

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

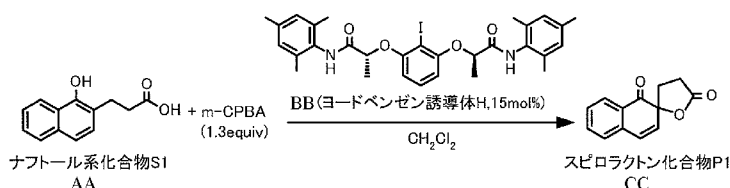
WO 2011/052388 A1

(43) 国際公開日
2011年5月5日(05.05.2011)

- (51) 国際特許分類:
C07C 235/20 (2006.01) C07D 307/94 (2006.01)
C07C 235/24 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/068031
- (22) 国際出願日: 2010年10月14日(14.10.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-245275 2009年10月26日(26.10.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学(National University Corporation Nagoya University) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石原 一彰 (ISHIHARA, Kazuaki) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). ウヤヌク ムハメット (UYANIK, Muhammet) [TR/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒
- 4600008 愛知県名古屋市中区栄二丁目9-2 6
ポーラ名古屋ビル Aichi (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: IODOBENZENE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE SPIROLACTONE COMPOUND USING SAME

(54) 発明の名称: ヨードベンゼン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法



AA... NAPHTHOL COMPOUND (S1)
BB... IODOBENZENE DERIVATIVE (H)
CC... SPIROLACTONE COMPOUND (P1)

(57) Abstract: The conversion of naphthol compound (S1) into spiro lactone compound (P1) has been conducted by a process which comprises synthesizing a flexible hypervalent iodine compound precursor (iodobenzene derivative) in three steps from 2,6-dihydroxyiodobenzene using lactic acid as a chiral source and then preparing a hypervalent iodine compound in situ using a catalytic amount of the precursor in the presence of a stoichiometric amount of m-CPBA. As a result, it has been found that spiro lactone compound (P1) can be obtained by the process with a high enantiomer excess.

(57) 要約: 2, 6-ジヒドロキシヨードベンゼンから乳酸をキラル源に用いて柔軟な超原子価ヨウ素化合物の前駆体(ヨードベンゼン誘導体)を3ステップで合成し、その前駆体を触媒量用いて化学量論量のm-CPBA存在下で超原子価ヨウ素化合物を反応系内(in situ)で調製し、ナフトール系化合物S1のスピロラクトン化反応を行った。そうしたところ、高い鏡像体過剰率で対応するスピロラクトン化合物P1が得られた。



WO 2011/052388 A1

明 細 書

発明の名称：

ヨードベンゼン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法

技術分野

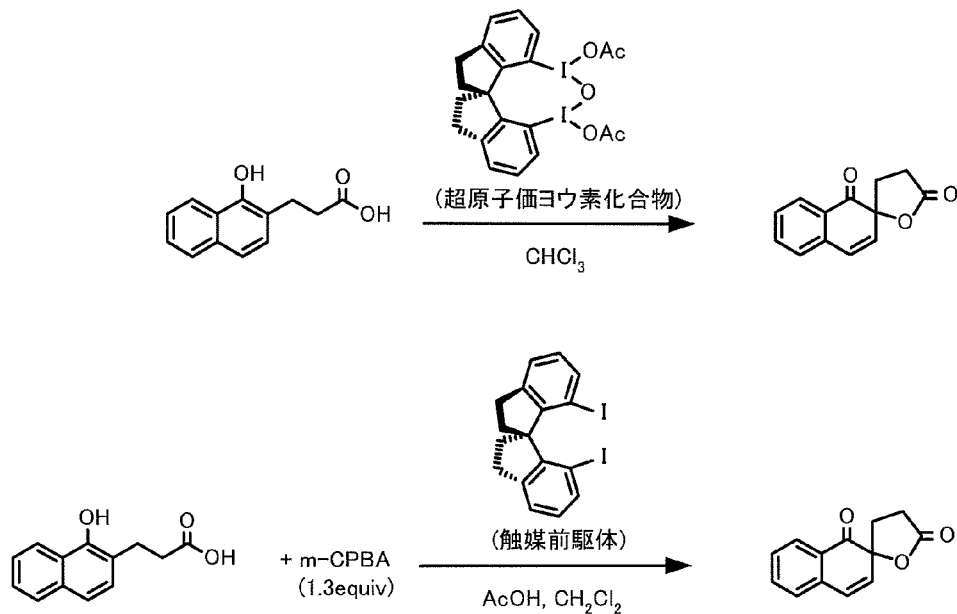
[0001] 本発明は、ヨードベンゼン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法に関する。

背景技術

[0002] 超原子価ヨウ素化合物の科学は、1世紀以上の歴史を持つにもかかわらず、キラルなヨードベンゼン誘導体を用いる不斉酸化反応は最近になってやっと報告されるようになってきた。最近の例として、北らの酸化的不斉スピロ環形成反応（特許文献1，非特許文献1）がある。北らは、下記式に示すように、3-（1-ヒドロキシ-2-ナフチル）プロピオン酸を反応基質とし、剛直なキラルスピロビインダン骨格を持つ超原子価ヨウ素化合物を化学量論量用いて酸化的不斉スピロ環形成反応を行い、対応するスピロラクトン化合物を最高86% eeで得ている。また、この触媒の前駆体である7，7'-ジヨード-1，1'-スピロビインダン骨格を持つ化合物を触媒量用いてm-CPBA、酢酸の存在下で同様の反応を行い、対応するスピロラクトン化合物を最高69% eeで得ている。

[0003]

[化1]



先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2009-149564号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：アンゲバンテ・ケミー・インターナショナル・エディション (Angew. Chem. Int. Ed.), 2008年, 47巻, 3787頁

発明の開示

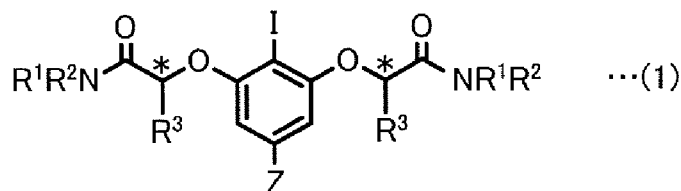
[0006] しかしながら、7, 7'-ジヨード-1, 1'-スピロビインダン、市販されている3-メトキシベンズアルデヒド (m-アニスアルデヒド) から6ステップで7, 7'-ジヒドロキシ-1, 1'-スピロビインダンとし、これを光学分割したあと更に4ステップで得られるものであるため、容易に入手することができない。光学分割に高価な反応剤が必要になるという問題があった。

[0007] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、入手容易で安価な触媒前駆体を用いて光学活性スピロラクトン化合物を高エナンチオ選択的に製造することを主目的とする。

[0008] 上述した目的を達成するために、本発明者らは、2, 6-ジヒドロキシヨードベンゼンから乳酸をキラル源に用いて柔軟な超原子価ヨウ素化合物の前駆体を3ステップで合成し、その前駆体を触媒量用いて化学量論量のm-C PBA存在下で超原子価ヨウ素化合物を反応系内 (in situ) で調製し、3-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル) プロピオン酸のスピロラクトン化反応を試みたところ、高い鏡像体過剰率で光学活性スピロラクトン化合物が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

[0009] 即ち、本発明のヨードベンゼン誘導体は、下記式(1)で表されるものである。式(1)中、R¹, R²は互いに独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基若しくはアリール基であるか又は互いに結合して環を形成し、R³はアルキル基、シクロアルキル基又はアリール基であり、Zは水素原子、電子吸引基又は電子供与基であり、*の付いた2つの不斉中心炭素の立体配置は共にRであるか共にSである。

