

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7018141号

(P7018141)

(45)発行日 令和4年2月9日(2022.2.9)

(24)登録日 令和4年2月1日(2022.2.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 15/00 (2006.01)

C 0 7 F 15/00

E C S P

C 0 7 D 207/267 (2006.01)

C 0 7 D 207/267

C 0 7 D 209/02 (2006.01)

C 0 7 D 209/02

C 0 7 D 209/46 (2006.01)

C 0 7 D 209/46

C 0 7 D 209/48 (2006.01)

C 0 7 D 209/48

請求項の数 17 (全128頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-536737(P2020-536737)

(86)(22)出願日 平成31年1月2日(2019.1.2)

(65)公表番号 特表2021-509407(P2021-509407
A)

(43)公表日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(86)国際出願番号 PCT/KR2019/000040

(87)国際公開番号 WO2019/135600

(87)国際公開日 令和1年7月11日(2019.7.11)

審査請求日 令和2年8月24日(2020.8.24)

(31)優先権主張番号 10-2018-0000449

(32)優先日 平成30年1月2日(2018.1.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

韓国(KR)

(31)優先権主張番号 10-2018-0172885

(32)優先日 平成30年12月28日(2018.12.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 516355542

インスティテュート フォー ベーシック
サイエンスINSTITUTE FOR BASIC
SCIENCE大韓民国 3 4 1 2 6 テジョン, ユソ
ン, エクスポート, 5 5

(73)特許権者 592127149

韓国科学技術院

KOREA ADVANCED INST
ITUTE OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY

大韓民国大田広域市儒城区大学路 2 9 1

2 9 1, Daehak-ro Yuse

ong-gu, Daejeon 3 4 1

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規な金属錯体、その製造方法、およびそれを用いたガンマラクトム化合物の製造方法

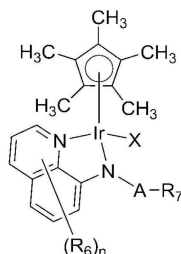
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 2 で表される、金属錯体。

【化 1】

[化学式 2]



(前記化学式 2 中、

X はハロゲンであり；

R₆ は、ハロ（C₁ - C₂₀）アルキルまたは（C₁ - C₂₀）アルコキシであり；A は、-CO-または-SO₂-であり；R₇ は、（C₁ - C₂₀）アルキル、（C₁ - C₂₀）アルコキシ、（C₆ - C₂₀）アリール、（C₁ - C₂₀）アルキル（C₆ - C₂₀）アリール、または-NR₁₁R₁₂

であり；

R₁₁ および R₁₂ は、互いに独立して、水素または (C₁ - C₂₀) アルキルであり；
n は 0 または 1 の整数である。)

【請求項 2】

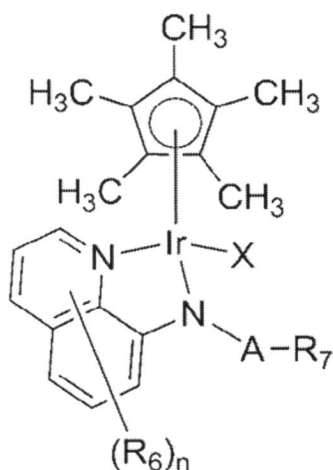
A は -CO- であり、R₆ および R₇ は、互いに独立して (C₁ - C₂₀) アルコキシであり、n は 1 の整数である、請求項 1 に記載の金属錯体。

【請求項 3】

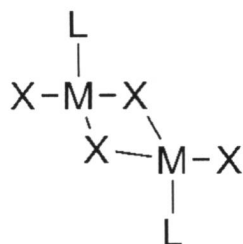
塩基の存在下で、下記化学式 3 A の金属前駆体化合物と、下記化学式 3 B のキノリン系化合物とを反応させることで、下記化学式 2 の金属錯体を製造するステップを含む、下記化学式 2 で表される金属錯体の製造方法。

【化 2】

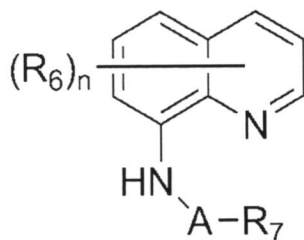
[化学式 2]



[化学式 3 A]



[化学式 3 B]



(前記化学式 2、3 A、および 3 B 中、

M は、イリジウムであり；

L は、

10

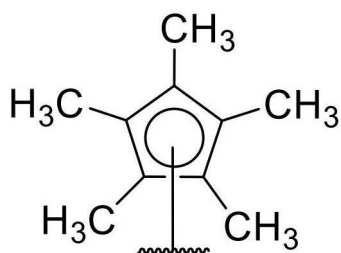
20

30

40

50

【化 3】



10

であり；

Xは、互いに独立してハロゲンであり；

R₆は、ハロ（C₁－C₂₀）アルキル、または（C₁－C₂₀）アルコキシであり；

Aは、－CO－または－SO₂－であり；

R₇は、（C₁－C₂₀）アルキル、（C₁－C₂₀）アルコキシ、（C₆－C₂₀）アリール、（C₁－C₂₀）アルキル（C₆－C₂₀）アリール、または－NR₁₁R₁₂であり；

R₁₁およびR₁₂は、互いに独立して、水素または（C₁－C₂₀）アルキルであり；
nは0または1の整数である。）

20

【請求項 4】

前記塩基は、NaOAc、Na₂CO₃、NaHNO₃、Cu(OAc)₂、Cu(OAc)₂・H₂O、およびNet₃から選択される何れか1つまたは2つ以上である、請求項3に記載の製造方法。

【請求項 5】

前記塩基は、化学式3Aの金属前駆体化合物1モルに対して2～10モルで用いられ、前記化学式3Bのキノリン系化合物は、化学式3Aの金属前駆体化合物1モルに対して1.5～2.5モルで用いられる、請求項3に記載の製造方法。

【請求項 6】

下記化学式2で表される金属錯体および塩基の存在下で、ジオキサゾールーオン化合物をアミド化することで、ガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、ガンマーラクタム化合物の製造方法。

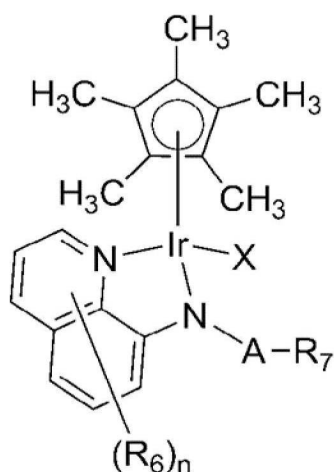
30

40

50

【化 4】

[化学式 2]



10

(前記化学式 2 中、

X はハロゲンであり；

20

R₆ は、ハロ (C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₁ - C₂₀) アルコキシであり；A は、-CO- または -SO₂- であり；R₇ は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₁ - C₂₀) アルキル (C₆ - C₂₀) アリール、または -NR₁₁R₁₂ であり；R₁₁ および R₁₂ は、互いに独立して、水素または (C₁ - C₂₀) アルキルであり；
n は 0 または 1 の整数である。)

【請求項 7】

前記ジオキサゾールオン化合物は下記化学式 4 で表され、ガンマーラクタム化合物は下記化学式 5 で表される、請求項 6 に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

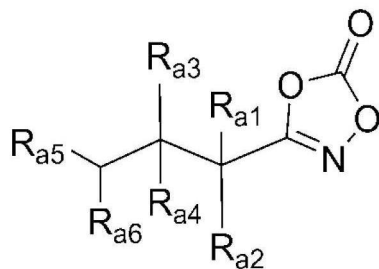
30

40

50

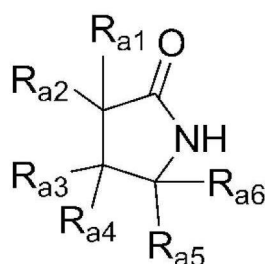
【化 5】

[化学式 4]



10

[化学式 5]



20

(前記化学式 4 および 5 中、

R_{a1} ~ R_{a6} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₃ - C₂₀) シクロアルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₂ - C₂₀) アルキニル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₃ - C₂₀) ヘテロアリール、または (C₃ - C₂₀) ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは隣接した置換基と連結され、縮合環を含むかまたは含まない芳香族環、脂環族環、またはスピロ環を形成してもよく；

30

前記 R_{a1} ~ R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、芳香族環、脂環族環、またはスピロ環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₁ - C₂₀) アルケニル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₆ - C₂₀) アリール (C₁ - C₂₀) アルキル、(C₃ - C₂₀) ヘテロアリール、(C₃ - C₂₀) ヘテロシクロアルキル、および -N(R_{a11})(R_{a12}) から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₁ - C₂₀) アルコキシカルボニルである。)

40

【請求項 8】

前記金属錯体は、前記ジオキサゾール-オン化合物 1 モルに対して 0.01 ~ 0.1 モルで用いられる、請求項 6 に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

【請求項 9】

前記塩基は、NaBArF₄ (Sodium tetrakis [3, 5-bis (trifluoromethyl) phenyl] borate)、AgSbF₆ (Silver hexafluoroantimonate (V))、AgNTf₂ (Silver bis (trifluoromethanesulfonyl) imide)、AgBF₄ (Silver tetrafluoroborate)、AgPF₆ (Silver hexafluorophosphate)、AgOTf (Silver trifluoromethanesulfonate)、および AgOAc (Silver acetate) から選択される

50

1つまたは2つ以上である、請求項6に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

【請求項10】

前記塩基は、前記ジオキサゾールオン化合物1モルに対して0.01～0.1モルで用いられる、請求項6に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

【請求項11】

前記アミド化は20～60℃で行われる、請求項6に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

【請求項12】

前記化学式2中、

Xはクロロであり；R₆は(C1-C20)アルコキシであり；Aは-CO-であり；R₇は(C1-C20)アルコキシである、請求項6に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

10

【請求項13】

前記R_{a1}～R_{a5}は、互いに独立して、水素、(C1-C20)アルキル、または(C3-C20)ヘテロシクロアルキルであり、

R_{a6}は、互いに独立して、水素、(C1-C20)アルキル、(C3-C20)シクロアルキル、(C2-C20)アルケニル、(C2-C20)アルキニル、(C6-C20)アリール、または(C3-C20)ヘテロアリールであるか、あるいはR_{a5}とR_{a6}が連結されて(C5-C8)スピロ環を形成してもよく、

R_{a2}とR_{a3}は(C2-C10)アルケニレンで連結され、(C6-C12)芳香族環を形成してもよく、この場合、R_{a1}とR_{a2}は存在せず、

20

R_{a3}とR_{a6}は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない(C3-C20)脂環族環を形成してもよく、

R_{a3}とR_{a4}とR_{a6}は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない(C3-C20)脂環族環を形成してもよく、

前記R_{a1}～R_{a5}のアルキル、およびR_{a6}のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C1-C20)アルキル、(C1-C20)アルケニル、(C1-C20)アルコキシ、(C6-C20)アリール、(C6-C20)アリール(C1-C20)アルキル、(C3-C20)ヘテロシクロアルキル、および-N(R_{a11})(R_{a12})から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく、

30

R_{a11}およびR_{a12}は、互いに独立して、水素、(C1-C20)アルキル、または(C1-C20)アルコキシカルボニルである、請求項7に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

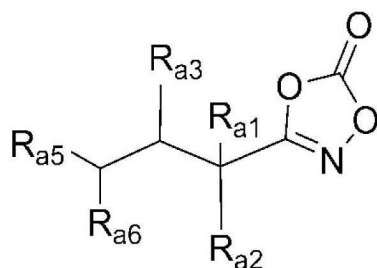
【請求項14】

前記化学式2で表される金属錯体および塩基の存在下で、下記化学式6のジオキサゾールオン化合物をアミド化することで、下記化学式7のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、請求項6に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

40

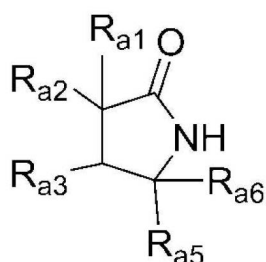
【化 6】

[化学式 6]



10

[化学式 7]



20

(前記化学式 6 および 7 中、

R_{a1} および R_{a3} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₃ - C₂₀) ヘテロシクロアルキルであり；

R_{a2} および R_{a5} は、互いに独立して、水素または (C₁ - C₂₀) アルキルであり；

R_{a6} は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₃ - C₂₀) シクロアルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₂ - C₂₀) アルキニル、(C₆ - C₂₀) アリール、または (C₃ - C₂₀) ヘテロアリールであり；

30

前記 R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₆ - C₂₀) アリール (C₁ - C₂₀) アルキル、および -N(R_{a11})(R_{a12}) から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₁ - C₂₀) アルコキシカルボニルである。)

【請求項 15】

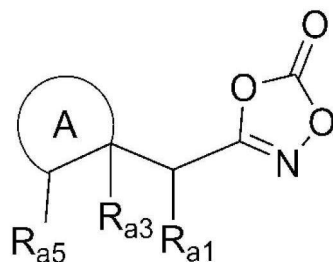
前記化学式 2 で表される金属錯体および塩基の存在下で、下記化学式 8 のジオキサゾール-オン化合物をアミド化することで、下記化学式 9 のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、請求項 6 に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

40

50

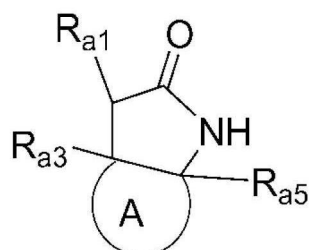
【化 7】

〔化学式 8〕



10

〔化学式 9〕



20

（前記化学式 8 および 9 中、

A 環は、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない（C 3－C 20）脂環族環であり；
 R_{a1} および R_{a3} は、互いに独立して、水素または（C 1－C 20）アルキルであり；
 R_{a5} は、水素または（C 2－C 20）アルケニルであり；

前記 R_{a1} および R_{a3} のアルキルおよび R_{a5} のアルケニルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、（C 1－C 20）アルキル、（C 2－C 20）アルケニル、（C 1－C 20）アルコキシ、（C 6－C 20）アリール、（C 3－C 20）ヘテロアリール、（C 3－C 20）ヘテロシクロアルキル、および－N（R_{a21}）（R_{a22}）から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

30

R_{a21} および R_{a22} は、互いに独立して、水素、（C 1－C 20）アルキル、または（C 1－C 20）アルコキシカルボニルである。）

【請求項 16】

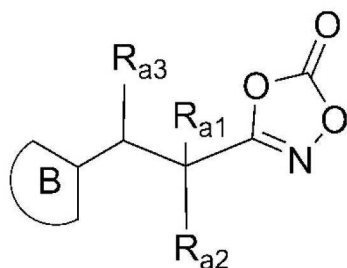
前記化学式 2 で表される金属錯体および塩基の存在下で、下記化学式 10 のジオキサゾールーオン化合物をアミド化することで、下記化学式 11 のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、請求項 6 に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

40

50

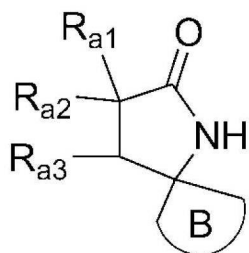
【化 8】

〔化学式 1 0〕



10

〔化学式 1 1〕



20

（前記化学式 1 0 および 1 1 中、

$R_{a1} \sim R_{a3}$ は、互いに独立して、水素または（C 1 - C 2 0）アルキルであり；

B 環は脂環族環であり；

前記 $R_{a1} \sim R_{a3}$ のアルキルおよび B 環の脂環族環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、（C 1 - C 2 0）アルキル、（C 2 - C 2 0）アルケニル、（C 1 - C 2 0）アルコキシ、（C 6 - C 2 0）アリール、および（C 6 - C 2 0）アリール（C 1 - C 2 0）アルキルから選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよい。）

【請求項 1 7】

30

前記化学式 2 で表される金属錯体および塩基の存在下で、下記化学式 1 2 のジオキサゾール-オン化合物をアミド化することで、下記化学式 1 3 のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、請求項 6 に記載のガンマーラクタム化合物の製造方法。

40

50

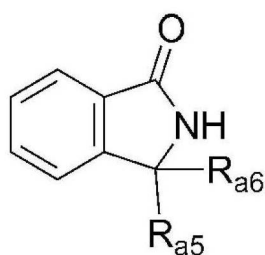
【化 9】

[化学式 1 2]



10

[化学式 1 3]



20

(前記化学式 1 2 および 1 3 中、
R_{a5} ~ R_{a6} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₆ - C₂₀) アリールである。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、新規な金属錯体、その製造方法、およびそれを用いたガンマラクタム化合物の製造方法に関し、詳細には、優れた選択性および収率でジオキサゾールン化合物（ジオキサゾロン化合物）からガンマラクタム化合物を製造することができる新規な金属錯体、その製造方法、およびそれを用いたガンマラクタム化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

石油または再生可能なバイオマス供給源で大量に供給される付加価値の低い炭化水素を、高付加価値の化学物質に精製する最も好ましい方法は、触媒を用いて C-H 結合を酸化させる反応である。

【0003】

40

したがって、触媒を用いて C-H 結合を酸化させる反応は、化学において最も重要な反応の 1 つとして扱われており、触媒を用いた、C-H 結合を有する脂肪族化合物の窒素化反応は、様々な有機合成、医薬品、および材料化学において最もよく用いられている非常に重要な反応である。

【0004】

C-N カップリング反応を行うための有効で且つ一般的な方法は、金属触媒を用いた C-H アミン化反応において、求核性アミノ官能基を、反応性が著しく強い求電子性ニトレンに転換させることである。

【0005】

かかる反応は非常に効率的であるため、多くの研究者によって関連反応が長期間にわたっ

50

て研究されている。

【0006】

一例として、Fe(III)またはRh(III)により触媒化されたオキサチアゾリジンの合成において、反応性過酸化物である $ROSO_2N=IR'$ (iminoiodinanes) がsulfonylnitrene前駆体として作用し得ることがBreslow等により知られており、その後、それに関連した種々の方法が研究されて来た。

【0007】

しかしながら、C-Hアミド化は、有機合成の原料、中間体、および医薬用途に非常に有用なラクタムのような環状アミドの製造に適用するには、解決できていない課題を有しており、その経路も明らかではない。

10

【0008】

環状アミド化合物を直接製造することができる最も単純な前駆体であり、且つ最も重要な中間体は、in-situ反応で生成されたカルボニルニトレン(carbonylnitrenes)と知られている。

【0009】

したがって、原則的に、金属を利用した触媒反応は、主要金属-ニトレン中間体を介して反応が行われ、引き続きC-H結合が挿入されて、それに相応するアザヘテロ環化合物が生成されると判断される。

【0010】

しかし、C-Hアミド化反応によりラクタム化合物を合成できない主な理由は、中間体としてみなされる金属-カルボニルニトレン中間体が不安定であって、クルチウス(Curtius)タイプの転位によりイソシアネートを生成しやすいからである。

20

【0011】

このような不安定性は、光分解、熱分解、および遷移金属触媒の条件下で合成前駆体としてのアシルアジドとしても説明される。

【0012】

したがって、アシルアジドがC-Hアミド化反応のアミド供給源として適しないため、特定のアミド供給源が必要であり、さらには、優れた選択性および収率でラクタム化合物を製造するための触媒に関する研究も必要な状況である。

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明者らは、上記のような問題を解決するために鋭意研究した結果、特定の官能基を有する新規な金属錯体により、優れた選択性および収率でガンマーラクタム化合物を製造することができることを見出し、本発明を完成した。

【0014】

したがって、本発明は、新規な金属錯体、その製造方法、およびそれを触媒として用いたガンマーラクタム化合物の製造方法を提供することを目的とする。

【0015】

また、本発明は、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法により製造されたラクタム化合物を提供することを目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

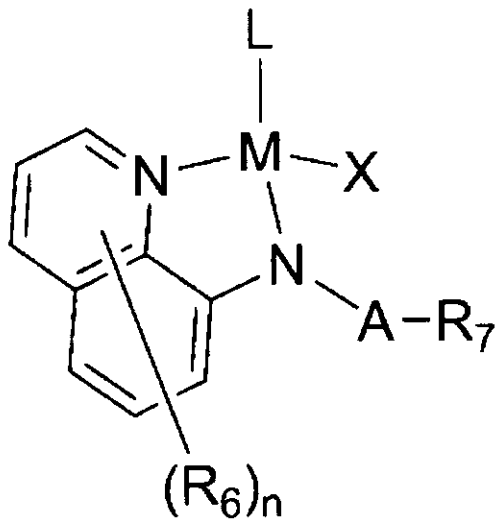
【0016】

本発明は、ガンマーラクタム化合物製造用触媒として用いられる新規な金属錯体を提供し、本発明の新規な金属錯体は、下記化学式1で表される。

【0017】

【化 1】

[化学式 1]



10

20

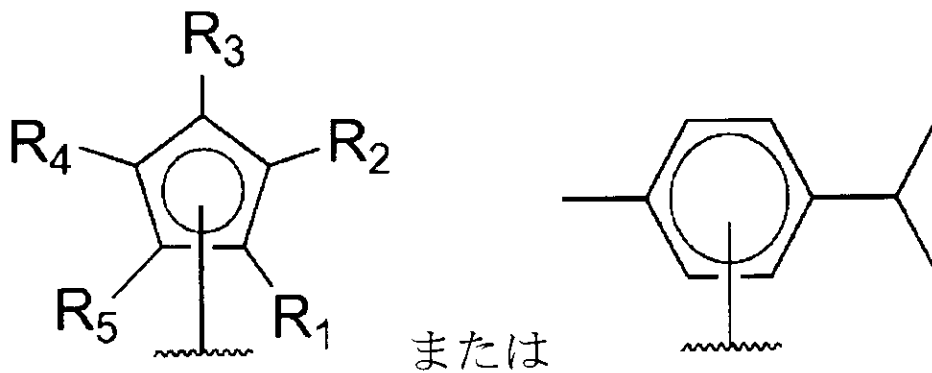
【0018】

前記化学式 1 中、

M は、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり；

L は、

【化 2】



30

であり；

X はハロゲンであり；

R₁～R₅ は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；R₆ は、ハロゲン、（C₁～C₂₀）アルキル、ハロ（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、または（C₃～C₂₀）ヘテロアリールであり；A は、-CO-または-SO₂-であり；R₇ は、（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、（C₁～C₂₀）アルキル（C₆～C₂₀）アリール、または-NR₁₁R₁₂であり；R₁₁ および R₁₂ は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；

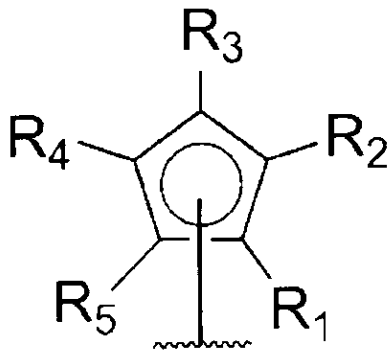
n は、0～6 の整数である。

【0019】

40

50

好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 1 中、L は
【化 3】



10

であり；Xは、ClまたはBrであり；R₁～R₅は、互いに独立して（C₁～C₂₀）アルキルであり；R₆は、ハロ（C₁～C₂₀）アルキルまたは（C₁～C₂₀）アルコキシであり；nは0～6の整数であってもよい。

【0020】

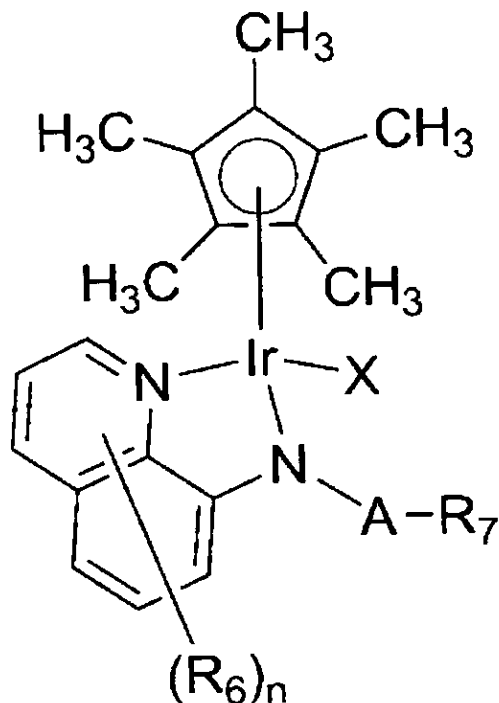
好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 1 は、下記化学式 2 で表されてもよい。

【0021】

20

【化 4】

[化学式 2]



30

40

【0022】

前記化学式 2 中、

Xはハロゲンであり；

R₆は、ハロ（C₁～C₂₀）アルキルまたは（C₁～C₂₀）アルコキシであり；

Aは、-CO-または-SO₂-であり；

R₇は、（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）ア

50

リール、(C 1 - C 2 0) アルキル (C 6 - C 2 0) アリール、または - N R_{1 1} R_{1 2} であり；

R_{1 1} および R_{1 2} は、互いに独立して、水素または (C 1 - C 2 0) アルキルであり；
n は 0 または 1 の整数である。

【 0 0 2 3 】

好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 2 中、A は - C O - であり；R₆ および R₇ は、互いに独立して (C 1 - C 2 0) アルコキシであり；n は 1 の整数であってもよい。

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施形態に係る化学式 1 の金属錯体は、ジオキサゾールーオン化合物からガンマーラクタム化合物を製造するための触媒として用いられることができる。

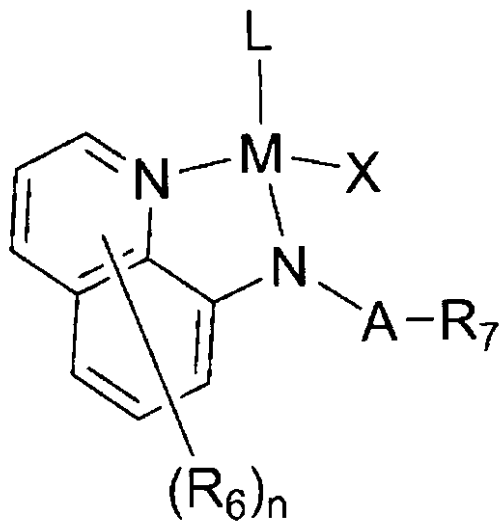
【 0 0 2 5 】

また、本発明は、塩基の存在下で、下記化学式 3 A の金属前駆体化合物と、下記化学式 3 B のキノリン系化合物とを反応させることで、下記化学式 1 の金属錯体を製造するステップを含む、下記化学式 1 で表される金属錯体の製造方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

【化 5】

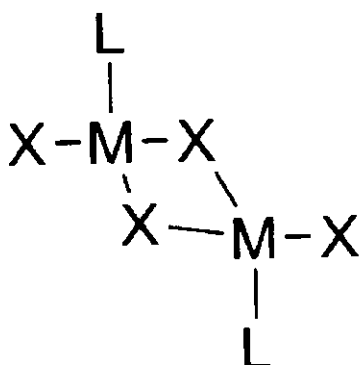
[化学式 1]



【 0 0 2 7 】

【化 6】

[化学式 3 A]



10

20

30

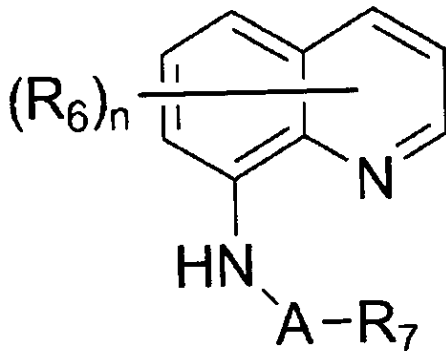
40

50

【0028】

【化7】

[化学式3B]



10

【0029】

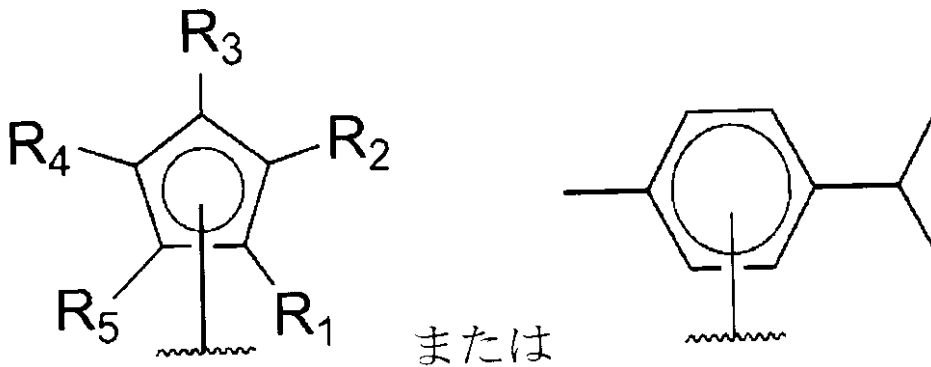
前記化学式1、3A、および3B中、

Mは、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり；

Lは、

【化8】

20



30

であり；

Xは、互いに独立して、ハロゲンであり；

R₁～R₅は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；R₆は、ハロゲン、（C₁～C₂₀）アルキル、ハロ（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、または（C₃～C₂₀）ヘテロアリールであり；

40

Aは、-CO-または-SO₂-であり；R₇は、（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、（C₁～C₂₀）アルキル（C₆～C₂₀）アリール、または-NR₁₁R₁₂であり；R₁₁およびR₁₂は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；

nは0～6の整数である。

【0030】

好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式1の製造方法において、塩基は、NaOAc、Na₂CO₃、NaHNO₃、Cu(OAc)₂、Cu(OAc)₂・H₂O、およ

50

び NEt_3 から選択される何れか 1 つまたは 2 つ以上であってもよく、化学式 3 A の金属前駆体化合物 1 モルに対して、2 ～ 10 モルで用いられてもよい。

【0031】

本発明の一実施形態に係る化学式 3 B のキノリン系化合物は、化学式 3 A の金属前駆体化合物 1 モルに対して 1.5 ～ 2.5 モルで用いられてもよい。

【0032】

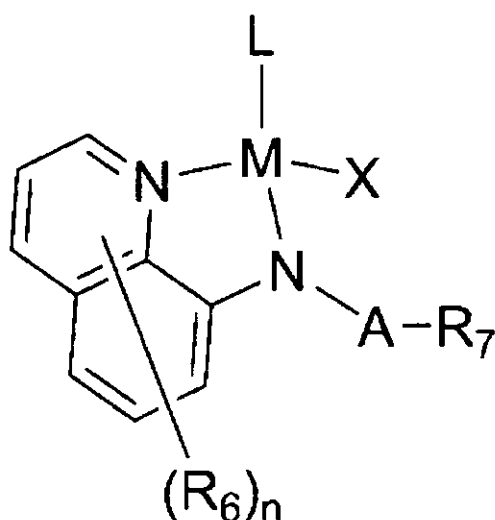
また、本発明は、下記化学式 1 で表される金属錯体および塩基の存在下で、ジオキサゾールーオン化合物をアミド化してガンマラクタム化合物を製造するステップを含む、ガンマラクタム化合物の製造方法を提供する。

【0033】

【化 9】

10

[化学式 1]



20

【0034】

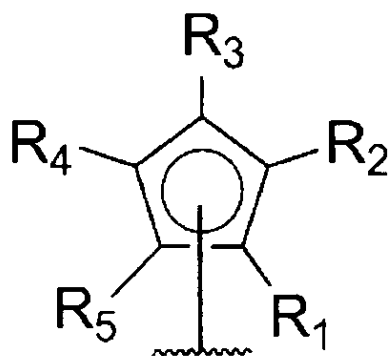
前記化学式 1 中、

M は、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり；

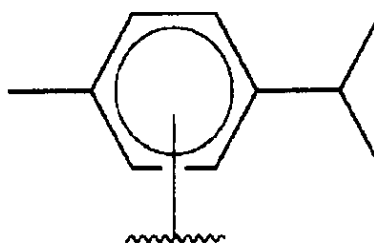
L は、

【化 10】

30



または



40

であり；

X はハロゲンであり；

$R_1 \sim R_5$ は、互いに独立して、水素または (C1 - C20) アルキルであり；

50

R₆ は、ハロゲン、(C₁ - C₂₀) アルキル、ハロ(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、または(C₃ - C₂₀) ヘテロアリールであり；

A は、-CO- または -SO₂- であり；

R₇ は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₁ - C₂₀) アルキル(C₆ - C₂₀) アリール、または -NR₁₁R₁₂ であり；

R₁₁ および R₁₂ は、互いに独立して、水素または(C₁ - C₂₀) アルキルであり；
n は 0 ～ 6 の整数である。

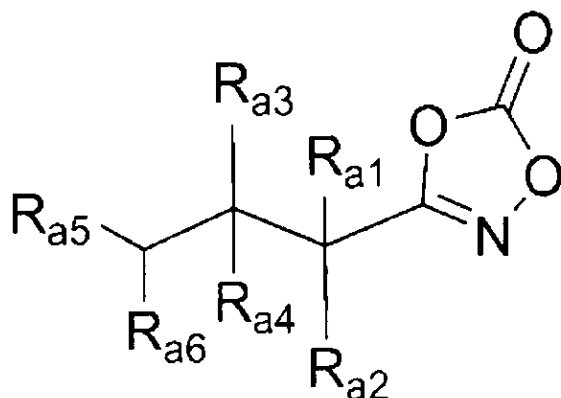
【0035】

好ましくは、本発明の一実施形態に係るジオキサゾールン化合物は、下記化学式 4 で表されるものであり、ガンマーラクタム化合物は、下記化学式 5 で表されるものであってもよい。

【0036】

【化11】

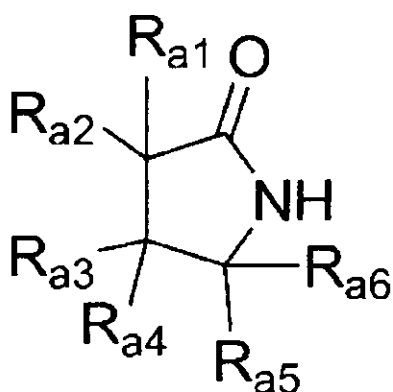
[化学式 4]



【0037】

【化12】

[化学式 5]



【0038】

前記化学式 4 および 5 中、

R_{a1}～R_{a6}は、互いに独立して、水素、(C₁～C₂₀)アルキル、(C₃～C₂₀)シクロアルキル、(C₂～C₂₀)アルケニル、(C₂～C₂₀)アルキニル、(C₁～C₂₀)アルコキシ、(C₆～C₂₀)アリール、(C₃～C₂₀)ヘテロアリール、または(C₃～C₂₀)ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは隣接した置換基と連結され、縮合環を含むかまたは含まない芳香族環、脂環族環(脂環式環)、またはスピロ環を形成してもよく；

前記R_{a1}～R_{a6}のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、芳香族環、脂環族環、またはスピロ環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁～C₂₀)アルキル、(C₁～C₂₀)アルケニル、(C₁～C₂₀)アルコキシ、(C₆～C₂₀)アリール、(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₂₀)アルキル(C₃～C₂₀)ヘテロアリール、(C₃～C₂₀)ヘテロシクロアルキル、およびN(R_{a11})(R_{a12})から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a11}およびR_{a12}は、互いに独立して、水素、(C₁～C₂₀)アルキル、または(C₁～C₂₀)アルコキシカルボニルである。

【0039】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る塩基は、NaBArF₄(Sodium tetrakis[3, 5-bis(trifluoromethyl) phenyl] borate (テトラキス[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ほう酸ナトリウム))、AgSbF₆(Silver hexafluoroantimonate (V) (ヘキサフルオロアンチモン(V)酸銀))、AgNTf₂(Silver bis(trifluoromethanesulfonyl) imide (ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド銀))、AgBF₄(Silver tetrafluoroborate (テトラフルオロほう酸銀))、AgPF₆(Silver hexafluorophosphate (ヘキサフルオロリン酸銀))、AgOTf(Silver trifluoromethanesulfonate (トリフルオロメタンスルホン酸銀))、およびAgOAc(Silver acetate (酢酸銀))から選択される1つまたは2つ以上であってもよく、前記ジオキサゾールン化合物1モルに対して、0.01～0.1モルで用いられてもよい。

【0040】

本発明の一実施形態に係る化学式1の金属錯体は触媒として用いられ、前記ジオキサゾールン化合物1モルに対して0.01～0.1モルで用いられてもよい。

【0041】

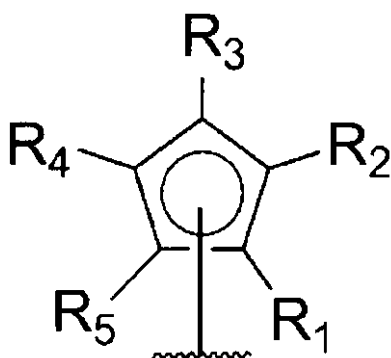
好ましくは、本発明の一実施形態に係るアミド化は、20～60℃で行われてもよい。

【0042】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る化学式1中、Mはイリジウムであり；

Lは

【化13】



であり；Xはクロロであり；R₁～R₅は、互いに独立して(C₁～C₂₀)アルキルで

あり； R_6 は（ C_1-C_{20} ）アルコキシであり； A は $-CO-$ であり； R_7 は（ C_1-C_{20} ）アルコキシであり； n は0または1の整数であってもよい。

