

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 15 日(15.12.2016)



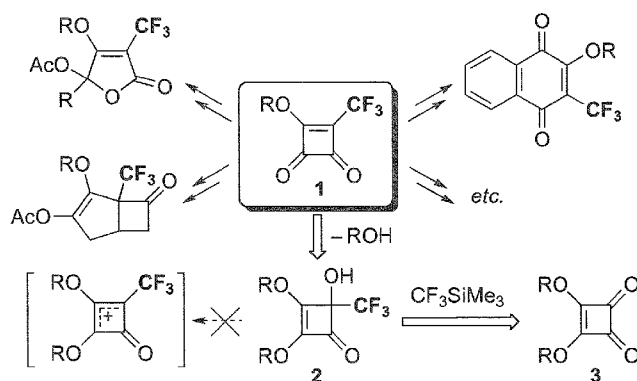
(10) 国際公開番号
WO 2016/199789 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 45/51 (2006.01) C07D 307/91 (2006.01)
C07C 45/68 (2006.01) C07D 333/54 (2006.01)
C07C 46/00 (2006.01) C07D 333/76 (2006.01)
C07C 49/753 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07C 50/28 (2006.01) C07D 455/02 (2006.01)
C07C 50/32 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07C 50/34 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 307/86 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/066988
- (22) 国際出願日: 2016 年 6 月 8 日(08.06.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-116151 2015 年 6 月 8 日(08.06.2015) JP
特願 2015-150175 2015 年 7 月 29 日(29.07.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 山本 芳彦(YAMAMOTO Yoshihiko); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 黒原 崇(KUROHARA Takashi); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 澁谷 正俊(SHIBUYA Masatoshi); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 松本 征二(MATSUMOTO Seiji); 〒1410031 東京都品川区西五反田 1 丁目 1 1 番 1 号 アイオス五反田駅前ビル 1001 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: METHOD OF MANUFACTURING TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED SEMISQUARATE, METHOD OF MANUFACTURING TRIFLUOROMETHYL COMPOUND STARTING FROM TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED SEMISQUARATE, AND TRIFLUOROMETHYL GROUP-CONTAINING COMPOUND

(54) 発明の名称: トリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを起点とするトリフルオロメチル化合物の製造方法及びトリフルオロメチル基含有化合物



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of efficiently synthesizing a trifluoromethyl substituted semisquarate in a short process, in order to manufacture trifluoromethyl compounds with various functionalities. A method was developed of synthesizing a trifluoromethyl substituted semisquarate with squarate as a starting material, in the two steps of a trifluoromethylation reaction and an allyl alcohol transfer reaction. Furthermore, a method was established of manufacturing trifluoromethyl compounds with various functionalities starting from a trifluoromethyl substituted semisquarate.

(57) 要約: 多様な機能性トリフルオロメチル化合物を製造するために、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを短工程かつ効率的に合成することを課題とする。スクアレートを出発原料として、トリフルオロメチル化反応、アリルアルコール転移反応の 2 工程でトリフルオロメチル置換セミスクアレートを合成する方法を開発した。さらに、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを起点として様々な機能性トリフルオロメチル化合物の製造方法を確立した。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

トリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを起点とするトリフルオロメチル化合物の製造方法及びトリフルオロメチル基含有化合物

技術分野

[0001] トリフルオロメチル置換セミスクアレートを合成する新規の手法、及び該化合物を起点として多様な機能性トリフルオロメチル化合物を合成する方法、及びトリフルオロメチル基含有化合物に関する。

背景技術

[0002] 含フッ素化合物は、強固な炭素－フッ素結合のため高い化学的安定性を有することが知られており、医薬品をはじめ、機能材料、農薬などの領域において利用されている。特に、医薬品においては、1950年代にFludrocortisoneが、Cortisoneと比較して10倍高い抗炎症作用を有することが見出されて以来（非特許文献1、2）、多数の化合物が合成されており、現在でも化学療法に使用されている5-フルオロウラシル等、含フッ素医薬品の開発が進んでいる（非特許文献3、4）。

[0003] 医薬品では、フッ素を導入することによって、極性効果、ミミック効果、ブロック効果、疎水性増強効果と呼ばれる効果がもたらされることが知られている（非特許文献5、6）。極性効果とは、フッ素の強い電気陰性度による影響で酸化反応などの求電子反応に耐性を持つことや、より強いタンパク質との相互作用を獲得する効果である。ミミック効果とは、フッ素原子が水素の次に半径の小さな原子であることから、生体内でこれらが識別されずに類似した挙動を示す効果である。ブロック効果とは、フッ素の電子軌道の広がり炭素に近いこと、炭素－フッ素結合が強固になるため、置換反応や還元、生体内における酸化的代謝を抑制し、安定となる効果である。また、疎水性増強効果とは親油性を獲得することで、生体内での吸収、輸送などに変

動を与える効果である。さらに、これらの複合的な効果としての薬効持続効果や薬物吸収増強効果作用、選択性の向上がフッ素の効果として知られている。これら高い効果を備えることから、含フッ素医薬品は、市販されている医薬品の14%にまで増加している。

[0004] 含フッ素化合物が、上記のような効果を有することから、医薬品等の開発において、有機フッ素化合物の合成が大きな役割を果たすようになってきている。中でも、芳香族トリフルオロメチル化合物 ($\text{Ar}-\text{CF}_3$) は多くの医薬品に利用されている。

[0005] 現在、トリフルオロメチル基導入は、図2に示すように大きく分けて二つの方法により行なわれている。トリフルオロ酢酸やベンゾトリフルオリド誘導体の様な、トリフルオロメチル基を有する化合物を用い、目的構造体の合成を目指すビルディングブロック法（非特許文献3、4、7～11）、及びトリフルオロメチル単位を直接分子骨格に導入する直接トリフルオロメチル化法（非特許文献12～21、特許文献1）である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：米国特許第3408411号明細書

非特許文献

[0007] 非特許文献1：J. Fried & F. E. Sabo, 1953, J. Am. Chem. Soc., Vol. 75, pp. 2273-2274.

非特許文献2：J. Fried, & F. E. Sabo, 1954, J. Am. Chem. Soc., Vol. 76, pp. 1455-1456.

非特許文献3：J. Wang, et al., 2014, Chem. Rev., Vol. 114, pp. 2432-2506.

非特許文献4：S. Purser, et al., 2008, Chem. Soc. Rev., Vol. 37, pp. 320-330.

非特許文献5：M. Shimizu, & T. Hiyama, 2005, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 44, pp. 214-231.

非特許文献6：北 泰行，平岡 哲夫 編，創薬化学 - 有機合成からのアプローチ -, 東京化学同人，第3刷2008年3月31日発行

非特許文献7：J.-P. Begue, et al., 2005, Chem. Soc. Rev., Vol. 34, pp. 562-572.

非特許文献8：M. Schlosser, 2006, Angew. Chem. Int. Ed. Vol. 45, pp. 5432-5446.

非特許文献9：K. Uneyama, et al., 2008, Acc. Chem. Res., Vol. 41, pp. 817-829.

非特許文献10：J. Nie, et al., 2011, Chem. Rev., Vol. 111, pp. 455-529 .

非特許文献11：C. B. Kelly, et al., 2013, Chem. Commun., Vol. 49, pp. 11133-11148.

非特許文献12：S. Roy, et al., 2011, Tetrahedron, Vol. 67, pp. 2161-2195.

非特許文献13：O. A. Tomaschenko, & V. V. Grushin, 2011, Chem. Rev., Vol. 111, pp. 4475-4521.

非特許文献14：X.-F. Wu, et al., 2012, Chem. Asian J., Vol. 7, pp. 1744-1754.

非特許文献15：T. Liu, & Q. Shen, 2012, Eur. J. Org. Chem., pp. 6679-6687.

非特許文献16：Y. Ye, and M. S. Sanford, 2012, Synlett, Vol. 23, pp. 2005-2013.

非特許文献17：T. Liang, et al., 2013, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 52, pp. 8214-8264.

非特許文献18：H. Liu, et al., 2013, Adv. Synth. Catal., Vol. 355, pp. 617-626.

非特許文献19：P. Chen, & G. Liu, 2013, Synthesis, Vol. 45, pp. 2919-2939.

非特許文献20 : S. Barata-Vallejo, et al., 2014, Chem. Eur. J., Vol. 20, pp. 16806-16829.

非特許文献21 : X. Liu, et al., 2015, Chem. Rev., Vol. 115, pp. 683-730.

非特許文献22 : T. Mukaiyama, et al., 2005, Chem. Lett., Vol. 34, pp. 88-89.

非特許文献23 : X. Guinchard, & J. N. Denis, 2008, J. Org. Chem., Vol. 73, pp. 2028-2031.

非特許文献24 : B. L. H. Taylor, et al., 2012, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 51, pp. 7790-7793.

非特許文献25 : W. Dohle, et al., 2001, Org. Lett., Vol. 3, pp. 2871-2873.

非特許文献26 : P. Jiao, et al., 2009, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 48, pp. 3333-3336.

非特許文献27 : L. I. Rosquete, et al., 2010, Bioorg. Med. Chem., Vol. 18, pp. 4530-4534.

非特許文献28 : J. T. Kueth, & D. L. Comins, 2004, J. Org. Chem., Vol. 69, pp. 2863-2866.

非特許文献29 : M. Abarbri, et al., 1999, Tetrahedron Lett., Vol. 40, pp. 7449-7453.

非特許文献30 : A. G. Birchler, et al., 1994, J. Org. Chem., Vol. 59, pp. 7737-7745.

非特許文献31 : T. Hayashi, et al., 1981, Synthesis, pp. 1001-1003.

非特許文献32 : N. M. Betterley, et al., 2013, Organic Letters, Vol. 15, pp. 5666-5669.

非特許文献33 : L. Sun, & L. S. Liebeskind, 1994, J. Org. Chem., Vol. 59, pp. 6856-6858.

非特許文献34 : H. O. House, et al., 1969, The Journal of Organic Chemistry, Vol. 34, pp. 2324-2336.

非特許文献35 : S. Kiyooka, et al., 2010, Tetrahedron, Vol. 66, 1806-1816.

非特許文献36 : C. R. Solorio-Alvarado, et al., 2009, ARKIVOC, ii, pp. 239-257.

非特許文献37 : B. M. Trost, et al., 2003, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, pp. 13155-13164.

非特許文献38 : D. C. Harrowven, et al., 2005, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 44, pp. 1221-1222.

非特許文献39: Y. An, et al., 2014, Eur. J. Org. Chem., pp.3715-3718.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] ビルディングブロック法は、目的化合物を製造するのに多くの工程が必要であり、さらに、分離・精製操作を行なう必要がある。単純なトリフルオロメチル化合物から多くの工程を経て、目的化合物を合成することから、目的化合物が複雑であればあるほど、煩雑な合成経路となり、コストも上昇する。また、製造方法も一般性に乏しい。

[0009] そこで、近年、目的とする化合物骨格に直接トリフルオロメチル基を導入する直接トリフルオロメチル化法の開発が進んでいる。直接トリフルオロメチル化法は、目的とする骨格を一旦構築し、最終段階でトリフルオロメチル基を導入する方法である。しかしながら、骨格構築そのものに多段階を必要とすることに加え、トリフルオロメチル化は特殊な反応であるため、一般的に高価な試薬や過酷な反応条件が必要とされる。そのため、一般性に乏しく、適用できる骨格に制限がある。

[0010] よって、高価な試薬を必要とせず、汎用性のあるトリフルオロメチル化合物の製造方法の開発が望まれていた。また、例えば、トリフルオロメチル化された複素環化合物など、上記公知の方法によっても合成できないトリフルオロメチル化合物も多数存在する。本発明は市販のスクアレート化合物を出発原料とし、短工程で効率良くトリフルオロメチル置換セミスクアレートを

合成する方法、該化合物を起点として多様な機能性トリフルオロメチル化合物の製造方法を提供することを課題とする。

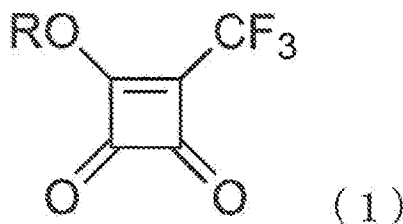
[0011] トリフルオロメチル基が置換したセミスクアレートを合成することが可能になれば、これを合成素子として利用することで、トリフルオロメチル基を導入したキノンやブテノリドを効率よく合成することが可能となる。したがって、トリフルオロメチル基で置換したセミスクアレートを合成することができれば、様々な機能性トリフルオロメチル化合物を提供することが可能となる。本発明は、トリフルオロメチル化合物を効率良く合成するだけでなく、従来法では合成することのできなかった、複素環化合物にトリフルオロメチル基を導入した化合物等、新たな化合物を合成し提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明は以下に示すトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法、及び新規のトリフルオロメチル化合物である。

[1] 下記一般式(1)で表される化合物を出発原料として、

[化1]



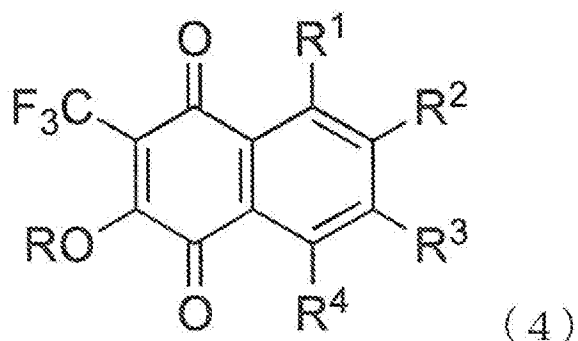
(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。)

付加反応工程、及び環拡大工程によってトリフルオロメチル基が導入された化合物を製造する方法。

[2] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、キノン化合物である[1]記載の製造方法。

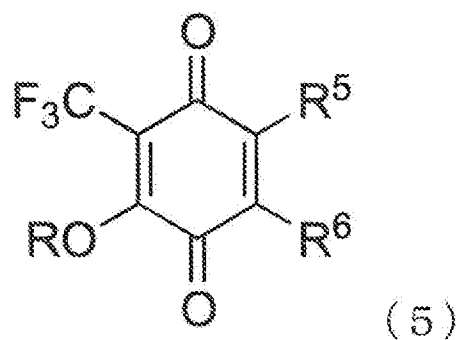
〔3〕トリフルオロメチル基が導入されたキノン化合物が、下記一般式（4）又は（5）で表される化合物である〔2〕記載の製造方法。

〔化2〕



（式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹、R²、R³、R⁴はそれぞれ独立して水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R¹～R⁴のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。）

〔化3〕



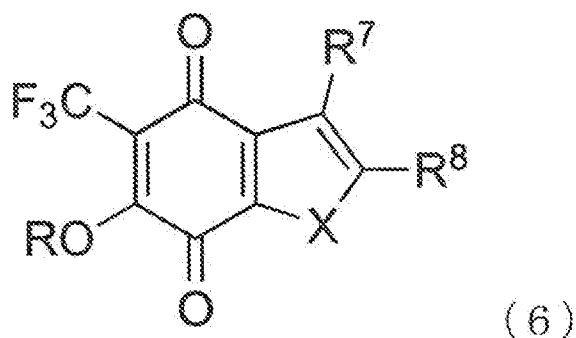
（式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、水素、ア

ルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1～C 8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[4] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、複素環縮環化合物である[1]記載の製造方法。

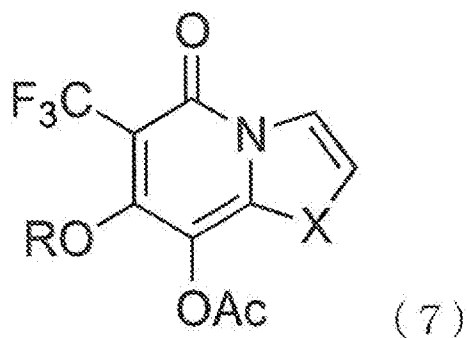
[5] トリフルオロメチル基が導入された複素環縮環化合物が、下記一般式(6)又は(7)で表される化合物である[4]記載の製造方法。

[化4]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁷、R⁸はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R⁷、R⁸は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、NPであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1～C 8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化5]

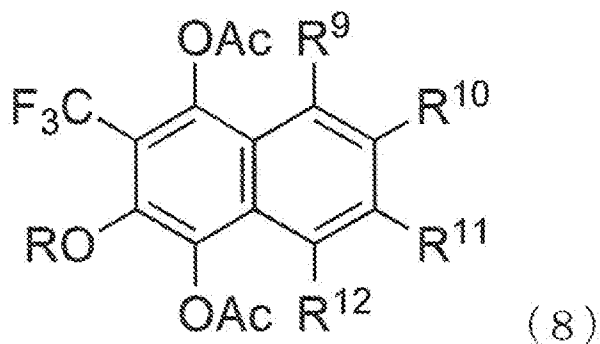


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。XはCH=CH、S、NCH₃である。)

[6] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、ヒドロキノン化合物である[1]記載の製造方法。

[7] トリフルオロメチル基が導入されたヒドロキノン化合物が、下記一般式(8)～(10)のいずれかで表される化合物である[6]記載の製造方法。

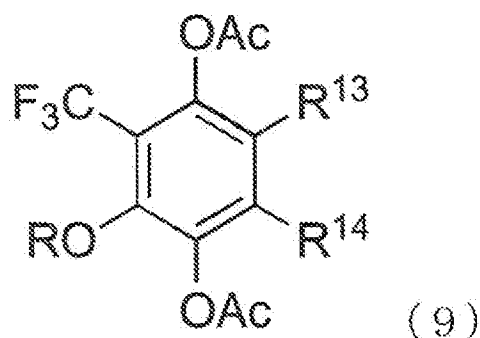
[化6]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立

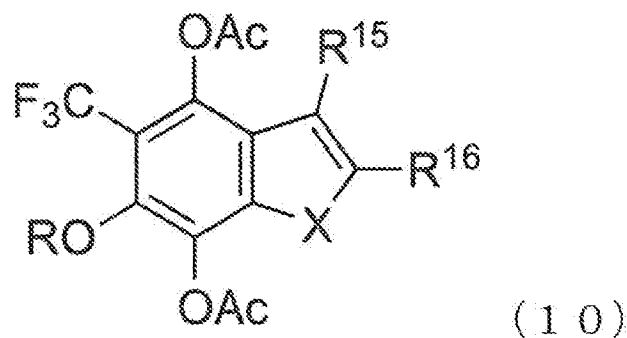
して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、 $R^9 \sim R^{12}$ のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1 ～ C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化7]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1 ～ C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化8]



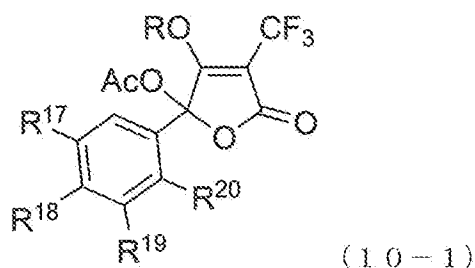
(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル

基、sec-ブチル基から選択される。 R^{15} 、 R^{16} はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、 R^{15} 、 R^{16} は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。 X はO、S、N、Pであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[8] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、ブテノリド化合物である[1]記載の製造方法。

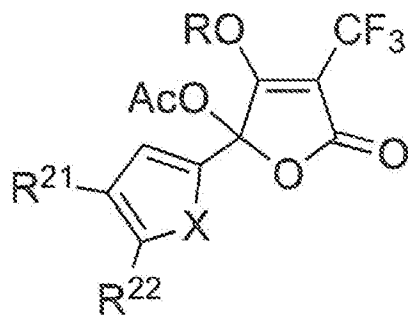
[9] トリフルオロメチル基が導入されたブテノリド化合物が、下記一般式(10-1)、(10-2)で表される化合物である[8]記載の製造方法。

[化9]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、 R^{17} ～ R^{20} のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化10]



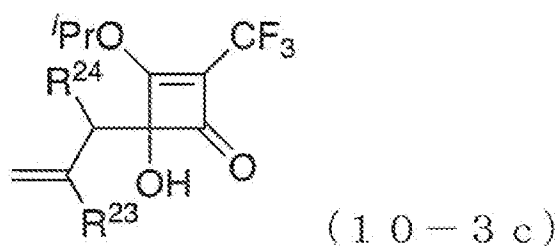
(10-2)

(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R²¹、R²²は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、NPであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[10] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、四員環化合物である[1]記載の製造方法。

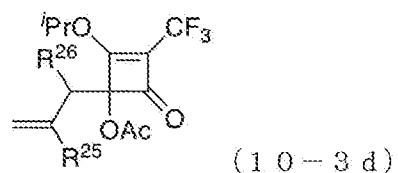
[11] トリフルオロメチル基が導入された四員環化合物が、下記一般式(10-3c)、(10-3d)で表される化合物である[10]記載の製造方法。

[化11]



(式中、 R^{23} 、 R^{24} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

[化12]

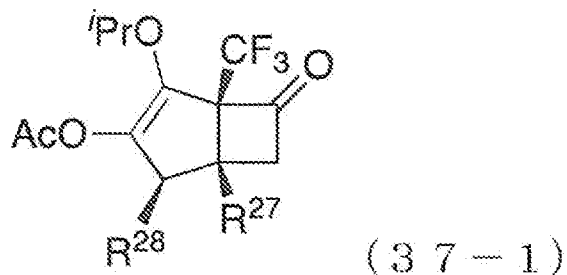


(式中、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

[12] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、ビシクロ環化合物である[1]記載の製造方法。

[13] トリフルオロメチル基が導入されたビシクロ環化合物が、下記一般式(37-1)で表される化合物である[12]記載の製造方法。

[化13]

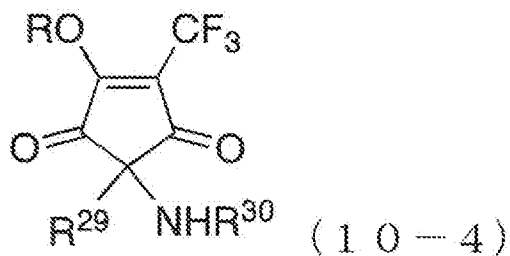


(式中、 R^{27} 、 R^{28} はそれぞれ独立して、C 1～C 6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^{27} 、 R^{28} で環構造を形成してもよい。)

