

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02012/121248

発行日 平成26年7月17日(2014.7.17)

(43) 国際公開日 平成24年9月13日(2012.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 217/20</b> (2006.01)	C07C 217/20 C S P	4C022
<b>C07C 233/69</b> (2006.01)	C07C 233/69	4C037
<b>C07C 235/48</b> (2006.01)	C07C 235/48	4H006
<b>C07C 311/17</b> (2006.01)	C07C 311/17	4H039
<b>C07C 271/16</b> (2006.01)	C07C 271/16	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2013-503554 (P2013-503554)	(71) 出願人 504139662 国立大学法人名古屋大学 愛知県名古屋市千種区不老町1番
(21) 国際出願番号 PCT/JP2012/055679	(74) 代理人 110000017 特許業務法人アイテック国際特許事務所
(22) 国際出願日 平成24年3月6日(2012.3.6)	(72) 発明者 石原 一彰 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
(31) 優先権主張番号 特願2011-52572 (P2011-52572)	(72) 発明者 ウヤヌク ムハメット 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
(32) 優先日 平成23年3月10日(2011.3.10)	(72) 発明者 安井 猛 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
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	Fターム(参考) 4C022 FA02

最終頁に続く

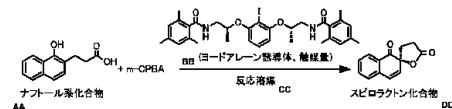
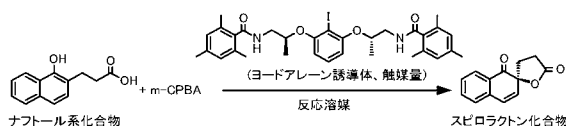
(54) 【発明の名称】 ヨードアレーン誘導体、それを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法及び光学活性な環化付加体の製法

## (57) 【要約】

容易に合成可能でラセミ化しにくいヨードアレーン誘導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。

【解決手段】 2, 6 - ジヒドロキシヨードアレーンから 1, 2 - アミノアルコールをキラル源に用いて柔軟に設計可能な超原子価ヨウ素化合物の前駆体(ヨードアレーン誘導体)を短いステップで合成し、その前駆体を触媒量用いて化学量論量の m - C P B A 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が得られた。

## 【化1】



AA NAPHTHOL COMPOUND  
BB (IODARENE DERIVATIVE, CATALYTIC AMOUNT)  
CC REACTION SOLVENT  
DD SPIROLACTONE COMPOUND

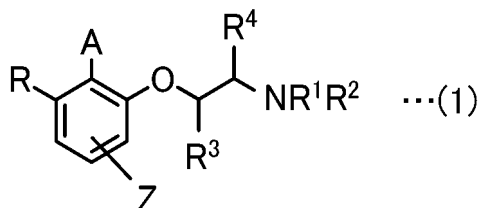
(1)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1)で表されるヨードアレーン誘導体。

## 【化 1】



10

(式(1)中、

Aは1価のヨウ素原子又は2つのリガンドを持つ3価のヨウ素原子であり、

$R^1$ ,  $R^2$ は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^a$ ,  $-SO_2R^a$  ( $R^a$ はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基)であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、

Rは水素原子、アルキル基又は $-OCH(R^7)CH(R^8)NR^5R^6$ であり、

$R^5$ ,  $R^6$ は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^b$ ,  $-SO_2R^b$  ( $R^b$ はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基)であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、

$R^4$ と $R^8$ とが水素原子、 $R^3$ と $R^7$ とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^3$ と $R^7$ とが結合している不斉炭素の立体配置は共にR又は共にSであるか、又は、 $R^3$ と $R^7$ とが水素原子、 $R^4$ と $R^8$ とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^4$ と $R^8$ とが結合している不斉炭素の立体配置は共にR又は共にSであり、

20

Zは水素原子、電子吸引基又は電子供与基である)

## 【請求項 2】

式(1)において、Rは $R^5R^6NCH(R^8)CH(R^7)O-$ であり、 $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ 及び $R^8$ は水素原子であり、 $R^2$ 及び $R^6$ は互いに独立した $-COR^a$  ( $R^a$ はアリール基)、 $R^3$ 及び $R^7$ は互いに独立したアルキル基である、

請求項1に記載のヨードアレーン誘導体。

30

## 【請求項 3】

式(1)において、Rは $R^5R^6NCH(R^8)CH(R^7)O-$ であり、 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ 及び $R^7$ は水素原子であり、 $R^2$ 及び $R^6$ は互いに独立した $-COR^a$  ( $R^a$ はアリール基)、 $R^4$ 及び $R^8$ は互いに独立したアルキル基である、

請求項1に記載のヨードアレーン誘導体。

## 【請求項 4】

式(1)において、Zは水素原子又はアルキル基である、

請求項1~3のいずれか1項に記載のヨードアレーン誘導体。

## 【請求項 5】

芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に $-Q-COOH$  (Qは、 $-(CH_2)_n-$  (nは2又は3)、 $-O(CH_2)_m-$  (mは1又は2)、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_kCH=CH-$  (kは0又は1、オレフィン部位はcis)、 $-(CH_2)_kC=C-$  (kは0又は1、 $C=C$ はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素)、 $-OCH=CH-$  (オレフィン部位はcis)又は $-OC=C-$  ( $C=C$ はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素))が結合したフェノール誘導体と、Aが1価のヨウ素原子である請求項1~4のいずれか1項に記載のヨードアレーン誘導体と、前記ヨードアレー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、前記ヨードアレーン誘導体が前記フェノール誘導体に対して触媒量、前記過カルボン酸が前記フェノール誘導体に対して化学量論量以上となるように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基がオキソ基(=O)に変換されて脱芳香化する

40

50

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】

芳香環を構成する 2 つの隣接炭素の一方に OH 基が結合し、他方に - Q - COOH ( Q は、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ( n は 2 又は 3 )、 - O ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - ( m は 1 又は 2 )、 - CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>k</sub>CH = CH - ( k は 0 又は 1、オレフィン部位は *c i s* )、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>k</sub>C = C - ( k は 0 又は 1、C = C はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する 2 つの炭素 )、 - OCH = CH - ( オレフィン部位は *c i s* ) 又は - OC = C - ( C = C はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する 2 つの炭素 ) ) が結合したフェノール誘導体と、 A が 3 価のヨウ素原子である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のヨードアレーン誘導体とを、前記フェノール誘導体に対して前記ヨードアレーン誘導体が化学量論量以上となるように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、

10

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は、1 位に OH 基が結合し 2 位に - Q - COOH が結合したナフトール化合物である、

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。

【請求項 8】

前記フェノール誘導体は、1 位に OH 基が結合し 2 位に - Q - COOH が結合したフェノール化合物である、

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。

20

【請求項 9】

反応系内にアルコールを存在させる、

請求項 7 又は 8 に記載の光学活性スピロラクトン化合物の製法。

【請求項 10】

前記フェノール誘導体は、1 位に - Q - COOH が結合し 2 位に OH 基が結合したナフトール化合物である、

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。

30

【請求項 11】

反応溶媒としてハロゲン化アルカン、ニトロアルカン、エステル、フッ素系アルコール又はそれらの混合物を使用する、

請求項 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の光学活性スピロラクトン化合物の製法。

【請求項 12】

請求項 5 ~ 11 のいずれかに記載の光学活性スピロラクトン化合物の製法で得られた前記光学活性スピロラクトン化合物を、単離することなくジエノフィルと反応させることにより、光学活性な [ 4 + 2 ] 環化付加体を得る、

光学活性な環化付加体の製法。

【請求項 13】

前記ジエノフィルは、前記フェノール誘導体と共に当初から系内に加えておく、  
請求項 12 に記載の光学活性な環化付加体の製法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヨードアレーン誘導体、それを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法及び光学活性な環化付加体の製法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明者らは、非特許文献 1 において、2, 6 - ジヒドロキシヨードベンゼンを基本骨

50

格にし、乳酸をキラル源に用いて柔軟に設計可能な超原子価ヨウ素化合物前駆体を市販品から3 - 4ステップで設計した。この超原子価ヨウ素化合物前駆体を触媒量用いて、化学量論量のm - C P B A存在下で超原子価ヨウ素化合物を反応系内 ( i n s i t u ) で調製し、1 - ナフトール誘導体の触媒的エナンチオ選択的脱芳香化型酸化反応を行ったところ、高い化学収率及び鏡像体過剰率でスピロラクトン化合物を得た。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【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. ) , 2010年, 49巻, 2175 - 2177頁

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、こうした超原子価ヨウ素化合物前駆体は、容易に合成することができるものの、キラル炭素原子の隣にカルボニル基があるため、ケト - エノール互変異性によってラセミ化しやすいことから安定性が十分でないおそれがあった。

【0005】

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、容易に合成可能で安定なヨードアレーン誘導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。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

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1, 2 - アミノアルコールをキラル源に用いて柔軟に設計可能な超原子価ヨウ素化合物の前駆体を短いステップで合成し、その前駆体を触媒量用いて化学量論量のm - C P B A存在下で超原子価ヨウ素化合物を反応系内 ( i n s i t u ) 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。

【0007】

30

即ち、本発明のヨードアレーン誘導体は、下記式 ( 1 ) で表されるものである。

式 ( 1 ) 中、

A は 1 価のヨウ素原子又は 2 つのリガンドを持つ 3 価のヨウ素原子であり、

$R^1, R^2$  は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^a$ ,  $-SO_2R^a$  ( $R^a$  はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基) であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、

R は水素原子、アルキル基又は  $-OCH(R^7)CH(R^8)NR^5R^6$  であり、

$R^5, R^6$  は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^b$ ,  $-SO_2R^b$  ( $R^b$  はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基) であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、

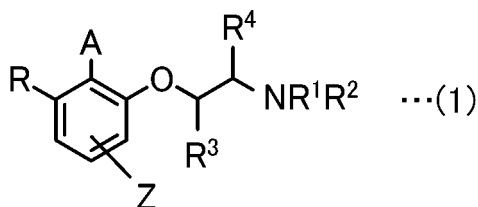
40

$R^4$  と  $R^8$  とが水素原子、 $R^3$  と  $R^7$  とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^3$  と  $R^7$  とが結合している不斉炭素の立体配置は共に R 又は共に S であるか、又は、 $R^3$  と  $R^7$  とが水素原子、 $R^4$  と  $R^8$  とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^4$  と  $R^8$  とが結合している不斉炭素の立体配置は共に R 又は共に S であり、

Z は水素原子、電子吸引基又は電子供与基である。

【0008】

## 【化 1】



## 【 0 0 0 9 】

本発明の光学活性スピロラクトン化合物の製法は、

(A) 芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に - Q - C O O H (Qは、 - ( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> - (nは2又は3)、 - O ( C H <sub>2</sub> )<sub>m</sub> - (mは1又は2)、 - C H <sub>2</sub> O C H <sub>2</sub> - 、 - ( C H <sub>2</sub> )<sub>k</sub> C H = C H - (kは0又は1、オレフィン部位は*c i s*)、 - ( C H <sub>2</sub> )<sub>k</sub> C = C - (kは0又は1、C = Cはベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素)、 - O C H = C H - (オレフィン部位は*c i s*)又は - O C = C - (C = Cはベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素))が結合したフェノール誘導体と、Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレン誘導体と、前記ヨードアレ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、前記ヨードアレン誘導体が前記フェノール誘導体に対して触媒量、前記過カルボン酸が前記フェノール誘導体に対して化学量論量以上となるように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もの、

あるいは、

(B) 芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に - Q - C O O H (Qは前出の通り)が結合したフェノール誘導体と、Aが3価のヨウ素原子であるヨードアレン誘導体とを、前記フェノール誘導体に対して前記ヨードアレン誘導体が化学量論量以上となるように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もの

である。

## 【発明の効果】

## 【 0 0 1 0 】

本発明のヨードアレン誘導体は、2-ヨードレゾルシノール、2-ヨードフェノール及びそれらの誘導体から、1,2-アミノアルコールをキラル源に用いて短いステップ(例えば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。また、不斉中心炭素が互変異性によってラセミ化するおそれがないため、安定性が高い。このヨードアレン誘導体は、芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し他方に - Q - C O O H (Qは前出のとおり)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に利用される。更に、構造を柔軟に設計できるため、例えば反応基質ごとに種々のヨードアレン誘導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構造を容易に見つけることができる。更にまた、上述したように安定性が高いため、脱芳香化型酸化反応の終了後に回収して再利用することも可能である。

## 【 0 0 1 1 】

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、上述したヨードアレン誘導体を用いることにより、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、Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレン誘導体は触媒前駆体として機能するが、そのときの反応は、次のように進行すると考えられる。すなわち、このヨードアレン誘導体と過カルボン酸(あるいは過酸化水素や他の過酸)と反応基質とを混合すると、ヨードアレ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、その触媒がフェノール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

ヨードアレーン誘導体に戻る。また、Aが3価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体は、フェノール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AがIであるヨードアレーン誘導体に戻る。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明のヨードアレーン誘導体は、上記式(1)で表されるものである。Aは1価のヨウ素原子又は2つのリガンドを持つ3価のヨウ素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^a$  ( $R^a$ はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基)であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、Rは水素原子、アルキル基又は $-OCH(R^7)CH(R^8)NR^5R^6$ であり、 $R^5$ 、 $R^6$ は互いに独立して水素原子、アルキル基、アリール基、 $-COR^b$ 、 $-SO_2R^b$  ( $R^b$ はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基若しくはアルコキシ基)であるか又は互いに結合してラクタムを形成し、 $R^4$ と $R^8$ とが水素原子、 $R^3$ と $R^7$ とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^3$ と $R^7$ とが結合している不斉炭素の立体配置は共にR又は共にSであるか、又は、 $R^3$ と $R^7$ とが水素原子、 $R^4$ と $R^8$ とが互いに独立してアルキル基、シクロアルキル基、アリールメチル基若しくはアリール基であり、 $R^4$ と $R^8$ とが結合している不斉炭素の立体配置は共にR又は共にSであり、Zは水素原子、電子吸引基又は電子供与基である。

10

【0013】

ここで、リガンドとしては、特に限定するものではないが、例えばアシロキシ基やヒドロキシ基などが挙げられる。アシロキシ基としては、例えば、アセトキシ基、ベンゾイロキシ基、p-クロロベンゾイロキシ基などの炭素数2~12のアシロキシ基が挙げられる。なお、3価のヨウ素原子に結合した2つのリガンドは同じでもよいし異なってもよい。

20

【0014】

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。

【0015】

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。

30

【0016】

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、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、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、2,3-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-ジメトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、2,3-ジエチルフェニル基、2,4-ジエチルフェニル基、2,5-ジエチルフェニル基、2,6-ジエチルフェ

40

50

ニル基、3,4-ジエチルフェニル基、3,5-ジエチルフェニル基、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、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、2,4,6-トリアイソプロピルフェニル基、2,3,4-トリアイソプロピルフェニル基、2,3,5-トリアイソプロピルフェニル基、2,3,6-トリアイソプロピルフェニル基、3,4,5-トリアイソプロピルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ペンタフルオロフェニル基、9-アントラセニル基などが挙げられる。アリールメチル基のアリールも、これと同様である。

10

## 【0017】

アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-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。

## 【0018】

$R^1$ ,  $R^2$ 又は $R^5$ ,  $R^6$ が互いに結合してラクタムを形成する場合のラクタムとしては、例えば5員環、6員環、7員環のものが挙げられる。

## 【0019】

Zは、ヨウ素原子からみてm位、p位又はその両方に結合している。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。アルキル基やアルコキシ基としては既に例示したものが挙げられる。

