

(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

(43) 国際公開日
2012 年 8 月 23 日(23.08.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/111449 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 209/12 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/052424
- (22) 国際出願日: 2012 年 2 月 2 日(02.02.2012)
- (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 2011-033808 2011 年 2 月 18 日(18.02.2011) 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 Corpora-
tion 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). ムハメット ウヤヌク(MUHAM-
MET Uyanik) [TR/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千

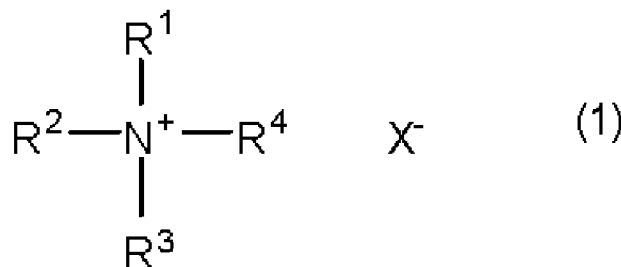
種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内
Aichi (JP).

- (74) 代理人: 小島 清路(KOJIMA Seiji); 〒4560031 愛
知県名古屋市熱田区神宮三丁目 8 番 2 0 号 神
宮東熱田ビル 4 階 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,
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, 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, RW, 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,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AROMATIC COMPOUND HAVING RING STRUCTURE THAT INCLUDES NITRO-
GEN ATOM OR OXYGEN ATOM

(54) 発明の名称: 窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物の製造方法



(57) Abstract: The present invention is a method for efficiently producing an aromatic compound by an intramolecular cyclization reaction, the aromatic compound having a ring structure that includes a nitrogen atom or oxygen atom. An aromatic compound composed of tert-butyl-2-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenyl carbamate or another aniline derivative or the like, or an aromatic compound composed of 3-(1-hydroxynaphthalene-2-yl)propionic acid or another naphthol derivative or the like is made to react in a system to which an oxidizing agent and a quaternary ammonium salt represented by general formula (1) are fed. In the formula, X is an iodine atom; and R¹, R², R³, and R⁴ are each independently a C₁₋₃₀ hydrocarbon group in which some hydrogen atoms are optionally substituted with halogen atoms, or R¹ and R² may be combine to form a divalent organic group bonded to a nitrogen atom, and R³ and R⁴ may combine to form a divalent organic group bonded to a nitrogen atom.

(57) 要約: 本発明は、分子内環化反応により、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物を効率よく製造する方法であり、tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート等のアニリン誘導体等からなる芳香族化合物、又は、3-(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸等のナフトール誘導体等からなる芳香族化合物、を、下記一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応させる。(1)(Xは、ヨウ素原子であり、R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ、独立して、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~30の炭化水素基であるか、R¹及びR²が一体となって、窒素原子に結合する2価の有機基を形成していてもよい、R³及びR⁴が一体となって、窒素原子に結合する2価の有機基を形成していてもよい。)

WO 2012/111449 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称：

窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物の製造方法

技術分野

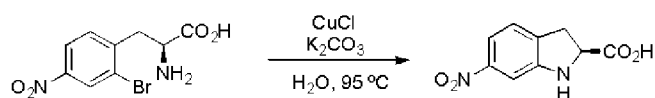
[0001] 本発明は、分子内環化反応により、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物を効率よく製造する方法に関する。本発明は、生理活性物質、医薬品、農薬、化粧品等の製造方法に利用することができる。

背景技術

[0002] 生理活性物質、医薬品、農薬、化粧品等を製造する際の間mediate等として、2-アシルインドリン、スピロラクトン等が知られている。これら分野における最終製品の作用等の観点から、光学活性化合物を用いることがある。

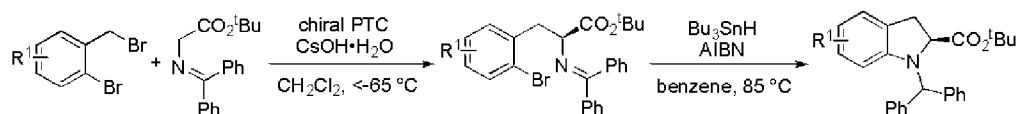
[0003] インドリン誘導体の製造方法は、非特許文献1～5等が開示されている。非特許文献1には、遷移金属触媒を用いて光学活性アミノ酸誘導体を分子内カップリング（アミノ化）反応させる方法が開示されている。

[化1]



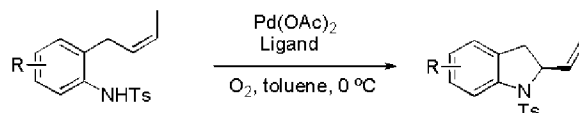
非特許文献2には、キラル相関移動触媒によるグリシンエステルの不斉アルキル化を行った後、分子内でフリーラジカル環化反応させる方法が開示されている。

[化2]



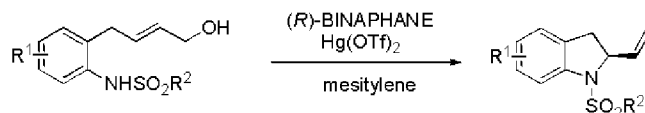
非特許文献3には、キラルパラジウム錯体を触媒として、アルケニルN-トシルアニリドのaza-Wacker型酸化的環化反応を行う方法が開示されている。

[化3]



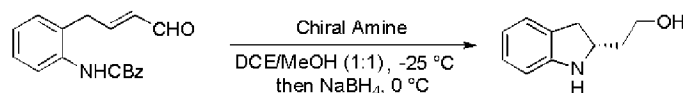
非特許文献4には、キラル水銀錯体を触媒として、N-スルホニルアニリドアリルアルコールの脱水型環化反応を行う方法が開示されている。

[化4]



また、非特許文献5には、光学活性アミンを触媒として、アニリド不飽和アルデヒドの *aza-Michael* 反応を行う方法が開示されている。

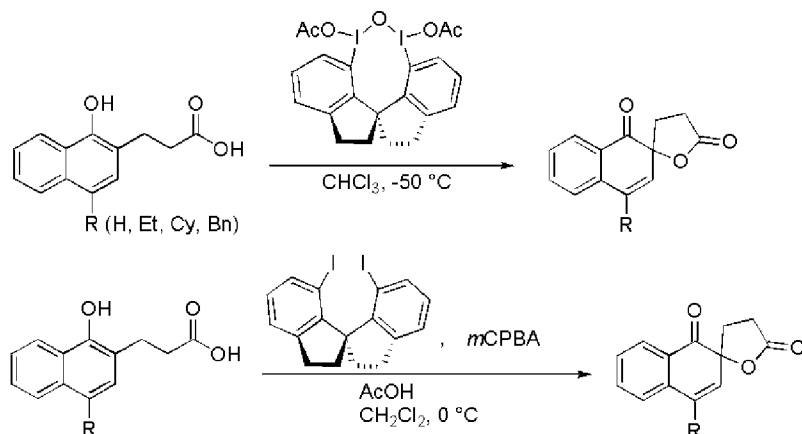
[化5]



[0004] スピロラクTONの製造方法は、特許文献1、非特許文献6等が開示されている。

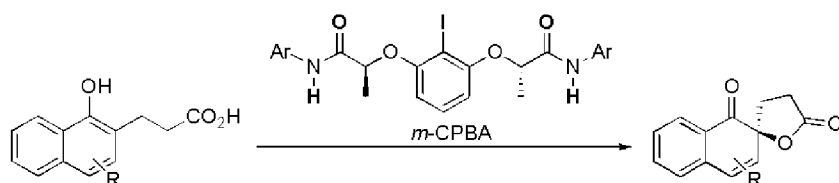
特許文献1及び非特許文献6には、クロロホルム等の溶媒中、酸化剤として、キラルスピロビインダン骨格を有する超原子価ヨウ素化合物を用いた、光学活性なスピロラクTON化合物を製造する方法が開示されている。また、超原子価ヨウ素化合物の前駆体と、メタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) とから調製された超原子価ヨウ素化合物の存在下、1-ナフトールに対して、触媒的エナンチオ選択的脱芳香化型酸化反応をさせて、光学活性なスピロラクTON化合物を製造する方法が開示されている。

[化6]



また、非特許文献7には、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得られた光学活性なヨウ素化合物と、メタクロロ過安息香酸 ($m\text{-CPBA}$) とから調製された超原子価ヨウ素化合物の存在下、1-ナフトールに対して、触媒的エナンチオ選択的脱芳香化型酸化反応をさせて、光学活性なスピロラクトン化合物を製造する方法が開示されている。

[化7]



先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2009-149564号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Qian, et al., Synthesis (2010) 403

非特許文献2：Johnston, et al., J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 163

非特許文献3：Zhang, et al., Tetrahedron Lett. 51 (2010) 5124

非特許文献4: Yamamoto, Nishizawa, et al., Chem. Eur. J. 16 (2010) 11271

非特許文献5: Carter, et al., J. Org. Chem. 73 (2008) 5155

非特許文献6: Kita, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 47 (2008) 3787

非特許文献7: Uyanik, Ishihara, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 49 (2010) 2175

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 2-アシルインドリンを製造する従来法においては、金属元素を含む触媒が使用されること、多段階の反応を必須とすること、化学収率が十分でないこと、基質一般性が十分でない等の問題がある。

また、スピロラクトンを製造する従来法においては、近年、人体への影響や環境負荷の観点から、使用の回避又は使用量の削減が求められている塩素系溶剤が反応溶媒として用いられていること、併用した酸化剤の分解物が反応系に残存し、反応終了後の分離が困難な場合がある等の問題がある。

[0008] 本発明の課題は、4級アンモニウム塩と、酸化剤とを供給した反応系において、分子内環化反応を進めて、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物を効率よく製造する方法を提供することである。

また、他の課題は、得られる芳香族化合物において、高いエナンチオ選択率を与える製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物を効率よく製造する方法について、鋭意、検討した結果、本発明を完成するに至った。

[0010] 本発明は、以下に示される。

1. ベンゼン環を構成する隣り合う2つの炭素原子における、一方に-NH

R^{11} (R^{11} は、水素原子、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンサルホニル基である)で表されるアミノ基が、他方に $-R^{13}-CH(R^{15})-C(O)-R^{17}$ (R^{13} は、水素原子の一部が置換されていてもよい2価の炭化水素基であり、 R^{15} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~20の炭化水素基であり、 R^{17} は、炭素原子数3~20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~20の炭化水素基である。)が結合している芳香族化合物、又は、ナフタレン環を構成する1位及び2位の炭素原子のうち、一方にヒドロキシル基が結合しており、他方に鎖状の炭化水素基(水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい)を介して結合したカルボキシ基を有する芳香族化合物、を基質化合物として用い、この基質化合物を、下記一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応させ、上記アミノ基に由来する窒素原子又は上記カルボキシ基に由来する酸素原子を含む環構造を有する化合物を製造する方法。

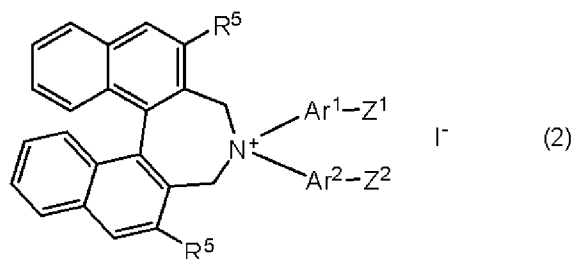
[化8]



(式中、 X は、ヨウ素原子であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ、独立して、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~30の炭化水素基であるか、 R^1 及び R^2 が一体となって、窒素原子に結合する2価の有機基を形成していてもよいし、 R^3 及び R^4 が一体となって、窒素原子に結合する2価の有機基を形成していてもよい。)

2. 上記4級アンモニウム塩が下記一般式(2)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩である請求項1に記載の方法。

[化9]

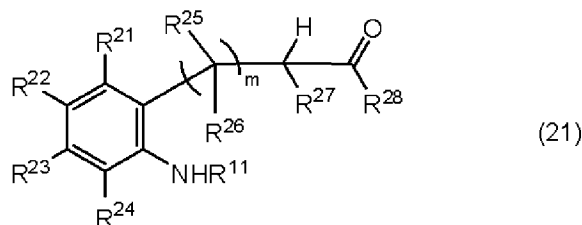


(式中、R⁵は、水素原子；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～6のアルキル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数2～6のアルケニル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数2～6のアルキニル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数の1～3アルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアリール基；（炭素原子数1～3のアル

コキシ)カルボニル基; N- (炭素原子数 1~4 のアルキル)カルボニル基;
カルバモイル基; N- (炭素原子数 1~4 のアルキル)カルバモイル基;
N, N-ジ (炭素原子数 1~4 のアルキル)カルバモイル基 (ここで、炭素
原子数 1~4 のアルキル基は、互いに同じでも異なってもよい) からの
群より選択される基であり、Ar¹及びAr²は、それぞれ、独立して、炭
素原子数 2~5 のアルキル基、炭素原子数 2~4 のアルコキシ基、炭素原子
数 3~7 のアルケニル基、炭素原子数 3~7 のアルキニル基、水素原子の一
部が、炭素原子数 1~6 のアルキル基、炭素原子数 1~6 のアルコキシ基若
しくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、水素原子の一部が
炭素原子数 1~6 のアルキル基か炭素原子数 1~6 のアルコキシ基かハロゲ
ン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、水素
原子の一部が炭素原子数 1~6 のアルキル基か炭素原子数 1~6 のアルコキ
シ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換され
たアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1~6 のアルキル基か炭素原子
数 1~6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロア
リール基、水素原子の一部が炭素原子数 1~6 のアルキル基か炭素原子数 1
~6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で
置換されたヘテロアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1~6 のアルキ
ル基か炭素原子数 1~6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されてい
てもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、又は、ハロゲン原
子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基、並びに、
水素原子の一部が、炭素原子数 1~4 のアルキル基、炭素原子数 1~3 のア
ルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されてい
てもよいヘテロアリール基からの群より選択される 2 価の基であり、Z¹及
びZ²は、それぞれ、独立して、水素原子; ハロゲン原子; 炭素原子数 1~4
のアルキル基; 及び炭素原子数 1~3 のアルコキシ基からの群より選択さ
れる基であり、Z¹及びZ²は、一体となって、単結合又は 2 価の炭化水素基
を形成していてもよい。)

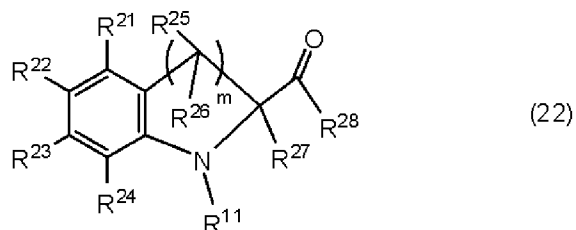
3. 上記アミノ基を有する芳香族化合物が、下記一般式(21)で表される化合物であり、得られる化合物が下記一般式(22)で表される上記1又は2に記載の方法。

[化10]



(式中、 m は1又は2であり、 R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基であり、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{27} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{28} は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{21} 及び R^{22} 、 R^{22} 及び R^{23} 並びに R^{23} 及び R^{24} のいずれか1つ又は2つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

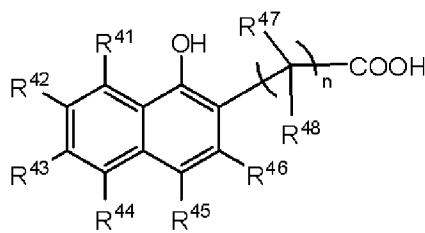
[化11]



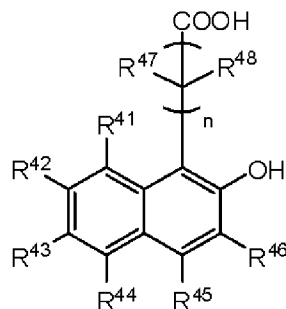
(式中、 m は1又は2であり、 R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンサルホニル基であり、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{27} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{28} は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{21} 及び R^{22} 、 R^{22} 及び R^{23} 並びに R^{23} 及び R^{24} のいずれか1つ又は2つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

4. 上記カルボキシ基を有する芳香族化合物が、下記一般式(41)又は(42)で表される化合物であり、得られる化合物が下記一般式(43)又は(44)で表される上記1又は2に記載の方法。

[化12]



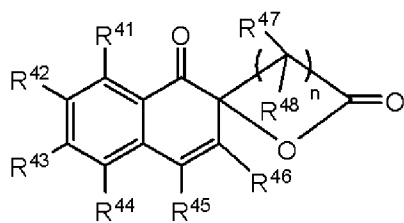
(41)