[0010] [化2]



[0011] 本発明の光学活性スピロラクトン化合物の製法は、OH基が結合した炭素の隣の炭素に-(CH₂)_nCOOH (nは2又は3)が結合したフェノール誘導体と、触媒前駆体である上述したヨードベンゼン誘導体と、その触媒前駆体を酸化して超原子価ヨウ素化合物へ変換可能な過カルボン酸とを混合して反応させることにより、フェノール誘導体のOH基がオキシ基(=O)に変換されて脱芳香化すると共にラクトン環がスピロ結合した光学活性スピロラクトン化合物を得るものである。

[0012] 本発明のヨードベンゼン誘導体は、2, 6-ジヒドロキシヨードベンゼン又はその誘導体から乳酸をキラル源に用いて短いステップ(3ステップ)で合成することができるため、安価に大量生産することができ、経済性が高い

。このヨードベンゼン誘導体は、OH基が結合した炭素の隣りの炭素に $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ (n は2又は3)が結合したフェノール誘導体のエナンチオ選択的な脱芳香化型酸化を促進する触媒(超原子価ヨウ素化合物)の前駆体として利用することができる。更に、構造上、触媒前駆体を柔軟に設計できるため、例えば反応基質ごとに種々の触媒前駆体を用いてスクリーニングを行い、その反応基質に合った触媒前駆体を容易に見つけることができる。更にまた、取り扱いが困難な超原子価ヨウ素化合物を予め単離する必要がないため、工業的見地からも優れている。

[0013] 本発明の光学活性スピロラクトン化合物の製法によれば、上述したヨードベンゼン誘導体を触媒前駆体として用いることにより、光学活性スピロラクトン化合物を高エナンチオ選択的に製造することができる。なお、上述したヨードベンゼン誘導体が触媒前駆体として機能するときの反応は、次のように進行すると考えられる。すなわち、このヨードベンゼン誘導体と過カルボン酸と反応基質とを混合すると、ヨードベンゼン誘導体は過カルボン酸によって酸化されて触媒(超原子価ヨウ素化合物)になり、その触媒が上述したナフタレン誘導体を酸化すると同時に脱芳香化させて対応するスピロラクトン化合物に変換すると共に、自らは還元されて再び触媒前駆体つまりヨードベンゼン誘導体に戻る。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 本発明のヨードベンゼン誘導体は、上記式(1)で表されるものである。上記式(1)中、 R^1 、 R^2 は互いに独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基若しくはアリール基であるか又は互いに結合して環を形成し、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基又はアリール基であり、 Z は水素原子、電子吸引基又は電子供与基であり、*の付いた2つの不斉中心炭素の立体配置は共にRであるか共にSである。

[0015] ここで、アルキル基としては、特に限定するものではないが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの分岐を有していてもよい炭

素数 1 ~ 4 のアルキル基が挙げられる。シクロアルキル基としては、特に限定するものではないが、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などの炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が挙げられる。アリール基としては、特に限定するものではないが、フェニル基、ナフチル基及びそれらの少なくとも 1 つの水素原子が置換基で置換されたものなどが挙げられる。置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、ペルフルオロアルキル基などが挙げられる。ここで、アルキル基、シクロアルキル基としては既に例示したものが挙げられ、ペルフルオロアルキル基としては、トリフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基などが挙げられる。こうしたアリール基の具体例としては、フェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 4-キシリル基、2, 5-キシリル基、2, 6-キシリル基、3, 4-キシリル基、3, 5-キシリル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基（メシチル基）、2, 3, 4-トリメチルフェニル基、2, 3, 5-トリメチルフェニル基、2, 3, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 3-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、2, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、2, 6-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、3, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、2, 3-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、2, 4-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、2, 5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、2, 6-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、3, 4-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、3, 5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基などが挙げられる。電子吸引基としては、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基などが挙げられ、電子供与基としては、アルキル基、アルコキシ基などが挙げられる。アルキル基としては既に例示したものが挙げられ、アルコキシ基としては、特に限定するものではないが、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキ

シ基、tert-ブトキシ基などの分岐を有していてもよい炭素数1~4のアルコキシ基が挙げられる。また、R¹、R²が互いに結合して環を形成する場合、形成される環は含窒素複素環となる。このような含窒素複素環としては、例えばアジリジン環、ピロリジン環、ピペリジン環などが挙げられる。

[0016] 本発明のヨードベンゼン誘導体は、OH基が結合した炭素の隣りの炭素に $-(CH_2)_nCOOH$ (nは2又は3)が結合したフェノール誘導体のエナンチオ選択的な脱芳香化型酸化を促進する触媒(超原子価ヨウ素化合物)の前駆体として利用することができるが、その場合、式(1)のR¹は水素原子、R²はアリール基であることが好ましい。こうすれば、フェノール誘導体から光学活性スピロラクトン化合物をより高い鏡像体過剰率で製造することができる。また、式(1)のR³はメチル基であることが好ましい。R³をイソプロピル基のような嵩高いアルキル基としてもよいが、光学活性スピロラクトン化合物の鏡像体過剰率はメチル基と比べてほとんど差がないため、構造がシンプルなメチル基とすることが好ましい。更に、式(1)のZは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群より選ばれたものであることが好ましい。このZはヨードベンゼンのパラ位に結合しているが、ヨードベンゼンのメタ位の水素原子を他の官能基又は原子に置換することは良好な結果が得られなくなるおそれがあるため好ましくない。反応基質であるフェノール誘導体の構造に応じて触媒前駆体である本発明のヨードベンゼン誘導体の構造の最適化を図る場合、式(1)のヨードベンゼンのR¹、R²が異なるものやR³が異なるものを種々合成し、それらを用いて反応基質から光学活性スピロラクトン化合物を製造したときに最適な結果が得られるものを選別すればよい。

[0017] 本発明の光学活性スピロラクトン化合物の製法は、OH基が結合した炭素の隣りの炭素に $-(CH_2)_nCOOH$ (nは2又は3)が結合したフェノール誘導体と、触媒前駆体である式(1)のヨードベンゼン誘導体と、触媒前駆体を酸化して超原子価ヨウ素化合物へ変換可能な過カルボン酸とを混合して反応させることにより、フェノール誘導体のOH基がオキソ基(=O)に変

換されて脱芳香化すると共にラクトン環がスピロ結合した光学活性スピロラクトン化合物を得るものである。

[0018] この製法に用いられるフェノール誘導体としては、例えば、3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸や4-(2-ヒドロキシフェニル)ブタン酸などのフェノール系化合物、3-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)プロピオン酸や4-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ブタン酸などのナフトール系化合物が挙げられる。フェノール系化合物の2-ヒドロキシフェニルは3~5位の少なくとも一つに置換基を有していてもよく、ナフトール系化合物の1-ヒドロキシ-2-ナフチルは3位及び4位の少なくとも一つに置換基を有していてもよい。置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などのアルコキシ基；ベンジル基などの芳香族アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのエーテル結合を持つアルキル基などが挙げられる。このうち、反応性を考慮すると、フェノール系化合物よりもナフトール系化合物の方が好ましい。また、反応生成物であるスピロラクトン化合物の安定性を考慮すると、六員環ラクトンよりも五員環ラクトンの方が安定なことからnは2の方が好ましい。

