(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 8 月 25 日(25.08.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/133217 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 209/34 (2006.01)　*C07D 249/06* (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01)　*C07D 487/10* (2006.01)
C07C 227/06 (2006.01)　*C07B 53/00* (2006.01)
C07C 229/50 (2006.01)　*C07B 61/00* (2006.01)
C07D 209/36 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/054960

(22) 国際出願日: 2016 年 2 月 19 日(19.02.2016)

(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 2015-032106 2015 年 2 月 20 日(20.02.2015) 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: 大井　貴史 (OOI, 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). 大松　亨介 (OHMATSU, Kohsuke); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町１番　国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町１－７－１　北浜ＴＮＫビル Osaka (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.

(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)）

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE OXINDOLE COMPOUND AND TRIAZOLIUM SALT USED THEREIN AS CATALYST

(54) 発明の名称 : 光学活性オキシインドール化合物の製造方法及びそれに触媒として用いられるトリアゾリウム塩

(57) **Abstract**: The present invention is able to provide a method for stereoselectively introducing an amino group having various substituents into the α-position of an oxindole compound by a single step by having a specific compound (a carbonyl compound such as an oxindole compound) and a specific hydroxyl amine compound or hydrogen peroxide react with each other in the presence of a specific triazolium salt and a specific trihalogenated acetonitrile compound without undergoing a reaction for reductively breaking a nitrogen-nitrogen bond, a nitrogen-oxygen bond or the like of the product. In addition, an amino group having various substituents is able to be stereoselectively introduced into the α-position of another substrate by a single step by means of a similar reaction mechanism. It is preferable that this reaction is carried out in the presence of a base.

(57) 要約: 特定の化合物（オキシインドール化合物等のカルボニル化合物）と、特定のヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素とを、特定のトリアゾリウム塩及び特定のトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に反応させることで、生成物の窒素－窒素結合、窒素－酸素結合等を還元的に切断する反応を経ずとも、オキシインドール化合物のα位に多様な置換基を有するアミノ基を、一段階のみで、立体選択的に導入する方法を提供することができる。また、同様の反応機構で、他の基質に対して、α位に多様な置換基を有するアミノ基を、一段階のみで、立体選択的に導入することもできる。該反応は、塩基の存在下で行うことが好ましい。

WO 2016/133217 A1

明　細　書

発明の名称 ：

光学活性オキシインドール化合物の製造方法及びそれに触媒として用いられるトリアゾリウム塩

技術分野

[0001] 本発明は、光学活性オキシインドール化合物の製造方法及びそれに触媒として用いられるトリアゾリウム塩に関する。

背景技術

[0002] 光学活性なオキシインドール誘導体（特に、3位がアミノ基で置換されたオキシインドール誘導体）は、AG-041R、cartellin C等の生物活性物質の部分構造として存在し、医農薬品合成の中間体に広く利用されている。近年、より高機能な医薬品誘導体の開発を目的として、α位に不斉炭素を有するオキシインドール誘導体の合成が望まれている。

[0003] このような四置換不斉炭素を有するオキシインドール誘導体の合成方法としては、特定のオキシインドール誘導体の求電子的な立体選択的α－アミノ化反応方法が知られている。このα－アミノ化反応におけるアミノ化試剤としては、従来から、アゾジカルボン酸エステル、ニトロソ化合物、アジ化ヨージナン類等が使用されている（例えば、非特許文献１～４等）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 4684-4688.

非特許文献2：J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 1255-1257.

非特許文献3：J. Am. Chem. Soc. 2006, 126, 16488-16489.

非特許文献4：Organic Letters, 2008, 10, 1593-1595.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、上記の従来の方法では、立体選択的な求電子的α－アミノ化反応に利用できるアミノ化試剤は極めて限られていた。また、上記の従来の方法では、生成物の窒素－窒素結合、窒素－酸素結合等を還元的に切断する反応を経なければα－アミノカルボニル化合物が得られなかった。このため、オキシインドール化合物のα位に多様な置換基を有するアミノ基を導入することは困難であった。

[0006] このため、本発明は、生成物の窒素－窒素結合、窒素－酸素結合等を還元的に切断する反応を経ずとも、オキシインドール化合物のα位に多様な置換基を有するアミノ基を、一段階のみで、立体選択的に導入する方法を提供することを目的とする。また、本発明は、同様の反応機構で、他の基質に対して、α位に多様な置換基を有するアミノ基を、一段階のみで、立体選択的に導入する方法を提供することも目的とする。さらに、本発明は、当該方法に使用することができる触媒を提供することも目的とする。

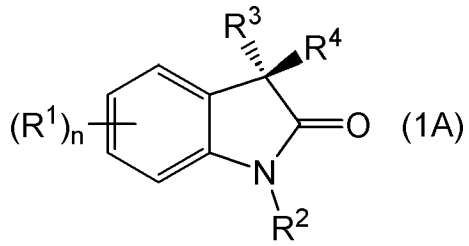
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記の課題を解決するために鋭意研究を行った。その結果、窒素上に種々の置換基を導入することができるヒドロキシルアミン化合物をアミノ源とし、系内でトリハロゲン化アセトニトリルと反応させることで求電子的なアミノ化試剤を発生させるとともに、このアミノ化試剤とキラルな1,2,3－トリアゾリウム塩触媒とを組合せて使用することで、カルボニル化合物（特にオキシインドール化合物）に対して、直接的にα－アミノ化反応を、高いエナンチオ選択性で実現することができた。この方法は、カルボニル化合物（特にオキシインドール化合物）に対するα－ヒドロキシル化反応や、末端にアミノ基を有するカルボニル化合物（特に末端にアミノ基を有するオキシインドール化合物）の分子内閉環α－アミノ化反応にも適用できる。本発明者らは、このような知見に基づき、さらに研究を重ね、本発明を完成した。すなわち、本発明は以下の構成を包含する。

[0008] 項１．一般式（1A）：

[0009]

[化1]



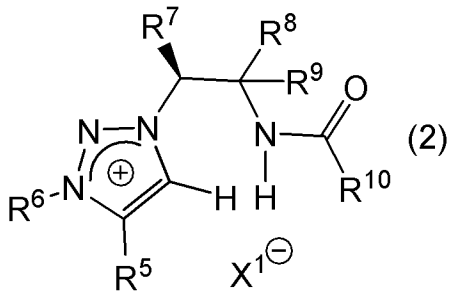
(1A)

[0010] [式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。R^4は置換されていてもよいアミノ基又は水酸基を示す。nは0～4の整数を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[0011] [化2]



(2)

[0012] [式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。]

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

CX^2_3CN (3)

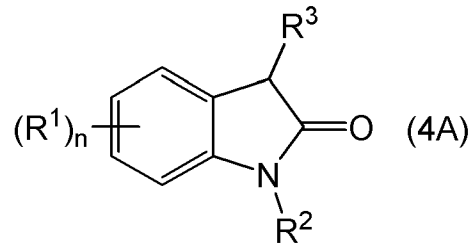
[式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4A）：

[0013]

[化3]



(4A)

[0014] ［式中、R^1、R^2、R^3及びnは前記に同じである。］

で表される化合物と、

一般式（5）：

$R^{11}NHOH$ (5)

［式中、R^{11}は有機基を示す。］

で表されるヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素とを反応させる反応工程

を備える、製造方法。

[0015] 項２．前記反応工程が、塩基の存在下に行われる、項１に記載の製造方法。

[0016] 項３．前記一般式（1A）におけるR^4が置換されていてもよいアミノ基であり、

前記反応工程が、前記一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩及び一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、前記一般式（4A）で表される化合物と前記一般式（5）で表されるヒドロキシルアミン化合物とを反応させる工程である、項１又は２に記載の製造方法。

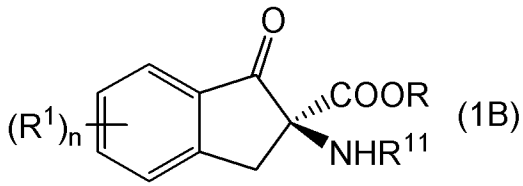
[0017] 項４．前記一般式（1A）におけるR^4が水酸基であり、

前記反応工程が、前記一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩及び一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、前記一般式（4A）で表される化合物と前記過酸化水素とを反応させる工程である、項１又は２に記載の製造方法。

[0018] 項５．一般式（1B）：

[0019]

[化4]



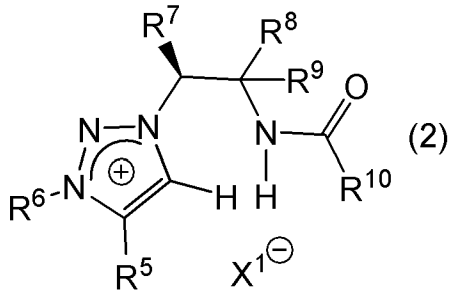
(1B)

[0020] [式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^{11}は有機基を示す。Rは有機基を示す。nは0～4の整数を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[0021] [化5]



(2)

[0022] [式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。]

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

CX^2_3CN (3)

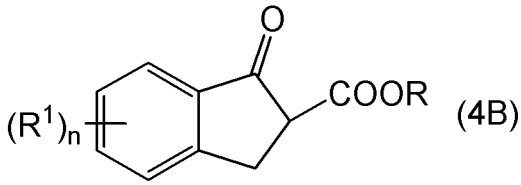
[式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4B）：

[0023]

[化6]



[0024] ［式中、R[1]、R及びnは前記に同じである。］

で表される化合物と、

一般式（5）：

$R^{11}NHOH$ (5)

［式中、R[11]は有機基を示す。］

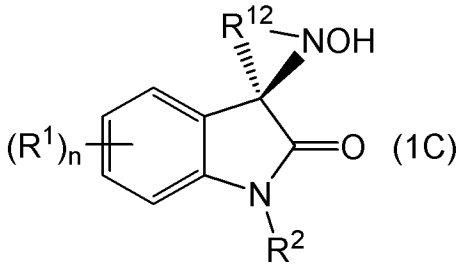
で表されるヒドロキシルアミン化合物とを反応させる反応工程

を備える、製造方法。

[0025] 項６．前記反応工程が、塩基の存在下に行われる、項５に記載の製造方法。

[0026] 項７．一般式（1C）：

[0027] [化7]



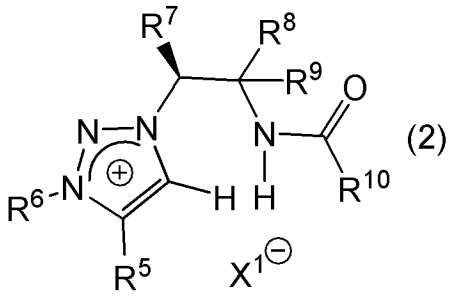
[0028] ［式中、R[1]は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R[2]は水素原子又は有機基を示す。R[12]は2価の連結基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[0029]

[化8]



(2)

[0030] [式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。]

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

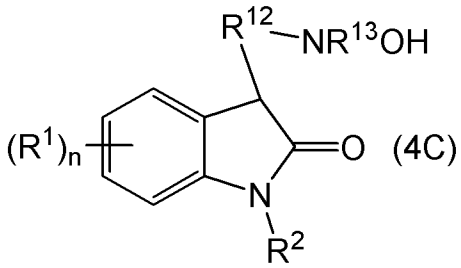
CX^2_3CN (3)

[式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4C）：

[0031] [化9]



(4C)

[0032] [式中、R^1、R^2、R^{12}及びnは前記に同じである。R^{13}はアルキル基を示す。]

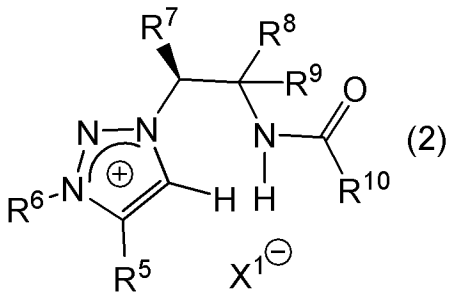
で表される化合物を、分子内閉環反応させる分子内閉環反応工程

を備える、製造方法。

[0033] 項８．前記分子内閉環反応工程が、塩基の存在下に行われる、項７に記載の製造方法。

[0034] 項９．一般式（2）：

[0035] [化10]



(2)

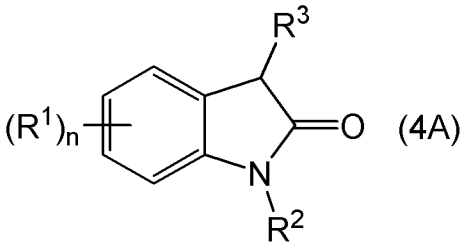
[0036] ［式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩からなるカルボニル化合物の不斉α－アミノ化又は不斉α－ヒドロキシル化触媒。

[0037] 項１０．前記カルボニル化合物は、

一般式（4A）：

[0038] [化11]



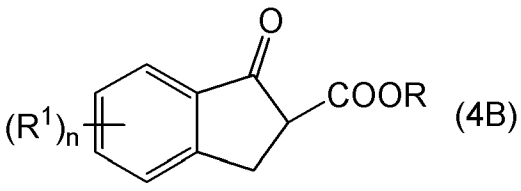
(4A)