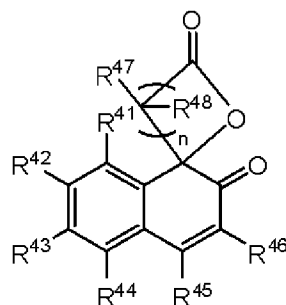
(42)

(式中、 n は2又は3であり、 R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{41} 及び R^{42} 、 R^{42} 及び R^{43} 、 R^{43} 及び R^{44} 、 R^{44} 及び R^{45} 並びに R^{45} 及び R^{46} のいずれか1つ又は2つ又は3つ又は4つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

[化13]



(43)



(44)

(式中、 n は2又は3であり、 R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で

置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基であり、隣り合う R^{41} 及び R^{42} 、 R^{42} 及び R^{43} 、 R^{43} 及び R^{44} 、 R^{44} 及び R^{45} 並びに R^{45} 及び R^{46} のいずれか 1 つ又は 2 つ又は 3 つ又は 4 つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2 価の有機基を形成していてもよい。）

発明の効果

[0011] 本発明によれば、所望の原子を含む環構造を有する化合物（2-アシルインドリン、スピロラクトン等）を効率よく製造することができる。

使用する 4 級アンモニウム塩が一般式（2）で表される化合物である場合には、光学活性な化合物を高エナンチオ選択的に製造することができる。

基質化合物として、一般式（21）で表される、アミノ基を有する芳香族化合物である場合、一般式（22）で表される化合物を、効率よく製造することができる。この一般式（21）において m が 1 であるとき、 $-NHR^{11}$ に含まれる窒素原子を含む 5 員環構造を有する化合物が得られ、 m が 2 であるとき、 $-NHR^{11}$ に含まれる窒素原子を含む 6 員環構造を有する化合物が得られる。

また、基質化合物として、一般式（41）又は（42）で表される、カルボキシル基を有する芳香族化合物である場合、それぞれ、一般式（43）又は（44）で表される化合物を、効率よく製造することができる。これら一般式（41）及び（42）において n が 2 であるとき、カルボキシル基に含まれる酸素原子 1 つを含む 5 員環構造を有する化合物が得られ、 n が 3 であるとき、カルボキシル基に含まれる酸素原子 1 つを含む 6 員環構造を有する化合物が得られる。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、ベンゼン環を構成する隣り合う 2 つの炭素原子における、一方

に $-NHR^{11}$ (R^{11} は、水素原子、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基である)で表されるアミノ基が、他方に $-R^{13}-CH_2-R^{15}-C(O)-R^{17}$ (R^{13} は、水素原子の一部が置換されていてもよい2価の炭化水素基であり、 R^{15} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~20の炭化水素基であり、 R^{17} は、炭素原子数3~20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1~20の炭化水素基である。)が結合している芳香族化合物(以下、「アミノ基を有する芳香族化合物」という)、又は、ナフタレン環を構成する1位及び2位の炭素原子のうち、一方にヒドロキシル基が結合しており、他方に鎖状の炭化水素基(水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい)を介して結合したカルボキシ基を有する芳香族化合物(以下、「カルボキシ基を有する芳香族化合物」という)、を基質化合物として用い、この基質化合物を、上記一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応させ、上記アミノ基に由来する窒素原子又は上記カルボキシ基に由来する酸素原子を含む環構造を有する化合物を製造する方法である。

[0013] 初めに、一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤について、説明する。

4級アンモニウム塩を表す一般式(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ、独立して、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数が1~30、好ましくは2~8の、炭化水素基又はヘテロ原子含有炭化水素基(ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基等)である。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されてなる基である場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等が挙げられる。

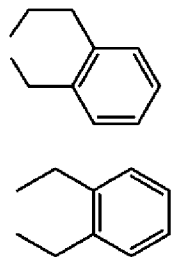
また、一般式（１）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のすべてが同一の基であってよいし、３つが同一であってよいし、２つずつが同一であってよいし、２つのみ同一であり残りの２つが異なってもよいし、全てが異なる基であってもよい。

[0014] 一般式（１）における R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、炭素原子数１～３０の炭化水素基（非置換の炭化水素基：アルキル基、アラルキル基、アリール基等）である４級アンモニウム塩を用いた場合、本発明に係る基質化合物から、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する化合物の製造において、高い収率を得ることができる。

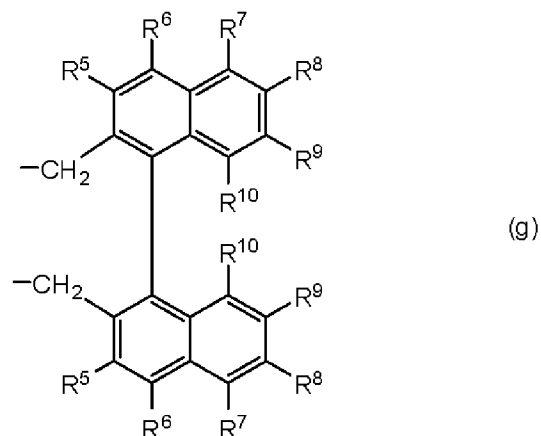
[0015] また、一般式（１）においては、 R^1 及び R^2 が一体となって、窒素原子に結合する２価の有機基（以下、「有機基（Ｇ１）」という）を形成してよいし、 R^3 及び R^4 が一体となって、窒素原子に結合する２価の有機基（以下、「有機基（Ｇ２）」という）を形成していてもよい。これらの有機基（Ｇ１）及び（Ｇ２）は、互いに同一であってよいし、異なってもよい。

[0016] 上記有機基（Ｇ１）及び（Ｇ２）としては、 $-(CH_2)_y-$ （ y は２～８の整数）や、

[化14]



[化15]



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、相互に、独立して、水素原子；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～6のアルキル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数2～6のアルケニル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数2～6のアルキニル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数の1～3アルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；水素原子の一部が

ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数 1～4 のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数 1～3 のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアリール基；（炭素原子数 1～3 のアルコキシ）カルボニル基；N－（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルボニル基；カルバモイル基；N－（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルバモイル基；N，N－ジ（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルバモイル基（ここで、炭素原子数 1～4 のアルキル基は、互いに同じでも異なってもよい）からなる群より選択される基である。）

等が挙げられる。

[0017] 尚、上記 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰において、「分岐又は環を形成していてもよい炭素原子数 1～6 のアルキル基」は、任意の炭素原子数 1～6 を有する、直鎖、分岐鎖及び環状アルキル基を包含し、例えば、メチル基、エチル、n－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n－ブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

また、「分岐又は環を形成していてもよい炭素原子数 2～6 のアルケニル基」は、任意の炭素原子数 2～6 を有する、直鎖、分岐鎖及び環状アルケニル基を包含し、例えば、エテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、1－メチルー1－プロペニル基、1－メチルー2－プロペニル基、2－メチルー1－プロペニル基、2－メチルー2－プロペニル基、シクロブテニル基、ペンテニル基、シクロペンテニル基、ヘキセニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

また、「分岐又は環構造を含んでもよい炭素原子数 2～6 のアルキニル基」は、任意の炭素原子数 2～6 を有する、直鎖、分岐鎖及び環状アルキニル基を包含し、例えば、エチニル基、プロピニル基、シクロプロピルエチニル基、ブチニル基、1－メチルー2－プロピニル基、ペンチニル基、シクロブチルエチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

[0018] 更に、アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

ヘテロアラルキル基としては、ピリジルメチル基、インドリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基等が挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

[0019] また、「水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基」としては、3,5-ジフェニルフェニル基、3,5-ジ(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)フェニル基、3,5-ビス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル基等が挙げられる。

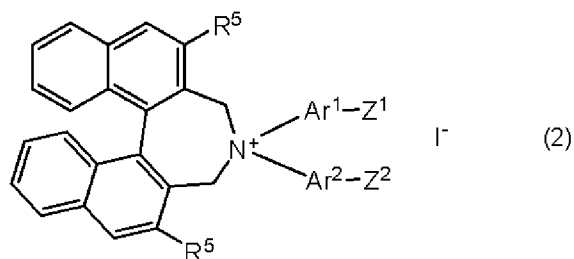
[0020] 更に、ヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、インドリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

[0021] 上記R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰を示す炭化水素基、ヘテロ原子を含む基等において、水素原子の一部がハロゲン原子に置換された場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等が挙げられる。

[0022] 上記一般式(g)で表される基において、いずれも2つずつあるR⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、それぞれ、互いに同一であってよいし、異なってもよい。

[0023] 一般式(1)において、有機基(G1)及び(G2)を有する場合には、下記一般式(2)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩が好ましい。このN-スピロ4級アンモニウム塩を用いた場合、本発明に係る基質化合物から、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する化合物の製造において、相間移動触媒として作用させることもでき、高いエナンチオ選択率を得ることができる。

[化16]



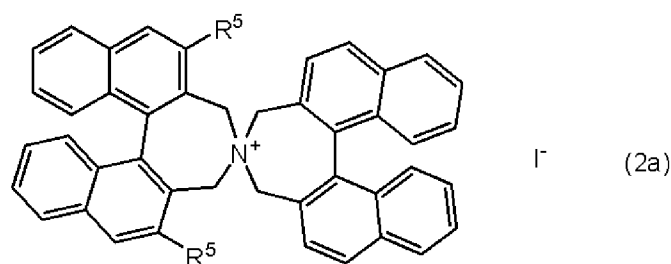
(式中、 R^5 について、上記記載が適用され、 Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ、独立して、炭素原子数2～5のアルキル基、炭素原子数2～4のアルコキシ基、炭素原子数3～7のアルケニル基、炭素原子数3～7のアルキニル基、水素原子の一部が、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたアリール基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたヘテロアリール基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基、並びに、水素原子の一部が、炭素原子数1～4のアルキル基、炭素原子数1～3のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される2価の基であり、 Z^1 及び Z^2 は、それぞれ、独立して、水素原子；ハロゲン原子；炭素原子数1～4のアルキル基；及び炭素原子数1～3のアルコキシ基からな

る群より選択される基であり、 Z^1 及び Z^2 は、一体となって、単結合又は2価の炭化水素基を形成していてもよい。）

[0024] 一般式(2)において、窒素原子に結合する、 $-Ar^1-Z^1$ 及び $-Ar^2-Z^2$ は、 Z^1 及び Z^2 が一体となっている、上記一般式(g)で表される2価の基であることが好ましい。

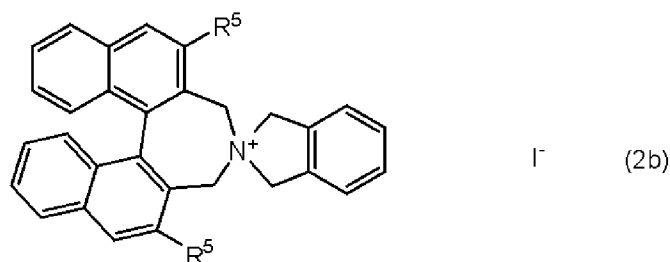
[0025] N-スピロ4級アンモニウム塩としては、下記一般式(2a)及び(2b)で表される化合物が好ましい。

[化17]



(式中、 R^5 について、上記記載が適用される。)

[化18]



(式中、 R^5 について、上記記載が適用される。)

[0026] 一般式(2a)及び(2b)における R^5 は、好ましくは、水素原子、フェニル基、4-メトキシフェニル基($4-MeOC_6H_5$)、4-トリフルオロメチルフェニル基($4-(CF_3)C_6H_5$)、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、ベンゾチオフェニル-2-イル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3-メチルスルホニルフェニル基

、2,3-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(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)、3,5-ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)フェニル基(3,5-[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₂C₆H₃)、3,4,5-トリフルオロフェニル基(3,4,5-F₃C₃H₃)、4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)フェニル基(4-[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]C₆H₄)、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)フェニル基(4-(4-CF₃C₆H₄)C₆H₄)等である。

[0027] 本発明において用いられる4級アンモニウム塩の使用量は、基質化合物の種類により、適宜、選択されるが、基質化合物に対して、通常、0.01～0.5当量である。

[0028] 上記4級アンモニウム塩と併用される酸化剤としては、過酸化水素、尿素-過酸化水素付加体(略称「UHP」)、tert-ブチルヒドロパーオキサイド、ジ-tert-ブチルパーオキサイド、tert-アミルヒドロパーオキサイド、ジ-tert-アミルパーオキサイド、クメンヒドロパーオキサイド、ジクミルパーオキサイド、tert-ブチルクミルパーオキサイド、tert-ブチルパーオキシピバレート、過酸化ベンゾイル、過酸化ラウロイル、エチルベンゼンヒドロパーオキサイド、過酢酸、過安息香酸等が挙げられる。これらの化合物は、単独で用いてよいし、2つ以上を組み合わせ用いてもよい。

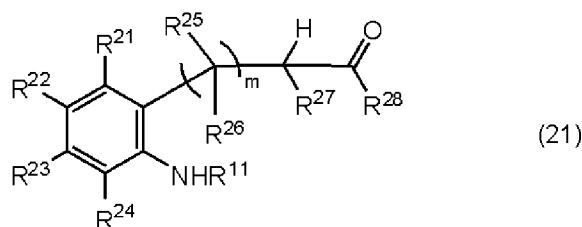
[0029] 本発明において用いられる酸化剤の使用量は、基質化合物の種類により、適宜、選択されるが、基質化合物に対して、通常、100～400当量である。

[0030] 次に、基質化合物として、アミノ基を有する芳香族化合物を用い、2-アシロインドリンを製造する方法、及び、基質化合物として、カルボキシル基を有する芳香族化合物を用い、スピロラクトンを製造する方法を、この順に説明する。

[0031] アミノ基を有する芳香族化合物は、ベンゼン環を構成する隣り合う2つの

炭素原子における、一方に —NHR^{11} (R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基である) で表されるアミノ基が、他方に $\text{—R}^{13}\text{—CHR}^{15}\text{—C(O)—R}^{17}$ (R^{13} は、水素原子の一部が置換されていてもよい2価の炭化水素基であり、 R^{15} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{17} は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基である。) が結合している化合物であり、好ましくは、下記一般式(21)で表される化合物(以下、「アニリン誘導体」ともいう)である。

[化19]



(式中、 m は1又は2であり、 R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基であり、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{27} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{28} は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲ

ン原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基であり、隣り合う R^{21} 及び R^{22} 、 R^{22} 及び R^{23} 並びに R^{23} 及び R^{24} のいずれか 1 つ又は 2 つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2 価の有機基を形成していてもよい。)

[0032] 一般式 (21) における、 $-(C(R^{25})(R^{26}))_m-$ は、 R^{13} に対応し、 R^{27} 及び R^{28} は、それぞれ、 R^{15} 及び R^{17} に対応している。

また、一般式 (21) において、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} の少なくとも 1 つが、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基を含む場合、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基及び芳香族炭化水素基のいずれでもよい。

[0033] 一般式 (21) において、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} の少なくとも 1 つが、ハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

一般式 (21) において、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} の少なくとも 1 つが、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されてなる基である場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

一般式 (21) において、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} の少なくとも 1 つが、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基である場合、 $-OR$ を構成する R (炭化水素基) は、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基及び芳香族炭化水素基のいずれでもよい。上記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、ブトキシ基等が挙げられる。

また、一般式 (21) において、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} のすべてが同一の基であってよいし、3 つが同一であってよいし、2 つずつが同一であってよいし、2 つのみ同一であり残りの 2 つが異なってよいし、全てが異なる基であってもよい。

[0034] 一般式 (21) において、 R^{25} 及び R^{26} は、互いに同一であってよいし、

異なってもよい。

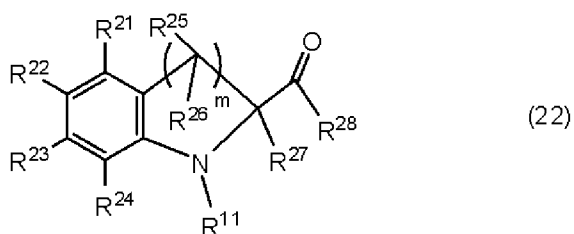
尚、一般式(21)における m が2である場合、いずれも2つずつある R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、互いに同一であってよいし、異なってもよい。

[0035] 一般式(21)において、 R^{28} により表される、炭素原子数3～20のヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基等が挙げられる。

また、ヘテロアリール基の誘導体基は、ヘテロアリール基の環構造を構成する炭素原子又は窒素原子に、炭素原子数1～10のアルキル基、水素原子の一部が炭素原子数1～6のアルキル基か炭素原子数1～6のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基等が結合されてなる基(N-フェニルイミダゾリル基、N-メチルイミダゾリル基等)とすることができる。

[0036] アミノ基含有芳香族化合物(基質化合物)として、一般式(21)で表される化合物(アニリン誘導体)を、上記一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応(分子内酸化的環化反応)させることにより、下記一般式(22)で表される化合物、即ち、2-アシルインドリンを製造することができる。