【0043】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る化学式4および5中、 $R_{a1} \sim R_{a6}$ は、互いに独立して、水素、（ C_1-C_{20} ）アルキル、（ C_3-C_{20} ）シクロアルキル、（ C_2-C_{20} ）アルケニル、（ C_2-C_{20} ）アルキニル、（ C_6-C_{20} ）アリール、（ C_3-C_{20} ）ヘテロアリール、または（ C_3-C_{20} ）ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは隣接した置換基と連結され、縮合環を含むかまたは含まない芳香族環、脂環族環、またはスピロ環を形成してもよく；前記 $R_{a1} \sim R_{a6}$ のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、芳香族環、脂環族環、またはスピロ環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、（ C_1-C_{20} ）アルキル、（ C_1-C_{20} ）アルケニル、（ C_1-C_{20} ）アルコキシ、（ C_6-C_{20} ）アリール、（ C_6-C_{20} ）アリール（ C_1-C_{20} ）アルキル（ C_3-C_{20} ）ヘテロアリール、（ C_3-C_{20} ）ヘテロシクロアルキル、および $-N(R_{a11})(R_{a12})$ から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく； R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、（ C_1-C_{20} ）アルキル、または（ C_1-C_{20} ）アルコキシカルボニルであってもよい。

10

【0044】

より好ましくは、 $R_{a1} \sim R_{a5}$ は、互いに独立して、水素、（ C_1-C_{20} ）アルキル、または（ C_3-C_{20} ）ヘテロシクロアルキルであり； R_{a6} は、互いに独立して、水素、（ C_1-C_{20} ）アルキル、（ C_3-C_{20} ）シクロアルキル、（ C_2-C_{20} ）アルケニル、（ C_2-C_{20} ）アルキニル、（ C_6-C_{20} ）アリール、または（ C_3-C_{20} ）ヘテロアリールであるか、あるいは R_{a5} と R_{a6} が連結されて（ C_5-C_8 ）スピロ環を形成してもよく、 R_{a2} と R_{a3} は、（ C_2-C_{10} ）アルケニレンで連結されて（ C_6-C_{12} ）芳香族環を形成してもよく、この場合、 R_{a1} と R_{a2} は存在せず、 R_{a3} と R_{a6} は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない（ C_3-C_{20} ）脂環族環を形成してもよく、 R_{a3} と R_{a4} と R_{a6} は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない（ C_3-C_{20} ）脂環族環を形成してもよく；前記 $R_{a1} \sim R_{a5}$ のアルキル、および R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、（ C_1-C_{20} ）アルキル、（ C_1-C_{20} ）アルケニル、（ C_1-C_{20} ）アルコキシ、（ C_6-C_{20} ）アリール、（ C_6-C_{20} ）アリール（ C_1-C_{20} ）アルキル（ C_3-C_{20} ）ヘテロシクロアルキル、および $-N(R_{a11})(R_{a12})$ から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく； R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、（ C_1-C_{20} ）アルキル、または（ C_1-C_{20} ）アルコキシカルボニルであってもよい。

20

30

【0045】

具体的な本発明の第1態様に係るガンマーラクタム化合物の製造方法は、前記化学式1で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式6のジオキサゾールオン化合物をアミド化することで、下記化学式7のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んでもよい。

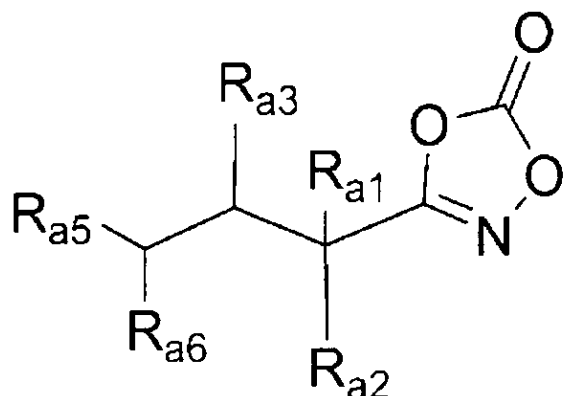
40

【0046】

50

【化 1 4】

〔化学式 6〕

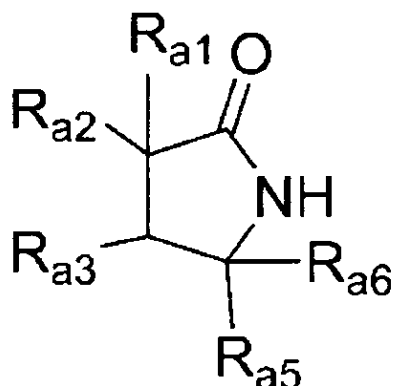


10

【 0 0 4 7】

【化 1 5】

〔化学式 7〕



20

30

【 0 0 4 8】

前記化学式 6 および 7 中、

R_{a1} および R_{a3} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₃ - C₂₀) ヘテロシクロアルキルであり；

R_{a2} および R_{a5} は、互いに独立して、水素または (C₁ - C₂₀) アルキルであり；

R_{a6} は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₃ - C₂₀) シクロアルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₂ - C₂₀) アルキニル、(C₆ - C₂₀) アリール、または (C₃ - C₂₀) ヘテロアリールであり；

40

前記 R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₆ - C₂₀) アリール (C₁ - C₂₀) アルキル、および -N(R_{a11})(R_{a12}) から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₁ - C₂₀) アルコキシカルボニルである。

【 0 0 4 9】

具体的な本発明の第 2 態様に係るガンマラクタム化合物の製造方法は、前記化学式 1 で

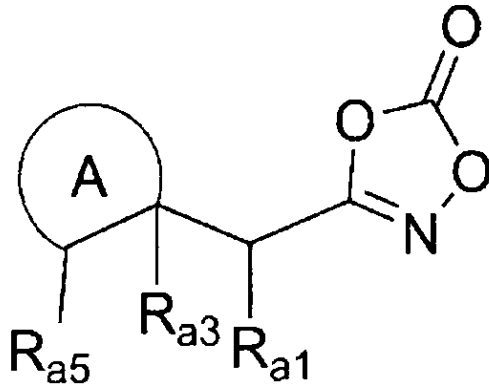
50

表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式 8 のジオキサゾールーオン化合物をアミド化することで、下記化学式 9 のガンマラクタム化合物を製造するステップを含んでもよい。

【0050】

【化16】

[化学式 8]

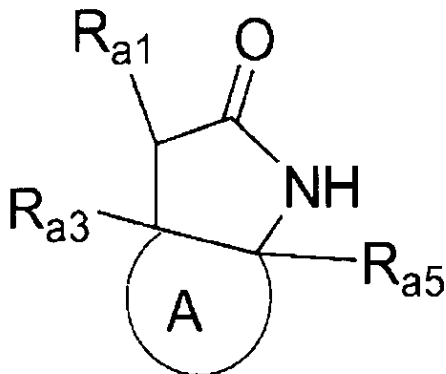


10

【0051】

【化17】

[化学式 9]



30

【0052】

前記化学式 8 および 9 中、

A 環は、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない (C3-C20) 脂環族環であり；

R_{a1} および R_{a3} は、互いに独立して、水素または (C1-C20) アルキルであり、

R_{a5} は、水素または (C2-C20) アルケニルであり；

前記 R_{a1} および R_{a3} のアルキルおよび R_{a5} のアルケニルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C1-C20) アルキル、(C2-C20) アルケニル、(C1-C20) アルコキシ、(C6-C20) アリール、(C3-C20) ヘテロアリール、(C3-C20) ヘテロシクロアルキル、および -N(R_{a21})(R_{a22}) から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a21} および R_{a22} は、互いに独立して、水素、(C1-C20) アルキル、または (C1-C20) アルコキシカルボニルである。

【0053】

40

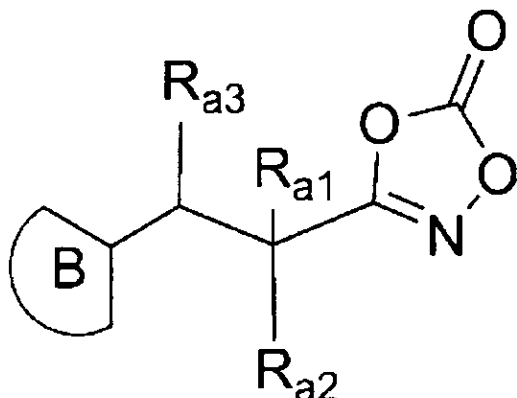
50

具体的な本発明の第3態様に係るガンマーラクタムの製造方法は、前記化学式1で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式10のジオキサゾールン化合物をアミド化することで、下記化学式11のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んでもよい。

【0054】

【化18】

[化学式10]



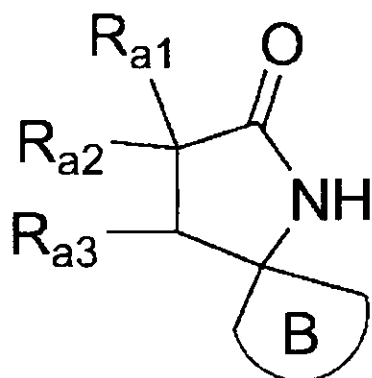
10

20

【0055】

【化19】

[化学式11]



30

【0056】

前記化学式10および11中、

Ra1～Ra3は、互いに独立して、水素または(C1～C20)アルキルであり；

B環は脂環族環であり；

前記Ra1～Ra3のアルキルおよびB環の脂環族環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C1～C20)アルキル、(C2～C20)アルケニル、(C1～C20)アルコキシ、(C6～C20)アリール、および(C6～C20)アリール(C1～C20)アルキルから選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよい。

40

【0057】

具体的な本発明の第4態様に係るガンマーラクタム化合物の製造方法は、前記化学式1で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式12のジオキサゾールン化合物をアミド化することで、下記化学式13のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含

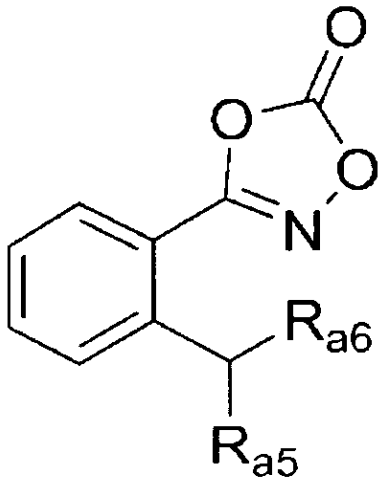
50

んでもよい。

【 0 0 5 8 】

【 化 2 0 】

〔化学式 1 2〕



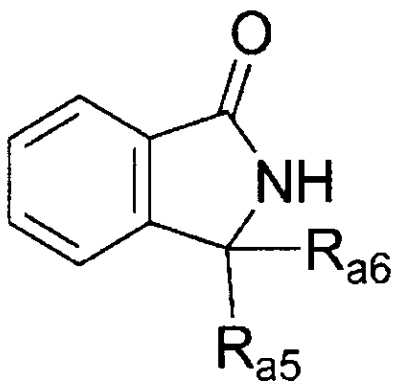
10

20

【 0 0 5 9 】

【 化 2 1 】

〔化学式 1 3〕



30

【 0 0 6 0 】

前記化学式 1 2 および 1 3 中、

R_{a5} ~ R_{a6} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₆ - C₂₀) アリールである。

40

【 0 0 6 1 】

また、本発明は、前記化学式 5 で表されるガンマーラクタム化合物を提供する。

【発明の効果】

【 0 0 6 2 】

本発明の金属錯体は、金属に特定の官能基をリガンドとして採用することで、ジオキサゾールオン化合物からガンマーラクタム化合物を製造するための触媒として非常に有用である。

【 0 0 6 3 】

50

したがって、本発明の化学式 1 の金属錯体を触媒として用いたガンマーラクタム化合物の製造方法は、穏やかな条件下で、種々のジオキサゾールオン化合物から高い選択性および収率で高純度のガンマーラクタム化合物を容易に製造することができ、これにより製造されたガンマーラクタム化合物は、多様な分野における原料物質、中間体などとして有用に使用可能である。

【発明を実施するための形態】

【0064】

以下、本発明の新規な金属錯体、その製造方法、およびそれを用いてジオキサゾールオン化合物からガンマーラクタム化合物を製造する方法を詳細に説明するが、これに限定されるものではない。

【0065】

本明細書に記載の「アルキル」、「アルコキシ」、および「アルキル」を含む置換基は、炭素数 1～20 を有する直鎖状または分岐状の炭化水素ラジカルを意味する。

【0066】

本明細書に記載の「アルケニル」は、1つ以上の二重結合を含む炭化水素から誘導された有機ラジカルであり、本明細書に記載の「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を含む炭化水素から誘導された有機ラジカルである。

【0067】

本明細書に記載の「ハロアルキル」は、前記アルキルの 1つ以上の水素が 1つ以上のハロゲン、好ましくは、フッ素で置換されたものを意味する。

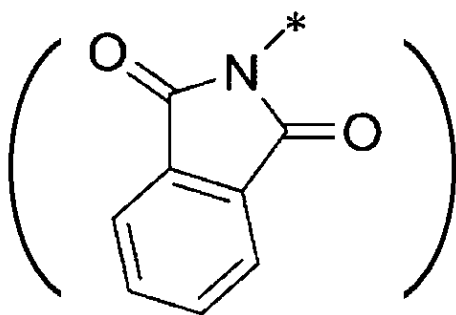
【0068】

本明細書に記載の「シクロアルキル」は、3～20 個の炭素原子を有する非芳香族単環式 (monocyclic) または多環式 (multicyclic) 環系を意味するものであって、単環式環は、非制限的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含む。多環式シクロアルキル基の一例は、ペルヒドロナフチル、ペルヒドロインデニルなどを含み；ブリッジ化された多環式シクロアルキル基は、アダマンチルおよびノルボルニルなどを含む。

【0069】

本明細書に記載の「ヘテロシクロアルキル」は、B、N、O、S、P (=O)、Si、および P から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、3～20 個の炭素原子を有する非芳香族単環式 (monocyclic) または多環式 (multicyclic) 環系を意味するものであって、本発明のフタルイミド (phthalimido)

【化 2 2】



もこれに含まれる。

【0070】

本明細書に記載の「アリール」は、1つの水素の除去により芳香族炭化水素から誘導された有機ラジカルであって、各環に、好適には 4～7 個、好ましくは 5 または 6 個の環原子を含む単環または縮合環系を含み、多数個のアリールが単一結合により連結されている形態も含む。具体例として、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テルフェニル、アントリル

、インデニル、フルオレニル、フェナントリル、トリフェニレニル、ピレニル、ペリレニル、クリセニル、ナフタセニル、フルオランテニルなどが挙げられる。前記ナフチルは、1-ナフチルおよび2-ナフチルを含み、アントリルは、1-アントリル、2-アントリル、および9-アントリルを含み、フルオレニルは、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、4-フルオレニル、および9-フルオレニルを何れも含む。

【0071】

本明細書に記載の「ヘテロアリール」は、芳香族環の骨格原子として、B、N、O、S、P(=O)、Si、およびPから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、残りの芳香族環の骨格原子が炭素であるアリール基を意味するものであって、5～6員の単環式ヘテロアリール、および1つ以上のベンゼン環と縮合された多環式ヘテロアリールであり、部分的に飽和されてもよい。また、本発明におけるヘテロアリールは、1つ以上のヘテロアリールが単一結合により連結された形態も含む。

10

【0072】

本明細書に記載の、単独の、または他の基の一部として記載された「アルキルアリール」は、アリール基が有する1つ以上の水素がアルキルで置換された官能基を意味し、一例として、メチルフェニルなどが挙げられる。

【0073】

本明細書に記載の縮合環を含む芳香族環、脂環族環、またはスピロ環の縮合環は、芳香族環、脂環族環、またはスピロ環であってもよく、好ましくは、芳香族環または脂環族環であってもよく、具体的に、C6-C12の芳香族環またはC1-C12の脂環族環であってもよいが、これに限定されるものではない。

20

【0074】

また、本明細書に記載の「(C1-C20)アルキル」基は、好ましくは(C1-C10)アルキルであり、より好ましくは(C1-C7)アルキルであり、「(C3-C20)シクロアルキル」基は、好ましくは(C3-C12)シクロアルキルであり、「(C3-C20)ヘテロシクロアルキル」基は、好ましくは(C3-C12)ヘテロシクロアルキルであり、「(C6-C20)アリール」基は、好ましくは(C6-C12)アリールであり、「(C3-C20)ヘテロアリール」基は、好ましくは(C3-C12)ヘテロアリールである。

【0075】

本発明は新規な金属錯体を提供し、本発明の金属錯体は、活性および化学的選択性に優れたガンマーラクタム製造用触媒として有用に使用可能であって、下記化学式1で表される。

30

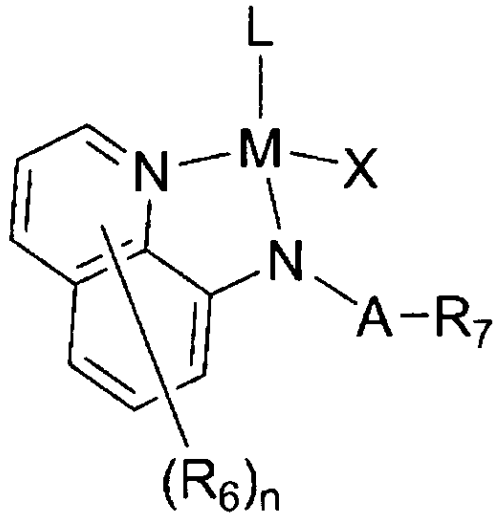
【0076】

40

50

【化 2 3】

〔化学式 1〕



10

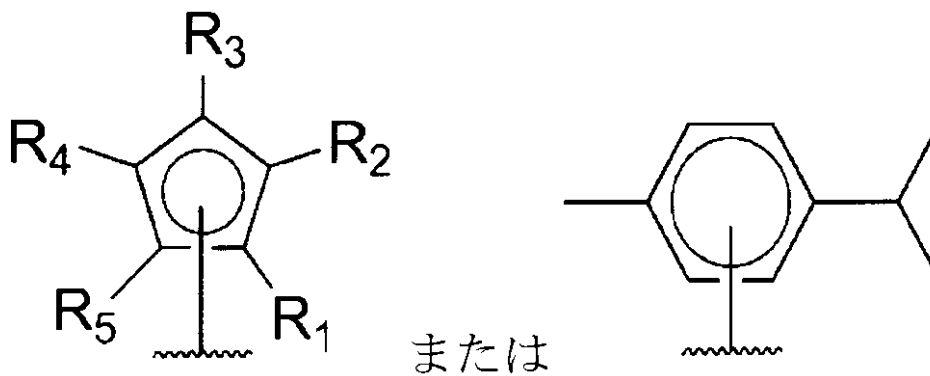
20

【0077】

前記化学式 1 中、

 M は、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり； L は、

【化 2 4】



30

であり；

 X はハロゲンであり； $R_1 \sim R_5$ は、互いに独立して、水素または $(C_1 - C_{20})$ アルキルであり； R_6 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_{20})$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_{20})$ アルキル、 $(C_1 - C_{20})$ アルコキシ、 $(C_6 - C_{20})$ アリール、または $(C_3 - C_{20})$ ヘテロアリールであり； A は、 $-CO-$ または $-SO_2-$ であり； R_7 は、 $(C_1 - C_{20})$ アルキル、 $(C_1 - C_{20})$ アルコキシ、 $(C_6 - C_{20})$ アリール、 $(C_1 - C_{20})$ アルキル $(C_6 - C_{20})$ アリール、または $-NR_{11}R_{12}$ であり； R_{11} および R_{12} は、互いに独立して、水素または $(C_1 - C_{20})$ アルキルであり；

40

50

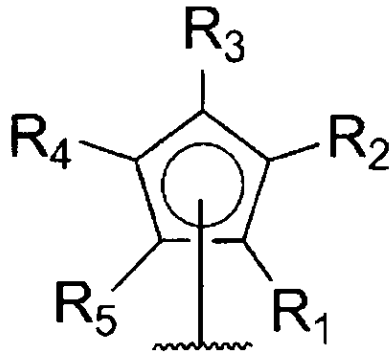
n は 0 ～ 6 の整数である。

【 0 0 7 8 】

本発明の新規な金属錯体は、ガンマーラクタム化合物の触媒であって、触媒活性に優れており、従来の触媒と異なって、穏やかな条件下でジオキサゾールーオン化合物をアミド化して高い選択性および収率でガンマーラクタム化合物を製造することができる。

【 0 0 7 9 】

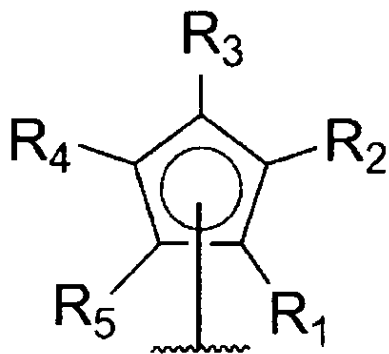
優れた選択性および収率でガンマーラクタム化合物を得る点から、前記化学式 1 中、L は



10

であってもよい。より好ましくは、化学式 1 中、L は

【 化 2 6 】



20

30

であり；X は、Cl または Br であり；R₁ ～ R₅ は、互いに独立して（C₁ ～ C₂₀）アルキルであり；R₆ は、ハロ（C₁ ～ C₂₀）アルキルまたは（C₁ ～ C₂₀）アルコキシであり；n は 0 ～ 6 の整数であってもよい。

【 0 0 8 0 】

より好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 1 は、下記化学式 2 で表されてもよい。

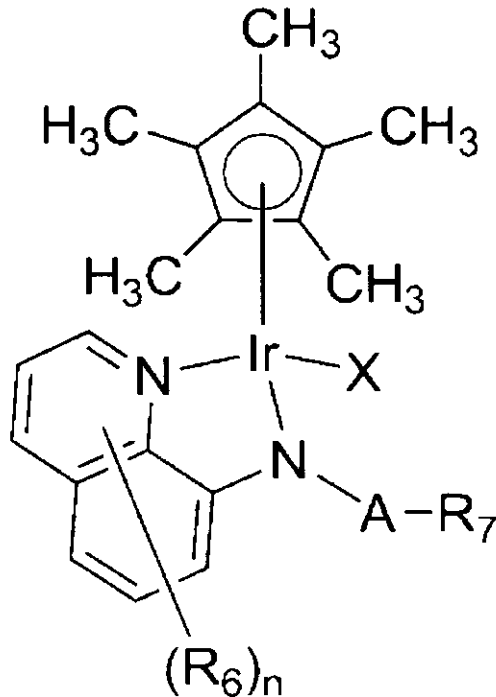
【 0 0 8 1 】

40

50

【化 2 7】

〔化学式 2〕



【0082】

前記化学式 2 中、

X はハロゲンであり；

R₆ は、ハロ（C₁－C₂₀）アルキルまたは（C₁－C₂₀）アルコキシであり；A は、－CO－または－SO₂－であり；R₇ は、（C₁－C₂₀）アルキル、（C₁－C₂₀）アルコキシ、（C₆－C₂₀）アリール、（C₁－C₂₀）アルキル（C₆－C₂₀）アリール、または－NR₁₁R₁₂であり；R₁₁ および R₁₂ は、互いに独立して、水素または（C₁－C₂₀）アルキルであり；
n は 0 または 1 の整数である。

【0083】

より効率的な反応の点から、好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 2 中、A は－CO－であってもよい。

【0084】

さらに効率的な反応の点から、好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式 2 中、A は－CO－であり；R₆ および R₇ は、互いに独立して（C₁－C₂₀）アルコキシであり、n は 1 の整数であってもよく、本発明の化学式 1 で表される化合物は、ジオキサゾールオン化合物からガンマ－ラクタム化合物を容易に製造することができる触媒として用いられることができる。

【0085】

本発明の一実施形態に係る金属錯体は、従来の触媒とは異なるリガンドを導入することで、従来の触媒に比べて触媒活性に優れるとともに、選択性も著しく向上するため、ガンマ－ラクタム化合物を高い選択性および収率で容易に得ることができる。

【0086】

さらに、本発明の一実施形態に係る金属錯体は、穏やかな条件下でアミド化反応が進み、

多様な分野における原料物質、中間体などとして非常に有用に用いられるガンマーラクタム化合物の大量生産を可能とする利点がある。

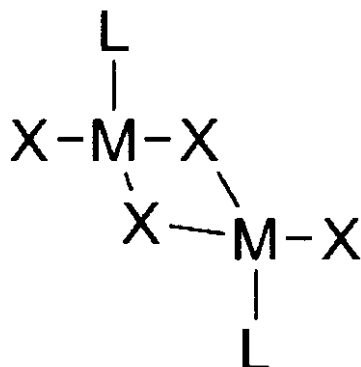
【0087】

また、本発明は、塩基の存在下で、下記化学式3Aの金属前駆体化合物と、下記化学式3Bのキノリン系化合物とを反応させることで、前記化学式1の金属錯体を製造するステップを含む、前記化学式1で表される金属錯体の製造方法を提供する。

【0088】

【化28】

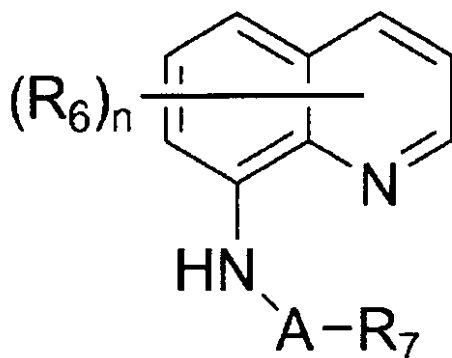
[化学式3A]



【0089】

【化29】

[化学式3B]



【0090】

前記化学式3Aおよび3B中、

Mは、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり；

Lは、

10

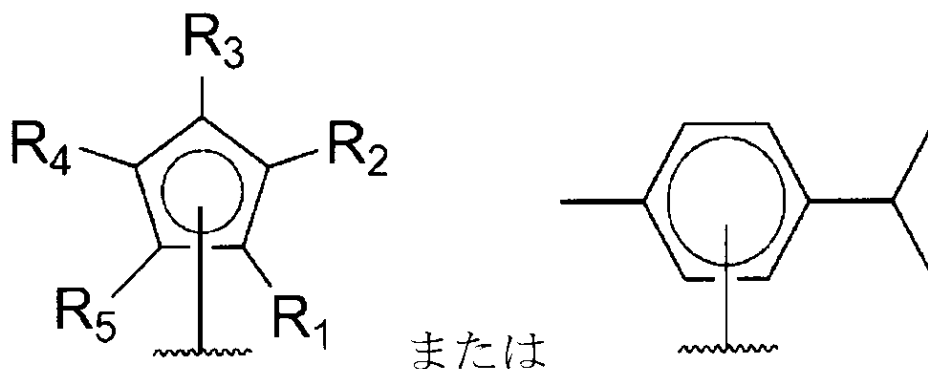
20

30

40

50

【化 30】



10

であり；

Xは、互いに独立して、ハロゲンであり；

R₁～R₅は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；R₆は、ハロゲン、（C₁～C₂₀）アルキル、ハロ（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、または（C₃～C₂₀）ヘテロアリールであり；

20

Aは、－CO－または－SO₂－であり；R₇は、（C₁～C₂₀）アルキル、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₆～C₂₀）アリール、（C₁～C₂₀）アルキル（C₆～C₂₀）アリール、または－NR₁₁R₁₂であり；R₁₁およびR₁₂は、互いに独立して、水素または（C₁～C₂₀）アルキルであり；
nは0～6の整数である。

【0091】

好ましくは、本発明の一実施形態に係る化学式1の製造方法において、塩基は、NaOAc、Na₂CO₃、NaHNO₃、Cu(OAc)₂、Cu(OAc)₂・H₂O、およびNEt₃から選択される何れか1つまたは2つ以上であってもよく、より好ましくは、NaOAc、Na₂CO₃、NaHNO₃、およびNEt₃から選択される何れか1つまたは2つ以上であってもよく、化学式3Aの金属前駆体化合物1モルに対して、2～10モル、好ましくは4～8モルで用いられてもよい。

30

【0092】

本発明の一実施形態に係る化学式3Bのキノリン系化合物は、化学式3Aの金属前駆体化合物1モルに対して、1.5～2.5モル、好ましくは1.7～2.3モルで用いられてもよい。

【0093】

また、本発明は、下記化学式1で表される金属錯体および塩基の存在下で、ジオキサゾールオン化合物をアミド化することでガンマーラクタム化合物を製造するステップを含む、ガンマーラクタム化合物の製造方法を提供する。

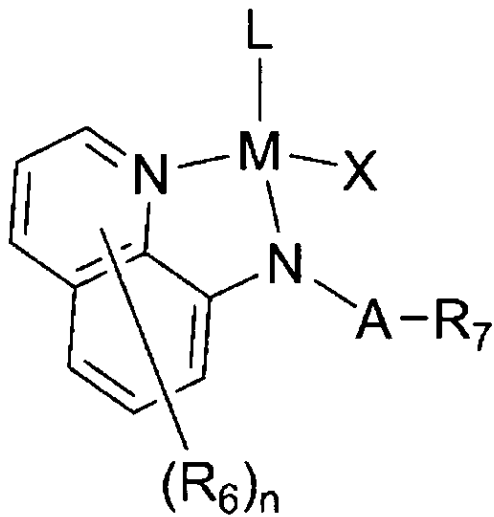
40

【0094】

50

【化 3 1】

〔化学式 1〕



10

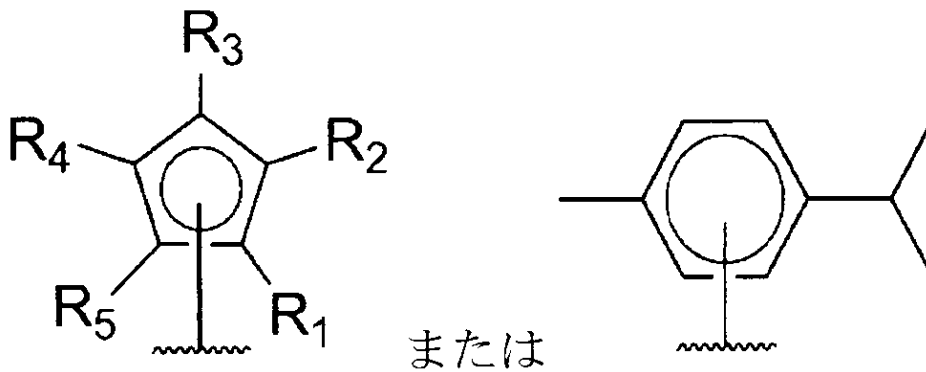
20

【0095】

前記化学式 1 中、

 M は、イリジウム、ロジウム、ルテニウム、またはコバルトであり； L は、

【化 3 2】



30

であり；

 X はハロゲンであり； $R_1 \sim R_5$ は、互いに独立して、水素または（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキルであり； R_6 は、ハロゲン、（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキル、（ $C_1 - C_{20}$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{20}$ ）アリール、または（ $C_3 - C_{20}$ ）ヘテロアリールであり； A は、 $-CO-$ または $-SO_2-$ であり； R_7 は、（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキル、（ $C_1 - C_{20}$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{20}$ ）アリール、（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキル（ $C_6 - C_{20}$ ）アリール、または $-NR_{11}R_{12}$ であり； R_{11} および R_{12} は、互いに独立して、水素または（ $C_1 - C_{20}$ ）アルキルであり； n は0～6の整数である。

40

50

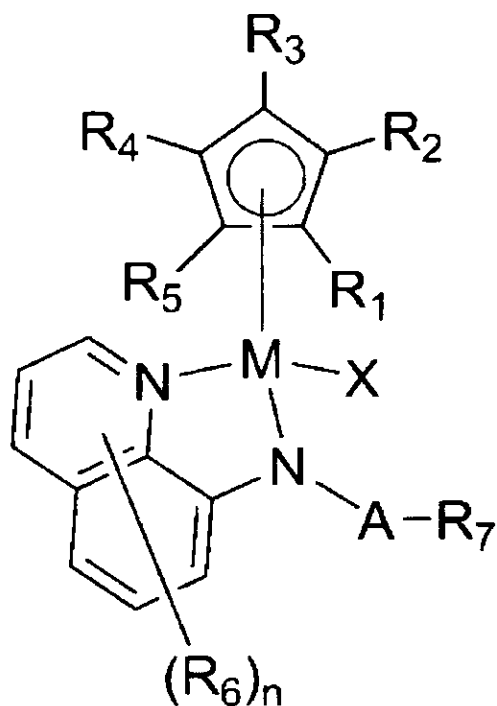
【 0 0 9 6 】

好ましくは、本発明の一実施形態に係る金属錯体は、下記化学式 1 - 1 で表されてもよい。

【 0 0 9 7 】

【 化 3 3 】

[化学式 1 - 1]



【 0 0 9 8 】

前記化学式 1 - 1 中、 M 、 X 、 $R_1 \sim R_7$ 、 A 、および n は、前記化学式 1 における定義のとおりである。

【 0 0 9 9 】

好ましくは、本発明の一実施形態に係るジオキサゾールーオン化合物は、下記化学式 4 で表されるものであり、ガンマーラクタム化合物は、下記化学式 5 で表されるものであってもよい。

【 0 1 0 0 】

10

20

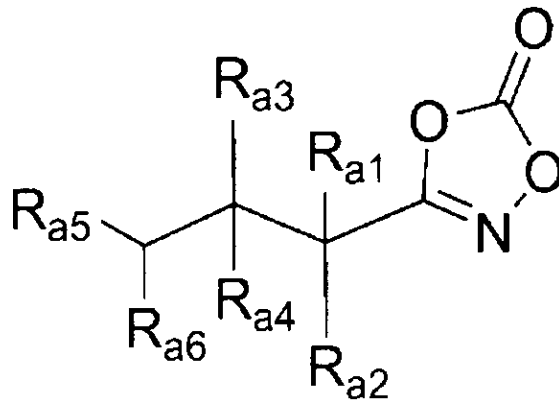
30

40

50

【化 3 4】

〔化学式 4〕

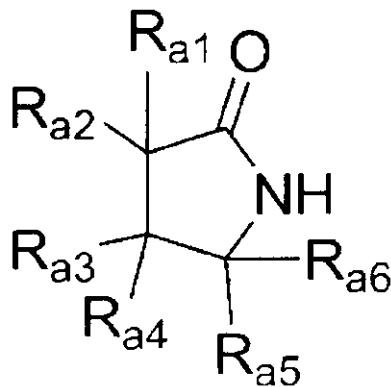


10

【 0 1 0 1】

【化 3 5】

〔化学式 5〕



20

30

【 0 1 0 2】

前記化学式 4 および 5 中、

R_{a1}～R_{a6}は、互いに独立して、水素、(C₁‑C₂₀)アルキル、(C₃‑C₂₀)シクロアルキル、(C₂‑C₂₀)アルケニル、(C₂‑C₂₀)アルキニル、(C₁‑C₂₀)アルコキシ、(C₆‑C₂₀)アリール、(C₃‑C₂₀)ヘテロアリール、または(C₃‑C₂₀)ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは隣接した置換基と連結され、縮合環を含むかまたは含まない芳香族環、脂環族環、またはスピロ環を形成してもよく；

40

前記R_{a1}～R_{a6}のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、芳香族環、脂環族環、またはスピロ環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁‑C₂₀)アルキル、(C₁‑C₂₀)アルケニル、(C₁‑C₂₀)アルコキシ、(C₆‑C₂₀)アリール、(C₆‑C₂₀)アリール(C₁‑C₂₀)アルキル(C₃‑C₂₀)ヘテロアリール、(C₃‑C₂₀)ヘテロシクロアルキル、および‑N(R_{a11})(R_{a12})から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

50

R a 1 1 および R a 1 2 は、互いに独立して、水素、(C 1 - C 2 0) アルキル、または (C 1 - C 2 0) アルコキシカルボニルである。

【0103】

本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法は、従来に出発物質として用いられていたカルボニルニトレン (carbonylnitrenes) の代わりに、特定の出発物質であるジオキサゾールーオン化合物を出発物質として導入することで、不安定な従来と異なって、ガンマーラクタム化合物を容易に製造することができ、さらには、穏やかな条件下で高い選択性でガンマーラクタム化合物を製造することができる。

【0104】

なお、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法は、従来に用いられていた触媒ではなく、特定のリガンドであるキノリンアミン化合物を採用することで、穏やかな条件下で高い選択性および収率でガンマーラクタム化合物を容易に製造することができる。

【0105】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る塩基は、N a B A r F 4 (Sodium tetrakis [3, 5-bis (trifluoromethyl) phenyl] borate)、A g S b F 6 (Silver hexafluoroantimonate (V))、A g N T f 2 (Silver bis (trifluoromethanesulfonyl) imide)、A g B F 4 (Silver tetrafluoroborate)、A g P F 6 (Silver hexafluorophosphate)、A g O T f (Silver trifluoromethanesulfonate)、および A g O A c (Silver acetate) から選択される1つまたは2つ以上であってもよく、好ましくは、N a B A r F 4 (Sodium tetrakis [3, 5-bis (trifluoromethyl) phenyl] borate)、A g S b F 6、A g N T f 2、および A g B F 4 から選択される1つまたは2つ以上であってもよく、前記ジオキサゾールーオン化合物1モルに対して、0.01~0.1モル、好ましくは0.01~0.07モルで用いられてもよい。

【0106】

本発明の一実施形態に係る金属錯体は触媒として用いられ、前記ジオキサゾールーオン化合物1モルに対して、金属錯体は0.01~0.1モル、好ましくは0.01~0.07モルで用いられてもよい。