[0039] ［式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される化合物、

一般式（4B）：

[0040] [化12]



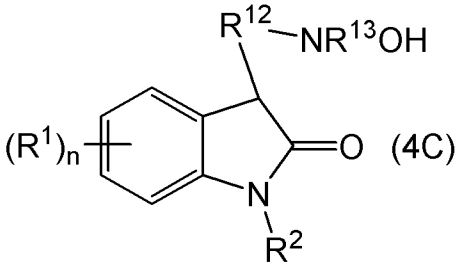
(4B)

[0041] ［式中、R[1]及びnは前記に同じである。Rは有機基を示す。］

で表される化合物、又は

一般式（4C）：

[0042] [化13]

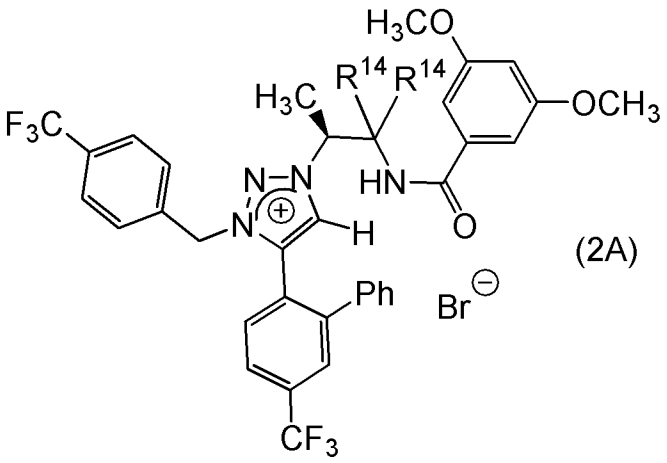


[0043] ［式中、R[1]、R[2]及びnは前記に同じである。R[12]は2価の連結基を示す。R[13]はアルキル基を示す。］

で表される化合物である、項９に記載のカルボニル化合物の不斉α－アミノ化又は不斉α－ヒドロキシル化触媒。

[0044] 項１１．一般式（2A）：

[0045] [化14]



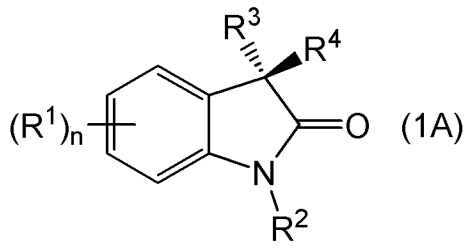
[0046] ［式中、Phはフェニル基を示す。R[14]は4－クロロフェニル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩。

[0047] 項１２．一般式（1A）：

[0048]

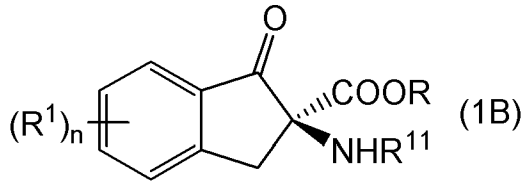
[化15]



[0049] [式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。R^4は置換されていてもよいアミノ基又は水酸基を示す。nは0～4の整数を示す。]

、一般式（1B）：

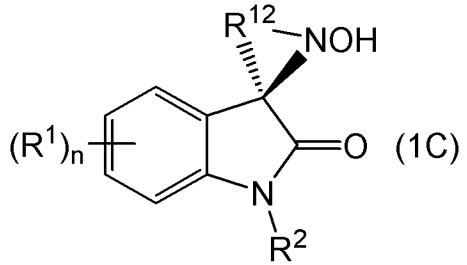
[0050] [化16]



[0051] [式中、R^1及びnは前記に同じである。R^{11}は有機基を示す。Rは有機基を示す。]

、又は一般式（1C）：

[0052] [化17]



[0053] [式中、R^1、R^2及びnは前記に同じである。R^{12}は2価の連結基を示す。]

で表される光学活性化合物。

発明の効果

[0054] 本発明によれば、窒素上に種々の置換基を導入することができるヒドロキシルアミン化合物をアミノ源とし、系内でトリハロゲン化アセトニトリル化

合物と反応させることで求電子的なアミノ化試剤を発生させるとともに、このアミノ化試剤とキラルな1,2,3－トリアゾリウム塩触媒とを組合せて使用することで、カルボニル化合物（特にオキシインドール化合物）に対して、直接的にα－アミノ化反応を、高いエナンチオ選択性で実現することができる。

[0055] この反応は、温和な条件下で効率よく進行し、様々な構造のアミノ基をα位に有するカルボニル化合物（特にオキシインドール化合物）を、一段階で立体選択的に合成することができる。しかも、上記従来の方法では必要であった生成物の窒素－窒素結合、窒素－酸素結合等を還元的に切断する反応が不要であるので、より簡便且つ高収率に反応を進行させることができる。

[0056] また、このように反応性の高い求電子種を系内で発生させるという戦略は、同種の触媒を用いた過酸化水素を酸素源とするカルボニル化合物（特にオキシインドール化合物）のエナンチオ選択的なα－ヒドロキシル化反応や、末端にアミノ基を有するカルボニル化合物（特に末端にアミノ基を有するオキシインドール化合物）の分子内閉環α－アミノ化反応にも適用することが可能である。

図面の簡単な説明

[0057] [図1]実施例5－1で得た化合物S5の結晶構造を示す。なお、明確性のために、水素原子は省略している。

[図2]実施例5－2で得た化合物S6の結晶構造を示す。なお、明確性のために、水素原子は省略している。

[図3]実施例5－3で得た化合物S8の結晶構造を示す。なお、明確性のために、水素原子は省略している。

発明を実施するための形態

[0058] 1．光学活性化合物（1A）の製造方法

本発明の第1の態様においては、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、特定の化合物（オキシインドール化合物）と、ヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素とを効果的に反応させて、光学

活性化合物を得ることができる。

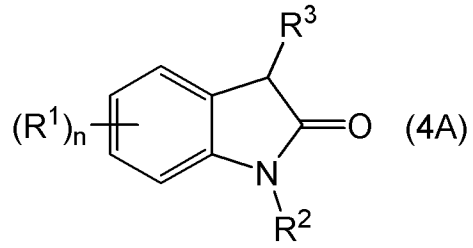
[0059] 本発明の第1の態様においては、種々の基質化合物（オキシインドール化合物）に対して、基質選択性広く、種々の置換基を導入したアミノ基、又はヒドロキシ基をα位に導入することができるため、様々な光学活性化合物を得ることも可能である。

[0060] 本発明の第1の態様においては、通常、溶媒中、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、特定の化合物（オキシインドール化合物）と、ヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素とを反応させて様々な光学活性化合物を得ることができる。

[0061] （1－1）基質化合物

反応に供される基質としての化合物としては、特に制限されず、例えば、一般式（4A）：

[0062] [化18]



[0063] ［式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される化合物（以下、「化合物（4A）と言うこともある」）を採用できる。

[0064] 一般式（4A）において、R^1で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子のいずれも採用し得るが、収率、立体選択性等の観点から、本工程では塩素原子、臭素原子等が好ましい。

[0065] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としては、特に制限されず、炭化水素基（アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基）、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基等が挙げられる。

[0066] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアルキル基としては、特に制限はなく、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基等の非環式脂肪族アルキル基（好ましくは炭素数1～6、特に炭素数1～4の非環式脂肪族アルキル基）；ベンジル基、メチルベンジル基、フェネチル基、メチルフェネチル基、ナフチルメチル基、メチルナフチルメチル基等のアラルキル基（好ましくは炭素数7～20、特に炭素数7～14のアラルキル基）等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族アルキル基も採用でき、分岐鎖非環式脂肪族アルキル基も採用できる。これらアルキル基は、前記のハロゲン原子、後述のシクロアルキル基、後述のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシ基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0067] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのシクロアルキル基としては、特に制限はなく、例えば、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等のシクロアルキル基炭素数3～10（好ましくは炭素数3～8のシクロアルキル基）等が挙げられる。これらシクロアルキル基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、後述のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシ基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0068] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアルケニル基としては、特に制限はなく、例えば、ビニル基、アリル基等のアルケニル基（好ましくは炭素数2～6、特に炭素数2～4のアルケニル基）等が挙げられる。これらアルケニル基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、後述のアリール基、後述のアルコキシ基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置

換基を1～3個程度有することもできる。

[0069] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアリール基としては、特に制限はなく、例えば、フェニル基、トリル基（o－トリル基、m－トリル基、p－トリル基）、キシリル基（o－キシリル基、m－キシリル基、p－キシリル基）、ナフチル基等が挙げられる。これらアリール基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、後述のアルコキシ基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0070] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアルコキシ基としては、特に制限はなく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、イソブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基等の非環式脂肪族アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6、特に炭素数1～4の非環式脂肪族アルコキシ基）等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルコキシ基を採用する場合、非環式直鎖脂肪族アルコキシ基も採用でき、非環式分岐鎖脂肪族アルコキシ基も採用できる。これらアルコキシ基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、後述のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0071] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアルコキシカルボニル基としては、特に制限はなく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec－ブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基等の脂肪族アルコキシカルボニル基（好ましくは炭素数2～7、特に炭素数2～5の脂肪族アルコキシカルボニル基）等が挙げられる。なお、脂肪族アルコキシカルボニル基を採用する場合、直鎖脂肪族アルコキシカルボニル基も採用でき、分岐鎖脂肪族アルコキシカル

ボニル基も採用できる。これらアルコキシカルボニル基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、前記のアルコキシカルボニル基、後述のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0072] 一般式（4A）において、R^1で示される有機基としてのアリールオキシ基としては、特に制限はなく、例えば、フェノキシ基、トリルオキシ基（o－トリルオキシ基、m－トリルオキシ基、p－トリルオキシ基）、キシリルオキシ基（o－キシリルオキシ基、m－キシリルオキシ基、p－キシリルオキシ基）、ナフチルオキシ基等が挙げられる。これらアリールオキシ基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0073] これらのR^1のなかでも、収率、立体選択性等の観点から、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等が好ましく、非置換アルキル基、非置換アルコキシ基等がより好ましく、非置換非環式脂肪族アルキル基、非置換非環式脂肪族アルコキシ基がさらに好ましい。また、一般式（4A）において、nが複数（2～4の整数）である場合、複数のR^1はそれぞれ同一でも異なっていてもよい。

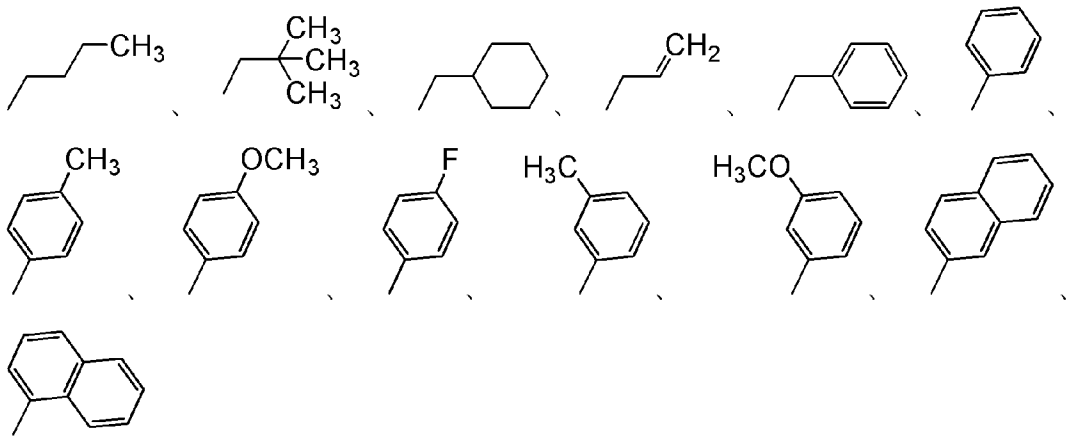
[0074] 一般式（4A）において、R^1の数であるnは、収率、立体選択性等の観点から、0～4の整数、好ましくは0～2の整数、より好ましくは0又は1である。特に、α－アミノ化反応においては、R^1が非置換非環式脂肪族アルキル基であり、nが1であるのが最も好ましく、α－ヒドロキシル化反応においては、R^1が非置換非環式脂肪族アルコキシ基であり、nが1であるのが最も好ましい。

[0075] 一般式（4A）において、R^2で示される有機基としては、特に制限されず、一般的な窒素原子の保護基として適用できる基をいずれも採用することができ、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシ

カルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基（以下、「Boc」と言うこともある）、ベンジルオキシカルボニル基、4－メトキシベンジルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基；アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基；ベンゼンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基等のスルホニル基；メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、アセトキシメチル基等のアセタール型保護基等が挙げられ、収率、立体選択性等の観点から、アルコキシカルボニル基が好ましく、tert－ブトキシカルボニル基がより好ましい。一般式（4A）において、R^2としては、窒素原子を保護する観点から、有機基が好ましいが、水素原子であってもよい。

[0076] 一般式（4A）において、R^3で示される有機基としては、特に制限されず、炭化水素基（アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基）、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基等が挙げられ、上記説明したものを採用し得る。置換基の種類及び数も同様である。これらのなかでも、収率、立体選択性等の観点から、炭化水素基が好ましい。なお、α－アミノ化反応においては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基等がより好ましい。具体的には、