20

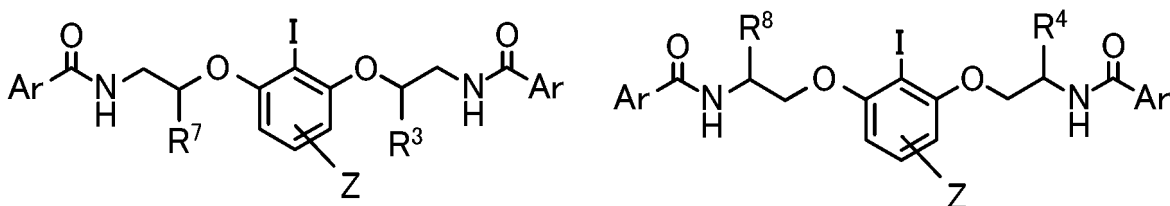
## 【0020】

本発明のヨードアレーン誘導体は、芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に-Q-COOH(Qは前出のとおり)が結合したフェノール誘導体を、エナンチオ選択的に脱芳香化型酸化するのに用いられる。その場合、式(1)において、Rは $R^5R^6NCH(R^8)CH(R^7)O-$ であり、 $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ 及び $R^8$ は水素原子であり、 $R^2$ 及び $R^6$ は互いに独立した-COR<sup>a</sup>(R<sup>a</sup>はアリール基)、 $R^3$ 及び $R^7$ は互いに独立したアルキル基であるヨードアレーン誘導体(これをタイプ1と称する)であるか、あるいは、式(1)において、Rは $R^5R^6NCH(R^8)CH(R^7)O-$ であり、 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ 及び $R^7$ は水素原子であり、 $R^2$ 及び $R^6$ は互いに独立した-COR<sup>a</sup>(R<sup>a</sup>はアリール基)、 $R^4$ 及び $R^8$ は互いに独立したアルキル基であるヨードアレーン誘導体(これをタイプ2と称する)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。-COR<sup>a</sup>(R<sup>a</sup>はアリール基)としては、2,4,6-トリメチルフェニルカルボニル基であるか9-アントラニルカルボニル基であることがより好ましい。また、Zは水素原子かアルキル基であることが好ましく、アルキル基の場合にはヨウ素原子からみてp位に結合していることが好ましい。タイプ1の一例を示す構造式と、タイプ2の一例を示す構造式を以下に示す。

30

## 【0021】

## 【化2】



タイプ1

タイプ2

40

## 【0022】

50

反応基質であるフェノール誘導体の構造に応じて反応促進剤である本発明のヨードアレー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 $R^1 \sim R^8$ 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。

#### 【0023】

本発明の光学活性スピロラクトン化合物の製法は、(A)芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に $-Q-COOH$ が結合したフェノール誘導体と、Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体と、そのヨードアレー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、前記ヨードアレーン誘導体が前記フェノール誘導体に対して触媒量、前記過カルボン酸が前記フェノール誘導体に対して化学量論量以上となるように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もの、あるいは、(B)芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に $-Q-COOH$ が結合したフェノール誘導体と、Aが3価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体とを、前記フェノール誘導体に対して前記ヨードアレーン誘導体が化学量論量以上となるように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ものである。

10

#### 【0024】

この製法に用いられるフェノール誘導体は、芳香環を構成する2つの隣接炭素の一方にOH基が結合し、他方に $-Q-COOH$ が結合したものである。ここで、Qは、 $-(CH_2)_n-$  (nは2又は3)、 $-O(CH_2)_m-$  (mは1又は2)、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_kCH=CH-$  (kは0又は1、オレフィン部位は*cis*)、 $-(CH_2)_kC=C-$  (kは0又は1、 $C=C$ はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素)、 $-OCH=CH-$  (オレフィン部位は*cis*)又は $-OC=C-$  ( $C=C$ はベンゼン環又はナフタレン環の隣接する2つの炭素)である。ベンゼン環又はナフタレン環は、少なくとも1つの水素が置換基で置換されていてもよい。置換基としては、アルキル基、トリアルキルシリル基、トリアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、アリールジアリールシリル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリール基、芳香族アルキル基、ハロゲン基、エーテル結合を持つアルキル基、アリールカルボニル基、アルキルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基などが挙げられる。これらの具体例については次の段落で説明する。

20

30

#### 【0025】

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、2-ヒドロキシフェノキシ酢酸、3-(2-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸などのフェノール化合物；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、1-ヒドロキシ-2-ナフトキシ酢酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトキシプロピオン酸、3-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)プロピオン酸、4-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)ブタン酸、2-ヒドロキシ-1-ナフトキシ酢酸、2-ヒドロキシ-1-ナフトキシプロピオン酸などのナフトール化合物が挙げられる。フェノール化合物の2-ヒドロキシフェニルは3~5位の少なくとも一つ(特に5位つまり水酸基の隣の炭素)に置換基を有していてもよく、ナフトール化合物の1-ヒドロキシ-2-ナフチルや2-ヒドロキシ-1-ナフチルは3~8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、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などのアルキル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリエチルプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジ-*tert*-ブチルメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基などのトリアルキルシリル基；トリフェニルシリル基などのトリアリールシリル基；ジフェニルメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基などのアルキルジアリールシリル基；ジメチルフ

40

50



エニルシリル基などのアリールジアルキルシリル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；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；フェニル基などのアリール基；ベンジル基などの芳香族アルキル基；クロル基、プロモ基などのハロゲン基；ベンジロキシメチルなどのエーテル結合を持つアルキル基；フェニルカルボニル基や4-プロモフェニルカルボニル基などのアリールカルボニル基；メチルカルボニル基やエチルカルボニル基などのアルキルカルボニル基などが挙げられる。その他に、シアノ基やニトロ基なども挙げられる。このうち、反応性を考慮すると、フェノール化合物よりもナフトール化合物の方が好ましく、1位にOH基が結合し2位に-Q-COOHが結合したナフトール化合物や1位に-Q-COOHが結合し2位にOH基が結合したナフトール化合物がより好ましい。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芳香環とCOOHとの間の原子の数は2の方が好ましい。

10

**【0026】**

この製法に用いられるヨードアレーン誘導体としては、上述した式(1)の化合物を使用する。

**【0027】**

上述した製法(A)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-CPA)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-CPAが好ましい。なお、m-CPAは、低純度(純度77%程度)の市販品(残部はmCBや水など)をそのまま用いてもよいし、そうした市販品を精製して用いてもよい。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を組み合わせて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。

20

**【0028】**

上述した製法(A)の反応過程では、過カルボン酸は、Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体を酸化して超原子価ヨウ素化合物(Aが2つのリガンドを持つ3価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体)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Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体に戻る。このため、Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレー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化学量論量以上必要になる。こうしたことから、ヨードアレーン誘導体は、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5~30mol%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

30

40

**【0029】**

上述した製法(B)の反応過程では、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Aが1価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体に戻る。このため、超原子価ヨウ素化合物は、フェノール誘導体に対して化学量論量以上必要になる。超原子価ヨウ素化合物は、1価のヨウ素原子であるヨードアレーン誘導体と過カルボン酸との反応生成物を単離したものである。この製法(B)では、反応系内に過カルボン酸を存在させる必要がない。このため、過カルボン酸と反応しやすい反応基質を用いる場合や、得られたスピロラクトン化合物が過カルボン酸と反応して別の化合物になってしまう場合には、製法(A)ではなく製法(B)を採用するのが

50

好ましい。逆に、超原子価ヨウ素化合物を単離するのが困難な場合には、製法(A)を採用するのが好ましい。

#### 【0030】

上述した製法(A)、(B)では、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、1,2-ジクロロエタ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(TFE)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)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、エステル、フッ素系アルコール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。また、フェノール誘導体として、1位にOH基が結合し2位に-Q-COOHが結合したナフトール化合物やフェノール化合物を用いる場合、反応溶媒にアルコールを添加すると、鏡像体過剰率が向上するため好ましい。アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノールなどの炭素数1~4のアルコールが好ましく、そのうちエタノールがより好ましい。アルコールの添加量は、フェノール誘導体に対して1~50当量、好ましくは3~10当量用いるのが好ましい。また、反応溶媒として、ハロゲン化アルカンとフッ素系アルコールとの混合溶媒を用いたり、ハロゲン化アルカンとニトロアルカンとの混合溶媒を用いると、反応基質によって収率及び鏡像体過剰率の少なくとも一方が向上することがある。

10

20

#### 【0031】

上述した製法(A)、(B)では、反応温度は、特に限定するものではないが、-50~50が好ましく、-20~40がより好ましい。-50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。

30

#### 【0032】

本発明の光学活性な環化付加体の製法は、上述した光学活性スピロラクトン化合物の製法で得られた光学活性スピロラクトン化合物を、単離することなくジエノフィルと反応させることにより、光学活性な[4+2]環化付加体を得るものである。この製法は、特に、光学活性スピロラクトン化合物が不安定な場合に有効である。ジエノフィルとしては、アルケン類やアルキン類が挙げられる。こうしたジエノフィルは、光学活性スピロラクトン化合物が系内で生成したあとに加えてもよいが、操作性を考慮するとフェノール誘導体と共に当初から系内に加えておくことが好ましい。一方、化学収率を考慮すると、光学活性スピロラクトン化合物が系内で生成したあとに加えることが好ましい。また、[4+2]環化付加反応は、光学活性スピロラクトンを製造するときの反応温度よりも高い温度で行うのが好ましい。ジエノフィルとしては、特に限定するものではないが、例えば、アクロレイン等の、-不飽和アルデヒド；メチルビニルケトン、キノン等の、-不飽和ケトン；アクリル酸メチル、アクリル酸エチル等の、-不飽和カルボン酸エステル；無水マレイン酸等の、-不飽和酸無水物などが挙げられる。

40

#### 【0033】

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】

#### 【0034】

以下の実施例においては<sup>1</sup>H NMRスペクトルをJ E O L E C S - 4 0 0 ( 4 0 0 M

50

Hz) スペクトロメータで、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルを JEOL ECS-400 (100 MHz) 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、4.6 mm × 25 cm Daicel CHIRALCEL OD-H, AD-H, AS-H, AD-3 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, 0.25 mm) を用いてモニタリングした。

【0035】

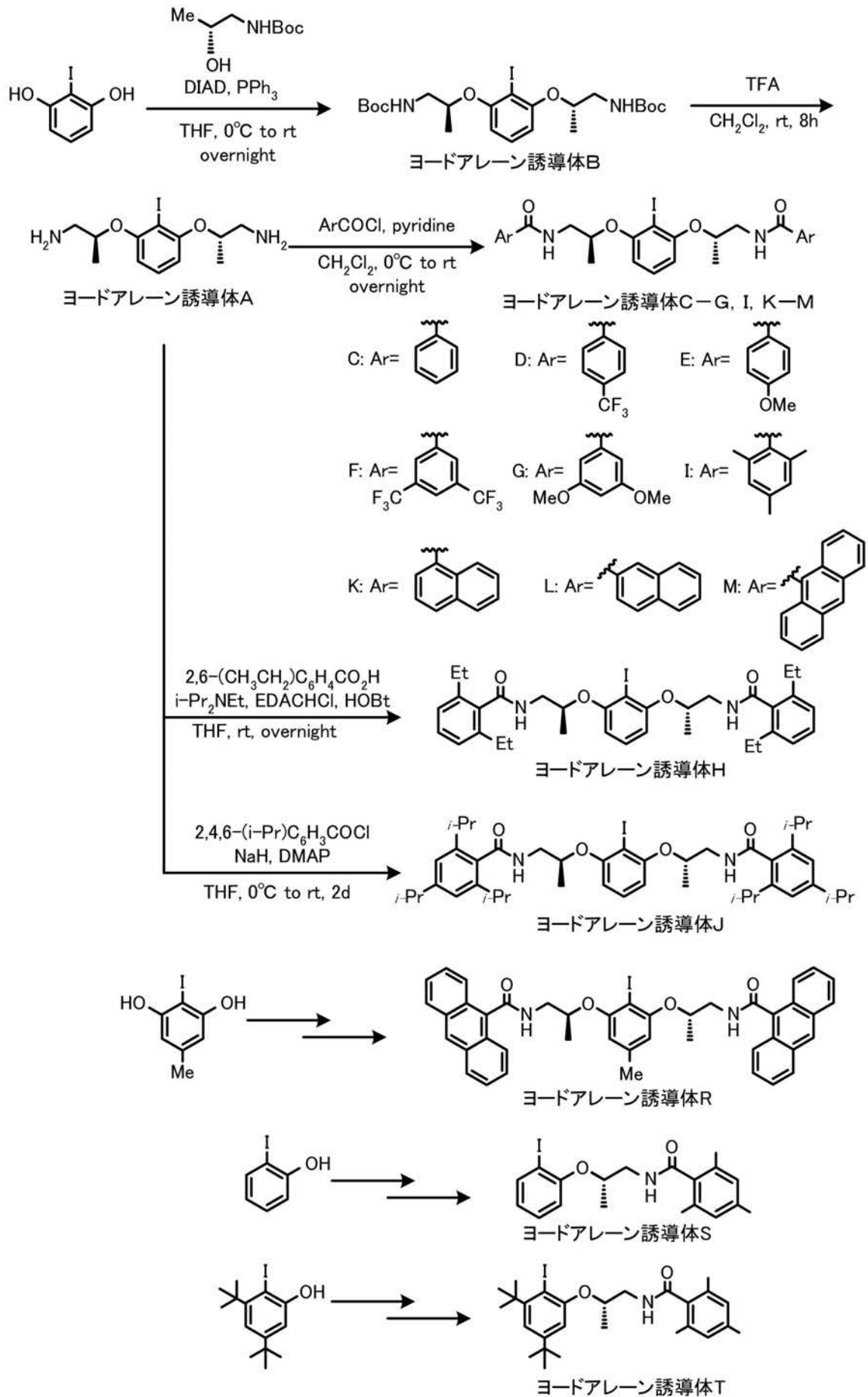
[1] ヨードアレーン誘導体の合成

[1-1] ヨードアレーン誘導体 タイプ1の合成

下記の反応式にしたがってヨードアレーン誘導体 A ~ M, R ~ V を合成した。これらは、側鎖の酸素原子と窒素原子との間のエチレン鎖のうち酸素側の炭素に置換基が結合したものであり、これをタイプ1と称する。すべてのヨードアレーン誘導体 A ~ M, R ~ V 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。

【0036】

## 【化3】



・ヨードアレーン誘導体 A , B の合成

2 - ヨードレゾルシノール ( 0 . 9 4 g , 4 . 0 m m o l ) と、P P h<sub>3</sub> ( 2 . 6 2 g , 1 0 . 0 m m o l ) と、窒素原子が B o c 基で保護された ( R ) - 1 - アミノ - 2 - ブロパノール ( 1 . 7 5 g , 1 0 . 0 m m o l ) とを T H F ( 1 3 . 0 m L ) に溶かした溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( D I A D , 1 . 9 M トルエン溶液 , 1 0 . 0 m m o l , 5 . 3 m L ) を 0 でゆっくり加えた。その反応混合液を放置して室温に戻した。一晩攪拌した後、混合物を真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ヘキサン - E t O A c = 1 0 : 1 から 4 : 1 ( v / v ) ) で処理してヨードアレーン誘導体 B ( 1 . 8 3 g , 3 . 3 m m o l ) を収率 8 3 % で得た。ヨードアレーン誘導体 B のスペクトルデータは以下の通り。

10

【 0 0 3 8 】

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 1 . 3 4 ( d , J = 6 . 0 H z , 6 H ) , 1 . 4 3 ( s , 1 8 H ) , 3 . 2 3 - 3 . 3 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 5 9 ( m , 2 H ) , 4 . 4 0 - 4 . 5 9 ( m , 2 H ) , 5 . 1 0 - 5 . 2 3 ( m , 2 H ) , 6 . 5 0 ( d , J = 8 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 2 0 ( t , J = 8 . 0 H z , 1 H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 1 0 0 M H z ) 1 7 . 0 ( 2 C ) , 2 8 . 2 ( 6 C ) , 4 5 . 4 ( 2 C ) , 7 7 . 2 ( 2 C ) , 7 9 . 1 ( 2 C ) , 8 2 . 0 , 1 0 6 . 9 ( 2 C ) , 1 2 9 . 6 , 1 5 5 . 9 ( 2 C ) , 1 5 7 . 7 ( 2 C ) .

