

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-69101

(P2008-69101A)

(43) 公開日 平成20年3月27日(2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 207/48 (2006.01)	CO7D 207/48	4C037
CO7D 211/02 (2006.01)	CO7D 211/02	4C050
CO7D 211/96 (2006.01)	CO7D 211/96	4C054
CO7D 307/04 (2006.01)	CO7D 307/04	4C062
CO7D 307/12 (2006.01)	CO7D 307/12	4C069

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-248424 (P2006-248424)	(71) 出願人 504136568 国立大学法人広島大学 広島県東広島市鏡山1丁目3番2号
(22) 出願日 平成18年9月13日 (2006.9.13)	(74) 代理人 110000338 特許業務法人原謙三国際特許事務所
特許法第30条第1項適用申請有り 平成18年3月13日 社団法人 日本化学会発行の「日本化学会第86春季年会(2006)講演予稿集CD-ROM」に発表	(72) 発明者 高木 謙 広島県東広島市鏡山1丁目4番1号 広島大学大学院工学研究科内
特許法第30条第1項適用申請有り 2006年8月24日 近畿化学協会 有機金属部会発行の「第53回有機金属化学討論会抄録」に発表	(72) 発明者 米山 公啓 広島県東広島市鏡山1丁目4番1号 広島大学大学院工学研究科内
	Fターム(参考) 4C037 CA06 CA07 4C050 AA04 BB04 CC04 CC16 EE01 EE02 FF02 GG01 HH01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式化合物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】より低温で、且つより制限が少ない条件で、含窒素のピロリジンやピペリジン、含酸素のフランやピラン骨格等を含む複素環式化合物を製造する方法を実現する。

【解決手段】本発明の複素環式化合物の製造方法は、アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンを、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により環化させる複素環式化合物の製造方法であり、ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なう。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

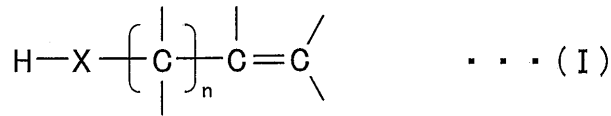
アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンを、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により分子内環化反応させる複素環式化合物の製造方法であり、

ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なうことを特徴とする複素環式化合物の製造方法。

【請求項 2】

上記アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンは下記一般式 (I)

【化 1】



10

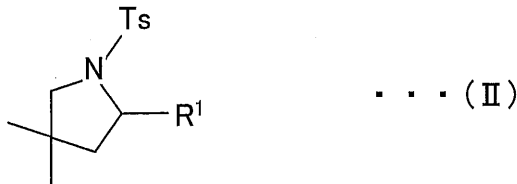
(式中、XはN T s基又は酸素原子であり、nは3～5の整数である)

で表される分子骨格を有することを特徴とする請求項1に記載の複素環式化合物の製造方法。

【請求項 3】

下記一般式 (II)

【化 2】



20

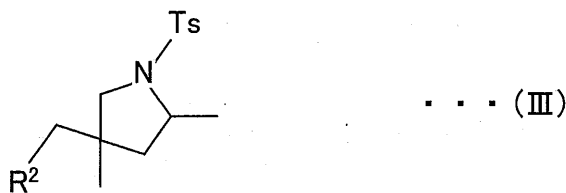
(式中、R¹はエチル基若しくはn-プロピル基である)

で表される構造を有することを特徴とする複素環式化合物。

【請求項 4】

下記一般式 (III)

【化 3】



30

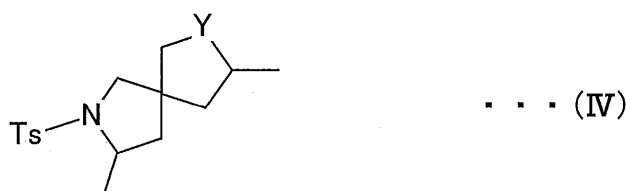
(式中、R²はメトキシ基、O T s基、又はヨウ素原子である)

で表される構造を有することを特徴とする複素環式化合物。

【請求項 5】

下記一般式 (IV)

【化 4】



40

(式中、YはT s - N基又は酸素原子である)

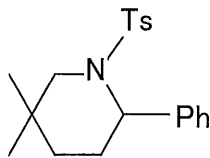
で表される構造を有することを特徴とする複素環式化合物。

【請求項 6】

50

下記式 (V)

【化 5】



... (V)

で表される構造を有することを特徴とする複素環式化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、複素環式化合物、並びに該複素環式化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

多くの医薬品や農薬は窒素原子や酸素原子を含む環状骨格（複素環）を含んでおり、このような複素環を合成する方法は、合成化学や医化学の分野等において非常に重要である。このような複素環の合成方法として、分子内ヒドロアミノ化反応が報告されており、ヒドロアミノ化反応としては、(a)アミン活性化法、(b)オレフィン活性化法が知られている。

【0003】

20

前者法では、アミド及びイミド種を経て、反応が進行する。しかし、金属原子のヘテロ原子官能基に対する極端に高い反応性のため、使用できる基質に対する幅広い適応性が期待できない。

【0004】

後者法では、触媒として後周期遷移金属錯体が好ましく用いられるが、アレーン及びアルキンに対してのみしか用いることができず、アルケンに対しては用いることができない。更には、上記反応では、オレフィンの異性化や酸化的アミノ化を伴う場合がある。

【0005】

最近、N-アルキルアミノオレフィンの分子内ヒドロアミノ化反応に幅広く適用することが可能な白金触媒が報告されている（例えば、非特許文献1参照）。

30

【非特許文献1】C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1070 - 1071

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、上記非特許文献1の方法では、高価な白金を触媒として必要とし、更には長時間と高い反応温度（120）を必要とするため、製造コストが高くなるという問題を生じる。このため、より低温でヒドロアミノ化反応等に用いることができる、より実用的な触媒系による複素環式化合物の製造方法が望まれていた。

【0007】

40

本発明は、上記の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、より低温で、且つより制限が少ない条件で複素環式化合物を製造することができる、複素環式化合物の製造方法、並びに該方法により得られる複素環式化合物を実現することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題を解決するために、本発明者は、鉄のオレフィンに対する高い親和性に着目し、安価で、且つ無害であるにも拘らず、ヒドロアミノ化反応の触媒には利用することができないと考えられていた鉄を含む触媒について、鋭意検討を行った。その結果、特定の鉄化合物をヒドロアミノ化反応の触媒として用いた場合に、低温でかつ高い収率で反応を行なうことができることを見出した。更には、同触媒をヒドロアルコキシル化反応の触媒と

50

して用いた場合にも、低温、短時間でかつ高い収率で反応を行なうことができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

即ち、本発明に係る複素環式化合物の製造方法は、上記課題を解決するために、アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンを、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により環化させる複素環式化合物の製造方法であり、ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なうことを特徴としている。

【0010】

上記方法によれば、ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なうため、80程度
の低い温度であっても短時間で環化反応を進行させることができる。また、反応系内に酸
素、水等の存在に影響されることなく、反応は進行する。つまり、反応前に、減圧乾燥や
不活性ガスによる置換等の特別な操作を行う必要がない。従って、上記方法によれば、よ
り低温で、且つより制限が少ない条件で含窒素のピロリジンやピペリジン、含酸素のフラ
ンやピラン骨格等を含む複素環式化合物を製造することができるという効果を奏する。

10

【0011】

更には、上記方法では、反応の収率が高く、副反応が全く起こらず、得られる生成物中
には副生物が少ないため、反応後の精製を容易に行うことができる。

【0012】

また、ハロゲン化鉄は、他の触媒と比較して安価であり、安全性が高い。更には、本発
明の製造方法では、他に様々な官能基が共存している系であっても、反応を進行させるこ
とができる。このため、モノモリン等の多様なアルカロイド系医薬品等、高度で複雑な医
薬品を安全、安価、迅速に製造することが可能となる。

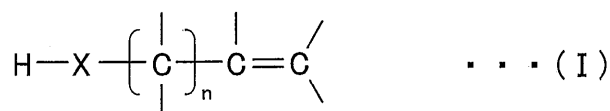
20

【0013】

本発明に係る複素環式化合物の製造方法では、上記アミノ基若しくは水酸基含有オレフ
ィンは下記一般式(I)

【0014】

【化1】



30

【0015】

(式中、XはN T s基又は酸素原子であり、nは3~5の整数である)
で表される分子骨格を有することが好ましい。

【0016】

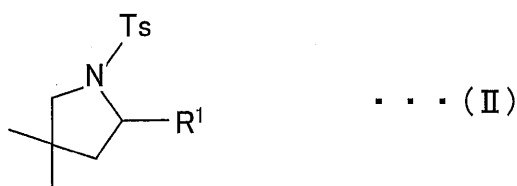
上記構成によれば、良好に、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化によ
る環化を行うことができる。