【0107】

好ましくは、本発明の一実施形態に係るアミド化は、20~60℃、好ましく30~50℃で8~24時間、好ましくは10~15時間攪拌させて行われてもよい。

【0108】

本発明の一実施形態に係るガンマーラクタム化合物の製造方法において、アミド化は有機溶媒下で行われてもよく、前記反応物質を溶解することができるものであれば、有機溶媒は特に制限される必要はない。本発明の一実施形態に係る前記有機溶媒としては、具体的に、アセトニトリル (acetonitrile)、ジクロロメタン (dichloromethane)、ジクロロエタン (dichloroethane)、ニトロメタン (nitromethane)、トルエン (toluene)、ベンゼン (benzene) から選択される1つ以上が使用でき、反応物の溶解性および除去の容易性を考慮すると、ジクロロメタン、ジクロロエタン、およびアセトニトリルから選択される1つ以上を溶媒として使用可能である。

【0109】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る化学式1中、Mはイリジウムであり；Lは

10

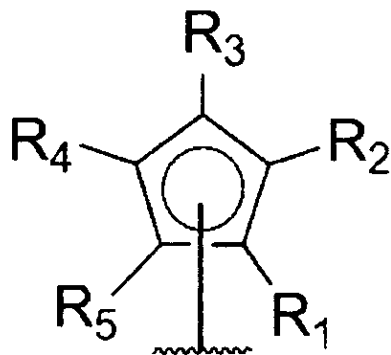
20

30

40

50

【化 3 6】



10

であり；Xはクロロであり； $R_1 \sim R_5$ は、互いに独立して（C1－C20）アルキルであり； R_6 は（C1－C20）アルコキシであり；Aは－CO－であり； R_7 は（C1－C20）アルコキシであり；nは0または1の整数であってもよい。

【0110】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の一実施形態に係る化学式4および5中、前記 $R_{a1} \sim R_{a5}$ は、互いに独立して、水素、（C1－C20）アルキル、または（C3－C20）ヘテロシクロアルキルであり； R_{a6} は、互いに独立して、水素、（C1－C20）アルキル、（C3－C20）シクロアルキル、（C2－C20）アルケニル、（C2－C20）アルキニル、（C6－C20）アリール、または（C3－C20）ヘテロアリールであるか、あるいは R_{a5} と R_{a6} が連結されて（C5－C8）スピロ環を形成してもよく、 R_{a2} と R_{a3} は（C2－C10）アルケニレンで連結され、（C6－C12）芳香族環を形成してもよく、この場合、 R_{a1} と R_{a2} は存在せず、 R_{a3} と R_{a6} は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない（C3－C20）脂環族環を形成してもよく、 R_{a3} と R_{a4} と R_{a6} は互いに連結され、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない（C3－C20）脂環族環を形成してもよく；前記 $R_{a1} \sim R_{a5}$ のアルキル、および R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、（C1－C20）アルキル、（C1－C20）アルケニル、（C1－C20）アルコキシ、（C6－C20）アリール、（C6－C20）アリール（C1－C20）アルキル、（C3－C20）ヘテロシクロアルキル、および－N（ R_{a11} ）（ R_{a12} ）から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく； R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、（C1－C20）アルキル、または（C1－C20）アルコキシカルボニルであってもよい。

20

30

【0111】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の第1態様は、前記化学式1で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式6のジオキサゾールン化合物をアミド化することで、下記化学式7のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んで製造されてもよい。

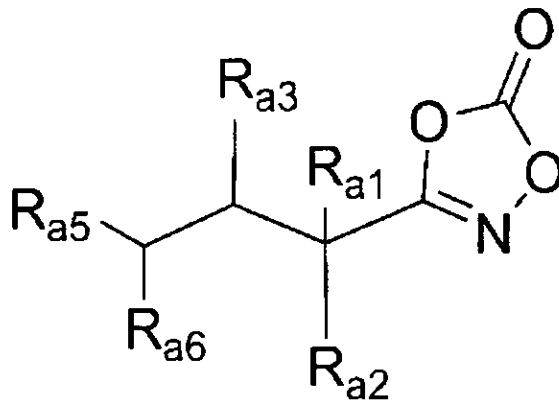
40

【0112】

50

【化 3 7】

〔化学式 6〕

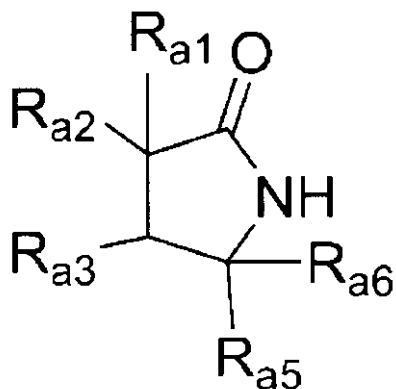


10

【 0 1 1 3】

【化 3 8】

〔化学式 7〕



20

30

【 0 1 1 4】

前記化学式 6 および 7 中、

R_{a1} および R_{a3} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₃ - C₂₀) ヘテロシクロアルキルであり；

R_{a2} および R_{a5} は、互いに独立して、水素または (C₁ - C₂₀) アルキルであり；
R_{a6} は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₃ - C₂₀) シクロアルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₂ - C₂₀) アルキニル、(C₆ - C₂₀) アリール、または (C₃ - C₂₀) ヘテロアリールであり；

40

前記 R_{a6} のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₂ - C₂₀) アルケニル、(C₁ - C₂₀) アルコキシ、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₆ - C₂₀) アリール (C₁ - C₂₀) アルキル、および -N(R_{a11})(R_{a12}) から選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a11} および R_{a12} は、互いに独立して、水素、(C₁ - C₂₀) アルキル、または (C₁ - C₂₀) アルコキシカルボニルである。

50

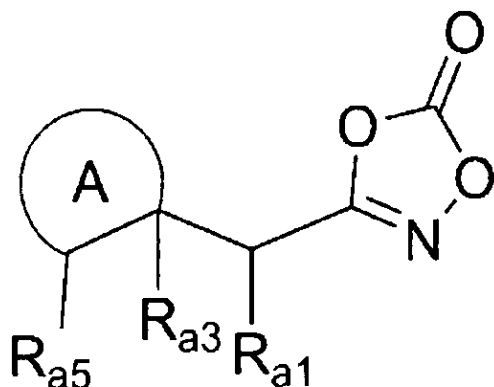
【 0 1 1 5 】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の第2態様は、前記化学式1で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式8のジオキサゾールオン化合物をアミド化することで、下記化学式9のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んで製造されてもよい。

【 0 1 1 6 】

【化39】

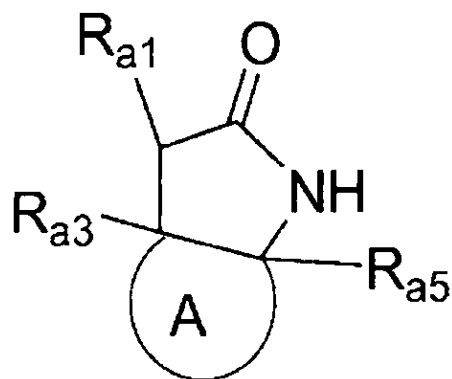
〔化学式8〕



【 0 1 1 7 】

【化40】

〔化学式9〕



【 0 1 1 8 】

前記化学式8および9中、

A環は、芳香族環が含まれるかまたは含まれていない(C3-C20)脂環族環であり；
R_{a1}およびR_{a3}は、互いに独立して、水素または(C1-C20)アルキルであり、
R_{a5}は、水素または(C2-C20)アルケニルであり；

前記R_{a1}およびR_{a3}のアルキルおよびR_{a5}のアルケニルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C1-C20)アルキル、(C2-C20)アルケニル、(C1-C20)アルコキシ、(C6-C20)アリール、(C3-C20)ヘテロアリール、(C3-C20)ヘテロシクロアルキル、および-N(R_{a21})(R_{a22})から選択される何れか1つ以上の置換基でさらに置換されてもよく；

R_{a21}およびR_{a22}は、互いに独立して、水素、(C1-C20)アルキル、または

(C 1 - C 2 0) アルコキシカルボニルである。

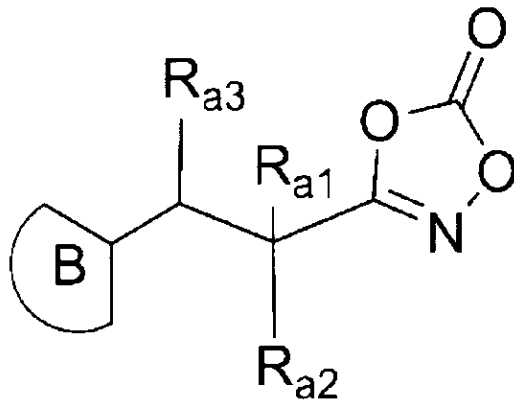
【 0 1 1 9 】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の第 3 態様は、前記化学式 1 で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式 1 0 のジオキサゾールーオン化合物をアミド化することで、下記化学式 1 1 のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んで製造されてもよい。

【 0 1 2 0 】

【化 4 1】

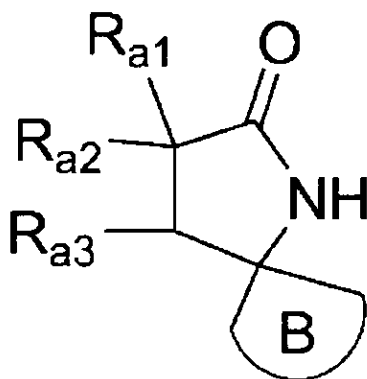
[化学式 1 0]



【 0 1 2 1 】

【化 4 2】

[化学式 1 1]



【 0 1 2 2 】

前記化学式 1 0 および 1 1 中、

R a 1 ~ R a 3 は、互いに独立して、水素または (C 1 - C 2 0) アルキルであり；

B 環は脂環族環であり；

前記 R a 1 ~ R a 3 のアルキルおよび B 環の脂環族環は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C 1 - C 2 0) アルキル、(C 2 - C 2 0) アルケニル、(C 1 - C 2 0) アルコキシ、(C 6 - C 2 0) アリール、および (C 6 - C 2 0) アリール (C 1 - C 2 0) アルキルから選択される何れか 1 つ以上の置換基でさらに置換されてもよい。

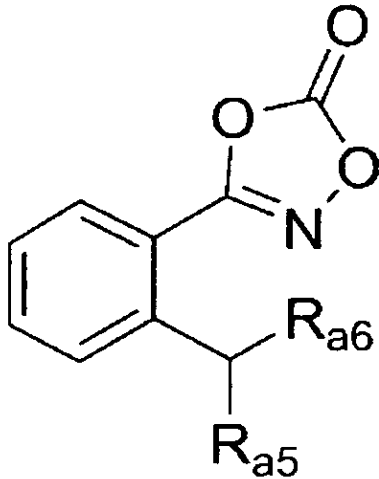
【 0 1 2 3 】

好ましくは、本発明のガンマーラクタム化合物の第 4 態様は、前記化学式 1 で表される化合物および塩基の存在下で、下記化学式 1 2 のジオキサゾールン化合物をアミド化することで、下記化学式 1 3 のガンマーラクタム化合物を製造するステップを含んで製造されてもよい。

【 0 1 2 4 】

【化 4 3】

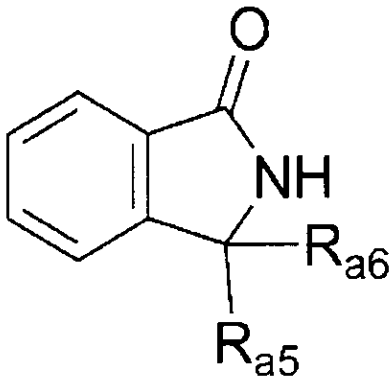
[化学式 1 2]



【 0 1 2 5 】

【化 4 4】

[化学式 1 3]



【 0 1 2 6 】

前記化学式 1 2 および 1 3 中、

Ra5 ~ Ra6 は、互いに独立して、水素、(C1 - C20) アルキル、または (C6 - C20) アリールである。

【 0 1 2 7 】

また、本発明は、前記化学式 5 で表されるガンマーラクタム化合物を提供する。

【 0 1 2 8 】

以下、実施例を挙げて本発明の構成をより具体的に説明するが、下記の実施例は、本発明

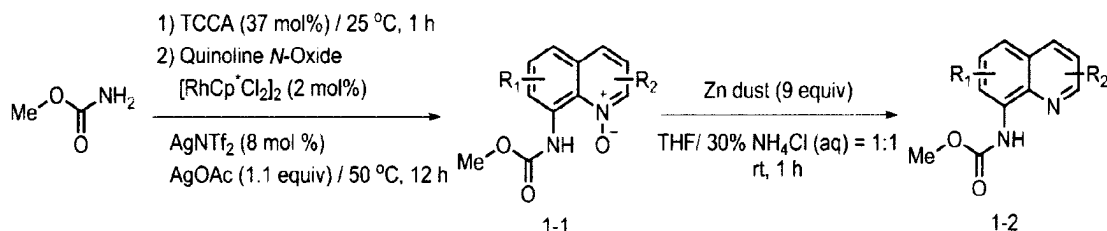
の理解を容易にするためのものであって、本発明の範囲がこれらに限定されるわけではない。

【0129】

製造例Ⅰ：キノリンリガンドの製造

方法1.

【化45】



10

バイアルに、メチルカルバメート (methyl carbamate、1.1 mmol、キノリンN-オキシドに対して1.1当量、82.5 mg)、トリクロロイソシアヌル酸 (TCCA、86 mg、0.36 mmol、37 mol%)、およびMeOH (2 mL) を添加し、25 °Cで1時間攪拌した。さらに、これに、キノリンN-オキシド (1.0 mmol)、[RhCp^{*}Cl₂]₂ (Cp^{*}: pentamethylcyclopentadienyl) (12.5 mg、0.02 mmol、2 mol%)、AgNTf₂ (31 mg、0.08 mmol、8 mol%)、AgOAc (183.5 mg、1.1 mmol)、およびMeOH (1 mL) を添加し、50 °Cで12時間攪拌した。反応が完了された後、反応混合物をセライトで濾過 (ジクロロメタン (15 mL × 3)) した。減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (Dichloromethane/methanol = 30:1 ~ 10:1) により分離精製し、標題の化合物である化合物1-1を得た。

20

【0130】

化合物1-1をTHF (15 mL) に溶かし、これに、30%のNH₄Cl水溶液 (15 mL) およびジंकダスト (zinc dust) (0.59 g、9 mmol) を添加した後、室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物にH₂O (50 mL) を添加した後、EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、残留水分をMgSO₄で乾燥させた。減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (eluent: n-Hexane/EtOAc = 4:1 ~ 1:1) により分離精製し、キノリンリガンド化合物1-2を製造した。

30

【0131】

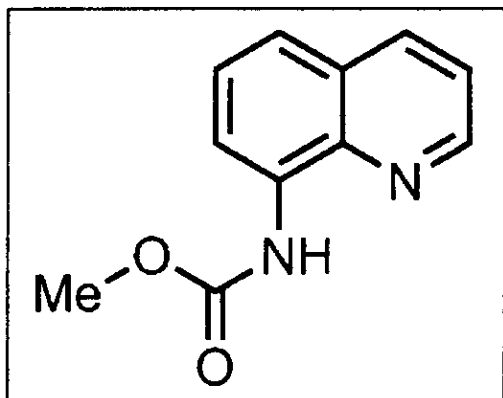
置換基が異なる出発物質を使用したことを除き、上記と同様の方法により行って下記のキノリンリガンド化合物を製造した。

【0132】

〔製造例1〕メチルキノリン-8-イルカルバメート (Methyl quinolin-8-ylcarbamate) の製造

40

【化 4 6】



10

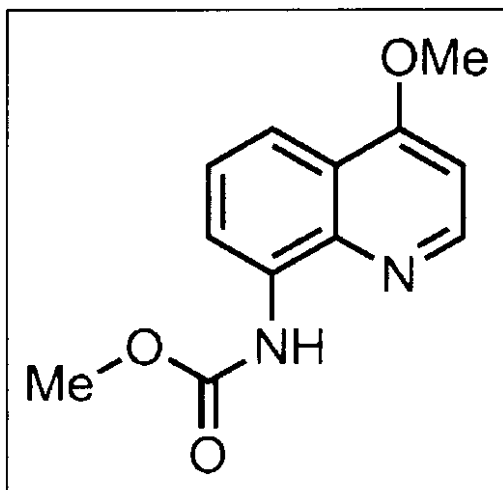
White solid (0.12 g, 61%, 2 steps yield); m. p. 65–67°C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 148.1, 138.2, 136.2, 134.7, 128.0, 127.3, 121.6, 120.6, 114.5, 52.3; IR (cm⁻¹) 3358, 1728, 1524, 1486, 1200; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₀N₂O₂ [M]⁺: 202.0742, found: 202.0741.

20

【0133】

【製造例 2】メチル (4-メトキシキノリン-8-イル) カルバメート (Methyl (4-methoxyquinolin-8-yl) carbamate) の製造

【化 4 7】



30

White solid (0.13 g, 56%, 2 steps yield); m. p. 151–153°C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 154.1, 149.1, 139.1, 134.4, 126.1, 121.0, 114.9, 114.6, 100.6, 55.8, 52.2; IR (cm⁻¹) 3366, 1719, 1527, 1411, 1232, 1023, 753, 634; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃ [M]⁺: 232.0848, found: 232.0845.

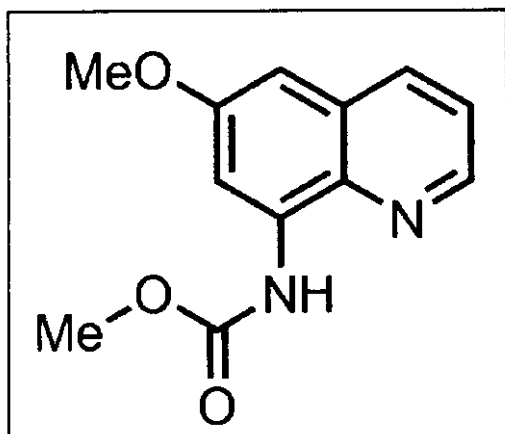
40

【0134】

【製造例 3】メチル (6-メトキシキノリン-8-イル) カルバメート (Methyl (6-methoxyquinolin-8-yl) carbamate) の製造

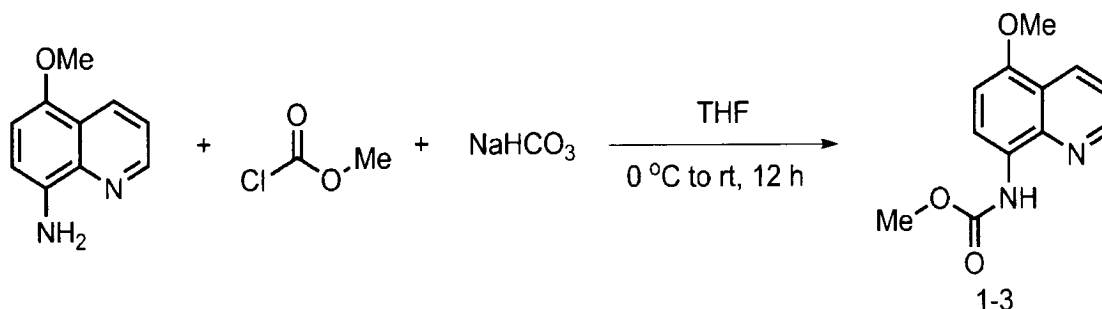
50

ethoxyquinolin-8-yl) carbamate) の製造
【化 4 8】



White solid (0.18 g, 76%, 2 steps yield); m. p. 82–84°C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 153.9, 145.5, 135.7, 134.9, 129.0, 122.0, 110.0, 107.1, 98.8, 55.5, 52.3; IR (cm⁻¹) 3364, 1728, 1529, 1221; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃ [M]⁺: 232.0848, found: 232.0851. 【0135】

【製造例 4】メチル (5-メトキシキノリン-8-イル) カルバメート (Methyl (5-methoxyquinolin-8-yl) carbamate) の製造
【化 4 9】



8-アミノ-5-メトキシキノリン (0.87 g, 5 mmol) および重炭酸ナトリウム (sodium bicarbonate) (0.46 g, 5.5 mmol) を、乾燥された THF (20 mL) に入れ、氷浴 (ice-bath) を用いて 0°C に冷却させた後、クロロギ酸メチル (methyl chloroformate) (0.42 mL, 5.5 mmol) をゆっくりと添加してから、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をセライト (ジクロロメタン (15 mL × 3)) で濾過し、減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (eluent: n-hexane/EtOAc = 4:1) により分離精製し、キノリンリガンド化合物 1-3 を得た。

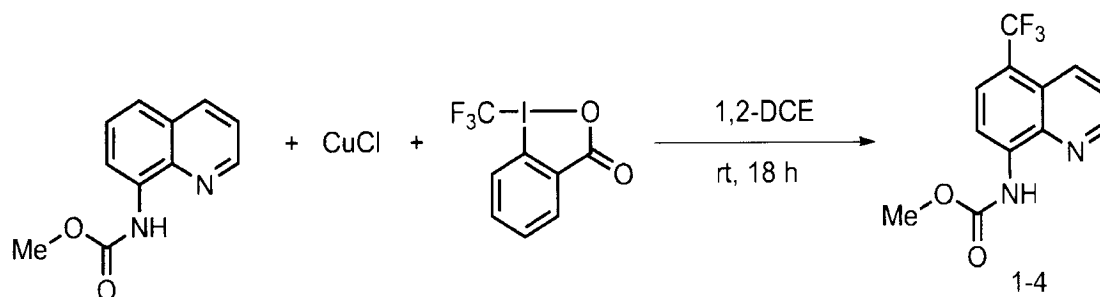
【0136】

Light brown solid (0.95 g, 84%); m. p. 118–120°C; ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.86 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C

NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ 154.0, 149.7, 148.7, 138.8, 131.0, 128.0, 120.8, 120.5, 114.3, 104.3, 55.7, 52.0; IR (cm⁻¹) 3366, 1719, 1524, 1493, 1221, 1086, 837, 604; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃ [M]⁺: 232.0848, found: 232.0848.

【0137】

【製造例5】メチル(5-(トリフルオロメチル)キノリン-8-イル)カルバメート (Methyl (5-(trifluoromethyl) quinolin-8-yl) carbamate) の製造
【化50】



10

100 mLの丸底フラスコに、メチルキノリン-8-イルカルバメート(404 mg、2 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(20 mL)に溶かした後、これにCuCl(9.9 mg、0.1 mmol、5.0 mol%)および1-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン(1-trifluoromethyl-1, 2-benziodoxol-3(1H)-one)(632 mg、2 mmol)を添加し、25℃で18時間攪拌した。反応が完了された後、溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(n-hexane/ethyl acetate=10/1)により分離精製し、目的のキノリンリガンド化合物1-4を得た。

20

【0138】

White solid (147 mg, 27%); m. p. 114–116°C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 153.8, 148.5, 138.4, 137.9, 133.0 (q, J = 2.4 Hz), 126.4 (q, J = 5.8 Hz), 124.3 (q, J = 272.4 Hz), 124.3, 122.8, 118.7 (q, J = 31.0 Hz), 112.1, 52.6; ¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃) δ -58.70 (s); IR (cm⁻¹) 3370, 1735, 1529, 1316, 1086, 858; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₉F₃N₂O₂ [M]⁺: 270.0616, found: 270.0613.

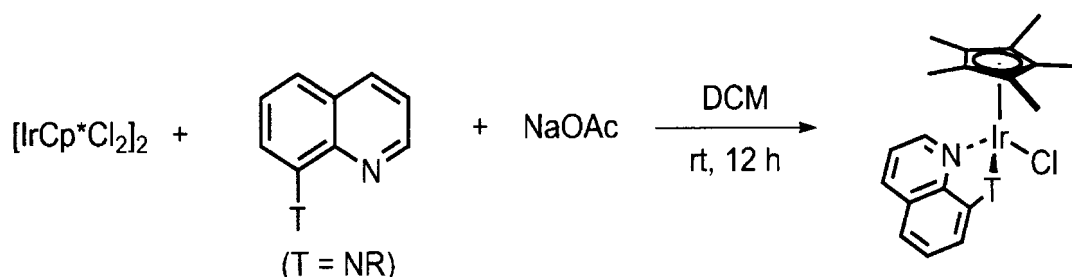
30

【0139】

実施例I：金属錯体の製造

【実施例1～4】金属錯体C～Fの製造

【化51】



40

バイエルに、[IrCp*Cl₂]₂ (Cp* : pentamethylcyclopentadienyl) (0.20 g、0.25 mmol)、キノリンリガンド化合物(0.50 mmol)、酢酸ナ

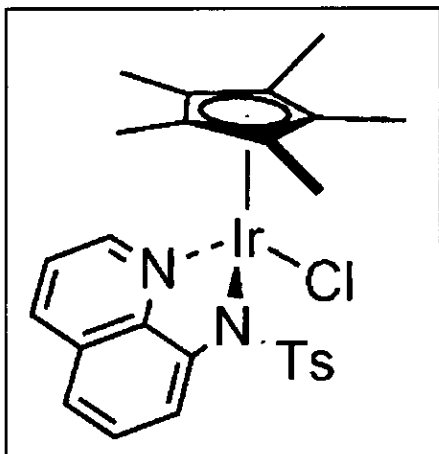
50

トリウム (sodium acetate) (0.12 g、1.5 mmol)、およびジクロロメタン (10 mL) を添加した後、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、反応混合物をセライトで濾過 (ジクロロメタン (15 mL × 3)) した後、減圧蒸留で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (n-hexane/acetone = 2 : 1 ~ 1 : 1) により分離精製し、金属錯体 C ~ F を製造した。

【0140】

【実施例1】 8 - (N-Tosyl) aminoquinoline bound Cp* -iridium complex (金属錯体 C)

【化52】



Orange solid (0.22 g、66%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 147.3, 145.2, 141.3, 138.0, 137.4, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 122.2, 118.0, 116.6, 87.3 (Cp^*), 21.3, 9.3 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 3051, 1462, 1375, 1299, 1138, 869, 655, 572; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClIrN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 660.1189, found: 660.1187.

【0141】

【実施例2】 8 - (N-Benzylamino) quinoline bound Cp* -iridium complex (金属錯体 D)

10

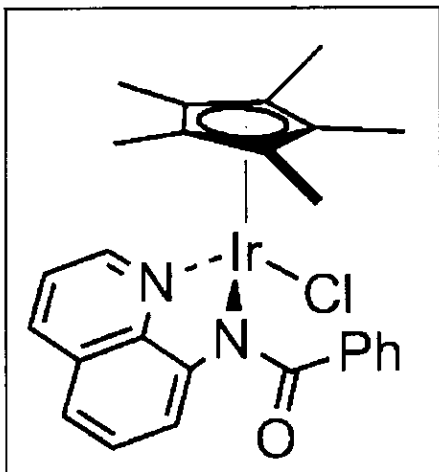
20

30

40

50

【化 5 3】

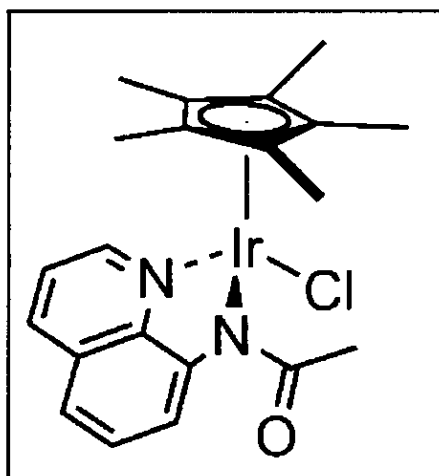


Orange solid (0.22 g, 70%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28- 7.22 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.45 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 151.7, 148.8, 145.8, 140.2, 137.8, 130.0, 129.7, 129.4, 128.8, 127.7, 122.5, 122.0, 117.1, 86.9 (Cp^*), 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 2914, 1599, 1501, 1373, 1316; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClIrN}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 610.1363, found: 610.1367.

【0 1 4 2】

【実施例 3】 8 - (N-Acetylamino) quinoline bound Cp^* -iridium complex (金属錯体 E)

【化 5 4】



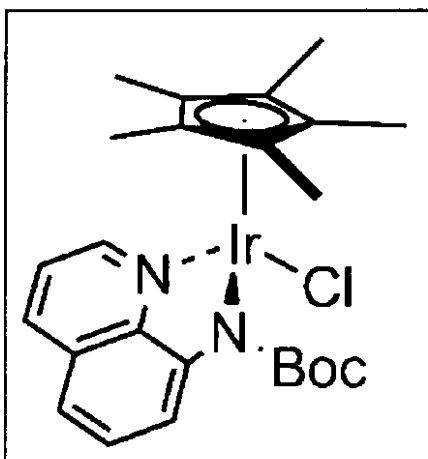
Yellow solid (0.19 g, 68%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.50 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 150.2, 149.6, 146.3, 138.0, 129.8, 128.9, 123.3, 121.9, 118.4, 86.6 (Cp^*), 28.8, 8.7 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 1602, 1492, 1365, 1315, 829, 762; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClIrN}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 548.

1206, found: 548.1204.

【0143】

【実施例4】 8-[N-(tert-Butyloxycarbonyl) amino] quinoline bound Cp*-iridium complex (金属錯体F)

【化55】



10

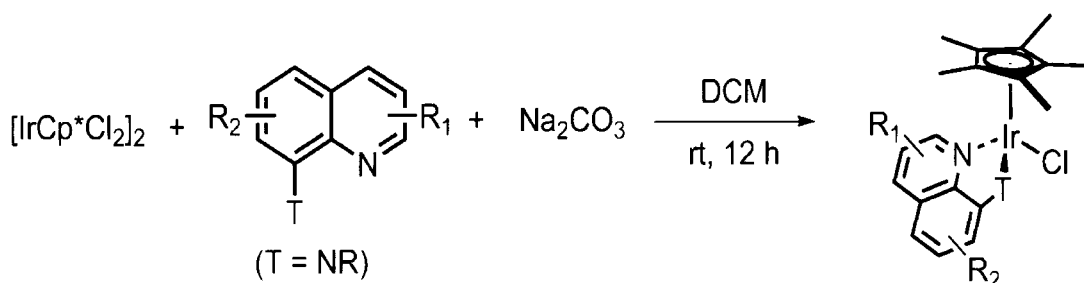
Orange solid (0.21 g, 70%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.56 (s, 24H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 151.4, 149.4, 146.4, 137.6, 129.4, 129.1, 122.4, 121.8, 116.5, 86.2 (Cp^*), 78.6, 28.9, 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 2970, 1652, 1447, 1296, 1154, 1108, 993, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClIrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 606.1625, found: 606.1627.

20

【0144】

【実施例5～10】 金属錯体G～Lの製造

【化56】



30

バイエルに、 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (Cp^* : pentamethylcyclopentadienyl) (0.20 g, 0.25 mmol)、キノリンリガンド化合物 (0.50 mmol)、炭酸ナトリウム (sodium carbonate) (0.16 g, 1.50 mmol)、およびジクロロメタン (10 mL) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、セライトで濾過 (ジクロロメタン (15 mL $\times$ 3)) し、減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (n -hexane/acetone = 2:1 ~ 1:1) により分離精製し、金属錯体G~Lを得た。

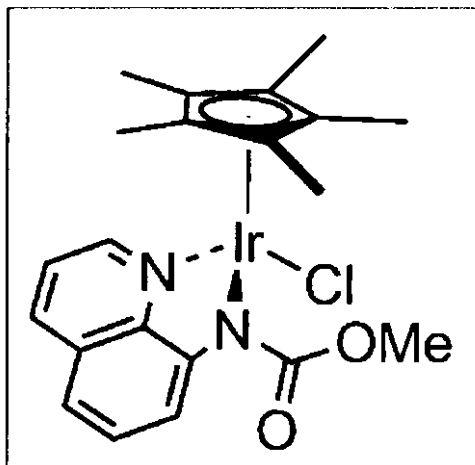
40

【0145】

【実施例5】 8-[N-(Methyloxycarbonyl) amino] quinoline bound Cp^* -iridium complex (金属錯体G)

50

【化 5 7】

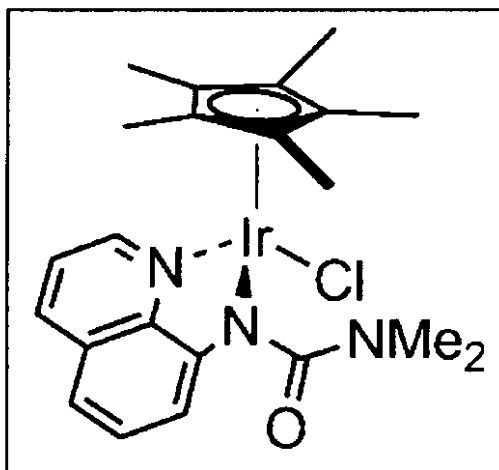


Yellow solid (0.24 g, 84%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.57 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 150.7, 148.9, 145.8, 137.8, 129.7, 129.5, 121.8, 121.7, 117.1, 86.6 (Cp^*), 52.6, 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 1645, 1500, 1376, 1302, 1174, 1030, 831; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClIrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 564.1156, found: 564.1157.

【0146】

【実施例 6】 8 - [N - (N, N-Dimethylaminocarbonyl) amino] quinoline bound Cp^* -iridium complex (金属錯体 H)

【化 5 8】

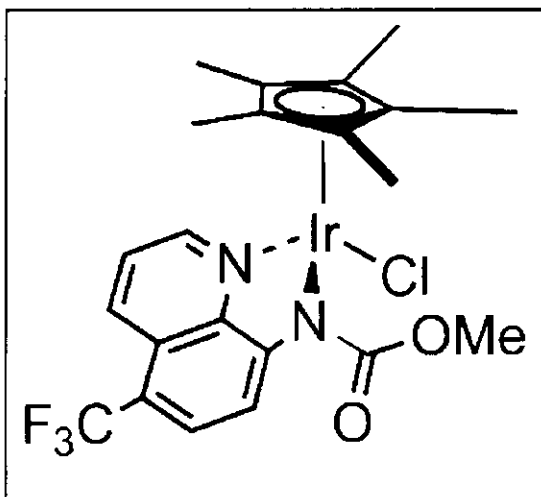


Red solid (0.15 g, 51%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.17 (s, 6H), 1.62 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , two carbons merged to others) δ 166.5, 154.8, 147.0, 145.0, 137.7, 130.5, 129.9, 121.7, 115.6, 111.6, 86.0 (Cp^*), 8.4 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 2910, 1622, 1460, 1358, 1327, 1150, 811, 772; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClIrN}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 577.1472, found: 577.1475.

【0147】

【実施例 7】 8 - [N - (Methyloxycarbonyl) amino] - 5 - trifluoromethyl quinoline bound Cp* - iridium complex (金属錯体 I)

【化 5 9】



10

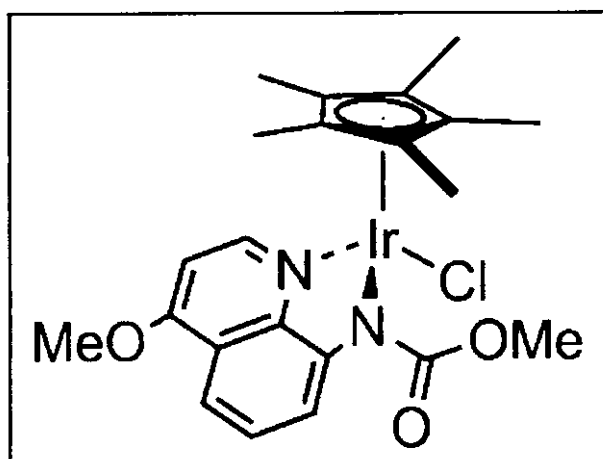
Orange solid (0.22 g, 70%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.57 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 154.4, 149.6, 145.8, 134.6, 128.7 (q, J = 5.2 Hz), 126.2, 124.2 (q, J = 27.1 Hz), 123.0, 119.0, 115.0 (q, J = 31.4 Hz), 86.9 (Cp^*), 52.9, 8.9 (Cp^*); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ -58.08 (s); IR (cm^{-1}) 1660, 1511, 1314, 1285, 1133, 1098, 847; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{IrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 632.1029, found: 632.1031.

20

【0148】

【実施例 8】 4 - Methoxy - 8 - [N - (methyloxycarbonyl) amino] quinoline bound Cp* - iridium complex (金属錯体 J)

【化 6 0】



40

Yellow solid (0.24 g, 80%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.55 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 163.

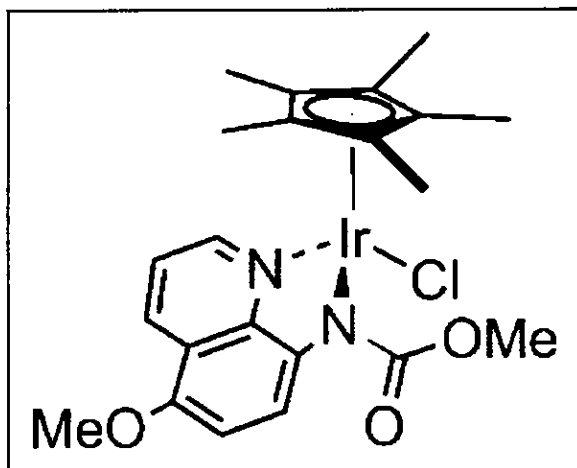
50

5, 159.8, 150.4, 150.3, 146.0, 128.4, 121.9, 121.7, 111.4, 101.7, 86.1 (Cp*), 56.1, 52.6, 8.9 (Cp*); IR (cm⁻¹) 1641, 1513, 1410, 1308, 1198, 1028, 750; HRMS (EI) m/z calcd. for C₂₂H₂₆ClIrN₂O₃ [M]⁺: 594.1261, found: 594.1261.