[化20]



(式中、 m 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} について、上記記載が適用される。)

[0037] 以下、2-アシルインドリンの製造条件等について、説明する。

アニリン誘導体(基質化合物)の反応は、4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて行うものであり、予め、4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる反応器に、基質化合物を供給し、所定の温度で反応さ

せる方法であってよいし、これら全ての成分を反応器に供給し、反応させる方法であってもよい。

[0038] 本発明者らは、基質化合物の反応は、(i) 4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる反応系において、4級アンモニウム塩が酸化剤により酸化されて、「4級アンモニウム塩を含む触媒」（構造は不明であるが、 $R_4N^+ \cdot -O^-$ 又は $R_4N^+ \cdot -O^-O^-$ と推定している。以下、「触媒」ともいう）が形成され、この触媒の存在下に基質化合物を酸化させると同時にその分子内酸化的環化反応を進行させ、一般式(22)で表される化合物が形成されること、及び、(ii) 分子内酸化的環化反応が脱水を伴うため、触媒が分解し（還元されて）、4級アンモニウム塩が再生されること、を含むものと推測している。従って、反応系に供給される4級アンモニウム塩は、「触媒前駆体」として作用するものと推測している。4級アンモニウム塩の反応系への供給量を上記のようにしたことは、一般的な有機合成反応に用いられる触媒に相当する使用量を、上記「触媒前駆体」の使用量に適用したものである。また、反応系に供給された酸化剤は、4級アンモニウム塩の酸化のみに消費されるものではなく、過剰量であるので、上記「4級アンモニウム塩を含む触媒」とともに、「共酸化剤」として基質化合物に作用していると推測している。

[0039] 2-アシルインドリンを製造する反応は、通常、脂肪族炭化水素系エステル、エーテル、脂肪族炭化水素系ニトリル、ニトロアルカン、芳香族炭化水素等の溶媒中にて進められる。これらは、単独で用いてよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

脂肪族炭化水素系エステルとしては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸tert-ブチル等が挙げられる。

エーテルとしては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテ

ル等が挙げられる。

脂肪族炭化水素系ニトリルとしては、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等が挙げられる。

ニトロアルカンとしては、ニトロメタン、ニトロエタン等が挙げられる。

芳香族炭化水素としては、トルエン、ベンゼン、メシチレン等が挙げられる。

[0040] 溶媒の使用量は、基質化合物の濃度が、好ましくは0.001～0.5 mol/L、より好ましくは0.05～0.2 mol/Lとなるように設定される。

[0041] 反応温度は、溶媒の種類等により、適宜、選択されるが、反応効率の観点から、好ましくは-10℃～100℃、より好ましくは0℃～50℃である。

また、反応系の雰囲気は、大気、不活性ガス等のいずれでもよく、特に限定されない。

[0042] 上記反応の後、必要に応じて、溶媒等の除去、生成物の洗浄、クロマト分離等といった一般的な後処理に供することができる。

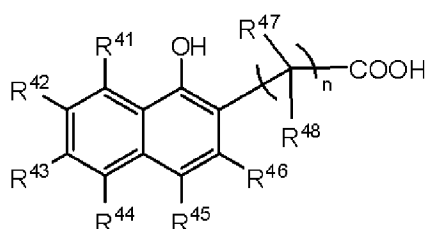
[0043] 本発明により、アニリン誘導体（基質化合物）のモル量に基づき算出される2-アシルインドリンの収率を15%以上とすることができる。そして、好ましい態様においては、収率を、50%以上、特に好ましくは70%以上とすることができる。

また、上記のように、4級アンモニウム塩として、一般式（2）で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩を用いると、優れたエナンチオ選択性を得ることができ、好ましい態様においては、エナンチオ選択率を、40%以上、より好ましくは60%以上、特に好ましくは70%以上とすることができる。

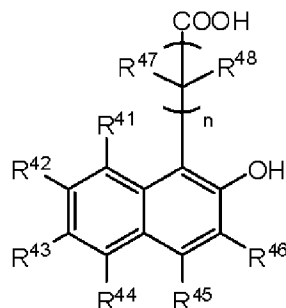
[0044] 一方、カルボキシル基を有する芳香族化合物は、ナフタレン環を構成する1位及び2位の炭素原子のうち、一方にヒドロキシル基が結合しており、他方に鎖状の炭化水素基（水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていても

よい) を介して結合した化合物であり、好ましくは、下記一般式 (41) 及び (42) で表される化合物 (以下、「ナフトール誘導体」ともいう) である。

[化21]



(41)



(42)

(式中、 n は2又は3であり、 R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{41} 及び R^{42} 、 R^{42} 及び R^{43} 、 R^{43} 及び R^{44} 、 R^{44} 及び R^{45} 並びに R^{45} 及び R^{46} のいずれか1つ又は2つ又は3つ又は4つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

[0045] 一般式 (41) 及び (42) において、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} の少なくとも1つが、炭素原子数1～20の炭化水素基を含む場合、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基及び芳香族炭化水素基のいずれでもよい。

[0046] 一般式 (41) 及び (42) において、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} の少なくとも1つが、ハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

[0047] 一般式(41)及び(42)において、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} の少なくとも1つが、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されてなる基である場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等が挙げられる。

一般式(41)及び(42)において、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} の少なくとも1つが、炭素原子数1～10のアルコキシ基である場合、 $-OR$ を構成する R (炭化水素基)は、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基及び芳香族炭化水素基のいずれでもよい。上記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、ブトキシ基等が挙げられる。

また、一般式(41)及び(42)において、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} のすべてが同一の基であってよいし、5つが同一であってよいし、4つが同一であってよいし、3つ(ずつ)が同一であってよいし、2つ(ずつ)が同一であってよいし、全てが異なる基であってもよい。

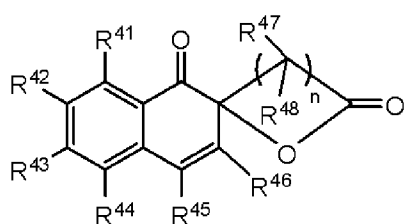
[0048] 一般式(41)及び(42)において、 R^{47} 及び R^{48} は、互いに同一であってよいし、異なってもよい。

尚、一般式(41)及び(42)における n が2である場合、いずれも2つずつある R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、互いに同一であってよいし、異なってもよい。

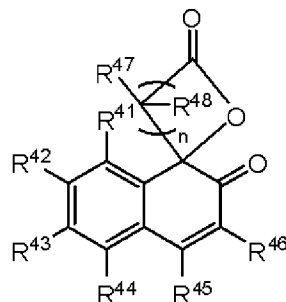
また、一般式(41)及び(42)における n が3である場合、いずれも3つずつある R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、すべてが同一であってよいし、異なってもよく、2つが同一であってもよい。

[0049] カルボキシル基含有芳香族化合物(基質化合物)として、一般式(41)及び(42)で表される化合物(ナフトール誘導体)を、上記一般式(1)で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応(分子内酸化的環化反応)させることにより、下記一般式(43)及び(44)で表される化合物、即ち、スピロラクトンを製造することができる。

[化22]



(43)



(44)

(式中、 n 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 及び R^{48} について、上記記載が適用される。)

[0050] 以下、スピロラクTONの製造条件等について、説明する。

カルボキシル基含有芳香族化合物（基質化合物）の反応は、4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて行うものであり、予め、4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる反応器に、基質化合物を供給し、所定の温度で反応させる方法であってよいし、これら全ての成分を反応器に供給し、反応させる方法であってもよい。

[0051] 本発明者らは、基質化合物の反応機構として、(i) 4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる反応系において、4級アンモニウム塩が酸化剤により酸化されて、「4級アンモニウム塩を含む触媒」（構造は不明であるが、 $R_4N^+ \cdot -O \cdot$ 又は $R_4N^+ \cdot -O \cdot O$ と推定している。以下、「触媒」ともいう）が形成され、この触媒の存在下に基質化合物を酸化させると同時にその分子内酸化的環化反応を進行させ、一般式(43)又は(44)で表される化合物が形成されること、及び、(ii) 分子内酸化的環化反応が脱水を伴うため、触媒が分解し（還元されて）、4級アンモニウム塩が再生されること、を含むものと推測している。従って、反応系に供給される4級アンモニウム塩は、「触媒前駆体」として作用するものと推測している。4級アンモニウム塩の反応系への供給量を上記のようにしたことは、一般的な有機合成反応に用いられる触媒に相当する使用量を、上記「触媒前駆体」の使用

量に適用したものである。また、反応系に供給された酸化剤は、4級アンモニウム塩の酸化のみに消費されるものではなく、過剰量であるので、上記「4級アンモニウム塩を含む触媒」とともに、「共酸化剤」として基質化合物に作用していると推測している。

[0052] スピロラクトンを製造する反応は、通常、炭化水素、脂肪族炭化水素系エステル、脂肪族炭化水素系ニトリル等を主として用いた溶媒中にて進められる。これらは、単独で用いてよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。本発明においては、炭化水素が好ましい。

炭化水素としては、炭素原子数5以上の脂肪族炭化水素、炭素原子数5以上で構成される環を含む脂環族炭化水素、炭素原子数6以上の芳香族炭化水素等が挙げられる。

脂肪族炭化水素系エステルとしては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸tert-ブチル等が挙げられる。

脂肪族炭化水素系ニトリルとしては、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等が挙げられる。

[0053] 上記溶媒が炭化水素を含む場合、水と不混和の炭化水素、及び、水又は無機塩の水溶液を組み合わせることが好ましい。これにより、4級アンモニウム塩を、相間移動触媒として作用させることができる。

無機塩の水溶液における無機塩としては、塩化ナトリウム、塩化リチウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、臭化ナトリウム、臭化リチウム、臭化カリウム、臭化カルシウム等が挙げられる。無機塩の濃度は、好ましくは0.1～2.0 mol/L、より好ましくは0.5～1.0 mol/Lである。

炭化水素の使用量、及び、水又は無機塩の水溶液の使用量の割合は、反応効率の観点から、両者の合計量を100体積%とした場合に、それぞれ、好ましくは10～90体積%及び90～10体積%、より好ましくは40～80体積%及び60～20体積%である。

水と不混和の炭化水素、及び、水又は無機塩の水溶液を組み合わせる

溶媒を用いた場合には、得られるスピロラクトンにおいて、優れたエナンチオ選択性を得ることができる。

[0054] 溶媒の使用量は、基質化合物の濃度が、好ましくは0.01～1.0 mol/L、より好ましくは0.1～0.5 mol/Lとなるように設定される。

[0055] 反応温度は、溶媒の種類等により、適宜、選択されるが、反応効率の観点から、好ましくは-10℃～100℃、より好ましくは0℃～50℃である。

また、反応系の雰囲気は、大気、不活性ガス等のいずれでもよく、特に限定されない。

[0056] 上記反応の後、必要に応じて、溶媒等の除去、生成物の洗浄、クロマト分離等といった一般的な後処理に供することができる。

[0057] 本発明により、カルボキシル基含有芳香族化合物（基質化合物）のモル量に基づき算出されるスピロラクトンの収率を20%以上とすることができる。そして、好ましい態様においては、収率を、40%以上、特に好ましくは50%以上とすることができる。

また、上記のように、4級アンモニウム塩として、一般式（2）で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩を用いると、優れたエナンチオ選択性を得ることができ、好ましい態様においては、エナンチオ選択率を、50%以上、より好ましくは70%以上、特に好ましくは80%以上とすることができる。

[0058] 本発明によれば、多段階の反応を要せずに、上記の基質化合物を、分子内環化反応に供して、窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物を効率よく製造することができる。

実施例

[0059] 以下、実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら制約されるものではない。

[0060] 1. 化合物の分析法

(1) ^1H -NMRスペクトル及び ^{13}C -NMRスペクトル

J E O L 社製核磁気共鳴装置「E C S - 4 0 0」を用いて、それぞれ、4 0 0 M H z 及び1 0 0 M H z で測定した。

(2) I R 分析

J A S C O 社製フーリエ変換赤外分光光度計「F T / I R 4 6 0 P l u s」を用いて測定した。

(3) 質量分析

日本電子社製高性能二重収束質量分析計「J M S - 7 0 0」を用いて測定した。

(4) エナンチオ選択率 (% e e)

島津製作所社製高速液体クロマトグラフ装置「L C - 1 0」、並びに、ダイセル化学社製キラルカラム「D A I C E L C H I R A L P A K A D - H」、「D A I C E L C H I R A L P A K A S - H」、「D A I C E L C H I R A L P A K A S - 3」、「D A I C E L C H I R A L P A K I A」、又は、「D A I C E L C H I R A L C E L O D - H」を用いて測定した。カラムのサイズは、いずれも、 $\phi 4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ である。尚、使用カラム及び移動相は、NMR等の分析データとともに併記した。

[0061] 2. 4級アンモニウム塩

以下で用いる4級アンモニウム塩のうち、テトラブチルアンモニウムヨージド ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) を除く化合物は、M. U y a n i k、H. O k a m o t o、T. Y a s u i、K. I s h i h a r a、S c i e n c e 3 2 8 (2 0 1 0) 1 3 7 6 に従って合成した。

[0062] 3. 2-アシルインドリンの製造

2-アシルインドリンの製造原料のうち、基質化合物として、アニリン誘導体 (a n) を用いた。以下、これらのアニリン誘導体 (a n) 及びその製造原料であるアシルインドリン化合物 (a i) の合成方法を以下に示す。尚、反応の進行は、薄層クロマトグラフィー (T L C) で、M e r c k 社製「

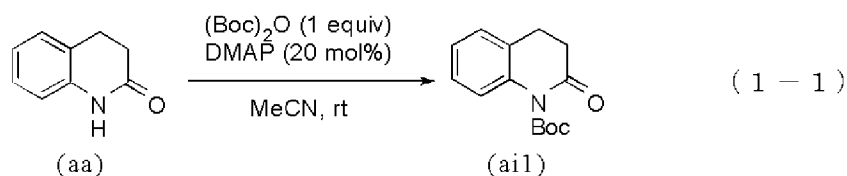
precoated TLCプレート」(シリカゲル60 GF254、0.25mm)を用いてモニタリングした。

[0063] 3-1. アシルインドリル化合物の合成

合成例1 (tert-ブトキシカルボニル基を有するジヒドロキノリン化合物の合成)

下記方法により、原料(aa)である3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンから、tert-ブトキシカルボニル基(Boc基)を有するジヒドロキノリン化合物(ai1)、即ち、tert-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートを製造した(スキーム(1-1)参照)。

[化23]



[0064] 反応器に、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.5g、10mmol)と、溶媒であるアセトニトリル(MeCN)(56mL)とを収容した後、二炭酸ジ-tert-ブチル((Boc)₂O)(2.3mL、10mmol)、及び、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(0.24g、2mmol)を、滴下させつつ添加した。次いで、これらの混合液を、室温(約20℃)で、12時間攪拌しながら、反応を行った。得られた反応生成物を水洗し、その後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層に過剰の無水硫酸マグネシウムを投入し、減圧下における溶媒の留去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)に供して、上記式(ai1)で表される、Boc基((CH₃)₃CC(O)-)からなる保護基を有するtert-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(黄色油状物)を得た(収率99%)。得られた化合物(ai1)の分析データを以下に示す。

[0065] Tert-butyl 2-oxo-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate:

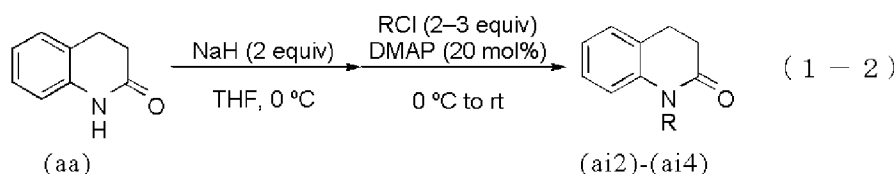
TLC (hexane:EtOAc=3:1) $R_f=0.56$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 9H), 2.63 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.2$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 27.4, 32.0, 84.7, 116.6, 123.9, 125.6, 127.1, 127.8, 136.8, 151.5, 169.0.

