

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5550637号
(P5550637)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月30日 (2014. 5. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 7/18 (2006. 01)

C O 7 F 7/18 C S P A

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

C O 7 C 33/05 D

C O 7 C 45/51 (2006. 01)

C O 7 C 45/51

C O 7 C 47/225 (2006. 01)

C O 7 C 47/225

C O 7 C 27/02 (2006. 01)

C O 7 C 27/02

請求項の数 10 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-510079 (P2011-510079)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月18日 (2009. 5. 18)
 (65) 公表番号 特表2011-520950 (P2011-520950A)
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011. 7. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2009/052048
 (87) 国際公開番号 W02009/141781
 (87) 国際公開日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)
 審査請求日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)
 (31) 優先権主張番号 08104028. 9
 (32) 優先日 平成20年5月20日 (2008. 5. 20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390009287
 ファイルメニツヒ ソシエテ アノニム
 F I R M E N I C H S A
 スイス国 ジュネーヴ 8 ルート デ
 ジュネ 1
 1, route des Jeunes,
 CH-1211 Geneve 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

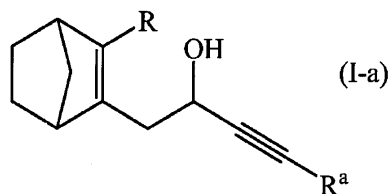
(54) 【発明の名称】 β -サンタロールおよびその誘導体を製造するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



〔式中、R は、Me 基または Et 基を表し、R^a は、水素原子、あるいは Si (R^b)₃ 基または (R^c)₂COH 基 (R^b は、C₁₋₅ 基またはフェニル基を表し、R^c は、C₁₋₅ 基またはフェニル基を表す) を表す〕の化合物であって、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物。

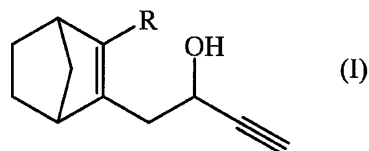
【請求項 2】

R がメチル基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式

【化 2】



[式中、R は、Me 基または Et 基を表す] の化合物であって、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

10

請求項 1 に定義したとおりの式 (I - a) の化合物を製造するための方法であって、
a) 2 - R - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン [式中、R は、請求項 1 においてと同様の意味を有する] を、式 $R^a - C \equiv CCHO$ [式中、 R^a は、 $Si(R^b)_3$ または $(R^c)_2COH$ 基 (R^b および R^c は、互いに独立して、 C_{1-5} 基またはフェニル基を表す) を表す] の化合物と、触媒としての Al、B、または Sn 誘導体ルイス酸の存在下で反応させて、式 (I - a) [式中、 R^a は、 $Si(R^b)_3$ 基または $(R^c)_2COH$ 基 (R^b および R^c は、互いに独立して、 C_{1-5} 基またはフェニル基を表す) を表す] の化合物を得るステップと、

b) 場合によって、得られた化合物 (I - a) を適切な塩基またはフッ素塩で処理して、請求項 3 に定義したとおりの化合物 (I) を得るステップと、を含む方法。

20

【請求項 5】

a') 酸 H (アニオン) と、
ラセミ型または光学活性の 2 - R^d - 3 - R^e - 5 - R^f - 4 - イミダゾリジノン誘導体、あるいはラセミ型または光学活性の式 $(C_4H_8N) - 2 - CAr_2OSiR^b_3$ のプロリノール誘導体と、
を一緒に反応させることによって得られた光学活性塩の存在下で、
シクロペンタジエンをトランス形のアルデヒド $RHC = CHCHO$ [式中、R は、上記と同様の意味を有する] と、ディールス・アルダー条件下で反応させるステップであって、
アニオンは、 Cl^- 、 ClO_4^- 、 $R^gSO_3^-$ もしくは $R^gCO_2^-$ [式中、 R^g は、 $C_1 - C_7$ 炭化水素基、または $C_1 - C_8$ フルオロアルキル基もしくはフルオロアリアル基である]、 $ClSO_3^-$ 、 $FOSO_3^-$ 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 $AsCl_6^-$ 、 SbF_6^- 、 AsF_6^- 、
または $B(R^h)_4^-$ [式中、 R^h は、場合によって 1 ~ 5 個の基で置換されたフェニル基であり、前記基は、ハライド原子、あるいはメチル基、または CF_3 基である] からなる群の中で選択されたアニオンを表し、

30

R^b は、請求項 1 においてと同様に定義され、

Ar は、場合によって 1 個、2 個、または 3 個の Me、Et、 CF_3 、OMe、または OEt で置換されたフェニル基を表し、

R^d は、t - Bu、フェニル基、ベンジル基、または 5 - Me - フリル基を表し、

R^e は、水素原子、 $C_1 - C_3$ アルキル基、またはベンジル基を表し、

R^f は、t - Bu、フェニル基、ベンジル基を表す

40

3 - R - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 5 - エン - 2 エキソ - カルバルデヒドを得るためのステップと、

b') ステップ a') で得られたディールス・アルダー付加物を飽和アルコールに還元し、場合によって、前記アルコールをエステル、カーボネート、またはスルホネートに変換するステップと、

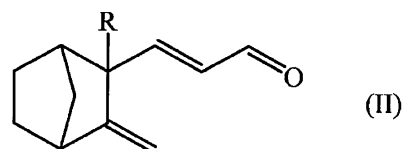
c') 前記アルコール、エステル、カーボネート、またはスルホネートを所望の生成物に変換する 2 - R - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを得るためのステップと、を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

式

50

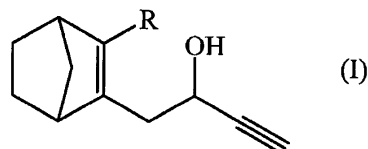
【化 3】



[式中、R は、Me 基または Et 基を表す] のその立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物を製造するための方法であって、
式

【化 4】

10



[式中、R は、Me 基または Et 基を表す] のその立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態のエニノールを、
M (L)_n Z 塩 [式中、M は、Zn (II)、Cu (I)、または Ag (I) を表し、n は、0 ~ 4 の整数を表し、L は、C₁ - C₄ニトリル、C₆H₅CN、またはジ - ニトリル、あるいは C₅ - C₈ピリジン誘導体を表し、Z は、弱配位または非配位のアニオンを表す]
と反応させることによる方法。

20

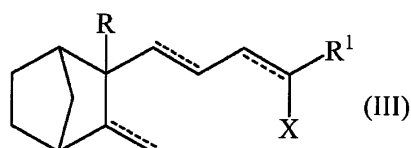
【請求項 7】

前記塩が、Cu (L)₄ Z [式中、L は、C₁ - C₄ニトリルである] であることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式

【化 5】



30

[式中、
R は、Me 基または Et 基を表し、
R¹ は、水素原子、あるいは Me 基または Et 基を表し、
X は、CH₂OR²基、CHO 基、または CH (OR³)₂基 (R² は、水素原子、C₁ - C₃アルキル基、アルケニル基、またはアシル基を表し、R³ は、別々に、C₁ - C₃アルキル基、アルケニル基、またはアシル基を表すか、あるいは一緒になって C₂ - C₅アルカンジイル基を表す) を表し、

点線は、単結合または二重結合を表す] の化合物であって、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の前記化合物を製造するための方法であって、

40

1) 請求項 6 に記載のとおりの方法によって、請求項 3 に定義したとおりの式 (I) のエニノールを、請求項 6 に定義したとおりの式 (II) のアルデヒドに転化させるステップと、

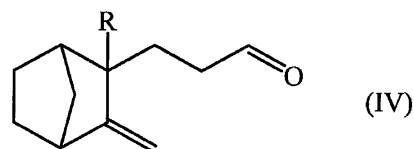
2) 前記式 (II) のアルデヒドを、上記に定義したとおりの式 (III) の化合物に転化させるステップと、を含む方法。

【請求項 9】

ステップ 2) が、

a) 請求項 5 に定義したとおりのアルデヒド (II) を式

【化 6】

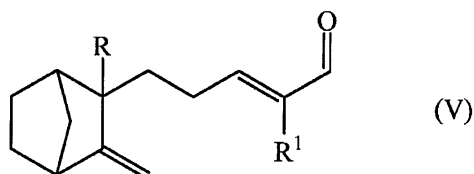


〔式中、Rは、式（ⅠⅠ）においてと同様の意味を有する〕のその立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態のアルデヒドに還元する反応と、

b) 前記アルデヒド（Ⅳ）をアルデヒド R^1CH_2CHO とカップリングさせて、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態のアルデヒド

10

【化 7】

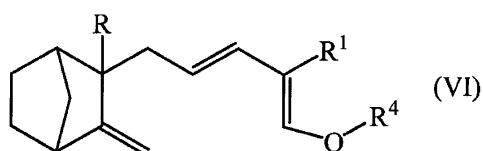


〔式中、Rおよび R^1 は、式（ⅠⅠ）においてと同様の意味を有する〕を得る反応と、

c) 前記化合物（Ⅴ）を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の相当するジエノール誘導体

20

【化 8】

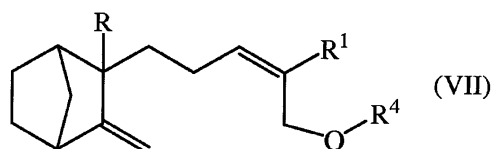


〔式中、Rおよび R^1 は、式（ⅠⅠ）においてと同様の意味を有し、 R^4 は、 $C_1 - C_3$ アルキル基、アルケニル基、またはアシル基、あるいは $C_3 - C_8$ シリル基を表す〕に変換する反応と、

d) エノラート（Ⅵ）を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の化合物

30

【化 9】

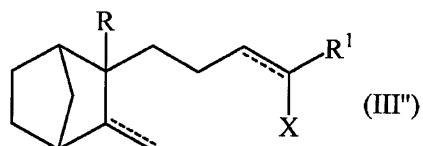


〔式中、R、 R^1 、および R^4 は、式（ⅤⅠ）においてと同様の意味を有する〕に還元する反応と、

e) 場合によって、前記化合物（ⅤⅠⅠ）を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の化合物（ⅠⅠⅠ'）