【0017】

本発明に係る複素環式化合物は、上記課題を解決するために、下記一般式(II)

【0018】

【化2】



40

【0019】

(式中、R¹はエチル基若しくはn-プロピル基である)
で表される構造を有することを特徴としている。

50

【0020】

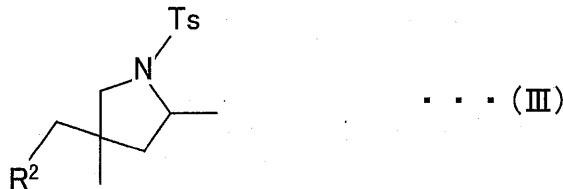
上記構成によれば、窒素を含む環状骨格（複素環）を含んでいるため、医薬品若しくは医薬品中間体等として好適に用いることができる複素環式化合物を提供することができるという効果を奏する。

【0021】

また、本発明に係る複素環式化合物は、上記課題を解決するために、下記一般式（III）

【0022】

【化3】



10

【0023】

（式中、R² はメトキシ基、OTs基、又はヨウ素である）
で表される構造を有することを特徴としている。

【0024】

上記構成によれば、窒素を含む環状骨格（複素環）を含んでいるため、医薬品若しくは医薬品中間体等として好適に用いることができる複素環式化合物を提供することができるという効果を奏する。

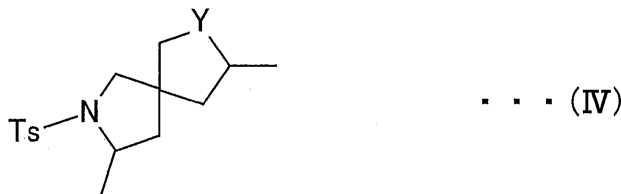
20

【0025】

また、本発明に係る複素環式化合物は、上記課題を解決するために、下記一般式（IV）

【0026】

【化4】



30

【0027】

（式中、YはTs-N基又は酸素である）
で表される構造を有することを特徴としている。

【0028】

上記構成によれば、窒素を含む環状骨格（複素環）を含んでいるため、医薬品若しくは医薬品中間体等として好適に用いることができる複素環式化合物を提供することができるという効果を奏する。

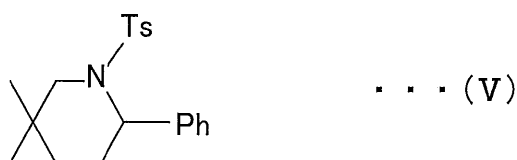
【0029】

また、本発明に係る複素環式化合物は、上記課題を解決するために、下記式（V）

40

【0030】

【化5】



【0031】

で表される構造を有することを特徴としている。

50

【0032】

上記構成によれば、窒素を含む環状骨格（複素環）を含んでいるため、医薬品若しくは医薬品中間体等として好適に用いることができる複素環式化合物を提供することができるという効果を奏する。

【発明の効果】

【0033】

本発明に係る複素環式化合物の製造方法は、以上のように、アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンを、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により環化させる複素環式化合物の製造方法であり、ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なうことを特徴としている。

10

【0034】

このため、反応前に、減圧乾燥や不活性ガスによる置換等の特別な操作を行う必要がない。従って、上記方法によれば、より低温で、且つより制限が少ない条件で含窒素のピロリジンやピペリジン、含酸素のフランやピラン骨格等を含む複素環式化合物を製造することができるという効果を奏する。

【0035】

また、本発明に係る複素環式化合物は、以上のように、それぞれ上記一般式(II)～(IV)並びに上記式(V)で表される構造を有することを特徴としている。

【0036】

このため、様々な医薬品若しくは医薬品中間体等として好適に用いることができる複素環式化合物を提供することができるという効果を奏する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

以下、本発明について詳しく説明する。尚、本明細書において、範囲を示す「A～B」は、A以上B以下であることを示す。また、「Ts」はトシル基、即ちp-トルエンスルホニル基(p-CH₃-C₆H₄SO₂-)を示す。

【0038】

本発明に係る複素環式化合物の製造方法は、アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンを、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により環化させる複素環式化合物の製造方法であり、ハロゲン化鉄存在下で、分子内環化反応を行なう。

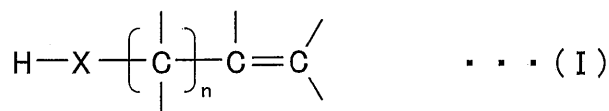
30

【0039】

上記アミノ基若しくは水酸基含有オレフィンは下記一般式(I)

【0040】

【化6】



【0041】

(式中、XはNTs基又は酸素原子であり、nは3～5の整数である)で表される分子骨格を有することが好ましい。上記式(I)中のnは、より好ましくは3～4の範囲内であり、特に好ましくは3である。尚、上記式(I)中における炭素原子から伸びている直線は、炭素原子の結合手を意味し、該結合種を有する炭素原子には、どのような化学構造の置換基が置換されていてもかまわないことを意味する。

40

【0042】

上記分子骨格を有する化合物としては、例えば、後述する実施例における化合物1a～1i、化合物3、化合物7、化合物9、化合物11、化合物21a、化合物23a～23e、化合物26a～26e等が挙げられる。つまり、上記分子骨格を有する化合物としては、メトキシ基やTsO基やヨウ素等の官能基が置換されている場合(例えば、化合物1f～1h参照)や、オレフィンとH-X基が2組以上分子内に置換されている場合(例え

50

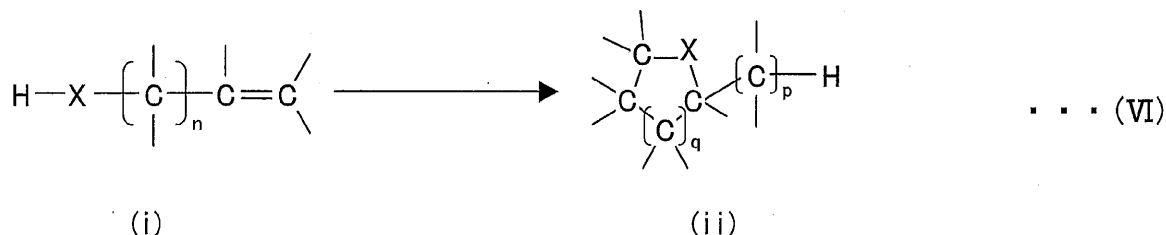
ば、化合物 1 i、化合物 3 参照) であってもよい。

【0043】

一般式 (I) で表されるオレフィンを用いた、分子内ヒドロアミノ化若しくはヒドロアルコキシル化により複素環式化合物を合成する反応は、例えば、下記反応式 (VI)

【0044】

【化7】



10

【0045】

(式中、XはNTs基又は酸素原子であり、nは3~5の整数であり、qは1又は2であり、pは(n-q-1)である)

に示す反応により行なうことができる。尚、上記式 (VI) 中における分子骨格 (i) は上記式 (I) に示す分子骨格と同じである。また、分子骨格 (ii) における炭素原子から伸びている直線は、分子骨格 (i) と同様に炭素原子の結合手を意味し、該結合種を有する炭素原子には、それぞれ独立に、どのような化学構造の置換基が置換されていてもかまわないことを意味する。また、qが2である場合、並びにpが2以上である場合における反応式 (VI) の括弧に囲まれた各炭素原子は、同じ化学構造の置換基が置換された繰り返し単位を意味するものではなく、各炭素原子には、それぞれ独立に異なる化学構造の置換基が置換されていてもかまわない。つまり、「-(C)₂-」は、「A-CH-CH-A」であってもよいし、「A-CH-CH-B」であってもよい。

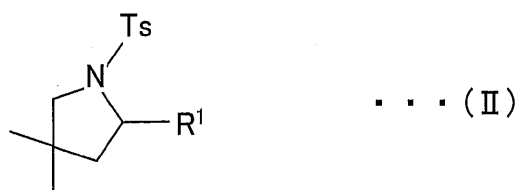
20

【0046】

反応式 (VI) により得られる複素環式化合物としては、含窒素若しくは含酸素の5員環又は6員環を有する化合物であれば特に限定されないが、例えば、下記一般式 (II)

【0047】

【化8】



30

【0048】

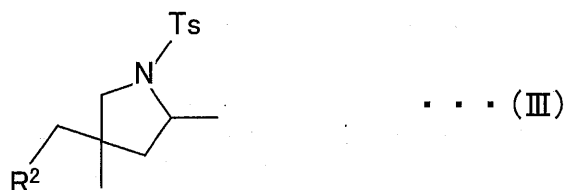
(式中、R¹はエチル基若しくはn-プロピル基である)

