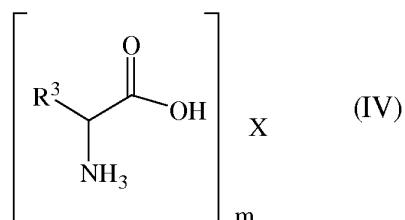
【0024】

他の実施態様によれば、前記の M は有利には Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 、 Ba^{2+} 、 La^{3+} 、または $(C_6 H_5 CH_2) (Me)_3 N^+$ の中から選択される。

【0025】

選択的に、前記の塩は式

【化6】



[式中、

R^3 は式 (III) 内と同一の意味を有し、且つ

X は

- ・ ニトレート、硫酸水素イオン (*hydrogeno sulfate*)、炭酸水素イオン (*hydrogeno carbonate*)、ハライド、 $C_0 \sim C_{18}$ -スルホネート、 $C_0 \sim C_{24}$ -ボレート、 $C_2 \sim C_{18}$ -ホスホネートまたはホスフェートまたはホスフイネート、または $C_1 \sim C_{12}$ -モノカルボキシレートを表し、且つ m が 1 である；または
- ・ スルフェート、カーボネートまたは $C_2 \sim C_{12}$ -ジカルボキシレートを表し、且つ m が 2 である、
- ・ または、式 $H_v PO_3^{(3-v)-}$ のアニオンを表し、前記 v は 0、1 または 2 であり、且つ m が 1、2 または 3 である]

の化合物であってよい。

【0026】

本発明の特定の実施態様によれば、 X は C_1^- 、 $C_0 \sim C_7$ -スルホネート、 BF_4^- 、 $B(C_6 H_5)_4^-$ 、 $(R^4O)_2 P(O)O^-$ 、 $R^4_2 P(O)O^-$ 、または $R^4P(O)(OH)O^-$ （前記 R^4 は $C_1 \sim C_7$ -炭化水素基、 $C_1 \sim C_6$ -モノカルボキシレート、 $C_2 \sim C_6$ -ジカルボキシレート、または HPO_3^{2-} を表す）である。

10

20

30

40

50

【0027】

他の実施態様によれば、前記のXは有利にも、 CF_3SO_3^- 、 $n\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{SO}_3^-$ 、 HSO_4^- 、 CH_3CO_2^- 、 $\text{ClCH}_2\text{CO}_2^-$ 、カンファースルホネート、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ 、 $\text{MeC}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ 、 BF_4^- 、 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $(\text{tBu})\text{P}(\text{OH})_2\text{O}^-$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{P}(\text{OH})_2\text{O}^-$ 、 C_1-C_3 -アルキルカルボキシレート、 CF_3COO^- 、 $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{N}^-$ 、オキサレートまたはフタレートの中から選択される。

【0028】

アミノ酸塩を予め形成された塩の形態で使用するか、あるいは使用に先だってインサイチュー(*in situ*)で、例えば第一級アミノ酸とカチオンMまたはアニオンXの適切な塩、例えばMの塩基性塩またはXの酸性塩とを予め混合することによって形成してもよい。カチオンMまたはXの前記の塩の典型的な例は、下記の例において提供される。
10

【0029】

反応系は光学活性な第一級アミノ酸、即ち式 $\text{R}^3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ （前記 R^3 は好ましくは上記と同一の意味を有する）の化合物を含んでもよい。

【0030】

上記の通り、式(I II)または(I V)の塩を式 $\text{R}^3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ の化合物から得ることができる。式(I II)または(I V)の塩を生成するために使用される前記の光学活性な第一級アミノ酸の限定されない例として、または反応系の成分として、限定されない例として以下を挙げることができる：
20

フェニルアラニン、システインおよびそのS-置換誘導体 - 例えばフェニルシステイン、ベンジルシステインまたはトリチルシステイン - チロシンおよびそのO置換誘導体 - 例えばO-メチルチロシンまたはO-ベンジルチロシン - ジメトキシフェニルアラニン、p-NO₂フェニルアラニン、トリプトファン、バリン、メチオニン、メチオニンスルホン/スルホキシド、またはさらにブチオニンスルホキシイミン、アルパラギンまたはリシン；前記のアミノ酸は光学活性な形態である。

【0031】

本発明の特定の実施態様によれば、該反応系は

- ・ 光学活性な第一級アミノ酸の少なくとも1つの塩、および
- ・ 隨意に少なくとも1つの光学活性な第一級アミノ酸

を含む。
30

【0032】

本発明の特定の実施態様によれば、光学活性な第一級アミノ酸の塩を、光学活性な第一級アミノ酸と共に使用し、そこで、前記の酸は同じ、例えば両方の化合物について R^3 基が同一である。

【0033】

本発明の特定の実施態様によれば、1つの型のアミノ酸塩のみ、および隨意に1つの型のアミノ酸のみが使用される。

【0034】

本発明の方法の特定の実施態様によれば、式(I II)のアミノ酸塩を使用する。
40

【0035】

光学活性な第一級アミノ酸の塩（アミノ酸塩）、または光学活性な第一級アミノ酸（アミノ酸）を、出発材料(I I)または(I II)に対して広範な濃度で、反応媒体に添加してよい。前記の量は化学量論組成量であるか、あるいは化学量論組成よりも上、または触媒量、即ち化学量論組成量よりも下であってもよい。

【0036】

限定されない例として、アミノ酸塩として、出発するケトン(I I)または(I II)に対して0~3モル等量にわたる総量の値を挙げることができる。好ましくは、光学活性な第一級アミノ酸塩の総濃度は、0.05~1.5モル等量に含まれる。さらにより詳細には、本発明のいくつかの実施態様によれば、アミノ酸塩の総濃度は0.1~1.0モル
50