[1 4] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、アミノシクロペンテンジオン化合物である [1] 記載の製造方法。

[1 5] トリフルオロメチル基が導入されたアミノシクロペンテンジオン化合物が、下記一般式 (1 0 - 4) で表される化合物である [1 4] 記載の製造方法。

[化14]

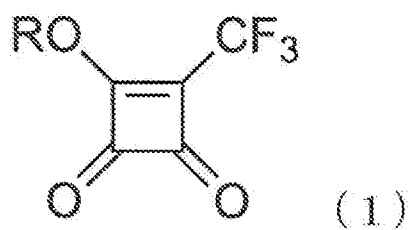


(式中、Rはイソプロピル基、*n*-プロピル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基から選択される。 R^{29} はC 1～C 8のアルキル基で、直鎖

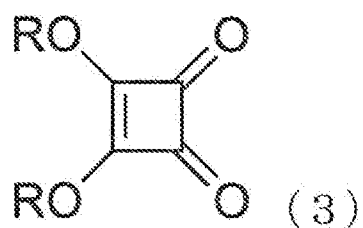
状、分岐状、環状のいずれでも良い。R³⁰はt-ブチル基または1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基から選択される。)

[16] 下記一般式(1)で表されるトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、

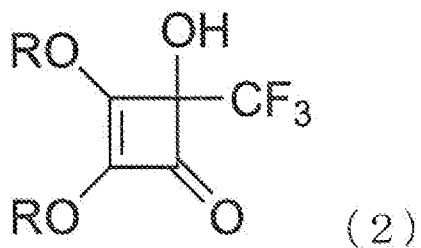
[化15]



下記一般式(3)で表されるスクアレートをトリフルオロメチル化する工程により、



下記一般式(2)で表される化合物を製造し、

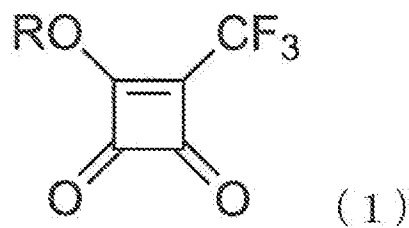


アリルアルコール転移反応を行う工程により合成することを特徴とする製造方法。

(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[17] 下記一般式(1)で表されるトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、

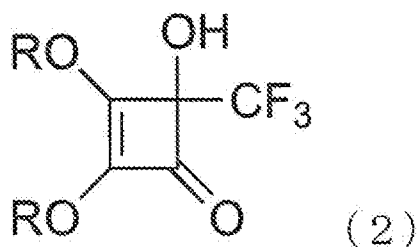
[化16]



(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。)

下記一般式(2)で表される化合物を

[化17]

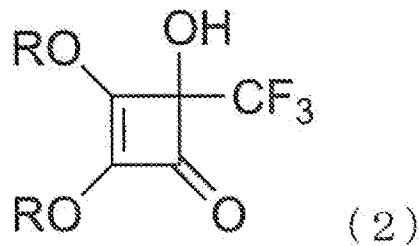


アリルアルコール転移反応を行なう工程により合成することを特徴とする製造方法。

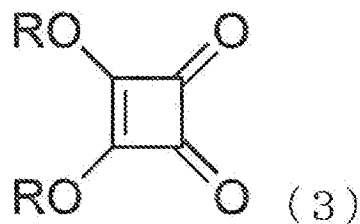
(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[18] [16] 又は [17] 記載のトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、アリルアルコール転移反応を行なう工程が、 Re_2O_7 又は $\text{Ph}_3\text{SiReO}_3$ を触媒として用いる反応であることを特徴とする製造方法。

[19] 下記一般式 (2) で表される化合物の製造方法であって、
[化18]



下記一般式 (3) で表されるスクアレートを
[化19]



トリフルオロメチル化する工程により合成することを特徴とする製造方法。

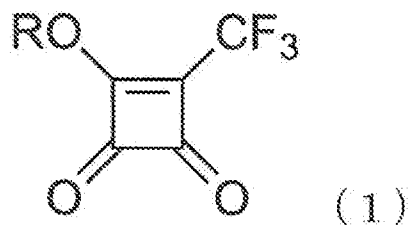
(式中 R はイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[20] [16] 又は [19] 記載の製造方法であって、前記トリフルオロメチル化する工程が、 $\text{CF}_3\text{Me}_3\text{Si}$ を有機ケイ素試薬として用いてシリルトリフルオロメチル化反応をする工程と、脱シリル化工程からなることを特

徴とする製造方法。

[2 1] 下記一般式 (1) で表される化合物。

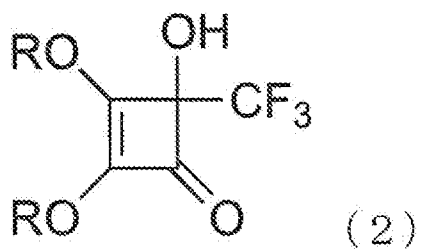
[化20]



(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。)

[2 2] 下記一般式 (2) の化合物。

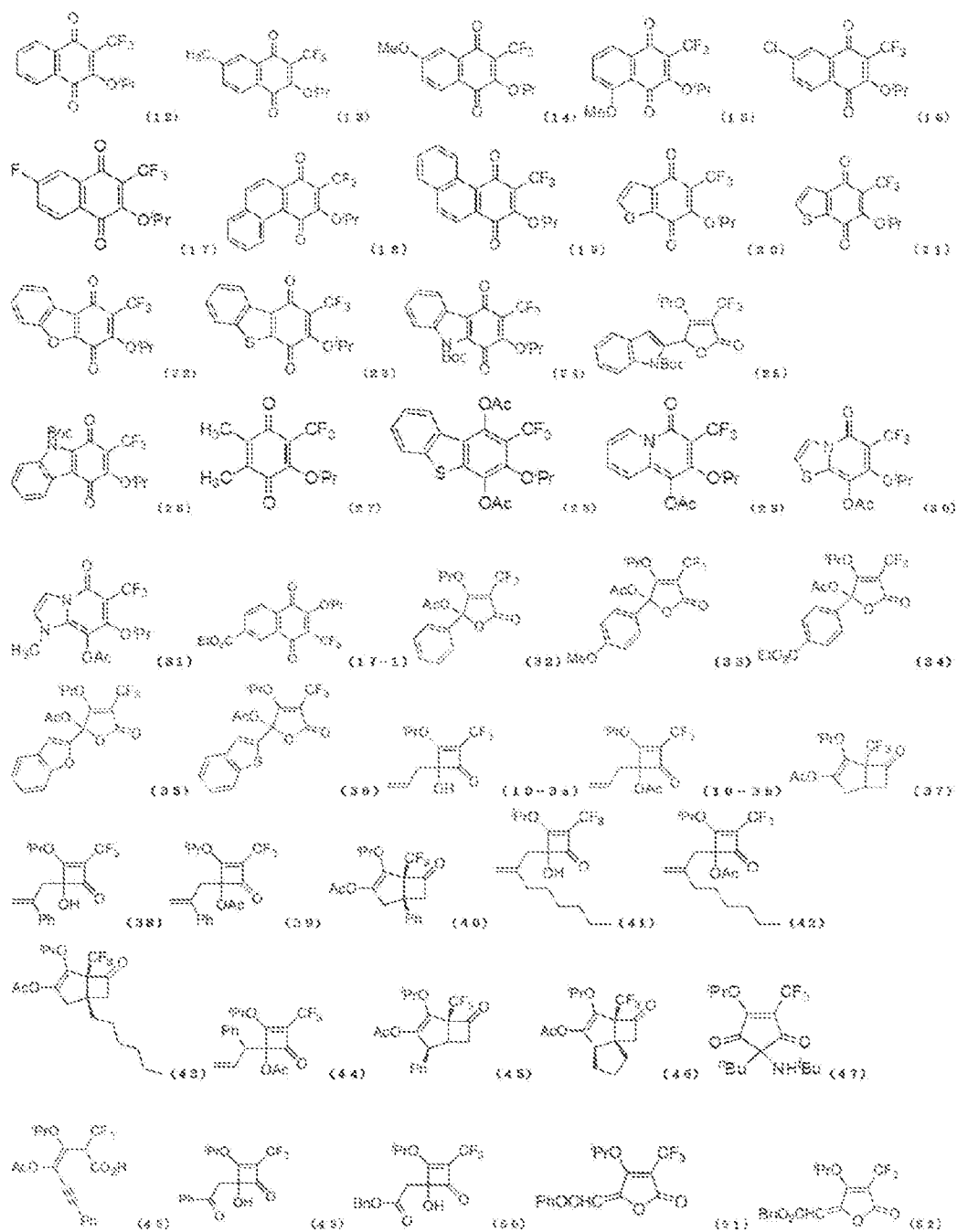
[化21]



(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[2 3] 下記式 (1 2) ~ (5 2) 、 (1 7 - 1) 、 (1 0 - 3 a) 、 (1 0 - 3 b) で表されるトリフルオロメチル化合物。

[化22]



発明の効果

[0013] 高価な試薬を必要とせず、汎用性のあるトリフルオロメチル化合物の製造方法を開発したことで、効率よくトリフルオロメチル化合物を合成することができるようになった。さらに、今まで製造することが難しかったトリフル

オロメチル化合物を製造することが可能となった。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]トリフルオロメチル置換セミスクアレート法を模式的に示す図。

[図2]従来のトリフルオロメチル基の導入方法を模式的に示す図。

発明を実施するための形態

[0015] 図1に、本発明のトリフルオロメチル置換セミスクアレート法を模式的に示す。化合物3のスクアレートを出発原料として、短工程で化合物1のトリフルオロメチル置換セミスクアレートを合成できる。

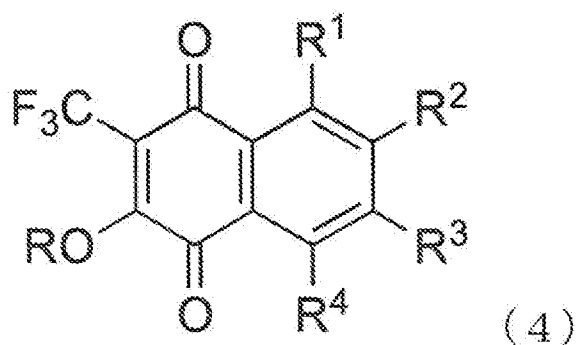
[0016] 図1において、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基が挙げられる。化合物3のスクアレート、及び化合物2のRとしては、上記官能基をとることができるが、2つのRは異なる基であっても同一の基であってもよい。ただし、合成の容易性から両者が同一の基であることが好ましい。

[0017] スクアリン酸エステルは目的とする骨格へと短工程で変換できるため、四員環合成素子として有用な分子である。有機金属試薬を付加させて得られるヒドロキシシクロブテノンの環拡大反応によりキノンやブテノリドなど多様な分子が合成できる。したがって、トリフルオロメチル基の置換したセミスクアレートを合成することが可能になれば、これを合成素子として利用することで、トリフルオロメチル基を導入したキノンやブテノリドを効率よく合成することが可能となる。

[0018] 本発明のトリフルオロメチル置換セミスクアレートより合成可能なナフトキノン類及びベンゾキノン類としては、下記一般式(4)または(5)で表される化合物が挙げられる。

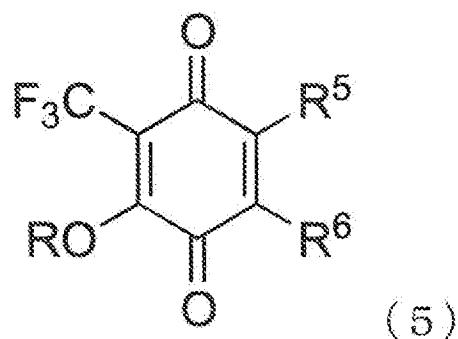
[0019]

[化23]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹、R²、R³、R⁴はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R¹～R⁴のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0020] [化24]

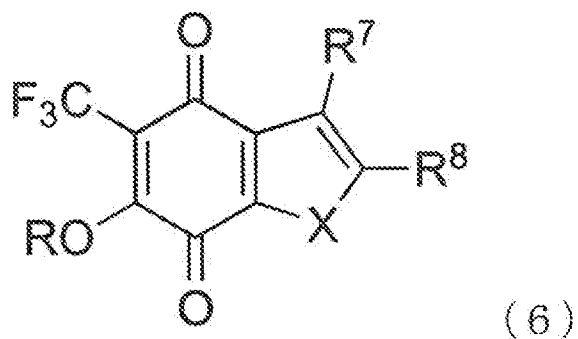


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は

、C 1 ～C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

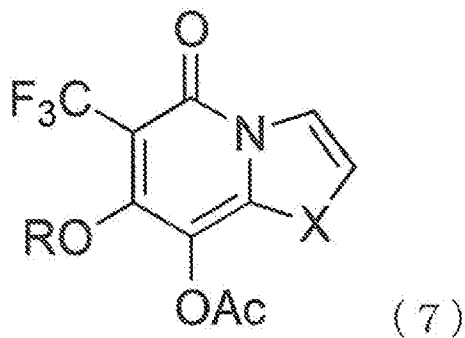
[0021] また、トリフルオロメチル置換セミスクアレートより合成可能な複素環誘導体としては、下記一般式 (6)、(7) で表される化合物が挙げられる。

[0022] [化25]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁷、R⁸はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R⁷、R⁸は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、NPであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1 ～C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0023] [化26]



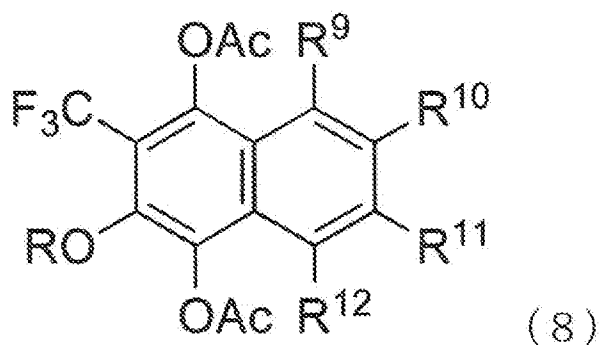
(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル

基、sec-ブチル基から選択される。XはCH=CH、S、NCH₃である。

)

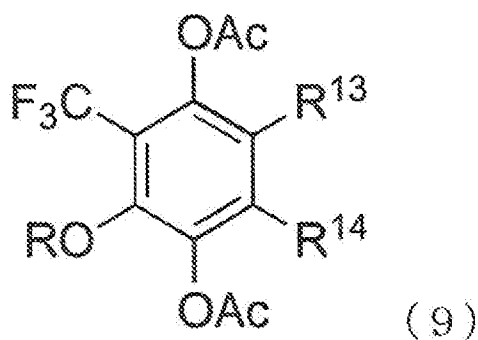
[0024] また、上記キノン類(4)、(5)、(6)に対応するヒドロキノン類として(8)、(9)、(10)が挙げられる。

[0025] [化27]



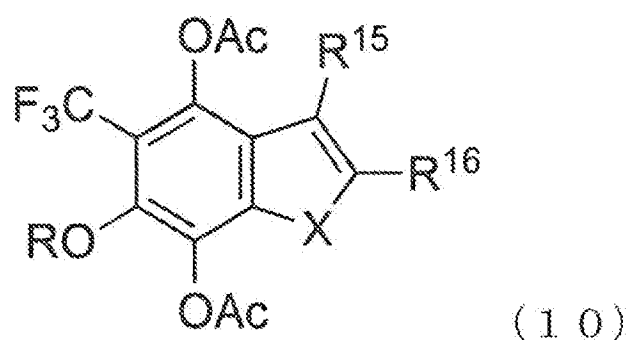
(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R⁹~R¹²のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1~C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0026] [化28]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹³、R¹⁴はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0027] [化29]

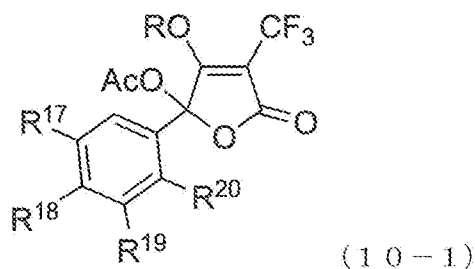


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹⁵、R¹⁶はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R¹⁵、R¹⁶は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、N、Pであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0028] また、トリフルオロメチル置換セミスクアレートより合成可能なブテノリド類としては、下記一般式(10-1)、(10-2)で表される化合物が挙げられる。

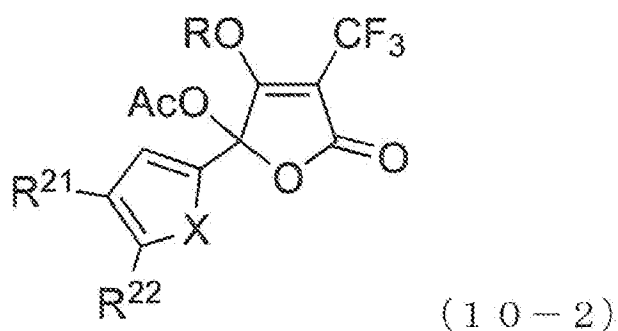
[0029]

[化30]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R¹⁷～R²⁰のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0030] [化31]

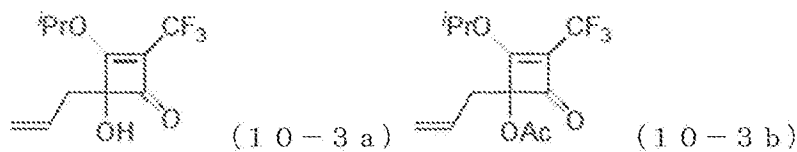


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R²¹、R²²は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、

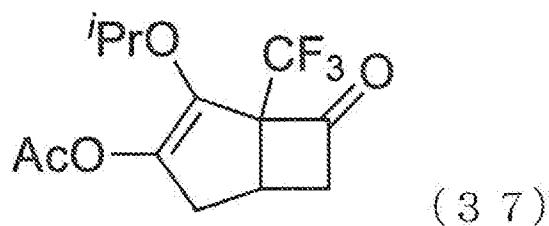
N Pであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1～C 8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[0031] さらに、トリフルオロメチル置換セミスクアレートより、新規化合物である中間体(10-3a、10-3b)を経て、下記式(37)で表されるビスクロ環化合物の合成も可能となった。

[0032] [化32]



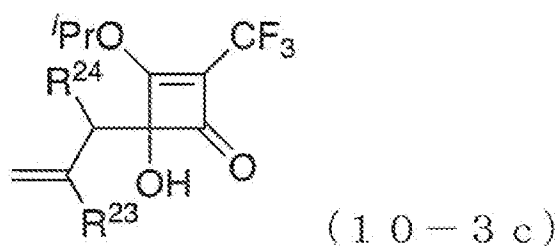
[化33]



[0033] また、10-3aで表される化合物の収率を向上させる合成方法を開発することができたため、下記一般式10-3cで表される化合物を合成することができるようになった。その結果、下記一般式10-3dで表される化合物の合成、下記一般式37-1で表される化合物の合成も可能になった。

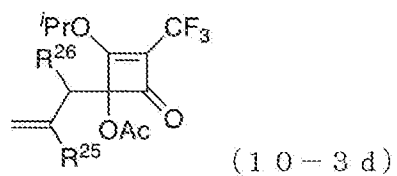
[0034]

[化34]



(式中、 R^{23} 、 R^{24} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

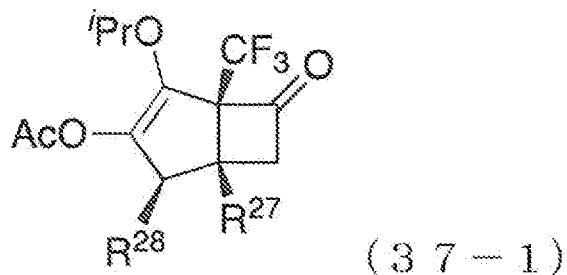
[0035] [化35]



(式中、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

[0036]

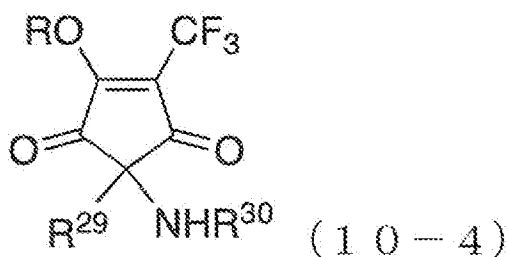
[化36]



(式中、 R^{27} 、 R^{28} はそれぞれ独立して、C 1～C 6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^{27} 、 R^{28} で環構造を形成してもよい。)

[0037] また、トリフルオロメチル置換セミスクアレートより、一般式(10-4)で表されるアミノシクロペンテンジオンの合成も可能となった。

[0038] [化37]

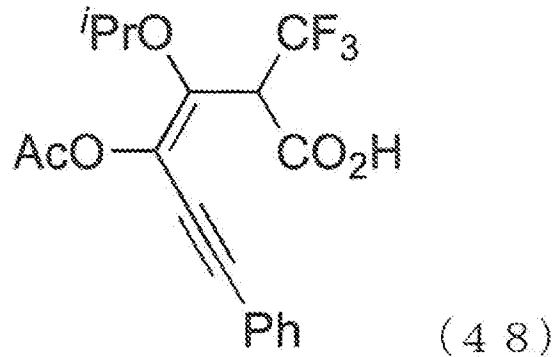


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。 R^{29} はC 1～C 8のアルキル基で、直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。 R^{30} はt-ブチル基または1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基から選択される。)

[0039] さらに、トリフルオロメチル置換セミスクアレートより、下記式(48)

で表される開環化合物である不飽和カルボン酸の合成も可能となった。

[0040] [化38]



以下、実施形態によりさらに本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施形態に限定されることはない。

[0041] [実施例 1]

《トリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法 (1)》

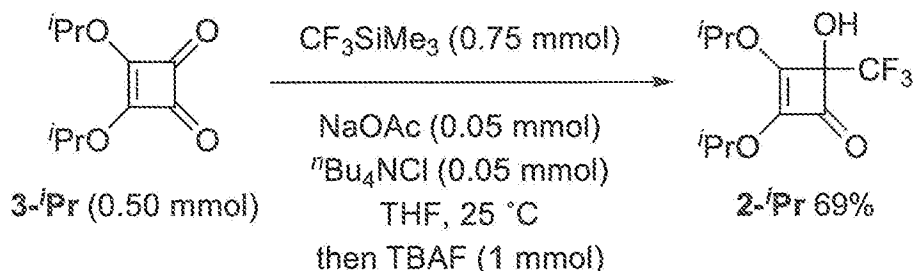
1. 1 スクアリン酸エステルのトリフルオロメチル化工程

トリフルオロメチル化、アリルアルコール転移の 2 工程を別々に行い、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを製造する方法を下記に示す。

[0042] まず、向山らの開発したシリルトリフルオロメチル化法（非特許文献 2 2）を応用して、スクアリン酸エステルをトリフルオロメチル化する工程について説明する。下記反応式で示すスクアリン酸ジイソプロピルに対するトリフルオロメチル化を例に、一般的なトリフルオロメチル化の実験操作を示す。

[0043]

[化39]



[0044] シュレンク管に攪拌子を入れ減圧下加熱乾燥し、スクアリン酸ジイソプロピル (3-*i*Pr) (99.9 mg、0.50 mmol)、酢酸ナトリウム (NaOAc) (4.2 mg、0.05 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド ($n\text{Bu}_4\text{NCl}$) (13.8 mg、0.05 mmol)、テトラヒドロフラン (THF) (1 mL) を加えた。25 °C で15分攪拌し、トリフルオロメチルトリメチルシラン (Me_3SiCF_3) (111 μL 、0.75 mmol) を加えた。20分攪拌後、原料の消失を確認し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) 1M THF 溶液 (1 mL、1 mmol) を加え反応を停止させた。水 (20 mL) を加え Et_2O (20 mL $\times$ 3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥させ濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し白色固体 (92.4 mg、収率 69%) を得た。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0045] なお、解析は以下の方法で行った。 ^1H ・ ^{13}C ・ ^{19}F NMR 測定には日本電子製 ESC-400 (400 Hz) を使用した。測定溶媒には CDCl_3 を用い、NMR 測定は 25 °C で実施した。 ^1H ・ ^{13}C ・ ^{19}F NMR の化学シフトは全て δ 値 (ppm) で表記する。 ^1H NMR 測定の場合には CHCl_3 に由来するシングレット (7.26 ppm) を基準ピークとし、 ^{13}C NMR 測定の場合には CHCl_3 に由来するトリプレット (77.0 ppm) を基準ピークとし、 ^{19}F NMR の化学シフトは外部標準として α, α, α -トリ

リフルオロトルエンのシングレットシグナル (-63.7 ppm) を基準とした。また、化学シフトの分裂パターンは次のように定義する。s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、quint : クインテット、sext : セクステット、sept : セプテット、m : マルチプレット。カップリング定数はHzで表記した。赤外吸収スペクトル (IR) の測定は日本分光製 FT/IR-230を使用し、特性吸収はすべて cm^{-1} で表記した。融点測定にはSRS製 MPA100を用いた。質量分析には、日本電子製JMS-T100LPを用い、DARTまたはESIによる高分解能質量分析を行った。

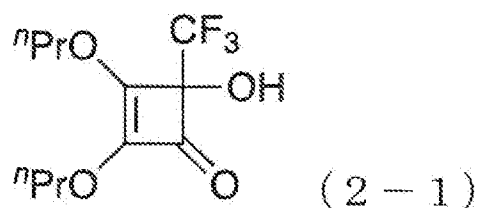
[0046] Analytical data: 無色固体 (mp $76.8-78.3^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): 1.31 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H), 1.32 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H), 1.42 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6 H), 3.00 (s, 1 H), 4.94 (sept, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.95 (sept, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ 22.1, 22.3, 22.46, 22.53, 74.7, 78.6, 84.8 (q, $J = 33.4 \text{ Hz}$), 122.9 (q, $J = 281.9 \text{ Hz}$), 135.3, 160.1, 176.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25°C): -76.7 ; IR (neat) 3380 (OH), 1781 (C=O), 1618 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 286.1266, found 286.1273 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0047] ここでは、スクアリン酸ジイソプロピルを出発材料とするトリフルオロメチル化の方法を詳細に説明したが、以下に示すように他のスクアリン酸エステルを用いても同様にトリフルオロメチル化を行うことができる。他のトリフルオロメチル化もシュレンク管もしくは二口ナスフラスコを用い同様の操作で行なうことができる。脱シリル化は、TBAF (2当量) またはフッ化カリウム飽和水溶液 (1 mL) を加え行うことができる。

[0048] スクアリン酸ジプロピルを出発材料にトリフルオロメチル化を行い、下記式 (2-1) の化合物、4-hydroxy-2,3-dipropoxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone (2- ^nPr) を合成した。収率は40%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0049]

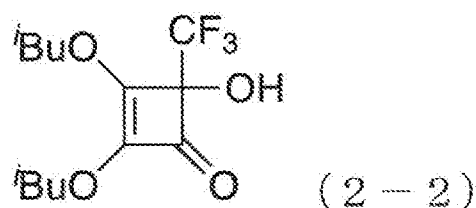
[化40]



[0050] Analytical data: 淡黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.71 (tq, $J = 7.2, 6.4$ Hz, 2 H), 1.82 (tq, $J = 7.2, 6.4$ Hz, 2 H), 3.38 (br s, 1 H), 4.27 (dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2 H), 4.39 (dt, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 1 H), 4.44 (dt, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 9.6, 9.8, 22.8, 23.0, 73.2, 75.9, 85.1 (q, $J = 33.4$ Hz), 122.8 (q, $J = 281.6$ Hz), 136.5, 160.1, 176.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -76.5; IR (neat) 3386 (OH), 1782 (C=O), 1626 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 286.1266, found 286.1261 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0051] スクアリン酸ジイソブチルを出発材料にトリフルオロメチル化を行い、下記式 (2-2) の化合物、4-hydroxy-2,3-diisobutoxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone (2-iBu) を合成した。収率は40%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0052] [化41]

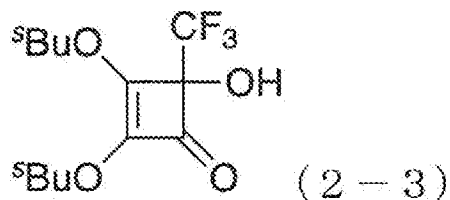


[0053]

Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.96 (hept, $J=6.8$ Hz, 1 H), 2.10 (hept, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 4.08 (dd, $J=10.0, 6.8$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J=10.0, 6.8$ Hz, 1 H), 4.19 (dd, $J=10.0, 6.8$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J=10.0, 6.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 18.3, 18.4, 18.5, 28.7, 77.6, 80.2, 85.0 (q, $J=34.0$ Hz), 122.9 (q, $J=281.9$ Hz), 136.5, 159.7, 176.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -75.5; IR (neat) 3386 (OH), 1783 (C=O), 1628 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 314.1579, found 314.1584 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0054] スクアリン酸ジsec-ブチルを出発材料にトリフルオロメチル化を行い、下記式(2-3)の化合物、2, 3-di-sec-butoxy-4-hydroxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone (2- ^sBu)を合成した。収率は65%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0055] [化42]

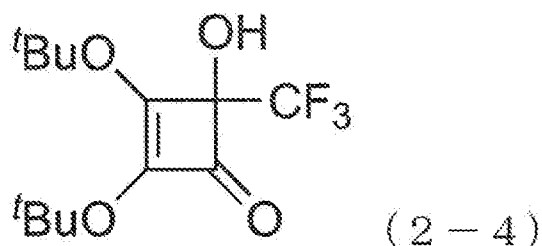


[0056] Analytical data: 淡黄色液体 (ジアステレオマー混合物); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.91–1.01 (m, 6 H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3/2 H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3/2 H), 1.37–1.41 (m, 3 H), 1.53–1.85 (m, 4 H), 3.20 (br s, 1 H), 4.68–4.80 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 9.1, 9.2, 9.4, 19.9, 20.0, 20.1, 29.1, 29.3, 29.4, 79.40, 79.44, 83.3, 83.4, 84.7 (q, $J=33.4$ Hz), 84.8 (q, $J=33.4$ Hz), 84.90 (q, $J=33.4$ Hz), 84.94 (q, $J=33.4$ Hz), 123.0 (q, $J=282.2$ Hz), 135.3, 135.4, 135.45, 135.53, 159.9 (m), 176.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -75.6; IR (neat) 3384 (OH), 1781 (C=O), 1616 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 314.1579, found 314.1557 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0057] スクアリン酸ジtert-ブチルを出発材料にトリフルオロメチル化を行い、下記式(2-4)の化合物、2, 3-di-tert-butoxy-4-h

hydroxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-2-en-1-one (2-*t*Bu) を合成した。収率は90%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0058] [化43]

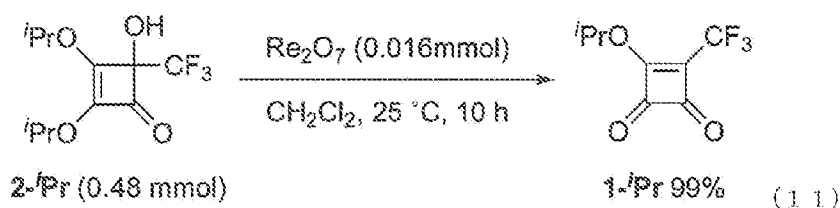


[0059] Analytical data: 無色固体 (mp71.0–73.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.50 (s, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H), 3.00 (br s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 28.2, 28.6, 82.0, 83.6 (q, *J* = 33.0 Hz), 85.7, 123.1 (q, *J* = 282.2 Hz), 133.3, 160.2, 177.1; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ –76.9; IR (neat) 3379 (OH), 1772 (C=O), 1597 (C=C) cm^{–1}; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₃H₁₉F₃O₄ · NH₄ 314.1579, found 314.1594 [M+NH₄]⁺.

[0060] 1. 2 アリルアルコール転移反応工程

次に、下記反応式で示すアリルアルコール転移反応を行なう。Re₂O₇触媒を用いた水酸基転移反応による1-*i*Pr (11) の合成を例に、一般的な水酸基転移反応の実験操作を示す。

[0061] [化44]



[0062] シュレンク管に攪拌子を入れ減圧下加熱乾燥の後、アルゴン置換した。2

2-*i*-Pr (128.5 mg, 0.48 mmol)、Re₂O₇ (7.8 mg, 0.016 mmol) を加え再度アルゴン置換を行った。ジクロロメタン (25 mL) を加え、25 °C で10時間攪拌した。反応終了後、アルゴン気流下でアルミナを通してろ過をおこない、ろ液を濃縮し黄色液体 (99.2 mg, 99%) を得た。得られた液体は長時間静置または冷却することで固化した。得られた化合物の解析結果を示す。

[0063]

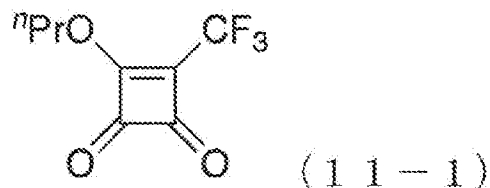
Analytical data: 黄色固体 (mp 32.7–35.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H), 5.53 (sepi, *J* = 6.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 22.5, 83.4, 118.8 (q, *J* = 268.9 Hz), 162.1 (q, *J* = 40.0 Hz), 184.8, 193.0, 195.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ –63.9; IR (neat) 1817 (C=O), 1786 (C=O), 1631 (C=C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₈H₇F₃O₃ · NH₄ 226.0691, found 226.0700 [M+NH₄]⁺.

[0064] ここでは、2-*i*-Prのアリルアルコール転移反応により、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを合成する方法を詳細に説明したが、以下に示すように他のヒドロキシシクロブテノンを用いても同様にアリルアルコール転移反応を行うことができる。他のアリルアルコール転移反応もシュレンク管もしくは二口ナスフラスコを用い同様の操作で行なうことができる。

[0065] 2-*n*-Prを出発材料にアリルアルコール転移反応を行い、下記式 (11-1) の化合物、3-propoxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-3-ene-1,2-dioneを合成した。精製はAl₂O₃を充填剤とするショートカラム (展開溶媒はジクロロメタンを用いた。) で行い、収率は62%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0066]

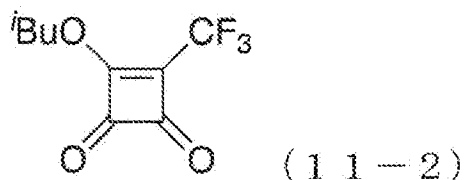
[化45]



[0067] Analytical data: 淡黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ , 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.51 (tq, $J=7.2, 6.6$ Hz, 2 H), 4.81 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 9.5, 23.0, 78.9, 118.8 (q, $J=268.9$ Hz), 161.9 (q, $J=39.7$ Hz), 184.8, 192.8, 196.1 (q, $J=1.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -63.5; IR (neat) 1810 (C=O), 1632 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 226.0691, found 226.0697 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0068] 2-*i*Buを出発材料にアリルアルコール転移反応を行い、下記式 (11-2) の化合物、3-*isobutoxy*-4-(*trifluoromethyl*) *cyclobut*-3-*ene*-1, 2-*dione*を合成した。精製は Al_2O_3 を充填剤とするショートカラム (展開溶媒はジクロロメタン) で行い、収率は50%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0069] [化46]

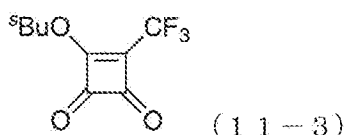


[0070]

Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ , 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 2.17 (hept, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 18.1, 28.9, 83.1, 118.8 (q, $J = 269.2$ Hz), 161.8 (q, $J = 39.7$ Hz), 185.3, 192.6, 196.3 (q, $J = 2.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -63.5; IR (neat) 1811 (C=O), 1632 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 240.0848, found 240.0819 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0071] 2- ^sBu を出発材料にアリルアルコール転移反応を行い、下記式 (11-3) の化合物、3- $\text{sec-butoxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-3-ene-1,2-dione}$ を合成した。精製は Al_2O_3 を充填剤とするショートカラム (展開溶媒はジクロロメタンを用いた。)で行い、収率は34%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0072] [化47]

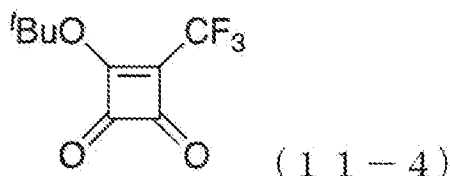


[0073] Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ , 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.74-1.93 (m, 2 H), 5.34 (sext, $J = 6.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 9.2, 20.4, 29.5, 88.0, 118.8 (q, $J = 268.9$ Hz), 162.3 (q, $J = 39.4$ Hz), 184.8, 193.2, 195.9 (q, $J = 1.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -63.9; IR (neat) 1816 (C=O), 1630 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 240.0848, found 240.0856 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0074] 2- ^tBu を出発材料にアリルアルコール転移反応を行い、下記式 (2-4) の化合物、3- $\text{tert-butoxy-4-(trifluoromethyl)cyclobut-3-ene-1,2-dione}$ を合成した。収率は78%であった。ただし、極めて不安定であり、精製は $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ を充填剤とするショートカラム (展開溶媒はジクロロメタンを用いた。)をアルゴン下で行い、濃縮もアルゴン下で行った。得られた化合物の

解析結果を下記に示す。

[0075] [化48]



[0076] Analytical data: 淡黄色固体 (mp 45.3–47.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.68 (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 28.6, 92.9, 118.9 (q, $J = 268.9$ Hz), 165.6 (q, $J = 39.1$ Hz), 185.2, 192.1 (q, $J = 1.0$ Hz), 197.7 (q, $J = 0.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -64.3; IR (neat) 1814 (C=O), 1774 (C=O), 1611 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 240.0848, found 240.0835 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

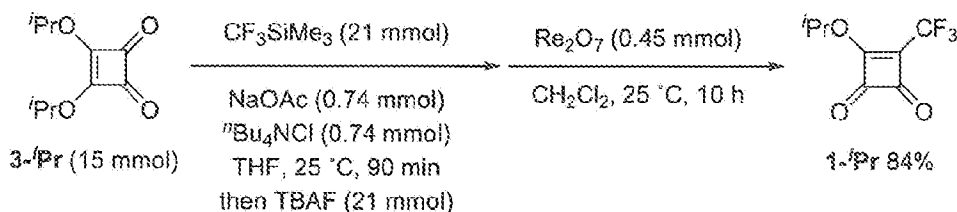
[0077] [実施例2]

《トリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法(2)》

以下の方法により連続してトリフルオロメチル置換セミスクアレートを製造することも可能である。精製は最後の工程の蒸留操作のみとなり、より簡便に効率よく反応を行うことができる。

[0078] 市販のジイソプロピルスクアレート(化合物3-*i*-Pr) 3 gより、下記反応式に示す2工程を連続してトリフルオロメチル置換セミスクアレート(化合物1-*i*-Pr)を合成した。収率は84%であった。以下、合成方法を詳述する。

[0079] [化49]



[0080] シュレンク管に攪拌子を入れ減圧下加熱乾燥し、スクアリン酸ジイソプロ

ピル (2.98 g、15 mmol)、酢酸ナトリウム (61.0 mg、0.74 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (206.2 mg、0.74 mmol)、THF (15 mL) を加えた。25°C で20分攪拌し、トリフルオロメチルトリメチルシラン (3.1 mL、21 mmol) を加えた。90分攪拌後、原料の消失を確認し、テトラブチルアンモニウムフルオリド1M THF溶液 (21 mL、21 mmol) を加え、15分攪拌した。水 (30 mL) を加えEt₂O (30 mL×3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

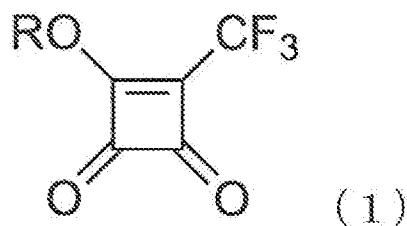
[0081] 次にアリルアルコール転移反応を行なう。粗生成物を100 mLニロフラスコに移し、減圧下で2時間乾燥し、アルゴン置換した。Re₂O₇ (218 mg、0.45 mmol、3 mol%) をグローブバック中で加え、脱水ジクロロメタン (35 mL) で希釈し、10時間攪拌した。原料の消失を確認後、濃縮した後にクーゲルロール蒸留器 (3 hPa、70°C) を用い精製を行い、黄色固体 (2.61 g、収率84%) を得た。実施例1と同様の化合物を得ることができた。

[0082] [実施例3]

《生理活性物質類縁体の合成(1)》

実施例1、又は2の方法によって合成された一般式(1)の化合物を起点として生理活性物質類縁体を合成する方法を次に示す。

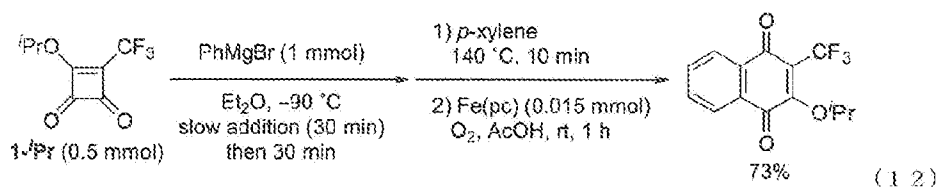
[0083] [化50]



[0084] 付加反応工程、環拡大反応及び酸化反応工程によって、トリフルオロメチ

ル基が導入されているキノンを合成する。2-isopropoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dione (12) の製造を例に、詳細に製造方法を説明する。下記反応式は製造方法の概略である。

[0085] [化51]



[0086] まず、グリニヤール試薬溶液を調製する。PhMgBr (Aldrich 社製) (1.1 M THF 溶液 910 μ L 又は 3.0 M Et₂O 溶液 333 μ L ; 1 mmol) を、減圧下加熱乾燥した容器中に加えドライエーテルで希釈し、30分攪拌し、0.1 M の Et₂O 溶液とした。

[0087] 次に付加反応を行なう。減圧下加熱乾燥した 50 mL ニ口ナスフラスコに攪拌子、1-Pr (104.2 mg、0.5 mmol)、ジエチルエーテル (2 mL) を加え、-90 °C に冷却した。温度計で系内の温度を測定し、調製したグリニヤール試薬溶液を -90 °C 以上の温度にならないよう注意しながら、シリンジポンプを使用し 20 mL/h の速度で 30 分かけて滴下した。さらに 30 分攪拌した後、NMR で原料の消失を確認し、-90 °C のまま飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を加え反応を停止させ、室温に戻した。Et₂O (10 mL $\times$ 3) で抽出後、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させ、p-キシレン (10 mL) を加えた。

[0088] 環拡大反応、及び酸化反応は次のようにして行う。Et₂O をロータリーエバポレーターで除去し、p-キシレン溶液 (約 10 mL) とした。得られた溶液をアルゴン置換し 140 °C で 10 分間攪拌した。中間生成物である 4-ヒドロキシシクロブテノンの消失を確認し、室温に冷却した。フタロシアニル鉄 (II) 錯体 [Fe(pc)] (8.4 mg、0.015 mmol)、

酢酸（0.5 mL）を加え酸素雰囲気下1時間攪拌した。ヒドロキノンの消失を確認した後、セライト濾過、濃縮し粗生成物を得た。

[0089] シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製を行い、黄色液体（103.8 mg、収率73%）を得た。得られた化合物、2-isopropoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dioneの解析結果を下記に示す。