【 0 0 3 9 】

ヨードアレーン誘導体 B ( 1 . 8 3 g , 3 . 3 m m o l ) を C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> ( 1 5 . 0 m L ) に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 ( T F A , 1 . 1 m L , 1 5 m m o l ) を添加し、室温で 8 時間攪拌した。その反応混合液を 0 に冷却し、2 N N a O H でクエンチし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を真空で留去して、ヨードアレーン誘導体 A ( 1 . 1 6 g , 3 . 3 m m o l ) を収率 > 9 9 % 、純度 > 9 9 % ( <sup>1</sup>H N M R 解析による ) で得た。ヨードアレーン誘導体 A のスペクトルデータは以下の通り。

20

【 0 0 4 0 】

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 1 . 3 3 ( d , J = 6 . 4 H z , 6 H ) , 1 . 4 0 - 1 . 6 0 ( b r s , 4 H ) , 2 . 9 1 - 2 . 9 9 ( m , 4 H ) , 4 . 3 7 - 4 . 4 4 ( m , 2 H ) , 6 . 5 0 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) , 7 . 2 0 ( t , J = 8 . 4 H z , 1 H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 1 0 0 M H z ) 1 7 . 2 ( 2 C ) , 4 7 . 5 ( 2 C ) , 8 2 . 1 , 1 0 6 . 7 ( 2 C ) , 1 2 9 . 5 , 1 5 8 . 2 ( 2 C ) .

【 0 0 4 1 】

30

・ヨードアレーン誘導体 C の合成

ヨードアレーン誘導体 A ( 3 2 6 m g , 0 . 9 3 m m o l ) を C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> ( 8 . 0 m L ) とピリジン ( 1 . 5 m L ) に溶かした溶液に、ベンゾイルクロリド ( 0 . 3 m L , 2 . 7 9 m m o l ) を 0 で加え、室温で一晩攪拌した。その反応混合液を 1 N H C l へ注ぎ入れ、C H C l<sub>3</sub> で抽出した。有機層を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、無水 M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ヘキサン - E t O A c = 4 : 1 ( v / v ) ) で精製してヨードアレーン誘導体 C ( 0 . 1 1 g , 0 . 2 0 m m o l ) を収率 2 3 % で得た。ヨードアレーン誘導体 C のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 4 2 】

40

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 1 . 4 2 ( d , J = 6 . 0 H z , 6 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 6 8 ( m , 2 H ) , 3 . 9 3 ( d d , J = 3 . 6 , 6 . 4 , 1 4 . 4 H z , 2 H ) , 4 . 6 1 - 4 . 7 0 ( m , 2 H ) , 6 . 5 3 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) , 6 . 8 0 - 6 . 9 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 2 ( t , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 4 2 ( t , J = 7 . 6 H z , 4 H ) , 7 . 5 0 ( t , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 8 0 ( d , J = 7 . 6 H z , 4 H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 1 0 0 M H z ) 1 7 . 4 ( 2 C ) , 4 4 . 6 ( 2 C ) , 7 5 . 2 ( 2 C ) , 8 1 . 9 , 1 0 7 . 3 ( 2 C ) , 1 2 7 . 0 ( 4 C ) , 1 2 8 . 5 ( 4 C ) , 1 3 0 . 2 , 1 3 1 . 5 ( 2 C ) , 1 3 4 . 1 ( 2 C ) , 1 5 7 . 7 ( 2 C ) , 1 6 7 . 5 ( 2 C ) .

【 0 0 4 3 】

・ヨードアレーン誘導体 D の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様にして合成した。収率は 2 6 % だった。ヨード

50

アレーン誘導体 D のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 4 4 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.92 (dd d,  $J = 3.2, 6.4, 14.0$  Hz, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.4 (2C), 44.7 (2C), 75.0 (2C), 81.7, 107.3 (2C), 123.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz, 2C), 125.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3$  Hz, 4C), 127.5 (4C), 130.3, 133.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32$  Hz, 2C), 137.3 (2C), 157.6 (2C), 166.3 (2C);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) -62.9.

【 0 0 4 5 】

・ヨードアレーン誘導体 E の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様に合成した。収率は 22% だった。ヨードアレーン誘導体 E のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 4 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.89 (ddd,  $J = 3.2, 6.4, 13.6$  Hz, 2H), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.20 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.4 (2C), 44.5 (2C), 55.4 (2C), 75.2 (2C), 81.8, 107.2 (2C), 113.7 (4C), 126.3 (2C), 128.8 (4C), 130.2, 157.7 (2C), 162.2 (2C), 167.0 (2C).

【 0 0 4 7 】

・ヨードアレーン誘導体 F の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様に合成した。収率は 39% だった。ヨードアレーン誘導体 F のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 4 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.93 (dd d,  $J = 3.6, 6.0, 13.2$  Hz, 2H), 4.66-4.74 (m, 2H), 6.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.25 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.29 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.3 (2C), 44.8 (2C), 74.7 (2C), 81.5, 107.4 (2C), 123.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 271$  Hz, 4C), 125.1 (2C), 127.4 (4C), 130.4, 132.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 35$  Hz, 4C), 136.1 (2C), 157.4 (2C), 164.6 (2C);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) -62.9.

【 0 0 4 9 】

・ヨードアレーン誘導体 G の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 3, 5 - ジメトキシベンゾイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様に合成した。収率は 49% だった。ヨードアレーン誘導体 G のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 5 0 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.80 (s, 12H), 3.89 (ddd,  $J = 3.2, 6.4, 13.6$  Hz, 2H), 4.61-4.69 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.56 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 4H), 7.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.4 (2C), 44.6 (2C), 55.6 (4C), 75.1 (2C), 81.8, 103.9 (2C), 104.7 (4C), 107.2 (2C), 113.7 (4C), 130.2, 136.3 (2C), 157.6 (2C), 160.8 (4C), 167.3 (2C).

【 0 0 5 1 】

・ヨードアレーン誘導体 I の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 2, 4, 6 - トリメチルベンゾイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様に合成した。収率は 65% だった。ヨードアレーン誘導体 I のスペクトルデータは以下の通り。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 2 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 2.20 (s, 12H), 2.25 (s, 6H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.89 (ddd,  $J = 3.2, 6.8, 14.0$  Hz, 2H), 4.65-4.69 (m, 2H), 6.25-6.28 (m, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.4 (2C), 19.1 (4C), 21.0 (2C), 44.4 (2C), 74.9 (2C), 82.1, 107.1 (2C), 128.1 (4C), 130.0, 134.0 (4C), 134.6 (2C), 138.3 (2C), 157.5 (2C), 170.8 (2C).

## 【 0 0 5 3 】

## ・ヨードアレーン誘導体 K の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 1 - ナフトイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様にして合成した。収率は 5 6 % だった。ヨードアレーン誘導体 K のスペクトルデータは以下の通り。

10

## 【 0 0 5 4 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.97 (ddd,  $J = 3.2, 6.4, 13.6$  Hz, 2H), 4.71-4.76 (m, 2H), 6.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.66-6.72 (m, 2H), 7.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.5 (2C), 44.7 (2C), 75.2 (2C), 82.2, 107.4 (2C), 124.6 (2C), 125.1 (2C), 125.4 (2C), 126.4 (2C), 127.1 (2C), 128.3 (2C), 130.0, 130.1 (2C), 130.7 (2C), 133.6 (2C), 134.1 (2C), 157.7 (2C), 170.0 (2C).

20

## 【 0 0 5 5 】

## ・ヨードアレーン誘導体 L の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 2 - ナフトイルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様にして合成した。収率は 6 2 % だった。ヨードアレーン誘導体 L のスペクトルデータは以下の通り。

## 【 0 0 5 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.93 (ddd,  $J = 3.6, 6.4, 13.6$  Hz, 2H), 4.63-4.70 (m, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.80-7.93 (m, 8H), 8.33 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.4 (2C), 44.6 (2C), 75.0 (2C), 81.8, 107.2 (2C), 123.6 (2C), 126.6 (2C), 127.5 (2C), 127.6 (4C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 130.1, 131.2 (2C), 132.4 (2C), 134.6 (2C), 157.6 (2C), 167.5 (2C).

30

## 【 0 0 5 7 】

## ・ヨードアレーン誘導体 M の合成

ベンゾイルクロリドの代わりに 9 - アントラセンカルボニルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様にして合成した。収率は 7 3 % だった。ヨードアレーン誘導体 M のスペクトルデータは以下の通り。

## 【 0 0 5 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.48 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.19 (ddd,  $J = 3.2, 6.8, 13.6$  Hz, 2H), 4.84-4.88 (m, 2H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08-8.18 (m, 16H), 8.44 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.7 (2C), 45.0 (2C), 75.0 (2C), 82.4, 107.2 (2C), 124.9 (4C), 125.3 (4C), 126.5 (4C), 127.9 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 130.0, 130.9 (4C), 131.4 (4C), 157.7 (2C), 169.7 (2C).

40

## 【 0 0 5 9 】

## ・ヨードアレーン誘導体 H の合成

2, 6 - ジエチル安息香酸 (0.64 g, 3.57 mmol) と EDAC · HCl (0.82 g, 4.27 mmol) と *i*-PrNEt (0.97 mL, 4.27 mmol) とを THF (7.4 mL) に溶かした溶液に、HOBT (0.58 g, 4.27 mmol)

50

を加えた。室温で10分攪拌した後、反応混合液にヨードアレーン誘導体A(0.31g, 0.89mmol)をTHF(5.9mL)に溶かした溶液を室温に加え、一晚還流した。その混合液を室温に冷やし、1N HClに注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン-EtOAc=1:1(v/v))で精製してヨードアレーン誘導体H(0.10g, 0.15mmol)を収率17%で得た。ヨードアレーン誘導体Hのスペクトルデータは以下の通り。

## 【0060】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.25 (q, J = 7.2 Hz, 8H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.96 (ddd, J = 3.2, 6.8, 14.0 Hz, 2H), 4.67-4.72 (m, 2H), 6.26-6.28 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.21-7.26 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 15.6 (4C), 17.3 (2C), 26.2 (4C), 44.6 (2C), 74.7 (2C), 82.0, 106.8 (2C), 125.7 (4C), 129.0 (2C), 130.0, 136.3 (2C), 140.2 (4C), 157.6 (2C), 170.5 (2C).

10

## 【0061】

## ・ヨードアレーン誘導体Jの合成

NaH(60%オイル懸濁液、0.10g, 2.5mmol)をTHF(4.1mL)に分散させた懸濁液に、ヨードアレーン誘導体A(0.29g, 0.83mmol)をTHF(6mL)に溶かした溶液を0℃で加えた。2時間攪拌した後、反応混合液に、2,4,6-トリイソプロピルベンゾイルクロリド(1.10g, 4.13mmol)をTHF(10mL)とDMAc(0.1g, 0.83mmol)に溶かした溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、その混合液を0℃で水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン-EtOAc=2:1(v/v))で精製してヨードアレーン誘導体J(0.10g, 0.15mmol)を収率45%で得た。ヨードアレーン誘導体Jのスペクトルデータは以下の通り。

20

## 【0062】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.12 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 1.18-1.30 (m, 22H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.85 (septet, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 4.01 (ddd, J = 2.4, 6.8, 14.0 Hz, 2H), 4.71-4.74 (m, 2H), 6.29-6.33 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 17.2 (2C), 23.9 (8C), 24.2 (2C), 24.6 (2C), 30.9 (2C), 31.3 (2C), 34.3 (2C), 44.8 (2C), 74.4 (2C), 81.9, 106.4 (2C), 120.9 (4C), 129.9, 133.0 (2C), 144.7 (2C), 149.7 (4C), 157.6 (2C), 171.2 (2C).

30

## 【0063】

## ・ヨードアレーン誘導体Rの合成

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-ジオールを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体Mと同様にして合成した。収率は5%だった。ヨードアレーン誘導体Rのスペクトルデータは以下の通り。

40

## 【0064】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.66 (ddd, J = 5.6, 7.6, 14.0 Hz, 2H), 4.18 (ddd, J = 3.2, 7.2, 14.0 Hz, 2H), 4.80-4.88 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.62-6.65 (m, 2H), 7.05-8.23 (m, 16H), 8.44 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 17.8 (2C), 21.9, 45.1 (2C), 75.1 (2C), 78.6, 108.4 (2C), 125.0 (4C), 125.4 (4C), 126.5 (4C), 127.9 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 131.0 (4C), 131.4 (4C), 140.6, 157.5 (2C), 169.8 (2C).

## 【0065】

## ・ヨードアレーン誘導体Sの合成

2-ヨードレゾルシノールの代わりに2-ヨードフェノールを用いた以外は、ヨードア

50



レーン誘導体 I と同様にして合成した。収率は 79% (3ステップ) だった。ヨードアレーン誘導体 S のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 6 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.55 (ddd,  $J = 5.5, 7.3, 13.8$  Hz, 1H), 3.95 (ddd,  $J = 3.2, 6.4, 13.8$  Hz, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 6.20-6.30 (m, 1H), 6.72 (dt,  $J = 1.4, 8.2$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 1.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.29 (dt,  $J = 1.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 1.4, 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.3, 19.1 (2C), 21.1, 44.5, 74.8, 88.1, 113.8, 123.1, 128.2 (2C), 129.6, 134.0 (2C), 134.6, 138.4, 139.5, 156.0, 170.8

10

【 0 0 6 7 】

・ヨードアレーン誘導体 T の合成

2 - ヨードレゾルシノールの代わりに 3 , 5 - ジ - t e r t - ブチル - 2 - ヨードフェノールを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 I と同様にして合成した。収率は 51% (3ステップ) だった。ヨードアレーン誘導体 T のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 6 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.31 (s, 9H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.21 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.61 (ddd,  $J = 5.6, 6.8, 14.0$  Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 3.2, 6.4, 14.0$  Hz, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 6.40-6.42 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.5, 19.1 (2C), 21.1, 30.1 (3C), 31.2 (3C), 34.9, 37.7, 44.5, 75.3, 88.1, 109.2, 118.4, 128.1 (2C), 134.0 (2C), 134.7, 138.3, 151.6, 152.0, 155.6, 170.9

20

【 0 0 6 9 】

・ヨードアレーン誘導体 U の合成

下記の反応式にしたがって、ベンゾイルクロリドの代わりに 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニルクロリドを用いた以外は、ヨードアレーン誘導体 C と同様にして合成した。収率は 70% だった。ヨードアレーン誘導体 U のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 0 7 0 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.63 (s, 12H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 2H), 5.28-5.35 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.91 (s, 4H), 7.10 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.0 (2C), 20.7 (2C), 22.9 (4C), 47.4 (2C), 74.0 (2C), 81.7, 106.8 (2C), 129.6, 131.8 (4C), 133.6 (2C), 138.5 (4C), 142.0 (2C), 156.9 (2C).