等量に含まれる。言うまでもなく、前記のアミノ酸塩の最適な濃度は、その性質および所望の反応時間に依存する。

【0037】

同様に、限定されない例として、出発するケトン(II)または(III)に対して0.0~3モル等量にわたるアミノ酸の総濃度値を挙げることができる。好ましくは、光学活性な第一級アミノ酸の総濃度は、0.05~1.0モル等量に含まれる。

【0038】

さらにより厳密には、本発明のいくつかの実施態様によれば、アミノ酸の総濃度は、アミノ酸塩の総濃度に対して0.1~1.0モル等量に含まれる。

【0039】

ここでもまた、言うまでもなく、前記のアミノ酸の最適な濃度は、その性質および所望の反応時間に依存する。

【0040】

本発明の方法の副生成物は水である。本発明の特定の実施態様によれば、本方法を水除去手段の存在中で実施してよい。本発明の好ましい実施態様によれば、本方法を前記の水除去手段の存在中で実施する。

【0041】

"水除去手段"は、ここでは、反応の間に形成される水を捕らえることのできる化合物または物質(化学的な手段)、または反応媒体から水を除去できる実験条件(物理的な手段)を意味する。言い換えれば、前記の手段は、反応の間に形成された水を反応媒体から、化学的な機構(例えば吸着機構、または化学反応)によって、あるいは物理的な機構(例えば通常の蒸留または共沸)によってのいずれかで除去することができる。

【0042】

有用な化学的な手段の、典型的な限定されない例は、

i) アルカリまたはアルカリ土類金属の水素化物、例えばNaH、KH、CaH₂、LiH、MgH₂;

ii) 水でクラスレートを形成できる、反応媒体の不溶な無機材料、例えば無水ゼオライト、好ましくは4または5型、または無水MgSO₄、Na₂SO₄、Na₂O、CaCl₂またはMgCl₂; または

iii) 水と反応して非酸性の化合物を形成できる有機材料、例えばオルトエスチル、N-メチル-N-トリメチルシリル-トリフルオロアセトアミド、または1-トリメチルシリルイミダゾールである。

【0043】

化学的な水除去手段を、その水除去手段の正確な性質に依存する広範な量で反応媒体に添加できる。一般に、用いられる水除去手段の量がより多いほど、あるいはより効果的であるほど、本方法に対してより良好であることが観察されている。しかしながら、理論上、形成される全ての水を捕らえるために理論上必要とされる量の3倍を超える量での添加は、はっきりとしたさらなる利点をもたらさない。同様の理論は、水を除去するために物理的な手段を使用した場合にもあてはまる。

【0044】

本発明の方法を溶剤の存在中で実施してもよい。前記の溶剤は、反応と化学的に適合する必要があり、且つ、触媒系を失活しない。

【0045】

適した溶剤は、実験条件と適合する沸点を有する有機のプロトン性または非プロトン性溶剤であるものである。かかる溶剤の限定されない例は、C₃~C₉-エーテル、エスチル、アミド、芳香族炭化水素、直鎖または分枝鎖または環式の炭化水素、塩素化溶剤、およびそれらの混合物である。より好ましくは、該溶剤はC₄~C₆-エーテル、例えばTHF、2-メチル-THF、またはジオキサン、C₃~C₆-アミド、例えばDMF、またはN-メチルピロリドン、塩化メチレン、トルエン、p-キシレン、N-メチルモルホリン、テトロン(tetronic)、スルホラン、DMSO、テトラグリムおよびそれらの混

10

20

30

40

50

合物である。

【0046】

本発明の方法を実施できる温度は、どの実施態様においても、10 ~ 150、好ましくは20 ~ 100に含まれる。もちろん、当業者は、出発物質および最終生成物および/または可能性のある溶剤の融点および沸点と関連して好ましい温度を選択することもできる。

【0047】

実施例

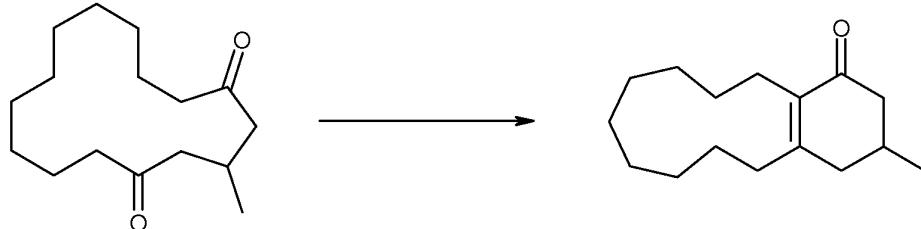
ここで全ての実施態様において、本発明を以下の実施例によってさらに詳細に説明し、その際、省略形は当該技術分野で通常の意味を有し、温度は摂氏度(°)で示され、NMRスペクトルのデータは360MHzまたは100MHz機を用いて、それぞれ¹Hまたは¹³CについてCDCl₃で記録され、化学的シフトは標準としてのTMSについてppmで示され、結合定数JはHzで表現される。

【0048】

実施例1

光学活性な14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-1
2-オンの製造

【化7】



20

【0049】

a) 一般的な手順:

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をカチオンMまたはアニオンXの適切な塩と共に、60 ~ 70、0.5mlのDMSO中、真空(8mbar)下で18時間、攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、250mgの3-メチル-1,5-シクロペンタデカンジオンを0.7mlのDMSOに導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1 ~ 1Mの間に保った。反応混合物を真空(8mbar)下、60で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。真空下で溶剤を除去し、且つ、その残りをフラッシュクロマトグラフィー、あるいはバルブ・ツー・バルブ(bulb to bulb)蒸留のいずれかによって精製して所望の生成物、即ち、(S)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、または(R)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

30

【0050】

¹H-NMR: 1.04(d, J=6.1, 3H), 1.18-1.46(m, 10H), 1.50-1.75(m, 4H), 1.97-2.15(m, 3H), 2.30-2.40(m, 3H), 2.41-2.56(m, 3H).