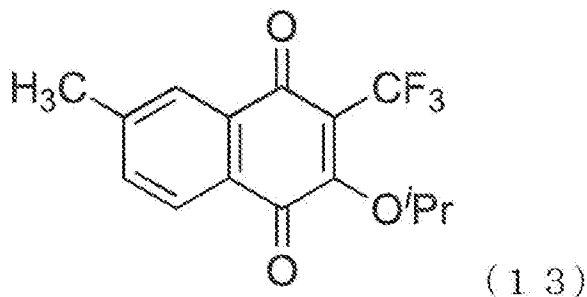
[0090] Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.44 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.76 (dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.82 (dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 8.08 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 8.15 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 79.7, 120.6 (q, $J = 27.3$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.6$ Hz), 126.5, 126.6, 130.6, 131.7, 133.7, 135.0, 159.8, 180.4, 181.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.2; IR (neat) 1684 (C=O), 1666 (C=O), 1603 (C=C), 1580 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 285.0739, found 285.0748 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0091] [実施例4]

《生理活性物質類縁体の合成（2）》

下記式（13）に構造式を示す2-isopropoxy-6-methyl-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dioneは、グリニヤール試薬として、アリールブロマイドと金属マグネシウムにより、4-メチルマグネシウムブロミド（非特許文献23、24）を調製して用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0092] [化52]



収率は58%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

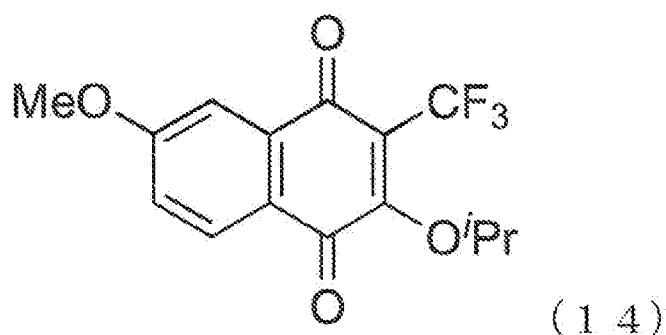
[0093] Analytical data: 黄色固体 (mp 89.2–92.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 2.51 (s, 3 H), 5.42 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.0, 22.9, 79.6, 120.5 (q, $J = 27.0$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.5$ Hz), 126.8, 127.0, 128.4, 131.6, 134.4, 146.6, 159.9, 180.7, 181.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.1; IR (neat) 1682 (C=O), 1665 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 299.0895, found 299.0914 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0094] [実施例5]

《生理活性物質類縁体の合成(3)》

下記(14)に構造式を示す2-isopropoxy-6-methoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dioneは、グリニヤール試薬として、4-メトキシフェニマグネシウムブロミド(Aldrich社製)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0095] [化53]



収率は63%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0096]

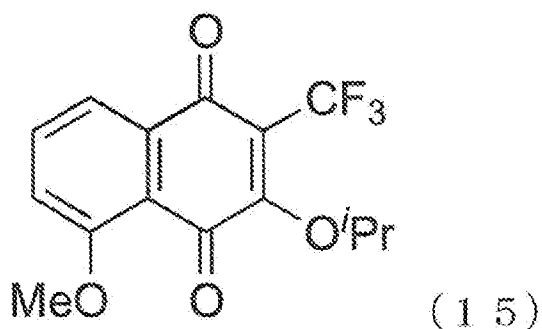
Analytical data: 黄色固体 (mp 69.7–73.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 3.96 (s, 3 H), 5.47 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 23.0, 56.2, 79.8, 109.9, 120.3 (q, $J = 27.0$ Hz), 120.6, 122.2 (q, $J = 275.5$ Hz), 124.2, 129.3, 134.1, 160.4, 165.2, 180.1, 180.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –58.2; IR (neat) 1675 (C=O), 1594 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}$ 315.0844, found 315.0825 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0097] [実施例 6]

《生理活性物質類縁体の合成 (4)》

下記 (15) に構造式を示す 2-isopropoxy-5-methoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dione は、グリニヤール試薬として、2-メトキシフェニマグネシウムブロミド (Aldrich 社製) を用いた他は、実施例 3 と同様に製造した。

[0098] [化54]



収率は 4.9% であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

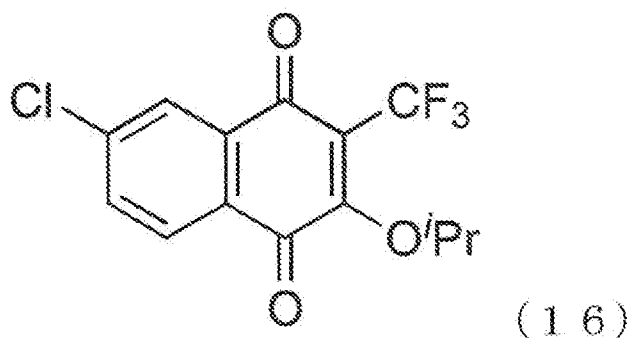
[0099] Analytical data: 黄色固体 (mp 113.0–114.7 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 4.02 (s, 3 H), 5.33 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.26–7.32 (m, 1 H), 7.68–7.76 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 56.5, 79.5, 117.2, 118.6 (q, $J = 27.7$ Hz), 118.9, 119.1, 121.9 (q, $J = 275.2$ Hz), 134.0, 136.0, 159.6, 161.0, 179.4, 180.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –59.5; IR (neat) 1676 (C=O), 1588 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}$ 315.0844, found 315.0870 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0100] [実施例 7]

《生理活性物質類縁体の合成 (5)》

下記式 (16) に構造式を示す 6-chloro-2-isopropoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dione は、グリニヤール試薬として、4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (Aldrich 社製) を用いた他は、実施例 3 と同様に製造した。

[0101] [化55]



収率は 65% であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0102] Analytical data: 黄褐色固体 (mp 93.2–94.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 5.45 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 23.0, 80.1, 120.5 (q, J = 27.6 Hz), 121.8 (q, J = 275.9 Hz), 126.8, 128.3, 128.8, 132.9, 133.8, 142.3, 159.9, 179.2, 180.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –58.3; IR (neat) 1685 (C=O), 1667 (C=O), 1586 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 319.0349, found 319.0369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

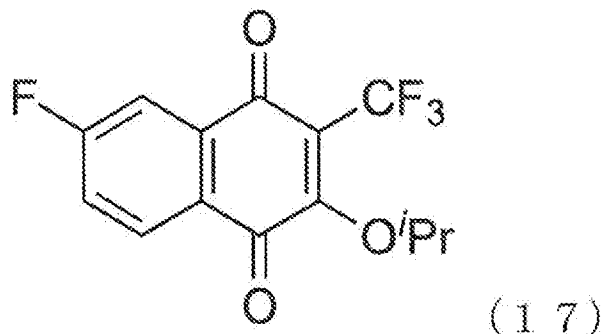
[0103] [実施例 8]

《生理活性物質類縁体の合成 (6)》

下記式 (17) に構造式を示す 6-fluoro-2-isopropoxy-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dione は、グリニヤール試薬として、4-フルオロフェニルマ

グネシウムブロミド（Aldrich社製）を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0104] [化56]



収率は63%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0105]

Analytical data: 黄色固体 (mp 80.1–81.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.45 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.40 (dt, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 80.1, 113.5 (d, $J = 23.9$ Hz), 120.6 (q, $J = 27.7$ Hz), 121.1 (d, $J = 22.9$ Hz), 121.8 (q, $J = 275.9$ Hz), 127.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.0 (d, $J = 8.6$ Hz), 134.5 (d, $J = 8.6$ Hz), 160.0, 166.8 (d, $J = 258.4$ Hz), 179.1, 180.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -59.4, -101.0; IR (neat) 1670 (C=O), 1586 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 320.0910, found 320.0907 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

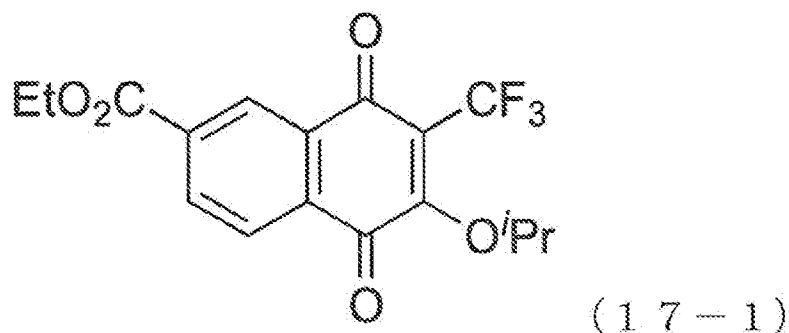
[0106] [実施例9]

《生理活性物質類縁体の合成(7)》

下記式(17-1)に構造式を示す ethyl 6-isopropoxy-5,8-dioxo-7-(trifluoromethyl)-5,8-dihydronaphthalene-2-carboxylate は、グリニヤール試薬としてp-エトキシカルボニルフェニルマグネシウムクロリド（非特許文献25）を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0107]

[化57]



収率は58%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0108] Analytical data : 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.43 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 14.2, 22.9, 62.0, 80.0, 121.0 (q, J = 27.3 Hz), 121.9 (q, J = 275.9 Hz), 126.8, 127.9, 131.8, 133.1, 134.2, 136.3, 159.8, 164.6, 179.5, 181.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -59.3; IR (neat) 1727 (C=O), 1686 (C=O), 1668 (C=O), 1604 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5 \cdot \text{NH}_4$ 374.1215, found 374.1190 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

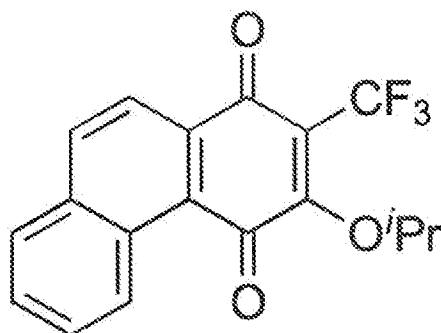
[0109] [実施例10]

《生理活性物質類縁体の合成(8)》

下記式(18)に構造式を示す3-isopropoxy-2-(trifluoromethyl)phenanthrene-1,4-dioneは、グリニヤール試薬として、1-ナフチルマグネシウムブロミド(Aldrich社製)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0110]

[化58]



(18)

収率は32%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0111] Analytical data: 黄橙色固体 (mp 136.5–140.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.35 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 9.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 23.0, 79.6, 117.9 (q, $J = 28.0$ Hz), 121.8, 121.9 (q, $J = 275.2$ Hz), 126.6, 127.0, 128.9, 129.0, 129.2, 130.5, 132.3, 136.05, 136.13, 160.9, 181.0, 183.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –58.3; IR (neat) 1659 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 335.0895, found 335.0913 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

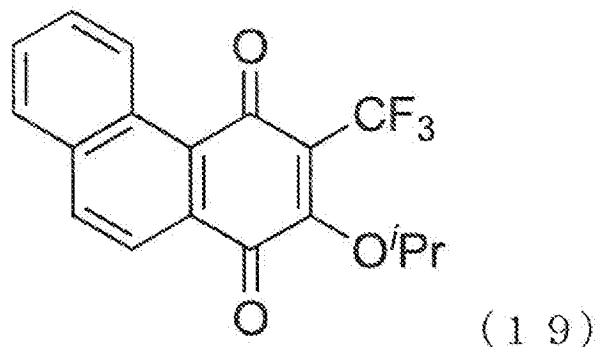
[0112] [実施例 11]

《生理活性物質類縁体の合成 (9)》

下記式 (19) に構造式を示す 2-isopropoxy-3-(trifluoromethyl)phenanthrene-1,4-dione は、グリニヤール試薬として、アリールブロマイドと金属マグネシウムにより調製した、2-ナフチルマグネシウムブロミド (非特許文献 23、24) を用いた他は、実施例 3 と同様にして製造した。

[0113]

[化59]



収率は62%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0114] Analytical data: 黄色固体 (mp 112.7–114.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.36 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.60–7.69 (m, 2 H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 9.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 79.2, 121.2, 121.5 (q, $J = 27.0$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.2$ Hz), 127.8, 128.2, 128.6, 129.2, 130.0, 130.5, 134.6, 136.9, 157.4, 182.2, 183.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.2; IR (neat) 1680 (C=O), 1654 (C=O), 1605 (C=C), 1591 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 335.0895, found 335.0903 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

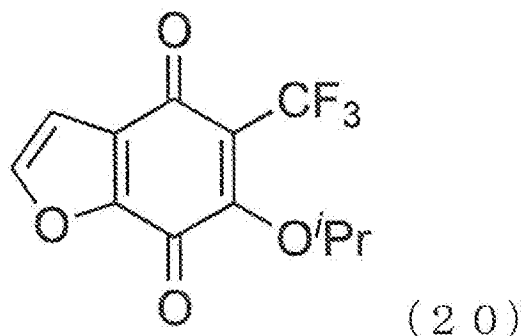
[0115] [実施例12]

《生理活性物質類縁体の合成(10)》

下記式(20)に構造式を示す6-isopropoxy-5-(trifluoromethyl)benzofuran-4,7-dioneは、グリニヤール試薬として、 MgBr_2 を用いて有機リチウム試薬から調製した2-フリルマグネシウムブロミド(非特許文献26、27)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0116]

[化60]



収率は69%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0117]

Analytical data: 濃黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.42 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 23.0, 80.6, 108.9, 118.8 (q, $J = 27.7$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.5$ Hz), 129.7, 148.9, 150.0, 159.5, 170.1, 177.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -57.8; IR (neat) 1692 (C=O), 1674 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 292.0797, found 292.0778 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

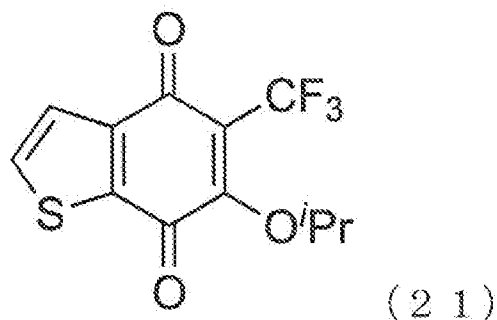
[0118] [実施例13]

《生理活性物質類縁体の合成(11)》

下記式(21)に構造式を示す6-isopropoxy-5-(trifluoromethyl)benzo[b]thiophene-4,7-dioneは、グリニヤール試薬として、 MgBr_2 を用いて有機リチウム試薬から調製した、2-チエニルマグネシウムブロミド(非特許文献26、27)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0119]

[化61]



収率は78%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0120] Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.41 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.8, 80.2, 119.1 (q, $J = 27.3$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.5$ Hz), 126.6, 135.9, 140.0, 141.7, 160.4, 175.2, 176.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -57.9; IR (neat) 1662 (C=O), 1590 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}$ 291.0303, found 291.0307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

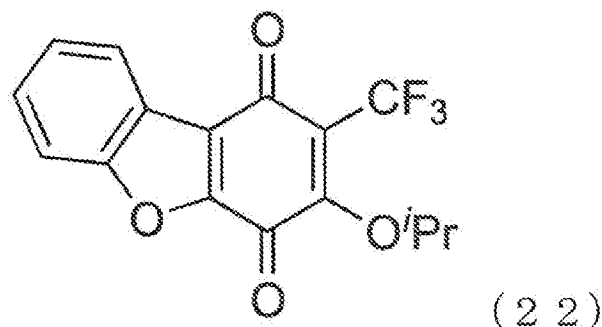
[0121] [実施例14]

《生理活性物質類縁体の合成(12)》

下記式(22)に構造式を示す3-isopropoxy-2-(trifluoromethyl)dibenzo[b,d]furan-1,4-dioneは、グリニヤール試薬として、 MgBr_2 を用いて有機リチウム試薬から調製した、2-ベンゾフリルマグネシウムブロミド(非特許文献26、27)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0122]

[化62]



収率は73%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0123] Analytical data: 橙色固体 (mp 128.1–129.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.43 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.47 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.59 (dt, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.8, 80.5, 112.8, 118.7 (q, $J = 27.3$ Hz), 121.9 (q, $J = 275.5$ Hz), 122.0, 122.8, 123.9, 126.4, 130.3, 149.3, 157.0, 158.8, 172.1, 178.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -57.6; IR (neat) 1686 (C=O), 1670 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 342.0953, found 342.0953 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

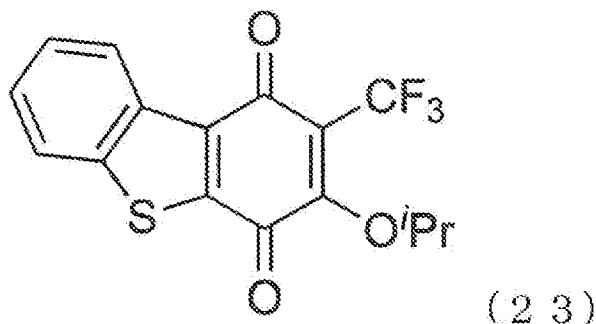
[0124] [実施例15]

《生理活性物質類縁体の合成(13)》

下記(23)に構造式を示す3-isopropoxy-2-(trifluoromethyl)dibenzo[b, d]thiophene-1,4-dioneは、グリニヤール試薬として、 MgBr_2 を用いて有機リチウム試薬から調製した、ベンゾチエニルマグネシウムブロミド(非特許文献26、27)を用いた他は、実施例3と同様にして製造した。

[0125]

[化63]



収率は74%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0126] Analytical data: 橙色固体 (mp 158.6–161.1 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 5.40 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.52–7.58 (m, 2 H), 7.85–7.92 (m, 1 H), 8.68–8.75 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 80.1, 119.7 (q, $J = 27.0$ Hz), 122.0 (q, $J = 275.5$ Hz), 122.9, 127.3, 127.5, 130.0, 133.9, 135.4, 142.1, 142.9, 159.1, 177.1, 178.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –57.7; IR (neat) 1666 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}$ 341.0459, found 341.0469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

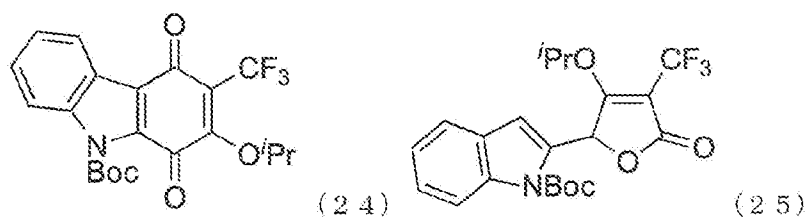
[0127] [実施例16]

《生理活性物質類縁体の合成(14)》

下記式(24)に構造式を示す *tert*-butyl 2-isopropoxy-1,4-dioxo-3-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-9H-carbazole-9-carboxylate、及び下記(25)に構造式を示す *tert*-butyl 2-(3-isopropoxy-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl)-1H-indole-1-carboxylate は、グリニヤール試薬として、2-ヨードインドールより調製した、N-Boc-2-インドールマグネシウムブロミド(非特許文献28)を用い、実施例3と同様の方法で製造を行うことにより、同時に得ることができる。

[0128]

[化64]



[0129] tert-butyl 2-isopropoxy-1,4-dioxo-3-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-9H-carbazole-9-carboxylate (構造式(24)で表される化合物)の収率は24%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0130] Analytical data: 橙色固体 (mp 127.5–130.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H), 1.67 (s, 9 H), 5.21 (sept, $J=6.4$ Hz, 1 H), 7.42 (ddd, $J=8.0, 7.2, 0.8$ Hz, 1 H), 7.54 (ddd, $J=8.6, 8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.9, 27.6, 79.1, 86.2, 114.8, 117.2 (q, $J=27.3$ Hz), 122.0 (q, $J=275.2$ Hz), 122.6, 123.4, 123.9, 125.9, 129.8, 133.4, 139.6, 148.0, 160.3, 172.3, 179.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -57.8; IR (neat) 1753 (C=O), 1682 (C=O) 1660 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{H}$ 424.1372, found 424.1356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0131] tert-butyl 2-(3-isopropoxy-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl)-1H-indole-1-carboxylate (構造式(25)で表される化合物)の収率は23%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0132]

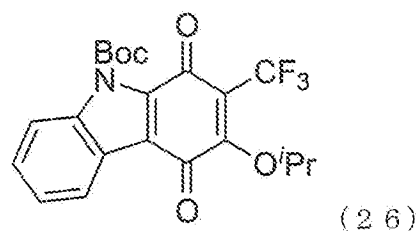
Analytical data: 褐色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.74 (s, 9 H), 4.65 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.55 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.1, 22.8, 28.2, 71.7, 78.6, 85.8, 97.9 (q, $J = 36.2$ Hz), 110.7, 115.9, 120.6 (q, $J = 267.9$ Hz), 121.6, 123.5, 126.2, 127.6, 131.7, 136.8, 150.0, 165.9, 177.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -60.9; IR (neat) 1776 (C=O), 1737 (C=O), 1662 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{NH}_4$ 443.1794, found 443.1793 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0133] [実施例 17]

《生理活性物質類縁体の合成 (15)》

下記 (26) に構造式を示す *tert*-butyl 3-isopropoxy-1,4-dioxo-2-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-9H-carbazole-9-carboxylate は、グリニヤール試薬として、3-ヨードインドール誘導体から調製した、N-Boc-3-インドールマグネシウムブロミド (非特許文献 29) を用いた他は、実施例 3 と同様にして製造した。

[0134] [化65]



収率は 70% であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

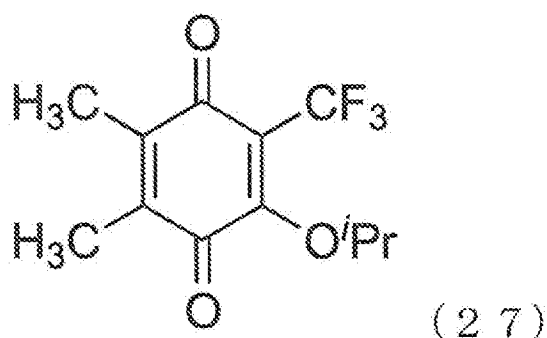
[0135] Analytical data: 橙色固体 (mp 230.8–233.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.66 (s, 9 H), 5.47 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 23.0, 27.4, 79.7, 86.6, 114.5, 118.6 (q, $J = 28.0$ Hz), 119.3, 122.0 (q, $J = 274.9$ Hz), 122.7, 122.9, 125.8, 128.8, 136.0, 138.5, 148.0, 158.8, 173.5, 178.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.0; IR (neat) 1758 (C=O), 1746 (C=O) 1669 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{H}$ 424.1372, found 424.1393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0136] [実施例 18]