で表される構造を有する化合物(後述する実施例における複素環式化合物2c、2d)や、下記一般式 (III)

40

【0049】

【化9】



【0050】

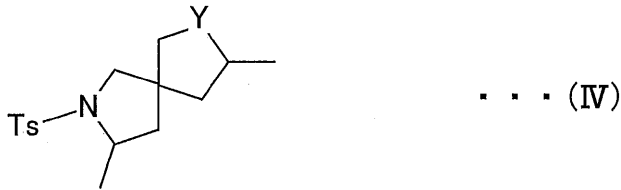
(式中、R²はメトキシ基、OTs基、又はヨウ素原子である)

50

で表される構造を有する化合物（後述する実施例における複素環式化合物 2 f ~ 2 h）や、下記一般式（IV）

【0051】

【化10】



10

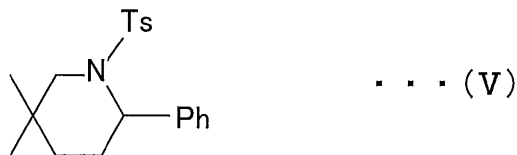
【0052】

（式中、YはTs-N基又は酸素原子である）

で表される構造を有する化合物（後述する実施例における複素環式化合物 2 i、複素環式化合物 6）や、下記式（V）

【0053】

【化11】



20

【0054】

で表される構造を有する化合物（後述する実施例における複素環式化合物 1 2）が挙げられる。またその他にも、後述する実施例における複素環式化合物 2 a、複素環式化合物 2 b、複素環式化合物 2 e、複素環式化合物 4、複素環式化合物 5、複素環式化合物 8、複素環式化合物 1 0、複素環式化合物 1 2、複素環式化合物 2 2 a、複素環式化合物 2 4 a ~ 2 4 d、複素環式化合物 2 5 b、複素環式化合物 2 5 c、複素環式化合物 2 7 a ~ 2 7 e 等が挙げられる。つまり、上記複素環式化合物としては、従来公知の製造方法では合成することが困難であった、メトキシ基やTsO基やヨウ素等の官能基が置換された化合物（例えば、複素環式化合物 2 f ~ 2 h 参照）や、含窒素及び/又は含酸素の5員環若しくは6員環を有する化合物（例えば、複素環式化合物 2 i、6 参照）であっても合成することができる。

30

【0055】

上記分子内環化反応では反応が良好に進行するため、反応温度を100以下に設定することができる。より好ましくは20 ~ 100の範囲内であり、特に好ましくは80である。

【0056】

上記分子内環化反応で使用することができる溶媒としては、反応に用いる基質の種類や反応温度等により適宜選択すればよいが、後述する参考例に示すように、分子内ヒドロアミノ化反応では、DCE（1,2-ジクロロエタン）、クロロホルム等のハロゲン系溶媒や、ヘキサン等の飽和炭化水素や、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素や、1,4-ジオキサン等の非極性溶媒等を好ましく用いることができる。これらの中でも、上記ハロゲン系溶媒や、上記飽和炭化水素がより好ましい。

40

【0057】

一方、分子内ヒドロアルコキシル化反応では、上記ハロゲン系溶媒、飽和炭化水素、芳香族炭化水素に加えて、THFやアセトニトリル等の中程度の極性を有する溶媒も好ましく用いることができる。これらの中でも、上記ハロゲン系溶媒や、上記飽和炭化水素、上記芳香族化合物がより好ましい。

【0058】

尚、上記ハロゲン系溶媒としては、DCE（1,2-ジクロロエタン）、クロロホルム

50

には限定されず、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジブロモエタン等であってもよい。

【0059】

また、上記飽和炭化水素としては、ヘキサンには限定されず、例えば、ペンタン、ヘプタン、オクタン等であってもよい。

【0060】

また、上記芳香族炭化水素としては、ベンゼン、トルエンには限定されず、例えば、キシレン、エチルベンゼン等であってもよい。

【0061】

上記分子内環化反応で使用することができるハロゲン化鉄としては、例えば、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄等が挙げられ、具体的には、 FeCl_3 若しくはその水和物、 FeBr_3 若しくはその水和物、 FeCl_2 若しくはその水和物、 FeBr_2 若しくはその水和物等が挙げられる。これらの中でも、 FeCl_3 若しくはその水和物がより好ましく、 FeCl_3 若しくはその6水和物が特に好ましい。

10

【0062】

また、上記ハロゲン化鉄に加えて、 AgOTf （「Tf」は「 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 」）等の金属トリフラートを加えて使用してもよい。これにより、例えば、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ のようなカチオン性鉄錯体を反応系内に生成させることができる。

【0063】

上記ハロゲン化鉄の使用量としては、基質1molに対して0.01~0.2molの範囲内が好ましく、特に好ましくは0.1mol前後である。また、金属トリフラートの使用量としては、ハロゲン化鉄1molに対して、該ハロゲン化鉄の価数倍のモル数（例えば、3価の鉄の場合では、3mol）用いることができる。

20

【0064】

上記分子内環化反応では、反応系内に酸素、水等が存在していても反応は良好に進行する。このため、反応前に、減圧乾燥や不活性ガスによる置換等の特別な操作を行う必要がない。また、上記分子内環化反応は、副反応も起こらず高い収率で進行するため、得られた複素環式化合物には触媒（ハロゲン化鉄等）以外には、ほとんど不純物が含まれない。よって、精製操作が容易である。従って、本発明に係る製造方法では、入手コストの低いハロゲン化鉄により、低い反応温度で進行し、上記のように減圧乾燥等の特別な操作を行う必要がないため、非常に低コストで複素環式化合物を製造することができる。

30

【0065】

また、触媒であるハロゲン化鉄は、毒性が低いため、特別な精製操作を行うことなく、医薬品若しくは医薬品原料として用いることができる。

【実施例】

【0066】

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0067】

尚、以下の全ての反応は、不活性ガス等で置換することなく、空気中で行なった。また、1,4-ジオキサン、THF（tetrahydrofuran）、DMSO（dimethyl sulfoxide）やDMF（N,N-dimethylformamide）等の溶媒は、使用する前に乾燥、並びに蒸留により精製した。他の溶媒や化学物質は、購入したものをそのまま用いた。ヒドロアミノ化反応で用いた基質は、対応するアミン化合物のトシル化により合成した。トシル化は対応するアミン（ $-\text{NH}_2$ ）と塩化トシル及び過剰量のトリエチルアミンをジクロロメタン溶媒中で反応させ、その粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製することにより得た。 $^1\text{H-NMR}$ （Lambda-400、日本電子社製）及び $^{13}\text{C-NMR}$ （Lambda-400、日本電子社製）は、それぞれ400MHz、100MHzで測定した。マススペクトル（EI）は、GCマス分析機器（GCMS QP-5050A、島津社製）、70eVで測定した。

40

【0068】

50

また、ヒドロアミノ化反応で用いた基質は、「C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1070-1071」の記載に基づいてそれぞれ合成した。また、ヒドロアルコキシル化反応で用いた基質は、「H. Qian, X. Han, R. A. Widenhoefer, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9536-9537」の記載に基づいてそれぞれ合成した。

【0069】

〔実施例1〕

後述する表1に示す化合物1a(267mg, 1mmol)、FeCl₃・6H₂O(27mg, 0.1mmol)、及びDCE(1,2-ジクロロエタン)10mLの混合物をシリカゲルTLCで反応をモニターしながら、80℃で2時間加熱した。その後、反応溶液を冷却し、水10mLでクエンチした。そして、ジエチルエーテル20mLで水相から抽出し、該抽出物を有機相と併せ、食塩水10mLで洗浄し、硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥させた。ろ過並びに溶媒をエバポレーターにより除去させた後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル(60~230メッシュ)、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))で精製することにより、白色固体(融点:82-83℃)の複素環式化合物2a(表1参照)(259mg, 0.97mmol, 収率97%)が得られた。以下に分析値のデータを示す。

10

【0070】

¹H NMR (CDCl₃) 0.53 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.34-1.42 (1H, m), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.56 (1H, s), 1.72 (1H, dd, J = 12.6, 7.3 Hz), 2.41 (3H, s), 3.05 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.15 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.56-3.69 (1H, m), 7.30 (2H, J = 7.9 Hz), 7.72 (2H, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.5, 22.7, 25.8, 26.5, 37.1, 48.8, 55.9, 61.4, 127.4, 129.4, 135.2, 143.0; MS m/s 267 (M⁺, 5), 252 (100), 155 (51), 91 (86), 56 (98). Anal. Calcd for C₁₄H₂₁N₂O₂S: C, 62.89; H, 7.92; N, 5.24. Found: C, 63.04; H, 7.85; N, 5.22