40

【化 10】



〔式中、点線、R、 R^1 、およびXは、式（ⅠⅠⅠ）においてと同様の意味を有する〕に転化させる反応と、を含むことを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

50

R がメチル基であることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

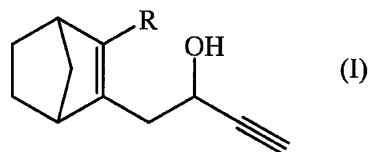
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機合成の分野に関し、より具体的には、式

【化 1】



10

〔式中、R は、Me 基または Et 基を表す〕の化合物であって、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物を製造するための方法に関する。また、本発明は、化合物 (I) ならびにその前駆体と、化合物 (I) を作製するための方法にも関する。さらに、本発明は、 α -サンタロールまたはその誘導体を合成するための化合物 (I) の使用にも関する。

【0002】

従来技術

式 (I) の化合物は、新規の化合物であり、これは α -サンタロールおよびその誘導体を簡潔かつ効率的に製造するための有用な出発物質である。

20

【0003】

α -サンタロールおよびその誘導体は、周知の付香成分であり、そのうちのいくつかは特に関連が深い。そのため、それらを生産するための代替的な合成が、常に求められている。

【0004】

本発明者らが知る限りでは、既知の全ての合成は、非常に冗長であるか、あるいは高価な出発物質もしくは試薬、または工業的方法としては費用がかかり過ぎるステップさえも必要とする (例えば、Brunke et al., Rivista Italiana EPPOS, 1997, 49 参照)。具体的には、以下の参考文献を挙げることができるが、これらは α -サンタロールを製造するための方法を最もよく示す例である。

30

- 欧州特許第 1 0 2 1 3 号：ただし、この方法は非常に冗長である上、多数の塩素化中間体 (香料における使用には最適でない) を必要とし、本発明の不飽和アルデヒド (II) の製造の非常に低い収率 (約 13%) をもたらす (下記参照)；

- A. Krotz et al., Tet. Asym, 1990, 1, 537：比較的簡潔な合成であるが、これは 2 回のウィッティッヒ反応またはそれに相当するもの、および高価な試薬を必要とする。

【0005】

本発明の目的は、 α -サンタロールおよびその誘導体を製造するためのさらなる工業的方法を提供することである。実際に、本発明は、適切に官能化された側鎖部分 (正確な配置を有する) をメチレン官能基の同時形成とともに一段階生成することを可能にすることで (ウィッティッヒオレフィン化の必需性はない)、標的化合物の製造の全体的な工程を短縮する。

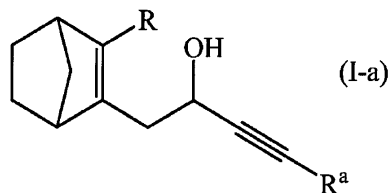
40

【0006】

発明の概要

本発明の第 1 の対象は、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の式

【化 2】



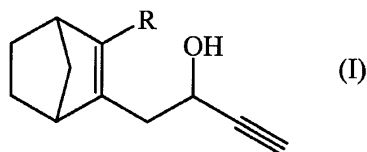
【式中、Rは、Me基またはEt基を表し、R^aは、水素原子、あるいはSi(R^b)₃基または(R^c)₂COH基(R^bは、C₁₋₅基またはフェニル基を表し、R^cは、C₁₋₅基またはフェニル基を表す)を表す]の化合物である。

10

【0007】

実際に、本発明者らは、 α -サンタロール(重要な付香成分)およびその誘導体が、式(I-a)[式中、R^aは水素原子である]のエニノール、すなわちその立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の式

【化 3】



20

【式中、Rは、Me基またはEt基を表す]の化合物から出発して有利に製造できることを発見した。

【0008】

特に、化合物(I)または(I-a)[式中、RはMeである]は、 α -サンタロールの直接前駆体であることから、好適な実施形態である。

【0009】

前記化合物(I)は、化合物(I-a)[式中、R^aは水素原子ではない]から有利に製造することができる。したがって、本発明の第2の対象は、上記に定義したとおりの化合物(I)を製造するための方法であって、

30

a) 2-R-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン[式中、Rは、化合物(I)の場合と同様の意味を有する]を式R^a-C≡CCHO[式中、R^aは、Si(R^b)₃基または(R^c)₂COH基(R^bおよびR^cは、互いに独立して、C₁₋₅基またはフェニル基を表す)を表す]の化合物と、触媒としてのAl、B、またはSn誘導体ルイス酸の存在下で反応させて(「エン」反応)、式(I-a)[式中、R^aは、Si(R^b)₃基または(R^c)₂COH基(R^bおよびR^cは、互いに独立して、C₁₋₅基またはフェニル基を表す)を表す]の化合物を得るステップと、
b) 得られた化合物(I-a)を適切な塩基またはフッ素塩で処理して、化合物(I)を得るステップと、を含む方法に関する。

【0010】

40

特定の実施形態によると、上記の方法の出発物質は、光学活性またはラセミ型の2エンド-メチル-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンである。

【0011】

「エン反応」に必要な触媒は、当業者には周知であるが、非限定的な例として、以下の化合物: Me₂AlCl、EtAlCl₂、SnCl₄、またはBF₃を挙げることができる。

【0012】

ステップb)に必要な塩基またはフッ素塩は、当業者には周知であるが、非限定的な例として、以下の化合物: KOH、ホウ砂(Na₂B₄O₇)、またはKFを挙げることができる。

50

【0013】

ラセミ型または光学活性であり、式中、Rは上記に提示したものと同様の意味を有する、化合物2-R-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンは、従来技術に記載されている方法によって、あるいはより好都合には、本発明のさらなる対象である新しい方法によって得ることができ、この方法は、

a') 酸H(アニオン)と、

ラセミ型または光学活性の2-R^d-3-R^e-5-R^f-4-イミダゾリジノン誘導体、あるいはラセミ型または光学活性の式(C₄H₈N)-2-CAr₂O SiR^b₃のプロリノール誘導体と、を一緒に反応させることによって得られた光学活性塩の存在下で、シクロペンタジエンをトランス形のアルデヒドRHC=CHCHO[式中、Rは、上記と同様の意味を有する]と、ディールス・アルダー条件下で反応させるステップであって、アニオンは、Cl⁻、ClO₄⁻、R^gSO₃⁻もしくはR^gCO₂⁻[式中、R^gは、C₁-C₇炭化水素基、またはC₁-C₈フルオロアルキル基もしくはフルオロアリアル基である]、ClSO₃⁻、FSO₃⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsCl₆⁻、SbF₆⁻、AsF₆⁻、またはB(R^h)₄⁻[式中、R^hは、場合によって1~5個の基、例えばハライド原子、あるいはメチル基、またはCF₃基で置換されたフェニル基である]からなる群の中で選択されたアニオンを表し、

R^bは、化合物(I-a)の場合と同様に定義され、Arは、場合によって1個、2個、または3個のMe、EtCF₃、OMe、またはOEtで置換されたフェニル基を表し、R^dは、t-Bu、フェニル基、ベンジル基、または5-Me-フリル基を表し、R^eは、水素原子、C₁-C₃アルキル基、またはベンジル基を表し、R^fは、t-Bu、フェニル基、ベンジル基を表す

(3-R-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2エキソ-カルバルデヒドを得るための)ステップと、

b') ステップa') で得られたディールス・アルダー付加物を飽和アルコールに還元し、場合によって、前記アルコールをエステル、カーボネート、またはスルホネートに変換するステップと、

c') 前記アルコール、エステル、カーボネート、またはスルホネートを所望の生成物に変換するステップと、を含む。

【0014】

ステップa') は、既知の反応であり、当業者はその標準的な知識を応用してこれを実施することができる(例えば、MacMillan et al. による国際出願第03/002491号またはJ. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11616参照、あるいはHayashi et al., Angew. Chem. Int. ed. 2008, 47, 6634またはOrg. Lett., 2007, 9, 2859参照)。前記の方法をどのように実施するかは、本明細書の実施例の部分に例示する。

【0015】

ステップb') およびc') は、周知の反応であり、当業者はその標準的な知識を応用してこれを実施することができる。前記の方法をどのように実施するかは、本明細書の実施例の部分に例示する。

【0016】

明確にするため、「エステル、カーボネート、またはスルホネート」とは、当該技術分野における通常の意味を有するものとする。すなわち、前記飽和アルコールの酸素原子は、アシル基、アルコキシカルボニル基、またはスルホネート基(例えば、C₁₋₇基)に結合している。

【0017】

好ましくは、Rはメチル基であり、アルデヒドRHC=CHCHOはクロトンアルデヒドである(すなわち、前記の方法、つまりステップa') およびb') およびc') の方法によって得られる生成物は、2-Me-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ

10

20

30

40

50

ンである)。

【0018】

前記の方法は、光学活性またはラセミ型の2エンド-R-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、続いて式(I-a')の化合物を製造するために特に有用である。