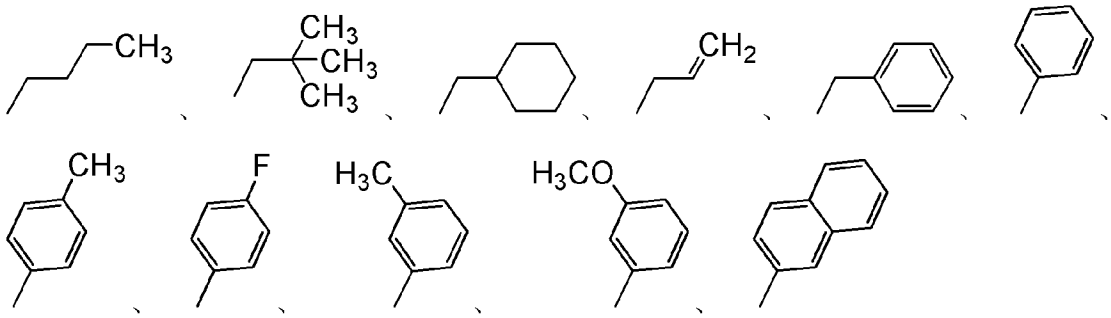
[0077] [化19]



[0078] 等が挙げられ、

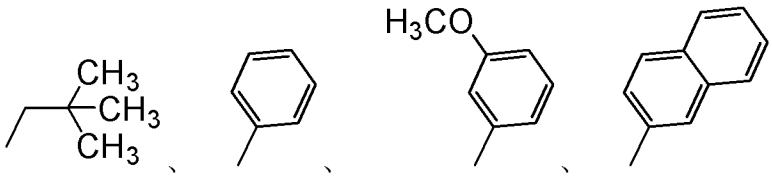
[0079]

[化20]



[0080] 等が好ましく、

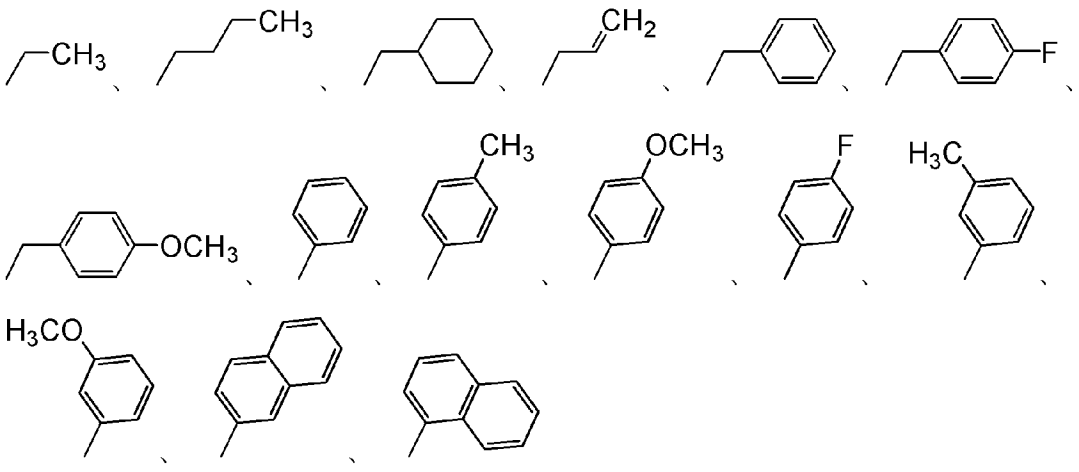
[0081] [化21]



[0082] 等がより好ましい。

[0083] また、α－ヒドロキシル化反応においては、アルキル基、アルケニル基又はアリール基がより好ましく、アルキル基又はアルケニル基がさらに好ましく、アラルキル基又はアルケニル基が特に好ましい。具体的には、

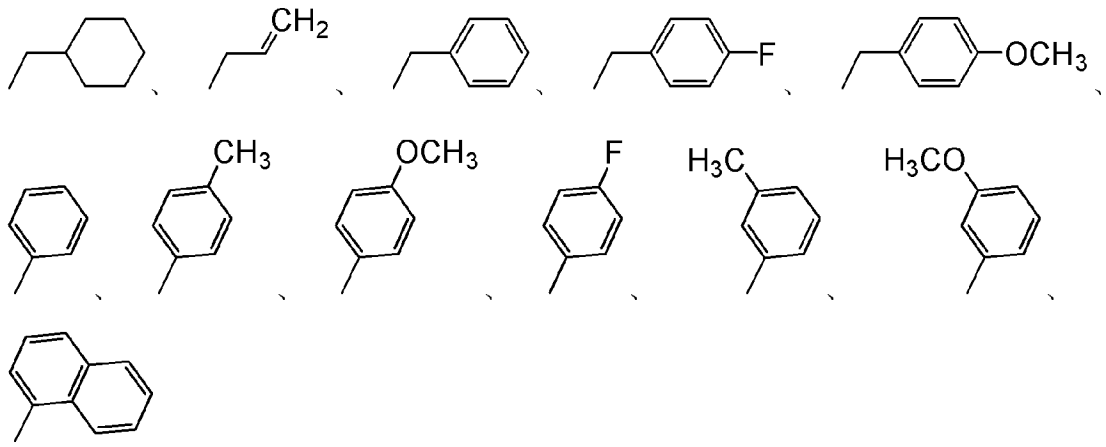
[0084] [化22]



[0085] 等が挙げられ、

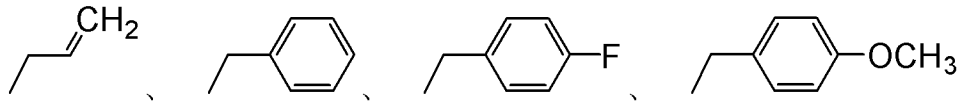
[0086]

[化23]



[0087] 等が好ましく、

[0088] [化24]

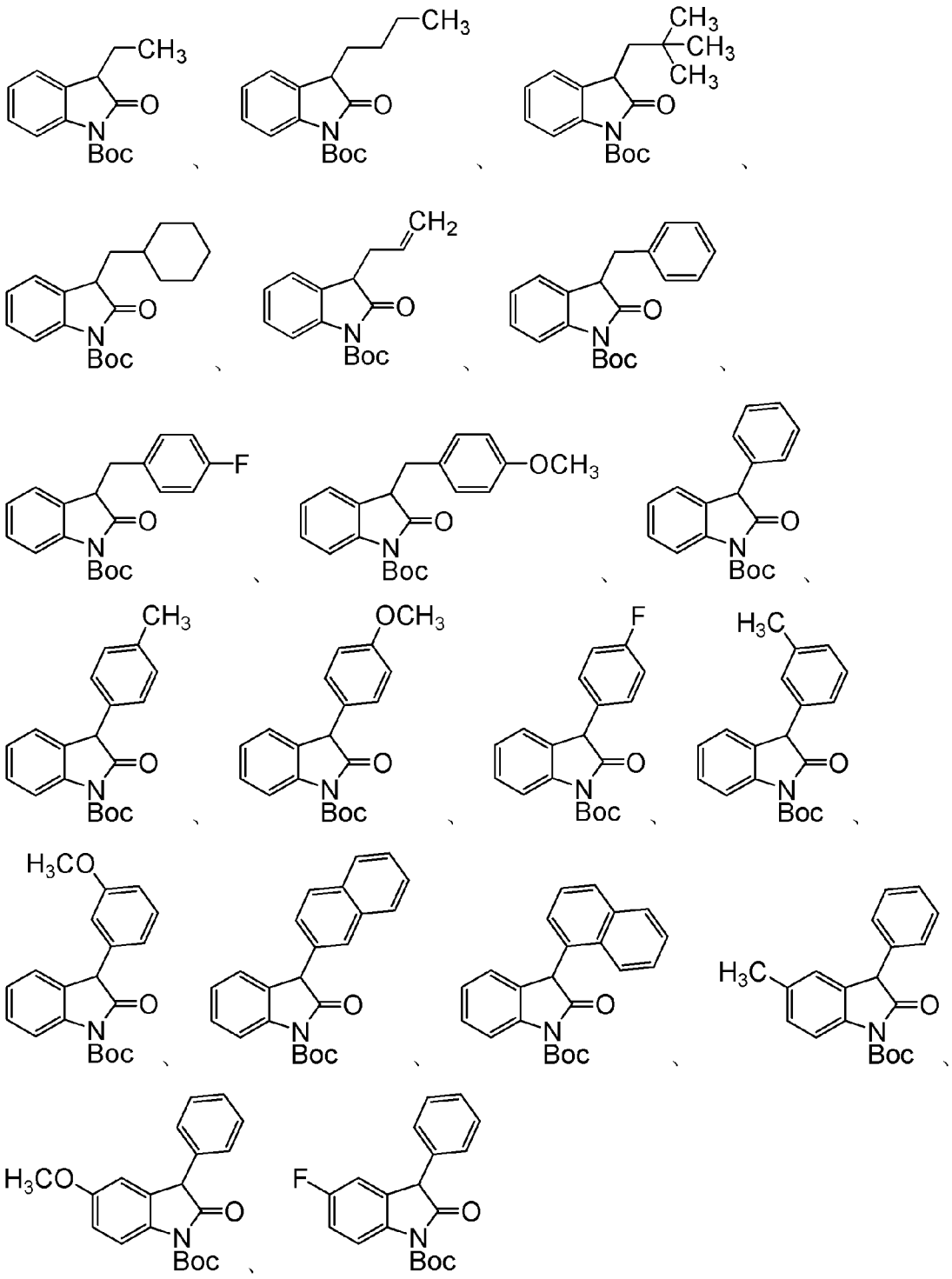


[0089] 等がより好ましい。

[0090] このような条件を満たす基質としての化合物（4A）としては、例えば、

[0091]

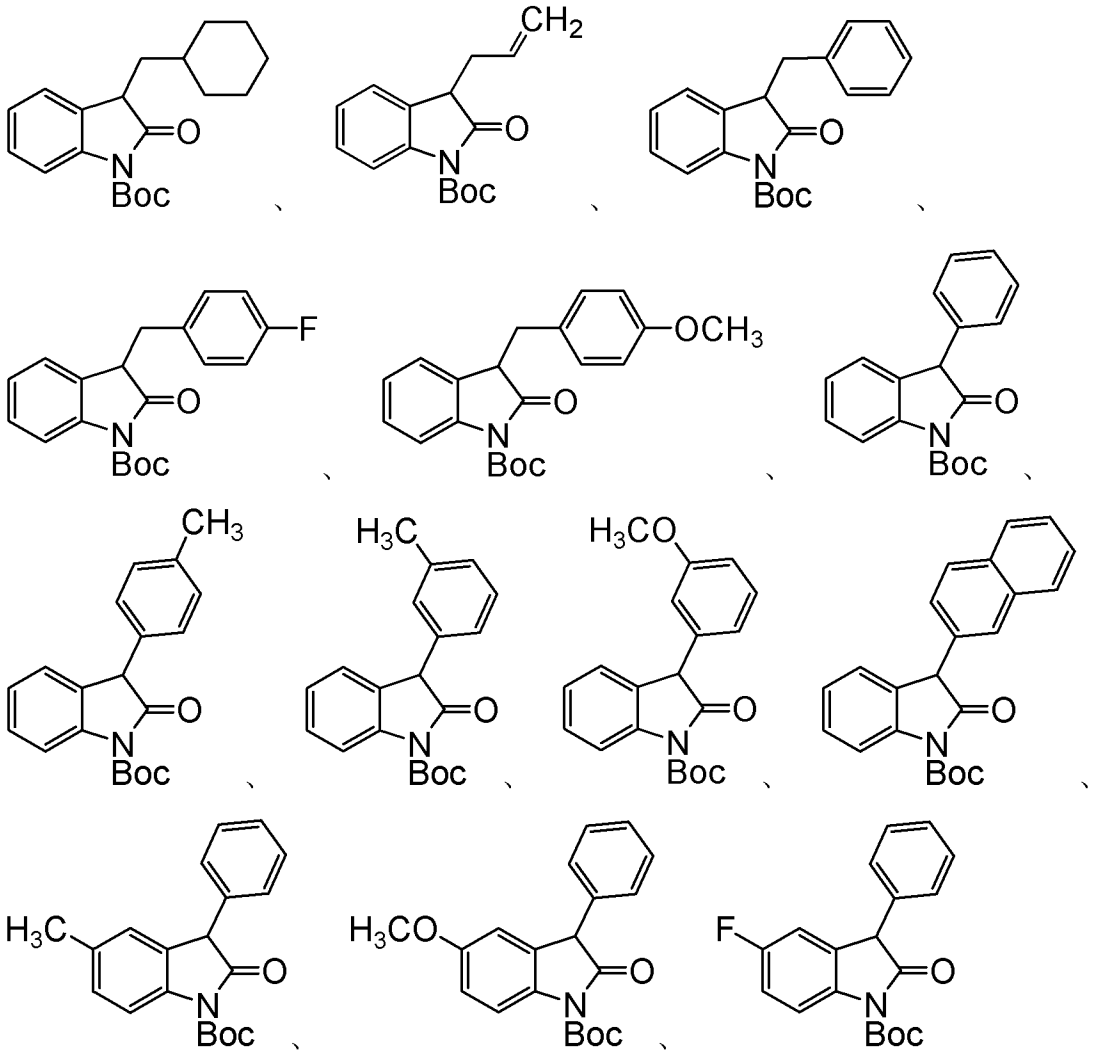
[化25]