30

【 0 0 7 1 】

・ヨードアレーン誘導体 V の合成

下記の反応式にしたがって、ヨードベンゼン誘導体 A ( 0 . 1 1 g , 0 . 3 2 m m o l ) と 6 フッ化ベンゼン ( 0 . 1 8 m L , 1 . 6 m m o l ) とトリエチルアミン ( 0 . 1 6 m L , 1 . 6 m m o l ) を DMF ( 1 m L ) に溶かした溶液を 100 で攪拌した。2日後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ヘキサン - E t O A c = 10 : 1 ( v / v ) ) で精製してヨードアレーン誘導体 V ( 43 . 7 m g , 0 . 0 6 4 m m o l ) を収率 20% で得た。ヨードアレーン誘導体 V のスペクトルデータは以下の通り。

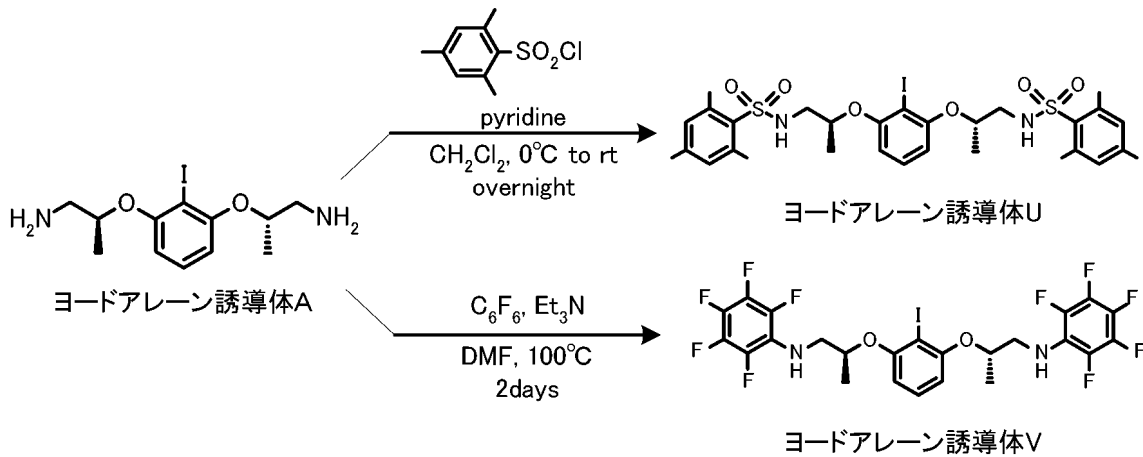
40

【 0 0 7 2 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.41 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.57-4.63 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) -171.3 (s, 2F), -164.2 (t,  $J = 23$  Hz, 4F), -158.6 (d,  $J = 23$  Hz, 4F).

【 0 0 7 3 】

## 【化4】



10

## 【0074】

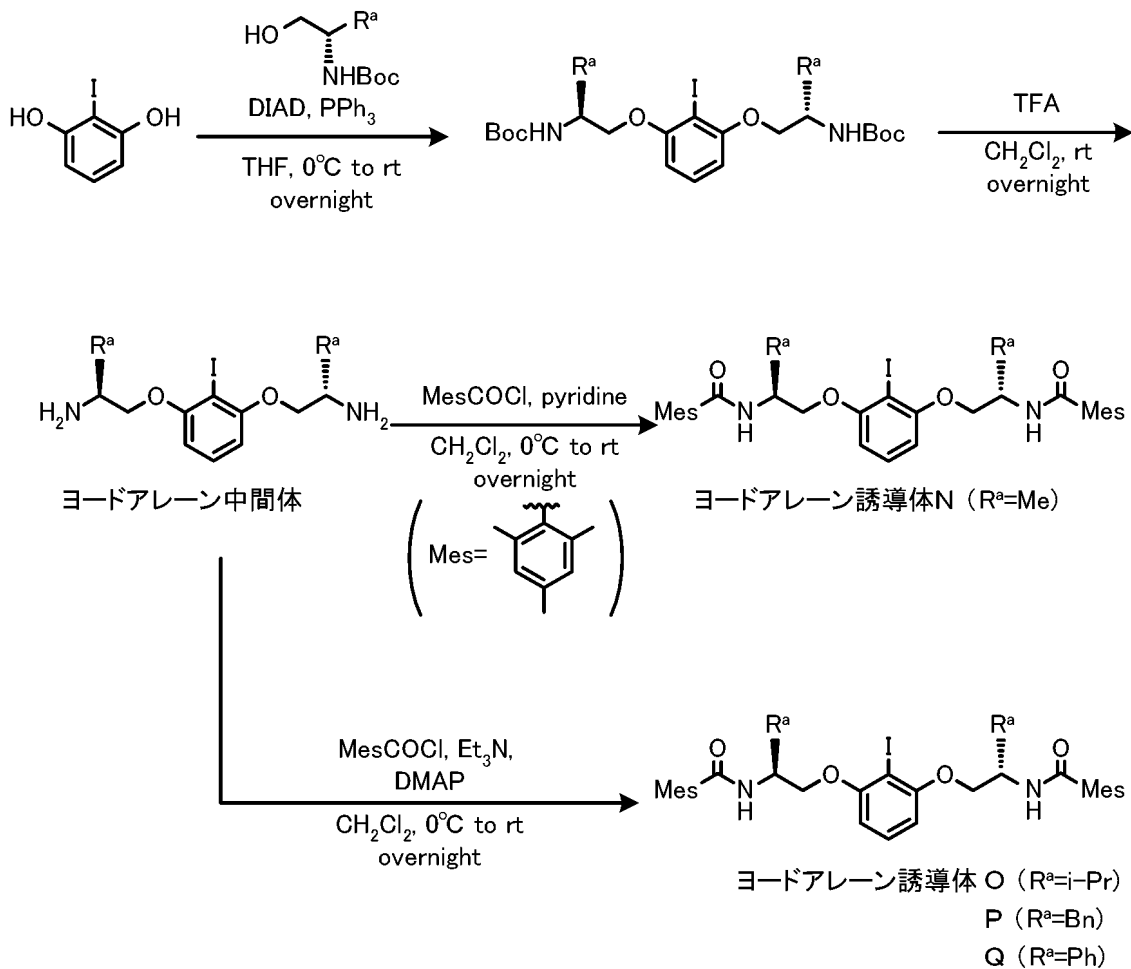
## [1-2] ヨードアレーン誘導体 タイプ2の合成

下記の反応式にしたがってヨードアレーン誘導体 N ~ Q を合成した。これらは、側鎖の酸素原子と窒素原子との間のエチレン鎖のうち窒素側の炭素に置換基が結合したものであり、これをタイプ2と称する。すべてのヨードアレーン誘導体 N ~ Q が本発明の実施例に相当する。

20

## 【0075】

## 【化5】



30

40

## 【0076】

## ・ヨードアレーン誘導体 N の合成

50

上記反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 I の合成に準じてヨードアレーン誘導体 N を合成した。ヨードアレーン中間体からの収率は 14% だった。そのスペクトルデータは以下の通り。

## 【0077】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.48 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 2.26 (s, 18H), 4.07 (dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz, 2H), 4.20 (dd,  $J = 3.6, 9.2$  Hz, 2H), 4.59-4.67 (m, 2H), 6.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (s, 4H), 7.25 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 17.7 (2C), 19.1 (4C), 21.1 (2C), 44.8 (2C), 71.7 (2C), 78.6, 105.4 (2C), 128.2 (4C), 130.1, 134.1 (4C), 134.5 (2C), 138.5 (2C), 158.2 (2C), 170.1 (2C).

10

## 【0078】

## ・ヨードアレーン誘導体 O の合成

上記反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 O を合成した。最終工程では、ヨードアレーン中間体 (0.59 g, 1.46 mmol) と DMA P (0.18 g, 1.46 mmol) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.48 mL, 4.39 mmol) とを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.4 mL) に溶かした溶液に、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリド (0.73 mL, 4.39 mmol) を 0 で加え、室温で一晩攪拌した。その反応混合液を 1N HCl へ注ぎ入れ、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液と食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘキサン -  $\text{EtOAc} = 2 : 1$  (v/v)) で精製してヨードアレーン誘導体 O (0.55 g, 0.79 mmol) を収率 54% で得た。ヨードアレーン誘導体 O のスペクトルデータは以下の通り。

20

## 【0079】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 2.24 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 4.16-4.28 (m, 6H), 6.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.82 (s, 4H), 7.25 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 19.2 (4C), 19.7 (4C), 21.0 (2C), 29.1 (2C), 54.4 (2C), 68.9 (2C), 78.5, 105.2 (2C), 128.2 (4C), 130.0, 134.0 (4C), 134.8 (2C), 138.3 (2C), 158.2 (2C), 170.3 (2C).

30

## 【0080】

## ・ヨードアレーン誘導体 P の合成

上記反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 O の合成に準じてヨードアレーン誘導体 P を合成した。ヨードアレーン中間体からの収率は 40% だった。そのスペクトルデータは以下の通り。

## 【0081】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.14 (s, 12H), 2.25 (s, 6H), 3.18-3.27 (m, 4H), 4.05 (dd,  $J = 2.0, 9.2$  Hz, 2H), 4.18 (dd,  $J = 3.6, 9.2$  Hz, 2H), 4.75-4.80 (m, 2H), 6.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.81 (s, 4H), 7.19-7.30 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 18.9 (4C), 21.1 (2C), 37.4 (2C), 50.2 (2C), 69.2 (2C), 78.5, 105.5 (2C), 126.8 (2C), 128.2 (4C), 128.4 (2C), 128.7 (4C), 130.3, 134.2 (4C), 134.5 (2C), 137.5 (2C), 138.5 (2C), 158.0 (2C), 170.2 (2C).

40

## 【0082】

## ・ヨードアレーン誘導体 Q の合成

上記反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 O の合成に準じてヨードアレーン誘導体 Q を合成した。ヨードアレーン中間体からの収率は 74% だった。そのスペクトルデータは以下の通り。

## 【0083】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.22 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 4.34-4.40 (m, 4H), 5.61-5.65 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.81 (s, 4H), 7.19 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 6H), 7.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (

50

$\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 19.3 (4C), 21.1 (2C), 52.5 (2C), 71.5 (2C), 78.7, 105.7 (2C), 127.5 (4C), 127.9 (2C), 128.2 (4C), 128.6 (4C), 130.1, 134.2 (4C), 134.4 (2C), 138.5 (2C), 138.9 (2C), 158.1 (2C), 170.1 (2C).

【0084】

[2] 1-ナフトール化合物の酸化による光学活性スピロラクトン化合物の合成

[2-1] 1-ナフトール化合物 S 1 の合成 (下記式参照)

1-ナフトール (4.33 g, 30 mmol) とトリエチルオルトアクリレート (6.0 mL, 48 mmol) とをトルエン (100 mL) に溶かした溶液を攪拌しながら、その中にピバル酸 (1.53 g, 15 mmol) を加え、その混合液を 1 日還流した。その混合液を 1 N NaOH (30 mL) へ注ぎ込み、 $\text{Et}_2\text{O}$  で 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (溶出液 ヘキサン -  $\text{EtOAc} = 15 : 1$  (v/v)) で精製し、無色オイルのピラン誘導体 (8.17 g, 30 mL, 収率 > 99%) を得た。このピラン誘導体 (8.17 g, 30 mmol) を  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 mL) に溶かした溶液に、2 N HCl (40 mL) を加え、その反応混合液を室温で一晩攪拌した。その反応混合液を  $\text{EtOAc}$  で 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を真空で留去した。この粗生成物を THF (30 mL) と MeOH (30 mL) に溶かした溶液に、2 N NaOH (40 mL) を加え、その反応混合液を室温で一晩攪拌した。その反応混合液を 1 N HCl (100 mL) へ注ぎ込み、 $\text{EtOAc}$  で 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (溶出液 ヘキサン -  $\text{EtOAc} = 4 : 1$  から  $2 : 1$  (v/v)) で精製し、ナフトール化合物 S 1 すなわち 3-(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロパン酸 (4.05 g, 18.7 mmol) を収率 62% で得た。このスペクトルデータは以下の通り。なお、後述する実施例 41 ~ 50 で反応基質として用いた種々のナフトール化合物は、この方法により合成した。

10

20

30

【0085】

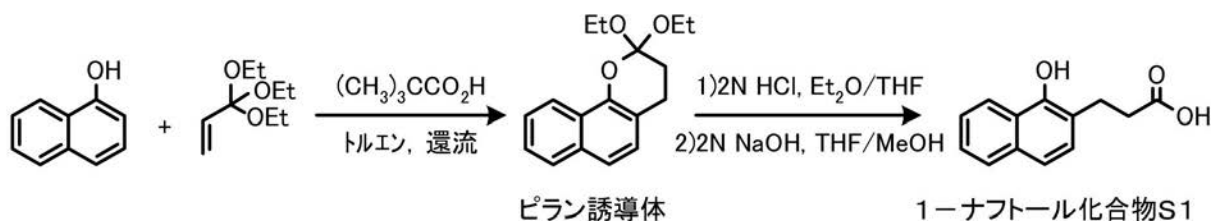
ナフトール化合物 S 1 :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.86-2.89 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

24.1, 34.7, 120.0, 120.7, 122.1, 125.3, 125.7, 125.9, 127.3, 128.1, 133.7, 149.2, 180.5.

30

【0086】

【化6】



40

【0087】

[2-2] 各種触媒前駆体を用いた合成例

表 1 及び表 2 の実施例 1 ~ 22 に示すように、ナフトール化合物 S 1 と各種のヨードアレーン誘導体 A ~ V と m-C P B A とを反応させることにより、スピロラクトン化合物 P 1 を得た。代表例として、実施例 9 の合成手順を以下に説明する。

【0088】

実施例 9 では、まず、1-ナフトール化合物 S 1 (21.6 mg, 0.11 mmol) と、ヨードアレーン誘導体 I (6.4 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) と、m C P B A (26.9 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv) とをクロロホルム (5 mL, S 1 濃度 0.02 M) に溶かした溶液を 0 で攪拌した。9 時間後、反応混合液を N

50

a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(5 mL)とNaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)に注ぎ込み、CHCl<sub>3</sub>で2回抽出した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(溶出液 ヘキサン - EtOAc = 10 : 1・4 : 1 (v/v))で精製し、スピロラクトン化合物P1(15.4 mg, 0.072 mmol)を収率72%、98% eeで得た。mCPBAは純度77%(Aldrich製)、クロロホルムは純度99%(Nacalai製)を使用した。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。

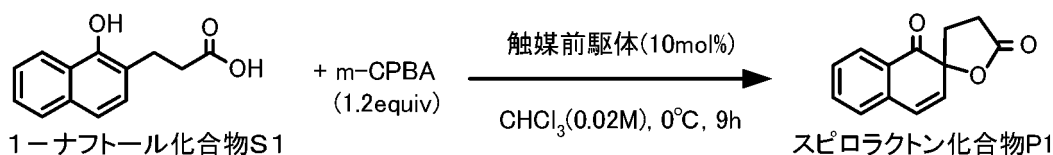
【0089】

スピロラクトン化合物P1 : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.18 (ddd, J = 9.6, 11.0, 13.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 1.8, 9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 1.8, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 26.5, 31.2, 83.4, 127.3, 127.8, 127.9, 127.9, 129.0, 132.3, 135.7, 136.8, 176.5, 196.5; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 10:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>R</sub> = 23.3 min, t<sub>S</sub> = 27.6 min.