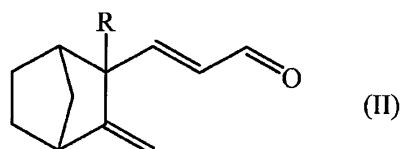
【0019】

上記に記載したように、エニノール(I)は、-サントロールおよびその誘導体の有用な前駆体であることが発見された。実際に、エニノール(I)を使用して、下記に記載するようにアルデヒド(II)を製造することができるが、これは-サントロールおよびその誘導体の製造における重要な中間体であることが知られている。

【0020】

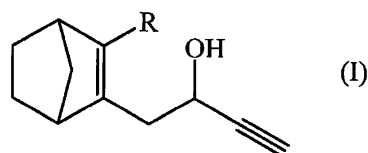
したがって、本発明の第2の対象は、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態である、式

【化4】



[式中、Rは、Me基またはEt基を表す]の化合物を製造するための方法であって、上記に定義したとおりの式

【化5】



のエニノールを、 $M(L)_nZ$ 塩[式中、Mは、 $Zn(II)$ 、 $Cu(I)$ 、または $Ag(I)$ を表し、nは、0~4の整数表し、Lは、 C_1-C_4 ニトリル、 C_6H_5CN 、またはジ-ニトリル、あるいは C_5-C_8 ピリジン誘導体を表し、Zは、弱配位または非配位のアニオンを表す]と反応させる(環化-開裂ステップ)ことによる方法である。

【0021】

特定の実施形態によると、前記 $M(L)_nZ$ 塩は、 $Cu(L)_4Z$ [式中、Lは、 C_1-C_4 ニトリル、または AgZ 塩である]である。

【0022】

特定の実施形態によると、Zは、 $R^4S_3^-$ [式中、 R^4 は、塩素原子またはフッ素原子、あるいは C_1-C_8 アルキル基、フルオロアルキル基、もしくはフルオロアリール基、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 SbF_6^- 、または $BR^5_4^-$ (式中、 R^5 は、場合によって1~5個の基、例えばハライド原子、またはメチル基もしくは CF_3 基で置換されたフェニル基である)である]である。Mが $Ag(I)$ である場合、Zは、ニトラートまたはペルクロラートも表しうる。

【0023】

本発明の好適な実施形態によると、Zは、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 $C_6F_5SO_3^-$ 、 BPh_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、またはさらに $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_4]_4^-$ 、より好ましくは BF_4^- である。

【0024】

場合によって、本発明の前記方法に、添加剤として、アニオンZのアルカリ塩を添加してもよい。具体的には、式KZまたはCsZの塩を添加することができる。

【0025】

(I)の(II)への転化は、そのいずれの実施形態においても、好ましくは溶媒の存在下で実施する。そのような溶媒の非限定的な例は、エステル、芳香族炭化水素、塩素化

10

20

30

40

50

溶媒、およびそれらの混合物である。より好ましくは、溶媒は、トルエンまたは 1, 2 - ジクロロエタン、およびそれらの混合物である。

【0026】

本発明による (I) の (II) への転化を実施することができる温度は、そのいずれの実施形態においても、0 ~ 150、好ましくは 40 ~ 70 に含まれる。当然ながら、当業者は、出発生成物および最終生成物および/または最終的な溶媒の融点および沸点に応じて、好適な温度を選択できる。

【0027】

塩 $M(L)_nZ$ は、広い範囲の濃度で、反応媒体に添加することができる。非限定的な例として、出発エニノール (I) のモル量に対して、0.01 ~ 0.50 モル当量の範囲の塩濃度を上げることができる。好ましくは、塩濃度は、0.01 ~ 0.10 モル当量に含まれるであろう。 $M(L)_nZ$ の最適濃度が、 $M(L)_nZ$ の性質および所望の反応時間により異なることは明らかである。

【0028】

添加剤は、広い範囲の濃度で、反応媒体に添加することができる。非限定的な例として、塩の質量に対して、10 ~ 250 % の範囲の添加剤濃度を上げることができる。好ましくは、添加剤濃度は、塩の質量に対して、10 ~ 120 % に含まれるであろう。

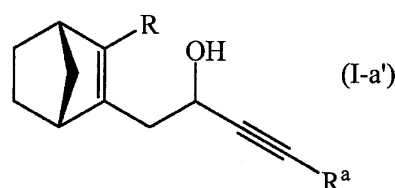
【0029】

本発明の任意の実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、化合物 (I - a)、(I)、または (II) は、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態であってもよい。立体異性体という用語は、配置 E または Z の任意のジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、または炭素 - 炭素異性体を意味する。

【0030】

本発明の特定の実施形態によると、化合物 (I - a) は、50 % (w/w) を上回る (1R, 4S) 立体異性体を含む立体異性体の混合物の形態、すなわち式 (I - a')

【化 6】

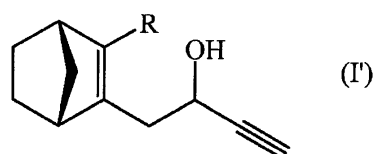


に示すような絶対配置を有する化合物であり、さらなる実施形態においては、前記化合物 (I) は、本質的に化合物 (I - a') からなる。

【0031】

本発明の特定の実施形態によると、化合物 (I) は、50 % (w/w) を上回る (1R, 4S) 立体異性体を含む立体異性体の混合物の形態、すなわち式 (I')

【化 7】



に示すような絶対配置を有する化合物であり、さらなる実施形態においては、前記化合物 (I) は、本質的に化合物 (I') からなる。

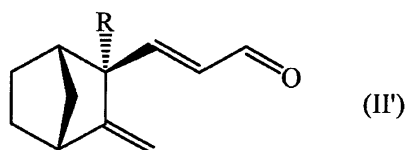
【0032】

化合物 (I) の典型的な例として、1 - [- 3 - メチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル] - 3 - ブチン - 2 - オール、またはその立体異性体 1 - [(1R, 4S) - 3 - メチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル] - 3 - ブチン - 2 - オールを上げることができる。

【 0 0 3 3 】

本発明の特定の実施形態によると、化合物 (I I) は、5 0 % (w / w) を上回る 2 - エンド - R 配置を含む異性体の混合物の形態である。さらに、前記化合物 (I I) は、5 0 % (w / w) を上回る (1 S , 2 S , 4 R) 立体異性体を含む立体異性体の混合物の形態、すなわち式 (I I ')

【化 8】



10

に示すような絶対配置を有する化合物であってもよく、さらなる実施形態においては、前記化合物 (I I) は、本質的に化合物 (I I ') からなる。

【 0 0 3 4 】

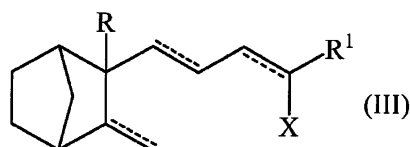
化合物 (I I) の典型的な例として、3 - [2 - メチル - 3 - メチレンビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - アクリルアルデヒド、またはその立体異性体 3 - [(1 S , 2 S , 4 R) - 2 - メチル - 3 - メチレンビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - アクリルアルデヒドを挙げることができる。

【 0 0 3 5 】

化合物 (I) は、
- サンタロールまたはその誘導体を製造するための有用な出発物質
であることから、本発明は、以下に定義するとおりの式 (I I I) の化合物の合成における、中間体としての化合物 (I) の使用にも関する。言い換えると、本発明は、式 (
- サンタロールまたは誘導体)

20

【化 9】



[式中、

R は、Me 基または Et 基を表し、

R¹ は、水素原子、あるいは Me 基または Et 基を表し、

X は、CH₂OR²基、CHO 基、または CH (OR³)₂ 基 (R² は、水素原子、C₁ - C₃ アルキル基、アルケニル基、またはアシル基を表し、R³ は、別々に、C₁ - C₃ アルキル基、アルケニル基、またはアシル基を表すか、あるいは一緒になって C₂ - C₅ アルカンジイル基を表す) を表し、

点線は、単結合または二重結合を表す] の化合物であって、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物を得るための方法にも関し、前記方法は、

1) 上記に記載した方法によって、上記に定義したとおりの式 (I) のエニノールを上記に定義したとおりの式 (I I) のアルデヒドに転化させるステップと、

2) 式 (I I) のアルデヒドを上記に定義したとおりの式 (I I I) の化合物に転化させるステップと、を含む。

【 0 0 3 6 】

本発明の特定の実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、R はメチル基を表す。

【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、R¹ は、メチル基またはエチル基を表す。

【 0 0 3 8 】

本発明のさらなる実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、R² は、水素原子

30

40

50

または $C_1 - C_3$ アシル基を表す。

【0039】

本発明のさらなる実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、 R^3 は、別々に、メチル基またはエチル基を表すか、あるいは一緒になって、 $C_2 - C_4$ アルカンジイル基を表す。

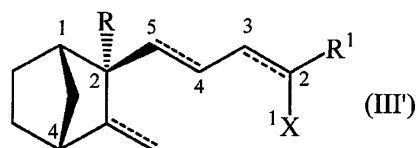
【0040】

本発明の特定の実施形態によると、また特定の態様とは無関係に、化合物(III)は、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態であってよい。立体異性体という用語は、配置EまたはZの任意のジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、または炭素-炭素異性体を意味する。

【0041】

本発明の特定の実施形態によると、化合物(III)は、50%(w/w)を上回る2-エンド-R配置を含む異性体の混合物の形態である。さらに、前記化合物(III)は、50%(w/w)を上回る(1S, 2S, 4R)、あるいは(2Z, 1S, 2S, 4R)の立体異性体を含む立体異性体の混合物の形態、すなわち式(III')