[0092] 等を使用することができ、

[0093]

[化26]



[0094] 等が好ましい。

[0095] (1－2) ヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素

本発明において、上記した基質化合物（化合物（4A））にアミノ基を導入する場合はヒドロキシルアミン化合物を使用し、上記した基質化合物（化合物（4A））にヒドロキシ基を導入する場合は過酸化水素を使用する。

[0096] ヒドロキシルアミン化合物を使用する場合、一般式（5）：

$R^{11}NHOH$ (5)

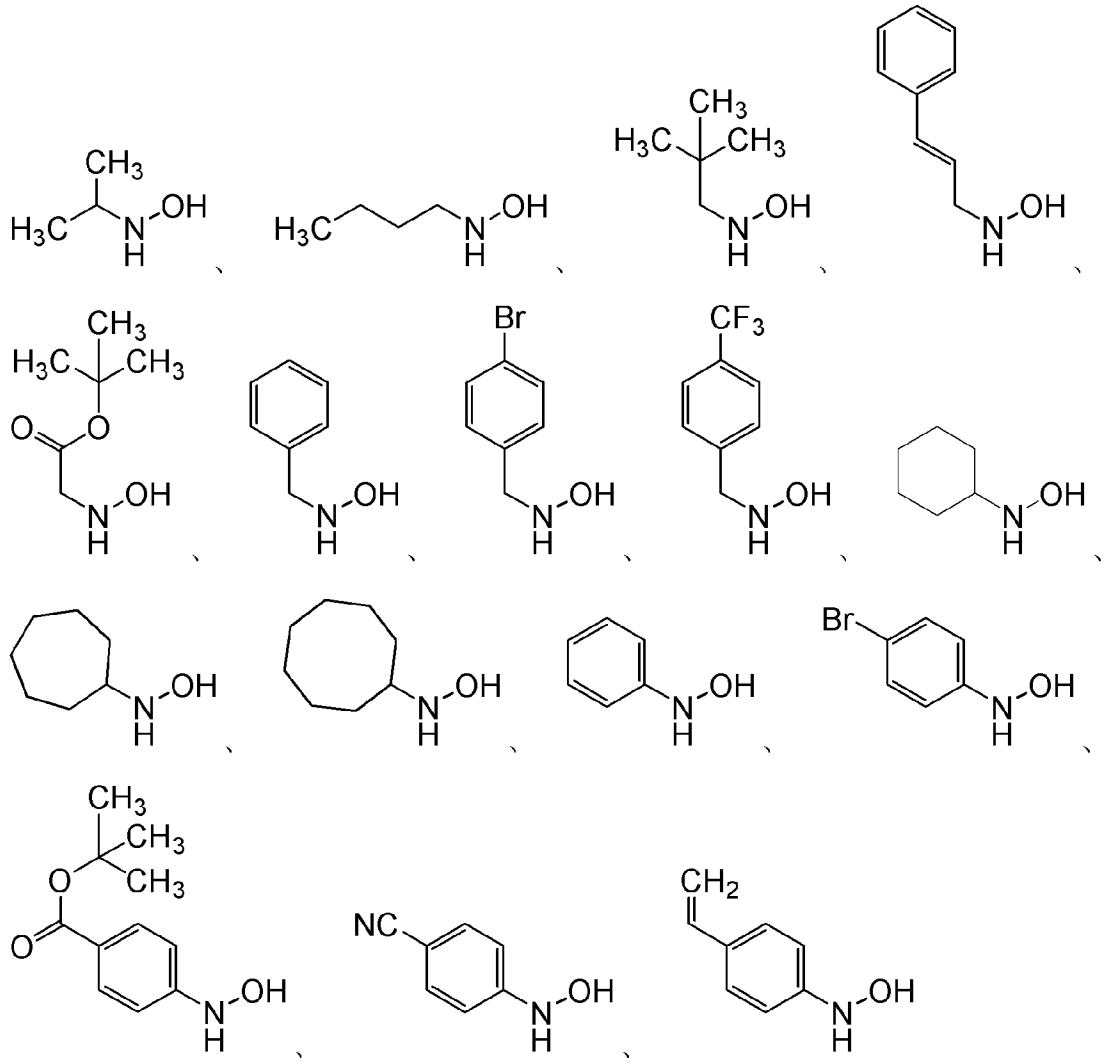
［式中、R^{11}は有機基を示す。］

で表されるヒドロキシルアミン化合物（以下、「ヒドロキシルアミン化合物（5）」と言うこともある）を使用する。

[0097] 一般式（5）において、R^{11}で示される有機基としては、特に制限されず、炭化水素基（アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基）、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基等が挙げられ、上記説明したものを採用し得る。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、脂肪族アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、アリール基等が好ましく、アラルキル基、シクロアルキル基、アリール基等がより好ましく、シクロアルキル基、アリール基等がさらに好ましく、非置換シクロアルキル基、非置換又は置換アリール基等が特に好ましい。

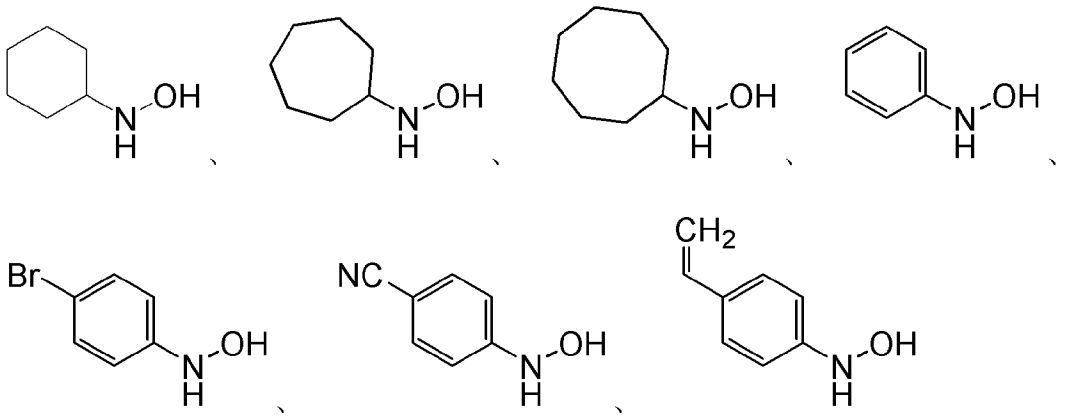
[0098] このような条件を満たすヒドロキシルアミン化合物（5）としては、例えば、

[0099] [化27]



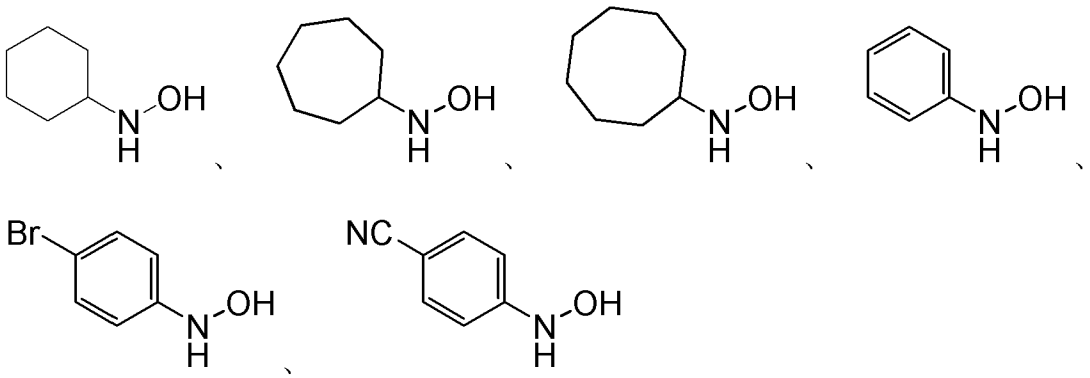
[0100] 等が挙げられ、

[0101] [化28]



[0102] 等が好ましく、

[0103] [化29]



[0104] 等がより好ましい。

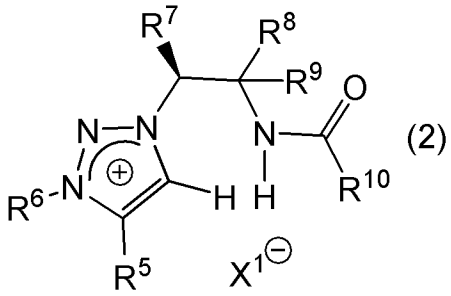
[0105] ヒドロキシルアミン化合物（5）又は過酸化水素の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、例えば、化合物（4A）1モルに対し、通常、0.5～20モル程度が好ましく、1～10モル程度がより好ましい。なお、過酸化水素を使用する場合は、過酸化水素水を過剰量使用することもできる。

[0106] （1－3）トリアゾリウム塩

本発明において、触媒として使用されるトリアゾリウム塩は、一般式（2）：

[0107]

[化30]



(2)

[0108] ［式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩である（以下、「トリアゾリウム塩（2）」と言うこともある）。

[0109] 一般式（2）において、X^1で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子のいずれも採用し得る。

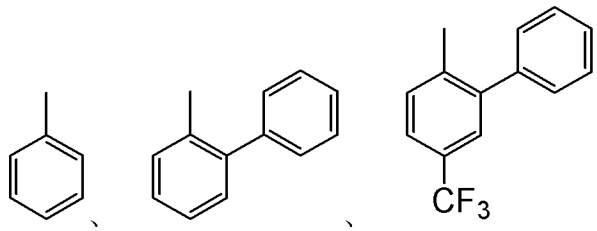
[0110] 一般式（2）において、X^1で示される1価のアニオンとしては、フェノキシド、カルボキシラート、テトラフルオロホウ酸イオン等を採用し得る。

[0111] なかでも、X^1としては、収率、立体選択性等の観点から、ハロゲン原子が好ましく、塩素原子、臭素原子等がより好ましく、臭素原子がさらに好ましい。

[0112] 一般式（2）において、R^5で示されるアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、置換アリール基が好ましく、1～2個の前記ハロゲン原子、前記アリール基等で置換されたアリール基がより好ましい。具体的には、

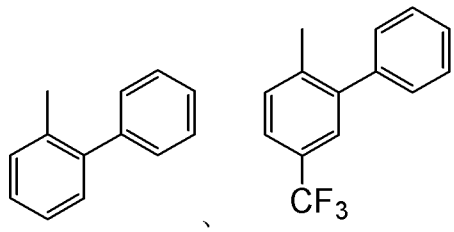
[0113]

[化31]



[0114] 等が挙げられ、

[0115] [化32]



[0116] 等が好ましい。

[0117] 一般式（2）において、R^6で示される第一級アルキル基としては、特に制限されず、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、n－ブチル基、イソブチル基等の非環式脂肪族第一級アルキル基（好ましくは炭素数1～6、特に炭素数1～4の非環式脂肪族第一級アルキル基）；ベンジル基、メチルベンジル基、フェネチル基、メチルフェネチル基、ナフチルメチル基、メチルナフチルメチル基等のアラルキル基等の芳香族第一級アルキル基（好ましくは炭素数7～20、特に炭素数7～14のアラルキル基等の芳香族第一級アルキル基）等が挙げられる。なお、非環式脂肪族第一級アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族第一級アルキル基を採用することもでき、分岐鎖非環式第一級脂肪族アルキル基を採用することもできる。これら第一級アルキル基は、前記のハロゲン原子、前記のシクロアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0118] 一般式（2）において、R^7で示される脂肪族アルキル基としては、特に制限

されず、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基等の非環式脂肪族アルキル基（好ましくは炭素数1～6、特に炭素数1～4の非環式脂肪族アルキル基）等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルキル基を採用する場合、直鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもでき、分岐鎖非環式脂肪族アルキル基を採用することもできる。これら脂肪族アルキル基は、前記のハロゲン原子、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0119] 一般式（2）において、R^7で示されるシクロアルキル基としては、特に制限されず、例えば、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等の環式脂肪族アルキル基（好ましくは炭素数3～10、特に炭素数3～8の環式脂肪族アルキル基）等が挙げられる。これらシクロアルキル基は、前記のハロゲン原子、前記のアルキル基、前記のアルケニル基、前記のアリール基、前記のアルコキシ基、前記のアルコキシカルボニル基、前記のアリールオキシ基、シアノ基等の置換基を1～3個程度有することもできる。

[0120] 一般式（2）において、R^8及びR^9で示されるアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、非置換アリール基又は1個の前記ハロゲン原子で置換されたアリール基が好ましく、フェニル基又はクロロフェニル基がより好ましい。R^8とR^9は同一でもよいし、異なっていてもよい。