【0149】

【実施例9】 5-Methoxy-8-[N-(methyloxycarbonyl) amino] quinoline bound Cp*-iridium complex (金属錯体K)

【化61】

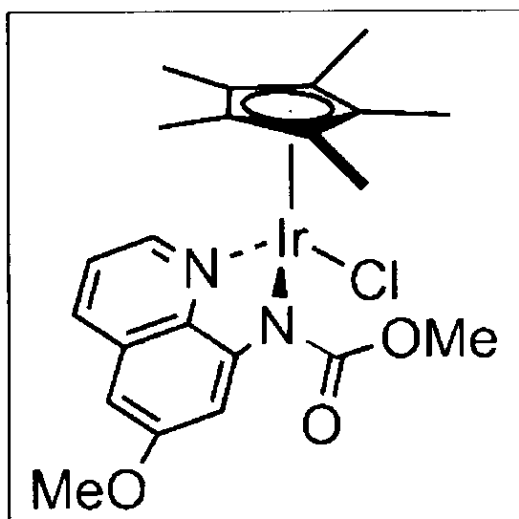


Orange solid (0.27 g, 91%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.56 (s, 15H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 149.6, 147.5, 145.9, 143.9, 132.9, 121.2, 120.9, 120.8, 107.2, 86.4 (Cp*), 56.2, 52.5, 8.9 (Cp*); IR (cm⁻¹) 1645, 1571, 1470, 1378, 1323, 1295, 1093; HRMS (EI) m/z calcd. for C₂₂H₂₆ClIrN₂O₃ [M]⁺: 594.1261, found: 594.1260.

【0150】

【実施例10】 6-Methoxy-8-[N-(methyloxycarbonyl) amino] quinoline bound Cp*-iridium complex (金属錯体L)

【化62】



10

20

30

40

50

Yellow solid (0.24 g, 81%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.56 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 159.7, 151.8, 146.2, 142.8, 136.2, 129.7, 122.2, 112.2, 97.2, 86.5 (Cp^*), 55.7, 52.7, 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 1637, 1572, 1497, 1378, 1296, 1258, 1054, 724; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClIrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 594.1261, found: 594.1260.

【0151】

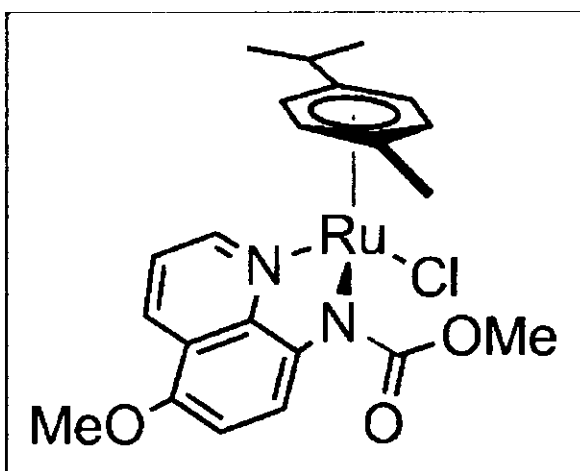
【実施例11】 金属錯体Mの製造

バイアルに、 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ (122 mg, 0.20 mmol)、メチル(5-メトキシキノリン-8-イル)カルバメート (92 mg, 0.40 mmol)、炭酸ナトリウム (126 mg, 1.50 mmol)、およびジクロロメタン (10 mL) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、反応混合物をセライトで濾過し、洗浄 (ジクロロメタン (15 mL $\times$ 3)) した後、減圧下で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}/\text{acetone} = 2:1 \sim 1:1$) により分離精製し、下記金属錯体Mを製造した。

【0152】

5-Methoxy-8-[N-(methyloxycarbonyl) amino] quinoline bound p-cymene-ruthenium complex (金属錯体M)

【化63】



Orange solid (150 mg, 75%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 151.4, 146.6, 145.0, 143.6, 132.6, 120.8, 120.7, 120.6, 107.5, 103.1, 100.1, 86.2, 84.5, 82.9, 82.7, 56.2, 52.1, 30.8, 22.2, 22.0, 19.0.

【0153】

【実施例12】 金属錯体Nの製造

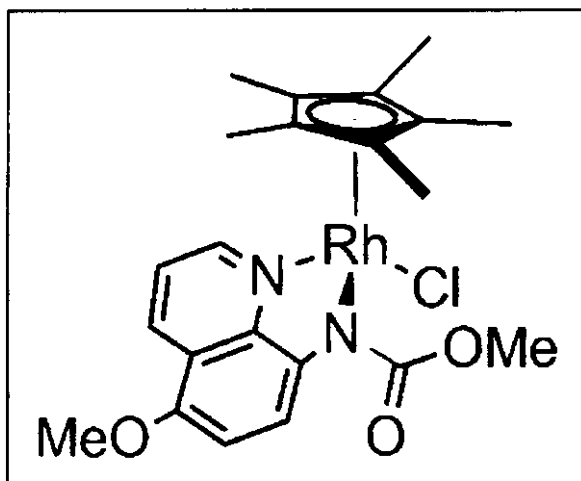
バイアルに、 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (77 mg, 0.125 mmol)、メチル(5-メトキシキノリン-8-イル)カルバメート (58 mg, 0.25 mmol)、炭酸ナトリウム (79.5 mg, 0.75 mmol)、およびジクロロメタン (5 mL) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、反応混合物をセライトで濾過し、洗

浄（ジクロロメタン（15 mL × 3））した後、減圧下で溶媒を除去し、−30℃で少量のアセトンで再結晶して下記金属錯体Nを製造した。

【0154】

5-Methoxy-8-{N-(methyloxycarbonyl) amino} quinoline bound Cp*
-rhodium complex (金属錯体N)

【化64】



Orange solid (90 mg, 71%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.54 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 150.0, 146.9, 145.5, 143.3, 132.9, 121.1, 120.9, 120.7, 107.4, 94.5, 94.4, 56.2, 52.0, 8.9.

【0155】

【実施例13】金属錯体Oの製造

バイアルに、 $[\text{CoCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (66 mg, 0.125 mmol)、メチル(5-メトキシキノリン-8-イル)カルバメート (58 mg, 0.25 mmol)、水酸化カリウム (potassium hydroxide) (42 mg, 0.75 mmol)、およびジクロロメタン (5 mL) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、反応混合物をセライトで濾過し、洗浄（ジクロロメタン（15 mL × 3））した後、減圧下で溶媒を除去し、−30℃で少量のアセトンで再結晶して下記金属錯体Oを製造した。

【0156】

5-Methoxy-8-{N-(methyloxycarbonyl) amino} quinoline bound Cp*
-cobalt complex (金属錯体O)

10

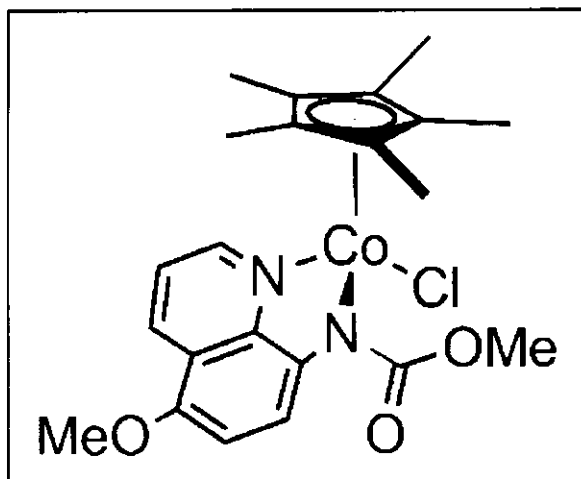
20

30

40

50

【化 6 5】

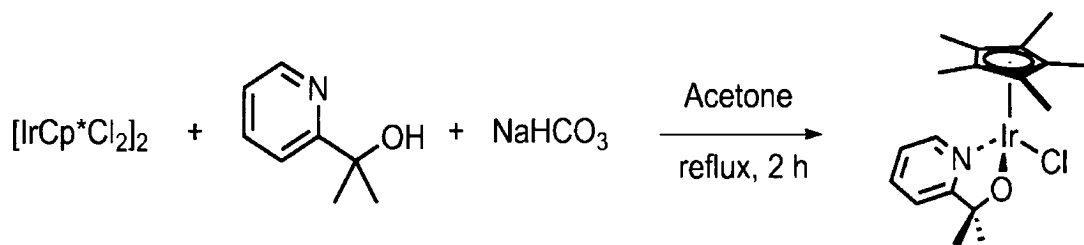


Green solid (34 mg, 30%) ; ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.24 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.10 (s, 15H).

【0157】

【比較例1】金属錯体Aの製造

【化 6 6】



バイエルに、 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.4106 g, 0.5154 mmol)、2-(2'-ピリジル)-2-プロパノール (0.1420 g, 1.036 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.345 g, 4.11 mmol)、およびアセトン (50 mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応が完了されると、セライトで濾過 (ジクロロメタン (15 mL $\times$ 3)) し、減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (n-hexane/acetone = 2 : 1 ~ 1 : 1) により分離精製し、金属錯体Aを製造した。

【0158】

10

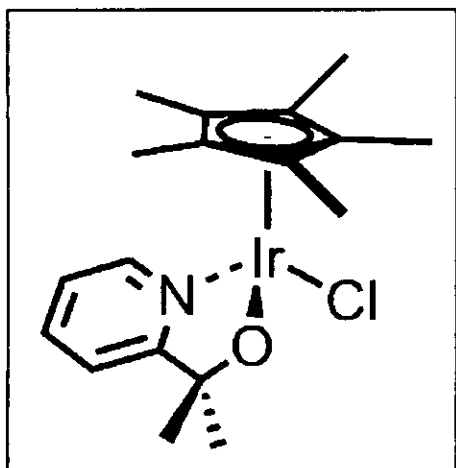
20

30

40

50

【化 6 7】



10

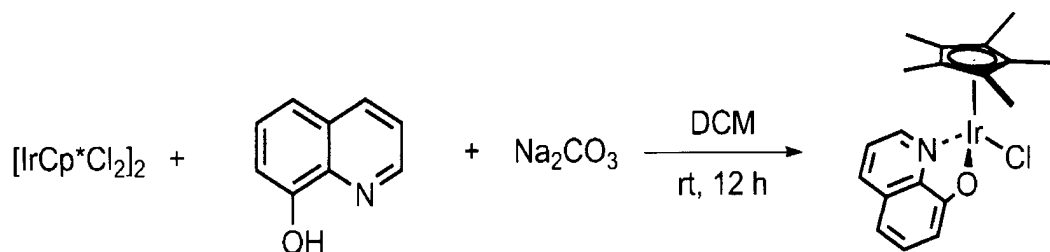
Yellow solid (0.416 g, 81%); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (dt, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 2H), 1.67 (s, 15H), 1.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ 177.34, 150.97, 139.53, 125.54, 122.95, 85.97, 84.74, 33.67, 9.01.

20

【0159】

【比較例2】金属錯体Bの製造

【化 6 8】



30

バイエルに、 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.20 g, 0.25 mmol)、キノリン-8-オール (72.6 mg, 0.50 mmol)、炭酸ナトリウム (0.21 g, 2.0 mmol)、およびアセトン (10 mL) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完了されると、セライトで濾過 (ジクロロメタン (15 mL $\times$ 3)) し、減圧蒸留して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (n-hexane/acetone = 2 : 1 ~ 1 : 1) により分離精製し、金属錯体Bを製造した。

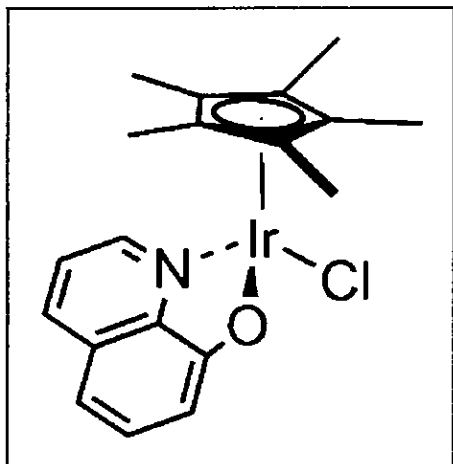
【0160】

8-Hydroxyquinoline bound Cp^* -iridium complex (金属錯体B)

40

50

【化 6 9】



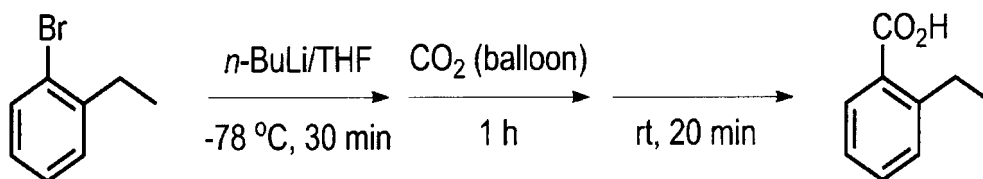
Orange solid (0.20 g, 80%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.73 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 146.0, 145.8, 137.7, 131.0, 130.7, 121.9, 115.6, 110.9, 84.8 (Cp^*), 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 1564, 1455, 1367, 1320, 1111, 826, 751, 512; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClIrNO}$ $[\text{M}]^+$: 507.0941, found: 507.0943.

【0161】

製造例ⅠⅠ：カルボン酸 (carboxylic acid) 化合物の製造

【製造例 6】2-ethylbenzoic acidの製造

【化 7 0】



THF (30 mL) に 1-ブromo-2-エチルベンゼン (1.38 mL, 10 mmol) を溶かし、これに -78°C で $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in hexane, 6.0 mL, 15 mmol) をゆっくりと添加した。その後、同一温度で 30 分間攪拌した後、anhydrous CO_2 を 1 時間バブリングさせた。また、反応混合物の温度を上げて室温で 20 分間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチ (quenched) した後、 Et_2O で洗浄した。水溶液層を 1 N HCl 水溶液で酸性化させた後、 Et_2O で抽出した。抽出された溶液を乾燥して濃縮させ、白色固体の 2-ethylbenzoic acid を得た (0.77 g, 50%)。

【0162】

【製造例 7】(S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-methylpentanoic acid と (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-phenylbutanoic acid の製造

10

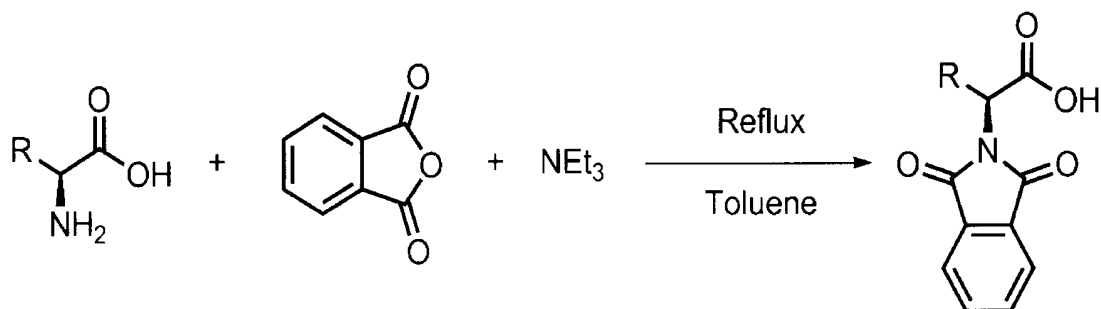
20

30

40

50

【化 7 1】



10

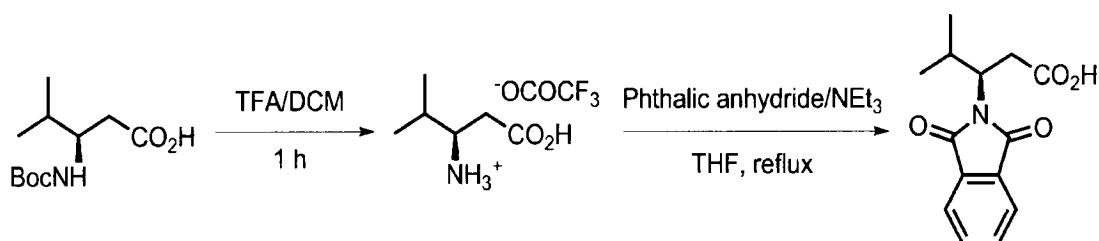
α -アミノ酸 (Amino acid) (20 mmol)、無水フタル酸 (phthalic anhydride) (3.0 g、20 mmol)、およびトリエチルアミン (triethylamine) (Et_3N 、0.28 mL、2 mmol) をトルエン (20 mL) に添加した。反応混合物を 130 °C で 4 時間加熱し、反応中に生成された水分を水分離器により収集した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で溶媒を除去した後、DCM (150 mL) に溶かし、HCl 水溶液 (0.5–1.0 M、100 mL) で 2 回洗浄し、塩水 (100 mL) で 3 回洗浄した。集めた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、DCM (30 mL) を用いてセライトで濾過した後、減圧蒸留し、フタルイミドで保護されたカルボン酸を 95% 以上の収率で製造した。

20

【0163】

【製造例 8】 (R)-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-4-methylpentanoic acid の製造

【化 7 2】



30

丸底フラスコに、Boc- β -leucine (0.75 g、3.3 mmol) とトリフルオロ酢酸／ジクロロメタン (TFA/DCM、10 mL、1:1) の混合液を添加し、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させて TFA を除去し、残留物をトルエン (3 mL) で *riturated* した後、濃縮した。 β -alanine TFA salt を THF (15 mL) に溶かし、これに Et_3N (0.66 g、6.5 mmol) および無水フタル酸 (0.49 g、3.3 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下で一晩中加熱還流させた。反応混合物を室温に冷却させ、真空下で濃縮させ、残留物を 1 N HCl (10 mL) で希釈させて EtOAc (60 mL) で抽出した。抽出された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥してから濃縮させた。濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、9:1) により分離精製し、無色オイルの (R)-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-4-methylpentanoic acid を得た (0.40 g、47%)。

40

【0164】

上記の方法により製造されたカルボン酸以外のカルボン酸化合物は、Aldrich、Alfa、または TCI などから購入して別の精製なしに使用した。

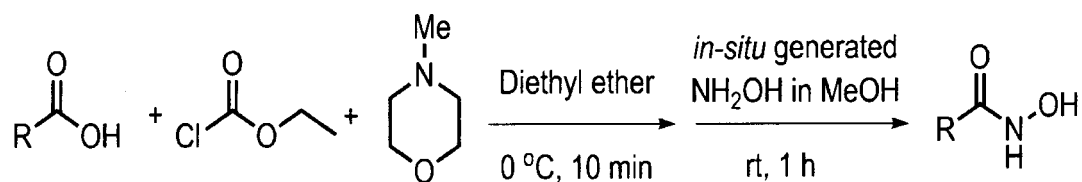
【0165】

製造例 III：ヒドロキサム酸 (hydroxamic acid) 化合物の製造

方法 A. Hydroxamic Acids from Carboxylic Acids のワンポット (One-Pot) 合成

50

【化 7 3】



in-situ generated hydroxylamineの製造：水酸化カリウム（0.84 g、15 mmol）をメタノール（4 mL）に溶かした溶液に、0℃でメタノール（10 mL）にヒドロキシアミンヒドロクロリド（Hydroxylamine hydrochloride）（1.0 g、15 mmol）を溶かした溶液を添加した後、同一温度で15分間撹拌した。沈殿された塩化カリウム（potassium chloride）を除去した後、生成された濾液を精製なしに次の反応に使用した。

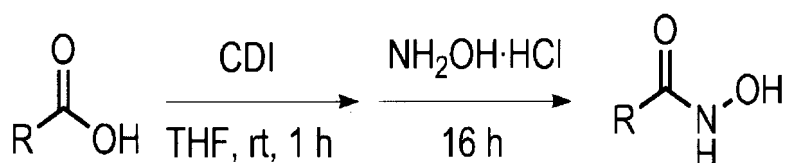
【0166】

カルボン酸化合物（10 mmol）をジエチルエーテル（30 mL）に溶かし、これに、0℃でクロロギ酸エチル（ethylchloroformate）（1.3 g、12 mmol）およびN-メチルモルホリン（1.3 g、13 mmol）を添加した後、反応混合物を10分間撹拌した。濾過して固体を除去した後、濾液を上記で作製したメタノールに溶かしたヒドロキシアミン（0.5 g、15 mmol）溶液（in-situ generated hydroxylamine）に添加し、室温で15分間撹拌させて反応を進行した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（eluent：n-hexane/EtOAc、1：1～1：5）により分離精製し、目的のヒドロキサム酸（hydroxamic acid）化合物を得た。

【0167】

方法B. Hydroxamic Acids from Carboxylic Acidsのワンポット合成

【化 7 4】



乾燥されたテトラヒドロフラン（THF、30 mL）にカルボン酸化合物（10 mmol）を添加し、これに、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI、15 mmol、1.5 equiv）を添加し、1時間撹拌した。粉末状のヒドロキシアミンヒドロクロリド（1.39 g、20 mmol）を添加し、16時間撹拌した。反応が完了された後、反応混合物を5%のKHSO₄水溶液（30 mL）を追加してEtOAc（2×30 mL）で抽出した。集められた有機層を塩水（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させてから濃縮させ、カラムクロマトグラフィー（eluent：n-hexane/EtOAc、1：1～1：5）により分離精製し、目的のヒドロキサム酸（hydroxamic acid）化合物を得た。

【0168】

方法C. Hydroxamic Acids from Esterの合成

10

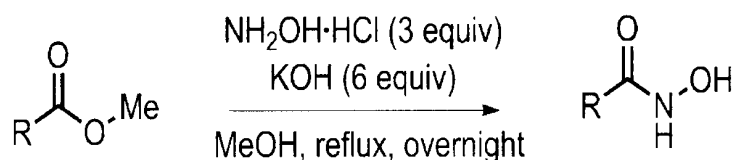
20

30

40

50

【化 7 5】

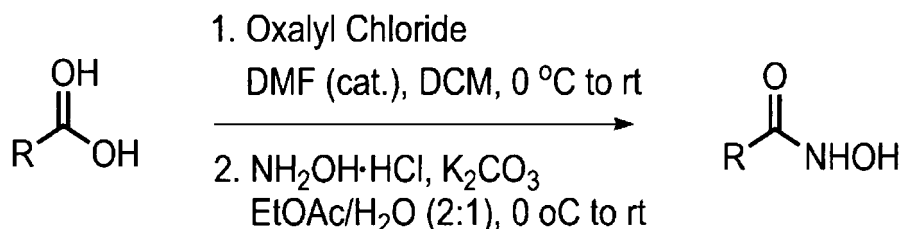


メチルエステル化合物（10.0 mmol）およびヒドロキシアミンヒドロクロリド（2.08 g、30 mmol、3.0 equiv）をメタノール（50 mL）に溶かした。これに、固体のヒドロキシアミンヒドロクロリド（3.37 g、60 mmol、6.0 equiv）を添加し、24時間加熱還流させた。反応混合物を、1 N HCl を添加して pH 4 に調整し、濃縮させてメタノールを除去した。残留物に水（50 mL）を添加し、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。集められた有機層をMgSO₄で乾燥して濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（eluent: n-hexane/EtOAc、1:1~1:5）により分離精製し、目的のヒドロキサム酸（hydroxamic acid）化合物を得た。

【0169】

方法D. Hydroxamic Acids from Carboxylic Acidsのワンポット合成

【化 7 6】



カルボン酸化合物（2.0 mmol）をジクロロメタン（30 mL）に溶かした後、0℃で塩化オキサリル（oxalyl chloride）（4.0 mmol）とDMF（2 drops）を添加した。この混合物を常温で2.5~4時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、追加の精製なしに次の反応に直ちに使用した。

【0170】

ヒドロキシアミンヒドロクロリド（1.2 equiv）とK₂CO₃（2.0 equiv）を、水（8 mL）とEtOAc（16 mL）を1:2で混合した溶媒に溶かした後、0℃に冷却させた。この溶液に上記で作製したacid chlorideを最小量のエチルアセテートに溶かして入れた後、反応混合物を常温で12時間攪拌した。有機溶媒層と水溶液層を分離した後、水溶液層をEAで抽出した。集めた有機層を無水MgSO₄で乾燥させて濃縮させ、再結晶（DCM+few drops of methanol with n-pentane）若しくはカラムクロマトグラフィー（eluent: DCM/methanol=30:1~10:1）により分離精製し、目的のヒドロキサム酸（hydroxamic acid）化合物を得た。

【0171】

〔製造例9〕 4-Phenylbutanyl hydroxamic acidの製造

10

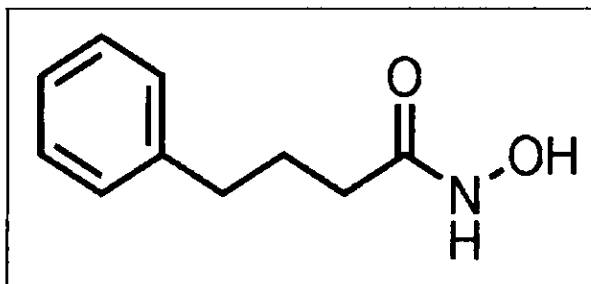
20

30

40

50

【化 7 7】



10

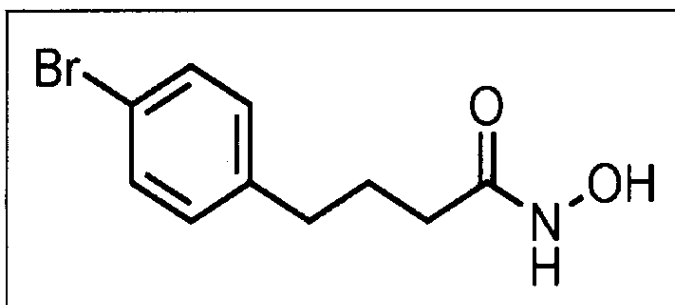
4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid) (2 mmol scale) から方法 B により製造; White solid (0.34 g, 95%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (br, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 140.9, 128.4, 128.4, 126.1, 34.9, 32.1, 26.7.

【0172】

【製造例 10】 4-(4-Bromophenyl) butanyl hydroxamic acid の製造

【化 7 8】

20



30

4-(4-ブロモフェニル)酪酸 (4-(4-bromophenyl) butyric acid) (2.0 mmol scale) から方法 B により製造; solid (0.50, 96%); m. p. 99-101°C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 139.8, 131.5, 130.1, 119.9, 34.2, 31.8, 26.4; IR (cm^{-1}) 3206, 3037, 2896, 1623, 1486, 1071, 1009; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}]^+$: 257.0051, found: 257.0049.

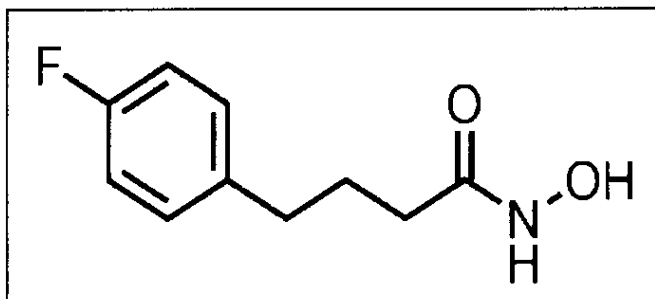
【0173】

【製造例 11】 4-(4-Fluorophenyl) butanyl hydroxamic acid の製造

40

50

【化 7 9】



10

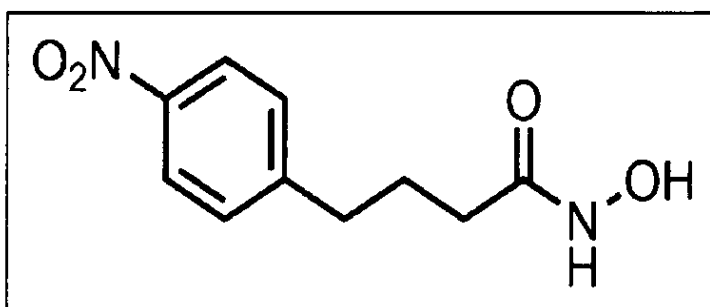
4 - (4 - フルオロフェニル) 酪酸 (4 - (4 - fluorophenyl) butyric acid) (5 mmol scale) から方法 B により製造: White solid (0.71 g, 72%); m. p. 48 - 50 °C; ¹H NMR (600 MHz, acetone-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (p, J = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, acetone-d₆) δ 170.3, 161.2 (d, J = 241.4 Hz), 137.8, 130.0 (d, J = 8.0 Hz), 114.8 (d, J = 21.1 Hz), 33.9, 31.6, 27.2; ¹⁹F NMR (564 MHz, acetone-d₆) δ -119.2 (m); IR (cm⁻¹) 3167, 2907, 1607, 1507, 1222, 1068, 820; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₀H₁₂FO₂ [M]⁺: 197.0852, found: 197.0850.

20

【0174】

[製造例 12] 4 - (4 - Nitrophenyl) butanyl hydroxamic acid の製造

【化 8 0】



30

4 - (4 - ニトロフェニル) 酪酸 (4 - (4 - nitrophenyl) butyric acid) (2.0 mmol scale) から B 方法により製造: White solid (0.43 g, 95%); m. p. 109 - 111 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 169.0, 150.6, 146.3, 130.1, 123.9, 34.7, 32.0, 26.8; IR (cm⁻¹) 3187, 3037, 2902, 1628, 1510, 1346, 849; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₀H₁₂N₂O₄ [M]⁺: 224.0797, found: 224.0795.

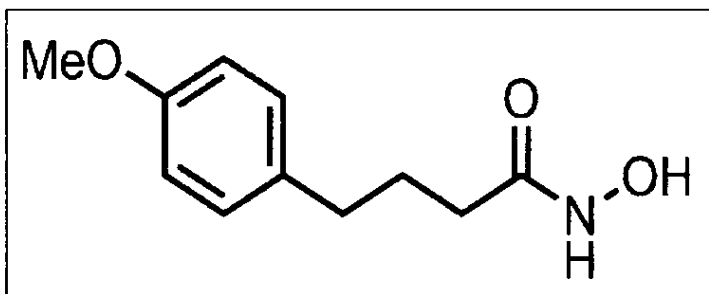
40

【0175】

[製造例 13] 4 - (4 - Methoxyphenyl) butanyl hydroxamic acid の製造

50

【化 8 1】



10

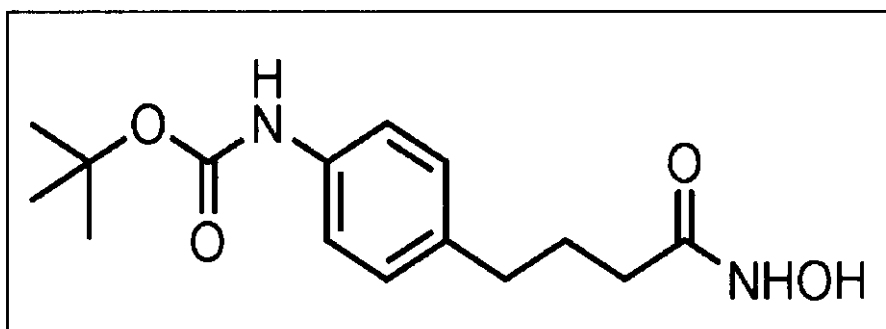
4 - (4 - メトキシフェニル) 酪酸 (4 - (4 - methoxyphenyl) butyric acid) (2 . 0 mmol scale) から方法 B により製造 ; White solid (0 . 41 g、97 %) ; m . p. 97 - 99 °C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 157.9, 132.9, 129.3, 113.9, 55.2, 33.9, 32.0, 26.8; IR (cm^{-1}) 3216, 3034, 2900, 1609, 1509, 1241, 1028; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 209.1052, found: 209.1052.

20

【0176】

[製造例 14] tert-Butyl [4 - {4 - (hydroxyamino) - 4 - oxobutyl} phenyl] carbamate の製造

【化 8 2】



30

方法 A により製造 (2 . 0 mmol scale) ; White solid (0 . 44 g、78 %) ; m . p. 120 - 122 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 153.3, 137.7, 135.6, 128.8, 118.7, 79.2, 34.4, 32.2, 28.6, 27.5; IR (cm^{-1}) 3343, 3286, 1695, 1624, 1523, 1239, 1162; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.1658, found: 295.1661.

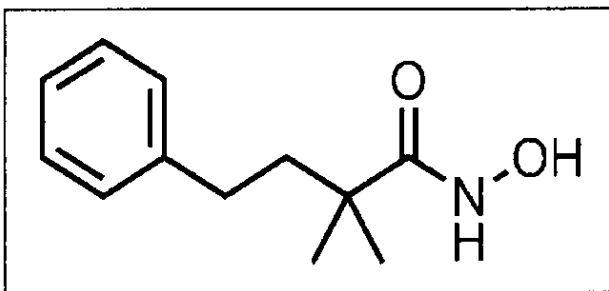
40

【0177】

[製造例 15] 2, 2 - Dimethyl - 4 - phenylbutanyl hydroxamic acid の製造

50

【化 8 3】



10

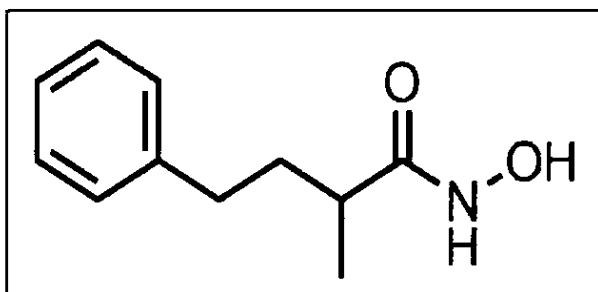
2, 2-ジメチル-4-フェニルブタン酸 (2, 2-dimethyl-4-phenylbutanoic acid) から方法 D により製造 ; White solid (0. 89 g、93 %) ; m. p. 131-133 °C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (br, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 19.0, 7.4 Hz, 3H), 2.56-2.49 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.24 (s, 6H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 141.7, 128.4, 125.9, 42.8, 40.1, 31.2, 24.6 ; IR (cm^{-1}) 3250, 2920, 1606, 1516, 1492, 697 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 207.1259, found: 207.1261.

【0178】

20

【製造例 16】 2-Methyl-4-phenylbutanyl hydroxamic acid の製造

【化 8 4】



30

2-メチル-4-フェニルブタン酸 (2-methyl-4-phenylbutanoic acid) から方法 D により製造 : White solid (0. 34 g、88 %) ; m. p. 126-128 °C ; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (151 MHz, acetone- d_6 , one carbon merged to others) δ 173.4, 142.0, 128.2, 125.7, 37.0, 35.7, 33.3, 17.4 ; IR (cm^{-1}) 3201, 3027, 2918, 1620, 1453, 1033, 697 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 193.1103, found: 193.1103.

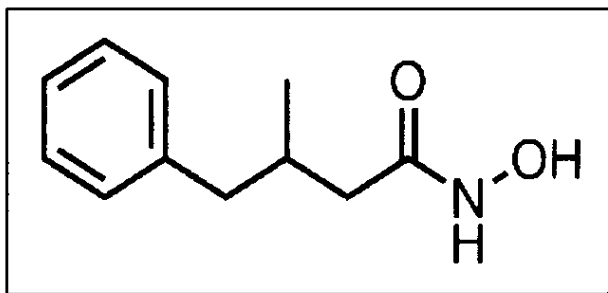
40

【0179】

【製造例 17】 3-Methyl-4-phenylbutanyl hydroxamic acid の製造

50

【化 8 5】



10

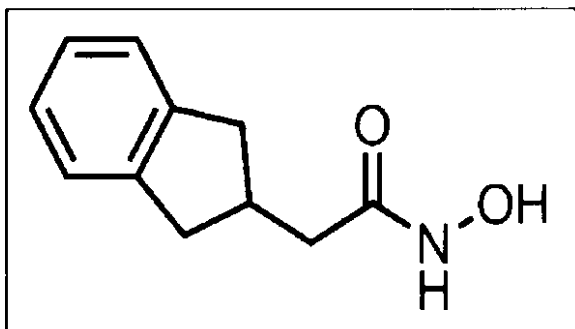
3-メチル-4-フェニルブタン酸 (3-methyl-4-phenylbutanoic acid) から方法Bにより製造; White solid (1.24 g、68%); m. p. 75–77 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (br, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 139.9, 129.1, 128.3, 126.1, 43.0, 39.6, 32.4, 19.3; IR (cm⁻¹) 3208, 2920, 1632, 1453, 1030, 698; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₅NO₂ [M]⁺: 193.1103, found: 193.1100.

20

【0180】

【製造例18】 2-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl) acetyl hydroxamic acidの製造

【化 8 6】



30

2-インダニル酢酸 (2-indanylacetic acid) から方法Aにより製造: White solid (0.34 g、89%); m. p. 142–144 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.7, 7.8 Hz, 2H), 2.71 (dt, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 143.0, 126.6, 124.8, 38.8, 38.4, 36.6; IR (cm⁻¹) 3279, 2936, 1623, 1470, 974, 742; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₃NO₂ [M]⁺: 191.0946, found: 191.0944.