【化10】



に示すような絶対配置を有する化合物であってもよく、さらなる実施形態においては、前記化合物(III)は、本質的に化合物(III')からなる。

【0042】

化合物(III)の典型的な例として、(-)-サンタロール、(-)-(-)-サンタロール(すなわち、(2Z)-2-メチル-5-[(1S, 2R, 4R)-2-メチル-3-メチレンビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-ペンテン-1-オール)、(-)-サンタロール、(-)-サンタリルベンゾエート、(-)-サンタリルブチレート、(-)-サンタリルホルメート、(-)-サンタリルプロプリオネートを挙げることができる。

【0043】

前記方法の第1のステップは、上記に定義したとおりである。

【0044】

アルデヒド(II)の化合物(III)への転化は、当業者に周知の多様な手法で実施することができる。实例は、下記の実施例に示す。

【0045】

しかしながら、非限定的な例として、アルデヒド(II)を化合物(III)に転化させるための最も直接的な手法は、

i) アルデヒド(II)を $Ph_3P=CHR^1$ とカップリングさせた後、イリドを CH_2O および $BuLi$ と反応させて(ウィットティヒ付加後のヒドロキシアシル化)、アルコールまたはカルボキシレート誘導体を得る反応と、

ii) アルコールを適切なエステル、アルデヒド、またはアセタールに転化させる反応と、を含む。

【0046】

任意のステップである $C=C$ 結合の部分水素化または完全水素化は、どの時点でも、すなわちステップi)の前、またはステップi)もしくはii)の直後に、実施することができる。

【0047】

ウィットティヒ-ヒドロキシアシル化付加は、R. Snowden et al., Helvetica Chimica Acta, 1981, 64, 25に報告されている方法によって実施することができる。

【 0 0 4 8 】

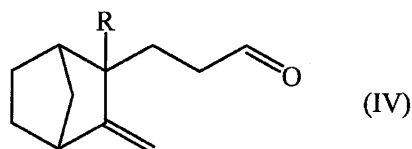
ウィッティッヒ付加により、 X が CH_2OR^2 〔式中、 R^2 は、水素原子またはいくつかのアシル基である〕を表す化合物(ⅠⅠⅠ)を直接得ることができる。 R^2 の意味が異なる化合物(ⅠⅠⅠ)が所望される場合は、前記化合物は、当業者に周知の任意の標準的な方法を用いて、アルコール(ⅠⅠⅠ)(X は CH_2OH である)を変換することによって得ることができる。例えば、式(ⅠⅠⅠ)のアルデヒドは、アルコール(ⅠⅠⅠ)の酸化によって得ることができ、あるいはエステル(ⅠⅠⅠ)は、前記アルコール(ⅠⅠⅠ)のエステル化によって得ることができる。

【 0 0 4 9 】

あるいは、

a) アルデヒド(ⅠⅠ)を式(ⅠⅤ)

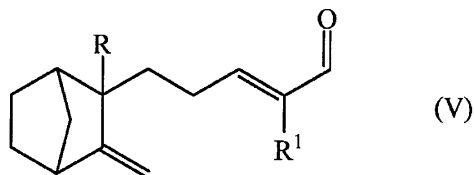
【化 1 1】



〔式中、 R は、式(ⅠⅠ)においてと同様の意味を有する〕のその立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態のアルデヒドに還元(水素化)する反応と、

b) 前記アルデヒド(ⅠⅤ)をアルデヒド R^1CH_2CHO とカップリングさせて(アルドール付加)、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態のアルデヒド(Ⅴ)

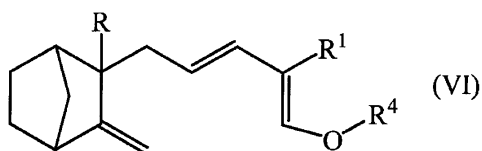
【化 1 2】



〔式中、 R および R^1 は、式(ⅠⅠ)においてと同様の意味を有する〕を得る反応と、

c) 前記化合物(Ⅴ)を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の相当するジエノール誘導体(ⅤⅠ)

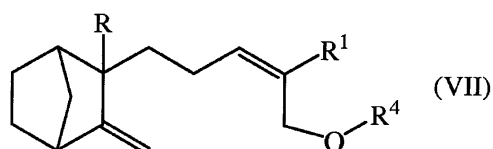
【化 1 3】



〔式中、 R および R^1 は、式(ⅠⅠ)においてと同様の意味を有し、 R^4 は、 $C_1 - C_3$ アルキル基、アルケニル基、またはアシル基、あるいは $C_3 - C_8$ シリル基を表す〕に変換する反応と、

d) エノラート(ⅤⅠ)を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の1つの形態の化合物(ⅤⅠⅠ)

【化 1 4】



〔式中、 R 、 R^1 、および R^4 は、式(ⅤⅠ)においてと同様の意味を有する〕に還元する

10

20

30

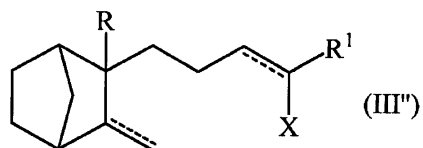
40

50

反応と、

e) 場合によって、前記化合物 (V I I) を、その立体異性体またはそれらの混合物の任意の 1 つの形態の化合物 (I I I'')

【化 15】



[式中、点線、R、R¹、および X は、式 (I I I) においてと同様の意味を有する] に
転化させる反応と、を実施することによって、アルデヒド (I I) を化合物 (I I I')

10

(下記参照) に変換することができる。

【0050】

ステップ e) は、任意のステップとしてのみ記載するが、これは化合物 (V I I) の多くが、すでに式 (I I I) に含まれているためであり、したがって所望の化合物 (I I I) によっては、最後のステップは必ずしも必要ではない。

【0051】

本発明の特定の実施形態によると、前記化合物 (I V) ~ (V I I) は、化合物 (I I')

【0052】

ステップ a) ~ e) は、当業者に周知の標準的な方法によって実施することができる。

20

【0053】

例えば、各ステップについて以下の方法：

欧州特許第 10213 号によるステップ a) または b) ；

Simmons et al., Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1000、または国際出願第 2005/037243 号によるステップ c) ；および
Shibasaki et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 1227 (ジエノールアセテート誘導体の [1, 4] 水素化が記載されている)、または
国際出願第 08/12017 号によるステップ d) を挙げることができる。

【0054】

このような手順の例を、以下の実施例に示す。

30

【実施例】

【0055】

本発明を、その全ての実施形態において、以下の実施例によってさらに詳細に説明する。
これらの実施例において、略語は当該技術分野における通常の意味を有し、温度は、摂氏 () で示される。NMR スペクトルデータは、CDCl₃ 中、400 MHz または 125 MHz の機器を用いて、¹H または ¹³C についてそれぞれ記録した。化学シフト は、基準物質としての TMS に対して ppm で示し、カップリング定数 J は Hz で表す。

【0056】

実施例 1

40

化合物 (I) の製造 - 方法 A :

a) 3 - エキソ - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンの製造

ブチリチウムのヘキサン溶液 (1 . 58 M、260 . 0 ml、410 . 8 mmol) を、ジイソプロピルアミン (59 . 0 ml、419 . 8 mmol) の THF (100 ml) 溶液に、窒素下、- 78 ° C で、40 分間かけて添加した。この混合物を、- 78 ° C でさらに 30 分間攪拌してから、(±) - ノルカンファー (40 . 118 g、364 . 2 mmol) を加えた THF (100 ml) を - 78 ° C で滴下添加し、- 78 ° C でさらに 30 分間攪拌し、その後ヨードメタン (34 . 0 ml、545 . 9 mmol) を添加した。添加の終了後、この混合物を - 78 ° C でさらに 30 分間攪拌し、室温に達するまで放置した。この混合物を NH₄Cl の飽和水溶液を用いて加水分解した。水層をペンタン

50

で2回抽出し、混合有機層を NH_4Cl の飽和水溶液、 NaHCO_3 の飽和水溶液、およびブラインで洗浄した。この有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾別し、微真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、定量的収率で表題化合物(46.05g)を得た。

【0057】

^1H NMR: 2.54 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 3H), 1.05 (d, $J=7.6$, 3H).

^{13}C NMR: 220.9, 49.5, 48.3, 41.5, 34.4, 28.0, 23.8, 14.1.

【0058】

b) (3-エキソ-メチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)-酢酸の製造

NaH (55%、19.76g、451.45mmol)とTHF (400ml)とを窒素下で反応器に入れた。この懸濁液に、トリエチルホスホノアセテート(94.0ml、469.60mmol)を室温で25分間かけて添加した。次にこの混合物を50℃で45分間加熱し、3-エキソ-メチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン(46.054g、361.59mmol)を加えたTHF (100ml)をこのイリドに50℃で25分間かけて添加した。添加の終了後、混合物を2時間還流させた。次にこの混合物を室温まで冷却し、5% HCl 水溶液と氷を用いて加水分解した。この混合物を Et_2O で2回抽出した。混合有機層を水、飽和 NaHCO_3 水溶液、およびブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾別し、真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でバルブ・ツー・バルブ蒸留して、85.5%の(3-メチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)-酢酸エチルエステルを含有する生成物(76.36g)を得た。

【0059】

KOH ペレット(36.31g、350.0mmol)を H_2O (220ml)に室温で溶解させ、(3-メチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)-酢酸エチルエステル(76.361g、361.59mmol)を加えた無水エタノール(500ml)を添加し、この混合物を3.5時間加熱還流した。この溶液を室温に達するまで放置し、ペンタンで2回抽出した。混合有機層を5% NaOH 水溶液、 H_2O で洗浄し、塩基性の層を濃 HCl で $\text{pH} = 1$ まで酸性化した。酸性の水性画分をペンタンで2回抽出し、混合有機層を5% HCl 水溶液、 H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾別した。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によって精製して、2段階で75%の収率で所望の化合物(46.575g)を得た。

【0060】

^1H NMR (E-異性体): 12.10 (br s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.80 (d, $J=7.0$, 2H), 2.10 (br s, 1H), 1.79-1.57 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.12 (d, $J=7.0$, 3H).