20

【0071】

〔実施例2〕

後述する表1に示す化合物1aを化合物1bに変更したこと以外は実施例1と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物2b(表1参照)(収率99%以上)が得られた。以下に分析値のデータを示す。

30

【0072】

¹H NMR (CDCl₃) 1.08 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.70 (2H, s), 2.42 (3H, s), 3.07 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 22.1, 24.7, 26.3, 29.2, 30.9, 33.1, 53.1, 55.9, 127.3, 129.9, 130.4, 139.2, 139.5, 143.3; MS m/s 281 (M⁺, 1), 266 (100), 155 (33), 91 (53). Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₂O₂S: C, 64.02; H, 8.24; N, 4.98. Found: C, 64.10; H, 8.41; N, 5.26

【0073】

〔実施例3〕

後述する表1に示す化合物1aを化合物1cに変更したこと以外は実施例1と同様の操作を行い、白色固体の複素環式化合物2c(表1参照)(収率95%)が得られた。以下に分析値のデータを示す。

40

【0074】

¹H NMR (CDCl₃) 0.53 (3H, s), 0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.02 (3H, s), 1.43 (1H, dd, J = 12.5, 8.7 Hz), 1.52-1.63 (1H, m), 1.68 (1H, dd, J = 12.6, 6.7 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.46-3.60 (1H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 9.7, 21.5, 25.9, 26.5, 29.0, 37.3, 45.6, 61.5, 127.4, 129.5, 135.7, 143.0; MS m/s 281 (M⁺, 0.1), 266 (0.2), 252 (40), 155 (41), 91 (100)

【0075】

〔実施例4〕

50

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 d に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、黄色油状の複素環式化合物 2 d (表 1 参照) (収率 95%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 7 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.54 (3H, s), 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.02 (3H, s), 1.20-1.31 (2H, m), 1.42 (1H, dd, $J = 12.6, 8.5$ Hz), 1.48-1.57 (1H, m), 1.69 (1H, dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz), 2.04-2.13 (1H, m), 2.42 (3H, m), 3.09 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 14.1, 19.0, 21.5, 25.9, 26.5, 37.3, 38.6, 46.3, 60.3, 61.3, 127.4, 129.5, 135.7, 143.0; MS m/s 295 (M^+ , 0.3), 252 (100), 155 (39), 91 (48). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 65.05; H, 8.53; N, 4.74. Found: C, 64.98; H, 8.68; N, 4.83

10

【 0 0 7 7 】

〔 実施例 5 〕

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 e に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、白色固体の複素環式化合物 2 e (表 1 参照) (収率 97%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 7 8 】

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) mixture of trans- and cis-isomers: 1.19 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.45-1.57 (4H, m), 2.08-2.14 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) major: 21.4, 23.7, 31.1, 56.2, 126.9, 129.4, 139.7, 142.5, minor: 21.3, 23.6, 32.0, 57.5, 127.4, 129.5, 135.2, 143.0; MS m/s major: 253 (M^+ , 1), 238 (44), 155 (43), 91 (100), minor: 253 (M^+ , 3), 238 (62)

20

【 0 0 7 9 】

〔 実施例 6 〕

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 f に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物 2 f (表 1 参照) (収率 96%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 8 0 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) major: 1.02 (3H, s), 1.32 (1H, dd, $J = 13.0, 8.5$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 4.1$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 13.0, 7.4$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.07 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.29 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.51-3.64 (1H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m), minor: 0.55 (3H, s), 1.37 (3H, d, $J = 4.1$ Hz), 1.51 (1H, dd, $J = 12.8, 8.7$ Hz), 1.61 (1H, dd, $J = 12.8, 7.4$ Hz), 2.30 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.51-3.64 (1H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) major: 21.4, 22.5, 22.9, 41.6, 44.1, 55.4, 57.1, 58.8, 77.3, 127.4, 129.4, 135.0, 143.0, minor: 21.4, 21.8, 22.5, 41.4, 44.4, 55.7, 58.0, 59.2, 78.9, 127.4, 129.4, 134.9, 143.1; MS m/s major: 298 ($\text{M}^+ + 1$, 0.1), 297 (M^+ , 0.01), 282 (8), 250 (6), 142 (100), minor: 298 ($\text{M}^+ + 1$, 1.0), 297 (M^+ , 4), 282 (46), 250 (17), 142 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 60.58; H, 7.79; N, 4.71. Found: C, 60.61; H, 7.82; N, 4.62

30

40

【 0 0 8 1 】

〔 実施例 7 〕

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 g に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、白色固体の複素環式化合物 2 g (表 1 参照) (収率 81%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 8 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) major: 0.62 (3H, s), 1.31 (3H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.29-1.33 (1H

50

, m), 1.93 (1H, dd, J = 13.3, 7.5 Hz), 2.415 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.11 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.16 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.53-3.61 (1H, m), 3.75 (1H, J = 9.4 Hz), 3.79 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.63-7.76 (4H, m), minor: 1.00 (3H, s), 1.35 (3H, d, J = 4.3 Hz), 1.46 (1H, dd, J = 12.9, 8.3 Hz), 1.65 (1H, dd, J = 12.9, 7.5 Hz), 2.424 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.22 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.23 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.45-3.53 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.63-7.76 (4H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) major: 21.3, 21.5, 21.6, 22.4, 38.1, 41.1, 43.4, 73.2, 74.9, 127.5, 127.8, 129.8, 129.8, 132.4, 134.4, 143.5, 145.1, minor: 21.5, 21.6, 22.0, 22.6, 38.8, 40.6, 43.4, 60.3, 73.5, 127.3, 127.7, 129.6, 130.0, 132.3, 134.4, 143.7, 144.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}_2$: C, 57.64; H, 6.22; N, 3.20. Found: C, 57.39; H, 6.09; N, 3.18

10

【 0 0 8 3 】

〔 実施例 8 〕

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 h に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物 2 h (表 1 参照) (収率 93%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 8 4 】

^1H NMR (CDCl_3) major: 0.72 (3H, s), 1.41 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.83 (1H, dd, J = 12.6, 7.2 Hz), 1.47 (1H, dd, J = 12.6, 7.4 Hz), 2.43 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 10.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.26-3.39 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.1), minor: 1.17 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.47 (1H, dd, J = 13.3, 7.2 Hz), 1.47 (1H, dd, J = 13.3, 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.83 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.95 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.26-3.39 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) major: 17.6, 21.5, 22.6, 24.1, 40.9, 46.8, 56.2, 59.7, 127.5, 129.6, 134.9, 143.4, minor: 17.9, 22.1, 22.6, 25.7, 41.4, 46.4, 55.6, 58.6, 127.5, 129.8, 134.8, 143.5; MS m/s major: 393 (M^+ , 0.5), 378 (13), 266 (63), 198 (29), 184 (29), 155 (72), 91 (100), minor: 393 (M^+ , 0.02), 378 (1), 266 (33), 198 (26), 184 (27), 155 (70), 91 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$: C, 42.76; H, 5.13; N, 3.56. Found: C, 42.74; H, 5.17; N, 3.67

20

30

【 0 0 8 5 】

〔 実施例 9 〕

後述する表 1 に示す化合物 1 a を化合物 1 i に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、白色固体の複素環式化合物 2 i (表 1 参照) (収率 82%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

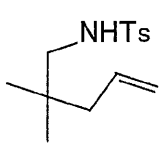
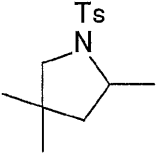
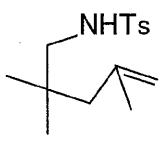
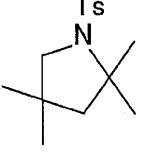
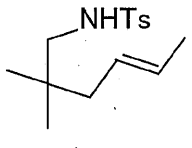
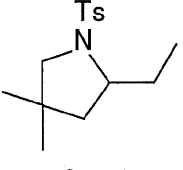
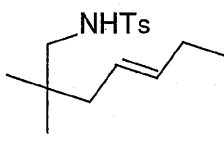
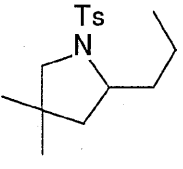
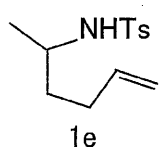
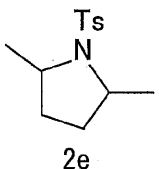
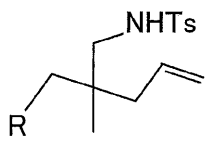
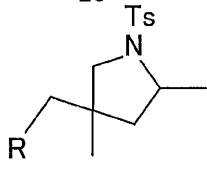
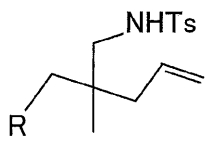
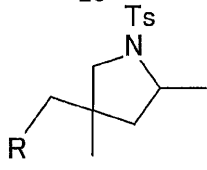
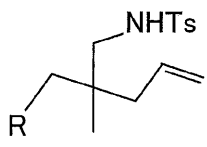
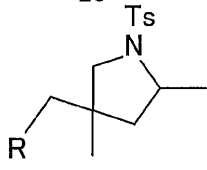
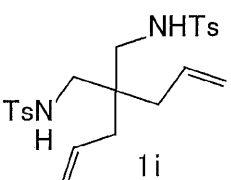
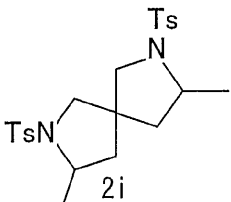
【 0 0 8 6 】