[0066] また、以下の合成例2～4により、下記スキーム（1－2）に従って、原料（aa）である3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オンから、アシルクロライド由来の官能基が保護基として窒素原子に結合されるジヒドロキノリン化合物（ai2）～（ai4）を製造した。

[化24]

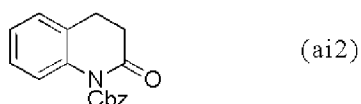


[0067] 合成例2（ベンジルオキシカルボニル基を有するジヒドロキノリン化合物の合成）

反応器に、3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（1.5 g、10 mmol）と、溶媒であるテトラヒドロフラン（77 mL）とを収容し、0℃とした後、水素化ナトリウム（0.8 g、20 mmol）を滴下させつつ添加した。この混合物を攪拌し、30分経過した後、0℃に保持し、アシルクロライド（RCl）であるクロロ蟻酸ベンジル（5.12 g、30 mmol）と、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン（DMAP）（0.24 g、2 mmol）とを添加した。次いで、反応系を、室温（約20℃）に調整し、約12時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む混合物を0℃に冷却し、水を滴下させ、そして、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層に過剰量の無水硫酸マグネシウムを投入し、減圧下における溶媒の除去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物を、シリカゲ

ルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に供して、下記式（a i 2）で表される、Cbz基（PhCH₂OCOO-）からなる保護基を有するベンジル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-カルボキシレート（黄色油状物）を得た（収率76%）。得られた化合物（a i 2）の分析データを以下に示す。

[化25]



[0068] Benzyl 2-oxo-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) R_f=0.58

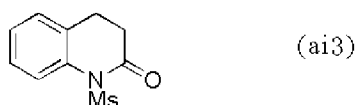
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.69 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.94 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 32.8, 69.8, 118.4, 124.6, 126.8, 127.2, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 134.3, 136.7, 153.3, 169.7.

[0069] 合成例3（メタンスルホニル基を有するジヒドロキノリン化合物の合成）

上記アシルクロライド（RCI）として、クロロ蟻酸ベンジルに代えてメタンスルホニルクロライド（2.29g、20mmol）を用いた以外は、合成例2と同様にして、下記式（a i 3）で表される、Ms基（CH₃SO₂-）からなる保護基を有する1-（メチルスルホニル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-オン（白色固体物）を得た（収率28%）。得られた化合物（a i 3）の分析データを以下に示す。

[化26]



[0070] 1-(Methylsulfonyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) R_f=0.35

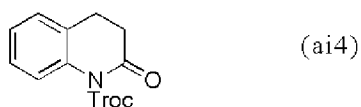
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 7.18 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.3, 35.3, 44.0, 122.5, 126.1, 127.1, 127.6, 130.2, 135.2, 173.2.

[0071] 合成例4：保護基（T r o c）を有するジヒドロキノリン化合物の合成

上記アシルクロライド（R C l）として、クロロ蟻酸ベンジルに代えてメタンスルホニルクロライド（6.36 g、30 mmol）を用いた以外は、合成例2と同様にして、下記式（a i 4）で表される、T r o c基（ $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCO}-$ ）からなる保護基を有する2, 2, 2-トリクロロエチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1（2H）-カルボキシレート（白色固体物）を得た（収率78%）。得られた化合物（a i 4）の分析データを以下に示す。

[化27]



[0072] 2,2,2-Trichloroethyl 2-oxo-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.61$

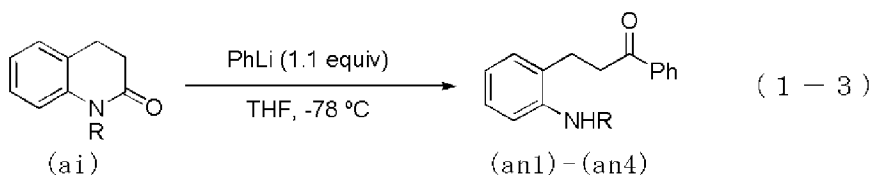
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.75 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 33.4, 76.1, 93.8, 76.1, 93.8, 120.2, 125.2, 127.1, 127.6, 127.8, 136.1, 151.6, 170.0.

[0073] 3-2. アニリン誘導体（a n）の合成（1）

以下の合成例5～8により、下記スキーム（1-3）に従って、上記合成例1～4により得られたアシルインドリル化合物（a i 1）～（a i 4）から、アニリン誘導体（a n 1）～（a n 4）を製造した。

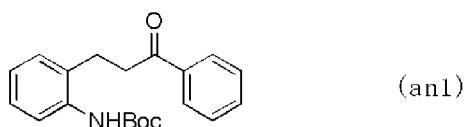
[化28]



[0074] 合成例 5 (アニリン誘導体 (an1) の合成)

反応器に、合成例 1 により得られた *tert*-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (ai1) (2 mmol) 及び溶媒であるテトラヒドロフラン (6.9 mL) を収容して溶液とした。その後、ドライアイスを用いてこの溶液を -78°C とし、フェニルリチウム (PhLi) (2.0 mL、1.1 M、2.2 mmol) を徐々に滴下させつつ添加し、その混合液を -78°C で保持させつつ、攪拌しながら 7 時間反応させた。次いで、反応生成物を含む混合物を塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) に投入して攪拌した。そして、酢酸エチルで 2 回抽出し、反応生成物を食塩水で洗浄した。回収した有機層に過剰量の無水硫酸マグネシウムを投入し、減圧下における溶媒の留去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) に供して、下記式 (an1) で表される *tert*-ブチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 78%)。得られたアニリン誘導体 (an1) の分析データを以下に示す。

[化29]



[0075] Tert-butyl 2-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1) $R_f=0.33$ IR (KBr) 3401, 2980, 2931, 1729, 1677, 1508, 1440, 1231, 1148 cm^{-1} ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.54 (s, 9H), 3.01 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.37

(t, J=6..9 Hz, 2H), 7.03 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.4 Hz, 2H)

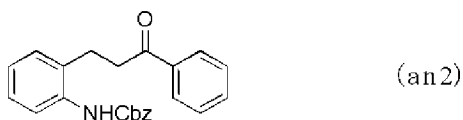
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.4, 28.4, 39.6, 80.1, 123.3, 124.2, 127.0, 128.1, 128.6, 129.4, 132.0, 133.4, 136.1, 136.5, 153.8, 199.9

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ (M+H) 326.1756, found 326.1718.

[0076] 合成例 6 (アニリン誘導体 (an 2) の合成)

tert-ブチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (ai 1) に代えて、合成例 2 により得られたベンジル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (ai 2) (2 mmol) を用いた以外は、合成例 5 と同様にして、下記式 (an 2) で表されるベンジル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 37%)。得られたアニリン誘導体 (an 2) の分析データを以下に示す。

[化30]



[0077] Benzyl 2-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1) R_f =0.23

IR (KBr) 3328, 3066, 2947, 1701, 1532, 1455, 1298, 1233 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 9H), 2.63 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.2 Hz, 1H)

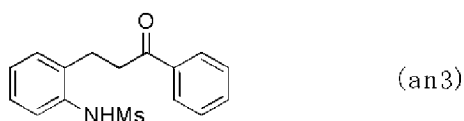
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.1, 39.7, 66.6, 123.1, 124.5, 126.9, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 129.6, 132.2, 133.3, 135.6, 136.2, 136.4, 154.4, 199.9

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ (M+H) 360.1600, found 360.1610.

[0078] 合成例 7 (アニリン誘導体 (an 3) の合成)

tert-ブチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (ai 1) に代えて、合成例 3 により得られた 1-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-オン (ai 3) (2 mmol) を用いた以外は、合成例 5 と同様にして、下記式 (an 3) で表される N-(2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニル)メタンサルホンアミド (白色固体物) を得た (収率 13%)。得られたアニリン誘導体 (an 3) の分析データを以下に示す。

[化31]



[0079] N-(2-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenyl)methanesulfonamide:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.42$ IR (KBr) 3266, 1675, 1492, 1328, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.15 (dt, $J=1.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (dq, $J=1.4, 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.95 (dd, $J=1.4, 8.2$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.1, 40.4, 40.3, 124.1, 126.1, 127.5, 128.2, 128.6, 130.4, 133.7, 134.3, 135.0, 135.9, 200.3

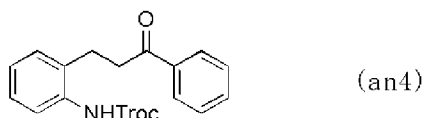
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ (M+H) 304.1007, found 304.1014.

[0080] 合成例 8 (アニリン誘導体 (an 4) の合成)

tert-ブチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (ai 1) に代えて、上記合成例 3 により得られた 2, 2-トリクロロエチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (ai 4) (2 mmol) を用いた以外は、合成例 5 と同様にして、下記式 (an 4) で表される 2, 2-トリクロロエ

チルー 2 - (3 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 11%) 。得られたアニリン誘導体 (a n 4) の分析データを以下に示す。

[化32]



[0081] 2,2,2-trichloroethyl 2-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1) $R_f=0.26$

IR (KBr) 3301, 3028, 2956, 1738, 1682, 1524, 1450, 1223 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.05 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.10 (dt, $J=1.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.44 (dt, $J=1.8, 6.9$ Hz, 2H), 7.56 (tt, $J=1.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.94–7.96 (m, 2H), 8.65 (s, 1H)

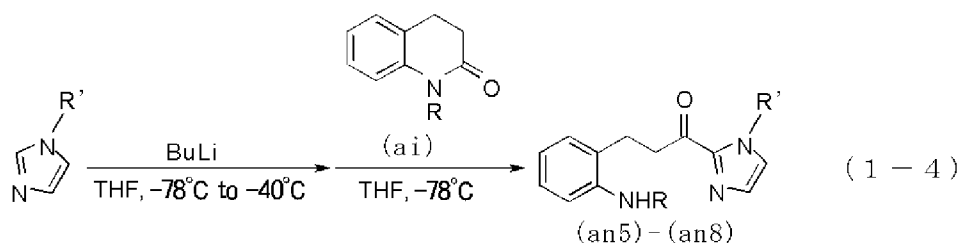
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 24.1, 40.0, 74.4, 95.6, 123.4, 125.2, 127.1, 128.1, 128.6, 129.8, 132.8, 133.6, 135.1, 136.2, 152.9, 200.2

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Cl}$ ($M+H$) 400.0274, found 400.0231.

[0082] 3-3. アニリン誘導体 (a n) の合成 (2)

以下の合成例 9 ~ 12 により、下記スキーム (1 - 4) に従って、上記合成例 1 ~ 2 により得られたアシルインドリル化合物 (a i 1) 又は (a i 2) から、アニリン誘導体 (a n 5) ~ (a n 8) を製造した。

[化33]

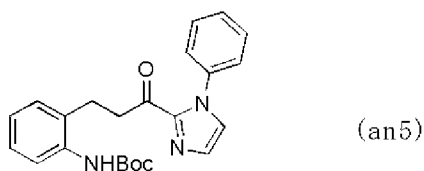


[0083] 合成例 9 (アニリン誘導体 (a n 5) の合成)

反応器に、1-アリールイミダゾール (2.0 mmol) 及び溶媒である

テトラヒドロフラン（11.1 mL）を収容して溶液とした。その後、ドライアイスを用いてこの溶液を -78°C とし、*n*-ブチルリチウム（*n*-BuLi）のヘキサン溶液（1.4 mL、1.6 M、2.2 mmol）を添加し、5分間攪拌した。次いで、ドライアイスを取り除き、反応系の温度を -40°C として、このまま3時間攪拌した。その後、この混合物を、再度 -78°C に冷却した。そして、混合物に、合成例1により得られた *tert*-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (a1) (2 mmol) とテトラヒドロフラン（4.0 mL）とからなる溶液を、カニューラーにより添加し、攪拌しながら -78°C で反応させた。6時間後、1 Nの塩酸水溶液を加えることにより、反応を終了した。得られた反応液に含まれる反応生成物を酢酸エチルで抽出した。回収した有機層に過剰量の無水硫酸ナトリウムを投入し、減圧下における溶媒の留去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に供して、下記式 (an5) で表される *tert*-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート（白色固体物）を得た（収率88%）。得られたアニリン誘導体 (an5) の分析データを以下に示す。

[化34]



[0084] Tert-butyl 2-(3-oxo-3-(1-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)propyl)phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.50$

IR (KBr) 3240, 3129, 2972, 1717, 1684, 1400, 1157 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 3.01 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.99 (dt, $J=1.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=1.4, 7.2$

Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.38 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J=2.8 Hz, 3H), 7.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H)

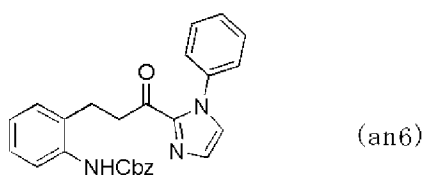
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.5, 28.5, 41.4, 80.0, 121.7, 123.3, 125.8, 126.9, 127.0, 128.8, 128.9, 129.4, 129.8, 130.2, 136.6, 138.0, 142.1, 153.8, 190.2

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 392.1974, found 392.1949.

[0085] 合成例 10 (アニリン誘導体 (an6) の合成)

tert-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (ai1) に代えて、合成例2により得られたベンジル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (ai2) (2 mmol) を用いた以外は、合成例9と同様にして、下記式 (an6) で表されるベンジル-2-(3-オキソ-3-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率27%)。得られたアニリン誘導体 (an6) の分析データを以下に示す。

[化35]



[0086] Benzyl 2-(3-oxo-3-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)propyl)phenylcarbamate

:

TLC (hexane:EtOAc=2:1) R_f =0.36

IR (KBr) 3232, 3107, 3033, 1725, 1686, 1594, 1549, 1453, 1402, 1227, 1211 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J=8.0 Hz, 2H), 5.27 (2, 2H), 6.99–7.03 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.16 (dd, J=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 3H), 7.34–7.48 (m, 8H), 8.07 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.3, 41.9, 66.8, 121.2, 123.4, 125.6, 125.

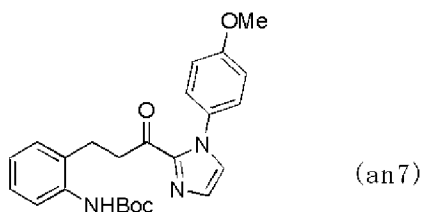
7, 126.8, 127.2, 128.1, 128.4, 128.5, 129.5, 129.7, 154.4, 189.9

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 426.1818, found 426.1839.

[0087] 合成例 1 1 (アニリン誘導体 (an 7) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(4-メトキシフェニル)-イミダゾールを用いた以外は、合成例 9 と同様に、下記式 (an 7) で表される tert-ブチル-2-(3-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピルフェニル)カルバメート (白色固体物) を得た (収率 59%)。得られたアニリン誘導体 (an 7) の分析データを以下に示す。

[化36]



[0088] Tert-butyl 2-(3-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl) phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=2:1) $R_f=0.29$

IR (KBr) 3366, 2975, 1719, 1686, 1516, 1249, 1156 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 3.00 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.94–7.00 (m, 3H), 7.14–7.22 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.5, 28.5, 41.4, 55.4, 79.9, 114.0, 123.2, 126.9, 127.0, 127.2, 129.4, 129.6, 130.8, 136.5, 142.1, 153.8, 159.6, 190.2

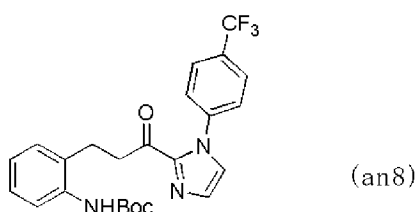
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) 422.2080, found 422.2061.

[0089] 合成例 1 2 (アニリン誘導体 (an 8) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(4-トリフルオロメチルフェ

ニル)ーイミダゾールを用いた以外は、合成例 9 と同様にして、下記式 (a n 8) で表される tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 38%)。得られたアニリン誘導体 (a n 8) の分析データを以下に示す。

[化37]



[0090] Tert-butyl 2-(3-oxo-3-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)propyl)phenylcarbamate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.411$

IR (KBr) 3238, 2982, 1718, 1691, 1449, 1325, 1159, 1127 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.55 (s, 9H), 3.01 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.00 (dt, $J=1.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=1.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.41–7.44 (m, 3H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.1, 28.4, 41.1, 79.9, 121.7, 122.1 (d, $J_{\text{C-F}}=4.8$ Hz), 123.3, 126.1 (d, $J_{\text{C-F}}=2.9$ Hz), 126.4, 126.7, 127.0, 129.4, 130.1, 130.3, 130.9 (d, $J_{\text{C-F}}=33$ Hz), 136.4, 140.9, 141.9, 153.7, 190.4

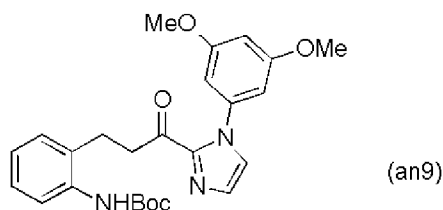
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$ (M+H) 460.1848, found 460.1888.