^1H NMR (Z-異性体): 12.10 (br s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 2.17 (d, $J=7.2$, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.79-1.57 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.03 (d, $J=7.2$, 3H).

^{13}C NMR (E-異性体): 179.2, 172.4, 108.9, 47.7, 44.2, 43.8, 35.0, 29.8, 27.5, 17.2.

^{13}C NMR (Z-異性体): 178.4, 172.7, 108.9, 45.5, 42.9, 41.9, 35.8, 28.1, 27.8, 19.1.

【0061】

c) 3-(3-メチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル)-酢酸の製造

ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.40M、616.0ml、862.4mmol)を、ジイソプロピルアミン(125.0ml、888.9mmol)を加えたTHF (200ml)に、窒素下、 -78°C で60分間かけて添加した。この混合物を -78°C

でさらに30分間攪拌した後、(3-メチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)-酢酸(46.57 g、280.2 mmol)を加えたTHF(200 ml)を-78°Cで滴下添加した。添加の終了後、この混合物を-78°Cでさらに30分間攪し、室温に達するまで放置した。このオレンジ色の混合物を5% HCl水溶液で加水分解した。水層をEt₂Oで2回抽出し、混合有機層をH₂Oで2回洗浄した。有機層をpH = 11まで5% NaOH水溶液で2回抽出し、塩基性の層を濃HClでpH = 1まで酸性化した。水性画分をEt₂Oで2回抽出し、混合有機画分をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾別した。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、86%の収率で所望の化合物(42.24 g、純度95%)を得た。

10

【0062】

¹H NMR: 11.09 (br s, 1H), 3.12 (d of AB syst., J=15.2, 1H), 3.00 (d of AB syst., J=15.2, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.40 (dt, J¹=8.1, J²=2.0, 1H), 1.10-1.00 (m, 3H).

¹³C NMR: 178.6, 141.0, 131.5, 47.7, 46.8, 45.9, 32.6, 26.2, 25.4, 11.9.

【0063】

d) (±) - 2 - (3-メチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル) - エタノールの製造

20

3(3-メチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル)-酢酸(42.240 g、254.2 mmol)を加えた乾燥Et₂O(500 ml)を、水素化リチウムアルミニウム(14.99 g、381.2 mmol)を加えたEt₂O(250 ml)に、窒素下、室温で60分間かけて添加した。添加の終了後、この混合物を1.5時間加熱還流し、その後0℃まで冷却した。この混合物を14.0 mlのH₂Oと14.0 mlの5% NaOH水溶液でゆっくりと加水分解した。セライトとNa₂SO₄をこの未精製混合物に添加した。この懸濁液をセライトを通して濾別し、真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、76%の収率で所望の化合物(42.24 g、純度89%)を得た。

【0064】

30

¹H NMR: 3.66 (t, J=6.0, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37 (td, J¹=13.8, J²=6.6, 1H), 2.20 (td, J¹=13.8, J²=6.6, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.44 (br s, 1H), 1.30 (dt, J¹=8.0, J²=2.0, 1H), 1.06-1.01 (m, 3H).

¹³C NMR: 140.4, 135.8, 61.1, 47.7, 46.9, 45.0, 30.3, 26.5, 25.4, 11.9.

【0065】

e) (±) - (3-メチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル) - アセトアルデヒドの製造

40

2-(3-メチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル)-エタノール(16.37 g、107.53 mmol)をジクロロメタン(150 ml)に溶解させ、デス・マーチン・ペルヨージナンのジクロロメタン溶液(15%、536.2 g、189.7 mmol)を窒素下、室温で110分間かけて添加した。この混合物を室温でさらに30分間攪拌し、氷浴中で5% NaOH水溶液を用いて加水分解し、Et₂Oで3回抽出した。混合有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾別した。減圧下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、83%の収率で所望の化合物(13.468 g、純度88%)を得た。

【0066】

^1H NMR: 9.57 (t, $J=2.6$, 1H), 3.15 (dd, $J^1=16$, 1H), 3.05 (d, $J=16$, 1H), 2.68 (d, $J=14.3$, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 3H).

^{13}C NMR: 199.7, 142.5, 130.1, 47.8, 46.9, 46.0, 42.8, 26.2, 25.3, 12.1.

【 0 0 6 7 】

f) (±) - 1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オールの製造

エチルマグネシウムブロミドを加えたTHF (0 . 5 M、210 . 0 ml、105 . 0 mmol) を窒素雰囲気下、室温で反応器に入れ、(3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - アセトアルデヒド (12 . 15 g、80 . 9 mmol) を加えたTHF (200 ml) を90分間かけて導入すると、混合物がオレンジ色に変化した。この混合物を室温でさらに30分間攪拌し、室温で5% HCl水溶液を用いて加水分解した。この混合物をEt₂Oで2回抽出し、混合有機層をNaHCO₃の飽和水溶液、H₂O、およびブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを溶離剤としてシクロヘキサン / AcOEt (95 / 5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、79%の収率で表題化合物 (11 . 32 g) を得た。

10

【 0 0 6 8 】

^1H NMR (異性体 A): 4.44 (br s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.52 (dd, $J^1=13.8$, $J^2=8.1$, 1H), 2.40 (d, $J=2.0$, 1H), 2.44 (dd, $J^1=13.8$, $J^2=5.9$, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 3H).

20

^1H NMR (異性体 B): 4.46 (br s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.53 (dd of AB syst., $J^1=13.8$, $J^2=6.3$, 1H), 2.43 (d, $J=2.1$, 1H), 2.39 (dd of AB syst., $J^1=13.8$, $J^2=5.7$, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 3H).

^{13}C NMR (異性体 A): 142.2, 134.4, 84.8, 72.6, 60.9, 47.7, 46.9, 45.2, 35.7, 26.4, 25.2, 12.0.

^{13}C NMR (異性体 B): 141.9, 134.6, 85.1, 72.7, 61.3, 47.8, 46.9, 46.0, 35.1, 26.5, 25.3, 12.1.

30

【 0 0 6 9 】

化合物 (I) の製造 - 方法 B

a) 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンの製造

ジエチルアミン (50 . 0 ml、455 . 0 mmol) をホルムアルデヒド (MeOH / H₂O 中 36%、50 . 0 ml、1 . 82 mol) に、0 で15分間かけて添加した。得られた混合物を酢酸 (50 . 0 ml、910 . 0 mmol) で33分間かけて処理した。添加の終了後、温度を室温まで上昇させ、少量のBHTの存在下、(±) - ノルカンファー (50 . 0 g、0 . 455 mol) にこの混合物を95 °Cで22分間かけて添加した。この混合物を5時間還流させ、室温まで冷却した。この黄色の混合物を5% HCl水溶液および氷で加水分解した (pH = 1)。水層をEt₂Oで2回抽出し、混合有機層をH₂O、5% NaOH水溶液、およびブライン (2回) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾別した。Et₂Oを大気圧下で蒸留して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、48%の収率で所望の化合物 (26 . 80 g) を得た。

40

【 0 0 7 0 】

^1H NMR: 5.72 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.13 (*br s*, 1H), 2.73 (d, $J=2.8$, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 2H).

^{13}C NMR: 205.8, 150.1, 111.7, 49.2, 42.5, 36.8, 28.1, 23.6.

【 0 0 7 1 】

b) (±) - 3 - エンド - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンの製造
3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オン (29 . 670 g、64 . 4 %、0 . 157 mmol) を、Pd / C (Pd 中 10 %、1 . 480 g、5 % (w / w)) を加えた Et_2O (300 ml) の存在下、室温で 2 時間水素化した (大気圧)。この混合物を「フィルターセル」を通して濾過し、蒸留によって Et_2O を除去して未精製物を得、これを蒸留 (20 mbar、87 ~ 88 °C) によってさらに精製して、定量的収率で表題化合物 (19 . 82 g) を得た。

10

【 0 0 7 2 】

^1H NMR: 2.60 (d, $J=4.8$, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.02 (d, $J=7.2$, 3H).

^{13}C NMR: 220.6, 50.3, 48.3, 40.5, 37.2, 25.4, 21.0, 10.8.

【 0 0 7 3 】

c) (±) - 2 - エンド - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンの製造：ウィッティッヒ反応による

20

メチルトリフェニルホスホニウムプロミド (13 . 31 g、36 . 9 mmol) を加えた THF (40 . 0 ml) を、窒素下、室温で、*t* - BuOK (6 . 910 g、61 . 6 mmol) で 1 度に処理した。得られた黄色の混合物を室温で攪拌し、3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オン (4 . 0 g、30 . 8 mmol) を加えた THF (16 . 0 ml) を 8 分間かけて添加し、室温で 15 分間攪拌した。この混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、ペンタンで 2 回抽出した。混合有機層を水とブラインとで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾別した。溶媒を大気圧での蒸留によって除去し、未精製混合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、76 % の収率で、無色の油として所望の化合物 (2 . 845 g) を得た。

【 0 0 7 4 】

30

^1H NMR: 4.77 (d, $J=2.7$, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.66 (d, $J=3.6$, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15 (*br s*, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 3H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.02 (d, $J=7.0$, 3H).