[0019] この製法に用いられるヨードベンゼン誘導体としては、上述した式(1)の化合物を使用する。

[0020] この製法に用いられる過カルボン酸としては、例えば、過酢酸、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸(*m*-CPBA)などが挙げられるが、このうち取り扱いやすさの点から過安息香酸、*m*-CPBAが好ましい。また、過カルボン酸は、カルボン酸のヒドロキシ基をヒドロペルオキシ基に置き換えた過酸であり、カルボン酸に過酸化水素などの過酸化物を反応させると発生することから、過カルボン酸を反応系内に入れる代わりに、カルボン酸と過酸化物とを組み合わせることで反応系内に入れてその場で過カルボン酸が生成されるようにしてもよい。

[0021] この製法の反応過程では、過カルボン酸は、上述したヨードベンゼン誘導

体を酸化して超原子価ヨウ素化合物に変換すると共に自らは還元されてカルボン酸になる。一方、超原子価ヨウ素化合物は、フェノール誘導体をスピロラクトン化合物に変換すると共に自らは還元されてヨードベンゼン誘導体に戻る。このため、ヨードベンゼン誘導体は触媒量で足りるが、過カルボン酸は、フェノール誘導体に対して等モル以上必要になる。こうしたことから、ヨードベンゼン誘導体は、フェノール誘導体に対して0.5~50mol%使用することが好ましい。0.5mol%未満だと反応の進行が遅く反応時間が長時間になるため好ましくなく、50mol%を超えても収率や鏡像体過剰率が大きく向上することはないため経済的見地から好ましくない。こうした反応性や経済性を両立させることを考慮すると10~30mol%使用することがより好ましい。また、過カルボン酸の使用量は、フェノール誘導体に対して等モル使用すれば足りるが、反応をより円滑に進行させることを考慮すると1.1~1.5倍モル使用することが好ましい。

[0022] この製法において、フェノール誘導体とヨードベンゼン誘導体と過カルボン酸とを混合して反応させる際、種々の反応溶媒を利用可能である。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、二塩化エチレンなどのハロゲン化アルカン；ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化ベンゼンなどの芳香族炭化水素；ニトロメタンなどのニトロアルカン；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル系溶媒；2,2,2-トリフルオロエタノール、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールなどのフッ素系アルコールなどのほか、それらの混合物を使用することができる。このうち、収率及び鏡像体過剰率を考慮すると、ハロゲン化アルカン、ニトロアルカン又はそれらの混合物が好ましい。反応溶媒の使用量は、特に限定するものではないが、例えばフェノール誘導体の濃度が0.01~1M、好ましくは0.02~0.2Mとなるように設定する。

[0023] この製法では、反応温度は、特に限定するものではないが、-20~50℃が好ましく、0~40℃がより好ましい。-20℃未満だと、反応速度が

遅くなり過ぎるため好ましくなく、50℃を超えると反応速度は向上するもののエナンチオ選択性が低下するおそれがあるため好ましくない。また、反応系の雰囲気は、窒素ガスやアルゴンガスなどの不活性雰囲気とする必要はなく、大気雰囲気でも支障なく反応が進行する。

[0024] なお、本発明は上述した実施形態に何ら限定されることはなく、本発明の技術的範囲に属する限り種々の態様で実施し得ることはいうまでもない。

実施例

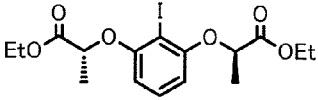
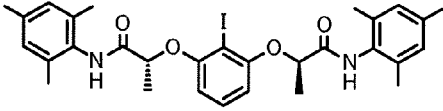
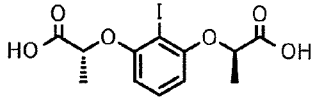
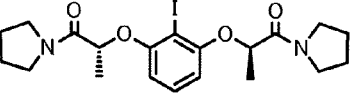
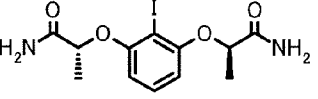
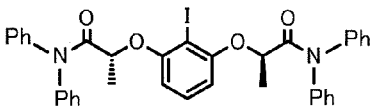
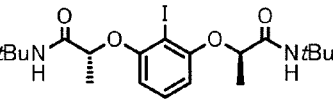
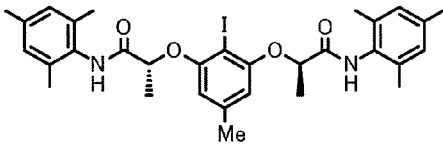
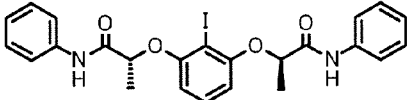
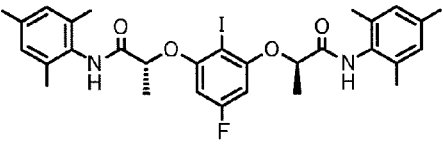
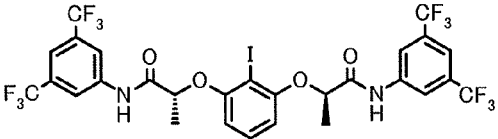
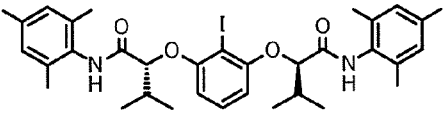
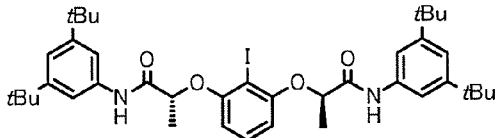
[0025] 以下の実施例においては¹H NMRスペクトルをJEOL ECS-400 (400MHz) スペクトロメータで、¹³C NMRスペクトルをJEOL ECS-400 (100MHz) スペクトロメータで測定した。反応生成物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を、4.6mm × 25cm Daicel CHIRALCEL OD-HまたはAD-Hを用いて、Shimadzu LC-10装置で測定した。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー (TLC) で、Merck precoated TLCプレート (シリカゲル60 GF254, 0.25mm) を用いてモニタリングした。

[0026] [1] ヨードベンゼン誘導体の合成

下記の反応式にしたがって下記表1に示すヨードベンゼン誘導体A~Mを合成した。このうちヨードベンゼン誘導体C~Mが本発明の実施例に相当する。なお、2-ヨードレゾルシノール類は文献 (Org. Syn., 2007, vol. 84, p272) に記載された方法にしたがって合成した。

[0027]

[表1]

<p>ヨードベンゼン誘導体A</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体H</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体B</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体I</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体C</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体J</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体D</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体K</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体E</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体L</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体F</p> 	<p>ヨードベンゼン誘導体M</p> 
<p>ヨードベンゼン誘導体G</p> 	

[0028] ・ヨードベンゼン誘導体Aの合成

ヨードベンゼン誘導体Aすなわち (2R, 2'R) -ジエチル 2, 2'

— (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ジプロパノエートを以下の手順により合成した。まず、2-ヨードレゾルシノール (2.36 g, 10.0 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、 PPh_3 (6.56 g, 25.0 mmol) と (-)-乳酸エチルエステル (2.80 mL, 25.0 mmol) を加えた。混合溶液を攪拌しながら 0°C に冷やし、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (DIAD, 約 1.9 M トルエン溶液, 13.2 mL, 25.0 mmol) をゆっくり滴下した。その後、反応液を室温に戻し、6時間攪拌した。反応終了後、反応液をエバポレーターで濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (展開溶媒: ヘキサン-EtOAc = 15:1 (v/v))、無色オイルのヨードベンゼン誘導体 A を得た (3.93 g, 9.00 mmol, 収率 90%)。ヨードベンゼン誘導体 A のスペクトルデータは以下の通り。

[0029] TLC, $R_f=0.33$ (hexane-EtOAc=4:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.70 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 4.18-4.24 (m, 4H), 4.75 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.13 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

[0030] ・ヨードベンゼン誘導体 B の合成

ヨードベンゼン誘導体 B すなわち (2R, 2R')-2, 2'-(2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ジプロパン酸を以下の手順により合成した。まず、ヨードベンゼン誘導体 A (3.93 g, 9.00 mmol) を THF (25.0 mL) と MeOH (25.0 mL) に溶かし、2N NaOH 水溶液 (25.0 mL) を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に 1N HCl を加えて酸性にした後、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させたあと、溶媒をエバポレーターで除いて白色固体のヨードベンゼン誘導体 B を得た (3.42 g, 9.00 mmol, 収率 > 99%)。ヨードベンゼン誘導体 B のスペクトルデータは以下の通り。

[0031] TLC, $R_f=0.15$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$ with a few drops of AcOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 1.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 4.84 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2

H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz) δ 18.4 (2C), 72.8 (2C), 79.6, 105.9 (2C), 129.7, 157.8 (2C), 172.7 (2C).