40

¹³C-NMR: 21.3, 23.5, 24.6, 25.1, 25.3, 25.5, 26.0, 26.2, 26.6, 29.7, 32.3, 38.3, 46.7, 136.3, 158.2, 199.7.

【0051】

得られた結果を表1に示す。

【0052】

50

【表 1 - 1】

表 1：使用された触媒系の関数としての最終生成物の収率および e.e.

触媒系 ^{a)}		^{b)} t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾		
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ¹⁾	カチオンMまたは アニオンXの塩	Eq. ¹⁾			
D-Met	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	80%	57 %ee (S)
D-Met*	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	79 %	56 %ee (S)
D-Met	0.5	CsOH·H ₂ O	0.1	2	78 %	56 %ee (S)
D-Met ⁶⁾	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	77%	57 %ee (S)
D-Met ^{5),7)}	1	CsOH·H ₂ O	0.3	1	30%	54 %ee (S)
L-Met スルホン	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	3	80%	53 %ee (R)
D-Met	0.5	RbOH (50%H ₂ O)	0.3	1	90%	56%ee (S)

【 0 0 5 3 】

【表 1 - 2】

D-Met*	0.5	RbOH (50%H ₂ O)	0.3	1	84%	50%ee (S)	
D-Met ⁵⁾	1	KOH	0.3	2	83%	47%ee (S)	
D-Met ⁵⁾	1	KOH	0.3	5	99%	47%ee (S)	
D-Met*	0.5	KOH	0.3	1	66%	54%ee (S)	
D-Met	0.5	NaOH	0.3	1	88%	54%ee (S)	
D-Met	0.5	LiOH	0.3	3	92%	51%ee (S)	
D-Met*	0.5	Cs ₂ CO ₃	0.15	3	88%	52%ee (S)	10
D-Met*	0.5	CsF	0.3	3	97%	49%ee (S)	
D-Met	0.5	La(OH) ₃	0.3	3	57%	47%ee (S)	
D-Met	0.5	BnN(CH ₃) ₃ OH (40%H ₂ O)	0.3	3	59%	48%ee (S)	
D-Met	0.5	KCl	0.3	3	59%	43%ee (S)	
D-Met	0.5	Ba(OH) ₂	0.25	2	76%	40%ee (S)	
D-Met	0.5	NaCl	0.3	3	63%	46%ee (S)	
D-Phe*	1	シュウ酸	0.5	7	51%	49%ee (S)	20
D-Met*	0.5	KH	0.3	1	83%	58%ee (S)	
D-Met*	0.5	NaH	0.5	5	82%	48%ee (S)	
L-Trp	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	99%	34%ee (R)	
O-Me-L-Tyr	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	6	72%	48%ee (R)	
L-Tyr	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	99%	30%ee (R)	
L-Leu	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	30%	45%ee (R)	
L-Val	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	3	82%	52%ee (R)	
L-Lys	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	93%	52%ee (R)	30
L-Asn	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	27%	50%ee (R)	
L-BnCys ^{5), 8)}	1	CsF	0.3	1	41%	41%ee (R)	
L-Trp ^{5), 8)}	1	CsF	0.3	1	72%	35%ee (R)	
L-Pro ⁹⁾	0.2	---	-	5	0%	---	
L-Pro ¹⁰⁾	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	1%	---	
Se-L-Meth	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	92%	56%ee (R)	
Iso-L-Leu	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	69%	35%ee (R)	
L-Ala	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	68%	43%ee (R)	40
L-HomoSer	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	68%	52%ee (R)	

【0 0 5 4】

【表 1 - 3】

S-Prop-L-Cys	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	20%	61%ee (R)	
ジメトキシ-L-Phe	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	38%	57%ee (R)	
D-Homo-Phe	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	69%	43%ee (S)	
p-ニトロ-L-Phe	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	22%	48%ee (R)	
L-But-sulfox	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	90%	51%ee (R)	10
1-meth-D-Trp	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	91%	41%ee (S)	
D-Met*	0.5	KOH	0.5	1	54%	47%ee(S)	
D-Met*	0.5	CsOH·H ₂ O	0.1	1	77 %	63 %ee (S)	
D-Met	0.5	NaOH	0.3	1	63%	59%ee (S)	
D-Pyr-Ala	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	100%	54%ee (R)	
L-Nor-Val	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	60%	46%ee (S)	
4-F-D-Phe	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	65%	50%ee (R)	
L-Homo-Phe	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	1	58%	36%ee (R)	
N-ε-アセチル-L-Lys	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	88%	40%ee (R)	20
o-bz-L-Ser	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	72%	38%ee (R)	
α-amicycloh-prop-酸	0.5	CsOH·H ₂ O	0.3	2	81%	38%ee (S)	
S-Eth-L-Cys	1	CsOH·H ₂ O	0.5	2	98%	51%ee (R)	
L-Trp	0.5	-----		3	100%	34%ee (R)	
D-Met	0.5	CsOH·H ₂ O	0.1	2	94%	60%ee (R)	

* : アミノ酸、カチオンMまたはアニオンXの塩、および出発するジケトンを、真空下、DMSO中、60°で直接反応させた。

a) 塩の形態の光学活性な第一級アミノ酸と、光学活性なアミノ酸との混合物を含む触媒系。

b) 光学活性な第一級アミノ酸。

1) 出発するジケトンに対して、導入されたモル等量の数。

2) 反応の持続時間(日)。

3) GCによって測定。

4) 最終生成物と過剰な LiAlH₄とを乾燥THF中で反応させることによって測定。加水分解、ろ過、およびEt₂O中での抽出後、得られるアリルアルコールの光学異性体過剰率を測定するために、得られたアリルアルコールをGCによってキラルカラム(C₂HIRASIL DEX DB)を用いて分析した。