[0091] 合成例 13 (アニリン誘導体 (a n 9) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(3,5-ジメトキシフェニル)ーイミダゾールを用いた以外は、合成例 9 と同様にして、下記式 (a n 9) で表される tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(3,5-ジメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 67%)。得られたアニリン

誘導体 (an 9) の分析データを以下に示す。

[化38]



[0092] Tert-butyl (2-(3-(1-(3,5-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl)phenyl)carbamate :

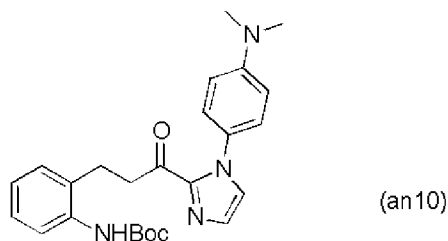
TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.38$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 3.02 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 6.41 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.96 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15–7.26 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.94–7.95 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)

[0093] 合成例 14 (アニリン誘導体 (an 10) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-イミダゾールを用いた以外は、合成例 9 と同様にして、下記式 (an 10) で表される tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(4-ジメチルアミノ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピルフェニルカルバメート (黄色固体物) を得た (収率 62%)。得られたアニリン誘導体 (an 10) の分析データを以下に示す。

[化39]



[0094] Tert-butyl (2-(3-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl)phenyl)carbamate :

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.33$

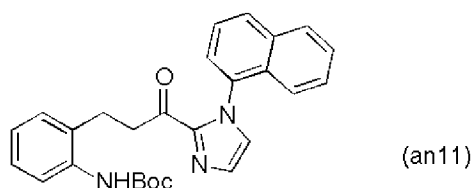
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 2.90–3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 3.24 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.72 (dt, $J=2.8, 9.2$ Hz, 2H), 6.99 (dt, $J=0.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.12–7.23 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.96–7.99 (m, 1H), 8.43 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.6, 28.5, 40.4, 41.5, 79.9, 111.6, 121.5, 123.1, 126.3, 126.7, 127.0, 127.4, 129.3, 129.4, 130.2, 136.6, 142.1, 150.3, 153.9, 190.1

[0095] 合成例 15 (アニリン誘導体 (an11) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(ナフタレン-1-イル)-イミダゾールを用いた以外は、合成例9と同様にして、下記式 (an11) で表される tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率 72%)。得られたアニリン誘導体 (an11) の分析データを以下に示す。

[化40]



[0096] Tert-butyl (2-(3-(1-(naphthalen-1-yl)-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl)phenyl)carbamate :

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.50$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.54 (s, 9H), 2.97 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.40–7.46 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.94–8.00 (m, 3H), 8.36 (s, 1H)

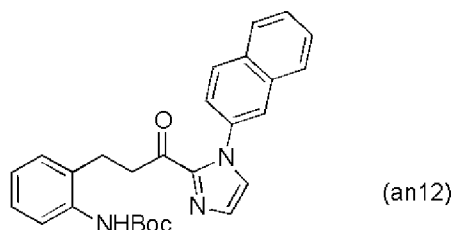
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.2, 28.4, 41.0, 79.9, 121.5, 123.2, 123.7, 124.9, 126.7, 127.0, 127.4, 127.5, 128.3, 129.3, 129.4, 129.7, 130.

0, 133.8, 134.9, 136.4, 143.3, 153.7, 189.7

[0097] 合成例 16 (アニリン誘導体 (an12) の合成)

1-アリールイミダゾールに代えて、1-(ナフタレン-2-イル)-イミダゾールを用いた以外は、合成例9と同様にして、下記式 (an12) で表される tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (白色固体物) を得た (収率62%)。得られたアニリン誘導体 (an12) の分析データを以下に示す。

[化41]



[0098] Tert-butyl (2-(3-(1-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl)phenyl)carbamate :

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.45$

IR (KBr) 3277, 2975, 1721, 1686, 1447, 1402, 1238, 1157 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.52 (s, 9H), 3.01 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=1.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.82-8.00 (m, 4H), 8.36 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.4, 28.4, 41.3, 79.8, 121.6, 123.2, 123.8, 124.1, 126.9, 127.2, 127.8, 128.0, 128.7, 129.4, 129.8, 130.1, 132.7, 132.8, 135.4, 136.5, 142.1, 153.8, 190.2

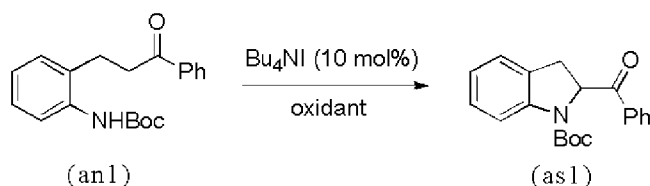
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 442.2131, found 442.2137.

[0099] 3-4. 2-アシルインドリンの製造及び評価 (1)

以下の実施例 1-1 ~ 1-7 において、基質化合物として、合成例5により得られたアニリン誘導体 (an1) を、4級アンモニウム塩として、テト

ラブチルアンモニウムヨージド ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) を、それぞれ、用い、酸化剤、溶媒等の種類、反応条件を変更しながら、下記式 (as 1) で表される *tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを製造し、収率を測定した。

[化42]



[0100] 実施例 1-1

反応器に、合成例 5 により得られた *tert*-ブチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (an 1) (325 mg、1.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨージド ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) (36.9 mg、0.10 mmol)、及び、溶媒である酢酸エチル (50 mL) を収容して溶液を得た。その後、酸化剤である *tert*-ブチルヒドロパーオキサイド (TBHP) を、アニリン誘導体 (an 1) に対して 2 当量に相当する量 (5.5 M-デカン溶液、Aldrich 社製、364 μL 、2.0 mmol) を添加した。次いで、反応系を 50℃ に調整し、10 時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液を室温にまで冷却し、これを水 (20 mL) に入れ、そして、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム (Na_2SO_3) 水溶液、NaCl 水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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 (展開液：ヘキサン／酢酸エチル = 6／1) に供して、上記式 (as 1) で表される *tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレート (246 mg、0.76 mmol、白色固体物) を得た。収率は 76% であった (表 1-1 参照)。得られた化合物 (as 1) の分析データを以

下に示す。

[0101] Tert-butyl 2-benzoylindoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1) $R_f=0.39$

IR (CHCl₃) 3012, 2981, 1707, 1485, 1391, 1222, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.33 (s, 5H), 1.60* (s, 4H), 3.01–3.12 (m, 1H), 3.60–3.67 (m, 1H), 5.69 (dd, $J=5.3, 11.7$ Hz, 0.6H), 5.82–5.89* (m, 0.4H), 6.95 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.56–7.63 (m, 1H), 7.97 (t, $J=8.9$ Hz, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 28.0, 28.4, 32.6, 32.7, 62.4, 63.1, 81.2, 82.2, 114.6, 122.3, 122.5, 124.5, 124.8, 127.6, 127.9, 128.1, 128.3, 128.7, 128.7, 128.8, 133.5, 134.2, 142.1, 143.0, 151.6, 152.6, 195.5, 196.2

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₂₂NO₃ (M+H) 324.1600, found 324.1569.

[0102] 実施例 1 – 2

酸化剤として、tert-ブチルヒドロパーオキシド (TBHP) に代えて、過酸化水素 (H₂O₂) を用い、溶媒として、酢酸エチルに代えて、テトラヒドロフラン (THF) を用い、反応時間を 19 時間とし、反応温度を室温 (約 20℃) とした以外は、実施例 1 – 1 と同様にして、上記式 (as 1) で表される tert-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを得た。収率は 34% であった (表 1 – 1 参照)。

[0103] 実施例 1 – 3

酸化剤として、tert-ブチルヒドロパーオキシド (TBHP) に代えて、過酸化水素 (H₂O₂) を、アニリン誘導体 (an 1) に対して 4 当量に相当する量で用い、溶媒として、酢酸エチルに代えて、ジエチルエーテル (Et₂O) を用い、反応時間を 22 時間とし、また、反応温度を室温 (約 20℃) とした以外は、実施例 1 – 1 と同様にして、上記式 (as 1) で表される tert-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレー

トを得た。収率は19%であった（表1-1参照）。

[0104] 実施例1-4

酸化剤として、*tert*-ブチルヒドロパーオキシド（TBHP）に代えて、過酸化水素（ H_2O_2 ）を用い、溶媒として、酢酸エチルに代えて、メチル*tert*-ブチルエーテル（*t*BuOMe）を用い、反応時間を28時間とし、反応温度を室温（約20℃）とした以外は、実施例1-1と同様に、上記式（as1）で表される*tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを得た。収率は20%であった（表1-1参照）。

[0105] 実施例1-5

酸化剤として、*tert*-ブチルヒドロパーオキシド（TBHP）に代えて、過酸化水素（ H_2O_2 ）を用い、反応時間を27時間とし、反応温度を室温（約20℃）とした以外は、実施例1-1と同様に、上記式（as1）で表される*tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを得た。収率は21%であった（表1-1参照）。

[0106] 実施例1-6

溶媒として、酢酸エチルに代えて、テトラヒドロフラン（THF）を用い、反応時間を5時間とし、反応温度を室温（約20℃）とした以外は、実施例1-1と同様に、上記式（as1）で表される*tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを得た。収率は69%であった（表1-1参照）。

[0107] 実施例1-7

反応時間102時間とし、反応温度を室温（約20℃）とした以外は、実施例1-1と同様に、上記式（as1）で表される*tert*-ブチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレートを得た。収率は39%であった（表1-1参照）。

[0108]

表 1 - 1

実施例	基質化合物	酸化剤	溶媒	反応温度、反応時間	収率
1 - 1	(an1)	TBHP (2 equiv)	EtOAc	50°C, 10 h	76%
1 - 2	(an1)	H ₂ O ₂ (2 equiv)	THF	RT, 19 h	34%
1 - 3	(an1)	H ₂ O ₂ (4 equiv)	EtOAc	RT, 22 h	19%
1 - 4	(an1)	H ₂ O ₂ (2 equiv)	^t BuOMe	RT, 28 h	20%
1 - 5	(an1)	H ₂ O ₂ (2 equiv)	EtOAc	RT, 27 h	21%
1 - 6	(an1)	TBHP (2 equiv)	THF	RT, 5 h	69%
1 - 7	(an1)	TBHP (2 equiv)	EtOAc	RT, 102 h	39%

[0109] 3 - 5. 2 - アシルインドリンの製造及び評価 (2)

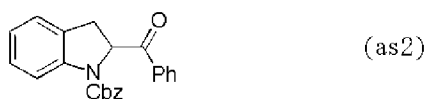
以下の実施例 1 - 8 ~ 1 - 10 において、基質化合物として、合成例 6 ~ 8 により得られたアニリン誘導体 (an2) ~ (an4) を用いて、2 - アシルインドリンの製造を行い、収率を測定した。

[0110] 実施例 1 - 8

反応器に、合成例 6 により得られたベンジル - 2 - (3 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) フェニルカルバメート (an2) (359 mg、1.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (Bu₄N⁺I⁻) (36.9 mg、0.10 mmol)、及び、溶媒である酢酸エチル (50 mL) を収容して溶液を得た。その後、酸化剤である *tert*-ブチルヒドロパーオキシド (TBHP) を、アニリン誘導体 (an2) に対して 2 当量に相当する量 (5.5 M - デカン溶液、Aldrich 社製、364 μ L、2.0 mmol) を添加した。次いで、反応系を室温 (約 20°C) に調整し、5 時間攪拌、更に、50°C で 42 時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液を室温にまで冷却し、これを水 (20 mL) に入れ、そして、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム (Na₂SO₃) 水溶液、NaCl 水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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 (展開液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) に供して、下記式 (as2) で表されるベンジル - 2 - ベンゾイルインド

リンー１－カルボキシレート（白色固体物）を得た。収率は１０％であった（表１－２参照）。得られた化合物（as2）の分析データを以下に示す。

[化43]



[0111] Benzyl 2-benzoylindoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1) $R_f=0.28$

IR (CHCl_3) 3030, 3015, 1711, 1487, 1409, 1210 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 3.04–3.12 (m, 1H), 3.62–3.70 (m, 1H), 5.06–5.40 (m, 2H), 5.80 (dd, $J=4.6, 11.9$ Hz, 0.7H), 5.89* (dd, $J=3.7, 12.7$ Hz, 0.3H), 6.91–6.98 (m, 1H), 7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.16–7.39 (m, 7H), 7.43–7.51 (m, 1H), 7.89 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.00–8.04 (m, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 32.1, 32.9, 62.7, 62.8, 67.2, 68.1, 114.8, 114.9, 122.8, 122.9, 124.5, 124.9, 127.6, 127.7, 127.9, 128.6, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 133.6, 133.9, 134.0, 135.7, 135.8, 141.6, 142.8, 195.2, 195.5

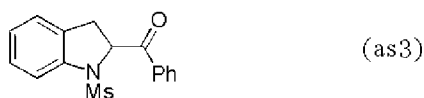
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (M+H) 358.1443, found 358.1443.

[0112] 実施例１－９

反応器に、合成例７により得られたＮ－（２－（３－オキソ－３－フェニルプロピル）フェニル）メタンスルホンアミド（an3）（303mg、1.0mmol）、テトラブチルアンモニウムヨード（ $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ ）（36.9mg、0.10mmol）、及び、溶媒である酢酸エチル（50mL）を収容して溶液を得た。その後、酸化剤であるtert-ブチルヒドロパーオキサイド（TBHP）を、アニリン誘導体（an3）に対して2当量に相当する量（5.5M-デカン溶液、Aldrich社製、364 μL 、2.0mmol）を添加した。次いで、反応系を室温（約20℃）に調整し、14時間攪拌、更に、50℃で4時間攪拌して反応を行った。その後、反応

生成物を含む反応液を室温にまで冷却し、これを水（20 mL）に入れ、そして、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム（ Na_2SO_3 ）水溶液、 NaCl 水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム（ Na_2SO_4 ）を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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（展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）に供して、下記式（as3）で表される（1-（メチルスルホニル）インドリン-2-イル）（フェニル）メタノン（白色固体物）を得た。収率は85%であった（表1-2参照）。得られた化合物（as3）の分析データを以下に示す。

[化44]



[0113] (1-(Methylsulfonyl)indolin-2-yl)(phenyl)methanone:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.55$

IR (CHCl_3) 3030, 1699, 1482, 1348, 1155 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.13 (dd, $J=4.6, 16.5$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=11.9, 16.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=4.6, 11.9$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J=0.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 33.4, 39.8, 65.5, 112.2, 122.9, 125.3, 128.3, 128.8, 129.0, 133.6, 134.0, 141.2, 195.5

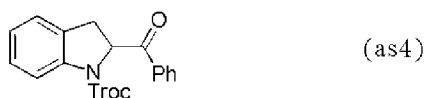
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ (M+H) 302.0851, found 302.0842.

[0114] 実施例1-10

反応器に、合成例8により得られた2, 2, 2-トリクロロエチル-2-（3-オキソ-3-フェニルプロピル）フェニルカルバメート（an4）（401 mg、1.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムヨード（ Bu_4

N⁺ I⁻) (36.9 mg, 0.10 mmol)、及び、溶媒である酢酸エチル (50 mL) を収容して溶液を得た。その後、酸化剤である *tert*-ブチルヒドロパーオキシド (TBHP) を、アニリン誘導体 (an4) に対して2当量に相当する量 (5.5 M-デカン溶液、Aldrich社製、364 μ L、2.0 mmol) を添加した。次いで、反応系を室温 (約20 °C) に調整し、5時間攪拌、更に、50 °Cで14時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液を室温にまで冷却し、これを水 (20 mL) に入れ、そして、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム (Na₂SO₃) 水溶液、NaCl水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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 (展開液: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) に供して、下記式 (as4) で表される2, 2, 2-トリクロロエチル-2-ベンゾイルインドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は48%であった (表1-2参照)。得られた化合物 (as4) の分析データを以下に示す。

[化45]



[0115] 2,2,2-Trichloroethyl 2-benzoylindoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=6:1), R_f=0.34

IR (CHCl₃) 3010, 2982, 1486, 1407, 1390 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 3.12 (dd, J=4.1, 16.5 Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 4.62 (d, J=11.9 Hz, 0.7H), 4.86 (d, J=11.9 Hz, 0.7H), 4.91* (d, J=11.9 Hz, 0.3H), 5.02* (d, J=11.9 Hz, 0.3H), 5.92* (dd, J=4.1, 11.9 Hz, 0.3H), 5.96 (dd, J=4.1, 11.9 Hz, 0.7H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.82* (d,

$J=8.2$ Hz, 0.3H), 7.98–8.01 (m, 2.7H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 32.1, 32.8, 62.6, 63.0, 74.6, 75.7, 94.8, 114.9, 115.3, 123.4, 123.5, 124.6, 125.0, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.8, 133.6, 133.7, 150.2, 151.8, 194.5, 194.6

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Cl}_3$ (M+H) 398.0118, found 398.0080.