[0032] ・ヨードベンゼン誘導体Cの合成

ヨードベンゼン誘導体Cすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ジプロパンアミドを以下の手順により合成した。まず、ヨードベンゼン誘導体B (190mg, 0.50mmol) と SOCl_2 (4.0mL) との混合溶液を1時間加熱還流した。次に、その反応液にベンゼン (2mLを2回) を加えて過剰の試薬と溶媒をエバポレーターで除いた後、得られた黄色い液体を CH_2Cl_2 (5.0mL) に溶かした。反応液を -78°C に冷やしながらか過剰量のアンモニアガスを加え、その後ゆっくり室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応終了後に、反応液に1N HCl 水溶液を加えて水層と有機層に分離した後、水層を CHCl_3 で抽出した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させたあと、溶媒をエバポレーターで除いた。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (展開溶媒: ヘキサン-EtOAc=1:2 (v/v))、白色固体のヨードベンゼン誘導体Cを得た (0.15g, 0.4mmol, 収率79%)。ヨードベンゼン誘導体Cのスペクトルデータは以下の通り。

[0033] TLC, $R_f=0.13$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.47 (d, J=6.8Hz, 6H), 4.68 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz) δ 18.6 (2C), 74.8 (2C), 80.6, 106.7 (2C), 129.9, 157.5 (2C), 172.9 (2C).

[0034] ・ヨードベンゼン誘導体Dの合成

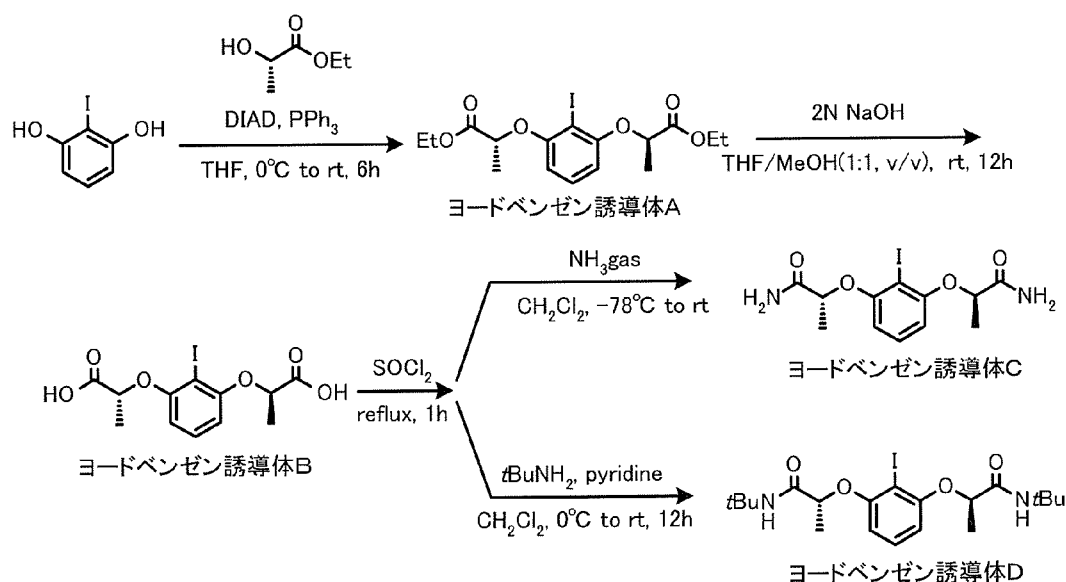
ヨードベンゼン誘導体Dすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-tert-ブチルプロパンアミド) を以下の手順により合成した。まず、ヨードベンゼン誘導体B (190mg, 0.50mmol) と SOCl_2 (4.0mL) の混合溶液を1時間加熱還流した。次に、その反応液にベンゼン (2mLを2回) を加えて過剰の試薬と溶媒をエバポレーターで除いた後、得られた黄色い液体を

CH₂Cl₂ (5.0 mL) に溶かした。反応液を 0°C に冷やし、ピリジン (0.50 mL) と *tert*-ブチルアミン (0.31 mL, 2 mmol) を加えてから室温で 3 時間攪拌した。反応終了後に、反応液に 1 N HCl 水溶液を加えて水層と有機層に分離した後、水層を CHCl₃ で抽出した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させたあと、溶媒をエバポレーターで除いた。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (展開溶媒: ヘキサン-EtOAc=4:1 (v/v))、白色固体のヨードベンゼン誘導体 D を得た (0.19 g, 0.39 mmol, 収率 78%)。ヨードベンゼン誘導体 D のスペクトルデータは以下の通り。

[0035] TLC, R_f=0.37 (hexane-EtOAc=1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.40 (s, 18H), 1.61 (d, J=6.8Hz, 6H), 4.68 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.84 (brs, 2H), 7.27 (t, J=8.0Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 18.2 (2C), 28.7 (6C), 51.1 (2C), 76.0 (2C), 80.3, 106.5 (2C), 130.4, 156.8 (2C), 170.1 (2C).

[0036] なお、ヨードベンゼン誘導体 A~D を合成する反応式を以下にまとめた。

[0037] [化3]



[0038] ・ヨードベンゼン誘導体 E の合成

ヨードベンゼン誘導体 D の合成方法の *tert*-ブチルアミンの代わりにアニリンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体 E すなわち (

(2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-フェニルプロパンアミド) を収率69%で得た。ヨードベンゼン誘導体Eのスペクトルデータは以下の通り。

[0039] TLC, $R_f=0.37$ (hexane-EtOAc=1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 4.96 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 8.79 (brs, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 18.3 (2C), 76.1 (2C), 80.7, 107.2 (2C), 119.8 (4C), 124.7 (2C), 129.1 (4C), 130.8, 137.2 (2C), 156.7 (2C), 168.9 (2C).

[0040] ・ヨードベンゼン誘導体Fの合成

ヨードベンゼン誘導体Dの合成方法のtert-ブチルアミンの代わりに3, 5-ジートリフルオロメチルアニリンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体Fすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-(3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル) プロパンアミド) を収率80%で得た。ヨードベンゼン誘導体Fのスペクトルデータは以下の通り。

[0041] TLC, $R_f=0.57$ (hexane-EtOAc=1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 5.00 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.67 (s, 2H), 8.17 (s, 4H), 9.06 (brs, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 18.1 (2C), 76.1 (2C), 80.9, 107.6 (2C), 118.1 (2C), 119.5 (4C), 123.0 (d, $J_{\text{C-F}}=271\text{Hz}$, 4C), 131.1, 132.3 (q, $J_{\text{C-F}}=33\text{Hz}$, 4C), 138.6 (2C), 156.5 (2C), 169.5 (2C); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz) δ -62.8.