《生理活性物質類縁体の合成 (16)》

下記式 (27) に構造式を示す 2-isopropoxy-5,6-dimethyl-3-(trifluoromethyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione は、グリニヤール試薬として、1-メチル-1-プロペニルマグネシウムブロミド (Aldrich 社製) を用いた他は、実施例 3 と同様にして製造した。

[0137] [化66]



収率は 42% であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0138]

Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 5.17 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 12.1, 12.5, 22.8, 79.3, 118.3 (q, $J = 27.7$ Hz), 121.8 (q, $J = 274.9$ Hz), 139.3, 142.1, 157.3, 182.6, 183.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.4; IR (neat) 1657 (C=O), 1610 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 280.1161, found 280.1151 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0139] [実施例 19]

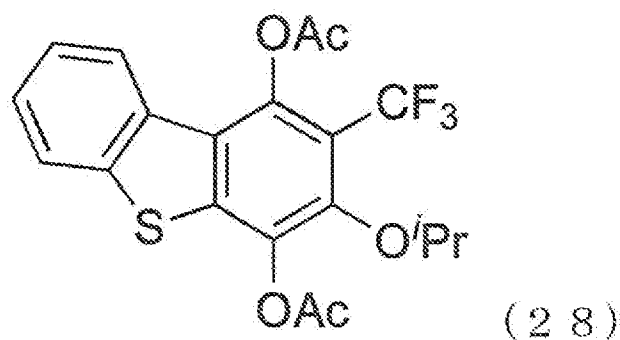
《生理活性物質類縁体の合成 (17)》

下記式 (28) に構造式を示す 3-isopropoxy-2-(trifluoromethyl)dibenzo[b,d]thiophene-1,4-diyl diacetate は、グリニヤール試薬として、 MgBr_2 を用いて有機リチウム試薬から調製したベンゾチエニルマグネシウム

ブロミド（非特許文献26、27）を用い、付加反応を行なった。付加反応の後に得られたp-キシレン溶液（約10mL）を二口ナスフラスコに移した。アルゴン置換し、140°Cで10分間加熱した。TLC分析で原料消失を確認し、室温に冷却した。

[0140] 無水酢酸（472 μ L、5 mmol）、ピリジン（403 μ L、5 mmol）をシリンジで加え、さらにN,N-ジメチルアミノピリジン（6.3 mg、0.05 mmol）をアルゴン気流下で加え、アセチル化を行なった。5分間攪拌後、TLC分析によりヒドロキノンの消失を確認した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、薄黄色固体（160.3 mg、75%）を得た。

[0141] [化67]



得られた化合物の解析結果を下記に示す。

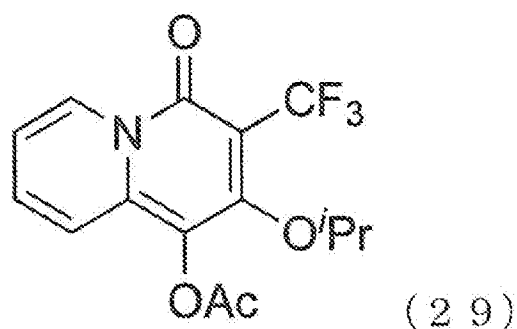
[0142] Analytical data: 薄黄色固体 (mp 176.8–177.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.63 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.42–7.49 (m, 2 H), 7.77–7.83 (m, 1 H), 8.03–8.09 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.4, 20.8, 22.1, 22.3, 78.1, 115.5 (q, J = 28.9 Hz), 122.6, 123.0 (q, J = 273.7 Hz), 123.6, 125.4, 125.7, 127.1, 133.4, 136.8, 138.7, 142.7, 146.6, 166.7, 168.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –56.0; IR (neat) 1775 (C=O), 1760 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{NH}_4$ 444.1093, found 444.1117 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$.

[0143] [実施例 20]

《生理活性物質類縁体の合成 (18)》

下記式 (29) に構造式を示す 2-isopropoxy-4-oxo-3-(trifluoromethyl)-4H-quinolizin-1-yl acetate は、2-ブロモピリジンから調製した有機リチウム試薬、2-ピリジルリチウム (非特許文献 30) を用い、付加反応を行なった後、無水酢酸 (2.2 当量) を加えて反応を停止した。付加反応の後に得られた p-キシレン溶液 (約 10 ml) を二口ナスフラスコに移した。アルゴン置換し、100 °C で 30 分間加熱した。TLC 分析で原料消失を確認し、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、褐色液体 (88.1 mg、54%) を得た。

[0144] [化68]



得られた化合物の解析結果を下記に示す。

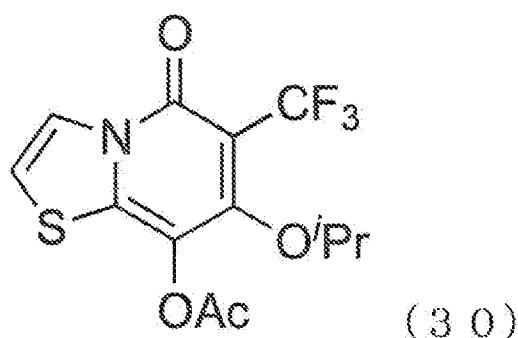
[0145] Analytical data: 褐色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 4.67 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 7.2, 6.4$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.52 (dd $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.3, 22.3, 79.0, 100.9 (q, $J = 28.6$ Hz), 115.1, 118.5, 120.6, 123.7 (q, $J = 272.1$ Hz), 128.1, 133.6, 138.5, 154.9, 157.7, 168.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.8; IR (neat) 1781 (C=O), 1675 (C=O), 1631 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{H}$ 330.0953, found 330.0946 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0146] [実施例 21]

《生理活性物質類縁体の合成（１９）》

下記式（３０）に構造式を示す 7-isopropoxy-5-oxo-6-(trifluoromethyl)-5H-thiazolo[3,2-a]pyridin-8-yl acetate は、チアゾールから調製した有機リチウム試薬、2-チアゾリルリチウム（非特許文献３０）を用いた他は、実施例２０と同様にして製造した。

[0147] [化69]



収率は４８％であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

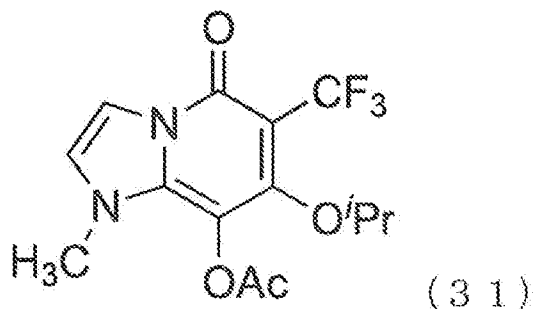
[0148] Analytical data: 褐色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 4.65 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.2, 22.3, 79.1, 102.0 (q, $J = 29.2$ Hz), 112.0, 121.7, 123.5 (q, $J = 272.1$ Hz), 125.4, 145.9, 155.0, 159.0, 167.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -58.8; IR (neat) 1784 (C=O), 1661 (C=O), 1577 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{H}$ 336.0517, found 336.0515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0149] [実施例２２]

《生理活性物質類縁体の合成（２０）》

下記式（３１）に構造式を示す 7-isopropoxy-1-methyl-5-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl acetate は、N-メチルイミダゾールから調製した有機リチウム試薬、（１-メチル-１H-イミダゾール-２-イル）リチウム（非特許文献３０）を用いた他は、実施例２０と同様にして製造した。

[0150] [化70]



収率は55%であった。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0151] Analytical data: 薄褐色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.53 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.2, 22.2, 34.7, 78.2, 94.1 (q, $J = 28.9$ Hz), 109.9, 111.0, 122.5, 124.6 (q, $J = 270.8$ Hz), 136.4, 152.4, 157.4, 169.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -57.3; IR (neat) 1780 (C=O), 1666 (C=O), 1589 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}$ 333.1062, found 333.1069 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

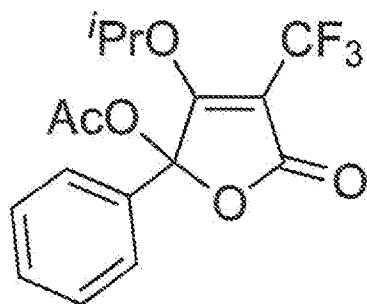
[0152] [実施例23]

《生理活性物質類縁体の合成(21)》

以下の方法によりブテノリド類を合成することができる。下記式(32)に構造式を示す3-isopropoxy-5-oxo-2-phenyl-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl acetateを例に、ブテノリド類の合成方法について詳述する。

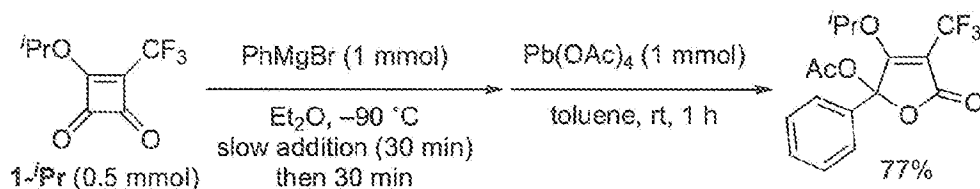
[0153]

[化71]



(32)

[0154] [化72]



PhMgBr 3.0 M エーテル溶液 (Aldrich 社製、415 μ L、1.25 mmol) を脱水ジエチルエーテル (12.1 mL) で希釈し、約 0.1 M の濃度に調製し用いた。

[0155] 乾燥させアルゴン雰囲気としたナスフラスコに、トリフルオロメチル置換セミスクアレート (1-*i*Pr) (104.3 mg、0.5 mmol)、脱水ジエチルエーテル (2 mL) を加え -90°C に冷却した。調製した 0.1 M PhMgBr エーテル溶液 (10 mL、1.0 mmol) を温度計で -90°C 以下に維持し、20 mL/h の速度で滴下した。滴下終了後、さらに 30 分攪拌し、 -90°C の条件下、飽和塩化アンモニウムクロリド水溶液 (10 mL) を加え反応を停止させた後に、室温へ昇温した。Et₂O (10 mL $\times$ 3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥させ濃縮し、粗生成物を得た。

[0156] 乾燥させアルゴン雰囲気としたシュレンク管に、Pb(OAc)₄ (445

、2 mg、1.0 mmol)、脱水toluene (2 mL)を加え10分
 攪拌した。この溶液に、上記粗生成物の脱水toluene (1 mL)溶液
 をカニューラーを用いて加えた。室温で一時間攪拌を続け、水 (10 mL)を
 加え反応を停止させ、この時生じた褐色沈殿物をジクロロメタンでセライト
 濾過し、二相の溶液を得た。水層をジクロロメタン (10 mL × 3)で抽出
 し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL)で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥
 させた。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で精製し、無色液体 (131.9 mg、
 77%)を得た。解析結果を下記に示す。

[0157]

Analytical data: 無色液体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.18 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 4.92 (sept, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.41-7.47 (m, 3 H), 7.50-7.55 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 21.2, 22.0, 22.1, 80.9 (q, *J*=2.9 Hz), 93.7 (q, *J* = 37.5 Hz), 99.9, 120.7 (q, *J* = 267.9 Hz), 125.5, 128.8, 128.9, 130.4, 133.4, 164.3, 167.9, 175.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -58.4; IR (neat) 1792 (C=O), 1658 (C=C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈F₃O₅ · NH₄ 362.1215, found 362.1202 [M+NH₄]⁺.

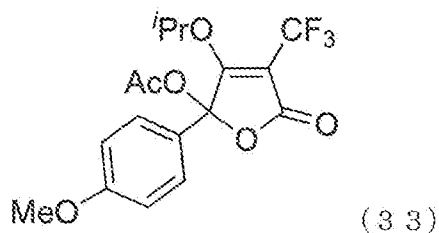
[0158] [実施例 24]

≪生理活性物質類縁体の合成 (22)≫

下記式 (33) に構造式を示す 3-isopropoxy-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl acetate は、PhMgBr の代わりに、p-MeOC₆H₄MgBr を用いた他は実施例 23 と同様にして製造した。収率は 74% であった。解析結果を下記に示す。

[0159]

[化73]



[0160] Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.90 (sept, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.90–6.94 (m, 2 H), 7.40–7.45 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.1, 22.0, 22.1, 55.3, 80.8 (q, J = 2.8 Hz), 93.5 (q, J = 37.2 Hz), 100.0, 114.1, 120.7 (q, J = 267.9 Hz), 125.1, 126.9, 161.1, 164.3, 167.9, 175.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -58.7; IR (neat) 1787 (C=O), 1762 (C=O), 1653 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_6 \cdot \text{NH}_4$ 392.1321, found 392.1309 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

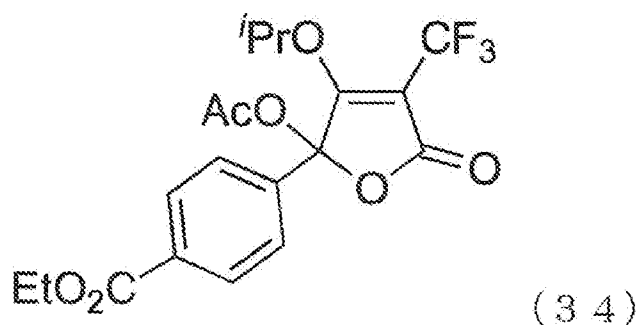
[0161] [実施例 2 5]

《生理活性物質類縁体の合成 (2 3)》

下記式 (3 4) に構造式を示す ethyl 4-(2-acetoxy-3-isopropoxy-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl) benzoate は、 PhMgBr の代わりに、 $p\text{-EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ を用いた他は実施例 2 3 と同様にして製造した。収率は 6 5 % であった。解析結果を下記に示す。

[0162]

[化74]



[0163]

Analytical data: 無色液体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.92 (sept, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 14.2, 21.0, 21.8, 22.0, 61.3, 81.3 (q, J = 3.8 Hz), 93.6 (q, J = 37.5 Hz), 99.6, 120.5 (q, J = 267.9 Hz), 125.6, 129.9, 132.3, 137.8, 164.0, 165.6, 167.7, 174.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -58.3; IR (neat) 1794 (C=O), 1722 (C=O), 1659 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_7 \cdot \text{NH}_4$ 434.1427, found 434.1411 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

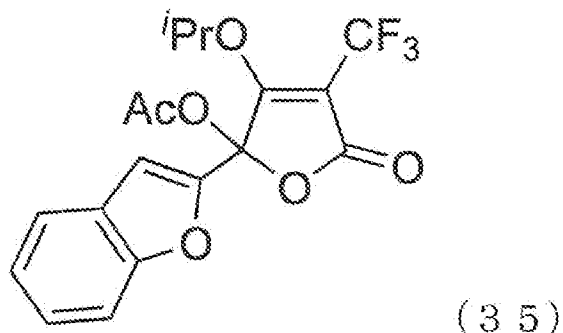
[0164] [実施例 2 6]

≪生理活性物質類縁体の合成 (2 4)≫

下記式 (3 5) に構造式を示す 2-(benzofuran-2-yl)-3-isopropoxy-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl acetate は、 PhMgBr の代わりに、2-benzofuryl MgBr を用いた他は実施例 2 3 と同様にして製造した。収率は 6 2 % であった。解析結果を下記に示す。

[0165]

[化75]



[0166] Analytical data: 黄色液体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 5.11 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.29 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.37 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.0, 22.1, 22.2, 81.2 (q, $J = 2.9$ Hz), 95.0 (q, $J = 37.2$ Hz), 96.4, 107.4, 111.7, 120.5 (q, $J = 267.9$ Hz), 122.0, 123.7, 126.0, 126.8, 147.3, 155.2, 163.4, 167.3, 173.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -59.3; IR (neat) 1794 (C=O), 1664 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5 \cdot \text{NH}_4$ 402.1164, found 402.1172 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

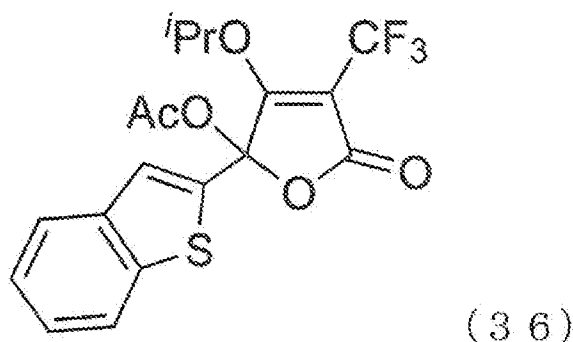
[0167] [実施例 27]

<<生理活性物質類縁体の合成 (25)>>

下記式 (36) に構造式を示す 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-isopropoxy-5-oxo-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl acetate は、 PhMgBr の代わりに、2-benzothiophenyl MgBr を用いた他は実施例 23 と同様にして製造した。収率は 68% であった。解析結果を下記に示す。

[0168]

[化76]



[0169] Analytical data: 淡黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 5.05 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.37–7.44 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.77–7.87 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.1, 22.1, 22.2, 81.5 (q, $J = 3.8$ Hz), 93.5 (q, $J = 37.5$ Hz), 98.7, 120.6 (q, $J = 268.0$ Hz), 122.3, 123.9, 124.5, 124.9, 125.8, 136.2, 138.4, 140.1, 163.4, 167.6, 173.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -58.4; IR (neat) 1789 (C=O), 1771 (C=O), 1658 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{NH}_4$ 418.0936, found 418.0933 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

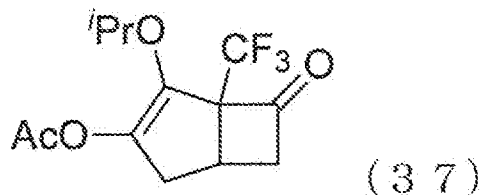
[0170] [実施例 2 8]

《生理活性物質類縁体の合成 (2 6)》

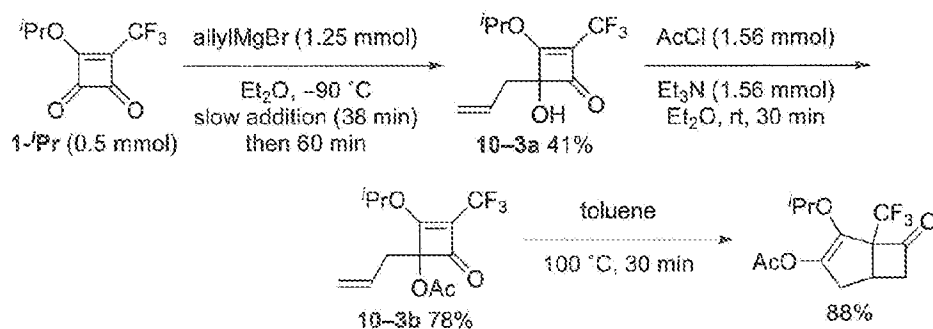
以下の方法によりビシクロ環化合物を合成することができる。下記式 (3 7) に構造式を示すビシクロ環化合物である 2-isopropoxy-7-oxo-1-(trifluoromethyl)bicycle [3.2.0]hept-2-en-3-yl acetate は、新規の前駆体 10-3 a、10-3 b を経て以下のようにして製造した。

[0171]

[化77]



[0172] [化78]



アリルマグネシウムクロリド 2.0M THF 溶液 (Aldrich 社製、625 μ L、1.25 mmol) を脱水ジエチルエーテル (11.9 mL) に希釈し約 0.1 M 溶液とし用いた。

[0173] 加熱乾燥、アルゴン置換した 50 mL ナスフラスコに、1-iPr (104.3 mg、0.5 mmol) を加え脱水エーテル (2 mL) を加えた。この溶液を -90°C に冷却し、調製した約 0.1 M アリルマグネシウムクロリド Et_2O 溶液 (12.5 mL、1.25 mmol) を 20 mL/h の速度で滴下し、滴下後さらに 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ室温へと昇温させた。ジエチルエーテル (10 mL $\times$ 3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、淡黄色固体 (10-3a、51.6 mg、41%) を得た。

[0174] 式(10-3a)に構造式を示す前駆体化合物(196mg、0.78mmol)を30mL二口ナスに加え、脱水ジエチルエーテル(8mL)に希釈した。この溶液に、塩化アセチル(110 μ L、1.56mmol)およびトリエチルアミン(216 μ L、1.56mmol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で30分撹拌した。H₂O(20mL)を加え反応を停止させエーテル(20mL $\times$ 3)で抽出した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、無色液体(10-3b、177.7mg、78%)を得た。

[0175] 式(10-3b)に構造式を示す前駆体化合物(73.1mg、0.25mmol)をp-キシレン(5mL)に溶解した。この溶解液を120 $^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。室温に冷却し、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：クロロホルム=1：2)で精製し、式(37)に構造式を示す化合物を無色液体(64.4mg、88%)として得た。式37で表す最終生成物の収率は88%であった。解析結果を下記に示す。

[0176] Analytical data: 無色液体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C): δ 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.54 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.87-2.93 (m, 1 H), 2.99 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1 H), 3.18 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 18.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.43 (sept, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.66-5.77 (m, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C): δ 20.7, 21.8, 22.4, 24.2, 33.0, 52.8, 73.4, 77.5 (q, J = 28.6 Hz), 123.0 (q, J = 278.7 Hz), 133.3, 134.0, 168.1, 196.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C): δ -71.5; IR (neat) 1792 (C=O), 1768 (C=O), 1683 (C=C) cm⁻¹; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₃H₁₅F₃O₄ $\cdot$ NH₄ 310.1266, found 310.1238 [M+NH₄]⁺.