[0116]

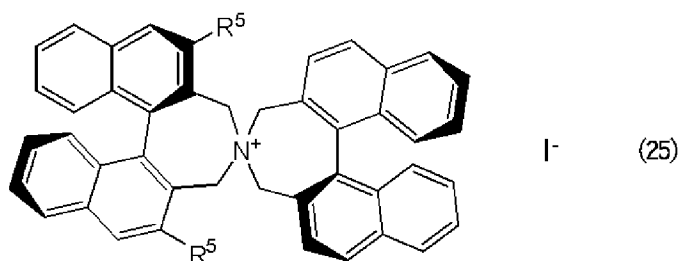
表 1 – 2

実施例	基質化合物	反応温度、反応時間	収率
1 – 8	(an2)	RT, 5 h $\rightarrow$ 50°C, 42 h	10%
1 – 9	(an3)	RT, 14 h $\rightarrow$ 50°C, 4 h	85%
1 – 10	(an4)	RT, 5 h $\rightarrow$ 50°C, 14 h	48%

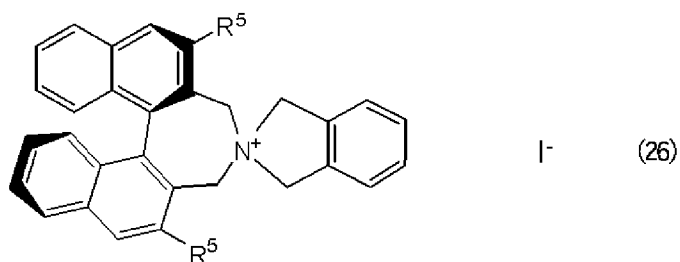
[0117] 3 – 6. 2 – アシルインドリンの製造及び評価 (3)

以下の実施例 1 – 11 ~ 1 – 14 において、基質化合物として、合成例 9 及び 10 により得られたアニリン誘導体 (an5) 又は (an6) を、4 級アンモニウム塩として、下記一般式 (25) における R^5 が 3, 5 – (3, 5 – $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ 若しくは 4 – (4 – $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) C_6H_4 である場合の化合物、又は、下記一般式 (26) における R^5 が 3, 5 – (3, 5 – $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ 若しくは 4 – (4 – $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) C_6H_4 である場合の化合物を、それぞれ、用いて、2 – アシルインドリンの製造を行い、収率を測定した。

[化46]



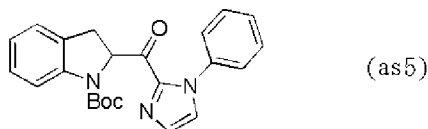
[化47]



[0118] 実施例 1 - 1 1

反応器に、合成例 9 により得られた *tert*-ブチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (an 5) (39.1 mg、0.1 mmol)、4 級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) で表され、R⁵が 3, 5-(3, 5-(CF₃)₂C₆H₃)₂C₆H₃である化合物 (17.2 mg、0.01 mmol)、及び、溶媒であるジエチルエーテル (Et₂O) (5.0 mL) を収容して溶液を得た。その後、酸化剤である *tert*-ブチルヒドロパーオキシド (TBHP) を、アニリン誘導体 (an 5) に対して 2 当量に相当する量 (5.5 M-デカン溶液、Aldrich 社製、364 μL、2.0 mmol) を添加した。次いで、反応系を室温 (約 20℃) に調整し、10 時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液を水 (5 mL) に入れ、そして、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム (Na₂SO₃) 水溶液、NaCl 水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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 (展開液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) に供して、下記式 (as 5) で表される *tert*-ブチル-2-(1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 89% であった (表 1-3 参照)。得られた化合物 (as 5) の分析データを以下に示す。

[化48]



[0119] Tert-butyl 2-(1-phenyl-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1), $R_f=0.50$

IR (CHCl₃) 3010, 2982, 1706, 1486, 1407, 1390 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.36 (s, 5H), 1.58* (s, 4H), 3.12 (dd, $J=4.3, 16.7$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=12.2, 16.7$ Hz, 1H), 6.11–6.16 (m, 1H), 6.88 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.14–7.16 (m, 1H), 7.22–7.47 (m, 7.4H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 0.6H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 28.3, 28.4, 32.2, 32.9, 62.6, 80.6, 81.9, 114.4 (2C), 122.2, 124.2, 124.7, 125.7, 125.8, 127.1, 127.3, 127.5, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6, 128.9 (2C), 129.1, 129.5, 130.0 (2C), 137.7, 140.7, 140.9, 142.3, 143.2, 151.5, 152.5, 186.8, 186.9

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₃H₂₄N₃O₃ (M+H) 390.1818, found 390.1791

[0120] 実施例 1 – 1 2

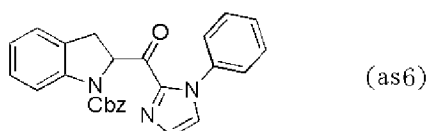
4級アンモニウム塩として、上記一般式(26)で表され、R⁵が3, 5-(CF₃)₂C₆H₃である化合物(9.5 mg、0.01 mmol)を用い、反応時間を24時間とした以外は、実施例1-11と同様にして、上記式(as 5)で表されるtert-ブチル-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート(白色固体物)を得た。収率は、43%であった(表1-3参照)。

[0121] 実施例 1 – 1 3

基質化合物として、合成例10により得られたtert-ブチル-2-

3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (a n 6) (42.6 mg、0.1 mmol) を用い、反応時間を7時間とした以外は、実施例1-11と同様にして、下記式 (a s 6) で表されるベンジル-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は92%であった (表1-3参照)。得られた化合物 (a s 6) の分析データを以下に示す。

[化49]



[0122] Benzyl 2-(1-phenyl-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=2:1), $R_f=0.31$

IR (KBr) 3031, 3012, 1708, 1487, 1409 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 3.18 (dd, $J=4.1, 16.5\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=11.4, 16.5\text{ Hz}$, 1H), 5.10–5.37 (m, 2H), 6.22 (dd, $J=4.1, 11.4\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.02 (m, 2H), 7.08 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.16–7.46 (m, 12.4 H), 7.92 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 0.6H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 32.7, 33.5, 62.8, 63.3, 67.0, 68.2, 114.5, 114.9, 122.7, 122.9, 125.8, 125.9, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.0, 129.2, 130.3, 136.0, 136.2, 137.7, 137.9, 140.6, 140.8, 143.0, 152.2, 153.6, 186.3, 186.5

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3(\text{M}+\text{H})$ 424.1661, found 424.1673

[0123] 実施例1-14

基質化合物として、合成例10により得られたtert-ブチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)フェニルカルバメート (a n 6) (42.6 mg、0.1 mmol) を、4級アンモニウム塩として、上記一般式

(26) で表され、 R^5 が 3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$ である化合物 (9.5 mg、0.01 mmol) を、それぞれ、用い、反応時間を 24 時間とした以外は、実施例 1-11 と同様にして、上記式 (as 6) で表されるベンジル-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル) インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 15% であった (表 1-3 参照)。

[0124]

表 1-3

実施例	基質化合物	4 級アンモニウム塩	酸化剤	収率
1-11	(an5)	一般式 (25) R^5 : 3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$	TBHP	89%
1-12	(an5)	一般式 (26) R^5 : 3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$	TBHP	43%
1-13	(an6)	一般式 (25) R^5 : 3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$	TBHP	92%
1-14	(an6)	一般式 (26) R^5 : 3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$	TBHP	15%

[0125] 3-7. 2-アシルインドリンの製造及び評価 (4)

以下の実施例 1-15 ~ 1-27 において、基質化合物として、合成例 9 及び 10 により得られたアニリン誘導体 (an 5) 又は (an 6) を、4 級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) における R^5 が、-Ph (以下、「官能基 A」又は「A」と表記する)、3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$ (以下、「官能基 B」又は「B」と表記する)、3, 4, 5- $F_3C_3H_3$ (以下、「官能基 C」又は「C」と表記する)、4-MeOC₆H₅ (以下、「官能基 D」又は「D」と表記する)、4- $(CF_3)C_6H_5$ (以下、「官能基 E」又は「E」と表記する)、4-[3, 5- $(CF_3)_2C_6H_3$]C₆H₄ (以下、「官能基 F」又は「F」と表記する) 又は 4-(4- $CF_3C_6H_4$)C₆H₄ (以下、「官能基 G」又は「G」と表記する) である場合の化合物を、それぞれ、用いて、上記式 (as 5) で表される tert-ブチル-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル) インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) 及び上記式 (as 6) で表されるベンジル-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル) インドリン-1-カルボ

キシレート（白色固体物）の製造を行い、収率を測定した。

式（a s 5）で表される *t e r t* -ブチル-2-（1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレートのエナンチオ選択率を得るためのHPLC測定において、キラルカラム「DAICEL CHIRALPAK AD-H」を用い、ヘキサン／エタノール（10／1）を溶離液として、流速1 mL／分の条件とした（ $t_1 = 18$ 分、 $t_2 = 23$ 分）。

また、式（a s 6）で表されるベンジル-2-（1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレートのエナンチオ選択率を得るためのHPLC測定において、キラルカラム「DAICEL CHIRALPAK AS-H」を用い、ヘキサン／エタノール（10／1）を溶離液として、流速1 mL／分の条件とした（ $t_1 = 15$ 分、 $t_2 = 19$ 分）。

[0126] 実施例 1 - 15

反応器に、合成例9により得られた *t e r t* -ブチル-2-（3-オキソ-3-フェニルプロピル）フェニルカルバメート（a n 5）（39.1 mg、0.1 mmol）、4級アンモニウム塩として、上記一般式（25）で表され、 R^5 が「官能基A」である化合物（0.01 mmol）、及び、溶媒であるジエチルエーテル（Et₂O）（5.0 mL）を収容して溶液を得た。その後、酸化剤である *t e r t* -ブチルヒドロパーオキシド（TBHP）を、アニリン誘導体（a n 5）に対して2当量に相当する量（5.5 M-デカン溶液、Aldrich社製、364 μ L、2.0 mmol）を添加した。次いで、反応系を室温（約20℃）に調整し、10時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液を水（5 mL）に入れ、そして、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を、飽和の亜硫酸ナトリウム（Na₂SO₃）水溶液、NaCl水溶液及び水により、順次、洗浄した後、無水硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）を投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮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（展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）に供して、上記式（a s 5）で表される *tert*-ブチル-2-（1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレート（白色固体物）を得た。収率は17%、エナンチオ選択率は60% *ee*であった（表1-4参照）。

[0127] 実施例1-16～1-27

基質化合物であるアニリン誘導体、4級アンモニウム塩及び反応時間を、表1-4に記載のように変更した以外は、実施例1-15と同様にして、上記式（a s 5）で表される *tert*-ブチル-2-（1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレート及び上記式（a s 6）で表されるベンジル-2-（1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレートを製造し、収率及びエナンチオ選択率を表1-4に併記した。

[0128]

表 1 - 4

実施例	基質化合物	4級アンモニウム塩	酸化剤	反応時間	収率	エナンチオ選択率
1-15	(an5)	一般式(25)のR ⁵ :A	TBHP	10 h	17%	60%
1-16		一般式(25)のR ⁵ :B	TBHP	10 h	65%	20%
1-17		一般式(25)のR ⁵ :C	TBHP	24 h	99%	47%
1-18		一般式(25)のR ⁵ :D	TBHP	24 h	99%	55%
1-19		一般式(25)のR ⁵ :E	TBHP	24 h	95%	65%
1-20		一般式(25)のR ⁵ :F	TBHP	24 h	99%	69%
1-21		一般式(25)のR ⁵ :F	TBHP	48 h	72%	79%
1-22		一般式(25)のR ⁵ :G	TBHP	24 h	74%	68%
1-23		一般式(25)のR ⁵ :A	TBHP	24 h	87%	38%
1-24		一般式(25)のR ⁵ :B	TBHP	5 h	89%	46%
1-25	(an6)	一般式(25)のR ⁵ :C	TBHP	6 h	38%	62%
1-26		一般式(25)のR ⁵ :D	TBHP	24 h	49%	70%
1-27		一般式(25)のR ⁵ :F	TBHP	6 h	44%	60%

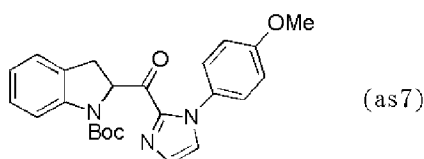
[0129] 3-8. 2-アシルインドリンの製造及び評価(5)

以下の実施例1-28~1-33において、基質化合物として、合成例11~16により得られた化合物(an7)~(an12)を、4級アンモニウム塩として、上記一般式(25)におけるR⁵が「官能基F」である化合物を、それぞれ、用い、反応条件を変更させながら、2-アシルインドリンを製造した。

[0130] 実施例 1-28

基質化合物として、合成例 11 により得られた *tert*-ブチル-2-(3-(1-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピルフェニル)カルバメート (an7) (42.2 mg、0.1 mmol) を、4 級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) における R⁵ が「官能基 F」である化合物 (12.8 mg、0.01 mmol) を、それぞれ、用い、反応時間を 11 時間とした以外は、実施例 1-15 と同様にして、下記式 (as7) で表される *tert*-ブチル-2-(1-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 94% であり、HPLC 測定 (キラルカラム:「DAICEL CHIRALPAK AS-3」、溶離液:ヘキサン/エタノール (10/1)、流速:1 mL/分、*t*₁=24 分、*t*₂=29 分) によるエナンチオ選択率は 78% ee であった (表 1-5 参照)。得られた化合物 (as7) の分析データを以下に示す。

[化50]



[0131] Tert-butyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=2:1) *R*_f=0.24

IR (CHCl₃) 3011, 2981, 1706, 1517, 1485, 1390, 1252 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.36 (s, 8.1H), 3.11 (dd, *J*=4.6, 16.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J*=11.4, 16.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2.7H), 3.88* (s, 0.3H), 6.09-6.16 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 3H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.76-8.08 (m, 1H), 6.47 (dd, *J*=7.8, 11.0 Hz, 1H), 6.86 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.52 (dt, *J*=1.4, 6.2 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*=

1.4, 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=0.9$, 7.8 Hz, 1H), 8.71–8.73 (m, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 28.4, 28.6, 32.2, 32.9, 55.4, 62.6, 80.6, 81.9, 114.0, 114.4, 122.0, 122.1, 123.9, 124.2, 124.4, 124.7, 126.8, 127.0, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 129.8, 129.9, 137.1, 137.2, 140.8, 140.9, 143.2, 143.8, 152.5, 152.7, 159.4, 159.7, 186.8

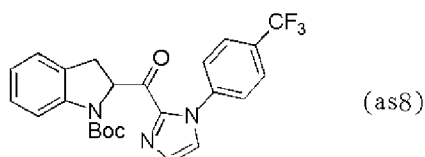
HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) 420.1923, found 420.1926

$[\alpha]_D^{23} = -46.2$ (c 1.87, CHCl_3) for 78% ee.

[0132] 実施例 1 – 29

基質化合物として、合成例 12 により得られた tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (as8) (46.0 mg, 0.1 mmol) を、4級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) における R^5 が「官能基 F」である化合物 (12.8 mg, 0.01 mmol) を、それぞれ、用い、反応時間を 10 時間とした以外は、実施例 1–15 と同様にして、下記式 (as8) で表される tert-ブチル-2-(1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 91% であり、HPLC 測定 (キラルカラム: 「DAICEL CHIRALPAK IA」、溶離液: ヘキサン/エタノール (10/1)、流速: 1 mL/分、 $t_1 = 9$ 分、 $t_2 = 16$ 分) によるエナンチオ選択率は 50% ee であった (表 1–5 参照)。得られた化合物 (as8) の分析データを以下に示す。

[化51]



[0133] Tert-butyl 2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole-2-carbonyl

)indoline-1-carboxylate:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.34$

IR (CHCl₃) 3009, 2983, 1707, 1485, 1389, 1326 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.36 (s, 6.3H), 1.50* (s, 2.7H), 3.12 (dd, $J=4.6, 16.9$ Hz, 1H), 3.68–3.75 (m, 1H), 6.09–6.15 (m, 1H), 6.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02–7.18 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.36–7.51 (m, 3H), 7.68 (dd, $J=8.2, 16.8$ Hz, 2H), 7.76–8.07 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, mixture of two rotamers) δ 28.0, 28.3, 32.2, 32.9, 62.6, 80.7, 82.2, 114.3, 122.3 (d, $J_{C-F}=4$ Hz), 123.9, 124.1, 124.3, 124.8, 126.2, 126.3, 126.5, 126.7, 127.1, 127.2, 127.7, 127.8, 130.6, 130.8, 137.3, 138.0, 140.6, 140.9, 141.4, 142.1, 143.1, 143.7, 152.6, 152.7, 187.2, 187.4

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -62.6

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₄H₂₃O₃N₃F₃ (M+H) 458.1692, found 458.1689

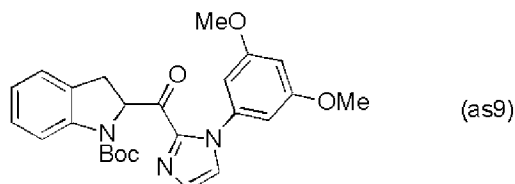
$[\alpha]_D^{24}=-29.4$ (c 1.88, CHCl₃) for 50% ee.