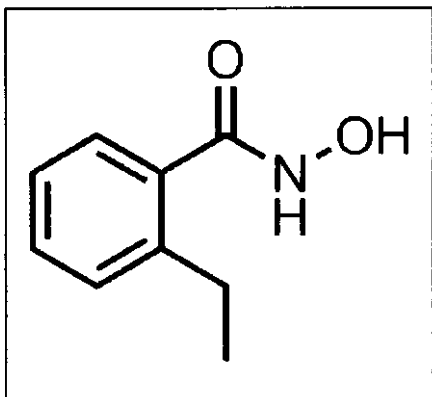
40

【0181】

【製造例19】 2-Ethylbenzyl hydroxamic acidの製造

50

【化 8 7】



10

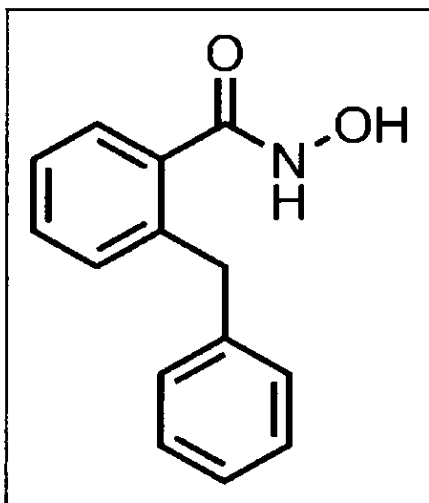
2-エチル安息香酸 (2-ethylbenzoic acid) から方法 D により製造 ; White solid (0.29 g、86%) ; m. p. 114–116 °C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (br, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 143.2, 131.4, 130.9, 129.5, 127.3, 125.8, 26.1, 15.7; IR (cm^{-1}) 3186, 2969, 2873, 1617, 1517, 1018, 901; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 165.0790, found: 165.0789.

20

【0182】

【製造例 20】 2-Benzylbenzyl hydroxamic acidの製造

【化 8 8】



30

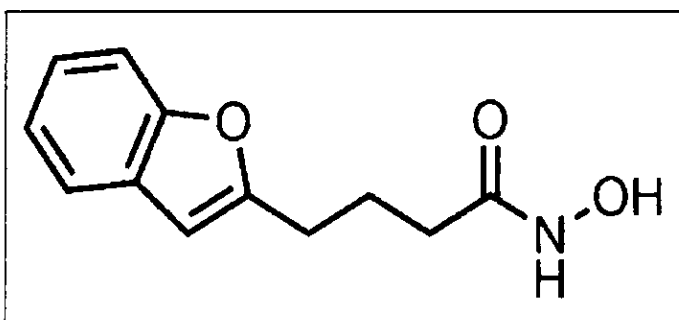
2-ベンジル安息香酸 (2-benzylbenzoic acid) から方法 D により製造 ; White solid (0.41 g、39%) ; m. p. 146–148 °C ; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 12.7, 7.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.1, 140.9, 139.4, 134.4, 130.1, 129.7, 128.9, 128.3, 127.5, 125.9, 125.8, 37.5; IR (cm^{-1}) 3243, 2864, 1613, 1450, 743, 701; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 227.0946, found: 277.0949.

40

【0183】

50

【製造例 2 1】 4 - (Benzofuran - 2 - yl) butanyl hydroxamic acid の製造
【化 8 9】



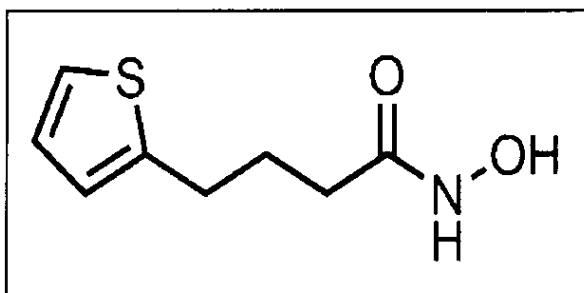
10

メチル 4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) ブタノエート (methyl 4 - (benzofuran - 2 - yl) butanoate) から方法 C により製造 ; White solid (1.72 g、78%) ; m. p. 101 - 103 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 20.9, 7.6 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 7.1 Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 193.2, 157.7, 154.7, 128.6, 123.4, 122.6, 120.3, 110.8, 102.8, 31.7, 27.4, 23.3 ; IR (cm^{-1}) 3163, 2999, 2890, 1624, 1452, 747, 619 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 219.0895, found: 219.0897.

20

【0184】

【製造例 2 2】 4 - (Thiophen - 2 - yl) butanyl hydroxamic acid の製造
【化 9 0】



30

4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタン酸 (4 - (thiophen - 2 - yl) butanoic acid) から方法 B により製造 ; White solid (1.64 g、88%) ; m. p. 69 - 71 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (br, 2H), 7.11 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (p, J = 7.5 Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 143.6, 126.8, 124.7, 123.4, 31.8, 28.9, 27.0 ; IR (cm^{-1}) 3218, 3034, 2898, 1621, 1528, 1071, 704 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 185.0510, found: 185.0513.

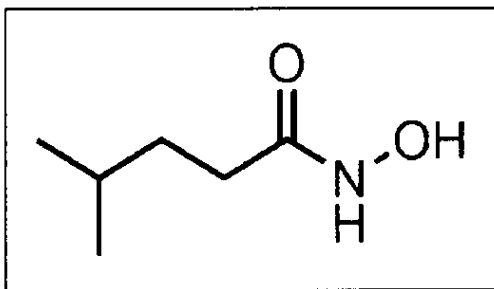
40

【0185】

【製造例 2 3】 4 - Methylpentanyl hydroxamic acid の製造

50

【化 9 1】



10

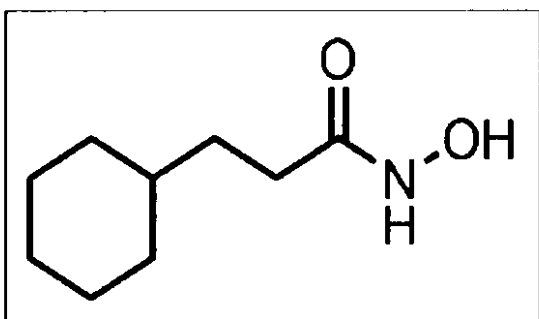
4-メチルペンタン酸 (4-methylpentanoic acid) から方法 B により製造 ; White solid (1.26 g、96%) ; m. p. 47–49°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (br, 2H), 2.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.61–1.47 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 34.2, 31.0, 27.7, 22.2 ; IR (cm^{-1}) 3186, 2954, 2922, 1625, 1533, 1057, 586 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 131.0946, found: 131.0948.

【0186】

[製造例 2 4] 3-Cyclohexylpropanyl hydroxamic acidの製造

【化 9 2】

20



30

3-シクロヘキシルプロパン酸 (3-cyclohexylpropanoic acid) から方法 B により製造 ; White solid (1.63 g、95%) ; m. p. 81–83°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (br, 2H), 2.15 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.72–1.62 (m, 5H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24–1.11 (m, 4H), 0.88 (q, J = 14.4, 12.6 Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 37.2, 32.9, 32.7, 30.6, 26.5, 26.2 ; IR (cm^{-1}) 3254, 2925, 2848, 1619, 1447, 736 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 171.1259, found: 171.1261.

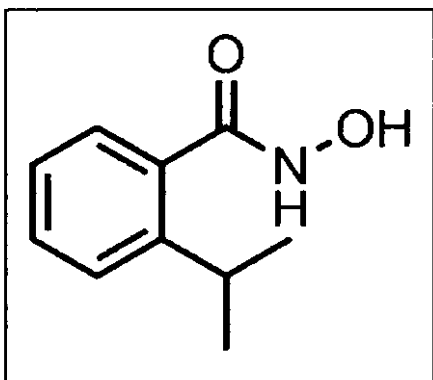
【0187】

[製造例 2 5] 2-Isopropylbenzyl hydroxamic acidの製造

40

50

【化 9 3】



10

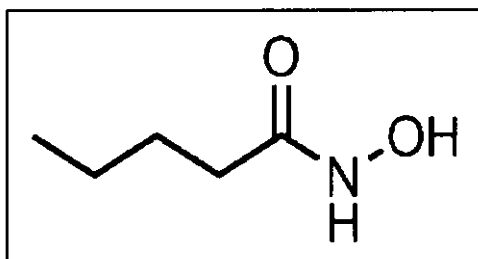
2-イソプロピル安息香酸 (2-isopropylbenzoic acid) から方法Dにより製造 ; White solid (0.32 g、88%) ; m. p. 89–91°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (br, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.27 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.8, 131.1, 131.0, 127.2, 126.3, 125.8, 30.0, 24.1 ; IR (cm^{-1}) 3198, 2965, 1743, 1629, 1597, 1022, 761 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 179.0946, found: 179.0947.

20

【0188】

【製造例 26】 Pentanyl hydroxamic acidの製造

【化 9 4】



30

ペンタン酸 (pentanoic acid) (5 mmol scale) から方法Bにより製造 ; White solid (0.44 g、75%) ; m. p. 52–54°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 2H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.34 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 32.7, 27.4, 22.2, 13.6 ; IR (cm^{-1}) 3204, 2930, 1626, 1457, 1039 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 117.0790, found: 117.0788.

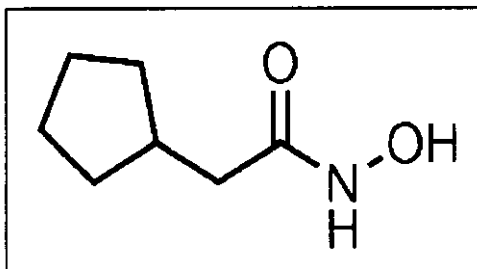
40

【0189】

【製造例 27】 2-Cyclopentylacetyl hydroxamic acidの製造

50

【化 9 5】

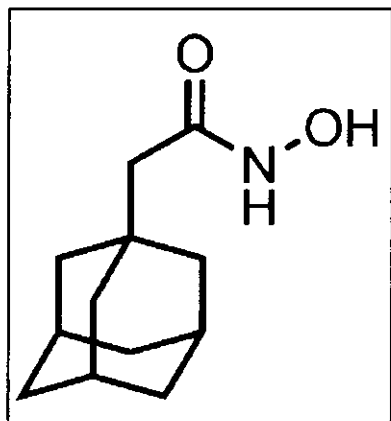


2-シクロペンチル酢酸 (2-cyclopentylacetic acid) (5 mmol scale) から方法 B により製造 ; White solid (1.33 g、93%) ; m. p. 113–115 °C ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.10 (hept, J = 7.6 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.53 (tq, J = 10.6, 6.0, 4.3 Hz, 2H), 1.47 (ddd, J = 11.6, 9.7, 7.2 Hz, 2H), 1.08 (dq, J = 15.6, 7.8 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 38.8, 36.9, 32.3, 24.9 ; IR (cm⁻¹) 3171, 2950, 2864, 1625, 1448, 981, 534 ; HRMS (EI) m/z calcd. for C₇H₁₃NO₂ [M]⁺: 143.0946, found: 143.0945.

【0190】

[製造例 28] 2-(Adamantan-1-yl) acetyl hydroxamic acid の製造

【化 9 6】



1-アダマンタン酢酸 (1-adamantaneacetic acid) から方法 D により製造 ; White solid (0.34 g、80%) ; m. p. 179–181 °C ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.63 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.55–1.52 (m, 9H) ; ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 167.2, 47.1, 42.5, 36.9, 32.6, 28.5 ; IR (cm⁻¹) 3199, 2897, 2842, 1622, 1536, 1068 ; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₉NO₂ [M]⁺: 209.1416, found: 209.1415.

【0191】

[製造例 29] Hex-5-enyl hydroxamic acid の製造

10

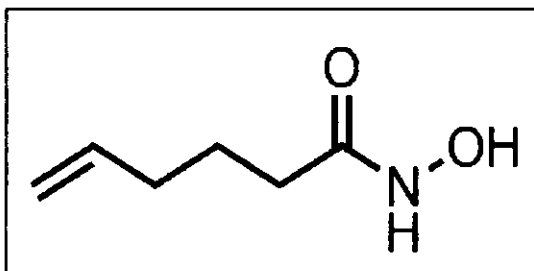
20

30

40

50

【化 9 7】



10

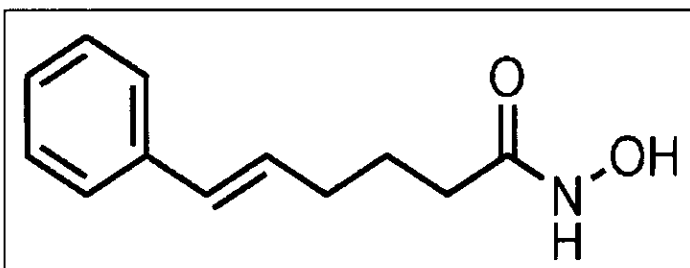
メチルヘキサ-5-エノエート (methyl hex-5-enoate) (15 mmol scale) から方法 C により製造; Yellowish oil (1.54 g, 80%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 2H), 5.74 (td, $J = 16.8, 6.7$ Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.71 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 137.4, 115.6, 32.9, 32.1, 24.4; IR (cm^{-1}) 3197, 2903, 1628, 911; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 129.0790, found: 129.0791.

【0192】

【製造例 30】 (E)-6-Phenylhex-5-enyl hydroxamic acid の製造

20

【化 9 8】



30

メチル (E)-6-フェニルヘキサ-5-エノエート (methyl (E)-6-phenylhex-5-enoate) (6.4 mmol scale) から方法 C により製造; White solid (0.80 g, 61%); m. p. 100–102°C; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.3, 137.7, 130.5, 130.4, 128.9, 127.4, 126.3, 32.3, 32.2, 25.3; IR (cm^{-1}) 3174, 3020, 2922, 1625, 964, 689; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 205.1103, found: 205.1104.

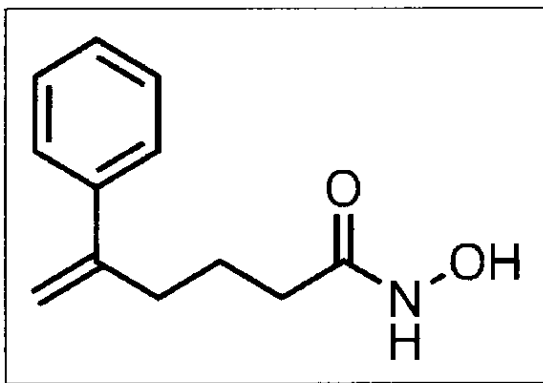
40

【0193】

【製造例 31】 5-Phenylhex-5-enyl hydroxamic acid の製造

50

【化 9 9】



10

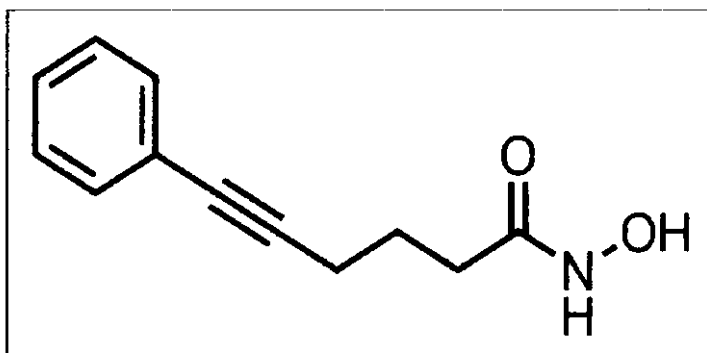
メチル 5-フェニルヘキサ-5-エノエート (methyl 5-phenylhex-5-enoate) (3.5 mmol scale) から方法 C により製造; White solid (0.57 g, 79%) ; m. p. 77-79°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , two protons can't detected due to broadness) δ 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.80 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 147.3, 140.6, 128.4, 127.6, 126.1, 113.2, 34.4, 32.0, 23.5; IR (cm^{-1}) 3172, 3024, 2909, 1624, 1450, 904, 777, 707; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 205.1103, found: 205.1100.

20

【0194】

【製造例 32】 6-Phenylhex-5-ynyl hydroxamic acid の製造

【化 100】



30

メチル 6-フェニルヘキサ-5-イノエート (methyl 6-phenylhex-5-ynoate) から方法 C により製造; White solid (1.9 g, 93%) ; m. p. 66-68°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 131.5, 128.2, 127.8, 123.5, 88.4, 81.8, 31.6, 24.2, 18.7; IR (cm^{-1}) 3269, 3200, 2903, 1624, 1438, 1035, 752, 689; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 203.0946, found: 203.0945.

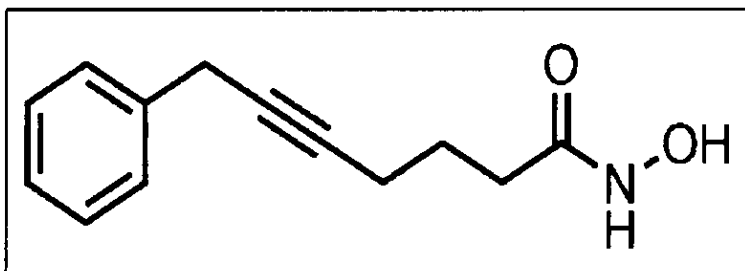
40

【0195】

【製造例 33】 7-Phenylhept-5-ynyl hydroxamic acid の製造

50

【化101】



10

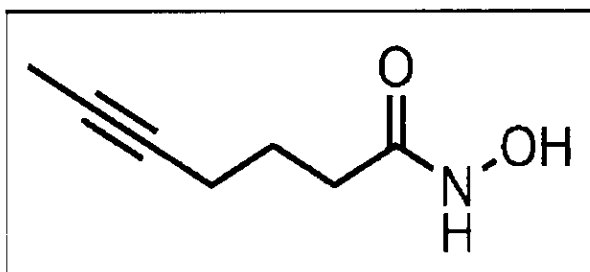
メチル 7-フェニルヘプター 5-イン酸 (methyl 7-phenylhept-5-ynoic acid) (2 mmol scale) から方法 B により製造 ; Yellow resin (0.33 g、75%) ; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 4H), 1.82 (p, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ 170.5, 137.6, 128.4, 127.8, 126.3, 81.4, 78.4, 31.5, 25.0, 24.5, 18.0; IR (cm^{-1}) 3196, 2934, 1638, 1451, 1264, 766, 694; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.1176, found: 218.1157.

20

【0196】

【製造例 34】 Hept-5-ynyl hydroxamic acid の製造

【化102】



30

ヘプター 5-イン酸 (hept-5-ynoic acid) から方法 B により製造 ; White solid (1.45 g、62%) ; m. p. 74-76°C ; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 5H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ 169.8, 77.9, 75.7, 31.2, 24.9, 17.8, 2.3; IR (cm^{-1}) 3255, 3060, 2740, 1657, 1433, 1021, 444; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 141.0790, found: 141.0790.

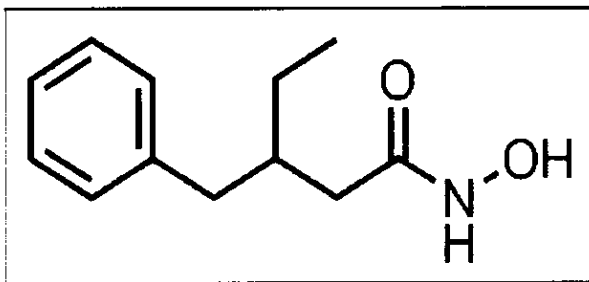
40

【0197】

【製造例 35】 3-Benzylpentanyl hydroxamic acid の製造

50

【化103】



10

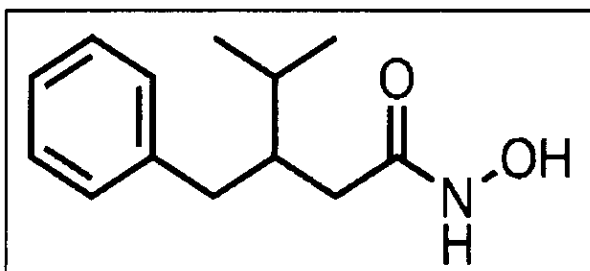
3-ベンジルペンタン酸 (3-benzylpentanoic acid) (1.5 mmol scale) から方法Dにより製造; White solid (0.28 g, 89%); m. p. 90–92 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , two protons can't detected due to broadness) δ 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 2.25–2.09 (m, 1H), 2.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 140.0, 129.2, 128.3, 126.1, 39.6, 38.5, 36.6, 25.9, 10.9; IR (cm^{-1}) 3223, 2961, 2928, 1636, 1494, 1453, 699; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.1338, found: 208.1338.

20

【0198】

【製造例36】 3-Benzyl-4-methylpentanyl hydroxamic acidの製造

【化104】



30

3-ベンジル-4-メチルペンタン酸 (3-benzyl-4-methylpentanoic acid) (1.8 mmol scale) から方法Dにより製造; Yellow solid (0.34 g, 82%); m. p. 80–82 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.97 (s, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24–7.14 (m, 3H), 2.64 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 2.19–2.02 (m, 2H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.78–1.65 (m, 1H), 0.89 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.0, 141.1, 129.4, 128.5, 126.1, 43.1, 36.8, 33.7, 28.6, 18.9, 18.3; IR (cm^{-1}) 3205, 2956, 1635, 698; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.1494, found: 222.1496.

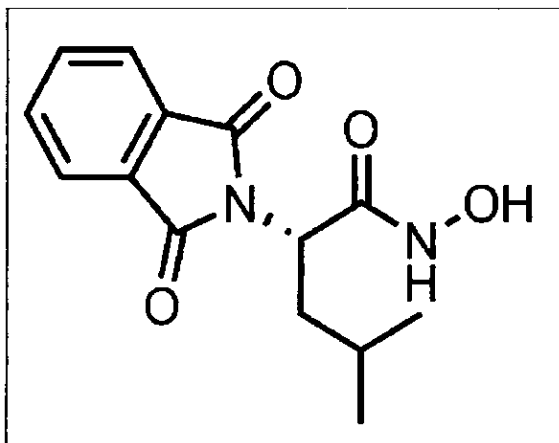
40

【0199】

【製造例37】 (S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-4-methylpentanhydroxamic acidの製造

50

【化 1 0 5】



10

(S) - 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン酸 ((S) - 2 - (1, 3 - dioxoisindolin - 2 - yl) - 4 - methylpentanoic acid) から方法 D により製造 ; White solid (0.45 g, 81%) ; m. p. 155 - 157 °C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, one proton can't detected due to broadness) δ 9.33 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 1.83 (ddd, J = 14.2, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.46 (q, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 167.8, 134.5, 131.4, 123.7, 51.4, 37.5, 25.0, 22.9, 21.3; IR (cm⁻¹) 3228, 2957, 1715, 1644, 1380, 717; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₄H₁₆N₂O₄ [M]⁺: 276.1110, found: 276.1111.

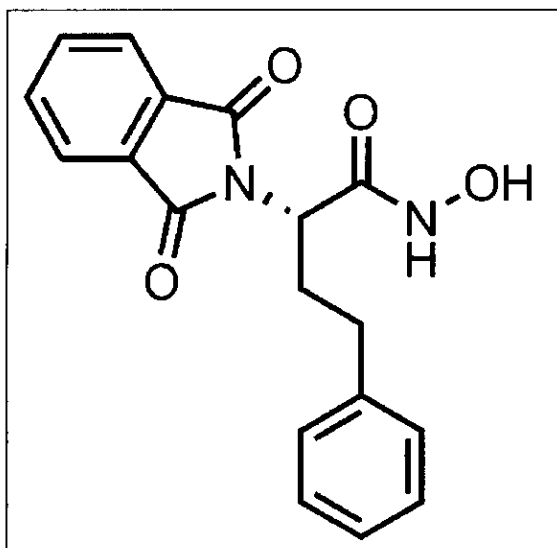
20

【0 2 0 0】

【製造例 3 8】 (S) - 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フェニルブタン酸 ((S) - 2 - (1, 3 - dioxoisindolin - 2 - yl) - 4 - phenylbutanoic acid) の製造

【化 1 0 6】

30



40

(S) - 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フェニルブタン酸 ((S) - 2 - (1, 3 - dioxoisindolin - 2 - yl) - 4 - phenylbutanoic acid) (3.0 mmol scale) から方法 D により製造 ; White solid (0.49 g, 76%) ; m.

50

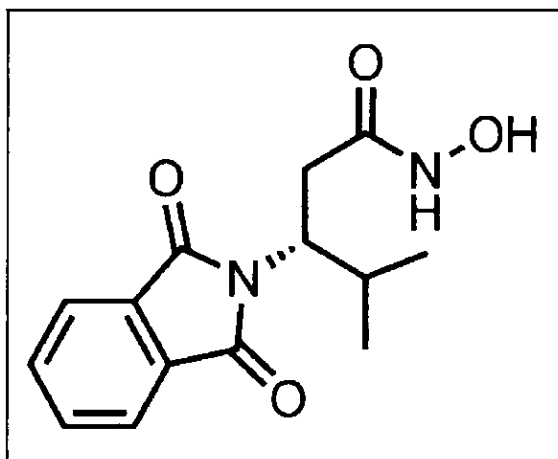
p. 114–116 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 2.58–2.51 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 167.7, 165.2, 140.6, 134.4, 131.7, 128.3, 128.3, 125.8, 123.1, 51.4, 32.1, 29.3; IR (cm^{-1}) 3303, 3165, 2954, 1695, 1653, 1386, 712; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 324.1110, found: 324.1112.

【0201】

【製造例39】 (R) – 3 – (1, 3 – Dioxoisindolin – 2 – yl) – 4 – methylpentanoic acidの製造

10

【化107】



20

(R) – 3 – (1, 3 – ジオキソイソインドリン – 2 – イル) – 4 – メチルペンタン酸 ((R) – 3 – (1, 3 – dioxoisindolin – 2 – yl) – 4 – methylpentanoic acid) (2.0 mmol scale) から方法Bにより製造; White solid (0.39 g, 71%); m. p. 154–156 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86–7.79 (m, 4H), 4.17 (td, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.7, 4.7 Hz, 1H), 2.24–2.09 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168.4, 167.2, 134.9, 131.6, 123.5, 54.5, 33.2, 31.0, 20.4, 20.0; IR (cm^{-1}) 3255, 2963, 2872, 1695, 1359, 719; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 276.1110, found: 276.1113.

30

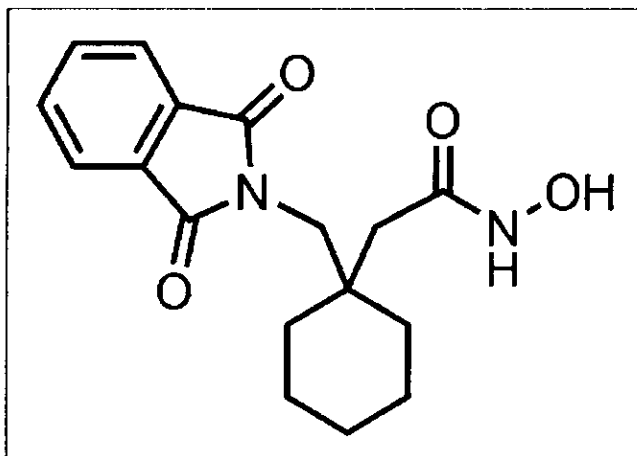
【0202】

【製造例40】 2 – (1 – ((1, 3 – Dioxoisindolin – 2 – yl) methyl) cyclohexyl) acetylhydroxamic acidの製造

40

50

【化 108】



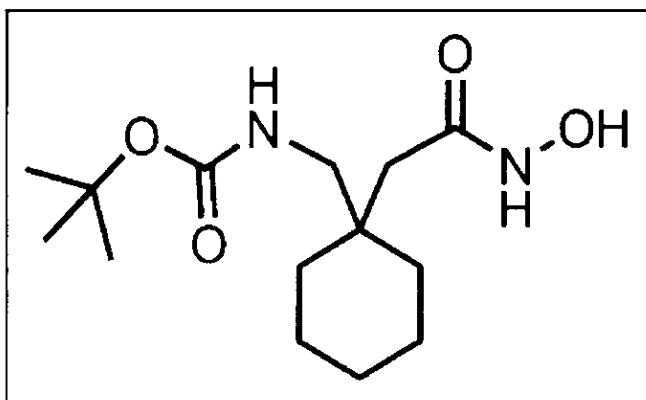
2-(1-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)cyclohexyl)acetic acid (2.0 mmol scale) から方法 D により製造: White solid (0.43 g、68%); m. p. 152–154 °C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.61–1.06 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169.5, 167.8, 135.0, 132.4, 123.7, 46.8, 38.9, 38.8, 33.2, 25.9, 21.8; IR (cm⁻¹) 3274, 3140, 2922, 2868, 1697, 1396, 713; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₇H₂₀N₂O₄ [M]⁺: 316.1423, found: 316.1422.

【0203】

[製造例 41] tert-Butyl ([1-{2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl}cyclohexyl]methyl) carbamate の製造

【化 109】



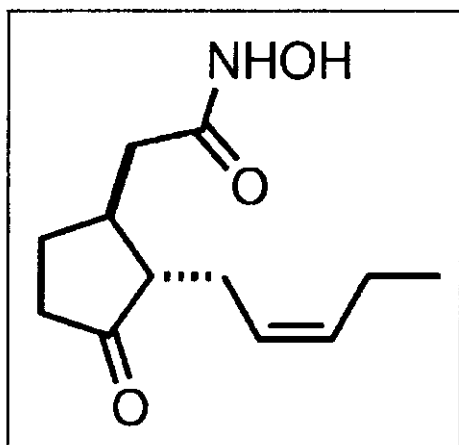
2-(1-[{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl]cyclohexyl)acetic acid (2.0 mmol scale) から方法 B により製造; White solid (0.39 g、68%); m. p. 129–131 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.40–1.14 (m, 19H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.8, 156.5, 78.0, 47.3, 40.5, 37.2, 33.3, 28.7, 26.1, 21.5; IR (cm⁻¹) 3244, 2926, 1683, 1651, 1508, 1453, 1365, 1250, 1166; HRMS (FAB) m/z

calcd. for $C_{14}H_{26}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 287.1971, found: 287.1968.

【0204】

【製造例42】 anti-(Z)-2-(3-Oxo-2-(pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)acetyl hydroxamic acidの製造

【化110】



10

ジャスモン酸 (Jasmonic acid) から方法Dにより製造 ; White solid (0.35 g, 78%) ; m. p. 91–93 °C ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.34 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 5.23–5.14 (m, 1H), 2.27–2.11 (m, 5H), 2.04–1.86 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 219.2, 168.1, 133.3, 126.1, 53.8, 38.0, 37.7, 37.4, 26.9, 25.3, 20.5, 14.5 ; IR (cm^{-1}) 3206, 2931, 1733, 1647, 733, 701 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{19}NO_3$ $[M]^+$: 225.1365, found: 225.1366.

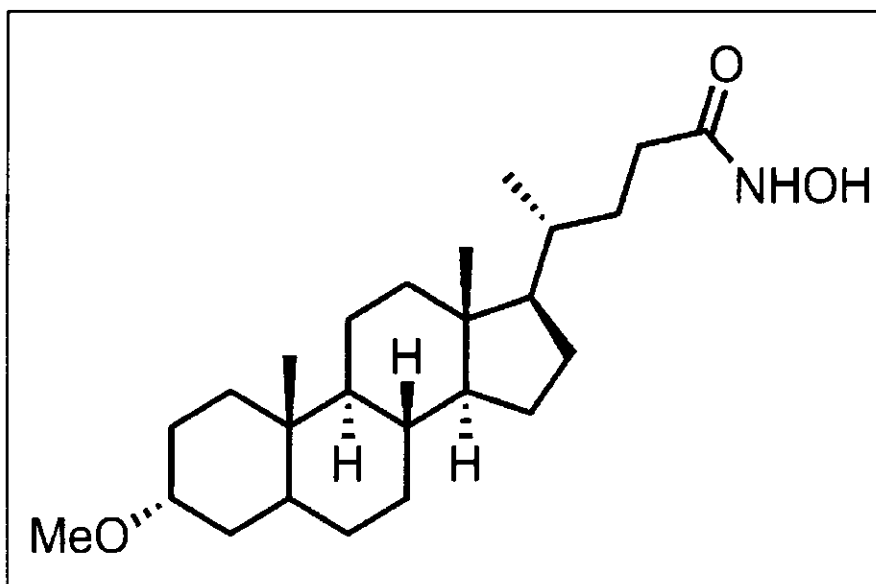
20

【0205】

【製造例43】 (4R)-4-((3R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-Methoxy-10, 13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta [a] phenanthren-17-yl) pentanoyl hydroxamic acidの製造

30

【化111】



40

3 α -メチルリトコール酸 (3 α -methyl lithocholic acid) (5.0 mmol scale)

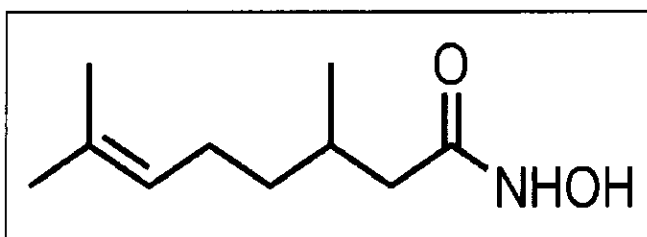
50

e) から方法 B により製造 ; White solid (1.38 g、68%) ; m. p. 160–162 °C ; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (tt, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 31.7, 12.8, 10.5 Hz, 3H), 1.76–1.62 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 23.8, 11.6 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 10.3 Hz, 6H), 1.23–1.11 (m, 5H), 1.10–0.99 (m, 5H), 0.92–0.86 (m, 7H), 0.61 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6 , one carbon merged to solvent peak) δ 169.9, 79.9, 56.4, 56.0, 55.2, 42.7, 41.8, 40.1, 35.8, 35.3, 35.3, 34.9, 32.8, 31.9, 29.6, 28.2, 27.3, 26.9, 26.5, 24.3, 23.7, 20.6, 18.7, 12.3 ; IR (cm^{-1}) 3224, 2925, 2861, 1650, 1446, 1372, 1091 ; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.3316, found: 406.3286.

【0206】

〔製造例 44〕 3, 7-Dimethyloct-6-enoylhydroxamic acid の製造

〔化 112〕

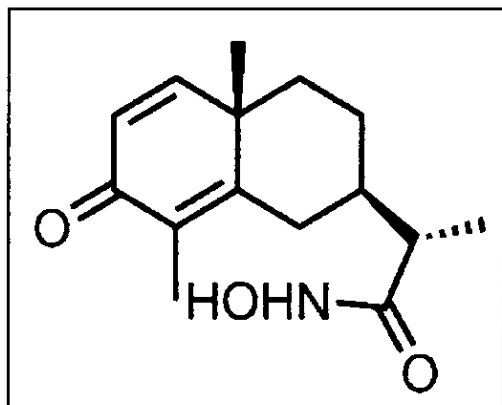


シトロネル酸 (citronellic acid) (5.0 mmol scale) から方法 B により製造 ; White solid (0.62 g、67%) ; m. p. 49–51 °C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 5.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 3H), 1.88 (dd, J = 13.6, 8.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (td, J = 14.9, 14.3, 6.0 Hz, 1H), 1.19 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 131.7, 124.1, 40.5, 36.7, 30.2, 25.7, 25.4, 19.3, 17.6 ; IR (cm^{-1}) 3191, 2963, 2913, 1632, 1451, 735 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 185.1416, found: 185.1417.

【0207】

〔製造例 45〕 (S)-2-((2R, 4aS)-4a, 8-dimethyl-7-oxo-1, 2, 3, 4, 4a, 7-hexahydronaphthalen-2-yl) propanoyl hydroxamic acid の製造

〔化 113〕



10

20

30

40

50

(S) - 2 - ((2 R , 4 a S) - 4 a , 8 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 7 - ヘキサヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパン酸 ((S) - 2 - ((2 R , 4 a S) - 4 a , 8 - dimethyl - 7 - oxo - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 7 - hexahydronaphthalen - 2 - yl) propanoic acid (1 . 0 mmol scale)) から方法 B により製造 ; White solid (0 . 15 g , 58 %) ; m . p . 119 - 121 °C ; ¹H NMR (400 MHz , acetone-*d*₆ , two protons can't detected due to broadness) δ 6.83 (d , J = 9 . 8 Hz , 1H) , 6.07 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 2.84-2.74 (m , 1H) , 2.26-2.14 (m , 1H) , 1.94-1.85 (m , 1H) , 1.83-1.71 (m , 4H) , 1.60-1.41 (m , 2H) , 1.32-1.19 (m , 1H) , 1.19 (s , 3H) , 1.14-1.09 (m , 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz , acetone-*d*₆) δ 185.2 , 172.6 , 159.4 , 156.6 , 128.7 , 125.9 , 43.0 , 42.6 , 40.3 , 37.9 , 31.8 , 24.7 , 22.9 , 15.0 , 9.8 ; IR (cm⁻¹) 3186 , 2921 , 1650 , 1596 , 1451 , 949 , 834 ; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₅H₂₁NO₃ [M]⁺ : 263.1521 , found : 263.1519 .