[0177] また、中間体化合物10-3a、10-3bの解析結果はそれぞれ下記のとおりであった。

[0178]

Analytical data: 淡黄色固体 (mp 48.5–50.6 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.485 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.488 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.63 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.11 (br s, 1 H), 4.94 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.21–5.26 (m, 2 H), 5.73–5.84 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.2, 22.4, 37.3, 82.0, 91.6, 111.5 (q, J = 38.2 Hz), 117.4 (q, J = 268.6 Hz), 120.5, 130.4, 183.9 (q, J = 2.9 Hz), 186.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -61.0; IR (neat) 3390 (OH), 1773 (C=O), 1628 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 251.0895, found 251.0889 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

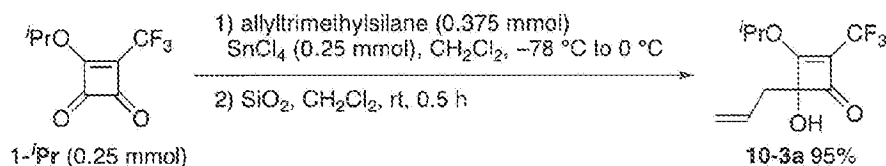
[0179] Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 2.08 (s, 3 H), 2.64 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.71 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1 H), 4.87 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.16–5.22 (m, 2 H), 5.66–5.77 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.6, 21.8, 22.1, 36.0, 82.2, 93.2, 110.8 (q, J = 7.8 Hz), 117.5 (q, J = 267.9 Hz), 120.3, 129.5, 169.3, 180.16 (q, J = 3.8 Hz), 180.23; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -60.1; IR (neat) 1793 (C=O), 1759 (C=O), 1631 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}$ 293.1001, found 293.1014 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0180] [実施例 29]

《生理活性物質類縁体の合成 (27)》

アリルグリニヤール試薬を用いて合成を行った場合には、中間体化合物 10-3a の収率が低かったために、実施例 28 に記載の化合物 2-isopropoxy-7-oxo-1-(trifluoromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-yl acetate に合成が限られていた。そこで、アリルケイ素化合物を用いる下記の方法を開発することにより、10-3a で表す化合物の収率を著しく向上することに成功した。

[0181] [化79]



[0182] 加熱乾燥したシュレンク管をアルゴンで満たし、1-*i*Pr (52.4 mg、0.25 mmol) を加え脱水ジクロロメタン (1.5 mL) で希釈した。この溶液を -78℃ に冷却し、四塩化スズの 1.0 M ジクロロメタン溶液 (250 μL、0.25 mmol) を加え、さらにアリルシラン (TCI 製、60 μL、0.375 mmol) を加え、-78℃ で 10 分撹拌した後、氷浴で 1 時間撹拌した。精製水 (10 mL) を加え反応を停止し、室温へと昇温した後に、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。濃縮して得られた粗生成物に、中性シリカゲル (500 mg) およびジクロロメタン (0.5 mL) を加え、室温で 30 分撹拌しシリル基を除去した。シリルエーテル中間体の消失を TLC 分析で確認したところで、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 を用いた。) で精製し、淡黄色固体 (10-3a、59.6 mg、95%) を得た。

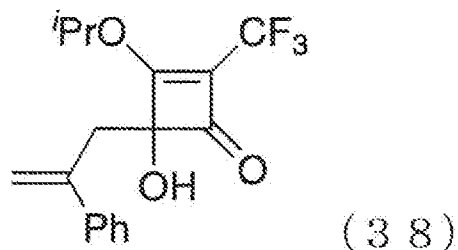
[0183] [実施例 30]

《生理活性物質類縁体の合成 (28)》

上述のように、10-3a で表す化合物の収率が向上したことから以下の化合物を合成することが可能となった。下記式 (38) に構造式を示す 4-hydroxy-3-isopropoxy-4-(2-phenylallyl)-2-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone は、アリルシランの代わりに、trimethyl (2-phenylallyl)silane (非特許文献 31) を用いた他は実施例 29 と同様にして製造した。収率は 94% であった。解析結果を下記に示す。

[0184]

[化80]



[0185]

Analytical data: 無色固体 (mp 97.2–99.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 3.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.57 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 7.27–7.34 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 21.5, 21.8, 38.4, 81.8, 92.3, 111.6 (q, $J = 37.5$ Hz), 117.3 (q, $J = 268.6$ Hz), 119.0, 126.6, 128.0, 128.4, 140.3, 142.4, 182.5 (q, $J = 2.8$ Hz), 186.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –59.6; IR (neat) 3307 (OH), 1773 (C=O), 1616 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 334.1474, found 334.1468 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

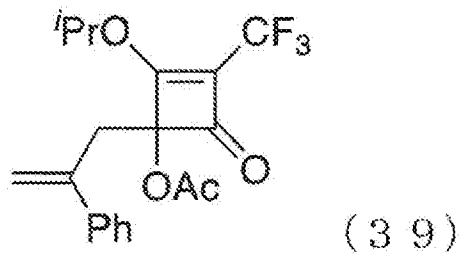
[0186] [実施例 3 1]

《生理活性物質類縁体の合成 (29)》

下記式 (39) に構造式を示す 2-isopropoxy-4-oxo-1-(2-phenylallyl)-3-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enyl acetate は、実施例 28 の化合物 10-3b と同様にして製造した。収率は 93% であった。解析結果を下記に示す。

[0187]

[化81]



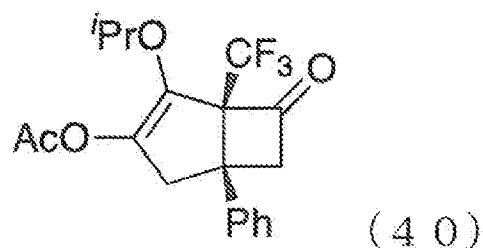
[0188] Analytical data : 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.00 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 3.16 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 3.20 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 4.44 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 7.25–7.37 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 20.8, 21.4, 21.5, 36.6, 81.9, 94.0, 111.3 (q, $J=37.8$ Hz), 117.4 (q, $J=268.2$ Hz), 119.6, 126.5, 127.9, 128.3, 140.2, 141.0, 169.2, 178.6 (q, $J=3.5$ Hz), 180.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -59.0; IR (neat) 1795 (C=O), 1754 (C=O), 1629 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 386.1579, found 386.1579 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0189] [実施例 3 2]

《生理活性物質類縁体の合成 (30)》

下記式 (40) に構造式を示す 2-isopropoxy-7-oxo-5-phenyl-1-(trifluoromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-yl acetate は、実施例 28 と同様にして 1 時間加熱することにより製造した。収率は 96% であった。解析結果を下記に示す。

[0190] [化82]



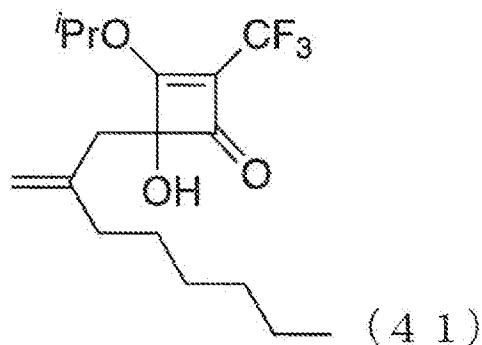
[0191] Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.40 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 4.50 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.26–7.40 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 20.7, 21.9, 22.5, 41.5, 44.2, 55.8, 73.8, 80.8 (q, $J = 26.7$ Hz), 122.0 (q, $J = 280.6$ Hz), 127.2, 127.6, 128.4, 133.7, 134.0, 137.7, 168.2, 196.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -65.0; IR (neat) 1793 (C=O), 1766 (C=O), 1688 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 386.1579, found 386.1592 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0192] [実施例 3 3]

《生理活性物質類縁体の合成 (3 1)》

下記式 (4 1) に構造式を示す 4-hydroxy-3-isopropoxy-4-(2-methyleneoctyl)-2-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone は、アリルシランの代わりに、trimethyl(2-methyleneoctyl)silane (非特許文献 3 1) を用いた他は実施例 2 9 と同様にして製造した。収率は 9 7 % であった。解析結果を下記に示す。

[0193] [化 83]



[0194]

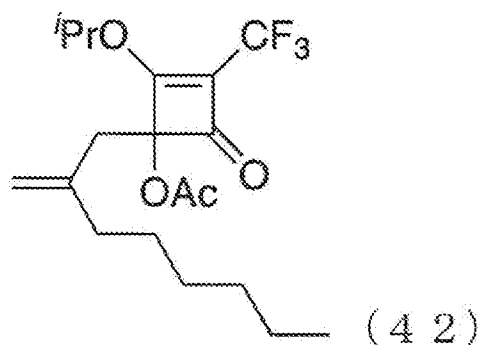
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.24–1.33 (m, 6 H), 1.37–1.45 (m, 2 H), 1.486 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.491 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.94 (br s, 1 H), 4.91 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 5.04 (q, $J = 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 14.0, 21.9, 22.2, 22.5, 27.5, 28.8, 31.7, 35.9, 39.4, 81.8, 91.4, 111.4 (q, $J = 37.5$ Hz), 115.3, 117.4 (q, $J = 268.5$ Hz), 143.4, 183.3 (q, $J = 2.9$ Hz), 186.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –59.4; IR (neat) 3389 (OH), 1775 (C=O), 1626 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$ 352.2100, found 352.2074 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0195] [実施例 3 4]

《生理活性物質類縁体の合成 (3 2)》

下記式 (4 2) に構造式を示す 2-isopropoxy-1-(2-methyleneoctyl)-4-oxo-3-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enyl acetate は、実施例 2 8 の化合物 1 0-3 b と同様にして製造した。収率は 9 8 % であった。解析結果を下記に示す。

[0196] [化 84]



[0197]

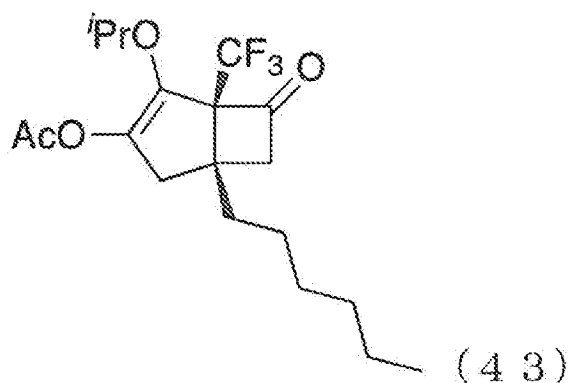
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.23–1.33 (m, 6 H), 1.36–1.43 (m, 2 H), 1.456 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.463 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 2.68 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 4.86 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.95 (q, $J = 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 14.0, 20.8, 21.8, 22.0, 22.5, 27.5, 28.8, 31.6, 36.2, 38.1, 82.2, 93.6, 111.0 (q, $J = 37.5$ Hz), 115.5, 117.6 (q, $J = 267.9$ Hz), 142.2, 169.3, 179.8 (q, $J = 3.8$ Hz), 180.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -58.9; IR (neat) 1795 (C=O), 1758 (C=O), 1630 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 394.2205, found 394.2207 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0198] [実施例 3 5]

《生理活性物質類縁体の合成 (3 3)》

下記式 (4 3) に構造式を示す 5-hexyl-2-isopropoxy-7-oxo-1-(trifluoromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-yl acetate は、実施例 28 と同様にして 1 時間加熱することにより製造した。収率は 95% であった。解析結果を下記に示す。

[化85]



[0199]

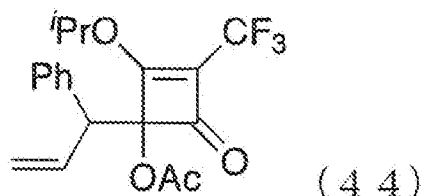
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.24–1.38 (m, 8 H), 1.68–1.72 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 2.76 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 3.01 (d, $J = 18.4$ Hz, 1 H), 3.33 (d, $J = 18.4$ Hz, 1 H), 4.41 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 13.9, 20.6, 21.7, 22.4, 22.5, 24.5, 29.4, 31.6, 33.6, 38.1, 38.8, 56.5, 73.2, 77.7 (q, $J = 26.7$ Hz), 122.7 (q, $J = 280.6$ Hz), 134.1, 134.3, 168.2, 197.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -65.5; IR (neat) 1792 (C=O), 1767 (C=O), 1688 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 394.2205, found 394.2200 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0200] [実施例 3 6]

《生理活性物質類縁体の合成 (3 4)》

下記式 (4 4) に構造式を示す 2-isopropoxy-4-oxo-1-(1-phenylallyl)-3-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enyl acetate は、実施例 2 9 と同様にして四塩化スズの代わりに四塩化チタンを、アリルシランの代わりに cinnamyltrimethylsilane (非特許文献 3 2) を用いて、 -40°C でアリル化した後、生成したアルコールを単離することなく実施例 2 8 の化合物 1 0-3 b と同様にして直接アシル化して製造した。7 : 3 のジアステレオマー混合物として得られ、収率は二段階で 3 8 % であった。解析結果を下記に示す。

[0201] [化 86]



[0202]

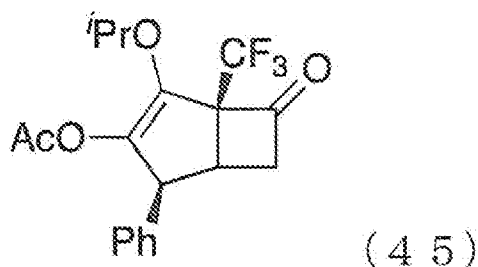
Analytical data : 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): (major) δ 1.32 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 1.40 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 4.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 4.65 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.18–5.27 (m, 2 H), 6.32 (ddd, $J=17.2$, 10.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.18–7.32 (m, 5 H); (minor) δ 1.43 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 1.44 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 4.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 4.80 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.18–5.27 (m, 2 H), 6.11 (ddd, $J=16.8$, 10.0, 9.2 Hz, 1 H), 7.18–7.32 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): (major) δ 20.8, 21.8, 52.7, 82.2, 95.7, 112.7 (q, $J=39.1$ Hz), 117.2 (q, $J=268.2$ Hz), 119.1, 127.7, 128.5, 128.8, 134.5, 137.0, 169.3, 178.3 (q, $J=3.5$ Hz), 179.5; (minor) δ 20.7, 22.1, 52.6, 82.3, 95.5, 112.3 (q, $J=38.2$ Hz), 117.4 (q, $J=268.6$ Hz), 118.9, 127.4, 128.4, 128.8, 134.6, 137.2, 169.3, 178.8 (q, $J=3.8$ Hz), 179.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): (major) δ -59.2; (minor) δ -59.0; IR (neat) 1791 (C=O), 1759 (C=O), 1634 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 386.1579, found 386.1569 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0203] [実施例 3 7]

《生理活性物質類縁体の合成 (3 5)》

下記式 (4 5) に構造式を示す 2-isopropoxy-7-oxo-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)bicyclic [3. 2. 0] hept-2-en-3-yl acetate は、実施例 2 8 と同様にして 3 時間加熱することにより製造した。収率は 7 5 % であった。解析結果を下記に示す。

[0204] [化 87]



[0205]

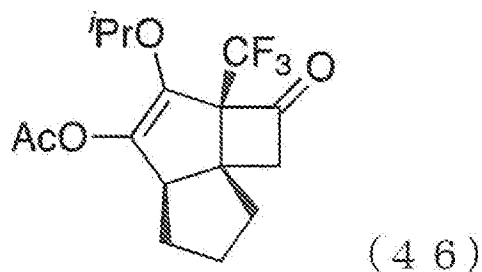
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.80 (dd, $J = 9.4$, 6.0 Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J = 18.8$, 6.0 Hz, 1 H), 3.60 (dd, $J = 18.8$, 9.4 Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 4.55 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.20–7.37 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 20.6, 22.0, 22.4, 33.4, 51.7, 53.4, 73.7, 77.4 (q, $J = 33.7$ Hz), 123.0 (q, $J = 279.0$ Hz), 127.4, 127.6, 128.9, 134.9, 135.4, 140.4, 168.3, 195.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -69.2; IR (neat) 1797 (C=O), 1767 (C=O), 1676 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 386.1579, found 386.1578 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0206] [実施例 38]

《生理活性物質類縁体の合成 (36)》

下記式 (46) に構造式を示す 4-acetoxy-3-isopropoxy-4a, 5, 6, 7-tetrahydro-2a-(trifluoromethyl)-1H-cyclobuta[c]pentapentalen-2(2aH)-one は、実施例 1 と同様にしてアリルシランの代わりに (cyclopentenylmethyl)trimethylsilane (非特許文献 31) を用いてアリル化した。アルコールを単離することなく実施例 28 の化合物 10-3b と同様にしてアセチル化し、得られたエステルを単離することなく実施例 28 と同様にして 2 時間加熱して製造した。収率は三段階で 42% であった。解析結果を下記に示す。

[0207] [化 88]



[0208]

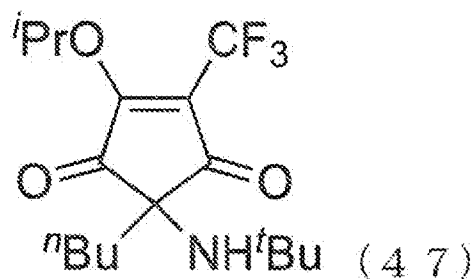
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.60–1.84 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25–2.32 (m, 1 H), 3.26 (d, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 3.23–3.26 (m, 1 H), 3.37 (d, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 4.39 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 20.6, 21.7, 22.3, 25.8, 30.3, 34.2, 44.7, 51.7, 57.6, 73.4, 78.0 (q, $J = 27.0$ Hz), 123.5 (q, $J = 280.0$ Hz), 132.3, 138.5, 167.9, 196.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -66.2; IR (neat) 1793 (C=O), 1767 (C=O), 1679 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4^+$ 350.1579, found 350.1580 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

[0209] [実施例 3 9]

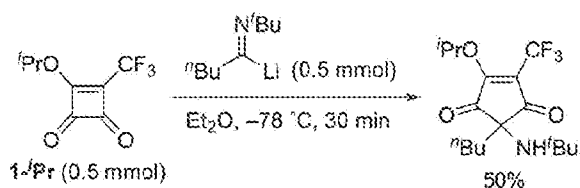
《生理活性物質類縁体の合成 (3 7)》

以下の方法によりアミノシクロペンテンジオンを合成することができる。
下記式 (4 7) に構造式を示すアミノシクロペンテンジオンである 2-butyl-2-(tert-butylamino)-4-isopropoxy-5-(trifluoromethyl)cyclopent-4-ene-1, 3-dione は、以下のようにして製造した。

[0210] [化89]



[0211] [化90]



[0212] イミドイルリチウム試薬は、L i e b e s k i dらの方法をもとに調製した（非特許文献33）。t e r t -ブチルイソシアニド（85 μ L、0.75 mmol）をジエチルエーテル（2.02 mL）に溶解し、 -15°C に冷却した。 $n\text{BuLi}$ （15 w/w%、480 μ L）を加え、 -15°C で30分撹拌を続けた。得られた溶液を続く付加反応に使用するため -78°C に冷却した。

[0213] 1- i Pr（104.3 mg、0.5 mmol）の脱水ジエチルエーテル溶液（10 mL）を -78°C に冷却した。この溶液に、予め -78°C に冷却した約0.3 Mイミドイルリチウム試薬（1.7 mL、0.5 mmol）をシリンジで加え、30分間撹拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で反応を停止させた後、室温へ昇温した。ジエチルエーテル（10 mL $\times$ 3）で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水（10 mL）で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、濃赤色固体（87.2 mg、50%）を得た。収率は50%であった。解析結果を下記に示す。

[0214] Analytical data: 濃赤色固体 (mp 61.6–63.4 $^{\circ}\text{C}$): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.01 (s, 9 H), 1.02–1.27 (m, 4 H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.57 (br s, 1 H), 1.66 (dt, J = 9.8, 7.2 Hz, 1 H), 1.68 (dt, J = 9.8, 7.2 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 5.91 (sept, J = 6.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 13.5, 22.7, 23.0, 23.2, 25.4, 31.9, 38.7, 52.4, 66.0, 78.0, 120.8 (q, J = 272.7 Hz), 122.1 (q, J = 31.8 Hz), 165.1, 196.7, 203.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ -63.0; IR (neat) 3449 (NH), 1713 (C=O), 1619 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3 \cdot \text{H}$ 350.1943, found 350.1945 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

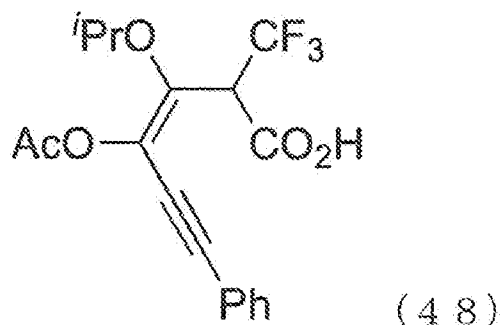
[0215] [実施例40]

《生理活性物質類縁体の合成（38）》

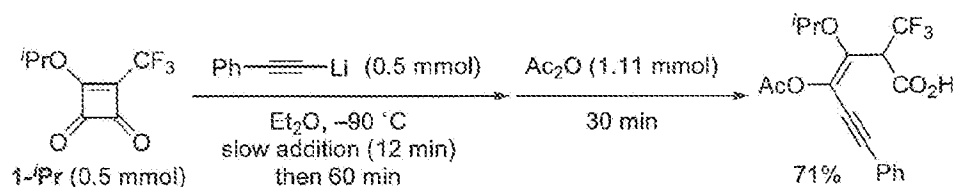
以下の方法により開環化合物である不飽和カルボン酸を合成することができる。下記式（48）の構造式で示す（Z）-4-acetoxy-3-isopropoxy-6-phenyl-2-(trifluoromethyl)-

hyl) hex-3-en-5-ynoic acidは、以下のようにして製造した。

[0216] [化91]



[0217] [化92]