[0134] 実施例 1 – 3 O

基質化合物として、合成例 13 により得られた tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(3,5-ジメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (an 9) (22.6 mg, 0.05 mmol) を、4級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) における R⁵が「官能基 F」である化合物 (6.4 mg, 0.005 mmol) を、それぞれ、用い、反応時間を 11 時間とした以外は、実施例 1-15 と同様にして、下記式 (as 9) で表される tert-ブチル-2-(1-(3,5-ジメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 81% であり、HPLC 測定 (キラルカラム: 「DAICEL CHIRAL PAK IA」、溶離液: ヘキサン/エタノール (10/1)、流速: 1 ml

L / 分、 $t_1 = 15$ 分、 $t_2 = 19$ 分) によるエナンチオ選択率は 59% ee であった (表 1-5 参照)。得られた化合物 (as9) の分析データを以下に示す。

[化52]



[0135] Tert-butyl 2-(1-(3,5-dimethoxyphenyl)-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate

TLC (hexane:EtOAc=2:1) $R_f=0.27$

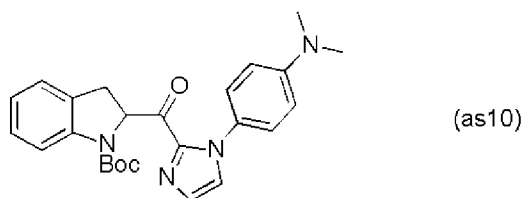
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.37 (s, 5.4H), 1.58* (s, 3.6H), 3.12 (dd, $J=4.1, 17.0$ Hz, 1H), 3.68–3.75 (m, 1H), 3.76 (s, 6H, 6.09–6.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.45–6.50 (m, 2H), 6.89 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.05–7.07 (m, 1H), 7.11–7.18 (m, 1H), 7.23–7.34 (m, H), 7.47* (d, $J=8.2$ Hz, 0.4H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 0.6H)

[0136] 実施例 1-31

基質化合物として、合成例 14 により得られた tert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(4-ジメチルアミノ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート (an10) (21.7 mg、0.05 mmol) を、4級アンモニウム塩として、上記一般式 (25) における R^5 が「官能基 F」である化合物 (6.4 mg、0.005 mmol) を、それぞれ、用い、反応時間を 5 時間とした以外は、実施例 1-15 と同様にして、下記式 (as10) で表される tert-ブチル-2-(1-(4-ジメチルアミノ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (白色固体物) を得た。収率は 88% であり、HPLC 測定 (キラルカラム:「DAICEL CHIRA

「L P A K I A」、溶離液：ヘキサン／エタノール（１０／１）、流速：１ mL／分、 $t_1=16$ 分、 $t_2=24$ 分）によるエナンチオ選択率は７８％ e_e であった（表１－５参照）。得られた化合物（ $as10$ ）の分析データを以下に示す。

[化53]



[0137] Tert-butyl 2-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.32$

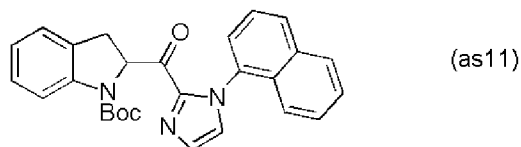
^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.35 (s, 5.4H), 1.54* (s, 4.6H), 2.95–3.10 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 3.64–3.72 (m, 1H), 6.10–6.19 (m, 1H), 6.68–6.78 (m, 2H), 6.85–6.90 (m, 1H), 7.00–7.40 (m, 6H), 7.45* (d, $J=8.2$ Hz, 0.4H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 0.6H)

[0138] 実施例１－３２

基質化合物として、合成例１５により得られたtert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート($an11$) (22.1 mg、0.05 mmol)を、４級アンモニウム塩として、上記一般式(25)における R^5 が「官能基F」である化合物(6.4 mg、0.005 mmol)を、それぞれ、用い、反応時間を８時間とした以外は、実施例１－１５と同様にして、下記式($as11$)で表されるtert-ブチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート(白色固体物)を得た。収率は９０％であり、HPLC測定(キラルカラム：「DAICEL CHIRALPAK IA」

(2本)、溶離液：ヘキサン／エタノール（40／1）、流速：1 mL／分、 $t_1=65$ 分、 $t_2=75$ 分）によるエナンチオ選択率は68% eeであった（表1－5参照）。得られた化合物（as11）の分析データを以下に示す。

[化54]



[0139] Tert-butyl 2-(1-(naphthalen-1-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.48$

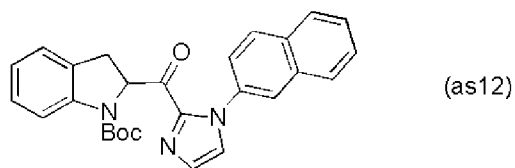
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of four rotamers) δ 1.28, 1.36, 1.47, 1.53 (s, 9H for rotamers), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.69–3.78 (m, 1H), 6.82–6.88 (m, 1H), 7.01–7.13 (m, 3H), 7.26–7.56 (m, 8H), 7.70–7.96 (m, 2H)

[0140] 実施例1－33

基質化合物として、合成例16により得られたtert-ブチル-2-(3-オキソ-3-(1-(ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)フェニルカルバメート(an12)(22.1mg、0.05mmol)を、4級アンモニウム塩として、上記一般式(25)における R^5 が「官能基F」である化合物(6.4mg、0.005mmol)を、それぞれ、用い、反応時間を22時間とした以外は、実施例1－15と同様にして、下記式(as12)で表されるtert-ブチル-2-(1-(ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート(白色固体物)を得た。収率は74%であり、HPLC測定(キラルカラム：「DAICEL CHIRALPAK IA」、溶離液：ヘキサン／エタノール(10／1)、流速：1 mL／分、 $t_1=13$ 分、 $t_2=42$ 分)によるエナンチオ選択率は66% eeであった(表1

－ 5 参照）。得られた化合物（a s 1 2）の分析データを以下に示す。

[化55]



[0141] Tert-butyl 2-(1-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl)indoline-1-carboxylate

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.42$

IR (CHCl₃) 3025, 2982, 1706, 1485, 1390, 1221, 1326 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of two rotamers, *minor rotamer) δ 1.38 (s, 4.9H), 1.58* (s, 4.1H), 3.13–3.19 (m, 1H), 3.69–3.76 (m, 1H), 6.10–6.20 (m, 1H), 6.89 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.05–7.16 (m, 2H), 7.29–7.59 (m, 5H), 7.74–7.91 (m, 5H)

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₇H₂₆O₃N₃ (M+H) 440.1974, found 440.2014.

[0142]

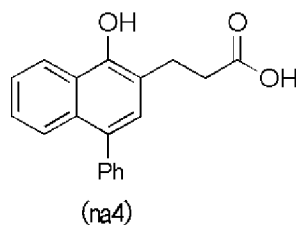
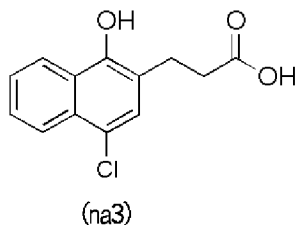
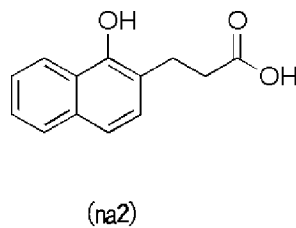
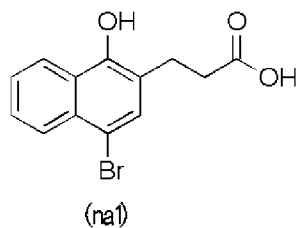
表 1－5

実施例	基質化合物	反応時間	収率	エナンチオ選択率
1－28	(an7)	11 h	94%	78%
1－29	(an8)	10 h	91%	50%
1－30	(an9)	11 h	81%	59%
1－31	(an10)	5 h	88%	78%
1－32	(an11)	8 h	90%	68%
1－33	(an12)	22 h	74%	66%

[0143] 4. スピロラクトンの製造

スピロラクトンの製造原料のうち、基質化合物として、以下に示すナフトール誘導体（na 1）～（na 4）を用いた。尚、以下に示す反応の進行は、薄層クロマトグラフィー（TLC）で、Merck社製「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。

[化56]

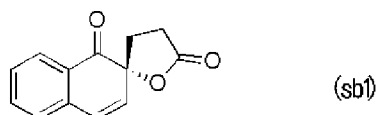


[0144] 実施例 2 - 1

反応器に、3-(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸 (na2) (216 mg、1 mmol) と、テトラブチルアンモニウムヨージド ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) (36.9 mg、0.1 mmol)、酸化剤である30%過酸化水素水 (0.21 mL、2 mmol)、及び、溶媒である酢酸エチル (5 mL) を収容して溶液を得た。過酸化水素は、基質化合物に対して2当量に相当する量であり、酢酸エチルは、基質化合物が0.2 mol/Lとなる量である。

次いで、反応系を室温 (約20℃) として、28時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液に、チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 水溶液 (5 mL) 及び炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を入れ、クロロホルム (CHCl_3) を用いて2回抽出を行った。得られた有機層に、過剰量の無水硫酸マグネシウムを投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を得た。次いで、この濃縮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 (展開液: ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 4/1) に供して、下記式 (sb1) で表される (R)-1'-H, 3H-スピロ (フラン-2, 2'-ナフタレン)-1', 5(4H)-ジオン (白色固体物) を得た。収率は28%であった。得られた化合物 (sb1) の分析データを以下に示す。

[化57]



[0145] (R)-1',3H-Spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5(4H)-dione:

TLC (hexane:EtOAc:CHCl₃=1:2:1) R_f=0.46

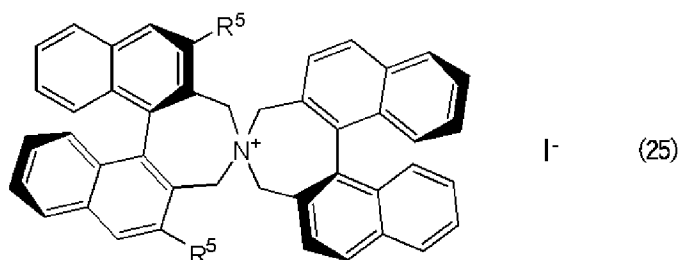
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.18 (ddd, J=9.6, 11.0, 13.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J=1.8, 9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J=1.8, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J=9.6, 11.0, 17.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 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

[0146] 実施例 2-2 ~ 2-19

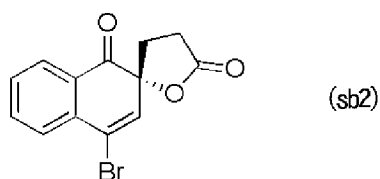
基質化合物として、3-(4-ブロモ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸 (na1)、3-(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸 (na2)、3-(4-クロロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸 (na3)、又は、3-(4-フェニル-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸 (na4) を、4級アンモニウム塩として、下記一般式 (25) における R⁵ が 3, 5-(CF₃)₂C₆H₃、又は、3, 5-(3, 5-(CF₃)₂C₆H₃)₂C₆H₃ である場合の化合物を用い、溶媒、反応条件を変更させながら、スピロラクトンを製造し、収率及びエナンチオ選択率を表 2-1 に併記した。

[化58]



[0147] 実施例 2-2~2-16 により得られる化合物は、下記式 (sb2) で表される (R)-4'-ブromo-1'H, 3H-スピロ (フラン-2, 2'-ナフタレン)-1', 5(4H)-ジオン (白色固体物) であり、この化合物のエナンチオ選択率を得るための HPLC 測定において、キラルカラム「DAICEL CHIRALPAK OD-H」を用い、ヘキサン/イソプロパノール (85/15) を溶離液として、流速 1 mL/分の条件とした ($t_R = 18.8$ 分、 $t_S = 22.3$ 分)。また、分析データは以下の通りである。

[化59]



[0148] (R)-4'-Bromo-1'H, 3H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5(4H)-dione:

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f = 0.43$

IR (film) 3029, 1791, 1699, 1592, 1453, 1187 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 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}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 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

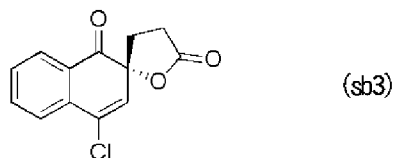
HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$ (M+H) 292.9813, found 292.9814

[0149] 実施例 2-17 により得られる化合物は、上記式 (sb1) で表される (R)-1'H, 3H-スピロ (フラン-2, 2'-ナフタレン)-1', 5(4H)-ジオンである。

[0150] 実施例 2-18 により得られる化合物は、下記式 (sb3) で表される (R)-4'-クロロスピロ (テトラヒドロフラン-2, 2'-(1'H-ナフタレン)-1', 5-ジオン (白色固体物) であり、この化合物のエナン

チオ選択率を得るためのHPLC測定において、キラルカラム「DAICEL CHIRALPAK OD-H」を用い、ヘキサン／イソプロパノール（85／15）を溶離液として、流速1 mL／分の条件とした（ $t_R = 18.4$ 分、 $t_S = 22.2$ 分）。また、分析データは以下の通りである。

[化60]



[0151] (R)-4'-Chlorospiro[tetrahydrofuran-2,2'-(1'H-naphthaline)]-1',5-dione

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f = 0.43$

IR (film) 3018, 1788, 1700, 1595, 1454, 1293 cm^{-1}

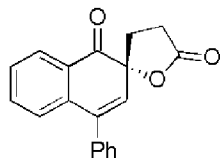
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.23 (ddd, $J = 9.6, 11.0, 13.4$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 2.3, 9.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 2.3, 9.6, 17.9$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 9.6, 11.0, 17.9$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.52 (dt, $J = 1.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.70–7.79 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 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

HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClO}_3$ (M+H) 249.0318, found 249.0316

[0152] 実施例2-19により得られる化合物は、下記式（sb4）で表される（R）-4'-フェニル-1'H, 3H-スピロ（フラン-2, 2'-ナフタレン）-1', 5（4H）-ジオン（無色結晶）であり、この化合物のエナントチオ選択率を得るためのHPLC測定において、キラルカラム「DAICEL CHIRALPAK OD-H」を用い、ヘキサン／イソプロパノール（85／15）を溶離液として、流速1 mL／分の条件とした（ $t_R = 20.0$ 分、 $t_S = 31.2$ 分）。また、分析データは以下の通りである。

[化61]



(sb4)

[0153] (R)-4'-Phenyl-1'H,3H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5(4H)-dione

TLC (hexane:EtOAc=1:1) $R_f=0.47$ IR (film) 3027, 1783, 1687, 1593, 1280, 1176 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 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}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 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

HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3$ (M+H) 291.1021, found 291.1021

[0154]

表 2-1

実施例	基質化合物	4級アンモニウム塩	溶媒	反応温度、反応時間	収率	エナンチオ選択率
2-2	(na1)	一般式 (25) $R^5 : 3, 5-(CF_3)_2C_6H_3$	toluene/H ₂ O (1:1 v/v)	RT, 43 h	26%	53%
2-3	(na1)		toluene/H ₂ O (1:2 v/v)	RT, 72 h	45%	52%
2-4	(na1)		toluene/H ₂ O (5:1 v/v)	RT, 48 h	68%	51%
2-5	(na1)		toluene/H ₂ O (2:1 v/v)	RT, 24 h	48%	88%
2-6	(na1)		toluene/H ₂ O (1:1 v/v)	RT, 48 h	48%	82%
2-7	(na1)		toluene/H ₂ O (1:2 v/v)	RT, 21 h	44%	80%
2-8	(na1)		toluene/H ₂ O (1:1 v/v)	50°C, 48 h	50%	51%
2-9	(na1)		toluene/H ₂ O (1:1 v/v)	10°C, 72 h	47%	84%
2-10	(na1)	一般式 (25) $R^5 : 3, 5-(3, 5-(CF_3)_2C_6H_3)_2C_6H_3$	toluene/H ₂ O (2:1 v/v)	RT, 25 h	27%	90%
2-11	(na1)		toluene/H ₂ O (2:1 v/v)	RT, 61 h	55%	82%
2-12	(na1)		toluene/1M-brine (2:1 v/v)	RT, 25 h	33%	92%
2-13	(na1)		toluene/H ₂ O (2:1 v/v)	30°C, 24 h	43%	84%
2-14	(na1)		toluene/1M-brine (2:1 v/v)	30°C, 25 h	45%	86%
2-15	(na1)		mesitylene/H ₂ O (2:1 v/v)	30°C, 24 h	31%	90%
2-16	(na1)		mesitylene/1M-brine (2:1 v/v)	30°C, 24 h	41%	92%
2-17	(na2)		toluene/1M-brine (2:1 v/v)	30°C, 24 h	14%	55%
2-18	(na3)		toluene/1M-brine (2:1 v/v)	30°C, 24 h	42%	89%
2-19	(na4)		toluene/1M-brine (2:1 v/v)	30°C, 24 h	95%	84%