^{13}C NMR: 161.7, 100.3, 46.5, 42.3, 41.34, 39.5, 30.8, 21.4, 15.1.

【 0 0 7 5 】

d) トリメチルシリル - プロピナールの製造

トリメチルシリルエチン (5 . 0 ml、36 . 10 mmol) を含む THF (25 . 0 ml) を、 EtMgBr の THF 溶液 (1 M、44 . 0 ml、44 . 0 mmol) に、窒素下、10 ~ 15 °C で滴下添加した。添加の終了後、この混合物を室温で 1 時間攪拌し、 Et_2O (20 . 0 ml) 中の DMF (10 . 0 ml、123 . 0 mmol) の有効に攪拌された混合物に、- 25 °C で 30 分間かけて添加した。この白色の懸濁液を室温に達するまで放置し、1 時間攪拌し、30 °C で 15 分間加熱し、0 °C で 5 % H_2SO_4 に注いだ。水層を Et_2O で 3 回抽出し、混合有機層を NH_4Cl の飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で溶媒を慎重に除去して未精製物を得、これをバルブ・ツー・バルブ蒸留 (20 mbar、室温) によってさらに精製して、49 % の収率で表題化合物 (2 . 255 g) を得た。

40

【 0 0 7 6 】

$^1\text{H NMR}$: 9.15 (s, 1H), 0.25 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$: 176.7, 103.0, 102.3, 0.88.

【 0 0 7 7 】

e) エン反応による、1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - 4 - トリメチルシラニル - ブタ - 3 - イン - 2 - オールの製造

Me_2AlCl (ヘキサン中 1 M、1 . 1 ml、1 . 1 mmol) を、ジクロロメタン (5 . 0 ml) 中にトリメチルシリル - プロピナール (1 5 4 . 0 mg、1 . 2 2 mmol) と 2 - エンド - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 4 0 . 0 mg、1 . 1 5 mmol) とを含む溶液に、窒素下、- 7 8 ° C で滴下添加した。この混合物を - 7 8 ° C で 1 5 分間攪拌し、5 % HCl 水溶液で加水分解した。次に温度をゆっくりと室温まで上昇させ、 CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。混合有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾別して未精製物を得、これを溶離剤としてシクロヘキサン / AcOEt (9 7 / 3) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、5 9 % の収率で表題化合物 (1 4 8 . 0 mg) を得た。

10

【 0 0 7 8 】

エン反応は、- 7 8 ° C でジクロロメタン中の触媒として $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 mol %) を用い、- 7 8 ° C で実施することもでき、5 分間で完全に変換した。

【 0 0 7 9 】

f) 1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オールの製造

20

1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - 4 - トリメチルシラニル - ブタ - 3 - イン - 2 - オールを、室温で 1 時間、メタノール中の過剰量の K_2CO_3 で単に処理することによって、定量的収率で、1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オールが得られた。

【 0 0 8 0 】

$^1\text{H NMR}$: 4.42 (dd, $J^1=J^2=7.0$, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.42-

2.35 (m, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.34-1.32 (m,

1H), 1.11-0.99 (m, 3H), 0.15 (s, 9H).

30

$^{13}\text{C NMR}$: 141.8, 134.7, 106.8, 89.3, 61.7, 47.8, 47.1, 45.6, 36.0, 26.6, 25.3, 12.1, 10.0.

【 0 0 8 1 】

実施例 2

化合物 (I I) の製造

a) $\text{CuBF}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$ を用いた、3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アールの製造

$\text{CuBF}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$ (0 . 2 9 4 g、0 . 9 3 mmol) を、1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (3 . 2 4 g、1 8 . 4 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 0 ml) 溶液を装填した二口丸底フラスコに、窒素下、室温で添加した。この混合物を 5 0 ° C で 1 4 0 分間攪拌した。この未精製混合物を室温に達するまで放置し、溶離剤として CH_2Cl_2 を用いて、シリカゲルのショートパッドを通して濾過した。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、9 6 % の収率で表題化合物 (3 . 1 2 g) を得た。

40

【 0 0 8 2 】

^1H NMR: 9.52 (d, $J=7.8$, 1H), 6.77 (d, $J=15.7$, 1H), 6.09 (dd, $J^1=15.7$, $J^2=7.8$, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

^{13}C NMR: 194.5, 165.4, 160.4, 130.1, 104.1, 49.7, 46.5, 46.3, 37.1, 29.8, 23.0, 22.7.

【 0 0 8 3 】

b) AgBF_4 を用いた、3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アールの製造

AgBF_4 (2 0 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を、1 - (3 - メチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (3 7 1 . 0 m g 、 2 . 1 0 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 m l) 溶液を装填した二口丸底フラスコに、窒素下、室温で添加した。この混合物を 5 0 の暗所で 8 0 分間攪拌した。この未精製混合物を室温に達するまで放置し、溶離剤として CH_2Cl_2 を用いて、シリカゲルのショートパッドを通して濾過した。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを溶離剤としてシクロヘキサン / AcOEt (9 7 / 3) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、4 6 % の収率で表題化合物 (1 7 2 . 0 m g) を得た。

10

【 0 0 8 4 】

c) 添加剤としての KNO_3 の存在下で AgNO_3 を用いた、3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アールの製造

20

AgNO_3 (1 7 . 6 m g 、 0 . 1 0 m m o l) と KNO_3 (1 0 7 . 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) とを、1 - (3 - メチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (1 8 1 . 0 m g 、 1 . 0 3 m m o l) の $\text{THF} / \text{H}_2\text{O}$ (2 / 1 、 1 0 m l) 溶液を装填した二口丸底フラスコに、窒素下、室温で添加した。この混合物を暗所において還流下で 6 . 5 時間攪拌し、 AgNO_3 (1 8 . 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をこの混合物に添加後、室温まで冷却し、暗所で一晚攪拌した。この未精製混合物を Et_2O (1 0 m l) で希釈し、水層を Et_2O で抽出した。溶離剤として CH_2Cl_2 を用い、シリカゲルのショートパッドを通してこの混合有機層を濾過した。真空下で溶媒を除去して未精製物を得、これを溶離剤としてシクロヘキサン / AcOEt (9 5 / 5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、6 4 % の収率で表題化合物 (1 1 5 . 0 m g) を得た。

30

【 0 0 8 5 】

実施例 3

化合物 (I I I) およびその誘導体の製造

a) 化合物 (I V) : 3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロパン - 1 - アールの製造

$\text{Pd} / \text{CaCO}_3$ (5 % (w / w) 、 9 3 . 0 m g) を二口丸底フラスコのメタノール (3 0 m l) に加え、雰囲気 N_2 でパージした後、3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アール (1 . 8 8 6 g 、 1 0 . 7 0 m m o l) を添加した。室温で、雰囲気 N_2 を窒素、次いで水素でさらにパージした。この混合物を水素の単一雰囲気下、室温で 4 . 5 時間攪拌した。この混合物を「フィルターセル」を通して濾過して未精製物を得、これを溶離剤としてペンタン / Et_2O (9 7 / 3) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、8 5 % の収率で表題化合物 (1 . 6 2 7 g) を得た。

40

【 0 0 8 6 】

¹H NMR: 9.78 (t, J=1.9, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.69 (d, J=3.9, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.02 (br s, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).

¹³C NMR: 202.8, 165.0, 100.6, 46.7, 45.0, 44.1, 40.1, 37.0, 32.6, 29.6, 23.6, 22.5.

【 0 0 8 7 】

A) - サンタロールの製造 (ウィッティッヒおよびヒドロキシアシル化反応による)

ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.35 M、11.7 ml、15.8 mmol) を、THF (125 ml) 中のエチルトリフェニルホスホニウムヨード (6.61 g、15.8 mmol) の攪拌懸濁液に、0 で15分間かけて添加した。得られた赤色の溶液を -78 °C まで冷却し、3-(2-メチル-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エキソ-イル)-プロパナール (2.55 g、14.33 mmol) のTHF (16 ml) 溶液を15分間かけて添加した。-78 °C でさらに5分経過した後、ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.35 M、12.7 ml、17.2 mmol) を5分間かけて添加し、この混合物を -78 °C でさらに20分間攪拌した後、2時間で0 に達するまで放置した。この濃赤色の均一溶液に、乾燥パラホルムアルデヒド (2.60 g、86.0 mmol) を一度に添加し、この混合物を0 で30分間攪拌し、室温に達するまで放置した。室温で1時間経過した後、この混合物をNH₄Clの飽和水溶液5.2 ml中に注ぎ、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶離剤としてジクロロメタンを用い、シリカゲルのショートパッドを通してこの混合物を濾過し、加圧下で溶媒を除去して未精製物を得た。溶離剤としてシクロヘキサン/Acet (90/10) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって、粗化合物の精製を実施して、淡黄色の油として純 - サンタロールを得た。さらに減圧下でのバルブ・ツール・バルブ蒸留によって、50%の収率で - サンタロールを得た (Z : E = 95 : 5)。

【 0 0 8 8 】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.29 (t, J=7.5, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.66 (d, J=3.8, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.78 (d, J=1.2, 3H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.32 (br s, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.04 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 166.2, 133.9, 129.0, 99.7, 61.6, 46.8, 44.7, 44.6, 41.5, 37.1, 29.7, 23.7, 23.2, 22.6, 21.2.