[0042] ・ヨードベンゼン誘導体Gの合成

ヨードベンゼン誘導体Dの合成方法のtert-ブチルアミンの代わりに3, 5-ジ-tert-ブチルアニリンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体Gすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) プロパンアミド) を収率62%で得た。ヨードベンゼン誘導体Gのスペクトルデータは以下の通り。

[0043] TLC, $R_f=0.64$ (hexane-EtOAc=1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.34 (s, 36H), 1.75 (

d, J=6.8Hz, 6H), 4.93 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.33 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.51 (s, 4H), 8.79 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 18.3 (2C), 31.3 (12C), 34.9 (4C), 76.4 (2C), 80.7, 107.2 (2C), 114.4 (4C), 118.9 (2C), 130.8, 136.6 (2C), 151.8 (4C), 156.9 (2C), 168.8 (2C).

[0044] ・ヨードベンゼン誘導体Hの合成

ヨードベンゼン誘導体Dの合成方法の *t e r t* -ブチルアミンの代わりにメシチルアニリンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体Hすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-メシチルプロパンアミド) を収率70%で得た。ヨードベンゼン誘導体Hのスペクトルデータは以下の通り。

[0045] TLC, $R_f=0.42$ (hexane-EtOAc=1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.77 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.15 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 5.00 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.86 (s, 4H), 7.34 (t, J=8.4Hz, 1H), 8.02 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 18.2 (4C), 18.7 (2C), 20.8 (2C), 76.0 (2C), 80.4, 107.0 (2C), 128.9 (4C), 130.0 (2C), 130.6, 135.0 (4C), 137.1 (2C), 156.9 (2C), 169.6 (2C).

[0046] ・ヨードベンゼン誘導体Iの合成

ヨードベンゼン誘導体Dの合成方法の *t e r t* -ブチルアミンの代わりにピロリジンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体Iすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (1- (ピロリジン-1-イル) プロパン-1-オン) を収率>99%で得た。ヨードベンゼン誘導体Iのスペクトルデータは以下の通り。

[0047] TLC, $R_f=0.19$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.55-1.92 (m, 8H), 1.68 (d, J=6.8Hz, 6H), 3.31 (dt, J=6.8, 11.2Hz, 2H), 3.42-3.53 (m, 4H), 3.72 (dt, J=6.8, 11.2Hz, 2H), 4.83 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.0Hz, 2H).

[0048] ・ヨードベンゼン誘導体Jの合成

ヨードベンゼン誘導体Dの合成方法の *t e r t* -ブチルアミンの代わりにジフェニルアミンを用いることにより、白色固体のヨードベンゼン誘導体Jす

すなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N, N-ジフェニルプロパンアミド) を収率72%で得た。ヨードベンゼン誘導体Jのスペクトルデータは以下の通り。

[0049] TLC, $R_f=0.37$ (hexane-EtOAc=1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.62 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 4.88 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.32 (m, 20H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 18.1 (2C), 73.6 (2C), 83.0, 108.8 (2C), 126.1 (m, 8C), 130.0 (m, 13C), 141.0 (m, 2C), 142.0 (m, 2C), 158.0 (2C), 170.5 (2C).

[0050] ・ヨードベンゼン誘導体Kの合成

ヨードベンゼン誘導体Aの合成方法の2-ヨードレゾルシノールの代わりに2-ヨード-5-メチルベンゼン-1, 3-ジオールを使用し、ヨードベンゼン誘導体Hの合成方法に準じて、ヨードベンゼン誘導体Kすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (2-ヨード-5-メチル-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-メシチルプロパンアミド) を茶色の固体として得た。ヨードベンゼン誘導体Kのスペクトルデータを以下の通り。

[0051] TLC, $R_f=0.42$ (hexane-EtOAc=1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.14 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 4.99 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.90 (s, 4H), 7.97 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 18.2 (4C), 18.8 (2C), 20.9 (2C), 21.8, 76.0 (2C), 76.2, 108.1 (2C), 129.0 (4C), 130.0 (2C), 135.0 (4C), 137.2 (2C), 141.4, 156.6 (2C), 169.7 (2C).

[0052] ・ヨードベンゼン誘導体Lの合成

ヨードベンゼン誘導体Aの合成方法の2-ヨードレゾルシノールの代わりに5-フルオロ-2-ヨードベンゼン-1, 3-ジオールを使用し、ヨードベンゼン誘導体Hの合成方法に準じて、ヨードベンゼン誘導体Lすなわち (2R, 2'R) - 2, 2' - (5-フルオロ-2-ヨード-1, 3-フェニレン) ビス (オキシ) ビス (N-メシチルプロパンアミド) を茶色の固体として得た。ヨードベンゼン誘導体Lのスペクトルデータを以下の通り。

[0053] TLC, $R_f=0.07$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.16 (s, 12H), 2.27 (s, 6H), 4.95 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J_{\text{H-F}}=10.1\text{Hz}$,

2H), 6.91 (s, 4H), 7.94 (s, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376MHz) δ -107.8.

[0054] ・ヨードベンゼン誘導体Mの合成

ヨードベンゼン誘導体Aの合成方法の(一) ー乳酸エチルエステルの代わりに(S) ーメチル 2ーヒドロキシー3ーメチルブタノエートを使用し、ヨードベンゼン誘導体Hの合成方法に準じて、ヨードベンゼン誘導体Mすなわち(2R, 2'R) ー2, 2' ー(2ーヨードー1, 3ーフェニレン) ビス(オキシ) ビス(Nーメシチルー3ーメチルブタンアミド)を黄色の固体として得た。ヨードベンゼン誘導体Mのスペクトルデータを以下の通り。

[0055] TLC, R_f =0.48(hexane-EtOAc=1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.19 (d, J=7.2Hz, 6H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 6H), 2.05 (s, 12H), 2.24 (s, 6H), 2.45–2.52 (m, 2H), 4.73 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.86 (s, 4H), 7.28 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 17.6(2C), 18.5(4C), 19.1(2C), 20.8(2C), 31.7(2C), 79.3, 84.4(2C), 106.5(2C), 129.0(4C), 130.0(2C), 130.6, 134.8(4C), 137.1(2C), 157.6(2C), 168.4(2C).

[0056] [2] 光学活性スピロラクトン化合物の合成

[2ー1] 反応基質の合成

・ナフトール系化合物S1の合成

反応基質としてナフトール系化合物S1すなわち3ー(1ーヒドロキシナフタレンー2ーイル)プロパン酸を文献(J. Org. Chem., 1982, vol. 47, p946; Angew. Chem. Int. Ed., 2008, vol. 47, p3787)にしたがって合成した(下記式参照)。まず、1ーナフトール(4.33g, 30.0mmol)のトルエン(100ml)溶液にトリエチルオルソアクリレート(6.0ml, 48.0mmol)とピバル酸(1.53g, 15.0mmol)を加え、24時間加熱還流した。反応終了後、反応液を室温に冷やし、その反応液に1N NaOH水溶液を加えて水層と有機層に分離した後、水層を Et_2O で2回抽出し、有機層を塩水で洗った。それぞれの有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒をエバポレーターで除いた。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(展開溶媒:ヘキサンーEt

— (4-ブロモ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル) プロパン酸を白色固体として収率88%で得た。ナフトール系化合物S2のスペクトルデータは以下の通り。

[0060] TLC, $R_f=0.27$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$ with a few drops of AcOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.87-2.90 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (dt, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-8.08 (brs, 1H), 8.09 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H).