[0218] 乾燥させたシュレンク管中で、フェニルアセチレン（120 μ L、1.1 mmol）を脱水ジエチルエーテル（2.0 mL）に溶解し、 -78°C に冷却した。 $n\text{BuLi}$ （15 w/w%、640 μ L）を加え、溶液が白濁するまで室温で二時間攪拌した。その後、脱水ジエチルエーテル（1.36 mL）を加え、0.25 M溶液（淡黄色）とした。

[0219] 50 mL二口ナスフラスコに1- $t\text{Pr}$ （104.2 mg、0.5 mmol）、脱水ジエチルエーテル（2 mL）を加え -90°C に冷却した。リチウムフェニルアセチリド0.25 Mエーテル溶液（2.0 mL、0.5 mmol）を10 mL/hの速度で滴下した。滴下後1時間攪拌し、無水酢酸（105 μ L、1.11 mmol）を加え、さらに30分攪拌を続けた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）で反応を停止させ室温へ昇温した。ジエ

チルエーテル（20 mL）で抽出し、得られた水層を10% HCl 水溶液で中和した。中和後の水層をジエチルエーテル（20 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（20 mL）で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して得られた粗生成物を、硫酸酸性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、黄色液体（132.1 mg、71%）を得た。解析結果を下記に示す。

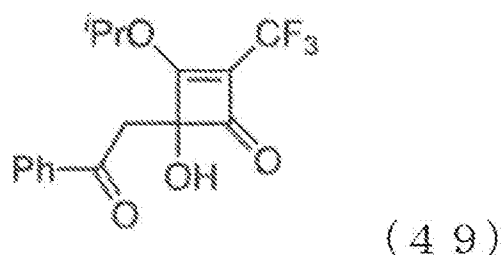
[0220] Analytical data: 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.43 (br s, 1 H), 4.61 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.69 (q, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29–7.37 (m, 3 H), 7.43–7.46 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 20.7, 22.2, 22.4, 52.9 (q, J = 29.3 Hz), 75.9, 80.8, 96.0, 120.9, 121.6, 122.8 (q, J = 279.3 Hz), 128.3, 129.1, 131.5, 142.6, 167.7, 168.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -67.0; IR (neat) 3230 (OH), 2209 (C $\equiv$ C), 1756 (C=O), 1644 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5 \cdot \text{NH}_4$ 388.1372, found 388.1373 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0221] [実施例 4 1]

《生理活性物質類縁体の合成（39）》

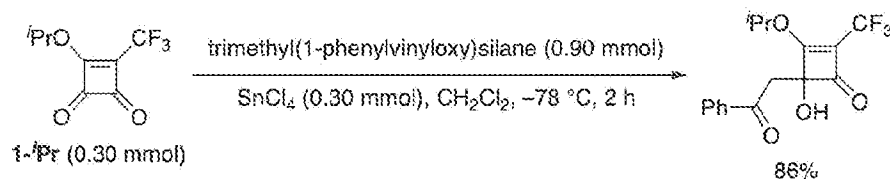
下記式（49）に構造式を記載する4-hydroxy-3-isopropoxy-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enoneは、以下のようにして合成した。

[化93]



[0222]

[化94]



[0223] 加熱乾燥したシュレンク管をアルゴンで満たし、1-*i*-Pr (62.4 mg、0.30 mmol) を加え脱水ジクロロメタン (2.0 mL) で希釈した。この溶液を -78°C に冷却し、四塩化スズの 1.0 M ジクロロメタン溶液 (300 μL 、0.30 mmol) を加え、10 分撹拌した。この溶液に別途調製した (非特許文献 34) trimethyl(1-phenylvinyl)oxy)silane (184 μL 、0.90 mmol) を加え、 -78°C で 2 時間撹拌した。精製水 (10 mL) を加え反応を停止し、室温へと昇温した後に、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 はヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 を用いた。) で精製し、淡黄色液体 (84.7 mg、86%) を得た。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0224] Analytical data: 淡黄色液体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 4.90 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.64 (tt, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 1 H), 7.92–7.97 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ 21.8, 21.9, 39.0, 82.1, 90.2, 111.6 (q, $J = 37.5$ Hz), 117.4 (q, $J = 268.5$ Hz), 128.3, 128.7, 134.1, 135.9, 182.6, 183.5, 197.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ -59.6; IR (neat) 3408 (OH), 1784 (C=O), 1684 (C=O), 1623 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}$ 329.1001, found 329.0988 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

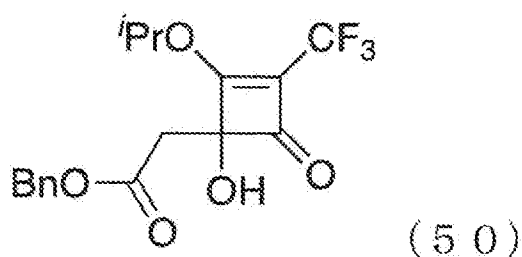
[0225] [実施例 4 2]

《生理活性物質類縁体の合成 (40)》

下記式 (50) に構造式を示す benzyl 2-(1-hydroxy

-2-isopropoxy-4-oxo-3-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enyl) acetate は、実施例 4 1 と同様にして四塩化スズの代わりに四塩化チタンを、trimethyl (1-phenylvinyl)oxy silane の代わりに (1-(benzyloxy)vinyl)oxy trimethylsilane (非特許文献 35) を用いて製造した。収率は 86% であった。解析結果を下記に示す。

[0226] [化 95]



[0227]

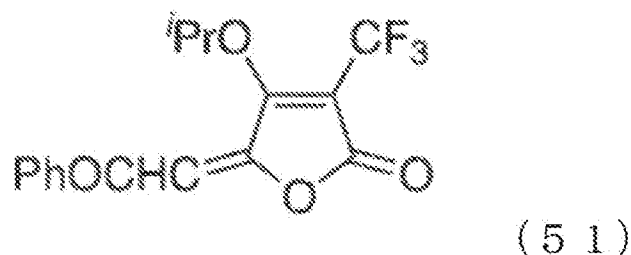
Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.41 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 1.44 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 2.88 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.87 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 7.33–7.40 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.9, 22.1, 36.5, 67.4, 82.2, 89.4, 111.7 (q, $J=37.8$ Hz), 117.4 (q, $J=268.6$ Hz), 128.5, 128.6, 134.8, 169.8, 182.0, 182.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ -59.8; IR (neat) 3393 (OH), 1785 (C=O), 1707 (C=O), 1625 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}$ 359.1106, found 359.1116 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0228] [実施例 4 3]

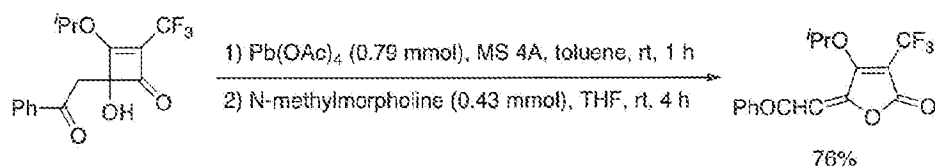
《生理活性物質類縁体の合成 (4 1)》

下記式 (5 1) に構造式を記載する 4-isopropoxy-5-(2-oxo-2-phenylethylidene)-3-(trifluoromethyl)furan-2(5H)-one は、以下のようにして合成した。

[化96]



[0229] [化97]



[0230] 加熱乾燥したシュレンク管をアルゴンで満たし、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (348.6 mg、0.79 mmol) と加熱乾燥したモレキュラーシーブス4A粉末 (400.2 mg)、および脱水トルエン (4.0 mL) を加えた。この懸濁液に、4-hydroxy-3-isopropoxy-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(trifluoromethyl)cyclobut-2-enone (129.0 mg、0.39 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。この溶液に精製水 (10 mL) を加え反応を停止し、不溶物を濾過した。濾液を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、得られた有機層を飽和 NaHCO_3 (10 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層をロータリーエバポレーターで濃縮して得られた粗生成物を THF (8 mL) に希釈し、N-methylmorpholine (48 μL 、0.43 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物をエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒はヘキサン／酢酸エチル = 6 : 1 を用いた。) で

精製し、黄色固体（97.1 mg、76%）を得た。得られた化合物の解析結果を下記に示す。

[0231]

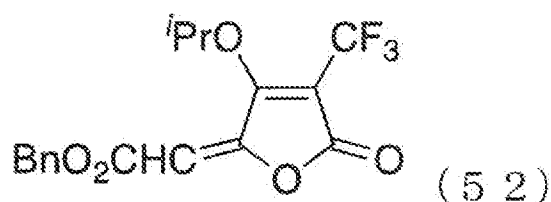
Analytical data: 黄色固体 (mp 83.7–86.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.51 (d, $J=6.0$ Hz, 6 H), 5.10 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.3, 81.5 (q, $J=3.8$ Hz), 96.1 (q, $J=37.8$ Hz), 103.6, 120.4 (q, $J=268.2$ Hz), 128.6, 128.7, 133.8, 137.0, 149.1, 162.2, 165.6, 187.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –56.6; IR (neat) 1793 (C=O), 1684 (C=O), 1621 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4 \cdot \text{NH}_4$ 344.1110, found 344.1126 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0232] [実施例44]

《生理活性物質類縁体の合成（42）》

下記式（52）に構造式を示す benzyl 2-（3-isopropoxy-5-oxo-4-（trifluoromethyl）furan-2（5H）-ylidene）acetate は、実施例43と同様にして製造した。収率は84%であった。解析結果を下記に示す。

[0233] [化98]



[0234]

Analytical data: 無色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.44 (d, $J=6.0$ Hz, 6 H), 5.04 (sept, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 7.31–7.44 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 22.2, 67.0, 81.4 (q, $J=3.8$ Hz), 96.2 (q, $J=37.7$ Hz), 99.2, 120.3 (q, $J=267.9$ Hz), 128.3, 128.4, 128.6, 135.2, 151.1, 161.9, 162.3, 165.3 (q, $J=1.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ –56.7; IR (neat) 1802 (C=O), 1728 (C=O), 1623 (C=C) cm^{-1} ; MS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5 \cdot \text{NH}_4$ 374.1215, found 374.1212 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

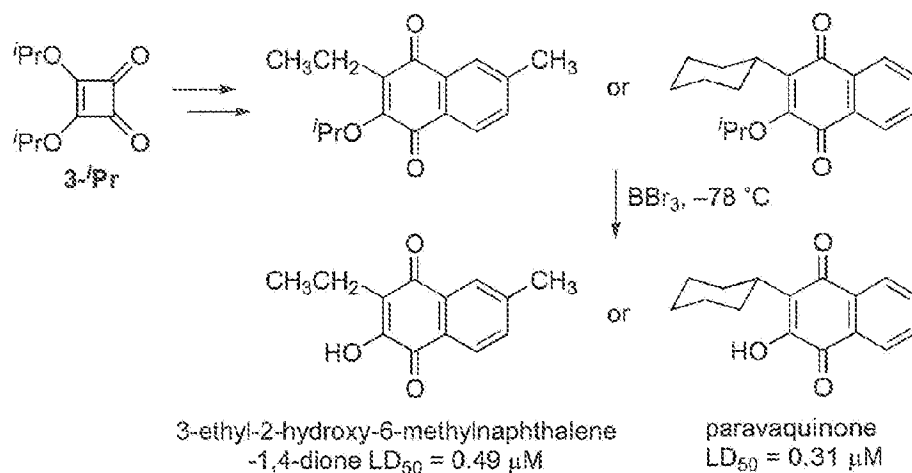
[0235] 《トリフルオロメチル置換セミスクアレートの応用可能性》

本発明のトリフルオロメチル置換セミスクアレートの合成法を用いれば、生理活性が知られている以下の化合物への応用も期待できる。

[0236] 《応用可能性（１）》

上記式（１３）で表す構造の化合物、2-isopropoxy-6-methyl-3-(trifluoromethyl)naphthalene-1,4-dioneは、細胞分裂阻害活性を示す化合物Paravaquinoneの類縁体である。Paravaquinoneはアメリカムラサキウニの受精卵の細胞分裂阻害活性を示すことが報告されている。さらに、その類縁体3-ethyl-2-hydroxy-6-methylnaphthalene-1,4-dioneも同様の活性を示すことが報告されている（非特許文献３６）。実施例４で合成した前記式（１３）で表される化合物のトリフルオロメチル置換ナフトキノンも同様の生理活性を有するものと考えられる。

[0237] [化99]

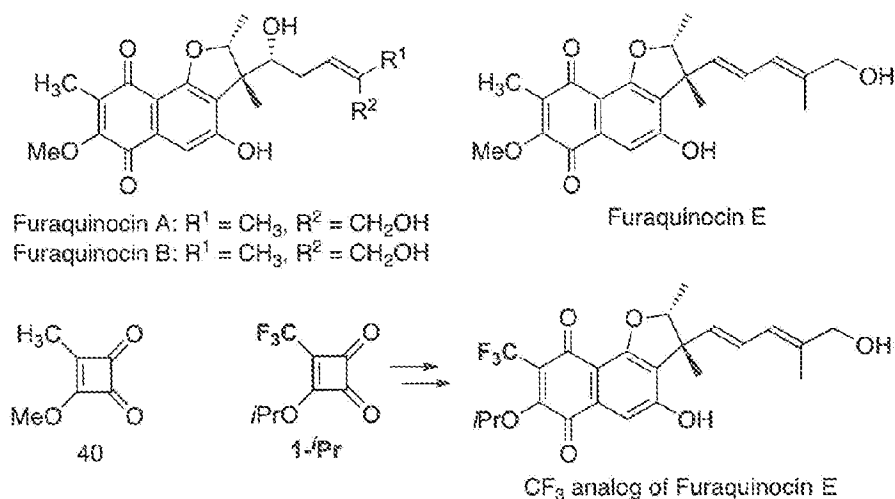


[0238] 《応用可能性（２）》

Furaquinocin類は、HeLaS3およびB16メラノーマ細胞に対するin vitro細胞毒性や血小板凝固作用阻害活性など、幅広

い生理活性を示す。それらの中で、下記に示す Furaquinocin A、B、および E が、下記に示す反応式のセミスクアレート 40 を用いて合成されている（非特許文献 37）。したがって、トリフルオロメチル置換セミスクアレート 1-*i*Pr を用いれば、Furaquinocin 類のトリフルオロメチル類縁体の合成が可能となる。

[0239] [化100]

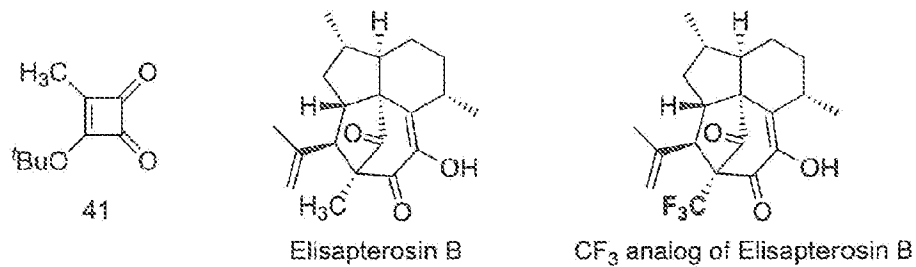


[0240] ≪応用可能性（3）≫

抗マラリア活性物質である (-)-Elisapterosin B もまた、下記反応式に示すセミスクアレート 41 からの全合成が達成されている（非特許文献 38）。したがって、トリフルオロメチル置換セミスクアレートを用いれば、トリフルオロメチル置換抗マラリア化合物への応用が考えられる。

[0241]

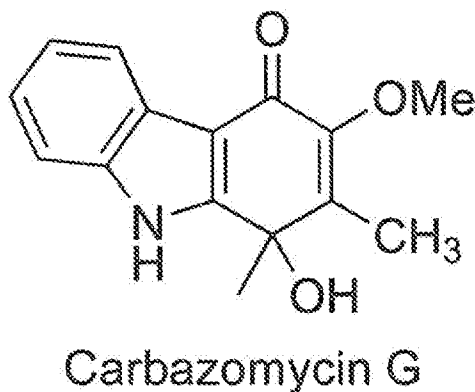
[化101]



[0242] 《応用可能性（４）》

Carbazomycin類は抗真菌活性や抗菌活性を示し、セミスクアレート1を用いるCarbazimycin Gの合成が最近になって報告された（非特許文献39）。実施例17で合成した式（26）で表される化合物は、Carbazimycin Gを合成する際の前駆物質のトリフルオロメチル化合物である。したがって、該前駆化合物を用いてトリフルオロメチル置換Carbazimycin G類縁体を合成することが可能である。

[0243] [化102]



[0244] 以上、本発明の製造方法によって、種々の化合物にトリフルオロメチル基を導入することが可能となる。

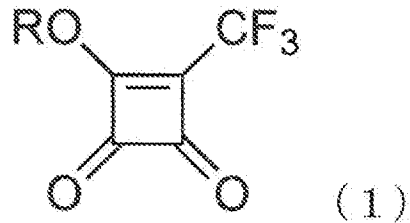
産業上の利用可能性

[0245] 本発明の合成方法によれば、合成が困難であった多様なトリフルオロメチル化合物が効率よく得られるようになる。

請求の範囲

〔請求項1〕 下記一般式（1）で表される化合物を出発原料として、

〔化1〕



（式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。）

付加反応工程、

及び環拡大工程によってトリフルオロメチル基が導入された化合物を製造する方法。

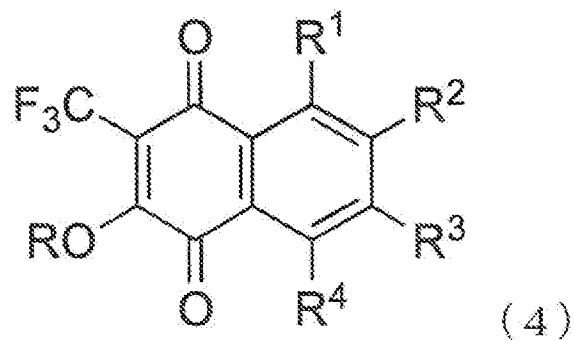
〔請求項2〕 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、

キノン化合物である請求項1記載の製造方法。

〔請求項3〕 トリフルオロメチル基が導入されたキノン化合物が、

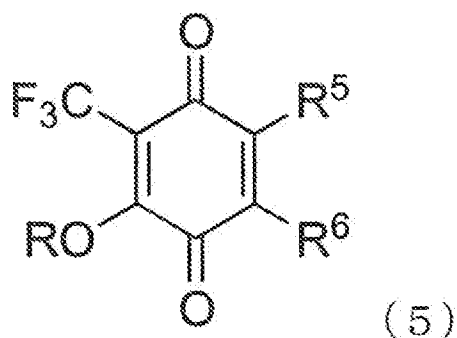
下記一般式（4）又は（5）で表される化合物である請求項2記載の製造方法。

〔化2〕



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹、R²、R³、R⁴はそれぞれ独立して水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R¹～R⁴のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化3]

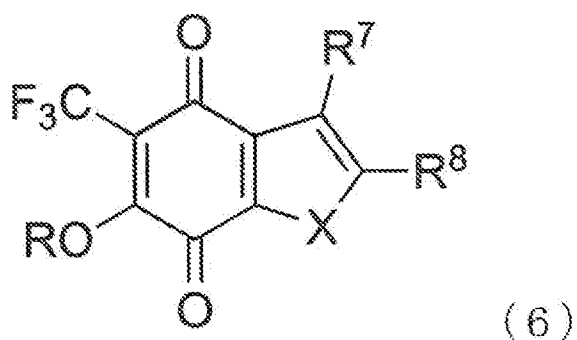


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[請求項4] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
複素環縮環化合物である請求項1記載の製造方法。

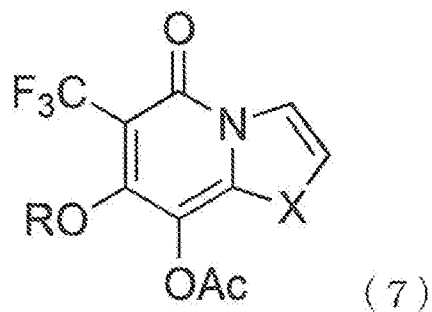
[請求項5] トリフルオロメチル基が導入された複素環縮環化合物が、
下記一般式(6)又は(7)で表される化合物である請求項4記載の製造方法。

[化4]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁷、R⁸はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R⁷、R⁸は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、N、Pであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化5]

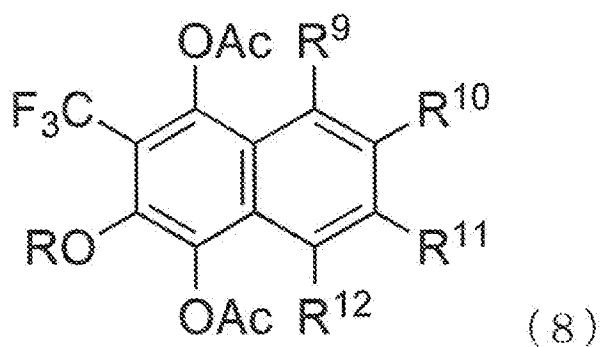


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。XはCH=CH₂、S、N、CH₃である。)

[請求項6] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
ヒドロキノン化合物である請求項1記載の製造方法。

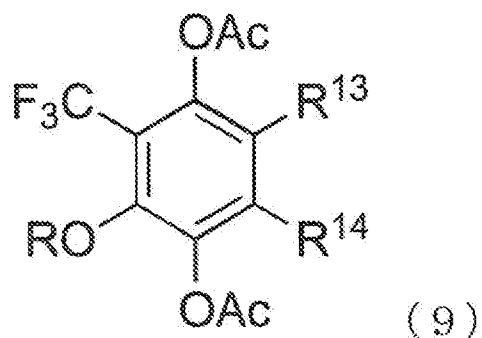
[請求項7] トリフルオロメチル基が導入されたヒドロキノン化合物が、
下記一般式(8)～(10)のいずれかで表される化合物である請求項6記載の製造方法。

[化6]