【 0 0 8 9 】

B) - サンタロールの製造 ([1, 4] 水素化による)

i) 化合物 (V): 2-メチル-5-(2-メチル-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エキソ-2-イル)-ペント-2-エナールの製造

3-(2-メチル-3-メチレン-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エキソ-イル)-プロパン-1-オール (274.0 mg、1.54 mmol) を、窒素下、室温でトルエン (15.0 ml) に溶解させた。この混合物を加熱還流し、プロピオンアルデヒド (0.4 ml、1.96 mmol)、およびヘキサメチレンイミンと安息香酸との触媒水溶液 (0.12 ml、0.616 mmol) とをそれぞれ一度に添加した。この添加の終了後、混合物をさらに6時間還流下で加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ブラインで2回抽出し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾別し、濃縮して未精製物を得、これをシクロヘキサン/Acet (95/5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、80%の収率で表題化合物を得た。

【 0 0 9 0 】

^1H NMR: 9.38 (s, 1H), 6.48 (dt, $J^1=7.5$, $J^2=1.2$, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.69 (d, $J=3.9$, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.12 (d, $J=3.1$, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.09 (s, 3H).
 ^{13}C NMR: 195.2, 165.5, 155.2, 139.1, 100.3, 46.8, 44.8, 44.7, 39.4, 37.1, 29.6, 24.9, 23.7, 22.6, 9.1.

【 0 0 9 1 】

i i) 化合物 (I V) : 酢酸 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペンタ - 1 , 3 - ジエニルエステルの製造
 トルエン (3 . 0 m l) 中の 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) - ペント - 2 - エナール (2 6 8 . 0 m g 、 1 . 2 3 m m o l) の攪拌溶液に、 Ac_2O (0 . 3 5 m l 、 3 . 7 0 m m o l) 、 Et_3N (0 . 7 0 m l 、 5 . 0 2 m m o l) 、および触媒量の D M A P (1 5 . 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を添加した。得られた混合物を 2 2 時間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、ブラインでクエンチし、 Et_2O で 2 回抽出し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾別し、濃縮して未精製物を得、これをシクロヘキサン / AcOEt (9 8 / 2) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、8 2 % の収率で表題化合物を得た (E : Z = 7 9 : 2 1) 。

10

【 0 0 9 2 】

^1H NMR: 7.18 (s, 1H), 5.99 (d, $J=12.4$, 1H), 5.72 (dt, $J^1=12.4$, $J^2=6.1$, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.68 (d, 3.4, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.81 (d, $J=1.0$, 3H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).
 ^{13}C NMR: 167.9, 165.5, 134.4, 130.6, 126.9, 120.7, 100.0, 46.9, 45.3, 45.0, 44.5, 37.0, 29.7, 23.6, 23.0, 20.8, 10.4.

20

【 0 0 9 3 】

i i i) (2 Z) - 酢酸 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペント - 2 - エニルエステル (V I I) の製造
 酢酸 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペンタ - 1 , 3 - ジエニルエステル (6 . 8 0 g 、純度 9 3 % ; 2 4 . 3 m m o l 0 . 1 8 m m o l) を、 $[(\text{Cp}^*)\text{Ru}(\text{COD})]\text{BF}_4$ (5 2 m g 、 0 . 1 2 2 m m o l) とマレイン酸 (2 3 0 m g 、 1 . 9 5 m m o l) とを加えた乾燥脱気アセトン (2 0 m l) を用いて、6 0 、 4 b a r の H_2 下で 2 4 時間処理した。生成物をペンタン / 5 % NaOH で抽出し、 NaCl 飽和水溶液で 2 回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、バルブ・ツー・バルブ蒸留を行なった : 6 . 8 0 g (8 1 % Z および 5 % E (GC による) ; 9 2 %) 。

30

【 0 0 9 4 】

^1H NMR: 5.38 (t, $J=7.1$, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.12-2.04 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.73 (d, $J=1.0$, 3H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.04 (m, 3H).
 ^{13}C NMR: 171.1, 166.1, 131.4, 129.4, 99.7, 63.2, 46.8, 44.7, 44.6, 41.2, 37.1, 29.7, 23.7, 23.4, 22.6, 21.5, 21.0.

40

【 0 0 9 5 】

i v) - サンタロール (I I I) の製造
 室温で 1 時間、メタノール中の過剰量の K_2CO_3 で単に処理することによって、定量的収率で - サンタロールを得た。

50

【 0 0 9 6 】

C) 全ての点線が C = C である化合物 (I I I) の製造

i) 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸エチルエステルの製造

NaH (5 5 % , 1 6 8 . 0 m g , 3 . 8 5 m m o l) と THF (5 . 0 m l) とを反応器に入れ、この懸濁液に、2 - (ジエトキシ - ホスホリル) - プロピオン酸エチルエステル (9 3 9 . 0 m g , 3 . 9 4 m m o l) を室温で 1 0 分間かけて滴下添加した。この混合物を 5 0 で 4 5 分間加熱し、このイリドに、3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アール (5 6 6 . 0 m g , 3 . 2 1 m m o l) を加えた THF (2 . 0 m l) を 5 0 で滴下添加した。添加の終了後、この混合物を 1 時間還流させた。次にこの混合物を室温まで冷却し、5 % HCl 水溶液を用いて加水分解した。この反応物を Et₂O で 2 回抽出した。混合有機層を水、NaHCO₃ 飽和水溶液、およびブラインで洗浄した。溶液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾別し、真空中で溶媒を除去して未精製物を得、これを減圧下でのバルブ・ツー・バルブ蒸留によってさらに精製して、78 % の収率で表題化合物 (6 5 1 . 0 m g) を得た。

10

【 0 0 9 7 】

¹H NMR: 7.18 (d, J=11.2, 1H), 6.31 (dd, J¹=15.2, J²=11.2, 1H), 6.05 (d, J=15.2, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.1, 2H), 2.73 (d, J=3.2, 1H), 2.09 (d, J=3.1, 1H), 1.92 (d, J=1.2, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.1, 3H), 1.19-1.18 (m, 1H), 1.18 (s, 3H).

20

¹³C NMR: 168.6, 161.8, 150.2, 138.8, 125.5, 123.0, 103.2, 60.4, 49.6, 47.0, 46.4, 37.1, 30.1, 23.5, 23.0, 14.3, 12.7.

【 0 0 9 8 】

ii) 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペンタ - 2 . 4 - ジエン - 1 - オールの製造

Dibal-H (トルエン中 1 M、5 . 5 m l、5 . 5 m m o l) を、ジクロロメタン (2 0 . 0 m l) 中の 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸エチルエステル (6 5 1 . 0 m g、2 . 5 0 m m o l) の攪拌溶液に、窒素下、- 7 8 ° C で 2 5 分間かけて添加した。得られた混合物を - 7 8 ° C で 7 0 分間攪拌し、0 に設置して 5 % HCl 水溶液およびブラインでクエンチした。この混合物を CH₂Cl₂ で 2 回抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾別し、濃縮して未精製物を得、これを溶離剤としてシクロヘキサン / AcOEt (9 / 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、83 % の収率で表題化合物 (4 5 3 . 0 m g) を得た。

30

【 0 0 9 9 】

¹H NMR: 6.22 (dd, J¹=12.2, J²=8.6, 1H), 6.03 (d, J=8.6, 1H), 5.69 (d, J=12.2, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.71 (d, J=2.7, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.58 (br s, 1H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.17-1.15 (m, 1H), 1.16 (s, 3H).

40

¹³C NMR: 162.4, 142.9, 135.2, 125.7, 122.9, 102.6, 68.8, 49.1, 47.2, 46.5, 37.1, 30.2, 23.9, 23.0, 14.3.

【 0 1 0 0 】

実施例 4

(-) - - サンタロールの製造

a) (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ

50

タンの製造：エナンチオ選択的およびエキソ選択的ディールス・アルダー反応による
(MacMillan et coll., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4243、およびPCT国際出願第2003002491号による)

MeOH/水(95:5)中の(2S, 5S) - (-) - 2 - tert - ブチル - 3 - メチル - 5 - ベンジル - 4 - イミダゾリジノン・HCl (0.1当量)の溶液を、室温で24時間、シクロペンタジエン(3モル当量)およびクロトンアルデヒド(1モル当量)で処理した。エキソ環化付加物とエンド環化付加物(ともに71% ee)の72:28混合物(CHOに対するエキソ/エンド)をLiAlH₄(1モル当量)を加えたEt₂Oを用いて25~30℃で還元し、30%の収率(2段階)で、相当するエキソ - メチル - ノルボルネノールおよびエンド - メチル - ノルボルネノールを得た。これらの化合物はキラルSFCで分離することができた(超臨界流体クロマトグラフィー:OD-Hカラム; 共溶媒:MeOH:5%(2分)、次いで+1% MeOH/分; 流速:2ml/分; 200bar; 1番目のエキソ主ピーク、2番目のエキソ小ピーク、3番目のエンド主ピーク、4番目のエンド小ピーク)。これらの既知の化合物の鏡像体の豊富化は、結晶化によって実施することができる(Seebach et coll., J. Org. Chem. 1995, 60, 1788)。エキソ体が豊富なメチル - ノルボルネノールを水素化した(5%の10% Pd/C; Et₂O、収率99%)。このエキソ体が豊富なメチルノルボルナノールを、0℃で17時間、Ac₂O(1.2モル当量)、NEt₃(2.0モル当量)、4 - ジメチルアミノピリジン(5mol%)、トルエンで処理して、74%の収率でエキソ体が豊富なアセテートを得た。そのようにして得た化合物をペンタン(5%)中で希釈し、窒素流下、石英片を充填した30cmのカラムを通して610℃で熱分解し、収率約80%で、光学活性なエンド体が豊富な表題化合物を得た。