10

【0090】

【表 1】



	触媒前駆体			結果		
	略号	タイプ	構造式	収率(%)	ee(%)	立体
実施例1	A	1		28	74	S
実施例2	B	1		65	88	S
実施例3	C	1		67	88	S
実施例4	D	1		71	91	S
実施例5	E	1		61	88	S
実施例6	F	1		41	65	S
実施例7	G	1		50	87	S
実施例8	H	1		88	96	S
実施例9	I	1		72	98	S
実施例10	J	1		90	88	S
実施例11	K	1		69	94	S
実施例12	L	1		54	90	S
実施例13	M	1		83	97	S

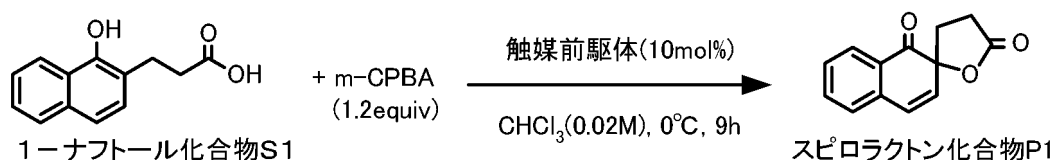
10

20

30

40

【表 2】



	触媒前駆体			結果		
	略号	タイプ	構造式	収率(%)	ee(%)	立体
実施例14	N	2		52	90	R
実施例15	O	2		74	98	R
実施例16	P	2		34	94	R
実施例17	Q	2		56	88	R
実施例18	R	1		84	95	S
実施例19	S	1		58	70	S
実施例20	T	1		76	61	S
実施例21	U	1		42	91	S
実施例22	V	1		45	68	S

※1 触媒前駆体を5mol%、反応時間を18hとした。

※2 触媒前駆体を5mol%、mCPBAを精製品、溶媒をDCE(0.02M)+EtOH(6equiv)、反応時間を18hとした。

※3 反応時間を19hとした。

※4 反応時間を23hとした。

## 【0092】

表1の実施例1~13及び表2の実施例21, 22に示すように、タイプ1の触媒前駆体を用いたとき、触媒前駆体の側鎖の末端が-NH<sub>2</sub>の場合には鏡像体過剰率は高かったが収率が十分とはいえなかった(実施例1)。これに対して、側鎖の末端が-NHCO-、-NHSO<sub>2</sub>-、-NHAr-の場合には鏡像体過剰率が一層高まり、収率も高くなった(実施例2~13, 21, 22)。特に、実施例9, 13のように、側鎖の末端が-NHC(=O)ArでArがメシチル基、9-アントラセニル基の場合には、鏡像体過剰率が極めて高かった。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 3 】

表 2 の実施例 1 4 ~ 1 7 に示すように、タイプ 2 の触媒前駆体を用いたときも、鏡像体過剰率、収率とも良好な結果が得られた。側鎖である  $-OCH_2CH(Me)NHC(=O)Ar$  のメチル基をイソプロピル基やベンジル基、フェニル基に変えた場合でも、鏡像体過剰率は高い値であった。

## 【 0 0 9 4 】

表 2 の実施例 1 8 では、タイプ 1 の触媒前駆体として、ヨードベンゼンのヨウ素原子からみて p 位にメチル基を有するものを用いたが、実施例 1 3 (メチル基を有さない)と同様、鏡像体過剰率及び収率の両方とも非常に高かった。実施例 1 9 では、タイプ 1 の触媒前駆体として、ヨードベンゼンの側鎖が 1 つ (つまり左右非対称) のものを用いたところ、実施例 9 (側鎖が 2 つ) と比べて鏡像体過剰率、収率がやや低下したものの、良好な結果が得られた。実施例 2 0 では、タイプ 1 の触媒前駆体として、ヨードベンゼンのヨウ素原子からみて o 位と p 位に tert - ブチル基を有するものを用いたところ、実施例 9 と比べて鏡像体過剰率、収率がやや低下したものの、良好な結果が得られた。

10

## 【 0 0 9 5 】

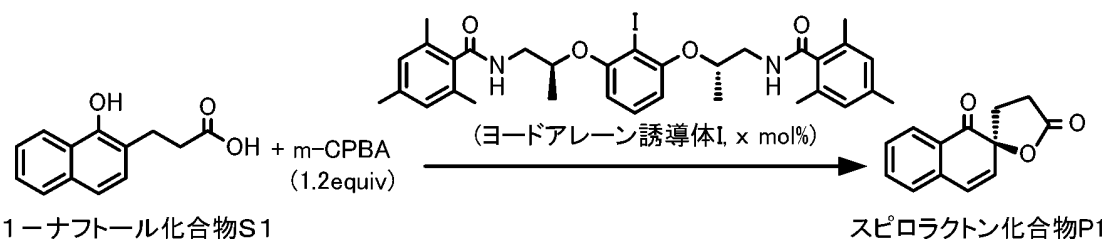
## [ 2 - 3 ] 反応条件の検討

実施例 9 のヨードアレーン誘導体 I を用いた反応例に準じて、表 3 に示す反応条件を採用して光学活性スピロラクトン化合物の合成を行った。その結果を表 3 に示す。

## 【 0 0 9 6 】



【表3】



	x	m-CPBA	溶媒	添加物	反応条件	収率(%)	ee(%)
実施例23	10	※1 市販品	市販品	-	EtOAc(0.02M), 0°C, 26h	59	84
実施例24	10	市販品	市販品	-	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (0.02M), 0°C, 18h	76	91
実施例25	10	市販品	市販品	-	※3 CHCl <sub>3</sub> (0.02M), 0°C, 9h	72	98
実施例26	5	※2 精製品	精製品	-	※4 CHCl <sub>3</sub> (0.02M), 0°C, 18h	47	90
実施例27	5	精製品	市販品	-	※5 DCE(0.02M), 0°C, 18h	88	93
実施例28	5	精製品	市販品	EtOH(1eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	81	93
実施例29	5	精製品	市販品	EtOH(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	83	96
実施例30	5	精製品	市販品	EtOH(34eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	71	97
実施例31	5	精製品	市販品	MeOH(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	71	96
実施例32	5	精製品	市販品	i-PrOH(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	70	94
実施例33	5	精製品	市販品	t-BuOH(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	81	96
実施例34	5	精製品	市販品	TFA(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	66	91
実施例35	5	精製品	市販品	AcOH(6eq)	DCE(0.02M), 0°C, 18h	78	93
実施例36	5	精製品	市販品	-	DCE(0.02M)/H <sub>2</sub> O(50:1), 0°C, 18h	73	93
実施例37	5	精製品	市販品	mCBA(1eq)	DCE(0.02M)/H <sub>2</sub> O(50:1), 0°C, 18h	69	92
実施例38	5	精製品	市販品	mCBA(1eq)+ EtOH(6eq)	DCE(0.02M)/H <sub>2</sub> O(50:1), 0°C, 18h	81	95
実施例39	5	精製品	市販品	-	DCE(0.02M), -20°C, 36h	83	93
実施例40	5	精製品	市販品	EtOH(6eq)	DCE(0.02M), -20°C, 36h	86	98

※1 純度77%のm-CPBA(Aldrich)であり、mCBAや水が含まれているもの。

※2 市販のm-CPBA(Aldrich)を精製して純度>99%としたもの。

※3 純度99%のCHCl<sub>3</sub>(Nacalai)であり、安定化剤としてEtOHが1wt%含まれているもの。

※4 市販のCHCl<sub>3</sub>(Nacalai)を蒸留してEtOHを含まないようにしたもの。

※5 市販のDCE(和光純薬)を使用。安定化剤は含まれていなかった。

実施例 23 ~ 27 では、溶媒を種々検討した。そうしたところ、酢酸エチル、ニトロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン (DCE) のいずれにおいても高い鏡像体過剰率で目的物が得られた。なお、クロロホルムについては、市販品に比べて精製品を用いた場合に収率が低下したが、これは市販品に安定化剤として含まれる EtOH が好結果を招いたものと考えられる。

【0098】

実施例 28 ~ 35 では、溶媒を DCE に固定し、添加物を種々検討した。そうしたところ、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソブタノール、tert-ブタノールを添加した場合には、鏡像体過剰率が向上する傾向が見られ、1-ナフトール化合物 S1 に対して 6 当量用いた場合にその傾向が強く表れた。一方、トルフルオロ酢酸や酢酸を添加した場合には、そのような傾向は見られなかった。

10

【0099】

実施例 36 ~ 38 では、市販の mCPBA に含まれる水や mCBA の影響を検討した。そうしたところ、水や mCBA による悪影響は特に見られなかった。なお、実施例 38 では、エタノールの添加により実施例 37 に比べて鏡像体過剰率及び収率が改善された。

【0100】

実施例 39, 40 では、反応温度について検討した。実施例 39 では実施例 27 の反応温度を 0 から -20 に変更し、実施例 40 では実施例 29 の反応温度を 0 から -20 に変更したが、鏡像体過剰率や収率は同等であった。

【0101】

20

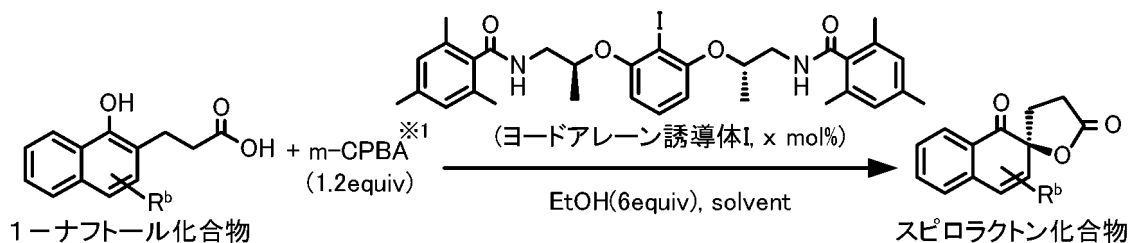
[2-4] 反応基質の検討

実施例 40 の反応例に準じて、種々の反応基質を用いて光学活性スピロラクトン化合物の合成を行うことにより、表 4 に示す各種生成物を得た。実施例 41 ~ 44 では、1-ナフトールの 4 位にクロロ基、プロモ基、フェニル基を持つ反応基質を用いたところ、いずれも非常に高い鏡像体過剰率、収率で生成物が得られた。実施例 45, 46 では、1-ナフトールの 6 位にメトキシ基を持つ反応基質、実施例 47 では、1-ナフトールの 3 位にベンジルオキシメチル基を持つ反応基質、実施例 48, 49 では、1-ナフトールの 4 位に 4-プロモフェニルカルボニル基を持つ反応基質を用いたが、いずれも非常に高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。実施例 50 では、1-ナフトールの 5 位に p-トルエンシルホニルアミノ基 (TsNH 基) を持つ反応基質を用いたが、高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。

30

【0102】

【表 4】



	x	反応条件	生成物	収率(%)	ee(%)
実施例41	5	DCE(0.02M), -20°C, 43h		67	98
実施例42	10	DCE(0.02M), -20°C, 23h		93	98
実施例43	5	DCE(0.01M), -20°C, 24h		99	95
実施例44	5	DCE(0.02M), -20°C, 43h		90	96
実施例45	5	DCE(0.02M), -20°C, 40h		50	98
実施例46	10	DCE(0.02M), -20°C, 23h		73	98
実施例47	5	DCE(0.02M), -20°C, 60h		74	99
実施例48	5	DCE(0.02M), 0°C, 23h		99	95
実施例49	5	DCE(0.02M), -20°C, 60h		78	96
実施例50	5	EtOH(6equiv), DCE(0.02M) -20°C, 36h		56	91

※1 市販のm-CPBA(Aldrich)を精製して純度>99%としたもの。

## 【0103】

実施例41~50で得られた生成物のスペクトルデータは以下のとおり。

## 【0104】

実施例41, 42の生成物：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.23 (ddd, J = 9.6, 11.0, 13.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 2.3, 9.6, 13.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 2.3, 9.6, 17.9 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 9.6, 11.0, 17.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 26.5, 31.5, 83.4, 126.1, 127.3, 128.1, 129.1, 130.1, 131.8, 134.5, 135.8, 175.7, 194.7; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 10:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>R</sub>

10

20

30

40

50

= 23.4 min,  $t_s$  = 25.7 min.

【 0 1 0 5 】

実施例 4 3 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.24 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 13.5 Hz, 1H), 2.46 (ddd,  $J$  = 2.3, 9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J$  = 2.3, 9.6, 17.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 17.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.05 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.5, 31.2, 84.2, 122.5, 127.0, 128.0, 128.8, 130.1, 133.4, 135.1, 135.9, 175.7, 194.7; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R$  = 24.7 min,  $t_s$  = 28.4 min.

【 0 1 0 6 】

実施例 4 4 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.27 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 13.3 Hz, 1H), 2.54 (ddd,  $J$  = 2.3, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.63 (ddd,  $J$  = 2.3, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.56 (dt,  $J$  = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 1.4, 7.3 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.7, 31.5, 83.7, 127.4, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 130.6, 135.3, 137.4, 137.6, 139.8, 176.3, 196.4; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R$  = 21.7 min,  $t_s$  = 27.1 min.

【 0 1 0 7 】

実施例 4 5 , 4 6 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.17 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 13.3 Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J$  = 2.2, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J$  = 2.2, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 6.21 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.8, 31.6, 55.7, 82.8, 112.9, 114.2, 120.6, 127.9, 130.5, 133.3, 139.1, 165.6, 176.3, 194.8; HPLC (OD-H column), Hexane-*i*-PrOH = 85:15 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R$  = 30.7 min,  $t_s$  = 35.6 min.

【 0 1 0 8 】

実施例 4 7 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.30-2.37 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 6H), 7.62 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) 26.1, 30.4, 68.9, 73.3, 85.8, 124.6, 126.7, 127.7, 127.8(2C), 128.0 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 135.6, 136.8, 137.5, 140.0, 176.6, 196.9; HPLC (OD-H column), Hexane-*i*-PrOH = 85:15 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R$  = 20.8 min,  $t_s$  = 38.3 min.

【 0 1 0 9 】

実施例 4 8 , 4 9 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.27 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 13.3 Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J$  = 1.8, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.63 (ddd,  $J$  = 1.8, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd,  $J$  = 9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dt,  $J$  = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.83 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 1.4, 7.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.2, 31.2, 82.5, 126.8, 127.3, 128.6, 129.8, 129.9, 131.4 (2C), 132.3 (2C), 133.7, 134.2, 134.7, 135.8, 137.2, 175.7, 193.5, 195.0; HPLC (OD-H column), Hexane-*i*-PrOH = 85:15 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_s$  = 44.3 min,  $t_R$  = 49.7 min.

【 0 1 1 0 】

実施例 5 0 の生成物 : 黄色固体; TLC,  $R_f$  = 0.57 (hexane-EtOAc = 1:2); IR (KBr) 3254, 1786, 1693, 1593, 1332, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.08-2.17 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (ddd,  $J$  = 1.8, 9.6, 17.8 Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 6.14 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.58 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  N

10

20

30

40

50

MR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 21.6, 26.4, 31.2, 82.9, 122.1, 127.0, 127.3 (2C), 128.3, 129.2, 129.9 (2C), 132.3, 132.8, 133.3, 134.5, 135.6, 144.5, 176.3, 196.0; HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH = 2:1 as eluent, 0.7 mL/min, t<sub>R</sub> = 47.0 min, t<sub>S</sub> = 75.1 min; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>S (M+H) 384.0906, found 384.0902; [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -48.5 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>) for 91% ee.