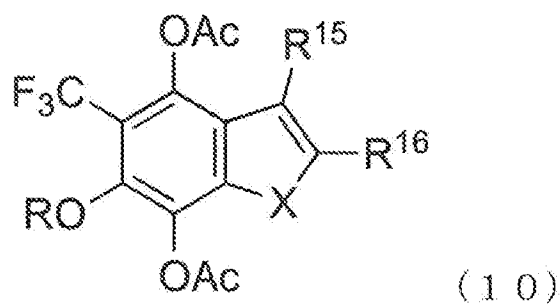
(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R⁹～R¹²のうち任意の2つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化7]



(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹³、R¹⁴はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択される。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1～C 8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化8]



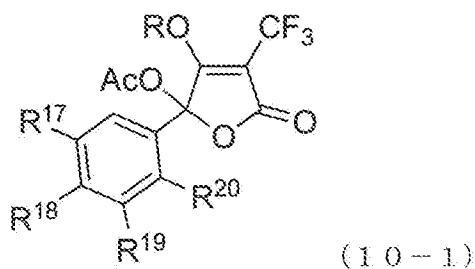
(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹⁵、R¹⁶はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R¹⁵、R¹⁶は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、N、Pであり、Pは、カルバメート、ス

ルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1 ～ C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[請求項8] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
ブテノリド化合物である請求項 1 記載の製造方法。

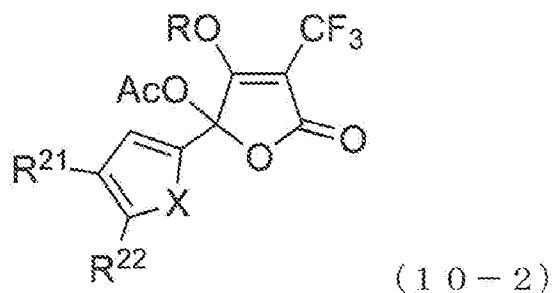
[請求項9] トリフルオロメチル基が導入されたブテノリド化合物が、
下記一般式 (10-1)、(10-2) で表される化合物である請求項 8 記載の製造方法。

[化9]



(式中、R はイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基、エステル基から選択され、R¹⁷～R²⁰ のうち任意の 2 つの隣接する置換基は縮環ベンゼンを形成してもよい。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C 1 ～ C 8 の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[化10]

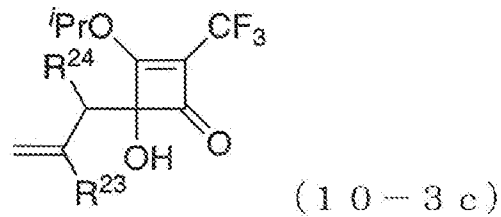


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基から選択される。R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、クロロ基、フルオロ基から選択され、R²¹、R²²は結合して縮環ベンゼンを形成してもよい。XはO、S、NPであり、Pは、カルバメート、スルホンアミドである。ここで、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基の炭化水素部位は、C1～C8の直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。)

[請求項10] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
四員環化合物である請求項1記載の製造方法。

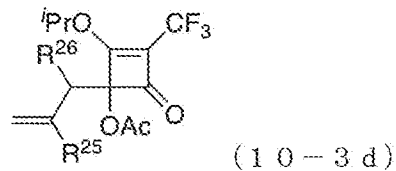
[請求項11] トリフルオロメチル基が導入された四員環化合物が、
下記一般式(10-3c)、(10-3d)で表される化合物である請求項10記載の製造方法。

[化11]



(式中、 R^{23} 、 R^{24} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

[化12]

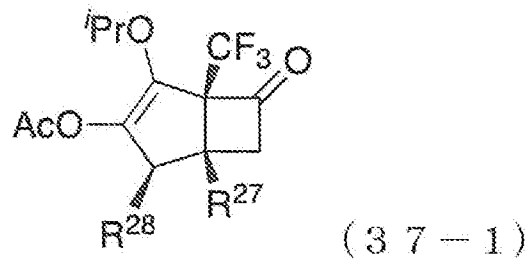


(式中、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ独立して、C1～C6直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択される。)

[請求項12] 前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
ビシクロ環化合物である請求項1記載の製造方法。

[請求項13] トリフルオロメチル基が導入されたビシクロ環化合物が、
下記一般式(37-1)で表される化合物である請求項12記載の製造方法。

[化13]



(式中、 R^{27} 、 R^{28} はそれぞれ独立して、C 1 ～ C 6 直鎖状、分岐状、環状のアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^{27} 、 R^{28} で環構造を形成してもよい。)

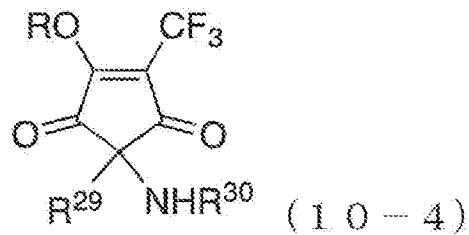
[請求項14]

前記トリフルオロメチル基が導入された化合物が、
アミノシクロペンテンジオン化合物である請求項 1 記載の製造方法。

[請求項15]

トリフルオロメチル基が導入されたアミノシクロペンテンジオン化合物が、
下記一般式 (1 0 - 4) で表される化合物である請求項 1 4 記載の製造方法。

[化14]

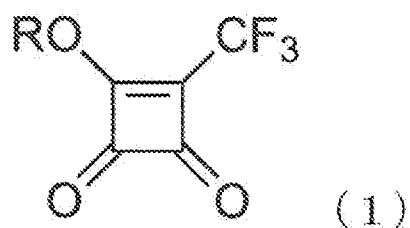


(式中、Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソ

ブチル基、sec-ブチル基から選択される。 R^{29} はC 1～C 8のアルキル基で、直鎖状、分岐状、環状のいずれでも良い。 R^{30} はt-ブチル基または1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基から選択される。)

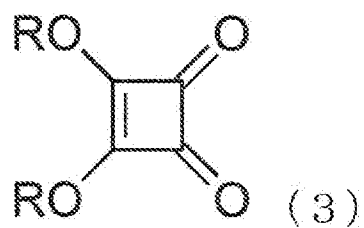
[請求項16] 下記一般式(1)で表されるトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、

[化15]



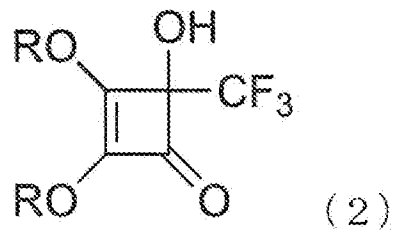
下記一般式(3)で表されるスクアレートをトリフルオロメチル化する工程により、

[化16]



下記一般式(2)で表される化合物を製造し、

[化17]



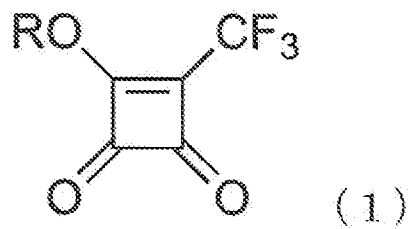
アリルアルコール転移反応を行う工程により合成することを特徴とする製造方法。

(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[請求項17]

下記一般式(1)で表されるトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、

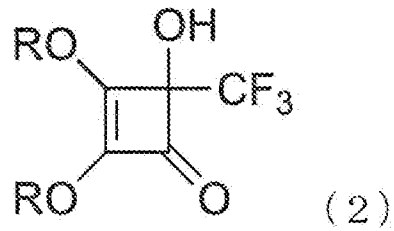
[化18]



(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。)

下記一般式(2)で表される化合物を

[化19]



アリルアルコール転移反応を行なう工程により合成することを特徴とする製造方法。

(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[請求項18]

請求項16又は17記載のトリフルオロメチル置換セミスクアレートの製造方法であって、

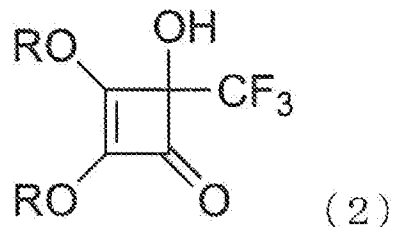
アリルアルコール転移反応を行なう工程が、

Re_2O_7 又は $\text{Ph}_3\text{SiReO}_3$ を触媒として用いる反応であることを特徴とする製造方法。

[請求項19]

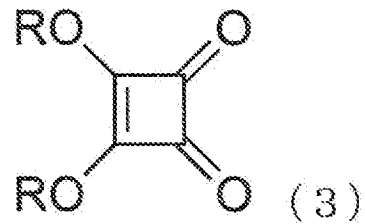
下記一般式(2)で表される化合物の製造方法であって、

[化20]



下記一般式(3)で表されるスクアレートを

[化21]



トリフルオロメチル化する工程により合成することを特徴とする製造方法。

(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。)

[請求項20]

請求項16又は19記載の製造方法であって、

前記トリフルオロメチル化する工程が、

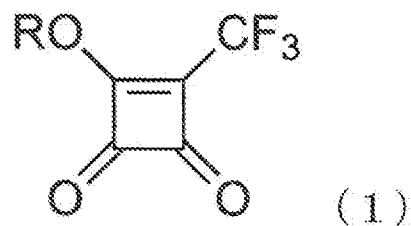
$\text{CF}_3\text{Me}_3\text{Si}$ を有機ケイ素試薬として用いてシリルトリフルオロメチル化反応をする工程と、

脱シリル化工程からなることを特徴とする製造方法。

[請求項21]

下記一般式(1)で表される化合物。

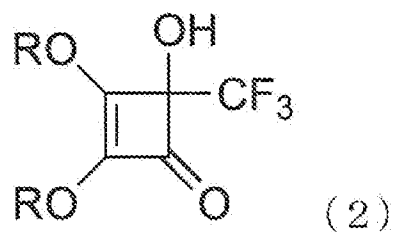
[化22]



(式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。)

[請求項22] 下記一般式（2）の化合物。

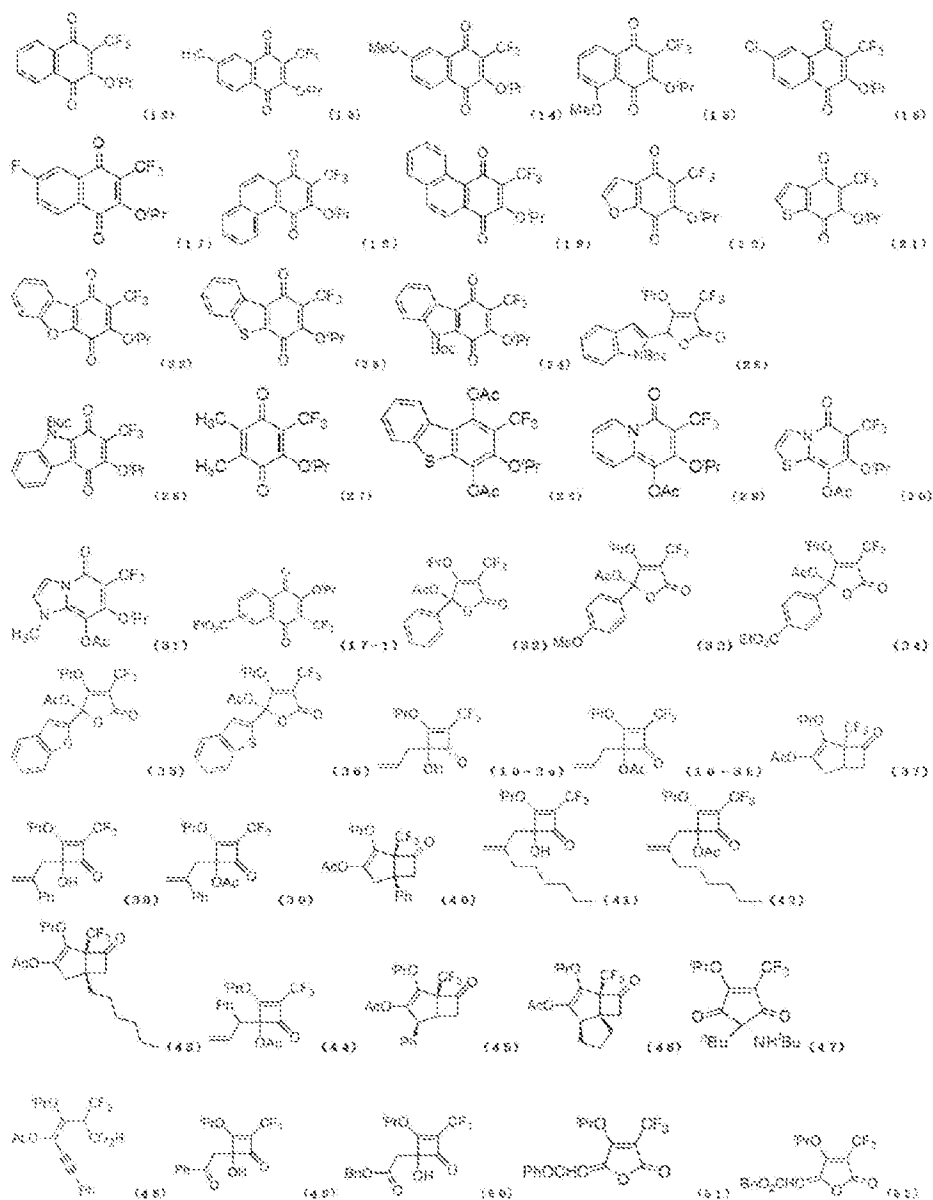
[化23]



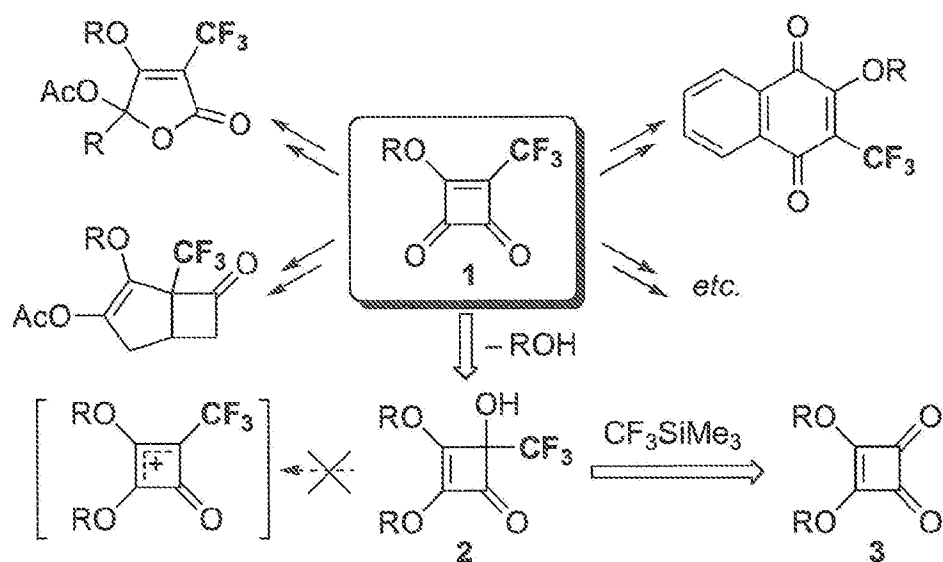
（式中Rはイソプロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基であり、異なる基であっても、同一の基であってもよい。）

[請求項23] 下記式（12）～（52）、（17-1）、（10-3a）、（10-3b）で表されるトリフルオロメチル化合物。

[化24]

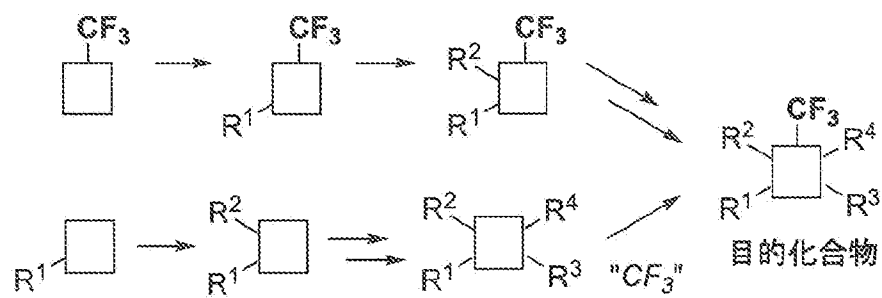


[図1]



[図2]

ビルディングブロック法



直接トリフルオロメチル化法

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C45/51, C07C45/68, C07C46/00, C07C49/753, C07C50/28, C07C50/32, C07C50/34, C07D209/88, C07D307/86, C07D307/91, C07D333/54, C07D333/76, C07D405/04, C07D455/02, C07D471/04, C07D513/04, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-502157 A (Zeneca Ltd.), 04 March 1997 (04.03.1997), page 56; reaction formula I	1-18, 20-21, 23
A	JP 7-502007 A (Imperial Chemical Industries PLC), 02 March 1995 (02.03.1995), page 14, lower right column	1-18, 20-21, 23
A	Emma Packard et al., Organoytterbium Ate Complexes Extend the Value of Cyclobutenediones as Isoprene Equivalents, Angewandte Chemie, International Edition, 2013, 52, 13076-13079, Scheme 1-8	1-18, 20-21, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 August 2016 (22.08.16)Date of mailing of the international search report
06 September 2016 (06.09.16)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066988

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yoshihiko Yamamoto et al., Radical-Mediated Ring Enlargement of Cyclobutenones: New Synthetic Potential of Squaric Acid, Journal of the American Chemical Society, 1995, 117, 9653-9661, Scheme 5	16-23
A	Lanny S. Liebeskind et al., An Improved Method for the Synthesis of Substituted Cyclobutenediones, The Journal of Organic Chemistry, 1988, 53, 2482-2488, Abstract, Scheme II, Table 1	16-22
A	Teruaki Mukaiyama et al., Lithium Acetate-catalyzed Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with (Trifluoromethyl)trimethylsilane, Chemistry Letters, 2005, 34/1, 88-89, Table 2	16,18-20,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066988

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C45/51(2006.01)i, C07C45/68(2006.01)i, C07C46/00(2006.01)i,
C07C49/753(2006.01)i, C07C50/28(2006.01)i, C07C50/32(2006.01)i,
C07C50/34(2006.01)i, C07D209/88(2006.01)i, C07D307/86(2006.01)i,
C07D307/91(2006.01)i, C07D333/54(2006.01)i, C07D333/76(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D455/02(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D513/04(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2016/066988

JP 9-502157 A 04.03.1997

US 5712272 A
page 27; Scheme I
US 5492905 A
US 5654295 A
GB 9212308 D
GB 9212308 D0
WO 1993/025534 A1
EP 644878 A1
DE 69330754 D
DE 69330754 T
NO 944781 A
AU 4343693 A
FI 945807 A
FI 20002725 A
CA 2137834 A
NZ 253252 A
HU 71404 A

JP 7-502007 A 02.03.1995

US 5541319 A
page 17; Scheme I
US 5446039 A
US 5254683 A
GB 9100028 A
GB 2251616 A
GB 9100028 A0
WO 1992/011854 A1
EP 517876 A1
DE 69122858 C
DE 69122858 T
NO 923413 A
PL 295932 A
FI 971963 A
FI 923759 A
CZ 9202992 A
AT 144423 E

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07C45/51, C07C45/68, C07C46/00, C07C49/753, C07C50/28, C07C50/32, C07C50/34, C07D209/88, C07D307/86, C07D307/91, C07D333/54, C07D333/76, C07D405/04, C07D455/02, C07D471/04, C07D513/04, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

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

CAplus/REGISTRY (STN)、CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 9-502157 A（ゼネカ リミテッド） 1997.03.04、第56頁、反応式 I	1-18, 20-21, 23
A	JP 7-502007 A（インペリアル ケミカル インダストリーズ ピー エルシー） 1995.03.02、第14頁右下欄	1-18, 20-21, 23

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.08.2016

国際調査報告の発送日

06.09.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

桜田 政美

4H

3771

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Emma Packard et al., Organoytterbium Ate Complexes Extend the Value of Cyclobutenediones as Isoprene Equivalents, Angewandte Chemie, International Edition, 2013, 52, 13076-13079, Scheme 1-8	1-18, 20-21, 23
A	Yoshihiko Yamamoto et al., Radical-Mediated Ring Enlargement of Cyclobutenones: New Synthetic Potential of Squaric Acid, Journal of the American Chemical Society, 1995, 117, 9653-9661, Scheme 5	16-23
A	Lanny S. Liebeskind et al., An Improved Method for the Synthesis of Substituted Cyclobutenediones, The Journal of Organic Chemistry, 1988, 53, 2482-2488, Abstract, Scheme II, Table 1	16-22
A	Teruaki Mukaiyama et al., Lithium Acetate-catalyzed Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with (Trifluoromethyl)trimethylsilane, Chemistry Letters, 2005, 34/1, 88-89, Table 2	16, 18-20, 22

発明の属する分野の分類

C07C45/51(2006.01)i, C07C45/68(2006.01)i, C07C46/00(2006.01)i, C07C49/753(2006.01)i,
C07C50/28(2006.01)i, C07C50/32(2006.01)i, C07C50/34(2006.01)i, C07D209/88(2006.01)i,
C07D307/86(2006.01)i, C07D307/91(2006.01)i, C07D333/54(2006.01)i,
C07D333/76(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D455/02(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

JP 9-502157 A	04. 03. 1997	US 5712272 A, p27 Scheme I
		US 5492905 A
		US 5654295 A
		GB 9212308 D
		GB 9212308 D0
		WO 1993/025534 A1
		EP 644878 A1
		DE 69330754 D
		DE 69330754 T
		NO 944781 A
		AU 4343693 A
		FI 945807 A
		FI 20002725 A
		CA 2137834 A
		NZ 253252 A
		HU 71404 A
JP 7-502007 A	02. 03. 1995	US 5541319 A, p17 Scheme I
		US 5446039 A
		US 5254683 A
		GB 9100028 A
		GB 2251616 A
		GB 9100028 A0
		WO 1992/011854 A1
		EP 517876 A1
		DE 69122858 C
		DE 69122858 T
		NO 923413 A
		PL 295932 A
		FI 971963 A
		FI 923759 A
		CZ 9202992 A
		AT 144423 E