^1H NMR (CDCl_3) mixture of isomers 1.23-1.42 (m), 1.50 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz), 1.75 (dd, J = 12.8, 7.5 Hz), 1.95-2.18 (m), 2.41-2.43 (m), 2.44-2.49 (m), 2.78-2.83 (m), 3.49-3.58 (m), 3.66-3.75 (m); ^{13}C NMR (CDCl_3) assignable peaks isomer 1: 21.56, 22.35, 22.89, 39.49, 41.21, 44.78, 46.30, 55.07, 55.62, 57.20, 126.79, 127.30, 129.70, 129.72, 133.10, 136.85, 143.51, 143.76, isomer 2: 21.49, 22.64, 22.90, 38.62, 42.10, 43.96, 46.28, 55.60, 55.70, 56.73, 127.27, 127.33, 129.64, 129.83, 133.09, 133.86, 143.48, 144.18, isomer 3: 21.54, 22.37, 22.91, 42.30, 43.34, 46.47, 46.29, 55.21, 55.46, 56.87, 127.50, 127.51, 129.55, 129.62, 132.74, 135.44, 143.52, 143.59, isomer 4: 21.46, 22.67, 22.92, 40.39, 43.74, 43.76, 46.24, 55.25, 55.78, 57.61, 126.94, 126.97, 129.60, 129.75, 134.05, 134.71, 142.62, 143.65. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 59.71; H, 6.54; N, 6.06. Found: C, 59.61; H, 6.49; N, 5.83

40

【 0 0 8 7 】

【表 1】

実施例	基質	生成物	時間[h]	収率[%] (d. r.)
1	 1a	 2a	2	97
2	 1b	 2b	2	>99
3	 1c	 2c	3	95
4	 1d	 2d	3	95
5	 1e	 2e	2	97 (3.8:1)
6	R=OMe  1f	 2f	9	96 (1.1:1)
7	R=OTs  1g	 2g	21	81 (1.3:1)
8	R=I  1h	 2h	4	93 (2.1:1)
9	 1i	 2i	38	82 (2:2:1:1)

尚、表 1 中「収率」は単離した生成物の収率であり、「(d.r.)」は ^1H 若しくは ^{13}C -NMR で測定した。

【0089】

〔参考例 1～8〕

反応に用いる溶媒を変更して、溶媒による反応性への影響について調べた。具体的には、DCE (1,2-ジクロロエタン) を下記表 2 に示す溶媒に変更し、反応時間を 1 時間に短縮したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行った。結果を表 2 に示す。

【0090】

【表 2】

参考例	溶媒	2a[%]
1	DCE	56
2	ヘキサン	52
3	ベンゼン	19
4	1,4-ジオキサン	9
5	THF	<1
6	2-プロパノール	<1
7	DMSO	0
8	DMF	0

10

20

【0091】

尚、表 2 中「2a [%]」は内部基準物質に基き ^1H -NMR により求めた。

30

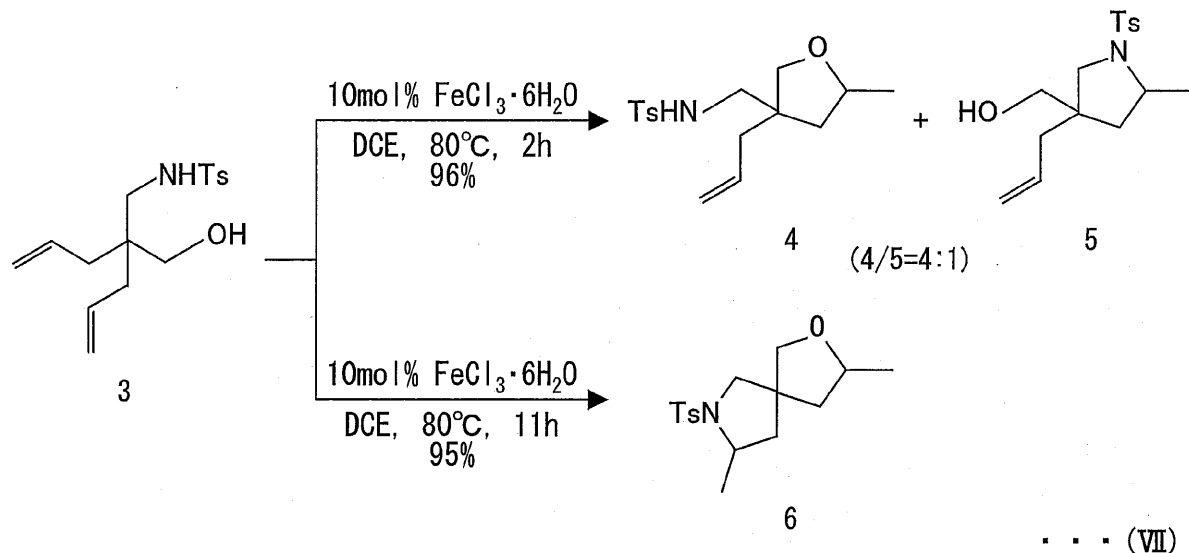
【0092】

〔実施例 10〕

化合物 1a を下記反応式 (VII)

【0093】

【化 12】



40

50

【 0 0 9 4 】

に示す化合物 3 に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物 4 及び 5 (生成比 4 : 1, 収率 96%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 9 5 】

< 複素環式化合物 4 >

IR (Neat) 3287, 1643, 1597, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) major: 1.21 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.24 (1H, dd, J = 13.1, 6.5 Hz), 1.96 (1H, dd, J = 13.1, 6.2 Hz), 2.19 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 2.87 (1H, d, J = 6.9 Hz), 2.89 (1H, d, J = 6.9 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.60 (1H, J = 9.2 Hz), 4.03-4.09 (1H, m), 4.70 (1H, br s), 5.05 (2H, m), 5.62 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), minor: 1.31 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.42 (1H, dd, J = 12.8, 6.8 Hz), 1.85 (1H, dd, J = 12.8, 7.0 Hz), 2.18 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.42 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.58 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.90-4.00 (1H, m), 4.70 (1H, br s), 5.05 (2H, m), 5.62 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) major: 20.6, 21.2, 40.9, 42.6, 47.3, 48.6, 74.9, 75.65, 118.6, 127.0, 129.8, 134.0, 143.5, one peak was not observed, minor: 14.8, 21.5, 40.1, 42.2, 46.8, 50.2, 75.2, 75.70, 118.7, 127.0, 129.8, 133.7, 136.8, one peak was not observed; MS m/s major: 309 (M⁺, 0.1), 184 (42), 155 (59), 137 (38), 91 (100), minor: 309 (M⁺, 1), 294 (37), 184 (42), 155 (78), 154 (28), 91 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 62.06; H, 7.54; N, 4.61

【 0 0 9 6 】

< 複素環式化合物 5 >

¹H NMR (CDCl₃) major: 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.54 (1H, br s), 1.37-1.43 (1H, m), 1.91 (1H, dd, J = 14.1, 7.1 Hz), 2.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.92 (1H, d, J = 5.2 Hz), 2.99 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.14 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.33 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.60-3.71 (1H, m), 5.06-5.10 (2H, m), 5.69-5.78 (1H, m), 7.31-7.33 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), minor: 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.45 (1H, dd, J = 13.0, 8.0 Hz), 1.54 (1H, br s), 1.81 (1H, dd, J = 13.0, 7.8 Hz), 2.16 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 2.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.02 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.34 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.35 (1H, d, J = 10.4 Hz); 3.54-3.60 (1H, m), 4.87-5.01 (2H, m), 5.52-5.64 (1H, m), 7.31-7.33 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) major: 21.5, 22.7, 36.4, 39.4, 41.8, 47.4, 55.5, 64.7, 66.0, 118.6, 127.0, 129.6, 133.2, 143.4, minor: 21.4, 22.6, 38.6, 41.4, 45.9, 56.3, 55.0, 66.6, 66.7, 118.4, 127.4, 129.8, 134.0, 136.9; MS m/s major: 309 (M⁺, 0.5), 294 (28), 154 (68), 91 (100), minor: 309 (M⁺, 0.1), 294 (1), 198 (12), 184 (19), 155 (80), 91 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 62.14; H, 7.48; N, 4.47