【 0 1 1 1 】

[ 3 ] 2 - ナフトール化合物の酸化による光学活性スピロラクトン化合物の合成

[ 3 - 1 ] 2 - ナフトール化合物 S 2 の合成 (下記式参照)

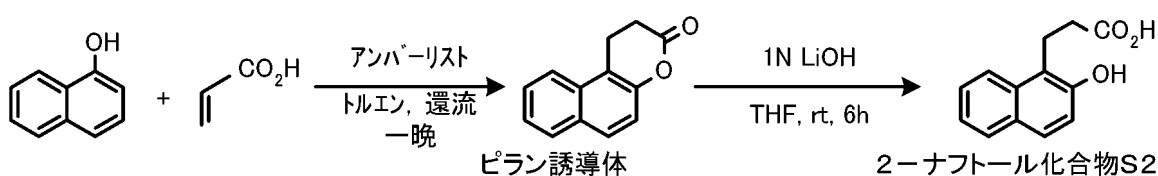
2 - ナフトール (1.44 g, 10.0 mmol) とイオン交換樹脂であるアンバーリスト (アルドリッチ製、強酸性、1.0 g) とをトルエン (30 mL) に溶かした溶液を 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2600 2610 2620 2630 2640 2650 2660 2670 2680 2690 2700 2710 2720 2730 2740 2750 2760 2770 2780 2790 2800 2810 2820 2830 2840 2850 2860 2870 2880 2890 2900 2910 2920 2930 2940 2950 2960 2970 2980 2990 3000 3010 3020 3030 3040 3050 3060 3070 3080 3090 3100 3110 3120 3130 3140 3150 3160 3170 3180 3190 3200 3210 3220 3230 3240 3250 3260 3270 3280 3290 3300 3310 3320 3330 3340 3350 3360 3370 3380 3390 3400 3410 3420 3430 3440 3450 3460 3470 3480 3490 3500 3510 3520 3530 3540 3550 3560 3570 3580 3590 3600 3610 3620 3630 3640 3650 3660 3670 3680 3690 3700 3710 3720 3730 3740 3750 3760 3770 3780 3790 3800 3810 3820 3830 3840 3850 3860 3870 3880 3890 3900 3910 3920 3930 3940 3950 3960 3970 3980 3990 4000 4010 4020 4030 4040 4050 4060 4070 4080 4090 4100 4110 4120 4130 4140 4150 4160 4170 4180 4190 4200 4210 4220 4230 4240 4250 4260 4270 4280 4290 4300 4310 4320 4330 4340 4350 4360 4370 4380 4390 4400 4410 4420 4430 4440 4450 4460 4470 4480 4490 4500 4510 4520 4530 4540 4550 4560 4570 4580 4590 4600 4610 4620 4630 4640 4650 4660 4670 4680 4690 4700 4710 4720 4730 4740 4750 4760 4770 4780 4790 4800 4810 4820 4830 4840 4850 4860 4870 4880 4890 4900 4910 4920 4930 4940 4950 4960 4970 4980 4990 5000 5010 5020 5030 5040 5050 5060 5070 5080 5090 5100 5110 5120 5130 5140 5150 5160 5170 5180 5190 5200 5210 5220 5230 5240 5250 5260 5270 5280 5290 5300 5310 5320 5330 5340 5350 5360 5370 5380 5390 5400 5410 5420 5430 5440 5450 5460 5470 5480 5490 5500 5510 5520 5530 5540 5550 5560 5570 5580 5590 5600 5610 5620 5630 5640 5650 5660 5670 5680 5690 5700 5710 5720 5730 5740 5750 5760 5770 5780 5790 5800 5810 5820 5830 5840 5850 5860 5870 5880 5890 5900 5910 5920 5930 5940 5950 5960 5970 5980 5990 6000 6010 6020 6030 6040 6050 6060 6070 6080 6090 6100 6110 6120 6130 6140 6150 6160 6170 6180 6190 6200 6210 6220 6230 6240 6250 6260 6270 6280 6290 6300 6310 6320 6330 6340 6350 6360 6370 6380 6390 6400 6410 6420 6430 6440 6450 6460 6470 6480 6490 6500 6510 6520 6530 6540 6550 6560 6570 6580 6590 6600 6610 6620 6630 6640 6650 6660 6670 6680 6690 6700 6710 6720 6730 6740 6750 6760 6770 6780 6790 6800 6810 6820 6830 6840 6850 6860 6870 6880 6890 6900 6910 6920 6930 6940 6950 6960 6970 6980 6990 7000 7010 7020 7030 7040 7050 7060 7070 7080 7090 7100 7110 7120 7130 7140 7150 7160 7170 7180 7190 7200 7210 7220 7230 7240 7250 7260 7270 7280 7290 7300 7310 7320 7330 7340 7350 7360 7370 7380 7390 7400 7410 7420 7430 7440 7450 7460 7470 7480 7490 7500 7510 7520 7530 7540 7550 7560 7570 7580 7590 7600 7610 7620 7630 7640 7650 7660 7670 7680 7690 7700 7710 7720 7730 7740 7750 7760 7770 7780 7790 7800 7810 7820 7830 7840 7850 7860 7870 7880 7890 7900 7910 7920 7930 7940 7950 7960 7970 7980 7990 8000 8010 8020 8030 8040 8050 8060 8070 8080 8090 8100 8110 8120 8130 8140 8150 8160 8170 8180 8190 8200 8210 8220 8230 8240 8250 8260 8270 8280 8290 8300 8310 8320 8330 8340 8350 8360 8370 8380 8390 8400 8410 8420 8430 8440 8450 8460 8470 8480 8490 8500 8510 8520 8530 8540 8550 8560 8570 8580 8590 8600 8610 8620 8630 8640 8650 8660 8670 8680 8690 8700 8710 8720 8730 8740 8750 8760 8770 8780 8790 8800 8810 8820 8830 8840 8850 8860 8870 8880 8890 8900 8910 8920 8930 8940 8950 8960 8970 8980 8990 9000 9010 9020 9030 9040 9050 9060 9070 9080 9090 9100 9110 9120 9130 9140 9150 9160 9170 9180 9190 9200 9210 9220 9230 9240 9250 9260 9270 9280 9290 9300 9310 9320 9330 9340 9350 9360 9370 9380 9390 9400 9410 9420 9430 9440 9450 9460 9470 9480 9490 9500 9510 9520 9530 9540 9550 9560 9570 9580 9590 9600 9610 9620 9630 9640 9650 9660 9670 9680 9690 9700 9710 9720 9730 9740 9750 9760 9770 9780 9790 9800 9810 9820 9830 9840 9850 9860 9870 9880 9890 9900 9910 9920 9930 9940 9950 9960 9970 9980 9990 10000

【 0 1 1 2 】

2 - ナフトール化合物 S 2 : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 19.4, 33.5, 117.9, 119.4, 122.0, 123.2, 126.7, 128.7, 128.9, 129.5, 132.7, 151.6, 180.4.

【 0 1 1 3 】

【化 7】



【 0 1 1 4 】

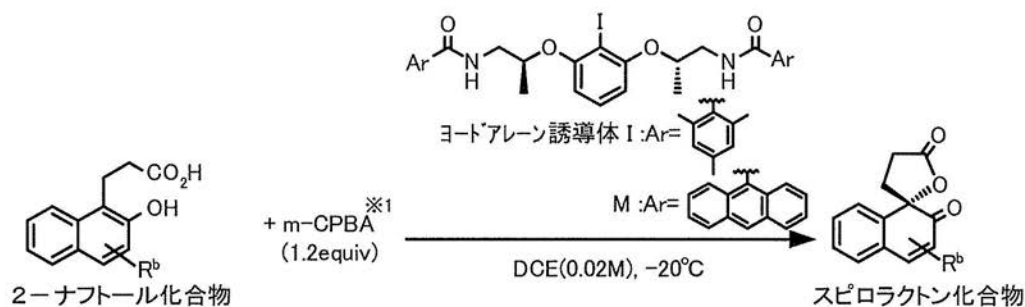
[ 3 - 2 ] 各種触媒前駆体、各種反応基質を用いた合成例

実施例 40 の反応例に準じて、種々の 2 - ナフトール化合物を反応基質として用いて光学活性スピロラクトン化合物の合成を行うことにより、表 5 に示す各種生成物を得た。ここでは、触媒前駆体 I, M を用いた。また、2 - ナフトール化合物を反応基質として用いる場合には、アルコールの添加効果が見られなかったため、アルコールは未添加とした。実施例 51, 52 では 2 - ナフトール化合物 S 2 を反応基質として用いたが、高い鏡像体過剰率かつ良好な収率で生成物を得た。特に、反応溶媒として DCE と HFIP との混合溶媒を用いた実施例 52 では、DCE 単独溶媒を用いた実施例 51 に比べて収率、鏡像体過剰率とも向上した。実施例 53 ~ 57 では、2 - ナフトール化合物の 3 位、6 位、7 位にプロモ基を有する反応基質を用いたが、いずれも高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。また、7 位にプロモ基を有する反応基質を用いた場合には収率が低下したが、3 位、6 位にプロモ基を有する反応基質を用いた場合には収率も良好であった。実施例 58, 59

では、2 - ナフトール化合物の7位、4位にメトキシ基を有する反応基質を用いたが、いずれも高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。また、4位にメトキシ基を有する反応基質を用いた場合には収率が低下したが、7位にメトキシ基を有する反応基質を用いた場合には収率も良好であった。実施例60～63では、それぞれ8位にフルオロ基、4位にメチル基、7位にベンジルオキシ基、7位にメトキシメトキシ基を有する2 - ナフトール化合物を反応基質として用いたが、いずれも高い収率、高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。

【 0 1 1 5 】

【表 5】



	反応条件	生成物	収率(%)	ee(%)
実施例51	ヨードアレンM(10mol%), 18h		72	89
実施例52	ヨードアレンI(10mol%), 13h <sup>※2</sup>		93	94
実施例53	ヨードアレンM(10mol%), 24h		90	78
実施例54	ヨードアレンI(10mol%), 24h		90	91
実施例55	ヨードアレンM(10mol%), 24h		64	86
実施例56	ヨードアレンM(10mol%), 24h		36	71
実施例57	ヨードアレンI(10mol%), 24h		10	78
実施例58	ヨードアレンM(10mol%), 24h		80	89
実施例59	ヨードアレンM(10mol%), 13h		23	92
実施例60	ヨードアレンM(10mol%), 22h		68	83
実施例61	ヨードアレンM(10mol%), 19h		80	95
実施例62	ヨードアレンM(10mol%), 16h		66	87
実施例63	ヨードアレンM(10mol%), 24h		76	91

※1 市販のm-CPBA(Aldrich)を精製して純度>99%としたもの。

※2 反応溶媒として、DCE/HFIP(9:1v/v, 0.02M)を用いた。

【 0 1 1 6 】

実施例 5 1 ~ 6 3 で得られた生成物のスペクトルデータは以下のとおり。

【 0 1 1 7 】

実施例 5 1 , 5 2 の生成物 : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.11-2.20 (m, 1H), 2.62-2

10

20

30

40

50

.70 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H), 6.18 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.5, 35.7, 85.8, 122.4, 125.6, 129.0, 129.1, 129.7, 131.0, 140.4, 146.0, 176.4, 197.5; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 28.6$  min,  $t_R = 41.6$  min.

**【 0 1 1 8 】**

実施例 5 3 , 5 4 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.15-2.23 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.51 (dt,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.4, 36.1, 86.4, 118.2, 126.0, 128.8, 129.4, 129.6, 131.4, 139.9, 147.3, 175.9, 191.2; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 32.1$  min,  $t_R = 46.7$  min.

10

**【 0 1 1 9 】**

実施例 5 5 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.08-2.17 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 6.22 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.4, 35.6, 85.4, 123.1, 123.8, 127.4, 130.9, 132.3, 133.7, 139.2, 144.4, 176.0, 196.7; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 34.0$  min,  $t_R = 42.2$  min.

20

**【 0 1 2 0 】**

実施例 5 6 , 5 7 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.11-2.20 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 6.21 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 1.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.4, 35.7, 85.1, 122.8, 125.8, 128.0, 129.1, 130.9, 132.4, 142.3, 144.9, 175.9, 196.5; HPLC (AS-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 0.7 mL/min,  $t_R = 38.9$  min,  $t_S = 50.6$  min.

**【 0 1 2 1 】**

実施例 5 8 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.09-2.18 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.04 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 1.8, 8.7$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.5, 36.1, 55.7, 86.0, 111.5, 114.4, 119.7, 122.1, 131.5, 143.0, 146.0, 162.1, 176.5, 197.5; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 32.5$  min,  $t_R = 41.0$  min.

30

**【 0 1 2 2 】**

実施例 5 9 の生成物 :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.14-2.23 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 27.2, 36.8, 56.6, 84.6, 96.9, 124.3, 125.5, 126.7, 128.7, 131.7, 140.0, 168.7, 176.8, 196.0; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 10:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R = 36.2$  min,  $t_S = 58.9$  min.

40

**【 0 1 2 3 】**

実施例 6 0 の生成物 : 白色固体; TLC,  $R_f = 0.57$  (hexane-EtOAc = 1:2); IR (KBr) 1787, 1674, 1573, 1463, 1399, 1247, 1179  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.41-2.56 (m, 2H), 2.78 (ddd,  $J = 3.2, 10.1, 17.4$  Hz, 1H), 2.99 (dt,  $J = 10.6, 17.4$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 1.8, 10.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 27.1, 32.6, 81.0, 118.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), 123.8, 125.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3$  Hz), 126.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10$  Hz), 131.3, 131.4, 145.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4$  Hz), 161.5, (d,  $J_{\text{C-F}} = 251$  Hz), 176.4, 196.3;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) d -111.5; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FO}_3$  (M+H) 233.0614, found 233.0620; HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH= 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R = 18.9$

50



min,  $t_S = 21.3$  min;  $[\alpha]^{28.8}_D = -103.8$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ) for 83% ee.

【 0 1 2 4 】

実施例 6 1 の生成物：白色固体；TLC,  $R_f = 0.57$  (hexane-EtOAc = 1:2)；IR (KBr) 1786, 1673, 1617, 1246, 1171, 1037  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.10-2.19 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.43 (dt,  $J = 1.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.49 (dt,  $J = 1.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 20.5, 26.8, 36.1, 85.7, 122.0, 125.6, 126.0, 128.9, 130.4, 130.8, 140.3, 154.0, 176.5, 196.7；HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$  (M+H) 229.0865, found 229.0871；HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH= 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R = 17.4$  min,  $t_S = 18.8$  min； $[\alpha]^{28.7}_D = -333.3$  (c 1.6,  $\text{CHCl}_3$ ) for 95% ee.

10

【 0 1 2 5 】

実施例 6 2 の生成物：黄色固体；TLC,  $R_f = 0.63$  (hexane-EtOAc = 1:2)；IR (KBr) 1786, 1673, 1602, 1292, 1169, 1037  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.06-2.15 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.04 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 2.3, 8.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.5, 36.1, 70.4, 85.9, 112.6, 115.1, 119.9, 122.4, 127.5 (2C), 128.3, 128.7 (2C), 131.5, 135.9, 143.0, 145.9, 161.2, 176.4, 197.4；HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4$  (M+H) 321.1127, found 321.1124；HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH= 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 16.3$  min,  $t_R = 20.0$  min； $[\alpha]^{25.2}_D = -133.5$  (c 1.8,  $\text{CHCl}_3$ ) for 87% ee.

20

【 0 1 2 6 】

実施例 6 3 の生成物：黄色固体；TLC,  $R_f = 0.50$  (hexane-EtOAc = 1:2)；IR (KBr) 1786, 1675, 1603, 1559, 1169  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.05-2.19 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 5.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 2.8, 8.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.5, 36.0, 56.3, 85.8, 94.1, 114.0, 116.0, 120.2, 123.1, 131.4, 142.8, 145.8, 159.6, 176.4, 197.4；HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5$  (M+H) 275.0919, found 275.0921；HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH= 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 33.1$  min,  $t_R = 45.1$  min； $[\alpha]^{23.7}_D = -239.8$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ) for 91% ee.