[0061] [2-2] 光学活性スピロラクトン化合物の合成

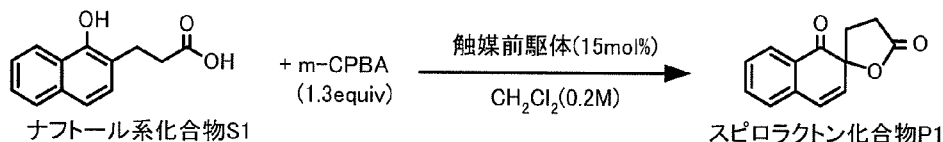
・実施例1~12, 比較例1~4

表2の実施例1~12、比較例1~4に示すように、ナフトール系化合物S1と各種のヨードベンゼン誘導体とm-CPBAとを反応させることにより、スピロラクトン化合物P1を得た。具体的には、ナフトール系化合物S1 (0.1 mmol) と表2に記載のヨードベンゼン誘導体 (0.015 mmol, 15 mol%) とを塩化メチレン5 mL (S1の濃度=0.2 M) に溶かし、反応液を表2の反応温度に調整した後、m-CPBA (0.13 mmol, 1.3 equiv) を加えた。反応はTLCでモニタリングした。各例の反応時間は表2に示したとおりである。反応終了後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液、そして NaHCO_3 飽和水溶液をゆっくり加えて反応をクエンチした。水層をクロロホルムで2回抽出し、それぞれの有機層を合わせて無水 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒をエバポレーターで除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-EtOAc=10:1から4:1 (v/v)) によって対応するスピロラクトン化合物を分離した。表2にそのときの収率及び鏡像体過剰率を示す。なお、スピロラクトン化合物P1のスペクトルデータは以下の通り。このスピロラクトン化合物P1の不斉中心炭素の立体配置がR, Sのいずれであるかは未決定である。

[0062] TLC, $R_f=0.46$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.18 (ddd, $J=20.8, 13.6, 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.49 (ddd, $J=13.6, 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.60 (ddd, $J=17.6, 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.92 (ddd, $J=20.8, 17.6, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.66 (

d, J=10.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H); HPLC (OD-H column), Hexane-i-PrOH=85:15 as eluent, 1.0mL/min, t_{R1} =17.8min, t_{R2} =22.7min.

[0063] [表2]



	触媒前駆体	反応条件		結果	
		温度	時間	収率(%)	ee(%)
比較例1	ヨードベンゼン誘導体A	0°C	3h	27	23
比較例2	ヨードベンゼン誘導体B	0°C	3h	26	43
実施例1	ヨードベンゼン誘導体C	0°C	3h	40	70
実施例2	ヨードベンゼン誘導体D	0°C	3h	37	51
実施例3	ヨードベンゼン誘導体E	0°C	3h	25	77
実施例4	ヨードベンゼン誘導体F	0°C	3h	53	75
実施例5	ヨードベンゼン誘導体G	0°C	3h	36	84
実施例6	ヨードベンゼン誘導体H	0°C	3h	64	82
実施例7	ヨードベンゼン誘導体I	0°C	3h	37	51
実施例8	ヨードベンゼン誘導体J	0°C	3h	39	52
実施例9	ヨードベンゼン誘導体K	0°C	3h	37	50
実施例10		-20°C	48h	74	88
実施例11	ヨードベンゼン誘導体L	0°C	3h	40	80
実施例12	ヨードベンゼン誘導体M	0°C	3h	70	83
比較例3		0°C	3h	24	13
比較例4		0°C	3h	42	32

[0064] 表2に示すように、比較例1, 2のようにヨードベンゼンのオルト位に結

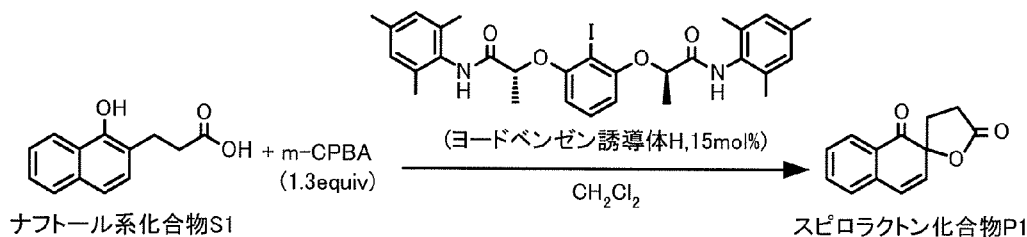
合した置換基の末端がエステルやカルボン酸の場合には、鏡像体過剰率が低かったが、実施例 1～13 のようにその置換基の末端がアミドの場合には、鏡像体過剰率が高かった。特に、実施例 1～8 のうち置換基の末端が N-メシチルアミドである実施例 6 のとき、収率及び鏡像体過剰率において非常に良い結果を与えた。また、実施例 6 のヨードベンゼンに電子供与基（実施例 9, 10）や電子吸引基（実施例 11）を付けたところ、いずれも反応活性は低下したが、鏡像体過剰率においては大きな差がなかった。実施例 6 の乳酸部位のメチルをイソプロピルに変えたところ（実施例 12）、収率及び鏡像体過剰率とも大きな差は見られなかった。更に、比較例 3, 4 のように C₂ 対称性を持たないヨードベンゼン誘導体を触媒前駆体に用いたところ、鏡像体過剰率が大きく低下した。このことから、ヨードベンゼン誘導体は C₂ 対称性を持つことが必要であることがわかった。なお、比較例 3 のヨードベンゼン誘導体は藤田らの文献（Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48, p691）に開示されているものである。

[0065] ・実施例 13～17

下記の表 3 の実施例 13～17 では、実施例 6 の反応条件（反応基質濃度、温度、時間）を種々変更して、ナフトール系化合物 S 1 からスピロラクトン化合物 P 1 を得た。反応基質濃度を 0.02 M に設定した場合（実施例 13, 14）、実施例 6 に比べて反応性はわずかに低下したものの、鏡像体過剰率はむしろ向上した。この場合、反応時間を長くすることにより収率が改善された。また、反応基質濃度を 0.02 M に設定し反応温度を室温に上げた場合（実施例 15）、実施例 6 に比べて鏡像体過剰率は維持されたまま収率がやや改善され、反応温度を -20 °C に下げた場合（実施例 16）、実施例 6 に比べて反応時間を長くすることにより収率及び鏡像体過剰率とも改善された。また、反応基質濃度を 0.05 M、反応温度を -20 °C に設定した場合も（実施例 17）、実施例 6 に比べて反応時間を長くすることにより収率及び鏡像体過剰率とも改善された。

[0066]

[表3]



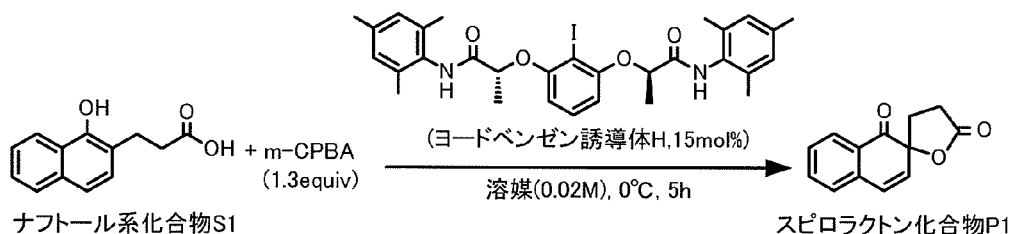
	反応条件			結果	
	濃度	温度	時間	収率(%)	ee(%)
実施例6	0.2M	0°C	3h	64	82
実施例13	0.02M	0°C	5h	56	88
実施例14	0.02M	0°C	12h	63	88
実施例15	0.02M	rt	5h	70	83
実施例16	0.02M	-20°C	48h	75	90
実施例17	0.05M	-20°C	26h	68	89