5) 反応を2.4mlのDMSO中で実施した。

6) 反応をNMP中で実施した。

7) 触媒系のインサイチュー形成後(真空下、60°にて)、反応を大気圧で実施した。

8) アミノ酸、カチオンMの塩、および出発するジケトンを、DMSO中、60°で直接反応させた。

9) 反応をAgami et al.によって記載された条件(Bulletin de la Societe Chimique de France, 1987, 358を参照)を用いたが、しかし、DMF中、室温で実施した。

30

40

50

10) 第一級ではないアミノ酸を使用して、本発明の方法を用いて反応を実施した。

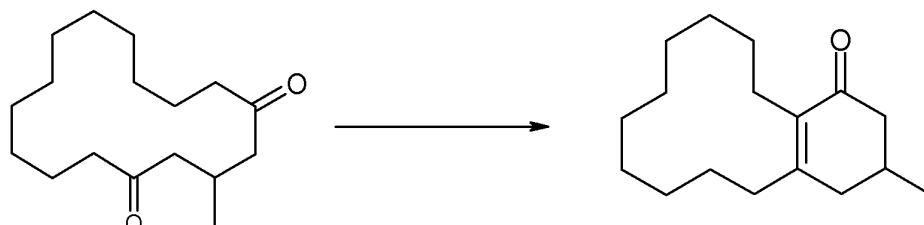
【0055】

実施例2

光学活性な 15 - メチルビシクロ [10 . 4 . 0] ヘキサデカ - 1 (12) - エン - 1

3 - オンの製造

【化8】



10

【0056】

a) 一般的な手順:

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をカチオンMまたはアニオンXの適切な塩と共に、60で、0.13mlのDMSO中、真空(8mbar)下で18時間、攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。40への冷却後、50mgの3 - メチル - 1 , 5 - シクロヘキサデカンジオンを0.1mlのDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1~1Mの間に保った。反応混合物を真空(8mbar)下、40で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄C₁水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。真空下で溶剤を除去し、且つ、その残りをフラッシュクロマトグラフィー、あるいはバルブ・ツー・バルブ蒸留のいずれかによって精製して、所望の生成物、即ち、(S) - 15 - メチル - ビシクロ [10 . 4 . 0] ヘキサデカ - 1 (12) - エン - 13 - オン、または(R) - 15 - メチル - ビシクロ [10 . 4 . 0] ヘキサデカ - 1 (12) - エン - 13 - オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

20

【0057】

30

¹H-NMR: 2.47-2.20 (m, 6H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.69-1.37 (m, 14H), 1.27-1.21 (m, 2H),

1.02 (d, J = 5.1, 3H).

¹³C-NMR: 199.8, 158.5, 135.1, 46.5, 38.9, 31.9, 29.8, 27.0, 26.3, 25.7, 25.5, 25.1, 24.2,

23.0, 22.8, 22.0, 21.2.

【0058】

得られた結果を表2に示す。

【0059】

【表2】

表2：使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

アミノ酸 ^{b)} Eq. ¹⁾	触媒系 ^{a)}		t ²⁾	収率 ³⁾	e.e. ⁴⁾
	カチオンMまたは アニオンXの塩	Eq. ¹⁾			
D-Met	1	CsOH·H ₂ O	0.5	2	98% ee (S)
L-Phe*	1	シュウ酸	0.5	1	60% ee (R)
Se-L-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0.5	10	93% ee (R)
D-Eth	1	CsOH·H ₂ O	0.5	8	84% ee (S)
D-Pyr-Ala	1	CsOH·H ₂ O	0.5	4	95% ee (R)
S-Eth-L-Cys	1	CsOH·H ₂ O	0.5	2	100% ee (R)
L-Phe**	1	pTsOH·H ₂ O	0.5	14	62% ee (R)
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0.5	3	57% ee (S)
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0.1	3	17% ee (S)
L-Trp	1	pTsOH·H ₂ O	0.5	7	75% ee (R)

10

20

* : アミノ酸、カチオンMまたはアニオンXの塩、および出発するジケトンを、真空下、DMSO中、60℃で直接反応させた。

** : アミノ酸、カチオンMまたはアニオンXの塩、および出発するジケトンを、真空下、DMSO中、40℃で直接反応させた。

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

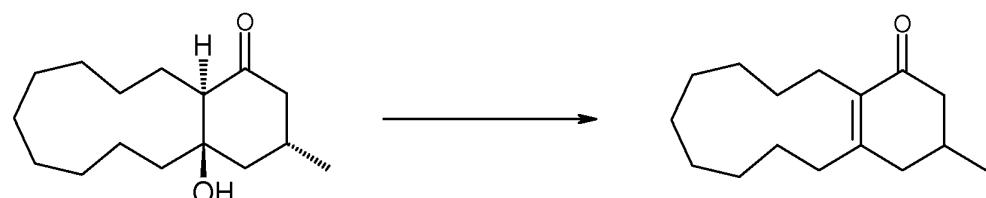
【0060】

実施例3

光学活性な14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オンの製造

【化9】

30



【0061】

a) 一般的な手順：

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオンXの適切な塩と共に、60℃で16mlのDMSO中に攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、4gの(11RS, 14RS)-1-ヒドロキシ-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカン-12-オンを10mlのDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するケトンの濃度を0.1~1Mの間に保った。該反応混合物を60℃で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。真空下で溶剤を除去し、且つ、その残りをフラッシュクロマトグラフィー、あるいはバルブ・ツー・バルブ蒸留のいずれかによって精製して所望の生成物、即ち、(S)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、または(R)-14-メチル-ビシクロ[9.4.0]ペンタデカ-1(11)-エン-12-オン、またはアミノ酸の立体

40

50

配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

【0062】

¹H-NMR: 1.04(d, J=6.1, 3H), 1.18-1.46(m, 10H), 1.50-1.75(m, 4H), 1.97-2.15(m, 3H),
2.30-2.40(m, 3H), 2.41-2.56(m, 3H).