10

【 0 2 0 8 】

製造例 I V : 3 - 置換された - 1 , 4 , 2 - ジオキサゾール - 5 - オン化合物の製造

ジクロロメタン (50 mL) にヒドロキサム酸 (hydroxamic acid) 化合物 (5 . 0 mmol) を溶かし、これに、室温で 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (0 . 81 g , 5 . 0 mmol) を一度に添加し、30 分間攪拌した。反応が完了された後、1 N HCl (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタンで抽出 (50 mL × 3) し、マグネシウムサルフェートで乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカで濾過し、ジクロロメタン (10 mL × 2) で洗浄した後、濾液を減圧蒸留して標題の化合物を得た。

20

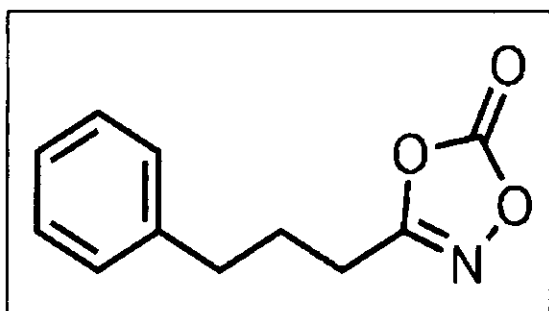
【 0 2 0 9 】

出発物質を変えたことを除き、上記と同様の方法により下記の化合物を製造した。

【 0 2 1 0 】

【 製造例 4 6 】 3 - (3 - Phenylpropyl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造

【 化 1 1 4 】



30

Colorless liquid (0 . 82 g , 80 %) ; ¹H NMR (600 MHz , CDCl₃) δ 7.32 (t , J = 7.5 Hz , 2H) , 7.23 (t , J = 7.3 Hz , 1H) , 7.18 (d , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.75 (t , J = 7.4 Hz , 2H) , 2.62 (t , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.07 (p , J = 7.4 Hz , 2H) ; ¹³C NMR (150 MHz , CDCl₃) δ 166.4 , 154.0 , 139.7 , 128.6 , 128.4 , 126.5 , 34.5 , 25.9 , 24.0 ; IR (cm⁻¹) 3207 , 2913 , 1827 , 1634 , 1452 , 980 ; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₁NO₃ [M]⁺ : 205.0739 , found : 205.0737 .

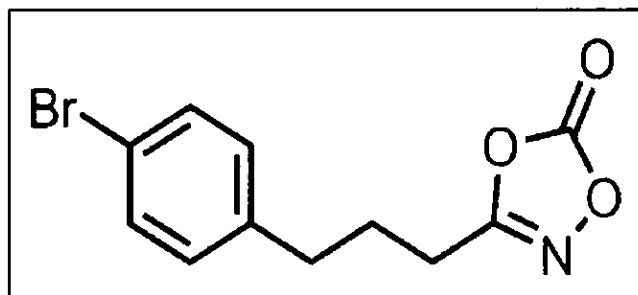
40

【 0 2 1 1 】

【 製造例 4 7 】 3 - (3 - (4 - Bromophenyl) propyl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 1 5】



10

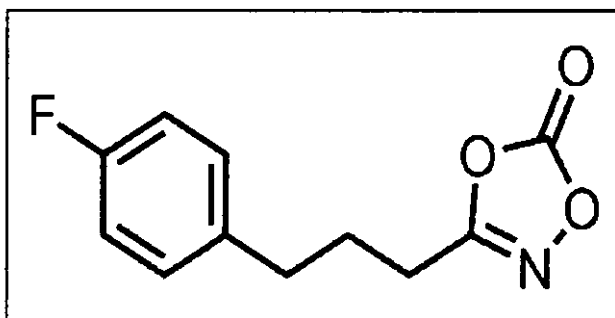
White solid (1.3 g, 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.04 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 154.0, 138.7, 131.8, 130.1, 120.4, 33.9, 25.7, 23.9; IR (cm^{-1}) 2925, 1867, 1826, 1631, 1152, 985; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 282.9844, found: 282.9843.

【0 2 1 2】

【製造例 4 8】 3 - (3 - (4 - Fluorophenyl) propyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

20

【化 1 1 6】



30

Colorless liquid (0.41 g, 90%); ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.03 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.6, 161.5 (d, $J = 243.4$ Hz), 154.1, 135.9 (d, $J = 3.1$ Hz), 129.9 (d, $J = 7.8$ Hz), 115.2 (d, $J = 21.3$ Hz), 33.7, 26.0, 24.0; ^{19}F NMR (564 MHz, CD_2Cl_2) δ -117.7(m); IR (cm^{-1}) 2934, 1870, 1825, 1508, 1218, 1150, 981; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 223.0645, found: 223.0646.

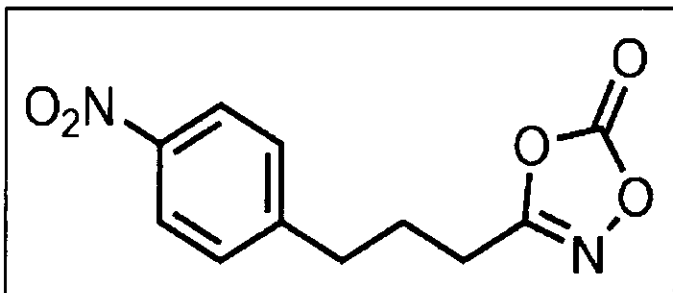
40

【0 2 1 3】

【製造例 4 9】 3 - (3 - (4 - Nitrophenyl) propyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 1 7】



10

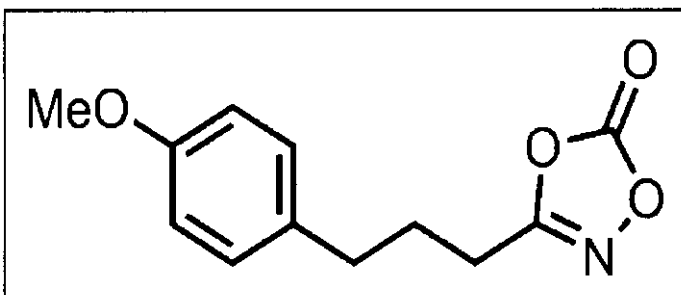
White solid (1.0 g, 81%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 153.8, 147.5, 146.9, 129.2, 124.0, 34.4, 25.4, 24.1; IR (cm^{-1}) 1828, 1536, 1346, 1152, 990, 948; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 250.0590, found: 250.0592.

【0 2 1 4】

【製造例 5 0】 3 - (3 - (4 - Methoxyphenyl) propyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

20

【化 1 1 8】



30

Yellowish oil (1.1 g, 95%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.03 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 158.3, 154.1, 131.7, 129.4, 114.1, 55.3, 33.6, 26.1, 23.9; IR (cm^{-1}) 2936, 1870, 1825, 1510, 1242, 981; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 235.0845, found: 235.0846.

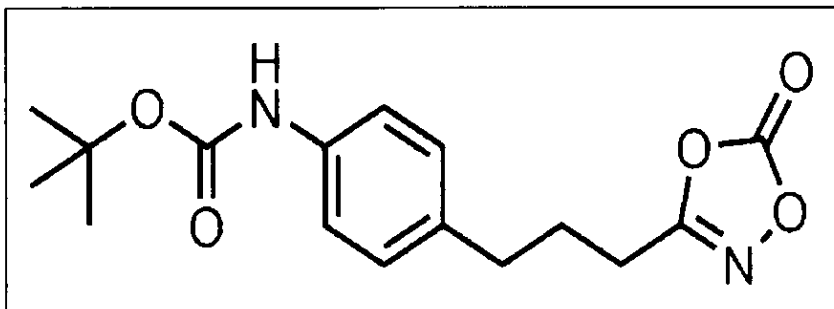
【0 2 1 5】

【製造例 5 1】 tert-Butyl [4 - {3 - (5-oxo-1, 4, 2-dioxazol-3-yl) propyl} phenyl] carbamate の製造

40

50

【化 1 1 9】



10

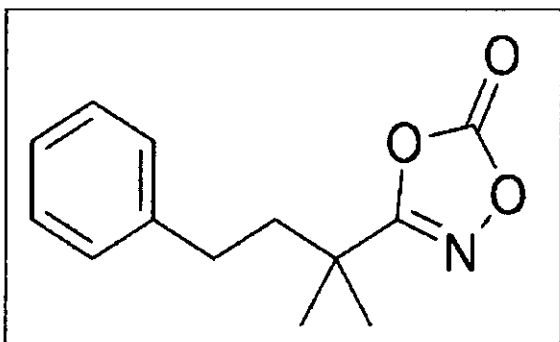
1. 2 mmol scaleで製造。Boc groupの安定性のため、反応後に、1 N HClでクエンチせずに、直ちにジクロロメタンを用いたシリカフィルターにより目的の化合物を得た。White solid (0.30 g、78%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 154.1, 152.8, 136.8, 134.4, 128.9, 118.9, 80.5, 33.8, 28.3, 25.9, 23.9; IR (cm^{-1}) 3334, 2978, 1870, 1825, 1703, 1520, 1151; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1450, found: 321.1448.

20

【0 2 1 6】

【製造例 5 2】 3-(2-Methyl-4-phenylbutan-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化 1 2 0】



30

Colorless liquid (0.92 g、79%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 154.3, 140.4, 128.5, 128.3, 126.3, 41.2, 35.9, 30.8, 24.2; IR (cm^{-1}) 2978, 1869, 1824, 1110, 974; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 233.1052, found: 233.1051.

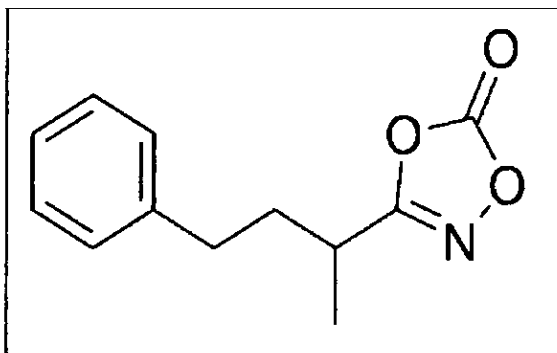
40

【0 2 1 7】

【製造例 5 3】 3-(4-Phenylbutan-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

50

【化 1 2 1】



10

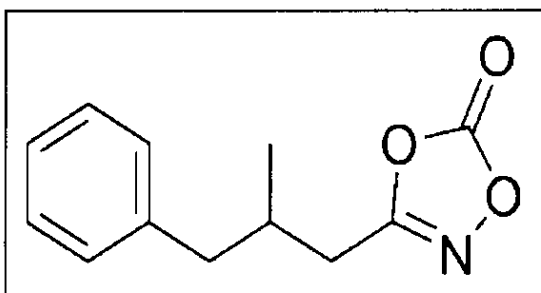
Colorless liquid (0.42 g, 95%) ; ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 169.6, 154.2, 140.4, 128.5, 128.3, 126.2, 34.0, 32.6, 30.6, 16.0; IR (cm^{-1}) 3332, 1870, 1826, 1264, 976, 734; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 219.0895, found: 219.0893.

20

【0 2 1 8】

【製造例 5 4】 3 - (2 - Methyl - 3 - phenylpropyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

【化 1 2 2】



30

3.0 mmol scale で製造。Yellowish oil (0.61 g, 95%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.44 (dd, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 2.30 (dq, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 154.0, 138.8, 129.1, 128.6, 126.6, 42.7, 32.1, 31.0, 19.6; IR (cm^{-1}) 2929, 1875, 1826, 1631, 1145, 980; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 219.0895, found: 219.0894.

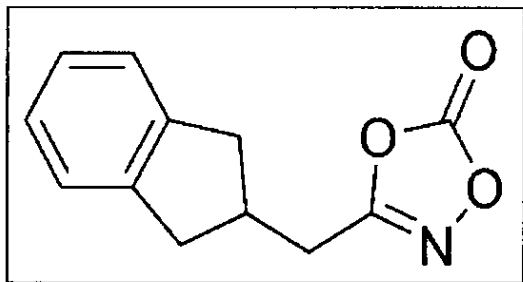
40

【0 2 1 9】

【製造例 5 5】 3 - ((2, 3 - Dihydro - 1H - inden - 2 - yl) methyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 2 3】



10

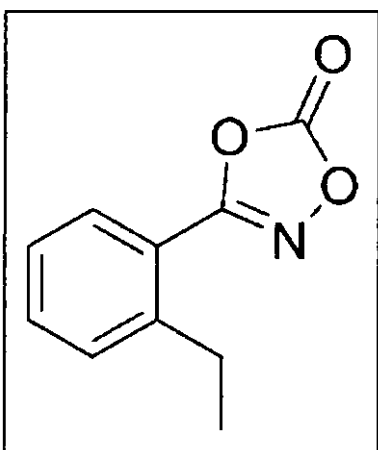
Colorless oil (0.43 g, 40%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 2H), 2.91 (hept, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 154.0, 141.3, 126.8, 124.6, 38.7, 35.5, 30.3; IR (cm^{-1}) 1878, 1820, 1353, 1143, 990, 744; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 217.0739, found: 217.0740.

【0 2 2 0】

【製造例 5 6】 3 - (2 - Ethylphenyl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造

20

【化 1 2 4】



30

3.0 mmol scale で製造。Colorless oil (0.28 g, 48%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.97 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 153.7, 145.3, 133.4, 130.4, 129.1, 126.5, 118.6, 27.6, 14.9; IR (cm^{-1}) 1857, 1827, 1608, 1339, 1055, 969, 753; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 191.0582, found: 191.0581.

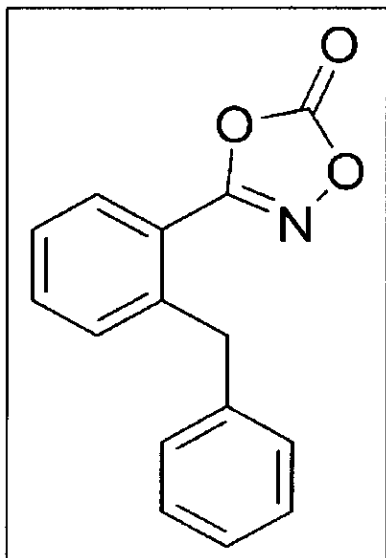
40

【0 2 2 1】

【製造例 5 7】 3 - (2 - Benzylphenyl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 2 5】

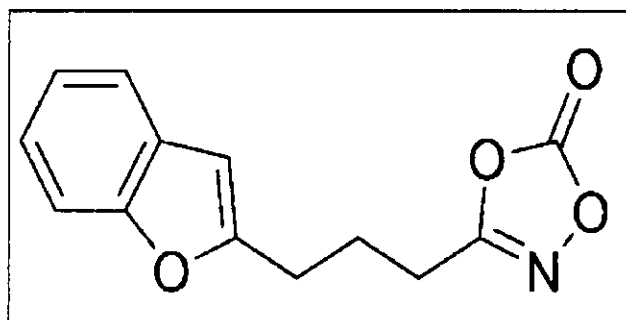


White solid (0.77 g, 61%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 153.5, 141.7, 138.8, 133.3, 131.9, 129.3, 129.0, 128.6, 127.0, 126.5, 119.3, 39.9; IR (cm^{-1}) 1861, 1829, 1348, 1173, 1042, 978; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 253.0739, found: 253.0739.

【0 2 2 2】

【製造例 5 8】 3 - (3 - (Benzofuran - 2 - yl) propyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

【化 1 2 6】

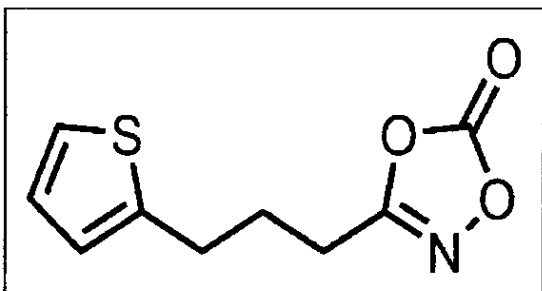


Colorless oil (1.21 g, 99%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 156.3, 154.8, 154.0, 128.5, 123.7, 122.7, 120.5, 110.9, 103.4, 27.2, 24.0, 22.6; IR (cm^{-1}) 1880, 1860, 1830, 1151, 981, 751; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 245.0688, found: 245.0690.

【0 2 2 3】

【製造例 5 9】 3 - (3 - (Thiophen - 2 - yl) propyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

【化 1 2 7】



10

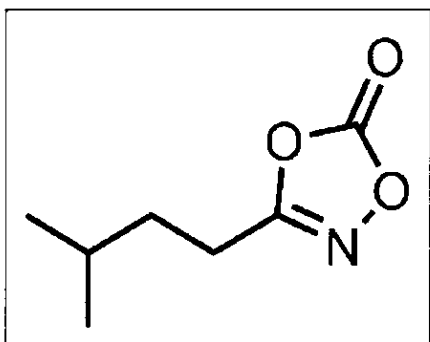
Colorless liquid (0.99 g, 94%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.11 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 154.0, 142.2, 127.0, 125.2, 123.9, 28.6, 26.2, 23.8; IR (cm^{-1}) 1868, 1823, 1635, 1148, 980, 695; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 211.0303, found: 211.0301.

【0 2 2 4】

【製造例 6 0】 3-Isopentyl-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

20

【化 1 2 8】



30

Colorless oil (0.67 g, 85%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 154.2, 33.1, 27.4, 22.8, 21.9; IR (cm^{-1}) 2960, 1865, 1825, 1147, 981, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 157.0739, found: 157.0738.

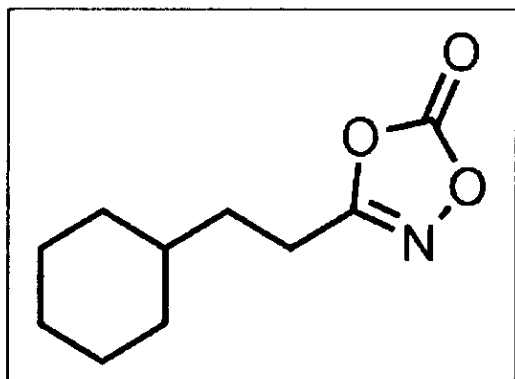
【0 2 2 5】

【製造例 6 1】 3-(2-Cyclohexylethyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

40

50

【化 1 2 9】



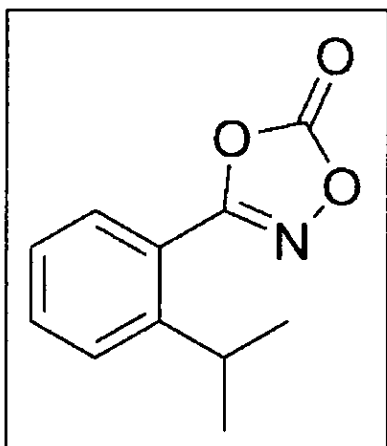
10

Colorless oil (0.95 g、96%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 4H), 1.67 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.35-1.12 (m, 4H), 0.93 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 154.2, 36.8, 32.7, 31.7, 26.3, 26.0, 22.3; IR (cm^{-1}) 2922, 2851, 1867, 1825, 1145, 974, 762; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 197.1052, found: 197.1050.

20

【0 2 2 6】

【製造例 6 2】 3 - (2 - Isopropylphenyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造
【化 1 3 0】



30

0.84 mmol scale で製造 ; Colorless oil (0.12 g、67%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.60 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 153.8, 150.0, 133.5, 129.3, 126.9, 126.4, 118.3, 30.3, 23.6; IR (cm^{-1}) 2967, 1858, 1829, 1337, 1047, 970, 758; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 205.0739, found: 205.0737.

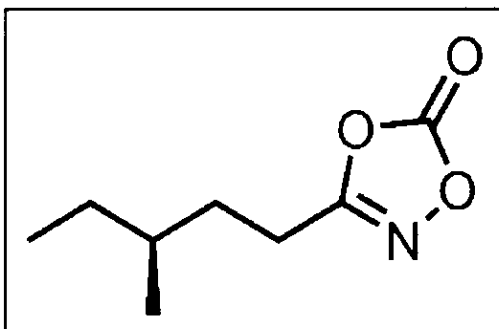
40

【0 2 2 7】

【製造例 6 3】 (S) - 3 - (3 - Methylpentyl) - 1, 4, 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 3 1】



10

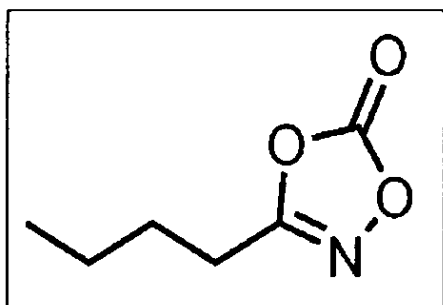
7.65 mmol scaleで製造; colorless liquid (0.93 g、71%、2 steps yield from carboxylic acid); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.73-2.56 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 154.4, 33.9, 31.2, 29.1, 22.8, 18.7, 11.3; IR (cm^{-1}) 2962, 1859, 1825, 1147, 979; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 194.0788, found: 190.0794.

【0 2 2 8】

20

【製造例 6 4】3-Butyl-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化 1 3 2】



30

3.5 mmol scaleで製造; Colorless liquid (0.39 g、78%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 154.2, 26.5, 24.4, 21.8, 13.4; IR (cm^{-1}) 2963, 1824, 1634, 1148, 980, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 143.0582, found: 143.0583.

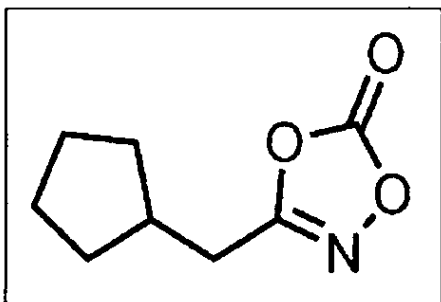
【0 2 2 9】

【製造例 6 5】3-(Cyclopentylmethyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

40

50

【化 1 3 3】



10

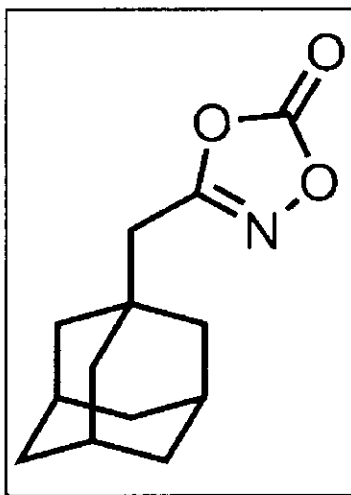
4.4 mmol scaleで製造; Colorless liquid (0.70 g、94%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.23 (hept, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.88 (dq, $J = 11.9, 6.8$ Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.24 (dq, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 154.2, 35.9, 32.3, 30.5, 24.9; IR (cm^{-1}) 2952, 2869, 1868, 1825, 1631, 1149, 980; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ [M] $^+$: 169.0739, found: 169.0739.

【0 2 3 0】

【製造例 6 6】 3-(Adamantan-1-ylmethyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

20

【化 1 3 4】



30

White solid (1.13 g、96%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 1.65-1.58 (m, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 154.3, 42.1, 38.8, 36.3, 33.2, 28.3; IR (cm^{-1}) 2903, 2885, 2848, 1813, 1152, 985; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [M] $^+$: 235.1208, found: 235.1206.

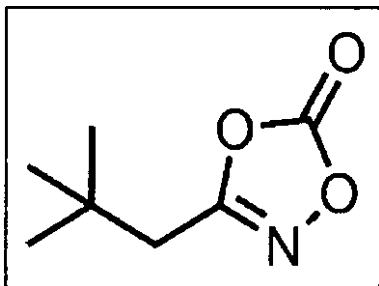
40

【0 2 3 1】

【製造例 6 7】 3-Neopentyl-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

50

【化 1 3 5】

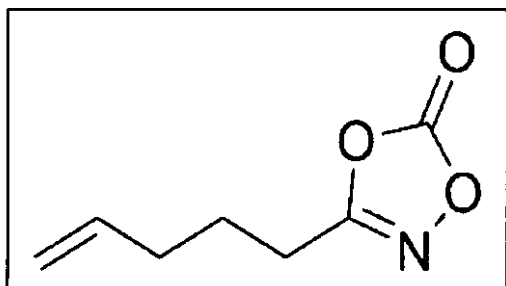


10

Colorless oil (0.55 g, 70%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.51 (s, 2H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 154.2, 38.4, 31.3, 29.4; IR (cm^{-1}) 2963, 1829, 1629, 1352, 1143, 981.

【0 2 3 2】

【製造例 6 8】 3 - (Pent-4-en-1-yl) - 1, 4, 2-dioxazol-5-oneの製造
【化 1 3 6】



20

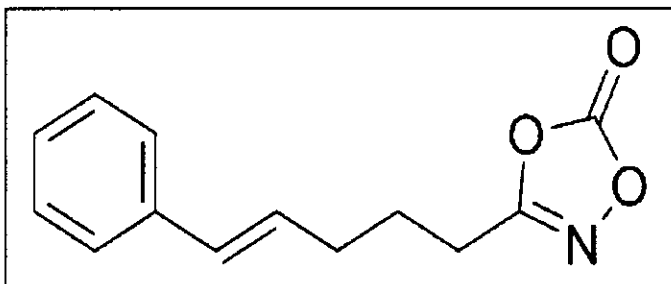
Colorless oil (0.44 g, 60%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (ddt, J = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 154.1, 136.2, 116.6, 32.4, 23.9, 23.5; IR (cm^{-1}) 1868, 1824, 1638, 1148, 979, 761; HRMS (EI) m/z calc d. for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 155.0582, found: 155.0584.

30

【0 2 3 3】

【製造例 6 9】 (E) - 3 - (5-Phenylpent-4-en-1-yl) - 1, 4, 2-dioxazol-5-oneの製造

【化 1 3 7】



40

2.6 mmol scaleで製造 ; Colorless oil (0.36 g, 96%) ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.15 (dt, J

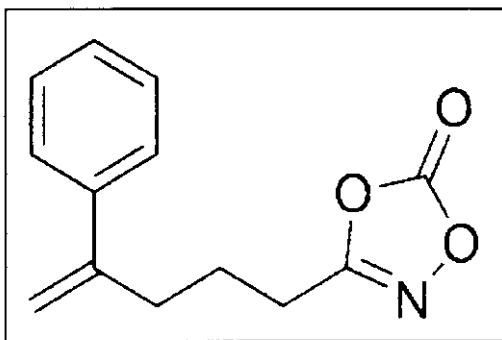
50

= 15.7, 6.9 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93 (q, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 154.1, 137.0, 132.0, 128.6, 127.7, 127.4, 126.0, 31.8, 24.1, 24.1; IR (cm^{-1}) 1868, 1824, 1633, 1146, 965, 740; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 231.0895, found: 231.0896.

【0234】

【製造例70】 3-(4-Phenylpent-4-en-1-yl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化138】



10

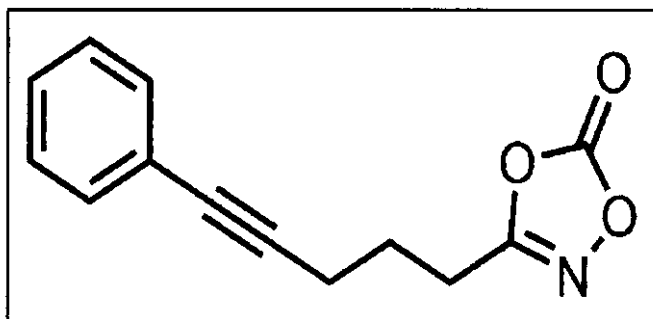
20

2.6 mmol scaleで製造; Colorless oil (0.58 g, 94%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.33 (m, 4H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.67-2.60 (m, 4H), 1.88 (p, J = 8.1, 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 154.0, 146.3, 140.1, 128.5, 127.8, 126.1, 114.0, 34.1, 24.0, 22.7; IR (cm^{-1}) 1870, 1825, 1630, 1147, 979, 704; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 231.0895, found: 231.0896.

【0235】

【製造例71】 3-(5-Phenylpent-4-yn-1-yl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化139】



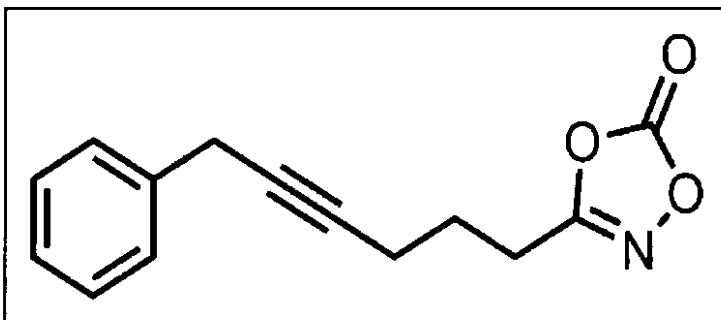
40

Colorless oil (1.0 g, 88%); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 7.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.5, 154.2, 131.4, 128.3, 127.9, 123.3, 87.4, 82.0, 23.8, 23.5, 18.5; IR (cm^{-1}) 1870, 1823, 1634, 1146, 979, 754, 691; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 229.0739, found: 229.0741.

【0236】

50

【製造例 7 2】 3 - (6 - Phenylhex - 4 - yn - 1 - yl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造
【化 1 4 0】



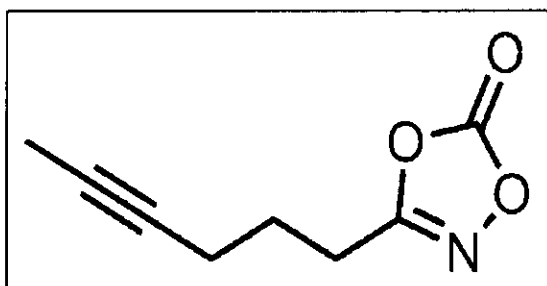
10

1 mmol scale で製造 ; Yellow oil (0 . 1 8 g 、 7 5 %) ; ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.36-7.28 (m , 4 H) , 7.23 (t , J = 6.5 Hz , 1 H) , 3.58 (s , 2 H) , 2.79 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 2.44-2.36 (m , 2 H) , 1.94 (p , J = 7.0 Hz , 2 H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.5 , 154.2 , 137.2 , 128.4 , 127.7 , 126.4 , 79.8 , 79.6 , 24.9 , 23.8 , 23.7 , 17.9 ; IR (cm^{-1}) 2939 , 1869 , 1825 , 1636 , 1149 , 982 , 760 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M] $^+$: 243.0895 , found : 243.0899 .

20

【 0 2 3 7 】

【製造例 7 3】 3 - (Hex - 4 - yn - 1 - yl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造
【化 1 4 1】



30

1 mmol scale で製造 ; Colorless oil (0 . 1 6 g 、 9 6 %) ; ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.77 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 2.32-2.24 (m , 2 H) , 1.88 (p , J = 6.8 Hz , 2 H) , 1.77 (s , 3 H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.6 , 154.2 , 77.3 , 76.5 , 23.8 , 23.7 , 17.8 , 3.0 ; IR (cm^{-1}) 2920 , 1869 , 1825 , 1634 , 1148 , 982 , 759 ; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ [M] $^+$: 167.0582 , found : 167.0583 .

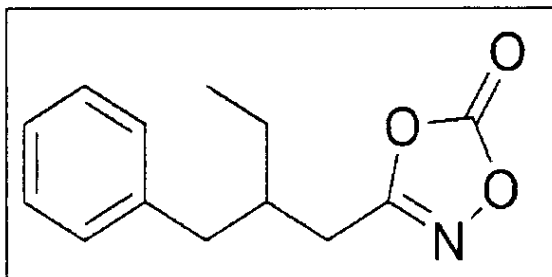
40

【 0 2 3 8 】

【製造例 7 4】 3 - (2 - Benzylbutyl) - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 5 - one の製造

50

【化 1 4 2】



10

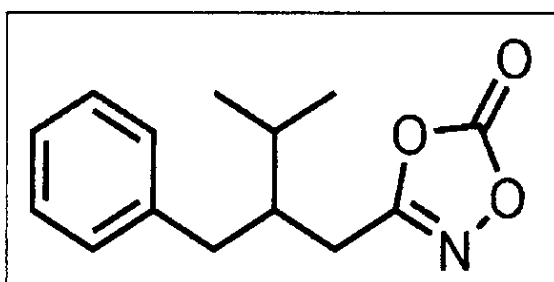
1. 2 mmol scaleで製造; Colorless oil (0.27 g、96%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.82 (dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.12 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.45 (dh, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 154.0, 138.9, 129.1, 128.6, 126.6, 39.6, 38.4, 28.2, 26.2, 10.8; IR (cm^{-1}) 2964, 1869, 1826, 1145, 979, 699; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234.1130, found: 234.1133.

【0 2 3 9】

20

【製造例 7 5】 3-(2-Benzyl-3-methylbutyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化 1 4 3】



30

1. 2 mmol scaleで製造; Colorless oil (0.24 g、80%); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 2.84 (dd, $J = 13.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 0.98 (dd, $J = 19.0, 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.6, 154.1, 139.6, 129.0, 128.4, 126.3, 42.8, 36.6, 29.7, 26.0, 18.4; IR (cm^{-1}) 2960, 1869, 1825, 1631, 980, 699; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.1287, found: 248.1285.

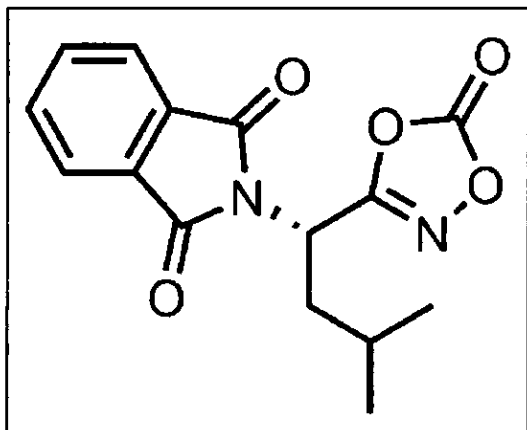
【0 2 4 0】

40

【製造例 7 6】 (S)-2-(3-Methyl-1-(5-oxo-1,4,2-dioxazol-3-yl)butyl)isoindoline-1,3-dioneの製造

50

【化 1 4 4】



10

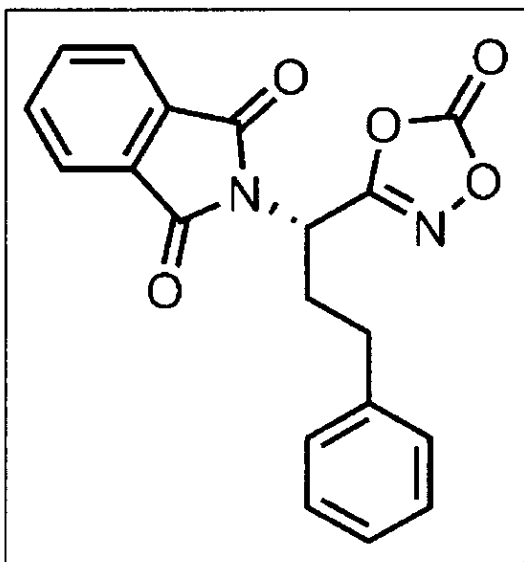
White solid (0.93 g, 62%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 5.43 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.98 (ddd, $J = 14.3, 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 0.99 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 164.3, 153.3, 134.8, 131.2, 124.0, 43.7, 36.4, 24.5, 22.8, 21.2; IR (cm^{-1}) 2959, 2924, 2876, 1830, 1716, 1380, 989, 756, 711; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 302.0903, found: 302.0904.

20

【0 2 4 1】

【製造例 7 7】 (S) - 2 - (1 - (5 - Oxo - 1 , 4 , 2 - dioxazol - 3 - yl) - 3 - phenylpropyl) isoindoline - 1 , 3 - dione の製造

【化 1 4 5】



30

40

2.0 mmol scale で製造 ; White solid (0.44 g, 62%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 163.9, 153.3, 138.9, 134.7, 131.2, 128.6, 128.3, 126.4, 123.9, 44.9, 31.8, 28.9;

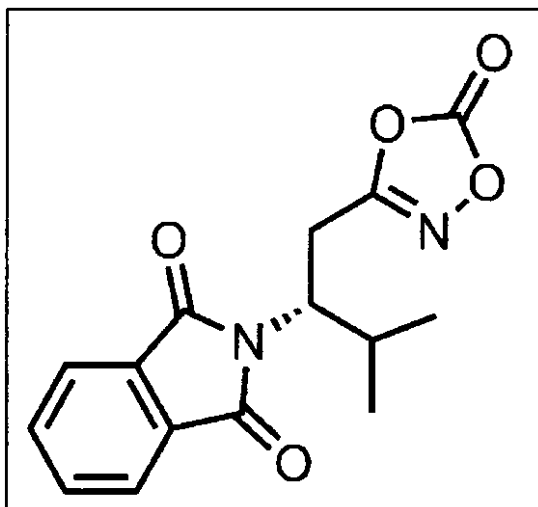
50

IR (cm⁻¹) 1834, 1781, 1716, 1381, 754; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₉H₁₄N₂O₅ [M]⁺: 350.0903, found: 350.0900.

【0242】

【製造例78】 (R)-2-(3-Methyl-1-(5-oxo-1,4,2-dioxazol-3-yl)butan-2-yl)isoindoline-1,3-dioneの製造

【化146】



10

20

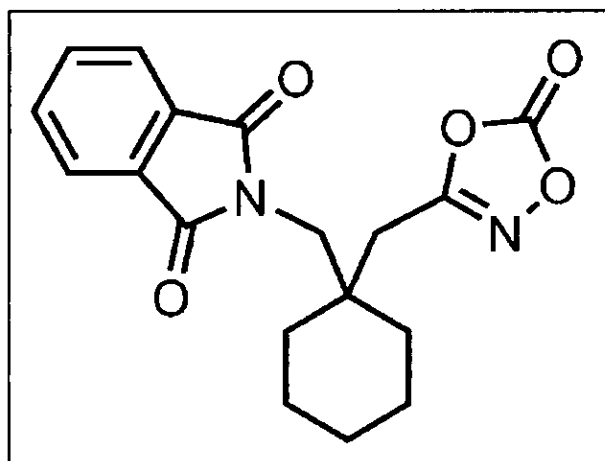
2.0 mmol scaleで製造; White solid (0.22 g, 38%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 4.23 (ddd, J = 10.9, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 16.0, 11.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 2.57-2.41 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 164.7, 153.7, 134.5, 131.3, 123.7, 53.8, 30.4, 25.8, 20.2, 19.7; IR (cm⁻¹) 2967, 1865, 1828, 1703, 979, 719; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₅H₁₄N₂O₅ [M]⁺: 302.0903, found: 302.0904.