[0067] ・実施例18～25

下記の表4の実施例18～25では、実施例13の反応条件において反応溶媒のみを変更して、スピロラクトン化合物P1を得た。実施例18～22のようにクロロホルム、四塩化炭素、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチルを反応溶媒として用いた場合には、塩化メチレンを反応溶媒として用いた実施例13に比べて収率が低下したものの、鏡像体過剰率は遜色ない結果が得られた(77～90% ee)。実施例23のようにフルオラス溶媒である2, 2, 2-トリフルオロエタノールを用いた場合には収率及び鏡像体過剰率とも良好であった。実施例24のようにニトロメタンを反応溶媒として用いた場合には、反応の活性が最も高く、しかも鏡像体過剰率も非常に高い値となった。また、実施例25のようにクロロホルムとニトロメタンとの混合溶媒を用いた場合にも、非常に良好な結果が得られた。なお、特許文献1や非特許文献1のようにキラルスピロビインダン骨格を持つ超原子価ヨウ素化合物を触媒前駆体に用いた場合、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレンのような非極性溶媒中では良好な鏡像体過剰率が得られるものの、アセトニ

トリルなどの極性溶媒中では鏡像体過剰率が大幅に低下している（20-0% ee）。これに対して、本発明のヨードベンゼン誘導体を触媒前駆体を用いた場合には、非極性溶媒でも極性溶媒でも高い鏡像体過剰率が得られる。

[0068] [表4]



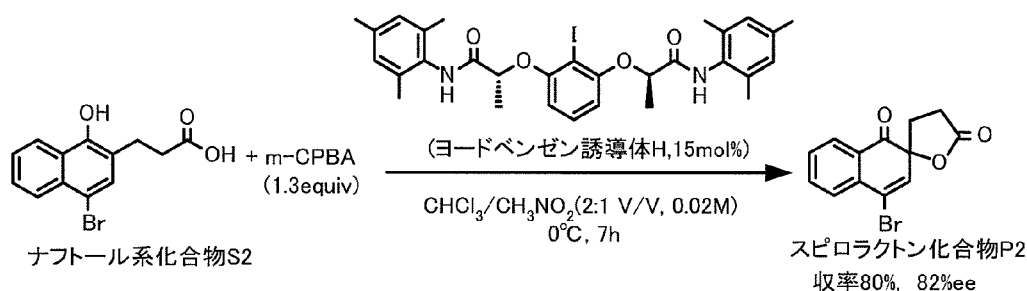
	反応条件			結果	
	溶媒	温度	時間	収率(%)	ee(%)
実施例13	CH ₂ Cl ₂	0°C	5h	56	88
実施例18	CHCl ₃	0°C	5h	44	90
実施例19	CCl ₄ /CH ₂ Cl ₂ (5:1, V/V)	0°C	5h	10	78
実施例20	トルエン	0°C	5h	46	77
実施例21	CH ₃ CN	0°C	5h	23	83
実施例22	EtOAc	0°C	5h	14	81
実施例23	CF ₃ CH ₂ OH	0°C	5h	66	70
実施例24	CH ₃ NO ₂	0°C	5h	82	85
実施例25	CHCl ₃ /CH ₃ NO ₂ (2:1, V/V)	0°C	5h	65	90

[0069] ・実施例 2 6

上述した実施例では、ナフトール系化合物S1を出発原料として用いたが、実施例26では、下記反応式に示すように、ナフトール系化合物S2すなわち3-(1-ヒドロキシ-5-ブロモナフタレン-2-イル)プロパン酸を出発原料として、クロロホルムとニトロメタンとを2:1 (v/v)で混合した溶媒中、触媒前駆体としてヨードベンゼン誘導体Hを用いて0°Cで7時間反応させた。そうしたところ、対応するスピロラクトン化合物P2を白色固体として収率80%、鏡像体過剰率82%で得た。スピロラクトン化合物P2のスペクトルデータは以下の通り。

[0070] TLC, $R_f=0.51$ (hexane-EtOAc- $\text{CHCl}_3=1:2:1$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.24 (ddd, $J=21.2, 13.2, 11.6\text{Hz}$, 1H), 2.46 (ddd, $J=13.2, 9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.62 (ddd, $J=17.6, 9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.90 (ddd, $J=21.2, 17.6, 11.6\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.73–7.78 (m, 2H), 8.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); HPLC (OD-H column), Hexane-*i*-PrOH=85:15 as eluent, 1.0mL/min, $t_{R1}=18.4\text{min}$, $t_{R2}=23.4\text{min}$.

[0071] [化5]

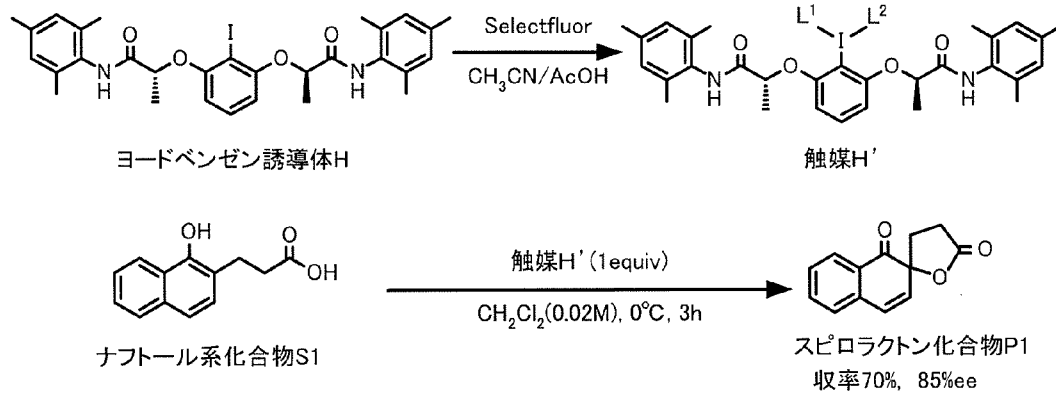


[0072] [2-3] 反応機構

特許文献1（又は非特許文献1）に記載された方法にしたがって、触媒前駆体Hから三価の超原子価ヨウ素化合物（触媒H'）を調製した（下記式参照）。具体的には、触媒前駆体Hと酢酸とアセトニトリルとの混合物に、触媒前駆体Hの5倍モルのセレクトフルオール（Selectfluor, 登録商標）を加えて、室温で攪拌して反応させ、目的とする触媒H'を得た。この触媒H'は、ヨウ素原子にL¹, L²が結合しているが、これらは両方ともOAc、両方ともF、あるいは片方はOAcでもう片方はFのいずれかである。実施例6の触媒前駆体Hと*m*-CPBAの代わりに、この触媒H'を化学量論量用いて反応を行ったところ、ナフトール系化合物S1からスピロラクトン化合物P1を収率70%、鏡像体過剰率85%eeで得た。