¹³C-NMR: 21.3, 23.5, 24.6, 25.1, 25.3, 25.5, 26.0, 26.2, 26.6, 29.7, 32.3, 38.3, 46.7,
136.3, 158.2, 199.7.

【0063】

得られた結果を表3に示す。

【0064】

【表3】

表3: 使用されたアミノ酸の閥数としての最終生成物の収率およびe.e.

アミノ酸 ^{b)}	触媒系 ^{a)}	t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾	
pNO ₂ -L-Phe	Eq. ¹⁾	pTsOH Eq. ¹⁾			
1		0.5	2.5	49% ee (S)	
O-Me-L-Tyr	1	pTsOH	0.5	1	39% ee (S)
L-Trp	1	pTsOH	0.5	1	54% ee (S)
L-Homo-Ser	1	pTsOH	0.5	1	47% ee (R)
S-Bz-L-Cys	1	pTsOH	0.5	2	58% ee (S)
Se-L-Meth	0.7	pTsOH	0.5	1	33% ee (S)
S-Prop-L-Cys	0.5	pTsOH	0.5	2	44% ee (S)
L-Meth	1	pTsOH	0.5	1	35% ee (S)
L-Ser	1	pTsOH	0.5	2	40% ee (S)
D-Pyr-Ala	1	pTsOH	0.5	5	58% ee (R)
S-Eth-L-Cys	1	pTsOH	0.5	5	57% ee (S)
D-Eth	1	pTsOH	0.5	5	55% ee (R)
L-Trp	1	pTsOH	0.5	1	57% ee (S)

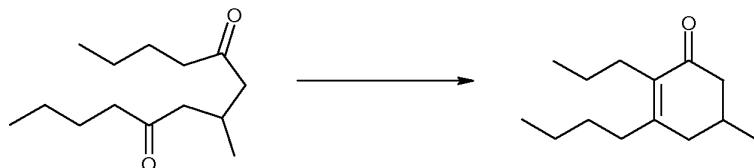
a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

【0065】

実施例4

光学活性な3-ブチル-5-メチル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オンの
製造

【化10】



【0066】

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオニンXまたはカチオニンMの適切な塩と共に、0.3m1のDMSO中で攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの7-メチル-5,9-トリデカンジオンを0.3m1のDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1~1モル/Lの間に保った。該反応混合物を25で攪拌し、その後、GC

10

20

30

40

50

を行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和した NH_4Cl 水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、即ち、(S)-3-ブチル-5-メチル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、または(R)-3-ブチル-5-メチル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

【 0 0 6 7 】

$^1\text{H-NMR}$: 0.89 (t, $J = 7.7$, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.27–1.49 (m, 6H), 1.98–2.13 (m, 3H), 2.17–2.29 (m, 4H), 2.33 (d, $J = 15.3$, 1H), 2.45 (d, $J = 14.4$, 1H).

10

$^{13}\text{C-NMR}$: 14.0, 14.3, 21.2, 22.9, 23.0, 27.0, 29.8, 30.1, 34.7, 39.1, 46.2, 135.0, 158.3, 199.5.

【 0 0 6 8 】

得られた結果を表4に示す。

【 0 0 6 9 】

【表4】

表4：使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

触媒系 ^{a)}		^{a)}	^{b)}	^{c)}	^{d)}	
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ^{D)}	カチオンMまたは アニオンXの塩	Eq. ^{D)}	t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾
L-Pro ⁵⁾	0.2	----	-----	7	0	-----
L-Phe	0.3	CSA	0.15	7	76%	69%ee (R)
L-Phe	0.3	pTsOHH ₂ O	0.15	7	76%	74%ee (R)
L-Phe	0.3	CF ₃ SO ₃ H	0.15	7	77%	72%ee (R)
L-Phe	0.3	(PhO) ₂ POOH	0.15	7	91%	70%ee (R)
L-Phe	0.3	H ₂ SO ₄	0.15	7	77%	72%ee (R)
L-Phe	0.3	CsF	0.15	3	75%	74%ee (R)
L-BnCys	0.3	CSA	0.15	7	62%	60%ee (R)
L-Tyr	0.3	CSA	0.15	7	31%	66%ee (R)
O-Me-L-Tyr	0.3	CSA	0.15	7	74%	69%ee (R)
L-Lys	0.3	CSA	0.15	7	78%	51%ee (R)
L-Trp	0.3	CSA	0.15	7	84%	77%ee (R)
L-Arg	0.3	CSA	0.15	7	51%	46%ee (R)
L-Met	0.3	CSA	0.15	7	36%	74%ee (R)
Se-L-Meth	0.3	CSA	0.15	7	53%	62%ee (R)
L-But-sulfox	0.3	CSA	0.15	7	38%	58%ee (R)
D-Eth	0.3	CSA	0.15	7	64%	64%ee (S)
D-Pyr-Ala	0.3	CSA	0.15	7	80%	66%ee (R)
L-Homo-Ser	0.3	CSA	0.15	7	79%	70%ee (R)
S-prop-L-Cys	0.3	CSA	0.15	7	27%	48%ee (R)
L-Trp	0.3	CsF	0.3	3	75%	75%ee (R)
D-Eth	0.3	CsF	0.3	3	64%	64%ee (S)
L-Trp	0.3	pTsOHH ₂ O	0.15	7	76%	73%ee (R)
L-Trp	0.3	CsF	0.1	3	96%	71%ee (R)
L-Trp	0.3	CsF	0.5	3	53%	58%ee (R)
L-Trp	0.3	----	-----	3	80%	62%ee (R)
S-Et-L-Cys	0.5	CsF	0.3	7	86%	57%ee (R)
S-Et-L-Cys	0.5	CSA	0.3	7	63%	51%ee (R)
D-Meth	0.3	CsF	0.3	7	76%	61%ee (S)