【 0 0 9 7 】

〔 実施例 1 1 〕

化合物 1 a を上記反応式 (VII) に示す化合物 3 とし、反応時間を 11 時間に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物 6 (収率 95%) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 0 9 8 】

¹H NMR (CDCl₃) mixture of isomers: 1.13-1.15 (m), 1.18-1.22 (m), 1.36-1.38 (m), 1.42-1.45 (m), 1.44-1.51 (1H, m), 1.52-1.64 (m), 1.90-2.00 (m), 2.07 (1H, dd, J = 12.6, 6.3 Hz), 2.42-2.43 (m), 2.87-2.92 (m), 3.16-3.21 (m), 3.30-3.45 (m), 3.50-3.61 (m), 3.65-3.78 (m), 3.82-3.99 (m), 7.30-7.33 (m), 7.70-7.74 (m); ¹³C NMR (CDCl₃) isomer 1: 20.8, 21.42, 22.75, 44.09, 44.51, 49.05, 55.90, 58.40, 75.06, 75.51, 127.38, 129.50, 133.87, 143.48, isomer 2: 20.9, 21.08, 22.60, 44.34,

44.01, 49.18, 55.77, 57.92, 74.77, 75.35, 127.36, 129.57, 134.23, 143.37, isomer 3; 21.0, 21.39, 22.58, 43.07, 44.20, 48.93, 56.02, 58.20, 74.81, 76.03, 127.31, 129.59, 134.69, 143.47, isomer 4; 20.6, 21.11, 22.81, 43.91, 48.90, 55.66, 59.06, 74.72, 76.28, 127.49, 129.64, 134.45, 143.33, one peak was overlap with somewhere; Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 62.04; H, 7.54; N, 4.60

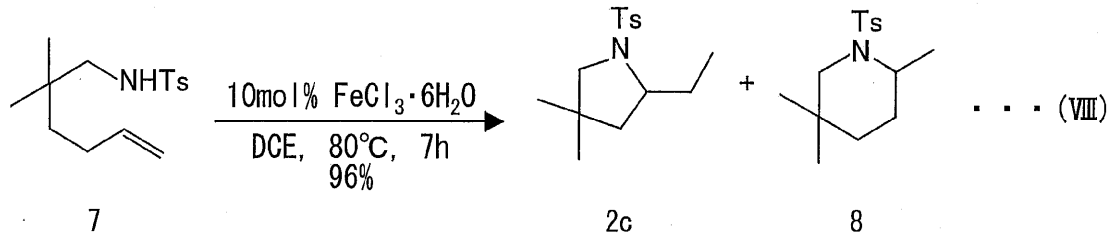
【 0 0 9 9 】

〔 実施例 1 2 〕

化合物 1 a を下記反応式 (VIII)

【 0 1 0 0 】

【 化 1 3 】



【 0 1 0 1 】

に示す化合物 7 とし、反応時間を 7 時間に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、複素環式化合物 2 c 及び 8 (生成比 3 : 1, 収率 9 6 %) の混合物が得られた。以下に複素環式化合物 8 の分析値のデータを示す。

【 0 1 0 2 】

¹H NMR (CDCl₃) 0.90-0.92 (9H, m), 1.21-1.29 (3H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.68 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.24 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.18-4.24 (1H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 14.0, 23.3, 27.2, 28.9, 30.6, 31.7, 47.8, 50.5, 127.0, 129.4, 138.2, 142.7; MS m/s major: 281 (M⁺, 3), 266 (100), 155 (25), 91 (30)

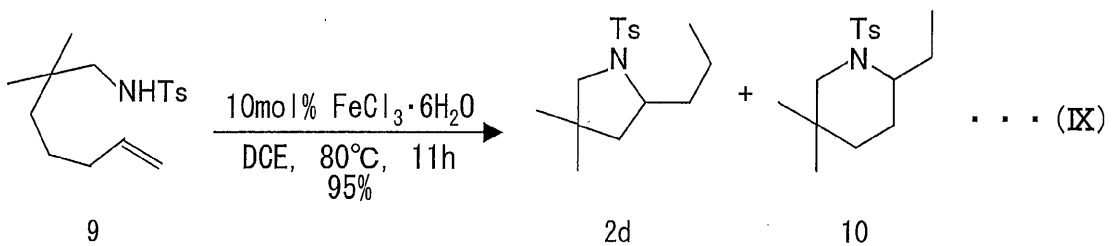
【 0 1 0 3 】

〔 実施例 1 3 〕

化合物 1 a を下記反応式 (IX)

【 0 1 0 4 】

【 化 1 4 】



【 0 1 0 5 】

に示す化合物 9 とし、反応時間を 1 1 時間に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、複素環式化合物 2 d 及び 1 0 (生成比 2 : 1, 収率 9 5 %) の混合物が得られた。以下に複素環式化合物 1 0 の分析値のデータを示す。

【 0 1 0 6 】

¹H NMR (CDCl₃) 0.75 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.83 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.18-1.31 (3H, m), 1.50-1.56 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.68 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.87-3.91 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.1, 20.9, 23.1, 23.5, 29.0, 30.3, 31.8, 51.0, 54.0, 127.0, 129.4, 138.9, 142.6; MS m/s major: 281 (M⁺, 3), 266 (100), 155 (25), 91 (30)

r: 295 (M⁺, 0.1), 280 (0.2), 266 (94), 155 (52), 91 (100)

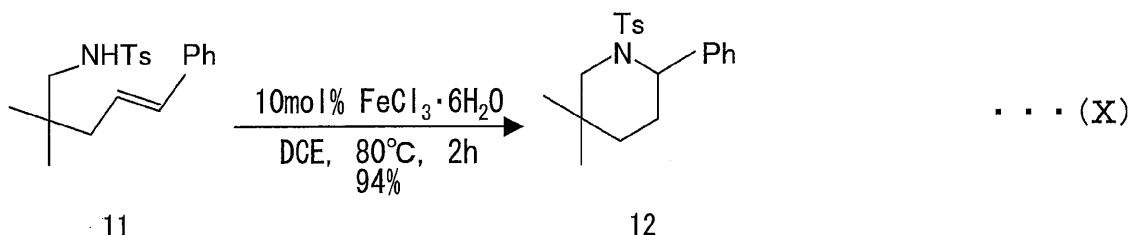
【 0 1 0 7 】

〔 実施例 1 4 〕

化合物 1 a を下記反応式 (X)

【 0 1 0 8 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 0 9 】

に示す化合物 1 1 として以外は実施例 1 と同様の操作を行い、無色油状の複素環式化合物 1 2 (収率 9 4 %) が得られた。以下に分析値のデータを示す。

【 0 1 1 0 】

¹H NMR (CDCl₃) 0.80 (6H, s), 1.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.10 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.85 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.40 (1H, J = 13.3 Hz), 5.23 (1H, m), 7.13-7.23 (7H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 22.1, 24.7, 26.3, 29.2, 30.9, 33.1, 53.1, 55.9, 127.3, 129.9, 130.4, 139.2, 139.5, 143.3; MS m/s 343 (M⁺, 7), 266 (52), 186 (57), 104 (100), 91 (74). Anal. Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S: C, 69.93; H, 7.34; N, 4.08. Found: C, 69.92; H, 7.38; N, 4.03

20

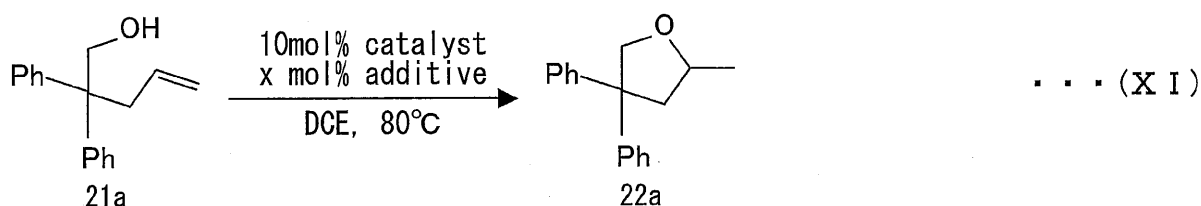
【 0 1 1 1 】

〔 実施例 1 5 ~ 1 9 〕

化合物 1 a を下記反応式 (XI)