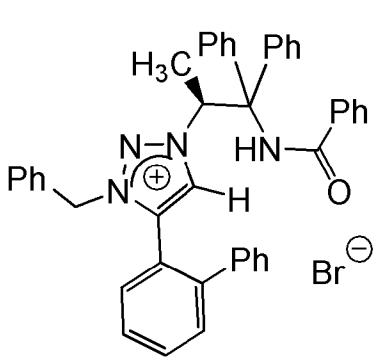
[0121] 一般式（2）において、R^{10}で示されるアリール基としては、上記したものを採用することができる。置換基の種類及び数も同様である。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、非置換アリール基又は2個の前記アルキル基（好ましくはハロゲン化アルキル基、特にパーフルオロアルキル基）、前記アルコキシ基等で置換されたアリール基が好ましく、フェニル基、ジメトキシフ

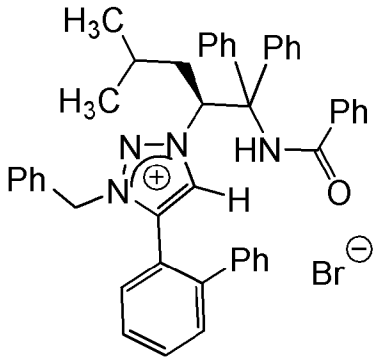
ェニル基、ビス（トリフルオロメチル）フェニル基がより好ましい。

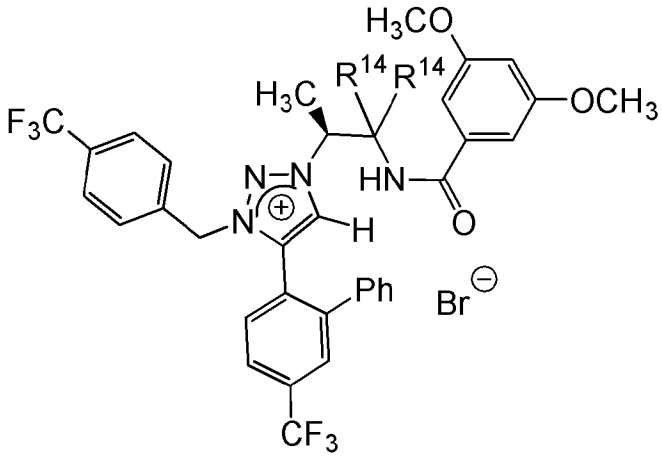
[0122] このような条件を満たすトリアゾリウム塩（2）としては、

具体的には、

[0123] [化33]







[0124] ［式中、Phはフェニル基を示す。R^{14}は4－クロロフェニル基を示す。以下同様である。］

等が挙げられる。

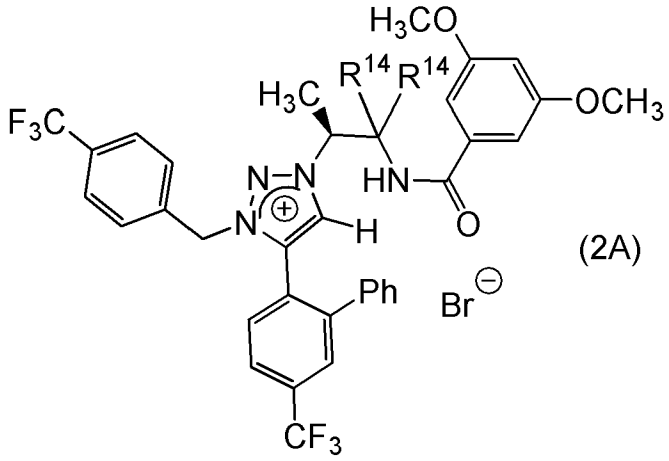
[0125] これらトリアゾリウム塩（2）は、公知又は市販の化合物を使用することもできるし、既報（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.等）に記載の方法に準じて合成することもできる。

[0126] トリアゾリウム塩（2）の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、例えば、化合物（4A）1モルに対し、通常、0.01～0.2モル程度が好ましく、0.02～0.1モル程度がより好ましい。

[0127] このようなトリアゾリウム塩（2）は、本発明の製造方法のみに限られず、

カルボニル化合物の不斉α－アミノ化又は不斉α－ヒドロキシル化触媒として使用することができる。また、トリアゾリウム塩（2）のうち、一般式（2A）：

[0128] [化34]



[0129] で表される化合物は文献未記載の新規化合物である。

[0130] （1－4）トリハロゲン化アセトニトリル化合物

本発明において使用されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物は、一般式（3）：

CX^2_3CN (3)

［式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。］

で表される化合物である（以下、「トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）」と言うこともある）。

[0131] 一般式（3）において、X^2で示されるハロゲン原子としては、同一でも異なっていてもよく（好ましくは同一であり）、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子のいずれも採用し得るが、収率、立体選択性等の観点から、本工程では塩素原子、臭素原子等が好ましく、塩素原子がより好ましい。つまり、トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）としては、CCl_3CNが最も好ましい。

[0132] トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、化合物（4A）1モルに対し、通常、0.01～5.

0モル程度が好ましく、0.02～2.0モル程度がより好ましい。

[0133] （1－5）他の添加物及び反応条件

本発明においては、反応を進行させるために塩基の添加が好ましい。

[0134] 本発明において使用し得る塩基としては、例えば、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ルビジウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン等のアミン類等が挙げられる。これらは、1種のみを用いることもでき、2種以上を組合せて用いることもできる。このうち、収率、立体選択性等の観点から、アルカリ金属炭酸塩が好ましく、炭酸カリウムがより好ましい。

[0135] 塩基の使用量は、特に制限されず、収率、立体選択性等の観点から、化合物（4A）1モルに対し、通常、0.2～5モルが好ましく、0.5～2モルがより好ましい。

[0136] 溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、メシチレン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル等の鎖状エーテル；酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のエステル；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン等が挙げられる。これらは、1種のみを用いることもでき、2種以上を組合せて用いることもできる。なかでも、収率、立体選択性等の観点から、α－アミノ化においては芳香族炭化水素が好ましく、ヒドロキシル化においては鎖状エーテルが好ましい。

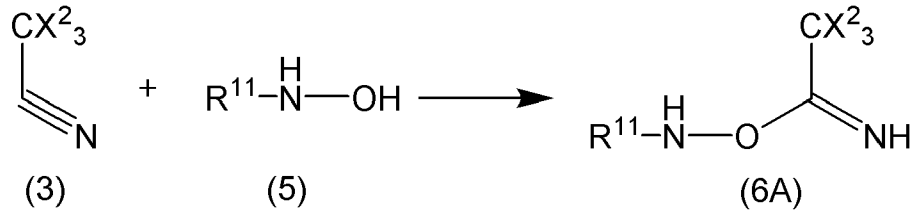
[0137] 本発明は、無水条件下且つ不活性ガス雰囲気（窒素ガス、アルゴンガス等）下で行うことが好ましく、反応温度は、加温下、常温下及び冷却下のいずれでも行うことができ、通常、－78℃～室温（25℃）程度、好ましくは－50～20℃程度、より好ましくは－25～10℃程度である。反応時間は、反応が十分に進行する時間とでき、通常、10分～72時間程度、好ましくは1～48時間程度である。

[0138] 反応終了後は、必要に応じて通常の単離及び精製工程を経て、目的化合物を得ることができる。本発明の反応を用いれば、種々の有用な光学活性化合物を得ることができる。

[0139] （1－6）反応機構

本発明における反応機構は特に制限されず、以下の反応式1：

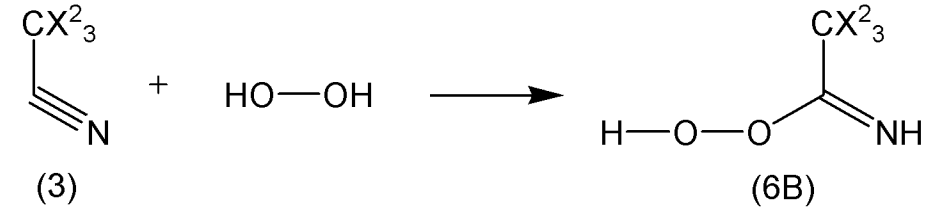
[0140] [化35]



[0141] ［式中、R^{11}及びX^2は前記に同じである。］

又は反応式2：

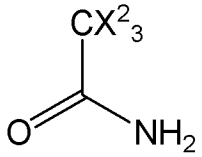
[0142] [化36]



[0143] ［式中、X^2は前記に同じである。］

にしたがってアミノ化試剤（6A）又はヒドロキシル化試剤（6B）が生成され、このアミノ化試剤（6A）又はヒドロキシル化試剤（6B）と触媒としてのトリアゾリウム塩（2）との作用によって、化合物（4A）のα位にアミノ基又はヒドロキシ基が導入されるものと考えられる。この際、副生成物として

[0144] [化37]



[0145] ［式中、X^2は前記に同じである。］

が発生するため、後処理として通常の単離・精製処理を行うことが好ましい。

[0146] なお、本発明は、上記トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）及びヒドロキシルアミン化合物（5）の代わりに上記アミノ化試剤（6A）を用いた場合、上記トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）及び過酸化水素の代わりに上記アミノ化試剤（6B）を用いた場合も包含する。

[0147] （1－7）生成物

このようにして得られるα位がアミノ化された光学活性化合物（光学活性化合物（1A））は、いずれも文献未記載の新規化合物である。

[0148] ２．光学活性化合物（1B）の製造方法

本発明の第2の態様においては、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、特定の化合物と、ヒドロキシルアミン化合物とを効果的に反応させて、光学活性化合物を得ることができる。

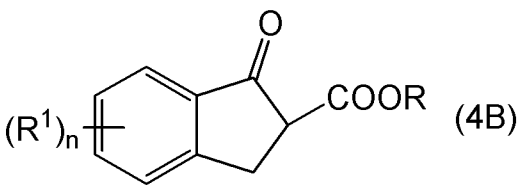
[0149] 本発明の第2の態様においては、種々の基質化合物に対して、基質選択性広く、種々の置換基を導入したアミノ基をα位に導入することができるため、様々な光学活性化合物を得ることも可能である。

[0150] 本発明の第2の態様においては、通常、溶媒中、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、特定の化合物と、ヒドロキシルアミン化合物とを反応させて様々な光学活性化合物を得ることができる。

[0151] （2－1）基質化合物

反応に供される基質としての化合物としては、特に制限されず、例えば、一般式（4B）：

[0152] [化38]



(4B)

[0153] ［式中、R1及びnは前記に同じである。Rは有機基を示す。］

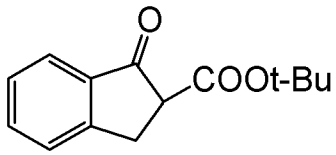
で表される化合物（以下、「化合物（4B）と言うこともある」）を採用できる。

[0154] 一般式（4B）において、R^1及びnは前記で説明したものを採用することができる。好ましい種類、置換基の種類及び数等についても同様である。

[0155] 一般式（4B）において、Rは有機基である。このような有機基としては、例えば、炭化水素基（アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基）、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基等が挙げられ、上記したものを採用することができる。好ましい種類、置換基の種類及び数等も同様である。

[0156] このような化合物（4B）としては、具体的には、

[0157] [化39]



[0158] ［式中、t－Buはtert－ブチル基を示す。以下同様である。］

等を使用することができる。

[0159] （2－2）ヒドロキシルアミン化合物

本発明において使用されるヒドロキシルアミン化合物は、上記説明した一般式（5）で表されるヒドロキシルアミン化合物である。各置換基の好ましい種類、使用量等については上記説明したものを採用できる。ヒドロキシルアミン化合物の好ましい具体例も同様である。

[0160] （2－3）トリアゾリウム塩

本発明において、触媒として使用されるトリアゾリウム塩は、上記説明した一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩である。各置換基の好ましい種類、使用量、合成方法等については上記説明したものを採用できる。トリアゾリウム塩の具体例も同様である。

[0161] （2－4）トリハロゲン化アセトニトリル化合物

本発明において使用されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物は、上記

説明した一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物である。置換基の好ましい種類、使用量等については上記説明したものを採用できる。

[0162] （2－5）他の添加物及び反応条件

本発明においては、反応を進行させるために塩基の添加が好ましい。

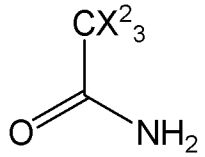
[0163] 本発明において使用し得る塩基及び溶媒としては、上記説明したものを採用できる。塩基及び溶媒の好ましい種類、使用量等についても同様である。

[0164] 本発明の反応条件も上記第1の態様にて説明したものを採用できる。

[0165] （2－6）反応機構

本発明における反応機構は特に制限されるわけではなく、上記説明した反応式1にしたがってアミノ化試剤（6A）が生成され、このアミノ化試剤（6A）と触媒としてのトリアゾリウム塩（2）との作用によって、化合物（4B）の分子内閉環反応が促進されるものと考えられる。この際、副生成物として

[0166] [化40]



[0167] ［式中、X^2は前記に同じである。］

が発生するため、後処理として通常の単離・精製処理を行うことが好ましい。

[0168] なお、本発明は、上記トリハロゲン化アセトニトリル化合物（3）及びヒドロキシルアミン化合物（5）の代わりに上記アミノ化試剤（6A）を用いた場合も包含する。