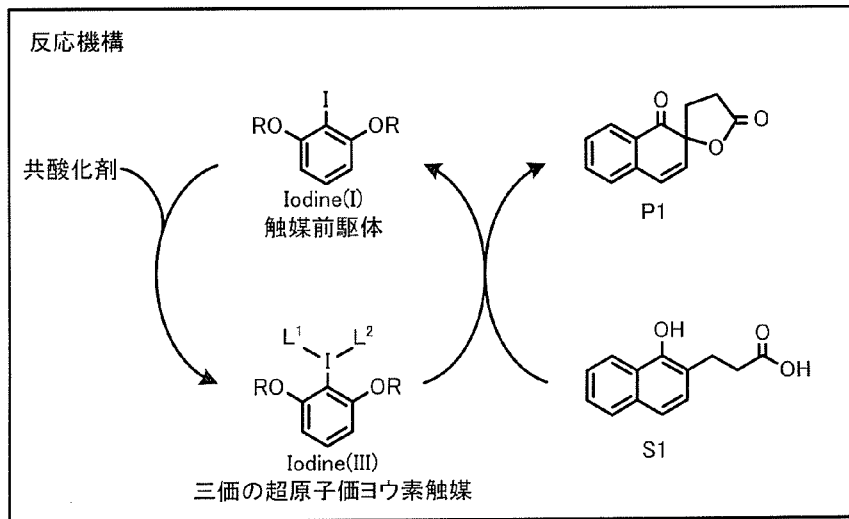
[0073]

[化6]



[0074] この結果から、上述した各実施例のスピロ化合物P1の合成反応では、触媒前駆体がm-CPBAによって系内で酸化されて三価の超原子価ヨウ素化合物である触媒が生成し、その触媒がナフトール系化合物S1を酸化すると同時に脱芳香化させて対応するスピロラクトン化合物に変換すると共に、自らは還元されて再び触媒前駆体つまりヨードベンゼン誘導体に戻ることが示唆される（下記式参照）。

[0075] [化7]



[0076] 本出願は、2009年10月26日に出願した日本国特許出願第2009-245275号を優先権主張の基礎としており、引用によりその内容の全てが本明細書に含まれる。

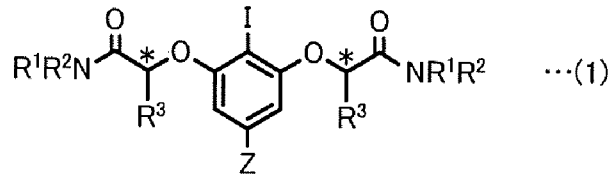
産業上の利用可能性

[0077] 本発明は、主に薬品化学産業に利用可能であり、例えば光学活性スピロラクトン骨格を有する天然物や医薬品、農薬、化粧品などを製造する際に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表されるヨードベンゼン誘導体。

[化1]



(式(1)中、R¹、R²は互いに独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基若しくはアリール基であるか又は互いに結合して環を形成し、R³はアルキル基、シクロアルキル基又はアリール基であり、Zは水素原子、電子吸引基又は電子供与基であり、*の付いた2つの不斉中心炭素の立体配置は共にRであるか共にSである)

[請求項2] 式(1)において、R¹は水素原子、R²はアリール基である、請求項1に記載のヨードベンゼン誘導体。

[請求項3] 式(1)において、R³はメチル基である、請求項1又は2に記載のヨードベンゼン誘導体。

[請求項4] 式(1)において、Zは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群より選ばれたものである、

請求項1～3のいずれか1項に記載のヨードベンゼン誘導体。

[請求項5] OH基が結合した炭素の隣りの炭素に $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ (nは2又は3)が結合したフェノール誘導体と、ヨードベンゼン誘導体である請求項1～4のいずれか1項に記載のヨードベンゼン誘導体と、前記ヨードベンゼン誘導体を酸化して超原子価ヨウ素化合物へ変換可能な過カルボン酸とを混合して反応させることにより、前記フェノール誘導体のOH基がオキシ基(=O)に変換されて脱芳香化すると共にラクトン環がスピロ結合した光学活性スピロラクトン化合物を得る、

光学活性スピロラクトン化合物の製法。

[請求項6]

前記フェノール誘導体は、1位にOH基が結合し2位に $-(CH_2)_nCOOH$ (nは2又は3)が結合したナフトール系化合物である、

請求項5に記載の光学活性スピロラクトン化合物の製法。

[請求項7]

前記フェノール誘導体と前記ヨードベンゼン誘導体と前記過カルボン酸とを混合して反応させる際、反応溶媒としてハロゲン化アルカン、ニトロアルカン又はそれらの混合物を使用する、

請求項5又は6に記載の光学活性スピロラクトン化合物の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/068031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C235/20(2006.01)i, C07C235/24(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i,
C07D307/94(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C235/20, C07C235/24, C07D295/18, C07D307/94, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAplus (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	UYANIK, Muhammet et al., Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine(III) Species, Angewandte Chemie, International Edition, published online:2010.03.01, Vol.49, No.12, p.2175-2177	1-7
P, X	UYANIK, Muhammet et al., Chiral hypervalent iodine-catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereo-selective oxidation to epoxyspirolactones, Tetrahedron, 2010.07.31, Vol.66, No.31, p.5841-5851	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 January, 2011 (04.01.11)

Date of mailing of the international search report
18 January, 2011 (18.01.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/068031

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-149564 A (Osaka University), 09 July 2009 (09.07.2009), claims (Family: none)	1-7
A	FUJITA, Morifumi et al., Enantiodifferentiating tetrahydrofuranylation of but-3-enyl carboxylates using optically active hypervalent iodine(III) reagents via a 1,3-dioxan-2-yl cation intermediate, Tetrahedron Letters, published online:2007.10.06, Vol.48, p.8691-8694	1-7
A	TOHMA, Hirofumi et al., Hypervalent Iodine(V)-Induced Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Mediated by Reversed Micelles: Novel Nonmetallic Catalytic System, The Journal of Organic Chemistry, published online:1999.04.24, Vol.64, p.3519-3523	1-7
A	Viktor V. ZHDANKIN et al., Chemistry of Polyvalent Iodine, Chemical Reviews, published online:2008.11.06, Vol.108, p.5299-5358	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C235/20(2006.01)i, C07C235/24(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i, C07D307/94(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C235/20, C07C235/24, C07D295/18, C07D307/94, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)
CAplus (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	UYANIK, Muhammet et al., Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine(III) Species, Angewandte Chemie, International Edition, published online:2010.03.01, Vol. 49, No.12, p.2175-2177	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.01.2011

国際調査報告の発送日

18.01.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

江間 正起

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

4V

4048

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	UYANIK, Muhammet et al., Chiral hypervalent iodine-catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereo-selective oxidation to epoxyspirolactones, Tetrahedron, 2010.07.31, Vol.66, No.31, p.5841-5851	1-7
A	JP 2009-149564 A (国立大学法人大阪大学) 2009.07.09, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7
A	FUJITA, Morifumi et al., Enantiodifferentiating tetrahydrofuranylation of but-3-enyl carboxylates using optically active hypervalent iodine(III) reagents via a 1,3-dioxan-2-yl cation intermediate, Tetrahedron Letters, published online:2007.10.06, Vol.48, p.8691-8694	1-7
A	TOHMA, Hirofumi et al., Hypervalent Iodine(V)-Induced Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Mediated by Reversed Micelles: Novel Nonmetallic Catalytic System, The Journal of Organic Chemistry, published online:1999.04.24, Vol.64, p.3519-3523	1-7
A	Viktor V. ZHDANKIN et al., Chemistry of Polyvalent Iodine, Chemical Reviews, published online:2008.11.06, Vol.108, p.5299-5358	1-7