備考：この化合物(エキソ体が豊富なものではない)は、Joachimsmann - Dufresne, Blanchard, Bull. Soc. Chim. France 1968, 385により、相当するアセテートの熱分解(ロングカラム、510℃)によって製造することもできる。実際に、Blanchard et coll. (Bull. Soc. Chim. France 1968, 385; Bull. Soc. Chim. France 1972, 4770)は、表題化合物(エキソ体が豊富なラセミ体)をシクロペンタジエンおよびクロトンアルデヒドから製造し、還元/水素化を一段階で実施している(H₂、Raney - Ni、90bar、110℃)。

【0101】

このようにして得た表題化合物は、実施例1の方法B、c)で得た化合物のものと一致するNMR特性を有した。

【0102】

a') (1S, 2S, 4R) - 2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンの製造：エナンチオ選択的およびエキソ選択的ディールス・アルダー反応による
(Hayashi et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6634による)

(S) - (+) - 2 - [ビス - (3, 5 - トリフルオロメチルフェニル)トリメチルシリルオキシ - メチル]ピロリジニウムペルクロラート(5mol%)、水、新たに蒸留したクロトンアルデヒド(1モル当量)、およびシクロペンタジエン(3モル当量)の不均一混合物を、室温で24時間攪拌した。エキソ環化付加物とエンド環化付加物(それぞれ95% ee、76% ee)の72:28混合物(CHOに対するエキソ/エンド)を、NaBH₄(1モル当量)を加えたMeOHを用いて25~30℃で還元し、49%の収率(2段階)で、相当するエキソ - メチル - ノルボルネノールおよびエンド - メチル - ノルボルネノールを得た。これらの化合物の鏡像体過剰率は、キラルキャピラリーカラム(CP - Chirasil - DEX CB (25x0.25mm、Chrompack社))を用いた、相当するトリフルオロアセテートのキラルGCによって判定した(Se

10

20

30

40

50

e b a c h e t c o l l . , J . O r g . C h e m . 1 9 9 5 , 6 0 , 1 7 8 8) 。メチル - ノルボルネノールを水素化した (5 % の 1 0 % P d / C ; E t ₂ O 、収率 9 9 %) 。このメチルノルボルナノールを C l C O O E t (2 モル当量) 、ピリジン (2 . 0 モル当量) 、およびトルエンを用いて、0 で 9 0 分間、室温で 3 0 分間処理することにより、9 1 % の収率で相当するメチルカーボネートを得た。このようにして得た化合物をペンタン (5 %) 中で希釈し、窒素流下、3 m のカラムを通して 4 1 5 ° C で熱分解し、収率約 9 0 % および 9 1 % e e で、光学活性なエンド体が豊富な表題化合物 (キラル G C : 1 番目の主ピーク (分離不良)) を、エキソ化合物 (エンド / エキソ = 7 2 : 2 8 ; エキソ : 約 5 4 % e e (2 番目の主ピーク)) とともに得た。

【 0 1 0 3 】

10

このようにして得た表題化合物は、実施例 1 の方法 B 、 c) で得た化合物のものと一致する N M R 特性を有した。

【 0 1 0 4 】

b) (1 R , 4 S) - 1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オールの製造 : エン反応による

M e ₂ A l C l (ヘキサン中 1 M 、 2 3 . 7 m l 、 2 3 . 7 m m o l) を、少量の B H T 結晶を含有するジクロロメタン (8 0 m l) 中のトリメチルシリル - プロピナール (3 . 7 4 g ; 純度 8 0 % 、 2 3 . 7 m m o l) および (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - エンド - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (4 . 2 5 ; 純度 6 5 % ; エキソ異性体 2 5 % 含有 ; 2 2 . 6 m m o l) の溶液に、窒素下、- 7 8 ° C で滴下添加した。この混合物を - 7 8 ° C で 1 5 分間攪拌し、5 % H C l 水溶液中に注いだ。生成物をエーテルで抽出した。混合有機層を水、濃 N a H C O ₃ 溶液、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾別して未精製物を得、これをバルブ・ツー・バルブ蒸留して (0 . 0 7 m b a r / オープン温度 1 2 0) 、(1 R , 4 S) - 1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - 4 - トリメチルシリル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (4 . 8 4 g ; 純度 6 6 %) を得た。これを M e O H (5 0 m l) に溶解させ、室温で 3 0 分間、K ₂ C O ₃ (3 . 2 3 g 、 2 3 . 4 m m o l) で処理した。通常の抽出 (ペンタン / 水) およびバルブ・ツー・バルブ蒸留によって、表題化合物 (3 . 0 9 g) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ; シクロヘキサン / A c O E t = 9 : 1) により、純粋な表題化合物 (2 . 6 2 g ; 6 6 %) を得た。

20

30

【 0 1 0 5 】

このようにして得た表題化合物は、実施例 1 の方法 A 、 f) で得た化合物のものと一致する N M R 特性を有した。

【 0 1 0 6 】

c) C u B F ₄ (C H ₃ C N) ₄ を用いた、(1 S , 2 S , 4 R) - 3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロペン - 1 - アールの製造

ラセミ化合物に関して上記に記載したとおりに実施した (実施例 2 の a 参照) 。(1 R , 4 S) - 1 - (3 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - イル) - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (2 . 0 2 g ; 1 1 . 5 m m o l) から出発して、1 . 9 1 g (9 4 %) の表題化合物を得た。キラル G C : 9 1 % e e (1 番目の主ピーク) 。低温結晶化により、9 7 % e e の表題化合物 (1 . 6 7 g) を得た。

40

【 0 1 0 7 】

[] _D²⁰ : - 2 6 7 . 4 (C H C l ₃ ; c = 1 . 0 6) 。

【 0 1 0 8 】

このようにして得た表題化合物は、実施例 2 の a) で得た化合物のものと一致する N M R 特性を有した。

【 0 1 0 9 】

d) (1 S , 2 R , 4 R) - 3 - (2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エキソ - イル) - プロパン - 1 - アールの製造

50

ラセミ化合物に関して上記に記載したとおりに実施したが（実施例 3 の a 参照）、ただし溶媒として MeOH / 水（96 : 4）を使用した。

【0110】

（1S, 2S, 4R）- 3 - （2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - エキソ - イル） - プロペン - 1 - アール（894 mg ; 5.08 mmol）から出発して、769 mg（85%）の表題化合物を得た。キラル GC による分離なし。

【0111】

$[\alpha]_D^{20}$: - 112.3 (CHCl₃; c = 0.86)。

【0112】

このようにして得た表題化合物は、実施例 3 の a) で得た化合物のものと一致する NMR 特性を有した。 10

【0113】

e) (1S, 2R, 4R) - 2 - メチル - 5 - （2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2.2.1] ヘプト - エキソ - 2 - イル） - ペンタ - 2 - エナールの製造

ラセミ化合物に関して上記に記載したとおりに実施した（実施例 3 の B) i) 参照）。（1S, 2R, 4R）- 3 - （2 - メチル - 3 - メチレン - ビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - エキソ - イル） - プロパン - 1 - アールから出発して、純度 92%、収率 90% で表題化合物を得た。キラル GC による分離なし。

【0114】

$[\alpha]_D^{20}$: - 99.8 (CHCl₃; c = 1.14)。

【0115】

このようにして得た表題化合物は、得られた化合物（実施例 3 の B) i) 参照）のものと一致する NMR 特性を有した。

【0116】

f) (-) - - サンタロールの製造

ラセミ化合物に関する手順（化合物 IV および VII を介する）を適用して（実施例 3 の B 参照）、80%の収率で、94 / 6 Z / E - 混合物として (-) - - サンタロールを得た。クロマトグラフィー（SiO₂; シクロヘキサン / AcOEt = 9 : 1）によって、97% ee の純粋な Z - (-) - - サンタロールを得た。

【0117】

$[\alpha]_D^{20}$: - 104.3 (CHCl₃; c = 0.76)。

【0118】

このようにして得た表題化合物は、実施例 3 の B) で得た化合物のものと一致する NMR 特性を有した。 30

フロントページの続き

| | | | |
|----------------|---------------|------------------|----------------------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| C 0 7 C | 29/147 | (2006.01) | C 0 7 C 29/147 |
| C 0 7 C | 29/38 | (2006.01) | C 0 7 C 29/38 |
| B 0 1 J | 31/14 | (2006.01) | B 0 1 J 31/14 Z |
| C 0 7 B | 61/00 | (2006.01) | C 0 7 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 シャルル フェーア

スイス国 ヴェルソワ シュマン ラヴ 6

(72)発明者 マガリ ヴュアニュ

フランス国 サン - ポール - アン - シャブレ シェズ ティオラ シュマン デ バサン 5 7

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 米国特許第 0 3 6 6 2 0 0 8 (U S , A)

特開昭 5 4 - 1 2 2 2 6 2 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 3 8 3 6 3 (J P , A)

特開平 0 8 - 0 7 3 3 9 0 (J P , A)

J. Am. Chem. Soc. , 1 9 9 2 年 , 114 , 5018 - 5027

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. , 1 9 9 1 年 , 30 (10) , 1368 - 1370

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F 7 / 1 8

B 0 1 J 3 1 / 1 4

C 0 7 C 2 7 / 0 2

C 0 7 C 2 9 / 1 4 7

C 0 7 C 2 9 / 3 8

C 0 7 C 3 3 / 0 5

C 0 7 C 4 5 / 5 1

C 0 7 C 4 7 / 2 2 5

C 0 7 B 6 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)