30

【0243】

【製造例79】 2-((1-((5-oxo-1,4,2-dioxazol-3-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)isoindoline-1,3-dioneの製造

【化147】



40

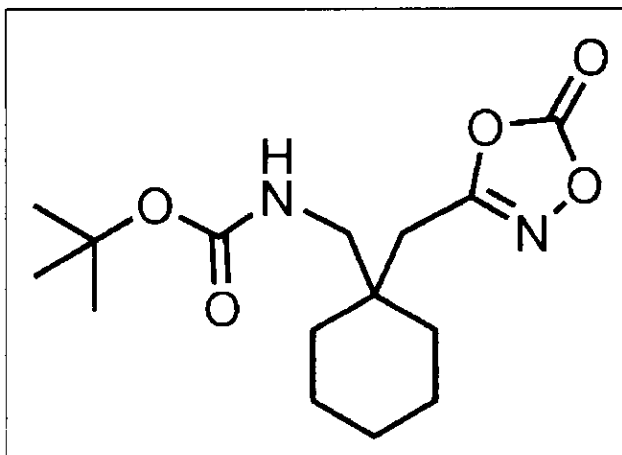
2.0 mmol scaleで製造; White solid (0.36 g, 52%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 5.5,

50

3.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 165.2, 154.1, 134.4, 131.8, 123.6, 45.4, 38.7, 33.5, 32.0, 25.4, 21.4; IR (cm^{-1}) 2922, 1824, 1707, 1390, 984, 711; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 342.1216, found: 342.1212.

【0244】

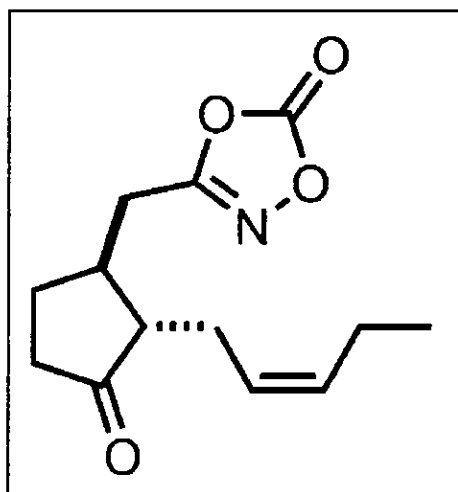
【製造例80】 tert-Butyl ([1 - { (5-oxo-1, 4, 2-dioxazol-3-yl) methyl} cyclohexyl] methyl) carbamateの製造
【化148】



1. 0 mmol scaleで製造; Colorless oil (0.23 g, 75%); ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 4.78 (s, 1H), 3.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.62-1.33 (m, 19H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 165.5, 156.1, 154.1, 79.1, 46.5, 38.1, 33.3, 31.3, 28.0, 25.6, 21.3; IR (cm^{-1}) 3349, 2929, 1829, 1698, 1628, 1510, 1455, 1365, 1246, 1163, 983, 763; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.1763, found: 313.1760.

【0245】

【製造例81】 anti-(Z)-3-((3-oxo-2-(pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)methyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造
【化149】



10

20

30

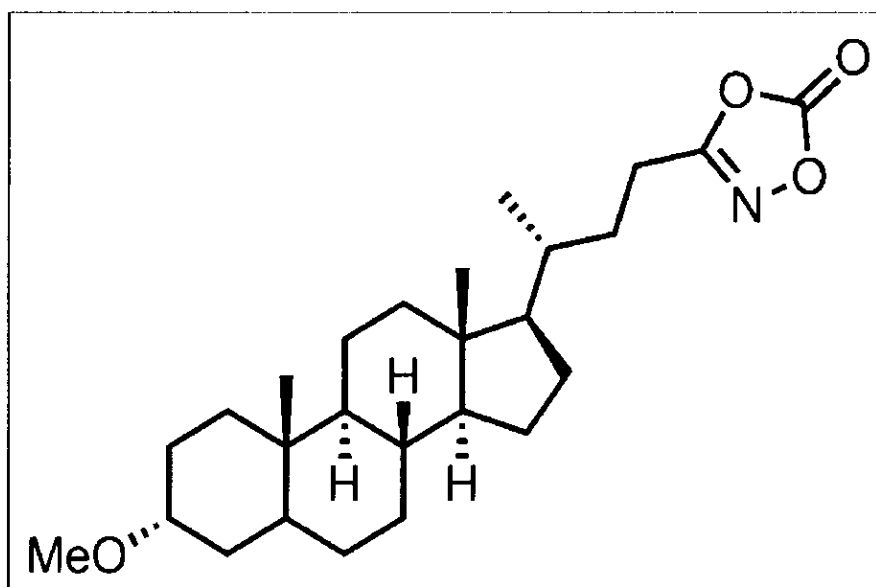
40

50

1. 8 mmol scaleで製造; Colorless oil (0.34 g、77%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.53-5.47 (m, 1H), 5.23 (q, J = 8.7, 8.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 15.6, 4.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.24 (m, 6H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.05 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 216.8, 165.1, 153.7, 134.8, 124.3, 53.8, 37.8, 37.4, 29.6, 27.0, 25.7, 20.6, 14.0; IR (cm^{-1}) 2963, 1870, 1826, 1736, 1147, 979; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 251.1158, found: 251.1155.

【0246】

【製造例82】 3-(3-(3-(3R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-Methoxy-10, 13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)butyl)-1, 4, 2-dioxazol-5-oneの製造
【化150】



3. 0 mmol scaleで製造; White solid (1.23 g、95%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H), 3.16 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 15.2, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 1.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.68 (q, J = 12.7, 12.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.50-1.34 (m, 7H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.09 (dt, J = 33.9, 8.7 Hz, 5H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 154.2, 80.4, 56.4, 55.6, 55.5, 42.8, 42.0, 40.3, 40.1, 35.8, 35.3, 35.2, 34.9, 32.7, 30.6, 28.2, 27.3, 26.8, 26.3, 24.1, 23.4, 21.8, 20.8, 18.0, 12.0; IR (cm^{-1}) 2923, 2865, 1856, 1822, 1634, 1091, 982; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 431.3036, found: 431.3033.
【0247】

【製造例83】 3-(2, 6-Dimethylhept-5-en-1-yl)-1, 4, 2-dioxazol-5-oneの製造

10

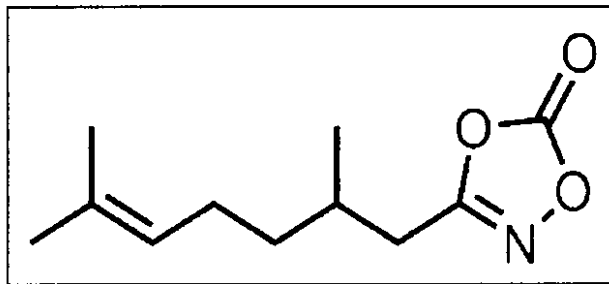
20

30

40

50

【化151】



10

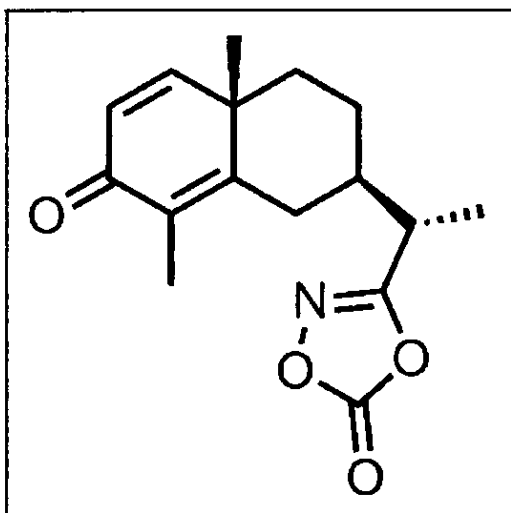
3. 2 mmol scaleで製造; Colorless oil (577 mg、85%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 (tdd, $J = 27.5, 14.1, 7.0$ Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (td, $J = 14.7, 6.3$ Hz, 1H), 1.32 (dt, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 154.2, 132.4, 123.3, 36.3, 31.7, 29.8, 25.7, 25.1, 19.3, 17.7; IR (cm^{-1}) 2961, 1875, 1828, 1632, 1145, 979, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 211.1208, found: 211.1209.

20

【0248】

【製造例84】 3-(1-(2,4-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-1,4,2-dioxazol-5-oneの製造

【化152】



30

40

1 mmol scaleで製造; White solid (0.14 g、48%); ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 6.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.24 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.42-1.27 (m, 4H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 185.8, 169.7, 158.9, 157.1, 155.3, 130.0, 126.6, 42.1, 40.8, 38.1, 36.8, 31.8, 24.3, 23.7, 13.3, 10.5; IR (cm^{-1}) 2979, 2949, 2919, 1822, 1658, 1625, 980, 839; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 289.1314, found: 289.1312.

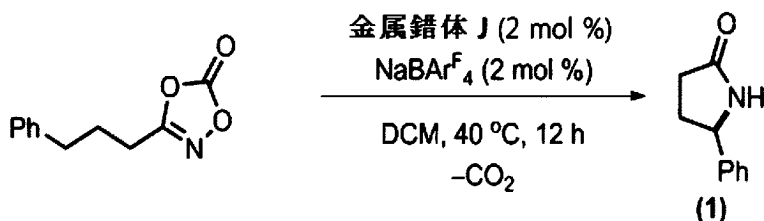
【0249】

50

実施例ⅠⅠ：ジオキサゾールーオン化合物からガンマーラクタム化合物の製造

【実施例 1 4】 5-Phenylpyrrolidin-2-one (1) の製造

【化 1 5 3】



10

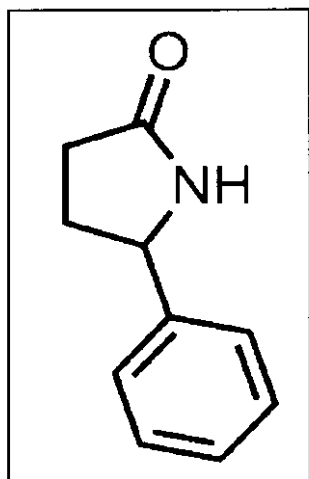
アルゴン雰囲気下で、よく乾燥されたバイアルに、金属錯体 J (2.4 mg、2.0 mol %)、テトラキス [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ホウ酸ナトリウム (sodium tetrakis [3, 5-bis (trifluoromethyl) phenyl] borate) (NaBAr^F₄、4.5 mg、2.0 mol %) およびジクロロメタン (2.4 mL) を添加して 1 分間攪拌した後、3-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 2-ジオキサゾールーオン (10.3 mg、0.2 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下でバイアルを密封した。その後、反応混合物を 40 °C で 12 時間激しく攪拌した後、室温に冷却させ、セライトで濾過してからジクロロメタン (5 mL × 4) で洗浄し、減圧下で濃縮した。濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィー (eluent: n-hexane / 10 % methanol-EtOAc solution、2 : 1 ~ 1 : 1) により分離精製し、目的の化合物を得た (31 mg、95 %)。

20

【0 2 5 0】

5-Phenylpyrrolidin-2-one (1)

【化 1 5 4】



30

40

Catalyst J (2.4 mg、2 mol %) を使用。White solid (31 mg、95 %) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.57 (br, 1H), 4.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 142.5, 128.9, 127.8, 125.6, 58.1, 31.3, 30.3.

【0 2 5 1】

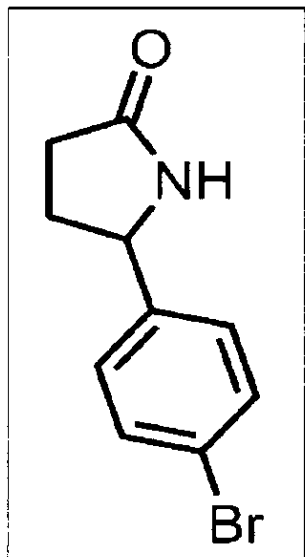
出発物質、反応温度、触媒、または塩基を変え、実施例 1 4 と同様の方法により種々の構造のガンマーラクタム化合物を製造し、製造されたガンマーラクタム化合物の合成データを下記に記載した。

50

【0252】

【実施例15】 5-(4-Bromophenyl) pyrrolidin-2-one (2) の製造

【化155】



10

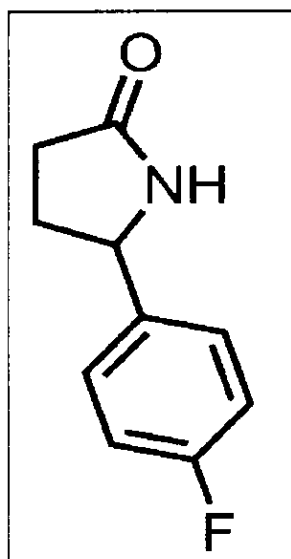
20

Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (45 mg, 94%) ;
m. p. 147–149°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.58 (dtd, J = 12.8, 8.4, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.45 (ddp, J = 25.9, 17.2, 9.0 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 141.5, 132.0, 127.3, 121.8, 57.4, 31.3, 30.0 ; IR (cm^{-1}) 3175, 3074, 1677, 1262, 1008, 789; HRMS (EI) m/z calc d. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ $[M]^+$: 238.9946, found: 238.9943.

【0253】

【実施例16】 5-(4-Fluorophenyl) pyrrolidin-2-one (3) の製造

【化156】



40

Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (31 mg, 87%) ;
m. p. 135–137°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.21 (m, 2

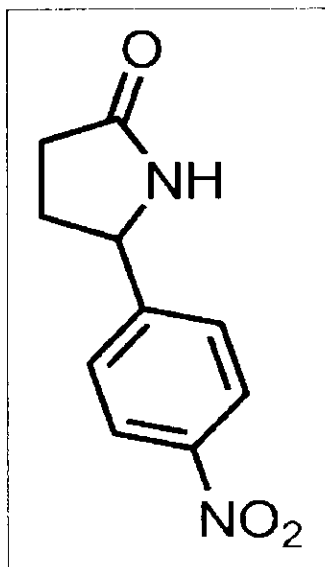
50

H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 162.4 (d, $J = 246.1$ Hz), 138.4 (d, $J = 3.2$ Hz), 127.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 115.8 (d, $J = 21.6$ Hz), 57.7, 31.4, 30.5; ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ -114.7 (m); IR (cm^{-1}) 3167, 3084, 1682, 1509, 1217, 793, 482; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$ $[\text{M}]^+$: 179.0746, found: 179.0745.

【0254】

【実施例17】 5-(4-Nitrophenyl) pyrrolidin-2-one (4) の製造

【化157】



Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (35 mg, 85%); m. p. 141–143°C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 2H), 1.95 (dq, $J = 15.7, 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , one carbon merged to others) δ 149.9, 147.6, 126.4, 124.2, 57.4, 31.0, 30.2; IR (cm^{-1}) 3067, 1678, 1520, 1338; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 206.0691, found: 206.0688.

【0255】

【実施例18】 5-(4-Methoxyphenyl) pyrrolidin-2-one (5) の製造

10

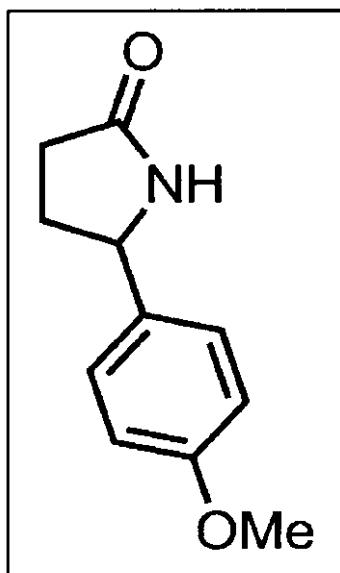
20

30

40

50

【化 1 5 8】



10

Catalyst J (2.4 mg、2 mol%) を使用。White solid (26 mg、68%) ;
 m. p. 128–130°C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56–2.34 (m, 3H), 1.95 (dq, J = 15.8, 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 159.3, 134.4, 126.9, 114.2, 57.6, 55.3, 31.6, 30.5; IR (cm^{-1}) 3179, 2918, 1681, 1515, 1241, 1022; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 191.0946, found: 191.0946.

20

【0 2 5 6】

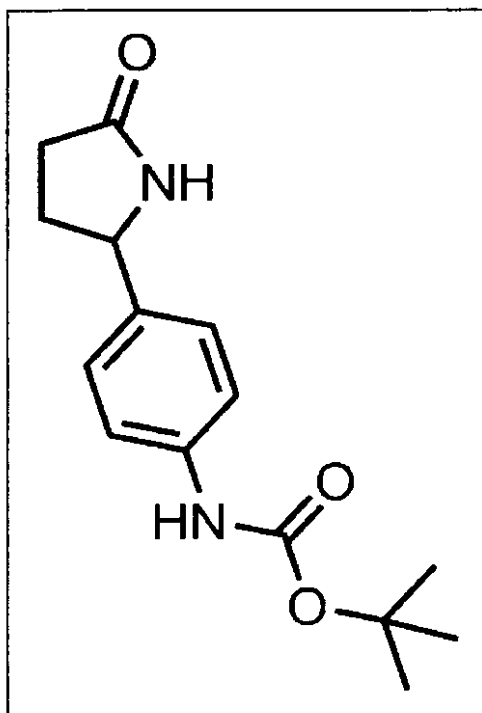
[実施例 19] tert-Butyl {4 - (5 - oxopyrrolidin - 2 - yl) phenyl} carbamate (6) の製造

30

40

50

【化 1 5 9】

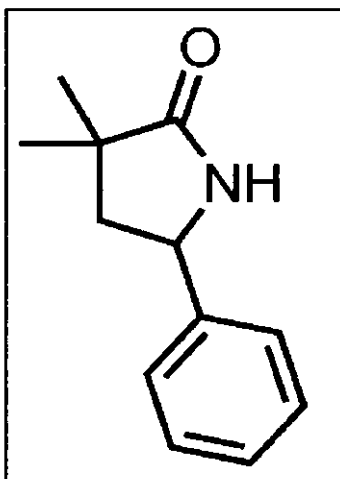


40℃で12時間、さらに80℃で36時間Catalyst J (11.8 mg、10 mol%) およびNaBARF₄ (17.6 mg、10 mol%)を使用。White solid (36 mg、67%) ; m. p. 201–203℃; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.51 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.2, 152.7, 138.2, 136.8, 126.3, 119.0, 80.7, 57.6, 31.5, 30.3, 28.3; IR (cm⁻¹) 2968, 1782, 1746, 1718, 1271; HRMS (FAB) m/z calcd. for C₁₅H₂₀N₂O₃ [M+H]⁺: 277.1552, found: 277.1550.

【0 2 5 7】

【実施例 2 0】 3, 3 - Dimethyl - 5 - phenylpyrrolidin - 2 - one (7) の製造

【化 1 6 0】



10

20

30

40

50

80℃でCatalyst J (11.8 mg、10 mol%) と NaBARF₄ (17.7 mg、10 mol%) を使用。White solid (20 mg、53%) ; m. p. 161–163℃ ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 182.6, 142.3, 128.9, 127.9, 125.7, 54.7, 47.4, 25.1, 24.5; IR (cm⁻¹) 3169, 3076, 2968, 2924, 1677, 1260, 701; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₅NO [M]⁺: 189.1154, found: 189.1152.

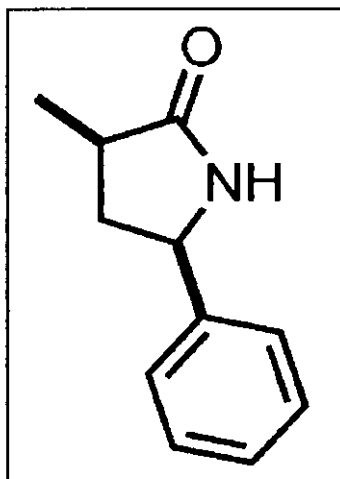
【0258】

【実施例21】 3-Methyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (8) の製造
Catalyst K (2.4 mg、2 mol%) を使用。White solid (19 mg、53%) ; 精製されていない反応混合物の¹H NMR分光分析は、1 : 0.8 dr.を示した。

【0259】

cis-3-Methyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (8-A)

【化161】



Major diastereomer: m. p. 101–103℃ ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.34 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.69–4.59 (m, 1H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.65–2.52 (m, 1H), 1.66–1.55 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 180.4, 142.2, 129.1, 128.2, 126.0, 56.6, 41.2, 37.3, 15.9; IR (cm⁻¹) 3193, 2926, 1682, 1284, 758, 697, 482; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₃NO [M]⁺: 175.0997, found: 175.0996.

【0260】

trans-3-Methyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (8-B)

10

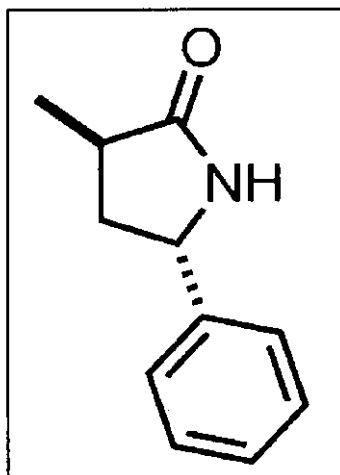
20

30

40

50

【化 1 6 2】



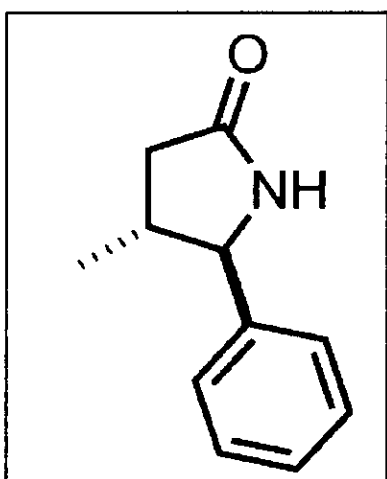
10

Minor diastereomer: m. p. 120–122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.33 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.77–4.69 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 1H), 2.31–2.15 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 181.1, 142.8, 129.0, 127.9, 125.6, 55.7, 39.6, 34.9, 16.1; IR (cm^{-1}) 3224, 2969, 1680, 1283, 737, 698; H RMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1070, found: 176.1062.

20

【0 2 6 1】

【実施例 2 2】 trans-4-Methyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (9) の製造
【化 1 6 3】



30

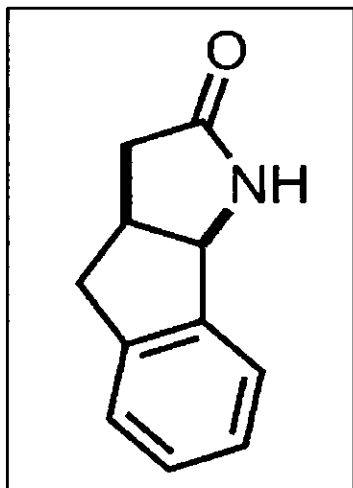
Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (35 mg, 99%); ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated > 20:1 dr; m. p. 116–118 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34–7.29 (m, 3H), 5.90 (br, 1H), 4.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.7, 8.2 Hz, 1H), 2.30 (dp, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 16.7, 9.5 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 141.0, 128.8, 128.1, 126.1, 65.9, 40.6, 38.8, 17.7; IR (cm^{-1}) 3175, 2966, 1674, 1340, 751, 702; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 175.0997, found: 175.0995.

40

50

【0262】

【実施例23】 *cis*-3, 3a, 4, 8b-Tetrahydroindeno [1, 2-b] pyrrol-2 (1H)-one (10) の製造
【化164】



10

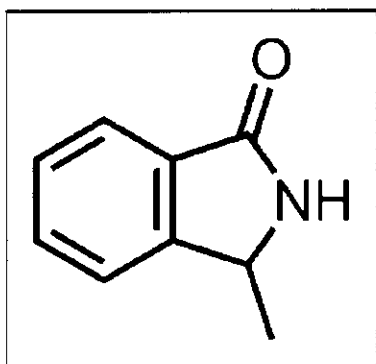
Catalyst J (2.4 mg, 2 mol %) を使用。White solid (34 mg, 99 %) ; ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated > 20:1 dr; m. p. 215-217 °C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (m, 4H), 6.48 (br, 1H), 5.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 17.4, 4.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 142.5, 141.5, 128.7, 127.2, 125.4, 124.7, 63.2, 38.5, 37.6, 37.4; IR (cm⁻¹) 3207, 1692, 1645, 748; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₁H₁₁NO [M]⁺: 173.0841, found: 173.0842.

20

【0263】

【実施例24】 3-Methylisoindolin-1-one (11) の製造
【化165】

30



40

Catalyst K (5.9 mg, 5 mol %) および NaBARF₄ (8.8 mg, 5 mol %) を使用。White solid (22 mg, 75 %) ; m. p. 114-116 °C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.70 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 148.8, 131.9, 131.4, 128.1, 123.8, 122.2, 52.4, 20.3; IR (cm⁻¹) 3219, 1693, 1655, 721, 682; HRMS (EI) m/z ca

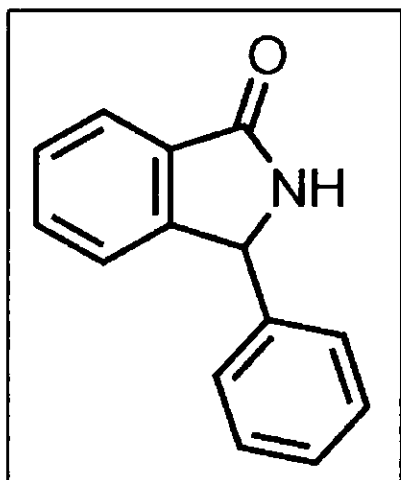
50

lcd. for C_9H_9NO $[M]^+$: 147.0684, found: 147.0685.

【0264】

【実施例25】 3-Phenylisoindolin-1-one (12) の製造

【化166】



10

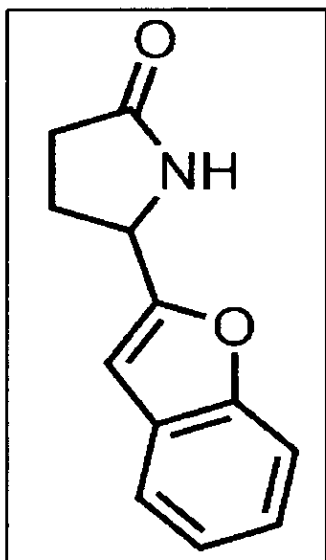
20

Catalyst J (5.9 mg, 5 mol%) および $NaBARF_4$ (8.8 mg, 5 mol%) を使用。White solid (37 mg, 88%); m. p. 216–218°C; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 21.2, 7.3 Hz, 2H), 7.38–7.31 (m, 3H), 7.28–7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.62 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 147.9, 138.4, 132.3, 130.7, 129.1, 128.5, 128.3, 126.8, 123.8, 123.3, 60.7; IR (cm^{-1}) 3172, 3055, 2855, 1680, 740, 695; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{14}H_{11}NO$ $[M]^+$: 209.0841, found: 209.0842.

【0265】

【実施例26】 5-(Benzofuran-2-yl) pyrrolidin-2-one (13) の製造

【化167】



40

Catalyst J (11.8 mg, 10 mol%) および $NaBARF_4$ (17.7 mg, 10 mol%) を使用。White solid (37 mg, 92%); m. p. 122–124°C; ^1H

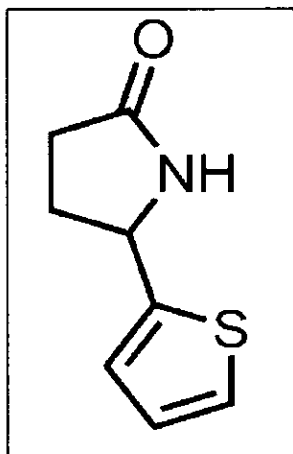
50

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 157.1, 155.0, 127.8, 124.5, 123.0, 121.0, 111.2, 102.8, 51.7, 29.3, 26.9; IR (cm⁻¹) 3193, 3072, 1688, 1257, 812, 743; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₁NO₂ [M]⁺: 201.0790, found: 201.0790.

【0266】

【実施例27】 5-(Thiophen-2-yl) pyrrolidin-2-one (14) の製造

【化168】

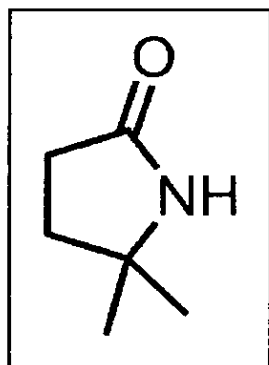


80℃でCatalyst J (11.8 mg、10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg、10 mol%) を使用。White solid (28 mg、84%) ; m. p. 112-114℃; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 146.4, 126.9, 124.8, 124.1, 53.8, 31.7, 30.0; IR (cm⁻¹) 3165, 3069, 1677, 1260, 784, 698, 481; HRMS (EI) m/z calcd. for C₈H₉NOS [M]⁺: 167.0405, found: 167.0404.

【0267】

【実施例28】 5,5-Dimethylpyrrolidin-2-one (15) の製造

【化169】



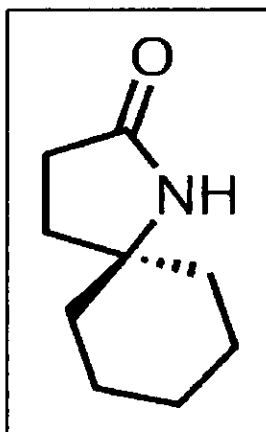
Catalyst J (2.4 mg、2 mol%) を使用。White solid (20 mg、88%) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (s, 1H), 2.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃)

δ 177.0, 56.5, 35.3, 30.6, 29.2.

【0268】

【実施例29】 1-Azaspiro[4.5]decan-2-one (16) の製造

【化170】



10

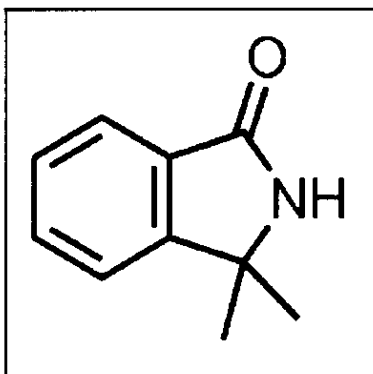
Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (23 mg, 75%) ; m. p. 126–128°C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (s, 1H), 2.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.57–1.48 (m, 8H), 1.44–1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 59.2, 38.3, 32.7, 29.8, 25.1, 23.0; IR (cm^{-1}) 3209, 2929, 1683, 1264, 731, 701; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 153.1154, found: 153.1156.

20

【0269】

【実施例30】 3,3-Dimethylisoindolin-1-one (17) の製造

【化171】



30

Catalyst J (5.9 mg, 5 mol%) および NaBARF_4 (8.8 mg, 5 mol%) で製造。White solid (30 mg, 94%) ; m. p. 160–162°C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 1.56 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 153.0, 132.0, 130.6, 128.0, 123.8, 120.8, 59.0, 27.8; IR (cm^{-1}) 3199, 2967, 1689, 1264, 732; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 161.0841, found: 161.0839.

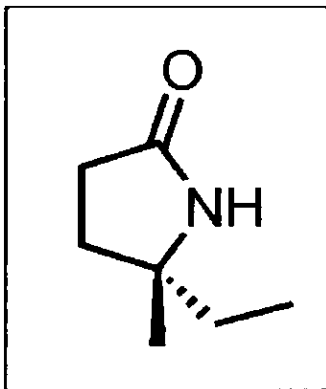
40

【0270】

【実施例31】 (R)-5-Ethyl-5-methylpyrrolidin-2-one (18) の製造

50

【化 1 7 2】



10

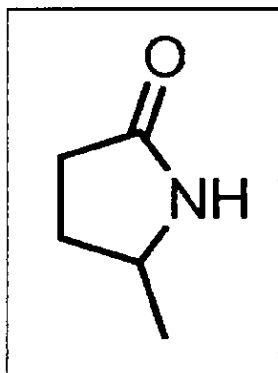
Catalyst J (2.4 mg、2 mol %) を使用。Colorless oil (21 mg、83%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 12.8, 8.9, 7.3 Hz, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 9.2, 7.0 Hz, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 59.6, 34.6, 32.9, 30.6, 26.7, 8.4; IR (cm^{-1}) 3207, 2965, 1683, 1380; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 128.1075, found: 128.1077; Optical Rotation: $[\alpha]_{\text{D}} = -11.8$ (c = 1.0, benzene).

20

【0 2 7 1】

【実施例 3 2】 5-Methylpyrrolidin-2-one (19) の製造

【化 1 7 3】



30

Catalyst K (5.9 mg、5 mol %) および NaBARF_4 (8.8 mg、5 mol %) を使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.37 (s, 1H), 3.78 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.41-2.20 (m, 3H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 50.0, 30.5, 29.2, 22.2.

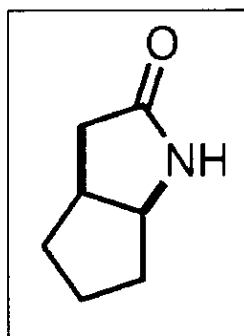
40

【0 2 7 2】

【実施例 3 3】 cis-Hexahydrocyclopenta [b] pyrrol-2 (1H) -one (20) の製造

50

【化 1 7 4】



10

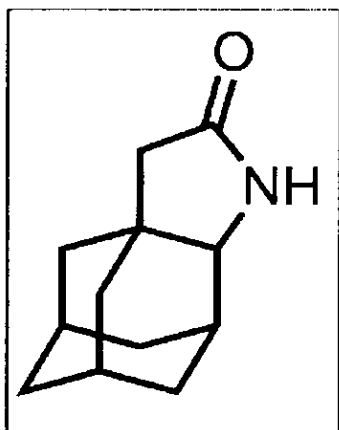
Catalyst K (5.9 mg, 5 mol %) および NaBARF₄ (8.8 mg, 5 mol %) を使用。White solid (18 mg, 72 %) ; ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated > 20:1 dr; m. p. 53-55°C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (s, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 2.83 (q, J = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 17.6, 10.3 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 59.1, 37.8, 37.3, 34.5, 34.3, 23.7; IR (cm⁻¹) 3221, 2953, 1683, 730; HRMS (EI) m/z calcd. for C₇H₁₁NO [M]⁺: 125.0841, found: 125.0842.

20

【0 2 7 3】

【実施例 3 4】 Octahydro-3a, 7 : 5, 9-dimethanocycloocta [b] pyrrol-2 (3H)-one (21) の製造

【化 1 7 5】



30

Catalyst K (5.9 mg, 5 mol %) および NaBARF₄ (8.8 mg, 5 mol %) を使用。White solid (35 mg, 91 %) ; m. p. 161-163°C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 3H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 63.9, 46.2, 40.0, 38.5, 37.1, 37.0, 36.7, 29.5, 29.4, 28.9, 27.3; IR (cm⁻¹) 3172, 2910, 2851, 1682, 733; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₇NO [M]⁺: 191.1310, found: 191.1307.

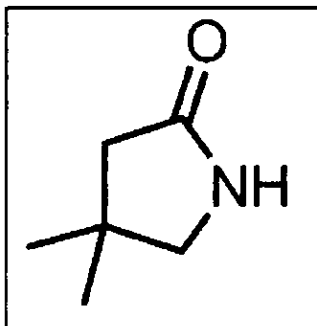
40

【0 2 7 4】

【実施例 3 5】 4, 4-Dimethylpyrrolidin-2-one (22) の製造

50

【化 176】



10

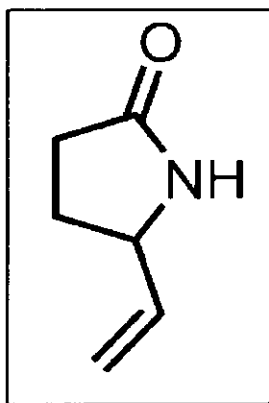
Catalyst K (5.9 mg、5 mol%) および NaBARF₄ (8.8 mg、5 mol%) をヘキサフルオロ-2-プロパノール (2.4 mL) 溶媒中で使用。Yellowish oil (7 mg、31%) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.04 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.17 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 55.4, 45.2, 35.9, 27.7; IR (cm⁻¹) 3233, 2956, 2868, 1686, 1311, 1249; HRMS (FAB) m/z calcd. for C₆H₁₁NO [M+H]⁺: 114.0919, found: 114.0917.

【0275】

20

【実施例 36】 5-Vinylpyrrolidin-2-one (23) の製造

【化 177】



30

Catalyst K (11.8 mg、10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg、10 mol%) を使用。Colorless resin (14 mg、63%) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.40 (s, 1H), 5.79 (ddd, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.42-2.26 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 138.7, 115.7, 56.7, 29.8, 28.0.