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

5) 反応をAgami et al.によって記載された条件(Bulletin de la Societe Chimique de France, 1987, 358を参照)を用いたが、しかし、DMF中、室温で実施した。

CSA = カンファースルホン酸(campholenic sulfonic acid)。

10

20

30

40

50

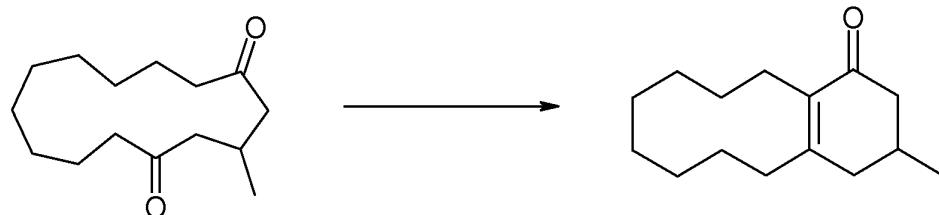
【0070】

実施例5

光学活性な 13 - メチル - ビシクロ [8 . 4 . 0] テトラデカ - 1 (10) - エン - 1

1 - オンの製造

【化11】



10

【0071】

a) 一般的な手順 :

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をカチオンMまたはアニオンXの適切な塩と共に、60で、0.15mlのDMSO中、真空(8mbar)下で18時間、攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの3 - メチル - 1 , 5 - シクロテトラデカンジオンを0.15mlのDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1~1Mの間に保った。反応混合物を真空(8mbar)下、60で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。真空下で溶剤を除去し、且つ、その残りをフラッシュクロマトグラフィー、あるいはバルブ・ツー・バルブ蒸留のいずれかによって精製して所望の生成物、即ち、(S)-13 - メチル - ビシクロ [8 . 4 . 0] テトラデカ - 1 (10) - エン - 11 - オン、または(R)-13 - メチル - ビシクロ [8 . 4 . 0] テトラデカ - 1 (10) - エン - 11 - オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

20

【0072】

¹H-NMR: 1.05(d, J=6.2, 3H), 1.14-1.50(m, 10H), 1.56-1.8(m, 2H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.94-2.20(m, 3H), 2.44-2.55(m, 4H).

30

¹³C-NMR: 21.1, 21.3, 21.4, 23.4, 25.5, 25.7, 25.8, 27.1, 29.7, 32.7, 38.0, 46.7, 134.8, 158.4, 199.5.

【0073】

得られた結果を表5に示す。

【0074】

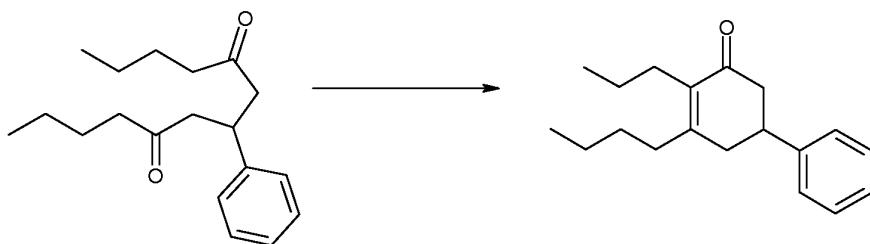
【表5】

表5: 使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

40

触媒系^{a)}		^{b)} Eq.^D	^{c)} カチオンMまたは アニオンXの塩 Eq.^D	^{d)} ^{e)} ^{f)} ^{g)} ^{h)} ⁱ⁾ ^{j)} ^{k)} ^{l)} ^{m)} ⁿ⁾ ^{o)} ^{p)} ^{q)} ^{r)} ^{s)} ^{t)} ^{u)} ^{v)} ^{w)} ^{x)} ^{y)} ^{z)} ^{aa)} ^{ab)} ^{ac)} ^{ad)} ^{ae)} ^{af)} ^{ag)} ^{ah)} ^{ai)} ^{aj)} ^{ak)} ^{al)} ^{am)} ^{an)} ^{ao)} ^{ap)} ^{aq)} ^{ar)} ^{as)} ^{au)} ^{av)} ^{aw)} ^{ax)} ^{ay)} ^{az)} ^{ba)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} ^{ca)} ^{da)} ^{ea)} ^{fa)} ^{ga)} ^{ha)} ^{ia)} ^{ja)} ^{ka)} ^{la)} ^{ma)} ^{na)} ^{oa)} ^{aa)} <

【化12】



【0075】

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオンXまたはカチオンMの適切な塩と共に、0.3mlのDMSO中で攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの7-フェニル-5,9-トリデカンジオンを0.3mlのDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1~1モル/Lの間に保った。該反応混合物を25℃で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、即ち、(S)-3-ブチル-5-フェニル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、または(R)-3-ブチル-5-フェニル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

【0076】

¹H-NMR: 0.93 (t, J = 7.4, 6H), 1.33-1.55 (m, 6H), 2.24-2.36 (m, 4H), 2.52-2.74 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H).

¹³C-NMR: 13.9, 14.3, 22.9, 23.0, 27.2, 27.4, 34.7, 38.7, 40.5, 44.7, 126.7, 126.8, 128.7, 135.3, 143.7, 158.1, 198.7.