30

【 0 1 2 7 】

[ 4 ] 超原子価ヨウ素化合物の合成及び反応

触媒前駆体 I', M から、三価の超原子価ヨウ素化合物 (ヨードアレーン誘導体 I', M') を合成した。

【 0 1 2 8 】

・ヨードアレーン誘導体 I'

下記の反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 I' から合成した。すなわち、ヨードアレーン誘導体 I' (0.64 g, 1.0 mmol) を過酢酸 (酢酸中で濃度 9% の溶液, 8 mL, ca. 1.0 mmol) に溶かした溶液を室温で一晩攪拌した。その混合液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を真空で留去してヨードアレーン誘導体 I' (0.72 g, 0.94 mmol) を収率 94%、純度 > 99% ( $^1\text{H}$  NMR 解析による) で得た。ヨードアレーン誘導体 I' のスペクトルデータは以下の通り。

40

【 0 1 2 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.30 (s, 6H), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 2.11 (s, 12H), 2.20 (s, 6H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.07 (ddd,  $J = 2.8, 7.6, 14.2$  Hz, 2H), 4.81-4.83 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.74 (s, 4H), 7.48 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

【 0 1 3 0 】

50

・ヨードアレーン誘導体 M'

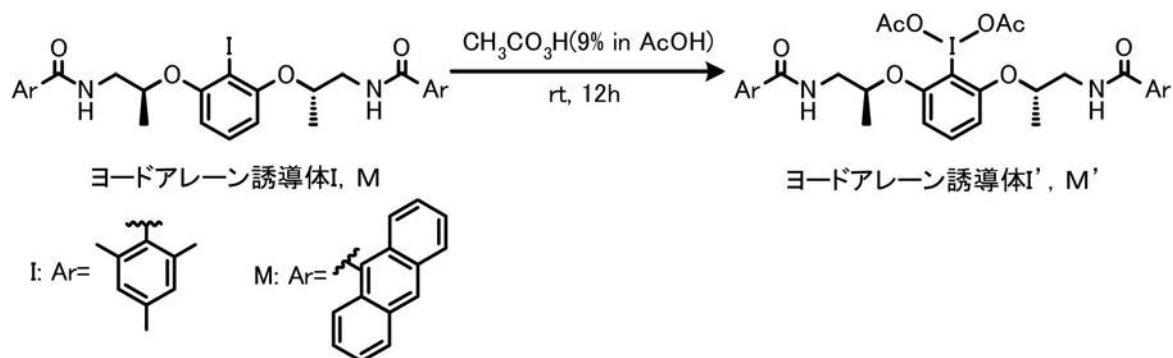
下記の反応式にしたがい、ヨードアレーン誘導体 I' の合成に準じて、ヨードアレーン誘導体 M からヨードアレーン誘導体 M' を合成した。収率は 90% だった。ヨードアレーン誘導体 M' のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 1 3 1 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 0.55 (s, 6H), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 3.61 (ddd,  $J = 4.4, 8.4, 14.0$  Hz, 2H), 4.33 (ddd,  $J = 2.4, 7.6, 14.0$  Hz, 2H), 5.04-5.07 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00-8.10 (m, 18H), 7.63 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.39 (s, 2H).

【 0 1 3 2 】

【 化 8 】



10

20

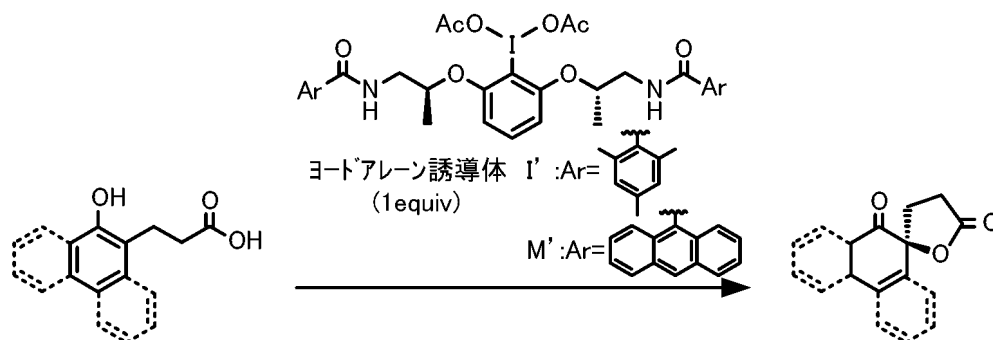
【 0 1 3 3 】

こうして得られたヨードアレーン誘導体 I', M' を用いて、1-ナフトール化合物あるいは2-ナフトール化合物を反応基質として光学活性スピロラクトン化合物の合成を行うことにより、表6の実施例64~70に示す各種生成物を得た。実施例64~70では、実施例40の反応例に準じて、表6の反応条件を採用した。ここでは、ヨードアレーン誘導体 I', M' は反応基質に対して化学量論量(1当量)となるようにした。いずれの実施例においても良好な鏡像体過剰率、収率で目的とする生成物を得た。このことから、ヨードアレーン誘導体 I', M' は、スピロラクトン化反応に利用できることがわかった。特に、実施例65, 66, 67, 70では、1価のヨウ素原子を持つヨードアレーン誘導体 I, M と m-C P B A とを用いると、反応基質が m-C P B A と反応したりスピロラクトン化合物が m-C P B A と反応したりするため、うまく反応が進行しなかったが、3価のヨウ素原子を持つヨードアレーン誘導体 I', M' を用いると、良好に反応が進行した。

30

【 0 1 3 4 】

【表 6】



	反応条件	生成物	収率(%)	ee(%)
実施例64	ヨードアレンI' (1equiv), EtOH(6equiv), DCE(0.02M), -20°C, 4h		90	98
実施例65	ヨードアレンI' (1equiv), EtOH(6equiv), DCE(0.01M), 0°C, 21h		71	97
実施例66	ヨードアレンI' (1equiv), EtOH(6equiv), DCE(0.01M), 0°C, 21h		72	54
実施例67	ヨードアレンI' (1equiv), EtOH(6equiv), DCE(0.02M), -20°C, 16h		90	99
実施例68	ヨードアレンI' (1equiv), DCE(0.02M), -20°C, 18h		71	75
実施例69	ヨードアレンM' (1equiv), DCE(0.02M), -20°C, 18h		72	80
実施例70	ヨードアレンI' (1equiv), DCE(0.01M), rt, 24h		84	51

## 【 0 1 3 5 】

実施例 6 5 , 6 6 , 6 7 , 7 0 で得られた生成物のスペクトルデータは以下の通り。

## 【 0 1 3 6 】

実施例 6 5 の生成物 :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.25 (ddd,  $J = 9.6, 11.6, 13.6$  Hz, 1H), 2.44 (ddd,  $J = 2.4, 9.6, 13.6$  Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J = 2.4, 9.6, 17.2$  Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 9.6, 11.6, 17.2$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 4.6, 8.0$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J = 1.8, 4.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 26.2, 31.1, 82.9, 123.5, 123.6, 129.7, 135.2, 136.3, 155.5 (2C), 176.0, 196.1; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 2:1 as eluent, 0.7 mL/min,  $t_R = 16.5$  min,  $t_S = 24.8$  min.

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 7 】

実施例 6 6 の生成物：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.22 (ddd, J = 9.6, 11.6, 13.4 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 1.8, 9.6, 13.4 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 1.8, 9.6, 17.8 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 9.6, 11.6, 17.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 1.4, 4.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 26.0, 30.9, 84.7, 125.7, 128.6, 134.1 (2C), 135.6, 136.3, 150.5, 176.0, 195.0; HPLC (AD-H column), Hexane-EtOH = 2:1 as eluent, 0.7 mL/min, t<sub>S</sub> = 35.6 min, t<sub>R</sub> = 42.9 min.

## 【 0 1 3 8 】

実施例 6 7 の生成物：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.34-2.48 (m, 2H), 2.70 (ddd, J = 5.0, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 8.2, 10.6, 17.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 27.4, 30.5, 55.8, 82.8, 98.3, 124.7, 126.4, 126.8, 128.1, 136.0, 138.2, 157.6, 176.6, 195.2; HPLC (AD-3 column), Hexane-*i*-PrOH = 85:15 as eluent, 0.7 mL/min, t<sub>S</sub> = 40.0 min, t<sub>R</sub> = 42.2 min.

10

## 【 0 1 3 9 】

実施例 7 0 の生成物：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.12-2.23 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 6.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 0.9, 5.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 26.3, 35.1, 84.7, 124.6, 126.1, 133.1, 136.7, 147.3, 148.1, 150.4, 175.8, 196.4; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 2:1 as eluent, 0.7 mL/min, t<sub>S</sub> = 16.5 min, t<sub>R</sub> = 40.7 min.

20

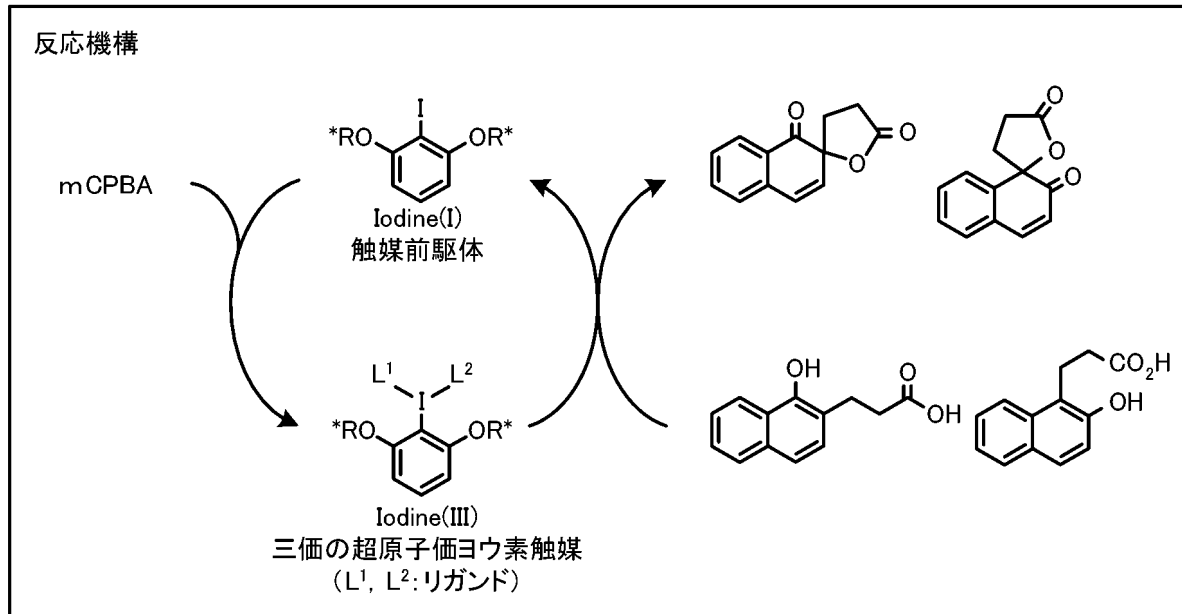
## 【 0 1 4 0 】

表 6 の結果から、各種ヨードアレーン誘導体 A ~ V を用いたスピロラクトン化反応（触媒的エナンチオ選択的脱芳香化型酸化反応）では、触媒前駆体であるヨードアレーン誘導体 A ~ V が m - C P B A 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（例えばヨードアレーン誘導体 I', M'）が生成し、その触媒がナフトール化合物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アレーン誘導体に戻ることが示唆される（下記式参照）。なお、L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>は両方ともアシロキシ基（m C B A や反応基質のカルボン酸に由来するアシロキシ基）であるか、片方は OH で片方はアシロキシ基であるか、両方とも OH である可能性がある。

30

## 【 0 1 4 1 】

## 【化 9】



10

## 【 0 1 4 2 】

[ 5 ] フェノール化合物の酸化による光学活性スピロラクトン化合物の合成

20

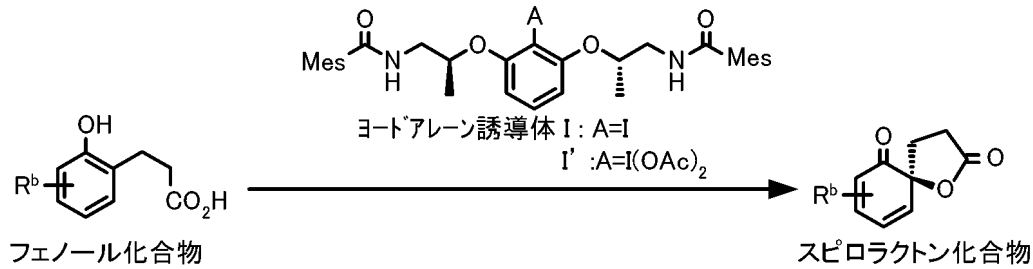
[ 5 - 1 ] 1 位に OH 基、2 位に (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH が結合したフェノール化合物の酸化

実施例 40 の反応例に準じて、1 位に OH 基が結合し 2 位に (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH が結合した種々のフェノール化合物を反応基質として用いて光学活性スピロラクトン化合物の合成を行うことにより、表 7 に示す各種生成物を得た。実施例 71, 73, 75, 77, 78 では、ヨードアレーン誘導体 I を用いた。実施例 72, 74, 76 では、ヨードアレーン誘導体 I' を用いた。実施例 71, 72, 76, 77 では、アルコールを添加した。また、実施例 74, 75 では、DCE とニトロメタンとの混合溶媒を用い、実施例 71 ~ 73, 76 では DCE 単独溶媒を用い、実施例 77 では、ジクロロメタン (DCM) 単独溶媒を用い、実施例 78 では、DCM と HFIP との混合溶媒を用いた。表 7 の結果から、

30

## 【 0 1 4 3 】

【表 7】



	反応条件	スピロラクトン化合物	収率(%)	ee(%)
実施例71	mCPBA(1.2equiv) ※1 ヨードアレンI(5mol%) EtOH(6equiv), DCE(0.02M), -20°C, 36h		46	89
実施例72	ヨードアレンI' (1equiv) EtOH(6equiv), DCE(0.02M), -20°C, 15h		90	86
実施例73	mCPBA(1.2equiv) ※1 ヨードアレンI(10mol%) DCE(0.02M), -20°C, 25h		36	89
実施例74	ヨードアレンI' (1equiv) DCE/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1v/v, 0.01M), -20°C, 2h		65	81
実施例75	mCPBA(1.2equiv) ※1 ヨードアレンI(10mol%) DCE/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1v/v, 0.01M), -20°C, 23h		86	97
実施例76	ヨードアレンI' (1equiv) EtOH(6equiv), DCE(0.02M), -20°C, 1h		23	73
実施例77	mCPBA(1.2equiv) ※1 ヨードアレンI(10mol%) EtOH(6equiv), DCM(0.02M), -20°C, 30h		56	91
実施例78	mCPBA(1.2equiv) ※1 ヨードアレンI(5mol%) DCM/HFIP(9:1v/v, 0.02M), -20°C, 23h		58	70

※1 市販のm-CPBA(Aldrich)を精製して純度>99%としたもの。

## 【0144】

実施例71~78で得られた生成物のスペクトルデータは以下の通り。

## 【0145】

実施例71, 72の生成物: 黄色固体; TLC, R<sub>f</sub> = 0.57 (hexane-EtOAc = 1:2); IR (KBr) 2959, 1791, 1673, 1366, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.15 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.51 (ddd, J = 1.4, 9.6, 17.8 Hz, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 26.0, 28.4 (3C), 29.0 (3C), 30.2, 34.4, 34.5, 85.5, 128.1, 135.8, 142.8, 143.7, 176.6, 199.0; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 30:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>S</sub> = 8.7 min, t<sub>R</sub> = 10.3 min; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 277.1804, found 277.1809; [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -222.0 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) for 89% ee.

## 【0146】

実施例73, 74の生成物: 黄色オイル; TLC, R<sub>f</sub> = 0.73 (hexane-EtOAc = 1:2); IR

(CHCl<sub>3</sub>) 3025, 1784, 1711, 1671, 1363, 1182 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 1.8, 9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.81 (ddd, J = 9.6, 11.9, 17.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H); HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>S</sub> = 8.3 min, t<sub>R</sub> = 11.8 min.; [α]<sub>D</sub><sup>24.9</sup> = -515.2 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>) for 89% ee.