【 0 1 1 2 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 1 3 】

に示す化合物 2 1 a 0 . 5 m m o l とし、触媒量を化合物 2 1 a の 1 0 m o l % (即ち 0 . 0 5 m m o l) とし、触媒を下記表 3 に示す化合物とし、溶媒の量を 5 m L とし、反応時間を下記表 3 に示す時間に変更したこと以外は実施例 1 と同様の操作を行い、複素環式化合物 2 2 a (灰色固体、m p : 4 2 ~ 4 4) がそれぞれ表 3 に示す収率で得られた。以下に複素環式化合物 2 2 a 分析値のデータを示す。

40

【 0 1 1 4 】

¹H NMR (CDCl₃) 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 12.0, 9.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 12.0, 5.8 Hz), 4.13-4.21 (2H, m), 4.58 (1H, dd, J = 8.7, 0.7 Hz), 7.17-7.31 (10H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.3, 46.6, 56.4, 74.7, 76.9, 126, 127, 128, 146; MS m/z 238 (M⁺, 14.8), 208 (60), 193 (100), 180 (85), 130 (98), 115 (82), 91 (41)

【 0 1 1 5 】

【表 3】

実施例	触媒	添加物	時間[min]	収率[%]
15	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	-	70	91
16	FeCl_3	-	70	96
17	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	-	70	50
18	FeCl_3	AgOTf (30)	30	100
19	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	AgOTf (20)	30	94

10

【0116】

尚、表 3 中「収率 (%)」は内部基準物質としてジメチルテレフタレートを用い、 ^1H -NMRにより求めた。また、「AgOTf (X)」とは、AgOTfを化合物 21a の X mol % 用いたことを意味し、例えば、「AgOTf (30)」とは、AgOTfを化合物 21a の 30 mol % (即ち 0.15 mmol) 用いたことを意味する。

20

【0117】

[参考例 9 ~ 8]

反応に用いる溶媒を変更して、溶媒による反応性への影響について調べた。具体的には、DCE (1, 2-ジクロロエタン) を下記表 4 に示す溶媒に変更し、反応時間を下記表 4 に示す時間に変更したこと以外は実施例 18 と同様の操作を行った。結果を表 4 に示す。

【0118】

【表 4】

参考例	溶媒	時間	収率[%]
1	DCE	15 min	66
2	ヘキサン	15 min	47
3	トルエン	30 min	78
4	クロロホルム	30 min	56
5	THF	3 h	65
6	1,4-ジオキサン	6 h	54
7	アセトニトリル	13 h	54
8	2-プロパノール	13 h	0

30

40

【0119】

尚、表 4 中「収率 (%)」は内部基準物質に基き ^1H -NMRにより求めた。

【0120】

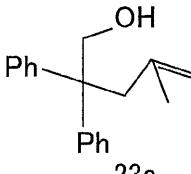
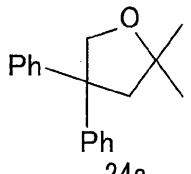
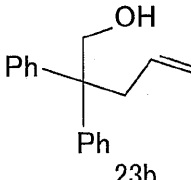
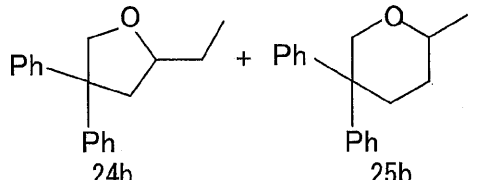
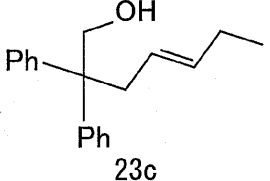
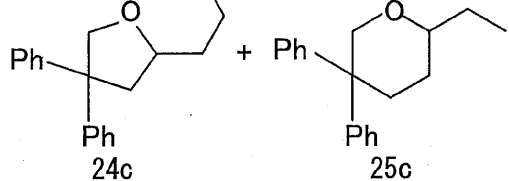
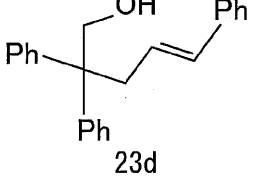
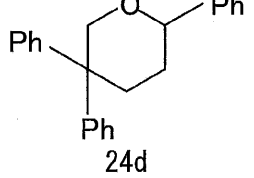
[実施例 20 ~ 23]

50

化合物 21 a を下記表 5 に示す各化合物とし、反応時間を下記表 5 に示す時間に変更したこと以外は実施例 18 と同様の操作を行い、各複素環式化合物がそれぞれ表 5 に示す収率で得られた。

【 0 1 2 1 】

【表 5】

実施例	基質	生成物	時間 [min]	収率[%]	
20	 23a	 24a	30	94	10
21	 23b	 24b + 25b	45	94 (11:1)	20
22	 23c	 24c + 25c	45	95 (10:1)	30
23	 23d	 24d	45	76	

【 0 1 2 2 】

尚、表 5 中「収率 (%)」は単離した生成物の収率である。

【 0 1 2 3 】

以下に複素環式化合物 24 a ~ 24 d 並びに複素環式化合物 25 b、25 c の分析値のデータを示す。

【 0 1 2 4 】

< 複素環式化合物 24 a >

灰色固体として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.18 (6H, s), 2.60 (2H, s), 4.43 (2H, s), 7.15-7.28 (10H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 29.2, 51.3, 56.7, 75.3, 81.3, 126, 127, 128, 147; MS m/z 252 (M^+ , 7.3), 222 (64), 207 (100), 129 (52), 91 (34) Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 85.67; H, 7.99. Found: C, 85.43; H, 8.09

40

【 0 1 2 5 】

< 複素環式化合物 24 b >

黄色油として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.93 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.50-1.74 (2H, m), 2.27 (1H, dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 3.90-3.98 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18-7.32 (10H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 10.3, 28.9, 44.4, 55.9, 76.7, 80.1, 126.1, 126.3, 127, 128.2, 128.3, 146.1, 146.4; MS m/z 253 (M^+ , 4.9), 193 (100), 180 (55), 165 (29), 115 (61), 91 (31)

50

【 0 1 2 6 】

< 複素環式化合物 2 5 b >

^1H NMR (CDCl_3) 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.16-1.25 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz), 7.14-7.44 (10H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.6, 30.0, 34.7, 45.6, 73.9, 75.0, 125.9, 126.6, 127.3, 128.3, 128.6, 129.3, 146.2, 147.1

【 0 1 2 7 】

< 複素環式化合物 2 4 c >

黄色油として単離した。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29-1.57 (3H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J = 12.0, 9.7$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 12.1, 5.7$ Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17-7.34 (10H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) 14.2, 19.4, 38.3, 44.9, 56.8, 76.6, 78.6, 126.1, 126.3, 127, 127.1, 128.2, 128.3, 146.1, 146.4; MS m/z 266 (M^+ , 1.5), 180 (100), 165 (42), 91 (14)

10

【 0 1 2 8 】

< 複素環式化合物 2 5 c >

^1H NMR (CDCl_3) 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18-1.67 (4H, m), 2.36-2.50 (2H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.55 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 12.0, 2.9$ Hz), 7.15-7.44 (10H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) 9.8, 27.2, 28.7, 34.7, 46.0, 75.0, 79.2, 125.5, 126.2, 127.0, 127.9, 128.2, 128.2, 146.0, 146.8; MS m/z 266 (M^+ , 3.4), 236 (17), 193 (100), 180 (70), 115 (43), 91 (25)

20

【 0 1 2 9 】

< 複素環式化合物 2 4 d >

白色固体 (融点: 120 ~ 121) として単離した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.53-1.60 (1H, m), 1.61-1.79 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.3, 35.1, 45.8, 75.3, 80.3, 125.7, 126.0, 126.4, 127.0, 127.5, 128.0, 128.3, 129.0, 142.6, 145.7, 146.5; MS m/z 314 (M^+ , 0.1), 236 (33), 180 (100), 165 (40), Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}$: C, 87.86; H, 7.05. Found: C, 87.72; H, 6.91