本発明者らは、本発明に含まれないが、4級アンモニウム塩を用いず、特定の酸化剤を反応系に存在させて、上記ナフトール誘導体から、スピロラクトンが、高い収率をもって得られる知見を得た。

酸化剤は、好ましくは過酸化水素、尿素－過酸化水素付加体（UHP）、*tert*-ブチルヒドロパーオキサイド等であり、特に好ましくは過酸化水素である。また、酸化剤の使用量は、基質化合物の種類により、適宜、選択されるが、基質化合物に対して、通常、1～4当量である。

溶媒としては、本発明のスピロラクトンの製造条件において例示した成分を用いることができる。使用量も上記説明を適用することができる。

[0156] 反応温度は、溶媒の種類等により、適宜、選択されるが、反応効率の観点から、好ましくは0℃～100℃、より好ましくは20℃～50℃である。

また、反応系の雰囲気は、大気、不活性ガス等のいずれでもよく、特に限定されない。

[0157] 反応後、必要に応じて、溶媒等の除去、生成物の洗浄、クロマト分離等といった一般的な後処理に供することができる。

[0158] 上記方法により、基質化合物のモル量に基づき算出されるスピロラクトンの収率を40%以上とすることができる。そして、好ましい態様においては、収率を、70%以上、特に好ましくは80%以上とすることができる。

[0159] 以下、上記〔実施例〕で用いた3-（1-ヒドロキシナフタレン-2-イル）プロピオン酸（na2）を基質化合物とした、（R）-4'-ブromo-1'-H, 3H-スピロ（フラン-2, 2'-ナフタレン）-1', 5（4H）-ジオン（sb2）の製造例を示す。

[0160] 参考例1

反応器に、3-（1-ヒドロキシナフタレン-2-イル）プロピオン酸（na2）（216mg、0.1mmol）、酸化剤である30%過酸化水素水（0.21mL、2mmol）、及び、溶媒である酢酸エチル（5mL）を収容して溶液を得た。過酸化水素は、基質化合物に対して2当量に相当する量であり、酢酸エチルは、基質化合物が0.2mmol/Lとなる量である

。

次いで、反応系を室温（約20℃）として、38時間攪拌して反応を行った。その後、反応生成物を含む反応液に、チオ硫酸ナトリウム（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ）水溶液（20mL）及び炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を入れ、クロロホルム（ CHCl_3 ）を用いて2回抽出を行った。得られた有機層に、過剰量の無水硫酸マグネシウムを投入した。その後、溶媒を減圧下、留去し、粗生成物を得た。次いで、この濃縮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（展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に供して、（R）-4'-ブロモ-1'H, 3H-スピロ（フラン-2, 2'-ナフタレン）-1', 5（4H）-ジオン（sb2）を得た。収率は90%であった。

[0161] 参考例2

溶媒として、酢酸エチルに代えて、アセトニトリルを用い、反応時間を19時間とした以外は、参考例1と同様にして、（R）-4'-ブロモ-1'H, 3H-スピロ（フラン-2, 2'-ナフタレン）-1', 5（4H）-ジオン（sb2）を得た。収率は80%であった。

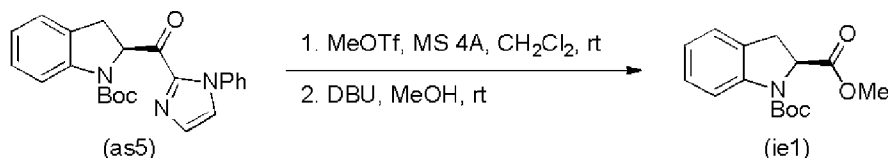
[0162] 参考例3

溶媒として、酢酸エチルに代えて、トルエンを用い、反応時間を19時間とした以外は、参考例1と同様にして、（R）-4'-ブロモ-1'H, 3H-スピロ（フラン-2, 2'-ナフタレン）-1', 5（4H）-ジオン（sb2）を得た。収率は50%であった。

[0163] 6. その他（2）

また、本発明者らは、実施例1-20で製造したtert-ブチル-2-（1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボニル）インドリン-1-カルボキシレート（as5）において、補助基であるイミダゾール基の不斉収率を保持したまま、既知化合物であるエステルへと変換することに成功した。その際に、文献値を参考に生成物の絶対立体配置を、以下のように、「S」と決定した。

[化62]



[0164] 反応器に、実施例 1－20 により得られた *tert*-ブチル-2-(1-フェニル-1*H*-イミダゾール-2-カルボニル)インドリン-1-カルボキシレート (as5) (69% ee、24.4 mg、0.06 mmol)、モレキュラーシーブ 4 Å (50 mg) 及び溶媒であるジクロロメタン (1.2 mL) を収容し、攪拌下、メチルトリフラート (MeOTf、35 μL、0.31 mmol) を滴下しながら、室温で 30 分反応させた。原料がなくなったことを TLC で確認し、減圧下において溶媒及び過剰反応剤の留去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物に、MeOH (1.2 mL) 及びジアザビスクロウンデセン (DBU、12 μL、0.08 mmol) を加え、室温で 11 時間攪拌した。その後、反応容器に水を加え、反応を終了した。得られた反応液に含まれる反応生成物をクロロホルムで抽出し、回収した有機層に過剰量の無水硫酸ナトリウムを投入した。そして、減圧下、溶媒の留去を行い、粗生成物を含む濃縮物を得た。次いで、この濃縮物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1) に供して、上記式 (ie) で表される 1-*tert*-ブチル-2-メチルインドリン-1, 2-ジカルボキシレート (無色固体) を得た (収率 78%)。HPLC 測定 (キラルカラム：「DAICEL CHIRALPAK OD-H」、溶離液：ヘキサン／*i*-プロパノール (100／1)、流速：0.5 mL／分、 $t_1=27$ 分、 $t_2=37$ 分) によるエナンチオ選択率は 69% ee であった。得られたアニリン誘導体 (ie) の分析データは文献値と一致した。

$[\alpha]_D^{22}=-38.8$ (c 0.94, CHCl_3) for 69% ee.

文献値： $[\alpha]_D^{20}=-57.7$ (c 0.99, CHCl_3) for 78% ee (S 体)。

文献：Kuwano et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 7614.

産業上の利用可能性

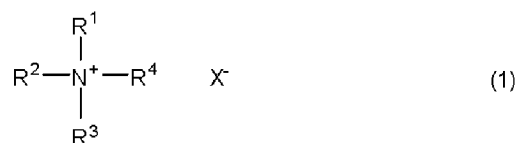
[0165] 本発明の製造方法により得られる化合物は、生理活性物質、医薬品、農薬、化粧品等に好適である。

請求の範囲

[請求項1]

ベンゼン環を構成する隣り合う2つの炭素原子における、一方に—NH¹¹（R¹¹は、水素原子、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基である）で表されるアミノ基が、他方に—R¹³—CH¹⁵—C(O)—R¹⁷（R¹³は、水素原子の一部が置換されていてもよい2価の炭化水素基であり、R¹⁵は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、R¹⁷は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基である。）が結合している芳香族化合物、又は、ナフタレン環を構成する1位及び2位の炭素原子のうち、一方にヒドロキシル基が結合しており、他方に鎖状の炭化水素基（水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい）を介して結合したカルボキシル基を有する芳香族化合物、を基質化合物として用い、該基質化合物を、下記一般式（1）で表される4級アンモニウム塩及び酸化剤が供給されてなる系にて反応させ、上記アミノ基に由来する窒素原子又は上記カルボキシル基に由来する酸素原子を含む環構造を有する化合物を製造する方法。

[化1]

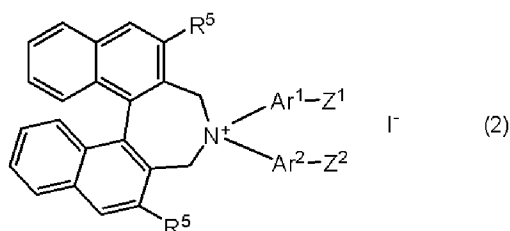


（式中、Xは、ヨウ素原子であり、R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ、独立して、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～30の炭化水素基であるか、R¹及びR²が一

体となって、窒素原子に結合する２価の有機基を形成していてもよいし、 R^3 及び R^4 が一体となって、窒素原子に結合する２価の有機基を形成していてもよい。）

[請求項2] 上記４級アンモニウム塩が下記一般式（２）で表されるN－スピロ４級アンモニウム塩である請求項１に記載の方法。

[化2]



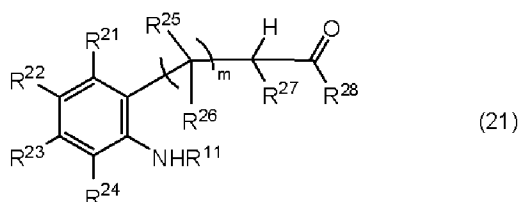
（式中、 R^5 は、水素原子；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数１～６のアルキル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数２～６のアルケニル基；分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数２～６のアルキニル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数１～４のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数の１～３アルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数１～４のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数１～３のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアラルキル基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数１～４のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数１～３のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基；水素原子の一部がハロ

ゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基；水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数 1～4 のアルキル基、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数 1～3 のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアリール基；（炭素原子数 1～3 のアルコキシ）カルボニル基；N－（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルボニル基；カルバモイル基；N－（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルバモイル基；N，N－ジ（炭素原子数 1～4 のアルキル）カルバモイル基（ここで、炭素原子数 1～4 のアルキル基は、互いに同じでも異なってもよい）からなる群より選択される基であり、 $A r^1$ 及び $A r^2$ は、それぞれ、独立して、炭素原子数 2～5 のアルキル基、炭素原子数 2～4 のアルコキシ基、炭素原子数 3～7 のアルケニル基、炭素原子数 3～7 のアルキニル基、水素原子の一部が、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1～6 のアルキル基か炭素原子数 1～6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいアリール基で置換されたアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1～6 のアルキル基か炭素原子数 1～6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1～6 のアルキル基か炭素原子数 1～6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1～6 のアルキル基か炭素原子数 1～6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基、水素原子の一部が炭素原子数 1～6 のアルキル基か炭素原子数 1～6 のアルコキシ基かハロゲン原子かで置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基、又は、ハ

ロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいアリール基、並びに、水素原子の一部が、炭素原子数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 3 のアルコキシ基、又は、ハロゲン原子、により、水素原子の一部が置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される 2 価の基であり、 Z^1 及び Z^2 は、それぞれ、独立して、水素原子；ハロゲン原子；炭素原子数 1 ～ 4 のアルキル基；及び炭素原子数 1 ～ 3 のアルコキシ基からなる群より選択される基であり、 Z^1 及び Z^2 は、一体となって、単結合又は 2 価の炭化水素基を形成していてもよい。）

[請求項3] 上記アミノ基を有する芳香族化合物が、下記一般式 (21) で表される化合物であり、得られる化合物が下記一般式 (22) で表される請求項 1 又は 2 に記載の方法。

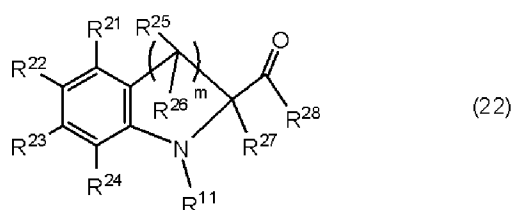
[化3]



(式中、 m は 1 又は 2 であり、 R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基であり、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基であり、 R^{27} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水素基であり、 R^{28} は、炭素原子数 3 ～ 20 のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数 1 ～ 20 の炭化水

素基であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{21} 及び R^{22} 、 R^{22} 及び R^{23} 並びに R^{23} 及び R^{24} のいずれか1つ又は2つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

[化4]



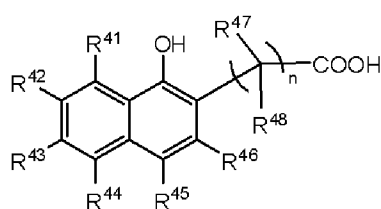
(式中、 m は1又は2であり、 R^{11} は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基又はメタンスルホニル基であり、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{27} は、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{28} は、炭素原子数3～20のヘテロアリール基若しくはその誘導体基、又は、分岐若しくは環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{21} 及び R^{22} 、 R^{22} 及び R^{23} 並びに R^{23} 及び R^{24} のいずれか1つ

又は2つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。）

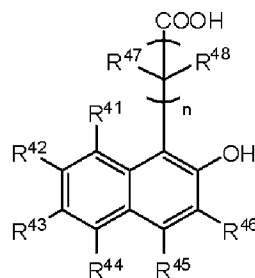
[請求項4]

上記カルボキシル基を有する芳香族化合物が、下記一般式(41)又は(42)で表される化合物であり、得られる化合物が下記一般式(43)又は(44)で表される請求項1又は2に記載の方法。

[化5]



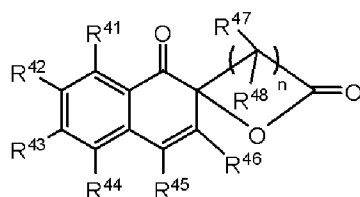
(41)



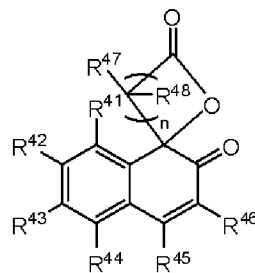
(42)

(式中、 n は2又は3であり、 R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{41} 及び R^{42} 、 R^{42} 及び R^{43} 、 R^{43} 及び R^{44} 、 R^{44} 及び R^{45} 並びに R^{45} 及び R^{46} のいずれか1つ又は2つ又は3つ又は4つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

[化6]



(43)



(44)

(式中、 n は2又は3であり、 R^{47} 及び R^{48} は、それぞれ、独立して、水素原子、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 及び R^{46} は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルコキシ基、分岐又は環を形成していてもよく、水素原子の一部がハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子数1～20の炭化水素基であり、隣り合う R^{41} 及び R^{42} 、 R^{42} 及び R^{43} 、 R^{43} 及び R^{44} 、 R^{44} 及び R^{45} 並びに R^{45} 及び R^{46} のいずれか1つ又は2つ又は3つ又は4つ又は全ての組み合わせにおいて、一体となって、2価の有機基を形成していてもよい。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/12(2006.01)i, C07D307/94(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i

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)

C07D209/12, C07D307/94, C07D403/06

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)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Piero Dalla CROCE, Raffaella FERRACCIOLI, CONCETTA La Rosa, 2-(TOSYLAMINO) BENZYLTRIMETHYLAMMONIUM HALIDES AS PRECURSORS OF 2-SUBSTITUTED INDOLES, Heterocycles, 1996, Vol.43, No.11, p.2397-2407	1-4
A	Muhammet UYANIK, Takeshi YASUI, Kazuaki ISHIHARA, 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, 5841-5851	1-4



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

29 February, 2012 (29.02.12)

Date of mailing of the international search report

13 March, 2012 (13.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052424

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, Osaka Industrial Promotion Organization), 09 July 2009 (09.07.2009), (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D209/12 (2006.01) i, C07D307/94 (2006.01) i, C07D403/06 (2006.01) i

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 (I P C))

Int.Cl. C07D209/12, C07D307/94, C07D403/06

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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)

CA/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
A	Piero Dalla CROCE, Raffaella FERRACCIOLI, CONCETTA La Rosa, 2-(TOSYLAMINO) BENZYLTRIMETHYLAMMONIUM HALIDES AS PRECURSORS OF 2-SUBSTITUTED INDOLES, Heterocycles, 1996, Vol. 43, No. 11, p. 2397-2407	1 - 4

☒ 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

2 9 . 0 2 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

吉住 和之

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 1 6 5

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	Muhammet UYANIK, Takeshi YASUI, Kazuaki ISHIHARA, 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, 5841-5851	1 - 4
A	JP 2009-149564 A (国立大学法人大阪大学、財団法人大阪産業振興機構) 2009.07.09, (ファミリーなし)	1 - 4