[0169] （2－7）生成物

このようにして得られるα位がアミノ化された光学活性化合物（光学活性化合物（1B））は、いずれも文献未記載の新規化合物である。

[0170] ３．光学活性化合物（1C）の製造方法

本発明の第3の態様においては、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセ

トニトリル化合物の存在下に、特定の化合物（末端にアミノ基を有するオキシインドール化合物）を、分子内閉環反応させて、光学活性化合物を得ることができる。

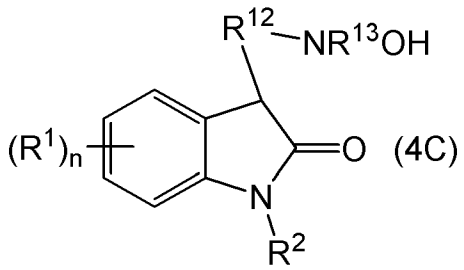
[0171] 本発明の第3の態様においては、種々の基質化合物に対して、基質選択性広く、種々の不斉スピロ化合物を得ることができる。

[0172] 本発明の第3の態様においては、通常、溶媒中、トリアゾリウム塩と、トリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、特定の化合物（末端にアミノ基を有するオキシインドール化合物）を、分子内閉環反応させて様々な光学活性スピロ化合物を得ることができる。

[0173] （3－1）基質化合物

反応に供される基質としての化合物としては、特に制限されず、例えば、一般式（4C）：

[0174] [化41]



[0175] ［式中、R^1、R^2及びnは前記に同じである。R^{12}は2価の連結基を示す。R^{13}はアルキル基を示す。］

で表される化合物（以下、「化合物（4C）と言うこともある」）を採用できる。

[0176] 一般式（4C）において、R^1、R^2及びnは前記で説明したものを採用することができる。好ましい種類、置換基の種類及び数等についても同様である。

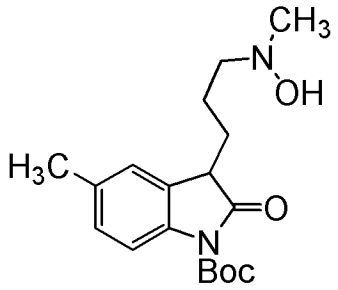
[0177] 一般式（4C）において、R^{12}は2価の連結基である。このような2価の連結基としては、例えば、単結合；メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ブチレン基等の炭素数1～6のアルキレン基；カルボニル基；－O－；－S－；これらの2種以上を組合せた連結基等が挙げ

られる。

[0178] 一般式（4C）において、R^{13}はアルキル基である。このようなアルキル基としては、上記したものを採用することができる。好ましい種類、置換基の種類及び数等も同様である。

[0179] このような化合物（4C）としては、具体的には、

[0180] [化42]



[0181] 等を使用することができる。

[0182] （3－2）トリアゾリウム塩

本発明において、触媒として使用されるトリアゾリウム塩は、上記説明した一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩である。各置換基の好ましい種類、使用量、合成方法等については上記説明したものを採用できる。トリアゾリウム塩の具体例も同様である。

[0183] （3－3）トリハロゲン化アセトニトリル化合物

本発明において使用されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物は、上記説明した一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物である。置換基の好ましい種類、使用量等については上記説明したものを採用できる。

[0184] （3－4）他の添加物及び反応条件

本発明においては、反応を進行させるために塩基の添加が好ましい。

[0185] 本発明において使用し得る塩基及び溶媒としては、上記説明したものを採用できる。塩基及び溶媒の好ましい種類、使用量等についても同様である。

[0186] 本発明の反応条件も上記第1の態様にて説明したものを採用できる。

[0187] （3－5）生成物

このようにして得られるα位がアミノ化された光学活性化合物（光学活性化合物（1C））は、いずれも文献未記載の新規化合物である。

実施例

[0188] 以下、本発明について、実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら制約されるものではない。

[0189] なお、赤外線スペクトルはShimadzu IRAffinity-1分光計で記録した。^{1}H NMRスペクトルはJEOL JNM-ECS400（400 MHz）分光計及びJEOL JNM-ECZ400S（400 MHz）分光計で記録した。化学シフトは、内部標準（$CDCl_3$）として溶媒共鳴からのppmとして報告する（トルエン-d_8; 2.08 ppm、テトラメチルシラン; 0.0 ppm）。データは、化学シフト、integration、multiplicity（s =singlet、d =doublet、t =triplet、q =quartet、sept=septet、m=multiplet、br =broad）、及び結合定数（Hz）の順に報告する。^{13}C NMRスペクトルはJEOL JNM-ECS400（101 MHz）分光計及びJEOL JNM-ECZ400S（101 MHz）分光計で記録した。化学シフトは、内部標準として溶媒共鳴からのppmとして報告する（$CDCl_3$; 77.16 ppm、トルエン- d_8; 20.43 ppm）。^{19}F NMRスペクトルはJEOL JNM-ECS400（376 MHz）分光計及びJEOL JNM-ECZ400S（376 MHz）分光計で記録した。化学シフトは、外部標準としてベンゾフルオライド（-64.0 ppm）共鳴からppmとして報告する。旋光度は、HORIBA SEPA-500偏光計で測定した。高分解能質量スペクトルは、Thermo Fisher Scientific Exactive（ESI）で行った。分析用薄層クロマトグラフィー（TLC）は、MerckプレコートTLCプレート（シリカゲル60 GF254, 0.25 mm）の上で行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、CHROMATOREX DIOL MB100-40/75（球状、40-75μm; 富士シリシア化学（株））、CHROMATOREX NH DM2035（球状、60μm; 富士シリシア化学（株））、及びシリカゲル60（Merck 1.09385.9929、230-400メッシュ）を用いて行った。エナンチオマー過剰率は、キラルカラム[φ4.6 mm×250 mm、DAICEL CHIRALCEL OD-3（OD3）、CHIRALCEL OZ-3（OZ3）、CHIRALPAK AS-H（ASH）、CHIRALPAK ID-3（ID3）、CHIRALPAK IE-3（IE3）、及びCHIRALPAK IF-3（IF3）]を、溶離液としてヘキサン（Hex）、イソプロピルアルコール（IPA

）及びエタノール（EtOH）とともに用いたHPLC分析により決定した。

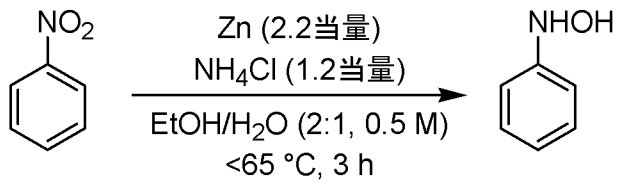
[0190] すべての空気及び水分に敏感な反応は、乾燥したガラス容器中のアルゴン（Ar）雰囲気下で行った。ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、ジエチルエーテル（Et_2O）、及びテトラヒドロフラン（THF）は、関東化学（株）から脱水溶媒として得た後、GlassContour溶媒精製装置を用いてA2アルミナ及びQ5反応剤で精製した。酢酸エチル（EtOAc）は、和光純薬化学工業（株）から脱水溶媒として得た。1,2,3-トリアゾリウム塩1d・Br及び1e・Brは、既報の文献（Ohmatsu, K., Kiyokawa, M. & Ooi, T. J. Am. Chem. Soc. 133, 1307-1309 (2011).）にしたがって合成した。基質であるオキシインドール化合物は、既報（J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 10164- 10165）にしたがって合成した。また、他の単純な化学物質は、市販品を精製せずに使用した。

[0191] ［合成例1：ヒドロキシルアミン化合物の合成］

以下に、実施例で使用したヒドロキシルアミン化合物（N－フェニルヒドロキシルアミン及びN－ベンジルヒドロキシルアミン）の合成例を示す。また、N－（n－ブチル）ヒドロキシルアミンは、市販品を精製せずに使用した。他のヒドロキシルアミン化合物は、以下の合成例にしたがって合成することが可能である。なお、N－フェニルヒドロキシルアミン及びN－ベンジルヒドロキシルアミンを含むすべてのヒドロキシルアミン化合物は市販されているため、市販品を使用することもできる。

[0192] 合成例1－1：N－フェニルヒドロキシルアミン（3a）の合成

[0193] [化43]



[0194] ［式中、EtOHはエタノールを示す。以下同様である。］

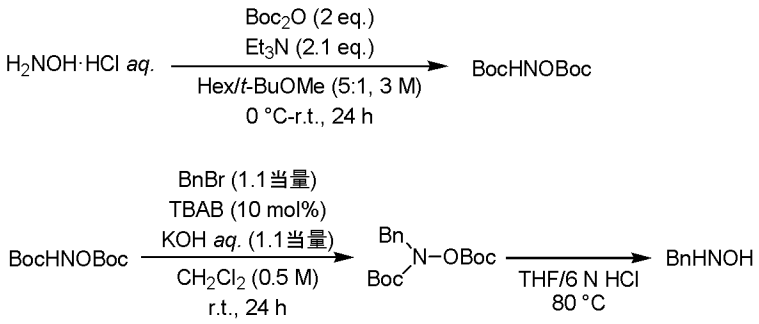
ニトロベンゼン（0.50 mL, 5 mmol）及び塩化アンモニウム（0.32 g, 6 mmol）のエタノール（6 mL）及び水（3 mL）の溶液に、亜鉛粉末（0.72 g, 11

mmol）を添加し、反応混合物を65℃で3時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に対して、酢酸エチルを用いたセライトパッドによるろ過をすることで、二相のろ液を得た。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。減圧下のろ過及び濃縮に引き続いて、CH_2Cl_2/ヘキサンからの再結晶を行い、N－フェニルヒドロキシルアミンを得た（0.11 g, 1.0 mmol, 20 %収率）。

[0195] その他、種々のN－アリールヒドロキシルアミン化合物は、既報（Shi, Q. X., Lu, R. W., Jin, K., Zhang, Z. X. & Zhao, D. F. Chem. Lett. 35, 226－227 (2006).）に記載の合成方法に準じて（原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で）合成した。

[0196] 合成例1－2：N－ベンジルヒドロキシルアミン（3b）の合成

[0197] [化44]



[0198] ［式中、Et_3Nはトリエチルアミンを示す。Hexはヘキサンを示す。t-BuOMeはtert－ブチルメチルエーテルを示す。Bnはベンジル基を示す。TBABはテトラブチルアンモニウムブロマイドを示す。THFはテトラヒドロフランを示す。以下同様である。］

ジ－tert－ブチルジカーボネート（Boc_2O；23 mL, 100 mmol）及びトリエチルアミン（Et_3N；14.6 mL, 105 mmol）のヘキサン／tert－ブチルメチルエーテル（5: 1, 35 mL）の溶液を、ヒドロキシルアミンハイドロクロライド（$H_2NOH \cdot HCl$；3.5 g, 50 mmol）の水（35 mL）溶液に0℃で滴下した。同じ温度で6時間十分攪拌した後に、混合物を室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応混合物をNH_4Clの飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出作業を行った。Na_2SO_4で

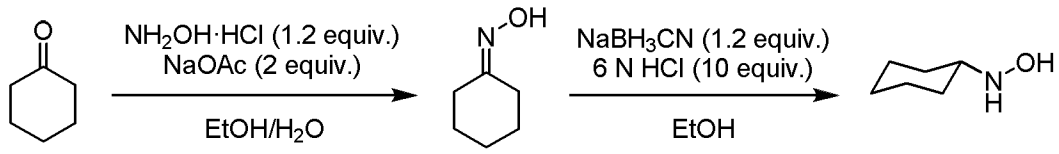
の乾燥、ろ過、及び溶液の除去の後に、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝10: 1）で精製し、N,O－ジBocヒドロキシルアミンを清澄液として得た（11 g, 47 mmol, 94 %収率）。

[0199] N,O－ジBocヒドロキシルアミン（1.2 g, 5 mmol）、ベンジルブロマイド（BnBr；0.65 mL, 5.5 mmol）、及びテトラブチルアンモニウムブロマイド（TBAB；0.16 g, 0.5 mmol）のCH_2Cl_2（10 mL）の溶液に、1N KOH水溶液（5.5 mL, 5.5 mmol）を室温で添加し、全反応混合物を24時間攪拌した。次に反応混合物を水で希釈し、$CHCl_3$による抽出作業を行った。Na_2SO_4での乾燥、ろ過、及び溶液の除去の後に、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝20: 1）で精製し、N,O－ジBoc－N－ベンジルヒドロキシルアミンを清澄液として得た（1.45 g, 4.5 mmol, 90 %収率）。

[0200] N,O－ジBoc－N－ベンジルヒドロキシルアミン（1.45 g, 4.5 mmol）のTHF（4.5 mL）溶液に、6 N HCl（9 mL）を室温で添加した。80℃で3時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、水で希釈した。水相をエーテルで洗浄し、Na_2CO_3の飽和水溶液を添加して塩基性化した。次に、酢酸エチルによる抽出作業を行った。Na_2SO_4での乾燥、ろ過、及び溶液の除去の後に、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、N－ベンジルヒドロキシルアミンを白色固体として得た（0.43 g, 3.5 mmol, 78 %収率）。

[0201] 合成例1－3：N－シクロヘキシルヒドロキシルアミン（3c）の合成

[0202] [化45]



[0203] [式中、Acはアセチル基を示す。以下同様である。]