## 【 0 1 4 7 】

実施例 7 5 の生成物：白色固体；TLC, R<sub>f</sub> = 0.57 (hexane-EtOAc = 1:2); IR (KBr) 2942, 1795, 1739, 1702, 1181 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.52-1.82 (m, 4H), 2.16 (ddd, J = 9.6, 11.0, 13.3 Hz, 1H), 2.21-2.56 (m, 5H), 2.56 (ddd, J = 2.3, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 20.8, 22.0, 22.4, 26.2, 30.8, 31.1, 83.4, 124.0, 131.5, 135.7, 148.0, 175.9, 196.4; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>R</sub> = 9.7 min, t<sub>S</sub> = 11.0 min.; [α]<sub>D</sub><sup>24.4</sup> = -45.4 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>) for >99% ee (一回の再結晶化で光学純度が 97% ee から >99% ee に向上した)。

10

## 【 0 1 4 8 】

実施例 7 6 の生成物：黄色固体；TLC, R<sub>f</sub> = 0.66 (hexane-EtOAc = 1:2); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0.19 (s, 18H), 2.05 (ddd, J = 9.6, 11.0, 13.2 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 2.3, 9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 2.3, 9.6, 17.5 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 9.6, 11.0, 17.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H); HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 10:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>S</sub> = 4.6 min, t<sub>R</sub> = 5.2 min.

20

## 【 0 1 4 9 】

実施例 7 7 の生成物：浅黄色オイル；TLC, R<sub>f</sub> = 0.70 (hexane-EtOAc = 1:1); IR (CHCl<sub>3</sub>) 2965, 1787, 1675, 1651, 1185 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.93 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.07 (ddd, J = 10.1, 11.4, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 1.8, 9.6, 13.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 1.8, 9.6, 17.8 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 10.1, 11.4, 17.8 Hz, 1H), 2.87 (septet, J = 6.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 1.4, 6.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 17.1, 21.4, 21.5, 25.6, 26.2, 28.9, 87.6, 120.3, 135.2, 139.5, 146.1, 176.6, 199.5; HPLC (AS-3 column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>S</sub> = 8.1 min, t<sub>R</sub> = 9.2 min; [α]<sub>D</sub><sup>24.7</sup> = -477.9 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) for 91% ee.

30

## 【 0 1 5 0 】

実施例 7 8 の生成物：黄色固体；TLC, R<sub>f</sub> = 0.57 (hexane-EtOAc = 1:1); IR (CHCl<sub>3</sub>) 3025, 1793, 1678, 1574, 1168 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.07 (s, 3H), 2.13 (ddd, J = 9.6, 11.4, 13.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 1.8, 10.1, 13.3 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 1.8, 9.6, 17.7 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 10.1, 11.4, 17.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 15.5, 22.7, 25.6, 29.8, 86.5, 120.8, 128.3, 142.6, 154.1, 175.9, 196.9; HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min, t<sub>R</sub> = 8.8 min, t<sub>S</sub> = 11.1 min; [α]<sub>D</sub><sup>24.8</sup> = -204.2 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) for 77% ee.

40

## 【 0 1 5 1 】

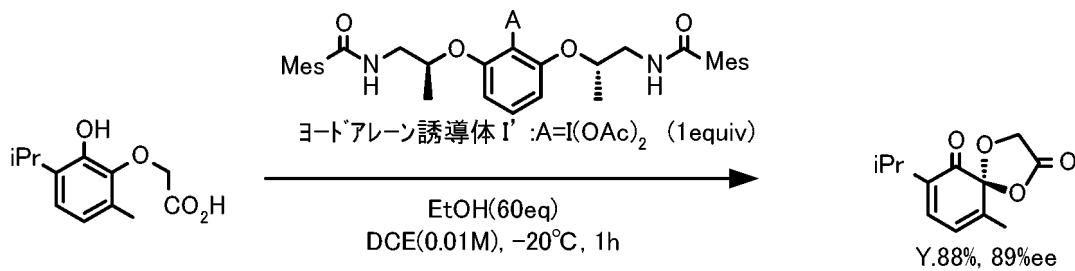
[ 5 - 2 ] 1 位に OH 基、2 位に OCH<sub>2</sub>COOH が結合したフェノール化合物の酸化

実施例 7 9 では、下記式に示す反応条件で、1 位に OH 基、2 位に OCH<sub>2</sub>COOH が結合したフェノール化合物の酸化を行った。そうしたところ、収率 88%、89% ee でスピロラクトン化合物が得られた。

## 【 0 1 5 2 】

【化 1 0】

【実施例79】



10

【 0 1 5 3】

実施例 7 9 の生成物：黄色固体；TLC,  $R_f = 0.57$  (hexane-EtOAc = 1:1)；IR (CHCl<sub>3</sub>) 3033, 1816, 1683, 1202cm<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.93 (s, 3H), 2.83 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H)；HPLC (AS-3 column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 5.9$  min,  $t_R = 7.3$  min.； $[\alpha]_D^{24.7} = 87.1$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>) for 89% ee.

【 0 1 5 4】

【 6】環化付加体の製法

表 8 の実施例 8 0 ~ 8 5 に示すように、各種のフェノール化合物を脱芳香型酸化により光学活性スピロラクトン化合物に変換し、そのスピロラクトン化合物を単離することなく、ジエノフィルであるメチルビニルケトン (MVK) と [ 4 + 2 ] 環化反応 (ディールスアルダー反応) させることにより、一挙に複雑な骨格の光学活性な環化付加体を高収率、高エナンチオ選択的に得た。代表例として、実施例 8 0 の合成手順を以下に説明する。

20

【 0 1 5 5】

フェノール化合物 ( 3 5 . 4 mg , 0 . 1 mmol ) と、ヨードアレン誘導体 I ( 3 . 2 mg , 0 . 0 0 5 mmol , 5 mol % ) と、mCPBA ( 2 0 . 7 mg , 0 . 1 2 mmol , 1 . 2 equiv ) とをジクロロメタン ( 4 . 5 mL ) 及び HFIP ( 0 . 5 mL ) に溶かした溶液を - 2 0 で撹拌した。なお、mCPBA は、市販の mCPBA ( Aldrich , 純度 7 7 % ) を精製して純度 > 9 9 % としたものをを用いた。18 時間後、この反応溶液に、MVK ( 8 2 μL , 1 mmol , 1 0 equiv ) を加え、得られた反応液を室温で撹拌した。12 時間後、反応混合液を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) と NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) に注ぎ込み、CHCl<sub>3</sub> で 2 回抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を真空で留去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ ( 溶出液 ヘキサン - EtOAc = 1 0 : 1 , 4 : 1 ( v / v ) ) で精製し、生成物 ( 1 5 . 4 mg , 0 . 0 7 3 mmol ) を収率 7 3 % 、 9 6 % ee で得た。mCPBA は純度 7 7 % ( Aldrich 製 ) 、クロロホルムは純度 9 9 % ( Nacalai 製 ) を使用した。なお、表 8 の他の実施例も、この合成手順に準じて行った。また、MVK を途中で加える代わりに、フェノール化合物と共に当初から系内に加えた場合でも、反応が効率よく進行し、同様な鏡像体過剰率で生成物が得られたが、MVK を途中で加えた方が生成物の化学収率がより高いため好ましい。

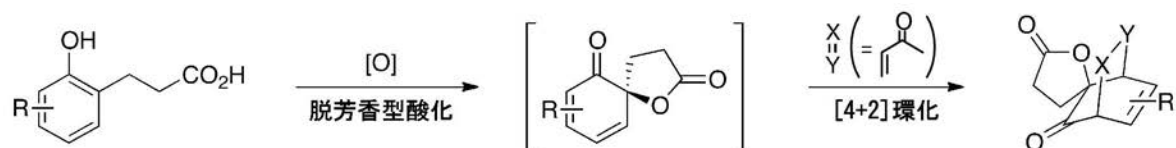
30

40

【 0 1 5 6】

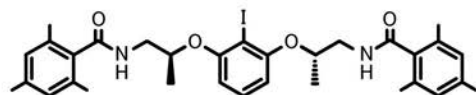


【表 8】

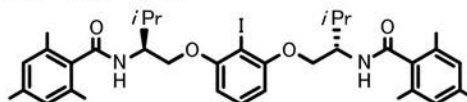


	フェノール化合物	反応条件	生成物	収率 (%)	ee (%)
実施例80		mCPBA(1.2equiv) <sup>※4</sup> MVK(10equiv) ヨードアレーンI(5mol%) <sup>※1</sup> DCM/HFIP(9:1 v/v, 0.02M) -20°C, 18h		73	96
実施例81		mCPBA(1.2equiv) <sup>※4</sup> MVK(10equiv) ヨードアレーンI(5mol%) <sup>※1</sup> DCM/HFIP(2:1 v/v, 0.02M) -10°C, 24h→rt, 12h		60	74
実施例82		mCPBA(1.2equiv) <sup>※4</sup> MVK(10equiv) ヨードアレーンI(5mol%) <sup>※1</sup> DCM/HFIP(9:1 v/v, 0.02M) -10°C, 24h→rt, 12h		91	86
実施例83		mCPBA(1.2equiv) <sup>※4</sup> MVK(10equiv) ヨードアレーンO(5mol%) <sup>※2</sup> DCM/HFIP(9:1 v/v, 0.02M) -10°C, 24h→rt, 12h		94	91
実施例84		mCPBA(1.2equiv) <sup>※4</sup> MVK(10equiv) ヨードアレーンI(10mol%) <sup>※1</sup> DCE/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1v/v, 0.02M) -20°C, 18h→rt, 12h		90	99
実施例85		MVK(10equiv) ヨードアレーンI'(1equiv) <sup>※3</sup> DCE/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1v/v, 0.01M) -20°C, 2h→rt, 12h		70	99

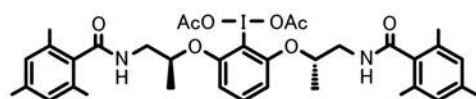
※1 ヨードアレーンI:



※2 ヨードアレーンO:



※3 ヨードアレーンI':



※4 市販のm-CPBA(Aldrich)を精製して純度&gt;99%としたもの。

【 0 1 5 7 】

実施例 8 0 ~ 8 5 で得られた生成物のスペクトルデータは以下の通り。

【 0 1 5 8 】

10

20

30

40

50

実施例 80 の生成物：白色固体；TLC,  $R_f = 0.67$  (hexane-EtOAc = 1:2)；IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 943, 1793, 1755, 1725, 1629, 1361, 1168  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.93 (d,  $J = 2.8, 6.4, 12.8$  Hz, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 8.7, 10.1, 13.4$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (ddd,  $J = 5.0, 10.1, 13.4$  Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J = 2.8, 9.6, 12.8$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 5.0, 10.1, 17.8$  Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J = 8.7, 10.1, 17.8$  Hz, 1H), 3.21 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 6.4, 9.6$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 28.3, 28.4, 29.8, 32.3, 50.7, 52.3, 61.5, 69.8, 81.3, 98.1, 147.1, 174.9, 193.9, 205.5；HPLC (IA-3 column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 20.2$  min,  $t_R = 21.9$  min.； $[\alpha]^{25.2}_D = 95.5$  (c 2.8,  $\text{CHCl}_3$ ) for 96% ee.

10

## 【 0 1 5 9 】

実施例 81 の生成物：白色固体；TLC,  $R_f = 0.50$  (hexane-EtOAc = 1:1)； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.40 (s, 3H), 1.41-1.44 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 8.7, 10.1, 13.1$  Hz, 1H), 2.03 (ddd,  $J = 5.0, 10.1, 18.2$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.50-2.83 (m, 3H), 3.09 (dd,  $J = 6.4, 10.5$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H)；HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R = 14.1$  min,  $t_S = 16.6$  min.

## 【 0 1 6 0 】

実施例 82, 83 の生成物；無色オイル；TLC,  $R_f = 0.70$  (hexane-EtOAc = 1:2)；IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 2966, 1786, 1734, 1719, 1364, 1140  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 0.90 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (ddd,  $J = 5.5, 10.1, 13.3$  Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J = 5.5, 10.1, 17.9$  Hz, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 3.68 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 19.2, 20.0, 22.9, 28.5, 28.8, 29.3, 31.7, 46.3, 50.6, 52.5, 81.6, 116.6, 140.8, 175.6, 202.5, 204.4；HPLC (OD-H column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_S = 12.6$  min,  $t_R = 32.2$  min.； $[\alpha]^{23.7}_D = 80.7$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ) for 93% ee.

20

## 【 0 1 6 1 】

実施例 84, 85 の生成物；白色固体；TLC,  $R_f = 0.50$  (hexane-EtOAc = 1:1)；IR (KBr) 2939, 1789, 1733, 1710, 1363, 1169  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.22-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.74 (ddd,  $J = 2.8, 6.4, 13.2$  Hz, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 3H), 2.43-2.70 (m, 3H), 2.86 (ddd,  $J = 8.3, 10.1, 18.3$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 6.4, 10.1$  Hz, 1H), 3.17 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H)； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 20.9, 21.6, 24.1, 27.2, 28.5, 28.6, 29.4, 31.3, 51.1, 51.5, 55.3, 81.8, 114.8, 137.7, 175.8, 202.9, 206.6；HPLC (AS-3 column), Hexane-EtOH = 4:1 as eluent, 1.0 mL/min,  $t_R = 17.4$  min,  $t_S = 18.7$  min.； $[\alpha]^{24.7}_D = 151.2$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ) for 99% ee.

30

## 【 0 1 6 2 】

本出願は、2011年3月10日に出願された日本国特許出願第2011-052572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 】

40

## 【 0 1 6 3 】

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。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/055679

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07C217/20(2006.01)i, C07C233/69(2006.01)i, C07C235/48(2006.01)i, C07C271/12(2006.01)i, C07C311/17(2006.01)i, C07D307/94(2006.01)i, C07D317/72(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C217/20, C07C233/69, C07C235/48, C07C271/12, C07C311/17, C07D307/94, C07D317/72, 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 1996-2012 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2010-503620 A (Tranzyme Pharma, Inc.), 04 February 2010 (04.02.2010), paragraph [0300]; fig. 3 & US 2010/0093720 A1 & EP 2054429 A1	1, 4 2, 3, 5-13
A	UYANIK, M. et al., Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine(III) Species, Angewandte Chemie, International Edition, 2010, Vol.49, No.12, p.2175-2177	1-13
A	UYANIK, M. et al, Chiral hypervalent iodine- catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereo-selective oxidation to epoxyspirolactones, Tetrahedron, 2010, Vol.66, No.31, p.5841-5851	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"T"
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"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	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
		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
		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 28 May, 2012 (28.05.12)	Date of mailing of the international search report 05 June, 2012 (05.06.12)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 5 5 6 7 9	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C217/20(2006.01)i, C07C233/69(2006.01)i, C07C235/48(2006.01)i, C07C271/12(2006.01)i, C07C311/17(2006.01)i, C07D307/94(2006.01)i, C07D317/72(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. C07C217/20, C07C233/69, C07C235/48, C07C271/12, C07C311/17, C07D307/94, C07D317/72, 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 1971-2012年 日本国実用新案登録公報 1996-2012年 日本国登録実用新案公報 1994-2012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) CAplus/REGISTRY (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	
X A	JP 2010-503620 A (トランザイム・ファーマ、インコーポレイテッド) 2010.02.04, 段落【0300】、図3 & US 2010/0093720 A1 & EP 2054429 A1	1, 4 2, 3, 5-13	
A	UYANIK, M. et al., Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine(III) Species, Angewandte Chemie, International Edition, 2010, Vol.49, No.12, p.2175-2177	1-13	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 28.05.2012		国際調査報告の発送日 05.06.2012	
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) 品川 陽子	4H 3554
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2012/055679
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
A	UYANIK, M. et al, Chiral hypervalent iodine-catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereo-selective oxidation to epoxyspirolactones, Tetrahedron, 2010, Vol.66, No. 31, p. 5841-5851	1-13

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 307/94 (2006.01)</b>	C 0 7 D 307/94	
<b>C 0 7 D 317/72 (2006.01)</b>	C 0 7 D 317/72	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(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, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, H U, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(出願人による申告)平成21 - 26年度、J S T 戦略的創造研究推進事業 C R E S T (研究領域:「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」)

Fターム(参考) 4C037 WA01 WA02  
 4H006 AA01 AA03 AB40 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM74 BP30 BV72  
 RA10  
 4H039 CA42 CH10

(注)この公表は、国際事務局(W I P O)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。