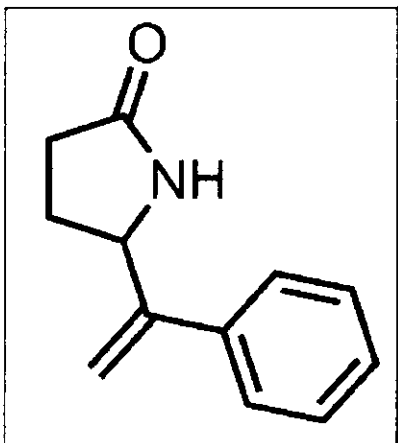
40

【0276】

【実施例 37】 5-(1-Phenylvinyl) pyrrolidin-2-one (24) の製造

50

【化 1 7 8】



10

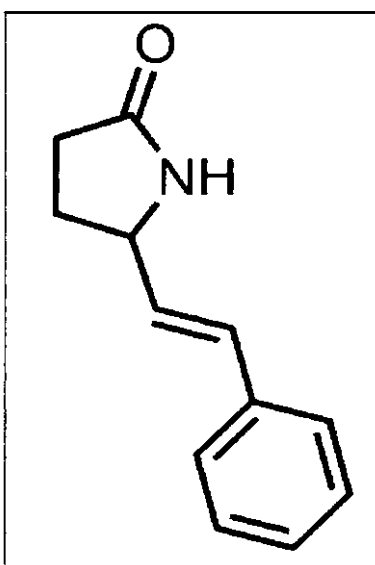
Catalyst J (11.8 mg、10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg、10 mol%) を使用。White solid (18 mg、48%) ; m. p. 104–106 °C ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 3H), 1.84 (tt, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 149.1, 138.9, 128.6, 128.0, 126.5, 111.5, 56.7, 29.4, 27.8; IR (cm⁻¹) 3203, 1684, 766, 700; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₃NO [M]⁺: 187.0997, found: 187.0996.

20

【0 2 7 7】

【実施例 3 8】 (E) - 5 - Styrylpyrrolidin - 2 - one (2 5) の製造

【化 1 7 9】



30

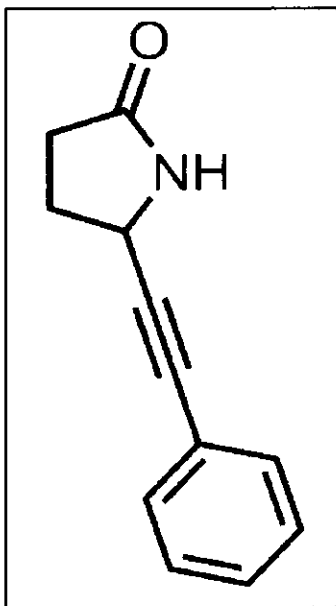
40

Catalyst J (11.8 mg、10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg、10 mol%) を使用。White solid (33 mg、88%) ; m. p. 101–103 °C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 15.8, 7.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 136.0, 131.2, 129.8, 128.7, 128.0, 126.5, 56.4, 29.9, 28.5; IR (cm⁻¹) 3214, 3024, 1684, 965, 749,

50

692; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{13}NO$ $[M]^+$: 187.0997, found: 187.0995.
【0278】

【実施例39】 5-(Phenylethynyl) pyrrolidin-2-one (26) の製造
【化180】



Catalyst J (11.8 mg, 10 mol%) および $NaBARF_4$ (17.7 mg, 10 mol%) を使用。White solid (34 mg, 92%); m. p. 99–101°C; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.34–7.29 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 2.57–2.50 (m, 2H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 131.6, 128.6, 128.3, 122.1, 87.8, 84.1, 45.2, 29.4, 29.2; IR (cm^{-1}) 3176, 3066, 1693, 1335, 1257, 754; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{11}NO$ $[M]^+$: 185.0841, found: 185.0838.

【0279】

【実施例40】 5-(3-Phenylprop-1-yn-1-yl) pyrrolidin-2-one (27) の製造

10

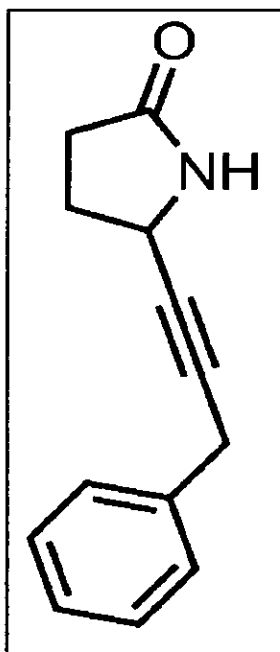
20

30

40

50

【化 181】



10

20

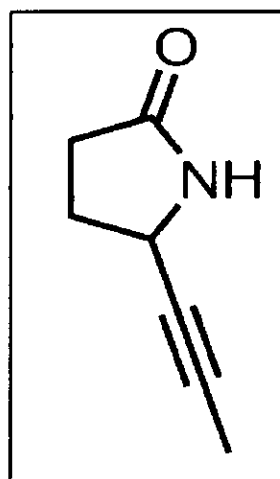
Catalyst J (11.8 mg, 10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg, 10 mol%) を使用。Yellow resin (30 mg, 75%) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 136.3, 128.7, 127.9, 126.8, 82.2, 81.4, 45.2, 29.7, 29.4, 25.1; IR (cm⁻¹) 3229, 3028, 1685, 1257, 1177, 698; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₁₃H₁₃NO [M+H]⁺: 200.1070, found: 200.1066.

【0280】

30

【実施例 41】 5-(Prop-1-yn-1-yl)pyrrolidin-2-one (28) の製造

【化 182】



40

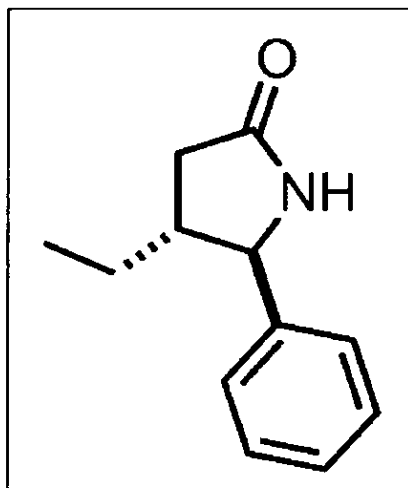
Catalyst J (11.8 mg, 10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg, 10 mol%) を使用。White solid (15 mg, 61%) ; m. p. 77-79 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.49-2.34 (

50

m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 80.4, 78.3, 45.2, 29.7, 29.4, 3.6; IR (cm^{-1}) 3165, 3075, 1688, 1257, 777, 675, 495; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 123.0684, found: 123.0685.

【0281】

【実施例42】 trans-4-Ethyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (29) の製造
【化183】



10

20

Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。White solid (34 mg, 90%) ; >20 : 1 d. r. と 12.6 : 1 r. r. を ^1H NMR spectroscopy により確認 ; m. p. 131-133 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 141.6, 128.7, 127.9, 126.2, 64.1, 47.0, 36.4, 26.0, 11.9; IR (cm^{-1}) 3211, 2959, 1690, 1455, 1282, 755, 699; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.1232, found: 190.1230.

30

【0282】

【実施例43】 4-Benzyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one (30-A) / trans-4-Isopropyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (30-B) の製造
Catalyst J (2.4 mg, 2 mol%) を使用。Combined isolated yield : 96% (39 mg) 。 1.3 : 1 r. r を ^1H NMR spectroscopy により確認。

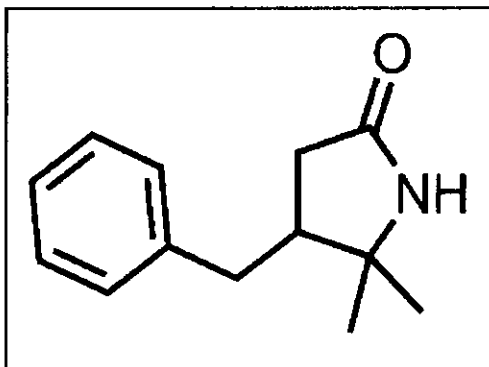
【0283】

4-Benzyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one (30-A)

40

50

【化184】



10

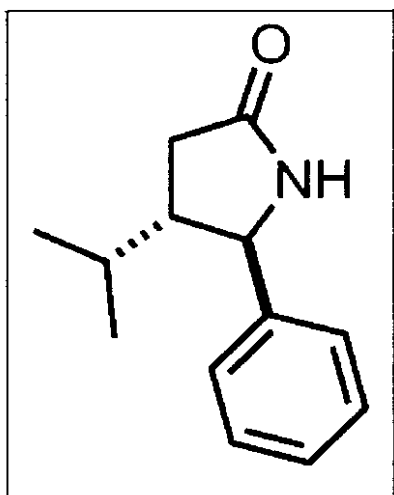
Major regioisomer: White solid (22 mg); m. p. 124–126 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.2, 10.6$ Hz, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 139.7, 128.6, 128.6, 126.3, 58.8, 47.5, 36.5, 35.9, 28.4, 23.5; IR (cm^{-1}) 3217, 2966, 1691; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1388, found: 204.1387.

20

【0284】

trans-4-Isopropyl-5-phenylpyrrolidin-2-one (30-B)

【化185】



30

Minor regioisomer: Colorless oil (17 mg); > 20 : 1 d. r. を ^1H NMR spectroscopyにより確認; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.33 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 142.4, 128.8, 127.9, 126.4, 61.7, 50.8, 33.0, 30.1, 20.8, 18.8; IR (cm^{-1}) 3209, 2957, 1694, 700; HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1388, found: 204.1389.

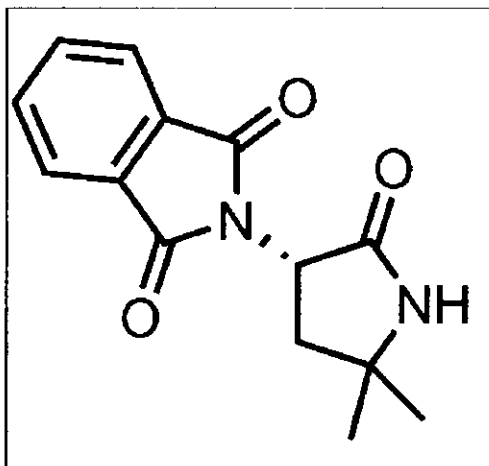
40

【0285】

【実施例44】 (S)-2-(5,5-Dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl) isoindoline-1,3-dione (31) の製造

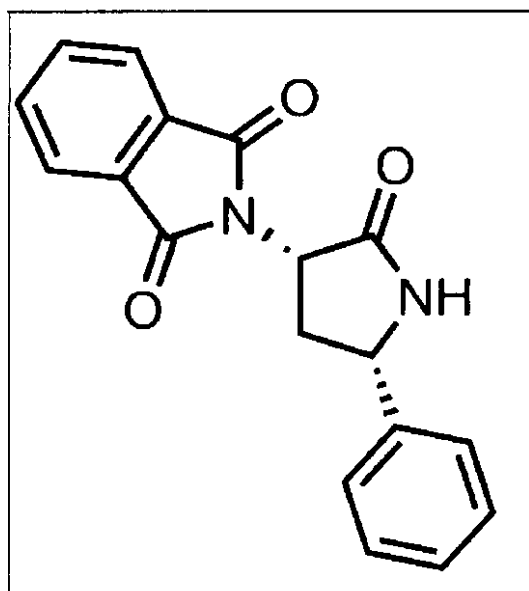
50

【化 1 8 6】



Catalyst K (5.9 mg、5 mol %) および NaBARF₄ (8.8 mg、5 mol %) を使用。White solid (29 mg、56 %) ; m. p. 217–219 °C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 2.44 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 167.5, 134.1, 131.9, 123.5, 53.6, 49.7, 39.5, 29.9, 29.3; IR (cm⁻¹) 3180, 3087, 1701, 1387, 716; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₄H₁₄N₂O₃ [M]⁺: 258.1004, found: 258.1007; Optical Rotation: [α]_D²⁸ = -60 (c = 1.0, CHCl₃); HPLC Analysis (250 mm CHIRALPAK AD-H column, 20% i-PrOH/hexanes, 0.8 mL/min, 254 nm, 25 °C) indicated 99% ee: t_R (major) = 35.2 min, t_R (minor) = 11.1 min. 【0 2 8 6】

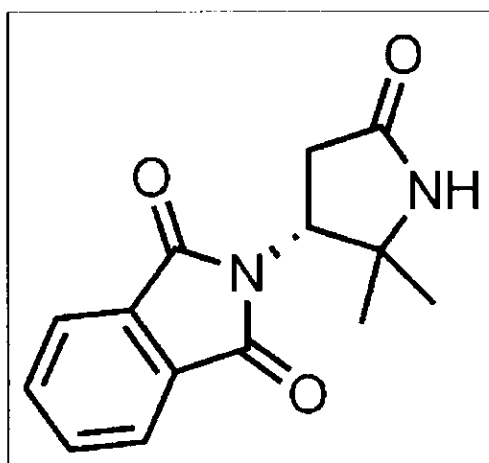
【実施例 4 5】 2 - ((3 S , 5 S) - 2 - Oxo - 5 - phenylpyrrolidin - 3 - yl) isoin-
doline - 1 , 3 - dione (3 2) の製造
【化 1 8 7】



Catalyst K (5.9 mg、5 mol %) および NaBARF₄ (8.8 mg、5 mol

%) を使用。White solid (2.9 mg, 4.8%) ; ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated 10:1 dr; m. p. 260-262°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.61-2.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 167.6, 141.2, 134.4, 132.1, 129.2, 128.7, 126.8, 123.7, 55.2, 50.2, 36.3; IR (cm^{-1}) 3356, 2923, 1710, 1390, 718; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 306.1004, found: 306.1007; Optical Rotation: $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -34$ (c = 1.0, CHCl_3); HPLC Analysis (250 mm CHIRALPAK AD-H column, 20% i-PrOH/hexanes, 0.8 mL/min, 254 nm, 25°C) indicated 98% ee: t_{R} (major) = 41.8 min, t_{R} (minor) = 27.7 min. [0287]

【実施例 46】 (R) - 2 - (2, 2-Dimethyl-5-oxopyrrolidin-3-yl) isoindoline-1, 3-dione (33) の製造
【化188】



Catalyst K (5.9 mg, 5 mol%) および NaBARF_4 (8.8 mg, 5 mol%) を使用。White solid (2.8 mg, 5.5%) ; m. p. 172-174°C ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (dd, J = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 17.2, 9.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 168.4, 134.5, 131.6, 123.7, 60.2, 55.3, 33.0, 29.6, 24.1; IR (cm^{-1}) 2962, 1830, 1710, 1371, 712; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 258.1004, found: 258.1005; Optical Rotation: $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = 33$ (c = 1.0, CHCl_3); HPLC Analysis (250 mm CHIRALCELOD-H column, 20% i-PrOH/hexanes, 0.8 mL/min, 254 nm, 25°C) indicated 99% ee: t_{R} (major) = 31.0 min, t_{R} (minor) = 24.8 min. [0288]

【実施例 47】 2 - ((2-Oxooctahydro-3aH-indol-3a-yl) methyl) isoindoline-1, 3-dione (34) の製造

10

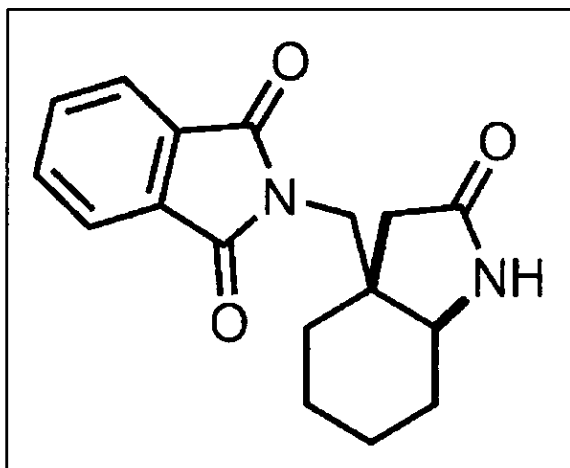
20

30

40

50

【化 1 8 9】

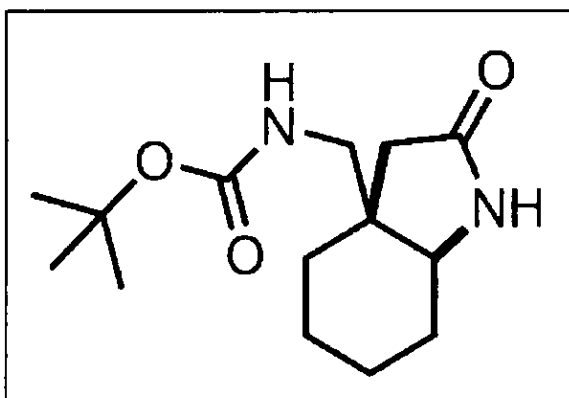


Catalyst K (5.9 mg、5 mol %) および NaBARF_4 (8.8 mg、5 mol %) を使用。White solid (53 mg、88 %) ; m. p. 174–176 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, J = 5.5, 3.1, 2H), 7.75 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.79 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 16.4, 1H), 2.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.72–1.64 (m, 1H), 1.60–1.42 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 169.0, 134.4, 131.9, 123.7, 55.5, 43.2, 43.1, 42.6, 30.8, 26.5, 21.2, 20.0; IR (cm^{-1}) 3218, 2931, 1772, 1708, 1394, 724; HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 298.1317, found: 298.1318.

【0 2 8 9】

【実施例 4 8】 *cis*-*tert*-Butyl { (2-oxooctahydro-3aH-indol-3a-yl) methyl} carbamate (35) の製造

【化 1 9 0】



Catalyst K (5.9 mg、5 mol %) および NaBARF_4 (8.8 mg、5 mol %) をヘキサフルオロ-2-プロパノール (2.4 mL) 溶媒中で使用 ; Beige solid (24 mg、45 %) ; m. p. 62–64 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.46 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.31–3.09 (m, 2H), 2.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.76–1.54 (m, 2H), 1.53–1.34 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 156.2, 79.6, 55.3, 45.0, 42.4, 42.0, 30.0, 28.3, 26.8, 21.0, 20.0; IR (cm^{-1}) 3279, 2929, 1681, 1526, 1365, 1249, 1166, 1008, 918, 730; HRMS (

FAB) m/z calcd. for $C_{14}H_{24}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 269.1865, found: 269.1862.
【0290】

【実施例49】 *tert*-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (36) の製造

5-メチルピロリジン-2-オンをワンポットで *Boc*-protection して分離してから製造した。

【0291】

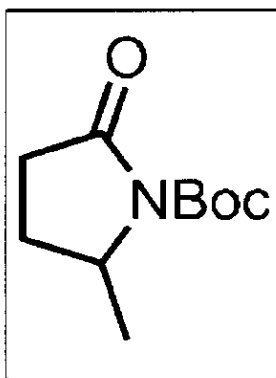
3-ブチル-1,4,2-ジオキサゾール-5-オンの触媒反応混合物を室温に冷却させた後、これに、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (*Boc*₂O、91.9 μ L、0.4 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、24.4 mg、0.2 mmol)、およびトリエチルアミン (27.8 μ L、0.2 mmol) を添加し、室温で12時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 4) で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (eluent: *n*-hexane / EtOAc、2:1 ~ 1:2) により分離精製し、目的の化合物を得た。

【0292】

上記の方法により製造された化合物は下記に示した。

【0293】

【化191】

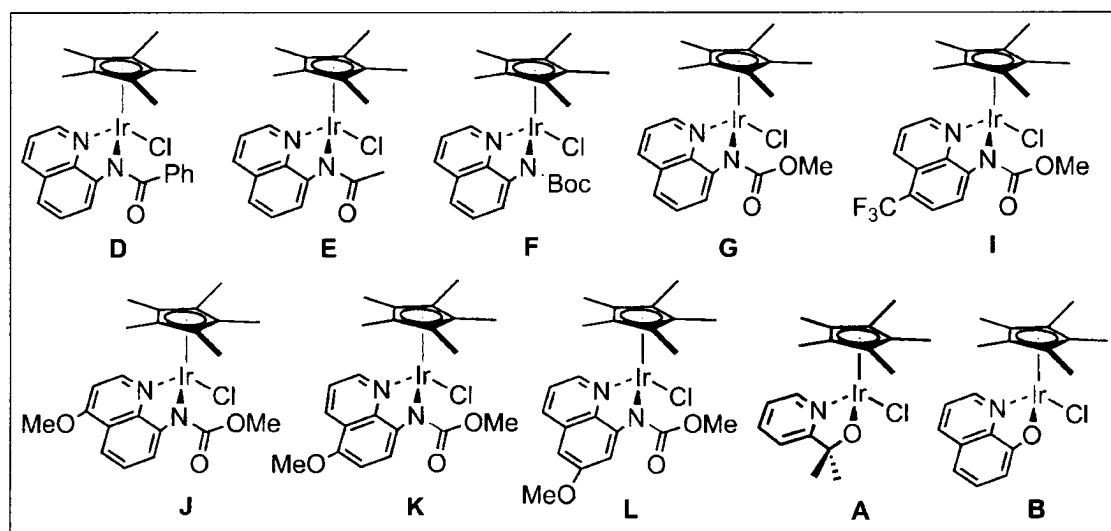
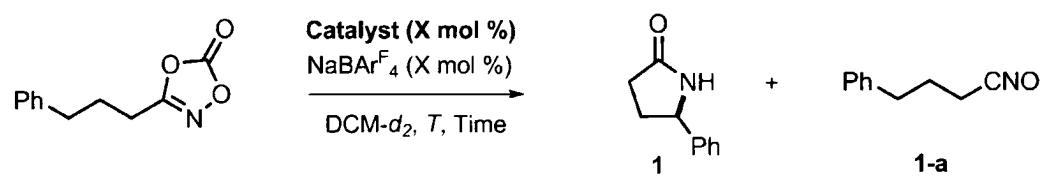


Yellowish oil (22 mg, 55%); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28-4.18 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 19.8, 10.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 17.6, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.16 (dt, J = 20.6, 9.9 Hz, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 149.9, 82.6, 54.0, 31.3, 28.0, 25.2, 20.2.

【0294】

【実施例50～58および比較例3～7】 ガンマーラクタム化合物の製造

【化 1 9 2】



【 0 2 9 5】

実施例 19 において、下記表 1 に記載のように、触媒、時間を変えて実施例 19 と同様に行ってガンマーラクタム化合物を製造し、その結果を表 1 に示した。

【 0 2 9 6】

10

20

30

40

50

【表 1】

	Catalyst (mol %)	NaBAR^{F} 4 (mol %)	反応 温度、 T (°C)	反応 時間 (h)	ガンマ ラクタム 化合物 (1) の 収率 (%)	化合物 1-a の収率 (%)	1 : 1 -a の 比
実施 例 5 0	錯体D (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	18	73	14	5. 2 : 1
実施 例 5 1	錯体E (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	18	81	17	4. 8 : 1
実施 例 5 2	錯体F (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	12	86	13	6. 2 : 1
実施 例 5 3	錯体G (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	12	90	9	9. 8 : 1
実施 例 5 4	錯体I (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	24	80	8	9. 5 : 1
実施 例 5 5	錯体J (10mol %)	NaBAR^{F} 4 (10mol %)	rt	2	97	< 5	> 2 0 : 1
実施 例 5 6	錯体K (10mol %)	NaBAR^{F} 4	rt	6	98	< 5	> 2 0 : 1

10

20

30

40

50

		(10mol %)					
実施 例 5 7	錯体 L (10mol %)	NaBAR ^F ₄ (10mol %)	rt	6	98	< 5	> 20 : 1
実施 例 5 8	錯体 J (2mol %)	NaBAR ^F ₄ (2mol %)	rt	12	94	< 5	> 20 : 1
比較 例 3	錯体 A (10mol %)	NaBAR ^F ₄ (10mol %)	60	12	39	17	2.3 : 1
比較 例 4	錯体 B (10mol %)	NaBAR ^F ₄ (10mol %)	40	18	73	15	4.8 : 1
比較 例 5	Rh ₂ (OAc) ₄ ^b (5mol %)	—	40	12	< 5	< 5	—
比較 例 6	Rh ₂ (esp) ₂ ^b (5mol %)	—	40	12	< 5	< 5	—
比較 例 7	Ru(TPP)CO ^b (5mol %)	NaBAR ^F ₄ (5mol %)	40	12	< 5	35	—
rt : 室温、 ^b 比較例 5－7 の触媒は Aldrich と TCI 社から購入。							

10

20

30

40

【0297】

前記表 1 に示されているように、本発明の特定のリガンドを有する金属錯体である触媒が、比較例 3～7 の触媒に比べて、驚くべき優れた選択性および収率でラクタム化合物が製造されることが分かる。

【0298】

さらに、本発明の金属錯体は、穏やかな条件下で反応が行われるとともに、高い収率および優れた選択性でガンマーラクタム化合物を得ることができ、本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法は、種々の天然物、医薬品などの原料物質、中間体に非常に有用に適用可能である。

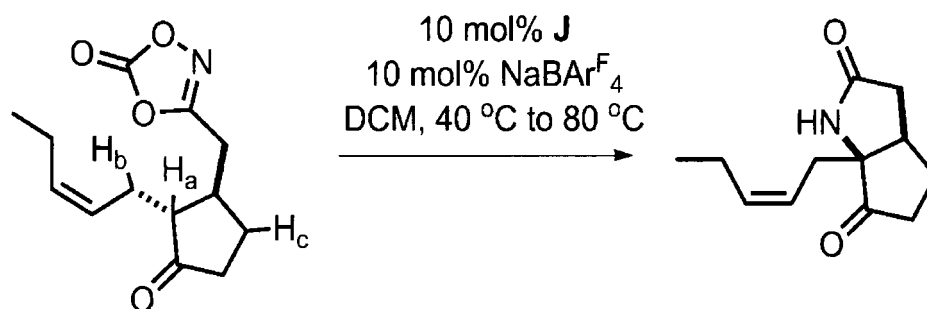
50

【0299】

実施例ⅠⅠⅠ：本発明のガンマーラクタム化合物の製造方法の適用

【実施例59】 (Z)-6a-(Pent-2-en-1-yl) hexahydrocyclopenta [b] pyrrole-2,6-dioneの製造

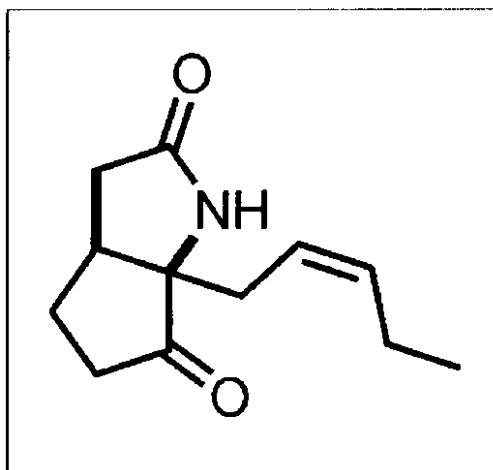
【化193】



10

前記実施例19において、出発物質を変えたこと以外は同様に行って、(Z)-6a-(Pent-2-en-1-yl) hexahydrocyclopenta [b] pyrrole-2,6-dioneを製造した。

【化194】



20

30

Catalyst J (11.8 mg, 10 mol%) および NaBARF₄ (17.7 mg, 10 mol%) を使用し、40 °C で12時間攪拌してさらに80 °C で12時間攪拌して製造。Colorless oil (29 mg, 70%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (s, 1H), 5.62 (dt, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 5.35-5.18 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.52 (ddd, J = 18.1, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.41-2.15 (m, 5H), 2.05 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.76-1.63 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 214.9, 175.8, 137.2, 120.2, 67.9, 38.9, 37.2, 36.9, 32.2, 26.0, 20.7, 14.0; IR (cm⁻¹) 3214, 2961, 2932, 2872, 1739, 1686; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₂H₁₇NO₂ [M]⁺: 207.1259, found: 207.1258.

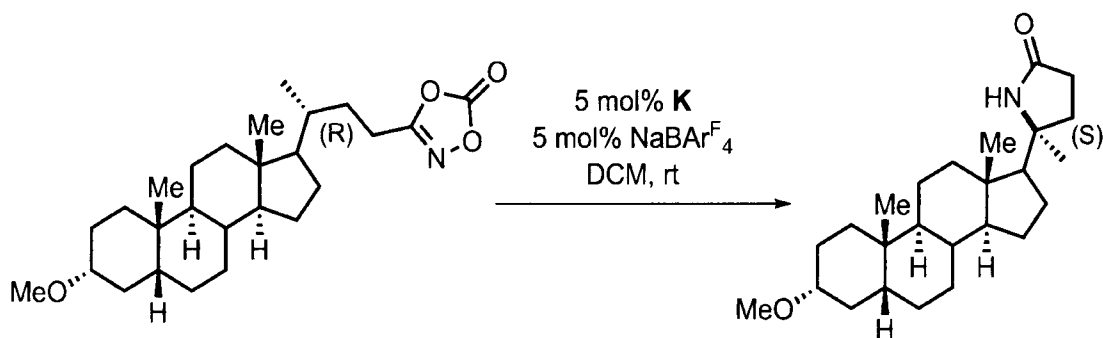
40

【0300】

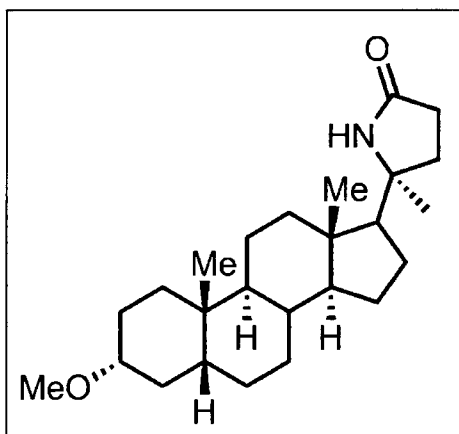
【実施例60】 (5S)-5-((3R,5R,9S,10S,13S,14S)-3-Methoxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta [a] phenanthren-17-yl)-5-methylpyrrolidin-2-oneの製造

50

【化 1 9 5】



10



20

Catalyst K (5.9 mg, 5 mol%) および NaBARF₄ (8.8 mg, 5 mol%) で製造。White solid (26 mg, 32%) ; m. p. 231–233 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (tt, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.37 (dt, J = 18.1, 8.8 Hz, 1H), 2.31–2.21 (m, 1H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.80–1.54 (m, 10H), 1.36 (d, J = 21.9 Hz, 7H), 1.29–1.16 (m, 4H), 1.14–1.02 (m, 3H), 0.98–0.85 (m, 4H), 0.73 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, one carbon merged to others) δ 177.6, 80.3, 61.7, 59.6, 56.3, 55.6, 43.5, 41.9, 40.2, 35.3, 35.2, 34.8, 34.8, 32.7, 29.1, 28.7, 27.2, 26.8, 26.2, 23.7, 23.3, 23.0, 20.5, 13.6; IR (cm⁻¹) 3230, 2925, 2862, 1689, 1448, 1369, 1098; H RMS (EI) m/z calcd. for C₂₅H₄₁NO₂ [M]⁺: 387.3137, found: 387.3139. 【0301】

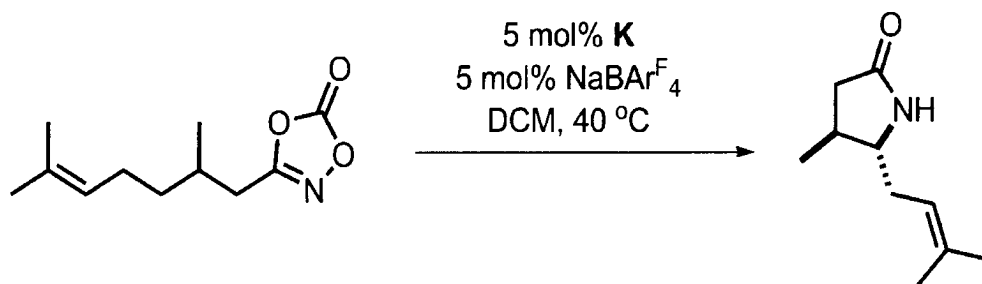
30

【実施例 61】 (±)-trans-4-Methyl-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-one の製造

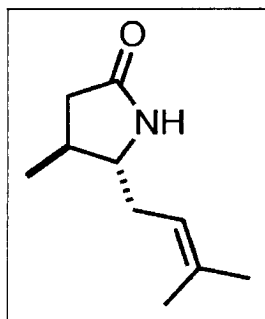
40

50

【化 1 9 6】



10



20

Catalyst K (5.9 mg, 5 mol%) および NaBARF₄ (8.8 mg, 5 mol%) で製造。Colorless oil (15 mg, 45%) ; ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated 3.4:1 dr; major isomer (anti diastereomer); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 5.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.18 (dt, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.99 (dt, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 135.4, 119.4, 61.9, 38.8, 35.4, 33.8, 25.8, 18.9, 18.0; IR (cm⁻¹) 3213, 2961, 2923, 1686, 1376; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₀H₁₇NO [M]⁺: 167.1310, found: 167.1312.

30

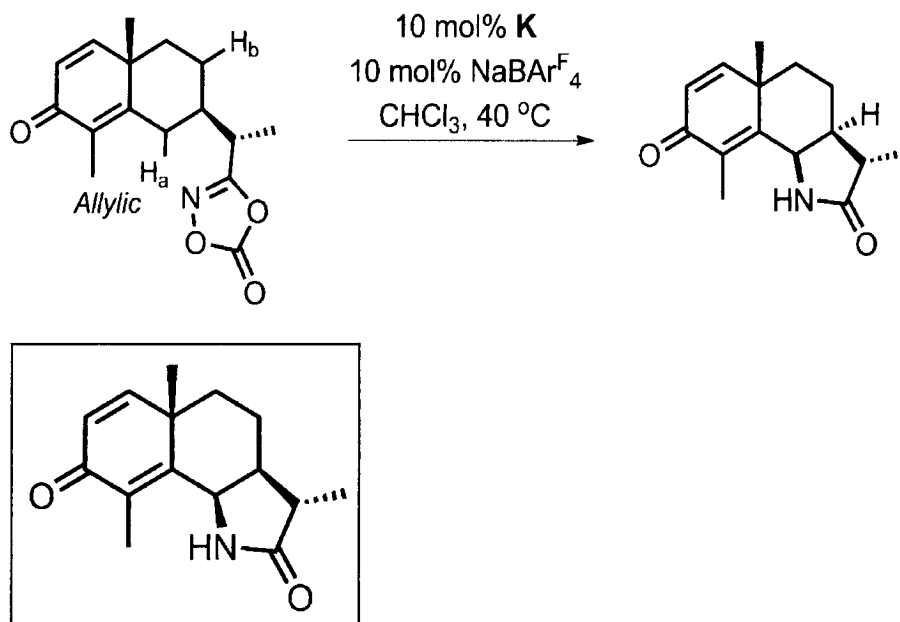
【0302】

【実施例62】 (3S, 3aS, 5aS, 9bR) - 3, 5a, 9 - Trimethyl - 1, 3a, 4, 5, 5a, 9b - hexahydro - 2H - benzo [g] indole - 2, 8 (3H) - dione の製造

40

50

【化 1 9 7】



10

20

Catalyst K (11.8 mg, 10 mol%), NaBARF₄ (17.7 mg, 10 mol%) および溶媒としてクロロホルム (2.4 mL) で製造。White solid (21 mg, 43%); ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified reaction mixture indicated > 20:1 dr; m.p. 299-301°C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 186.1, 180.8, 157.6, 151.6, 135.9, 125.9, 52.8, 44.9, 43.6, 39.6, 34.8, 25.7, 23.6, 15.0, 11.2; IR (cm⁻¹) 3181, 2948, 1696, 1651, 1624, 1271, 853, 769; HRMS (EI) m/z calcd. for C₁₅H₁₉NO₂ [M]⁺: 245.1416, found: 245.1417.

30

【0303】

実施例 59～62 に示されたように、本発明の金属錯体を触媒として使用し、意図的に選択された出発物質であるジオキサゾールーオン化合物からガンマーラクタム化合物を製造する方法は、医薬および天然物などの合成の中間体および原料物質の製造に非常に有用に用いられることができることが分かる。

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C O 7 D 209/54 (2006.01)	C O 7 D 209/54	
C O 7 D 209/56 (2006.01)	C O 7 D 209/56	
C O 7 D 209/70 (2006.01)	C O 7 D 209/70	
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	
C O 7 D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	
B O 1 J 31/22 (2006.01)	B O 1 J 31/22	Z
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

(33)優先権主張国・地域又は機関

韓国(KR)

41, Republic of Korea

(74)代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

(74)代理人 100182305

弁理士 廣田 鉄平

(74)代理人 100102255

弁理士 小澤 誠次

(74)代理人 100096482

弁理士 東海 裕作

(74)代理人 100131093

弁理士 堀内 真

(74)代理人 100150902

弁理士 山内 正子

(74)代理人 100141391

弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074

弁理士 山村 昭裕

(74)代理人 100096013

富田 博行

(74)代理人 100221958

弁理士 篠田 真希恵

(72)発明者 チャン スクボク

大韓民国 3 4 1 4 1 テジヨン ユソング テハクーロ 2 9 1

(72)発明者 ホン スンヨン

大韓民国 3 4 1 4 1 テジヨン ユソング テハクーロ 2 9 1

(72)発明者 パク ユン ス

大韓民国 3 4 1 4 1 テジヨン ユソング テハクーロ 2 9 1

(72)発明者 ファン ヨンギユ

大韓民国 3 4 1 4 1 テジヨン ユソング テハクーロ 2 9 1

(72)発明者 キム ヨン バム

大韓民国 3 4 1 4 1 テジヨン ユソング テハクーロ 2 9 1

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

The Journal of Organic Chemistry, 2014年, Vol.79, No.9, pp.3963-3972

European Journal of Inorganic Chemistry, 2013年, Vol.2013, No.18, pp.3224-3232

Tetrahedron Letters, 1999年, Vol.40, No.1, pp.63-66

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C O 7 D

C O 7 F

B O 1 J

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