シクロヘキサノン（0.98 g, 10 mmol）及びヒドロキシルアンモニウムクロリド（0.83 g, 12 mmol）のエタノール（10 mL）及び水（10 mL）の溶液に、酢酸ナトリウム（NaOAc; 1.64 g, 20 mmol）を添加した。ケトンを消費する

まで溶液を撹拌した。真空下に溶媒を除去し、粗生成物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥した後、ろ過し、溶媒を除去し、シクロヘキサノンオキシムを得た。この化合物を精製せずに次の工程に用いた。

[0204] 得られたシクロヘキサノンオキシムをエタノール（20 mL）で懸濁した。次に、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_3CN$; 0.75 g, 12 mmol）を添加し、HCl（16 mL）の6 Nメタノール溶液を0℃で滴下した。室温で3時間撹拌した後、反応混合物を水に注ぎ、全体の混合物を0℃でKOHペレットで中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を蒸発させて除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1～1: 1）で精製し、目的化合物であるN－シクロヘキシルヒドロキシルアミンを白色固体として得た（0.52 g, 4.5 mmol, 45 %収率）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ6.10 (1H, brs), 2.84-2.79 (1H, m), 1.92-1.62 (5H, m), 1.33-1.06 (5H, m)。

[0205] 他のN－アルキルヒドロキシルアミン化合物も同様にして得た。

[0206] 合成例1－4：N－シクロヘキシル－o－メチルヒドロキシルアミン（3d）の合成

[0207] [化46]



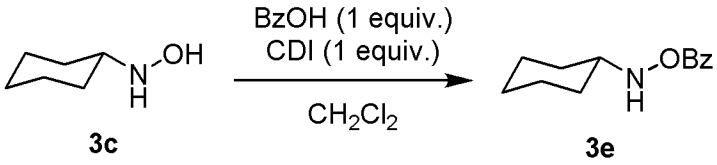
[0208] ヒドロキシルアンモニウムクロリドの代わりに、o－メチルヒドロキシルアンモニウムクロリドを使用すること以外は合成例1－3と同様に、N－シクロヘキシル－o－メチルヒドロキシルアミンを得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ5.33 (1H, brs), 3.54 (3H, s), 2.84 (1H, tt, J= 10.6, 3.8 Hz), 1.88-1.84 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.65-1.60 (1H, m), 1.33-1.05 (5H, m)。

[0209] 合成例1－5：ヒドロキシルアミン化合物（3e）の合成

[0210]

[化47]



3c 3e

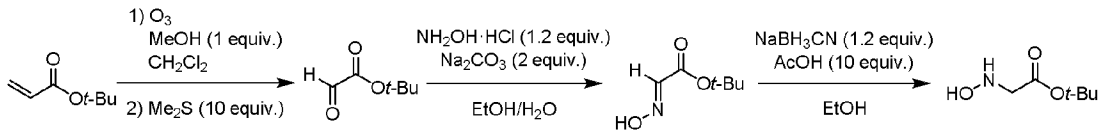
[0211] [式中、CDIはカルボニルジイミダゾールを示す。Bzはベンゾイル基を示す。以下同様である。]

カルボニルジイミダゾール（CDI; 0.16 g, 1 mmol）のCH_2Cl_2（2 mL）溶液に、室温で安息香酸（BzOH; 0.12 g, 1 mmol）を添加し、混合物を30分間攪拌した。次に、合成例1－3で得たN－シクロヘキシルヒドロキシルアミン（3c; 0.11 g, 1 mmol）を導入し、さらに6時間撹拌し続けた。飽和NH_4Cl水溶液を添加して反応混合物をクエンチした。酢酸エチルで抽出し、橙色の抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を蒸発させて除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、目的化合物であるヒドロキシルアミン化合物3eを無色オイルとして得た（0.18 g, 0.82 mmol, 82 %収率）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.58 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.09-3.03 (1H, m), 2.02-1.91 (2H, m), 1.82-1.79 (2H, m), 1.71-1.50 (1H, m), 1.38-1.18 (5H, m)。

[0212] 合成例1－6：ヒドロキシルアミン化合物（3f）の合成

[0213] [化48]



[0214] tert－ブチルアクリレート（2.9 mL, 20 mmol）のCH_2Cl_2（70 mL）溶液に、メタノール（20 mmol, 0.85 mL）を添加し、反応フラスコを－78℃に冷却した。次に、この溶液中にオゾンを同じ温度で30分間バブルした。混合物をジ

メチルスルフィド（200 mmol, 14.8 mL）で処理して残存オゾンを除去し、全ての反応混合物を室温で12時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝5: 1）で精製し、tert－ブチルグリオキシレートを無色オイルとして得た（2.34 g, 18 mmol, 90 %収率）。

[0215] tert－ブチルグリオキシレート（2.34 g, 18 mmol）及びヒドロキシルアンモニウムクロリド（1.53 g, 22 mmol）のエタノール（18 mL）及び水（18 mL）の溶液に、炭酸ナトリウム（Na_2CO_3; 3.82 g, 36 mmol）を添加した。全ての反応溶液を6時間撹拌子、次に、真空下に溶媒を除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥した後、ろ過し、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、対応するオキシム化合物を無色オイルとして得た（2.44 g, 16.8 mmol, 93 %収率）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (1H, brs), 7.47 (1H, s), 1.54 (9H, s)。

[0216] 得られたオキシム化合物（1.45 g, 10 mmol）をエタノール（20 mL）で懸濁した。次に、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_3CN$; 0.75 g, 12 mmol）を添加し、酢酸（5.7 mL, 100 mmol）を滴下した。12時間撹拌した後、反応混合物を水に注ぎ、全ての混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。溶媒を真空下に除去し、酢酸エチルで抽出した。橙色の抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2: 1）で精製し、対応するヒドロキシルアミン化合物3fを白色固体として得た（0.35 g, 2.4 mmol, 24 %収率）。

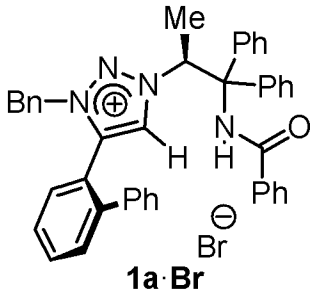
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (2H, brs), 3.58 (2H, s), 1.50 (9H, s)。

[0217] ［合成例2：トリアゾリウム塩の合成］

<u>合成例2－1：化合物1a・Brの合成</u>

トリアゾリウム塩1a・Br：

[0218] [化49]



1a·Br

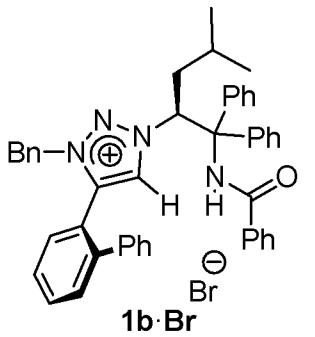
[0219] ［式中、Meはメチル基を示す。以下同様である。］

を、既報（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.）に記載の合成方法に準じて（原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で）合成した。なお、この化合物は、既報（J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 18706-18709.）にも記載の化合物である。

[0220] 合成例2－2：化合物1b・Brの合成

トリアゾリウム塩1b・Br：

[0221] [化50]



1b·Br

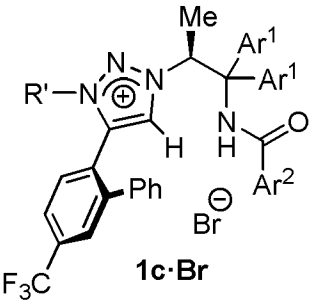
[0222] を、既報（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.）に記載の合成方法に準じて（原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で）合成した。なお、この化合物は、既報（Chem. Commun. 2012, 48, 7913-7915.）にも記載の化合物である。

[0223] 合成例2－3：化合物1c・Brの合成

トリアゾリウム塩1c・Br：

[0224]

[化51]



1c·Br

R' = $CH_2(4\text{-}CF_3)C_6H_4$
Ar^1 = $4\text{-}ClC_6H_5$
Ar^2 = $3,5\text{-}(MeO)_2C_6H_3$

[0225] [式中、$CH_2(4\text{-}CF_3)C_6H_4$は4－トリフルオロメチルベンジル基を示す。$4\text{-}ClC_6H_5$は4－クロロフェニル基を示す。$3,5\text{-}(MeO)_2C_6H_3$は3,5－ジメトキシフェニル基を示す。以下同様である。]

を、既報（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.）に記載の合成方法に準じて（原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で）合成した。

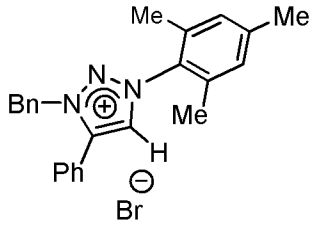
$[\alpha]D^{25}$ = -11.8 (c = 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 7.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.36 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.23 (2H, m), 7.07 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.00 (2H, brs), 6.85 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.78-6.73 (3H, m), 6.57 (1H, brs), 5.12 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.02 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.82, (6H, s), 1.66 (3H, d, J = 6.6 Hz) ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 161.0, 144.0, 139.2, 137.9, 137.0, 135.4, 134.8 (q, J_{C-F} = 33.8 Hz), 134.2, 133.8, 133.6, 133.1, 132.8, 132.5 (q, J_{C-F} = 33.8 Hz), 130.7, 130.1, 129.5, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.6, 126.3 (q, J_{C-F} = 3.9 Hz), 125.3, 123.8, 123.4 (q, J_{C-F} = 277 Hz), 123.1 (q, J_{C-F}= 277 Hz), 106.1, 105.5, 68.7, 65.5, 56.3, 55.2, 15.7, one peak for aromatic carbon was not found probably due to over lapping; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -63.0, -63.1; IR 3211, 3011, 2963, 2839, 2253, 1674, 1593, 1493, 1323, 1130, 826, 729 cm^{-1}; HRMS (ESI) C

alcd for $C_{47}H_{37}N_4O_3F_6Cl_2^+$([M]$^+$) 889.2141. Found 889.2125。

[0226] 合成例2-4：化合物1d・Brの合成

トリアゾリウム塩1d・Br：

[0227] [化52]



1d·Br

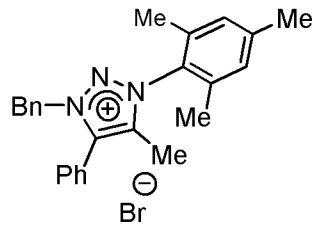
[0228] を、既報（Ohmatsu, K., Kiyokawa, M. & Ooi, T. J. Am. Chem. Soc. 133, 1307-1309 (2011).）に記載の合成方法に準じて合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.58-7.51 (3H, m), 7.35-7.27 (3H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, s), 6.08 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.16 (6H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8, 142.4, 134.4, 131.9, 131.8, 131.3, 131.2, 130.4, 129.8, 129.5, 129.4, 129.2, 128.2, 121.5, 56.5, 21.2, 18.0; IR 3649, 3389, 3028, 2982, 2359, 2180, 1607, 1454, 1186, 1020, 922, 723 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{24}N_3^+$ ([M]$^+$) 354.1965. Found 354.1962。

[0229] 合成例2-5：化合物1e・Brの合成

トリアゾリウム塩1e・Br：

[0230] [化53]



1e·Br

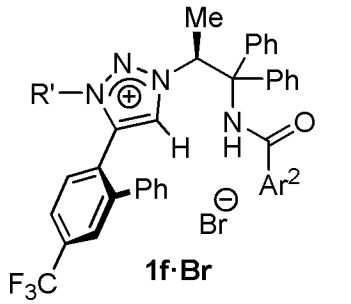
[0231] を、既報（Ohmatsu, K., Kiyokawa, M. & Ooi, T. J. Am. Chem. Soc. 133, 1307-1309 (2011).）に記載の合成方法に準じて合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (2H, dd, J = 6.8, 2.4 Hz), 7.51-7.47 (3H, m), 7.24-7.16 (3H, m), 7.01-6.99 (4H, m), 5.94 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.06 (6H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.6, 140.9, 139.1, 135.0, 131.9, 131.7, 130.8, 129.9, 129.6, 129.2, 129.1, 128.3, 121.8, 56.8, 21.1, 17.8, 9.1, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3647, 3389, 3032, 2918, 2172, 1827, 1607, 1447, 1331, 1055, 924, 725 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{26}N_3^+$ ([M]$^+$) 368.2121. Found 368.2120。

[0232] 合成例2－6：化合物1f・Brの合成

トリアゾリウム塩1f・Br：

[0233] [化54]



[R' = CH_2(4-CF_3)C_6H_4
Ar^2 = 3,5-$(MeO)_2C_6H_3$]

[0234] を、既報（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1307-1309.）に記載の合成方法に準じて（原料の置換基等を変更すること等以外は同様の方法で）合成した。[α]D^{23} = -42.7 (c = 1.0, MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 8.75 (2H, s), 8.13 (1H, brm), 7.97 (1H, brs), 7.83 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.70 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.09-7.04 (4H, m), 6.98 (2H, brs), 6.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.08 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.01 (1H, d, J = 14.6 Hz), 1.79 (3H, d, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.0, 143.7, 139.4, 139.1,