【0077】

得られた結果を表6に示す。

【0078】

【表6】

表6: 使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

触媒系 ^{a)}		^{b)} Eq. ¹⁾	^{c)} Eq. ¹⁾ アミノ酸または カチオンMまたは アニオンXの塩	t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾
L-Trp	0.3	CSA	0.15	7	92%	81%(R)
L-Trp	0.3	CsF	0.15	7	98%	77%(R)
L-Phe	0.3	CSA	0.15	14	84%	81%ee (R)
L-Phe	0.3	CsF	0.15	3	70%	81%ee (R)

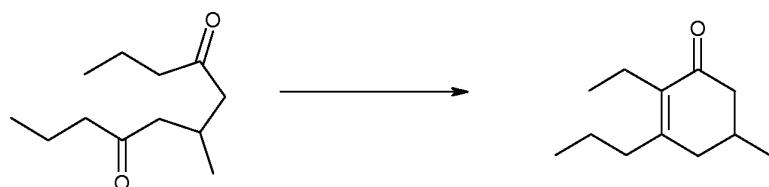
a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

【0079】

実施例7

光学活性な2-エチル-5-メチル-3-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オンの
製造

【化13】



【0080】

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオンXまたはカチオンMの適切な塩と共に、0.3mlのDMSO中で攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの6-メチル-4,8-ウンデカンジオンを0.3mlのDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケトンの濃度を0.1~1モル/Lの間に保った。該反応混合物を25℃で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空中で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、即ち、(S)-2-エチル-5-メチル-3-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、または(R)-2-エチル-5-メチル-3-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

10

【0081】

¹H-NMR: 0.92 (t, J = 7.8, 3H), 0.97 (t, J = 7.2, 3H), 1.03 (d, J = 5.9, 3H), 1.45~1.58 (m, 2H), 1.98~2.13 (m, 3H), 2.20~2.37 (m, 5H), 2.45 (d, J = 14.4, 1H).

¹³C-NMR: 14.1, 14.3, 18.3, 21.2, 29.8, 36.7, 39.0, 46.2, 136.6, 157.6, 199.3.

【0082】

得られた結果を表7に示す。

【0083】

【表7】

表7: 使用されたアミノ酸の種類としての最終生成物の収率およびe.e.

30

触媒系 a)		t ²⁾	収率 ³⁾	e.e. ⁴⁾
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ¹⁾	カチオンMまたは アニオンXの塩 Eq. ¹⁾		
L-Trp	0.3	CSA	0.15	7 96% 59%ee (R)
L-Trp	0.3	CsF	0.15	7 89% 44%ee (R)
L-Phe	0.3	-----	15	12% 69%ee (R)
L-Phe	0.3	CSA	0.15	7 80% 68%ee (R)

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

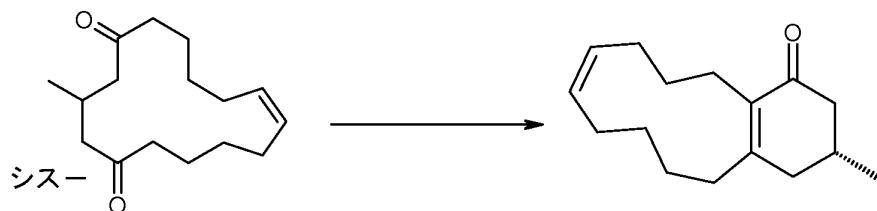
40

【0084】

実施例8

光学活性な(-)-(3S,9Z)-3-メチル-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-デカヒドロ-1H-ベンゾシクロウンデセン-1-オンの製造

【化14】



【0085】

a) 一般的な手順:

反応容器内で、アミノ酸、カチオンMまたはアニオンXの塩、および出発するジケトン(10Z)-3-メチル-10-シクロペニタデセン-1,5-ジオンを、真空下、0.5 mbar中、60°で直接反応させた。反応混合物を真空(8 mbar)下、60°で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーまたはバルブ・ツー・バルブ蒸留によって精製して、所望の生成物、即ち、シス-(S)-3-メチル-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-デカヒドロ-1H-ベンゾシクロウンデセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

10

【0086】

シス-:

¹³C-NMR: 21.3, 22.9, 24.9, 26.3, 27.8, 29.6, 29.8, 30.3, 32.8, 38.1, 46.5, 131.7, 132.5, 160.5, 199.9.

【0087】

得られた結果を表8に示す。

【0088】

【表8】

表8: 使用された触媒系の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

30

触媒系 ^{a)}		^{b)} Eq. ¹⁾	^{c)} t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾
アミノ酸	カチオンMまたは アニオンXの塩	Eq. ¹⁾			
D-Met	1	CsOH·H ₂ O	0.5	1	95% 44%ee (S)

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

【0089】

実施例9

光学活性な(3Rまたは3S, 9E)-3-メチル-2,3,4,5,6,7,8,1

40

1,12,13-デカヒドロ-1H-ベンゾシクロウンデセン-1-オンの製造

【化15】



【0090】

a) 一般的な手順:

50

反応容器内で、アミノ酸、カチオンMまたはアニオンXの塩、および出発するジケトン(10E)-3-メチル-10-シクロペニタデセン-1,5-ジオンを、真空下、0.5m1のDMSO中、60で直接反応させた。反応混合物を真空(8mbar)下、60で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄C1水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーまたはバルブ・ツー・バルブ蒸留によって精製して、所望の生成物、即ち、トランス-(S)-3-メチル-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-デカヒドロ-1H-ベンゾシクロウンデセン-1-オン、またはトランス-(R)-3-メチル-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-デカヒドロ-1H-ベンゾシクロウンデセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

【0091】

トランス-：

¹H-NMR: 1.01(d, J=6.1, 3H), 1.20-1.34(m, 4H), 1.42-1.70(m, 6H), 1.93-2.20(m, 7H), 2.22-2.36(m, 2H), 2.40-2.54(m, 2H).

¹³C-NMR: 21.3, 23.8, 26.0, 26.8, 28.3, 29.8, 33.4, 33.7, 34.3, 38.1, 46.5, 130.9, 132.3, 135.8, 156.6, 200.4.