30

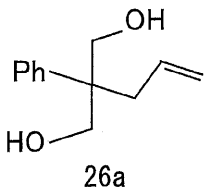
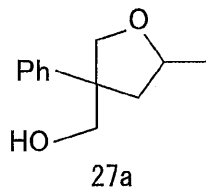
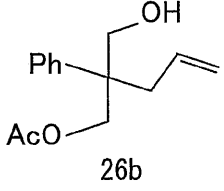
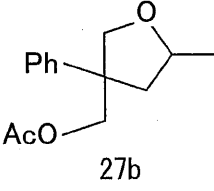
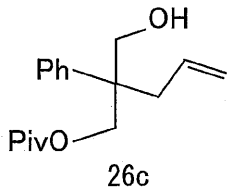
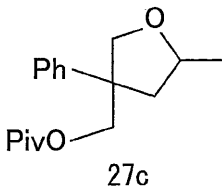
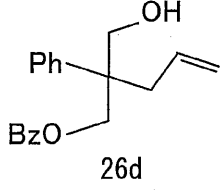
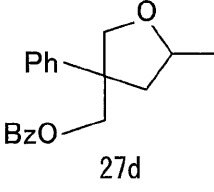
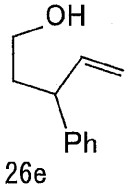
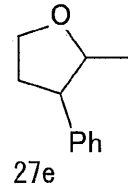
【 0 1 3 0 】

〔 実施例 2 4 ~ 2 8 〕

化合物 2 1 a を下記表 6 に示す各化合物とし、反応時間を下記表 6 に示す時間に変更したこと以外は実施例 1 8 と同様の操作を行い、各複素環式化合物がそれぞれ表 6 に示す収率で得られた。

【 0 1 3 1 】

【表 6】

実施例	基質	生成物	時間[h]	収率[%]	
24	 26a	 27a	4	97 (1.2:1)	10
25	 26b	 27b	2	94 (1.4:1)	
26	 26c	 27c	4	97 (1.1:1)	20
27	 26d	 27d	3	98 (1.6:1)	
28	 26e	 27e	3	95 (3.0:1)	30

【0132】

尚、表 6 中「収率 (%)」は単離した生成物の収率である。また、「Piv」はピバロイル基 [(CH₃)₃CO -] を意味する。

【0133】

以下に複素環式化合物 27a ~ 27e の分析値のデータを示す。

【0134】

< 複素環式化合物 27a >

黄色油として単離した。¹H NMR (CDCl₃) major: 1.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 1.89 (1H, brs), 2.36 (1H, dd, J = 12.5, 7.7 Hz), 3.64-3.70 (2H, m), 3.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.25-4.30 (2H, m), 7.14-7.35 (5H, m), minor: 1.26 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 1.89 (1H, brs), 2.51 (1H, dd, J = 12.3, 6.2 Hz), 3.59 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14-7.35 (5H, m), ¹³C NMR (CDCl₃)

major: 21.6, 41.7, 53.9, 69.0, 74.2, 74.7, 126.6, 127.0, 128.5, 143.5, minor: 21.3, 41.6, 54.2, 70.5, 73.3, 75.4, 126.7, 127.1, 128.4, 143.5, MS m/z major: 192 (M⁺, 0.13), 131 (37), 118 (81), 105 (52), 91 (100), minor: 192 (M⁺, 0.19), 162 (38), 131 (31), 118 (78), 105 (56), 91 (100), Anal. Calcd for C₁₆H₁₆O₂: C, 74.

97; H, 8.39. Found: C, 74.85; H, 8.46

【 0 1 3 5 】

< 複素環式化合物 2 7 b >

黄色油として単離した。¹H NMR (CDCl₃) major: 1.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.77 (1H, dd, J = 13.0, 7.7 Hz), 1.95 (3H, s), 2.41 (1H, dd, J = 12.7, 7.7 Hz), 3.90-4.46 (5H, m), 7.18-7.35 (5H, m), minor: 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.84 (1H, dd J = 12.6, 9.0 Hz), 1.97 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 12.6, 6.2Hz), 3.90-4.46 (5H, m), 7.18-7.35 (5H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) major: 20.8, 21.5, 42.7, 51.9, 69.1, 74.4, 74.8, 126.7, 127.0, 128.2, 143.2, 170.8, minor: 20.7, 21.5, 42.9, 51.6, 70.0, 73.9, 75.2, 126.6, 126.8, 128.3, 143.5, 170.7; MS m/z 234 (M⁺, 0.33), 129 (82), 115 (48), 105 (29), 91 (100), 77 (30); Anal. Calcd for C₁₄H₁₈O₃: C, 71.77; H, 7.74. Found: C, 71.62; H, 7.72

10

【 0 1 3 6 】

< 複素環式化合物 2 7 c >

黄色油として単離した。¹H NMR (CDCl₃) major: 1.07 (9H, s), 1.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.85 (1H, dd, J = 12.8, 9.6 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.8, 7.7 Hz), 3.92-4.28 (5H, m), 7.18-7.33 (5H, m), minor: 1.09 (9H, s), 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.77 (1H, dd J = 12.8, 7.8 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 12.8, 6.2 Hz), 3.92-4.28 (5H, m), 7.18-7.33 (5H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) major: 21.5, 27.0, 38.7, 42.9, 52.0, 69.8, 74.2, 75.1, 126.6, 127.0, 128.1, 143.3, minor: 21.5, 26.9, 38.7, 42.7, 51.8, 68.9, 73.8, 74.7, 126.6, 126.9, 128.1, 143.5; MS m/z 276 (M⁺, 0.01), 162 (35), 118 (35), 118 (75), 105 (49), 91 (100); Anal. Calcd for C₁₇H₂₄O₃: C, 73.88; H, 8.75. Found: C, 73.70; H, 8.79

20

【 0 1 3 7 】

< 複素環式化合物 2 7 d >

黄色油として単離した。¹H NMR (CDCl₃) major: 1.37 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.85-1.94 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J = 12.8, 7.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.09-4.17 (1H, m), 4.37-4.46 (3H, m), 7.23-7.53 (8H, m), 7.91-7.94 (2H, m), minor: 1.30 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.85-1.94 (1H, m), 2.59 (1H, dd J = 12.8, 6.0 Hz), 4.09-4.12 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.37-4.46 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.23-7.53 (8H, m), 7.91-7.94 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) major: 21.6, 42.8, 52.2, 70.7, 74.7, 74.9, 126.8, 127.1, 128.3, 129.5, 132.9, 143.7, 166.3, minor: 21.5, 43.0, 51.9, 69.7, 74.1, 75.3, 126.8, 126.9, 128.3, 128.4, 129.5, 130.0, 143.7, 166.2; MS m/z 296 (M⁺, 0.21), 174 (38), 129 (31), 105 (100), 77 (79), 51 (31); Anal. Calcd for C₁₉H₂₀O₃: C, 77.00; H, 6.80. Found: C, 76.84; H, 6.77

30

【 0 1 3 8 】

< 複素環式化合物 2 7 e >

黄色油として単離した。¹H NMR (CDCl₃) major: 1.24 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.80 (1H, q, J = 8.5 Hz), 3.84-3.90 (1H, m), 4.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.14-4.18 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m), minor: 0.84 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 3.33 (1H, q, J = 8.0 Hz), 3.84-3.90 (1H, m), 4.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.14-4.18 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m), ¹³C NMR (CDCl₃) major: 18.9, 35.4, 52.9, 67.4, 82.2, 126.6, 127.6, 128.6, 141.5, minor: 16.9, 32.7, 48.3, 66.9, 78.2, 126.3, 128.2, 128.3, 141.8; MS m/z 162 (M⁺, 3.5), 117 (100), 91 (33), 77 (13), 51 (14)

40

【 0 1 3 9 】

[実施例 2 9]

FeCl₃ / AgOTfの代わりに、触媒をFeBr₃ 0.05 mmolとし、反応時間を70分としたこと以外は実施例18と同様の操作を行い、複素環式化合物22aが80%の収率で得られた。

50

【0140】

〔実施例30〕

FeCl₃ / AgOTfの替わりに、触媒をFeCl₂ · 4H₂O 0.05 mmolとし、反応時間を70分としたこと以外は実施例18と同様の操作を行い、複素環式化合物22aが50%の収率で得られた。

【0141】

本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能である。すなわち、請求項に示した範囲で適宜変更した技術的手段を組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【産業上の利用可能性】

10

【0142】

本発明の複素環式化合物の製造方法は、以上のように、より低温で、且つより制限が少ない条件で含窒素のピロリジンやピペリジン、含酸素のフランやピラン骨格等を含む複素環式化合物を製造することができる。このため、モノモリン等の多様なアルカロイド系医薬品等、高度で複雑な医薬品を安全、安価、迅速に製造することが可能となる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 309/04	(2006.01)	C 0 7 D 309/04	4 H 0 3 9
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC08 DD04 DD08 EE04 EE08 FF01
4C062 AA01
4C069 AA23 BC18 CC03
4H039 CA42 CG90 CH20