【0092】

得られた結果を表9に示す。

【0093】

【表9】

表9：使用された触媒系の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

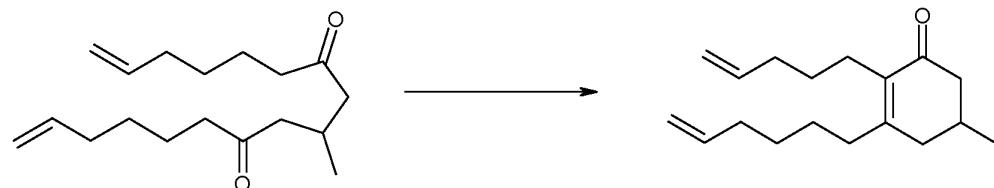
触媒系 ^{a)}		^{b)}	^{c)}	^{d)}
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ^{c)}	カチオンMまたは アニオンXの塩 Eq. ^{c)}		
D-Phe	1	シュウ酸	0.5	4
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0.5	2
L-Phe	1	CSA	0.5	30

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

【0094】

実施例10光学活性な3-(ヘキ-5-エニル)-5-メチル-2-(ペント-4-エニル)-2-シクロヘキセン-1-オンの製造

【化16】



【0095】

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオンXの適切な塩と共に、0.3m1のDMSO中で攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの9-メチル-1,16-ヘプタデカジエン-7,11-ジオンを0.3m1のDMSO中に導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するジケト

ンの濃度を0.1~1モル/Lの間に保った。該反応混合物を25℃で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、即ち、(S)-3-(ヘキ-5-エニル)-5-メチル-2-(ペント-4-エニル)-2-シクロヘキセン-1-オン、または(R)-3-(ヘキ-5-エニル)-5-メチル-2-(ペント-4-エニル)-2-シクロヘキセン-1-オン、またはアミノ酸の立体配置に依存する前記の立体異性体の光学活性な混合物を生成した。

【0096】

10

¹H-NMR: 1.02(d, J=6.1, 3H), 1.33-1.52(m, 6H), 1.97-2.14(m, 6H), 2.19-2.40(m, 5H), 2.42-2.50(m, 2H), 4.90-5.08(m, 4H), 5.73-5.89(m, 2H).

¹³C-NMR: 21.2, 24.6, 27.3, 28.8, 29.0, 29.8, 33.5, 34.0, 34.7, 39.1, 46.2, 114.4, 114.8, 135.0, 138.4, 138.8, 158.1, 199.4.

【0097】

得られた結果を表10に示す。

【0098】

【表10】

20

表10: 使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

触媒系 ^{a)}		^{a)}	t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ¹⁾	カチオンMまたは アニオンXの塩	Eq. ¹⁾		
L-Phe	0.3	CSA	0.15	7	67% ee (R)
D-Phe	0.3	CSA	0.15	7	83% ee (S)

a)、b)、1)、2)、3)および4)は実施例1で説明された通りである。

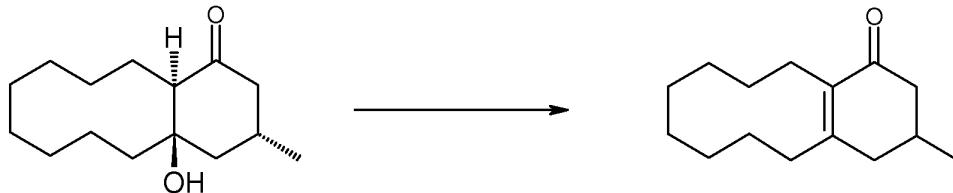
【0099】

30

実施例11

光学活性な13-メチル-ビシクロ[8.4.0]テトラデカ-1(10)-エン-1-オノの製造

【化17】



【0100】

40

a) 一般的な手順:

反応容器内で、光学活性な第一級アミノ酸をアニオンXの適切な塩と共に、60℃で0.2mLのDMSO中で攪拌することによって、触媒系をインサイチューで形成した。その後、50mgの(10RS, 13RS)-1-ヒドロキシ-13-メチル-ビシクロ[8.4.0]テトラデカン-11-オンを導入した。存在するDMSOの総量を計算して、反応開始時に出発するケトンの濃度を0.1~1Mの間に保った。該反応混合物を60℃で攪拌し、その後、GCを行った。反応を停止するために、該混合物を水または飽和したNH₄Cl水溶液で加水分解した。ジエチルエーテルを用いた水相の抽出後、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そしてろ過した。溶剤を真空下で除去し、そしてその残りをフラッシュクロマトグラフィーによって、またはバルブ・ツー・バルブ蒸留のいずれかによ

50

って精製して、所望の生成物を生成した。

【0101】

¹H-NMR: 1.05(d, J=6.2, 3H), 1.14-1.50(m, 10H), 1.56-1.8(m, 2H), 1.71-1.80(m, 2H),
1.94-2.20(m, 3H), 2.44-2.55(m, 4H).

¹³C-NMR: 21.1, 21.3, 21.4, 23.4, 25.5, 25.7, 25.8, 27.1, 29.7, 32.7, 38.0, 46.7, 134.8,
158.4, 199.5.

【0102】

得られた結果を表11に示す。

【0103】

【表11】

10

表11: 使用されたアミノ酸の関数としての最終生成物の収率およびe.e.

触媒系 ^{a)}		^{a)}	^t ²⁾	収率 ³⁾	e.e ⁴⁾
アミノ酸 ^{b)}	Eq. ¹⁾	アニオンXの塩 Eq. ¹⁾			
o-Met-L-Tyr	1	pTsOH	0.5	1	20% 55%ee (R)

a)、 b)、 1)、 2)、 3) および 4) は実施例1で説明された通りである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 07 B 53/00 (2006.01) C 07 B 53/00 B
C 07 B 61/00 (2006.01) C 07 B 61/00 3 0 0

(74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
(74)代理人 100156812
弁理士 篠 良一
(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト
(72)発明者 オリヴァー クノプフ
スイス国 ジュネーヴ ケ デ アレニエル 10

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特開2005-206561 (JP, A)
特表2007-522257 (JP, A)
国際公開第2007/010483 (WO, A1)
AGAMI C, BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, フランス, SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE, 1987年 3月, N2, P358-360

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 07 C 45 / 00 - 49 / 92
CA / REGISTRY (STN)