137.2, 135.8, 134.7 (q, J_{C-F} = 33.8 Hz), 134.5, 133.3, 133.2, 133.1, 132.3 (q, J_{C-F} = 33.8 Hz), 131.7 (q, J_{C-F} = 33.8 Hz), 129.8, 129.4, 129.2, 129.2, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 127.8, 127.3, 126.2 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz), 125.4 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz), 125.0 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz), 123.5 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 123.3 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 123.1 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 69.8, 65.9, 55.1, 15.8, three peaks for aromatic carbons were not found probably due to overlapping; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.4, -63.0, -63.3; IR 3219, 3022, 2359, 2210, 1682, 1526, 1450, 1325, 1277, 1126, 1016, 908, 845, 731 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{47}H_{33}N_4OF_{12}^+$([M]$^+$) 897.2457. Found 897.2438。

[0235] ［合成例3：オキシインドール化合物の合成］

以下の実施例で使用した化合物8a及び8b以外のオキシインドール化合物は、既報（Hamashima, Y., Suzuki, T., Takano, H., Shimura, Y. & Sodeoka, M. J. Am. Chem. Soc. 127, 10164－10165 (2005).）に記載の合成方法に準じて合成した。なお、3－（1－ナフチル）オキシインドール以外の化合物は、公知の化合物である。

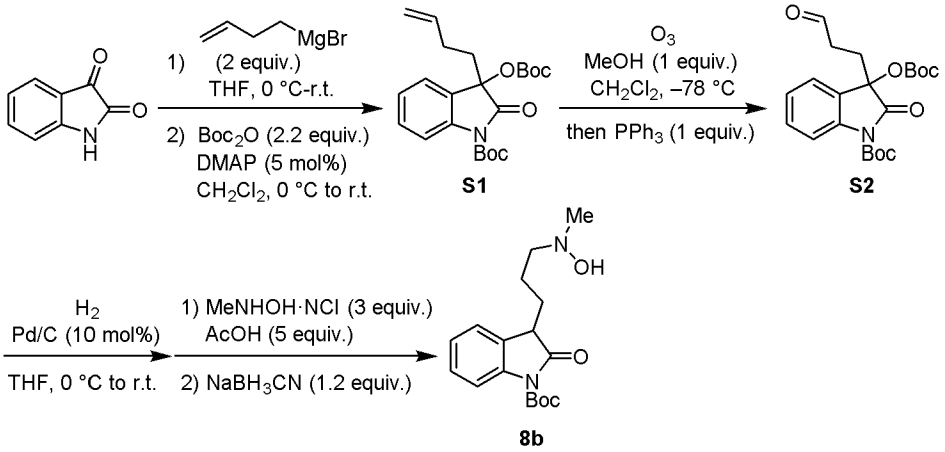
3－（1－ナフチル）オキシインドール：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (1H, brs), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.46 (2H, brm), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.16-7.04 (3H, brm), 5.64 (1H, brs), 1.64 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 149.6, 140.6, 134.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.2, 126.8, 126.1, 125.7, 125.5, 124.8, 124.0, 115.3, 84.5, 53.5, 28.2, three peaks for aromatic carbons were not found probably due to overlapping; IR 3049, 2982, 2253, 1769, 1607, 1479, 1288, 1146, 912, 773 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}NO_3Na^+$([M+Na]$^+$) 382.1414. Found 382.1414。

[0236] 合成例3－1：化合物8bの合成

[0237]

[化55]



[0238] アルゴン雰囲気下、1－ブテニルマグネシウムブロミド（1 M in THF, 20 mL, 20 mmol）の溶液に、イサチン（1.47 g, 10 mmol）のTHF（50 mL）の撹拌した懸濁溶液を0℃で添加し、イサチンが消費されるまでこの混合物を室温で撹拌した。得られた混合物を飽和NH_4Cl水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去し、粗生成物を精製せずに次の工程に使用した。この粗生成物のCH_2Cl_2（50 mL）溶液に、ジtert－ブチルジカーボネート（$(Boc)_2O$; 5.1 mL, 22 mmol）及びN,N－ジメチル－4－アミノピリジン（DMAP; 61 mg, 0.5 mmol）を室温で添加し、混合物を3時間撹拌した。反応をNH_4Cl水溶液でクエンチし、合わせた有機層を水及び食塩水で洗浄し、次に、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を蒸発させて除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、化合物S1を橙色固体として得た（3.0 g, 7.5 mmol, 75 %収率）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, td, J= 8.0, 1.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.0, 1.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.68 (1H, ddt, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz), 4.94 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 2.15-1.98 (4H, m), 1.66 (9H, s), 1.35 (9H, s)。

[0239] 化合物S1のCH_2Cl_2（40 mL）溶液に、メタノール（0.32 mL, 7.5 mmol）を添加し、反応フラスコを－78℃まで冷却した。次に、この反応溶液中にオゾン

を同じ温度で30分間バブルした。トリフェニルホスフィン（2.0 g, 7.5 mmol）を添加して残存オゾンを除去し、全ての混合物を室温でさらに30分間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、化合物S2を淡黄色オイルとして得た（1.5 g, 3.7 mmol, 49 %収率）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.00 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.65 (9H, s), 1.33 (9H, s)。

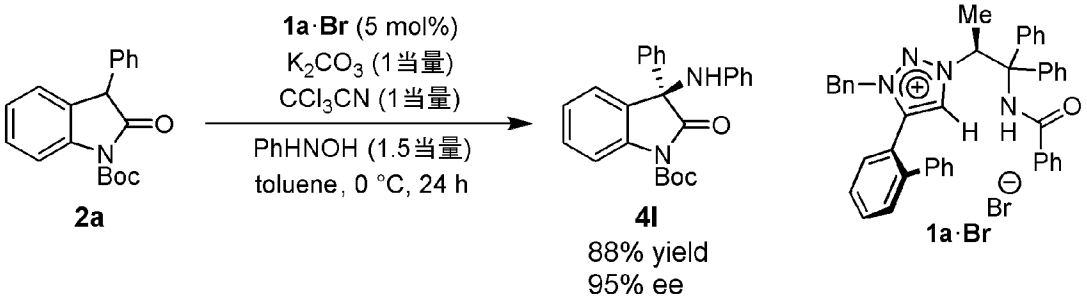
[0240] 化合物S2のTHF（15 mL）溶液に、Pd/C（39 mg, 0.37 mmol）を0℃で添加し、水素雰囲気（バルーン）下、反応混合物を室温で24時間撹拌した。ろ過してPd/Cを除去し、N－メチルヒドロキシルアミン（0.93 g, 11.1 mmol）及び酢酸（1.05 mL, 18.5 mmol）を引き続いて反応溶液に添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。次に、反応溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_3CN$; 0.28 g, 4.5 mmol）を添加し、さらに3時間撹拌し続けた。反応を$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2: 1）で精製し、目的化合物8bを白色固体として得た（0.58 g, 1.8 mmol, 49 %収率）。なお、化合物8bにおいてメチル基を水素原子とした化合物8aも同様の方法で合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.62 (1H, brt, J = 5.8 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 2.12-1.96 (2H, m), 1.71-1.43 (2H, m), 1.64 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 149.3, 140.2, 128.2, 127.8, 124.4, 123.7, 115.0, 84.3, 61.6, 48.3, 45.7, 28.9, 28.2, 23.2; IR 3308, 2980, 2253, 1728, 1609, 1464, 1350, 1290, 1146, 912, 843, 729 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{17}H_{25}N_2O_4^+$([M+H]$^+$) 321.1809. Found 321.1805。

[0241] ［実施例1：オキシインドール化合物の不斉α－アミノ化］

実施例1－1：化合物4lの合成

[0242] [化56]

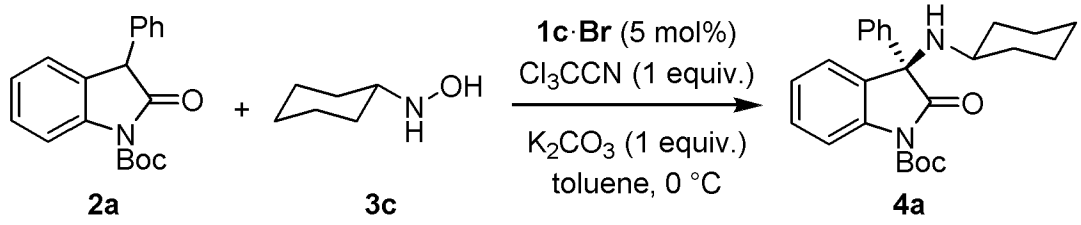


[0243] 合成例2－1で得たトリアゾリウム塩1a・Br（3.53 mg, 0.005 mmol）、オキシインドール化合物2a（30.9 mg, 0.10 mmol）、合成例1－1で得たN－フェニルヒドロキシルアミン（3a; 16.5 mg, 0.15 mmol）、及びK_2CO_3（13.8 mg, 0.10 mmol）のトルエン（1.0 mL）溶液を、真空排気及びアルゴン再充填を交互に行うことにより脱気した。次に、得られた混合物を0℃に冷却した。この溶液に、CCl_3CN（10μL, 0.10 mmol）を添加し、混合物を24時間攪拌した。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液で希釈し、$CHCl_3$による抽出作業を行った。Na_2SO_4での乾燥、ろ過、及び溶液の除去の後に、粗生成物を、CHROMATOREX NH DM2035を用いたカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝20: 1）で精製し、目的の光学活性α－アミノ化オキシインドール化合物4lを得た（35.2 mg, 88 %収率, 95%エナンチオ選択率）。

$[\alpha]D^{23}$ = +10.2 (c = 0.8, 1,2-dichloroethane) for 95% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.50 (2H, dd, J= 7.9, 1.4 Hz), 7.41-7.33 (5H, m), 7.19 (1H, t, J =7.6 Hz), 7.01 (2H, t, J= 7.9 Hz), 6.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.34 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.61 (1H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 149.7, 145.1, 140.4, 139.8, 130.2, 129.6, 129.6, 129.5, 129.4, 127.3, 125.8, 125.5, 119.8, 116.2, 115.8, 85.2, 68.5, 28.6; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_3Na$ ($[M+Na]^+$) 423.1679. Found 423.1675; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 254 nm, 7.6 min (minor), 9.4 min (major)。

[0244] 実施例1－2：化合物4aの合成

[0245] [化57]



[0246] 合成例2－1で得たトリアゾリウム塩1a・Brの代わりに合成例2－3で得たトリアゾリウム塩1c・Br（4.85 mg, 0.005 mmol）を用い、合成例1－1で得たN－フェニルヒドロキシルアミンの代わりに合成例1－1で得たN－シクロヘキシルヒドロキシルアミン（3c; 17.3 mg, 0.15 mmol）を用いたこと以外は実施例1－1と同様の処理を行い、目的化合物4aを無色オイルとして得た（32.5 mg, 0.080 mmol, 80 %収率, 99 %エナンチオ選択率）。この実施例1－2は、後述の表１のentry 6に相当する。

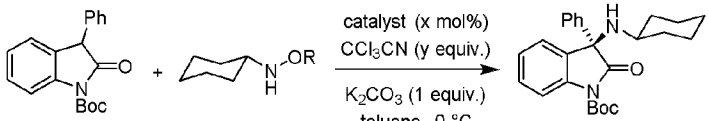
$[\alpha]D^{24}$ = +68.5 (c = 1.3, $CHCl_3$) for 99% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.23 (3H, m), 7.17 (1H, td, J = 8.2, 1.2 Hz), 2.36-2.30 (1H, m), 2.17 (1H, brs), 1.76-1.45 (5H, m), 1.64 (9H, s), 1.19-1.01 (5H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7, 149.3, 141.7, 139.5, 130.4, 129.2, 128.7, 128.2, 126.3, 126.0, 124.6, 115.4, 84.6, 69.4, 53.3, 35.8, 35.1, 28.3, 25.8, 25.3, 25.1; IR 3327, 2928, 2853, 1767, 1728, 1607, 1472, 1342, 1287, 1146, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{31}N_2O_3^+$ ($[M+H]^+$) 407.2329. Found 407.2327.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 7.8 min (minor isomer), 14.2 min (major isomer)。

[0247] 実施例1－3

種々のヒドロキシルアミン化合物を用い、触媒として表１に示す化合物を用いたこと以外は上記実施例1－1と同様の処理を行った。結果を表１に示す。なお、触媒として1d・Br又は1e・Brを用いた場合、光学活性化合物はほと

んど得られず、立体異性体の混合物（ラセミ体）しか得られなかった。

[0248] [表1]



2a **3a** (R = H) **3e** [R = C(=O)Ph] **4a**

Entry	**3**	catalyst	x	y	% yield	% ee
1	**3a**	n-Bu_4N・Br	10	1	0	—
2	**3a**	$BnNMe_3$・Br	10	1	0	—
3	**3a**	1d・Br	10	1	10	—
4	**3a**	1e・Br	10	1	0	—
5	**3a**	1a・Br	5	1	41	96
6	**3a**	1c・Br	5	1	80	99
7	**3a**	1c・Br	5	0	0	—
8	**3e**	1c・Br	5	0	0	—

n-Bu_4N・Br はテトラブチルアンモニウムブロミドを示す。

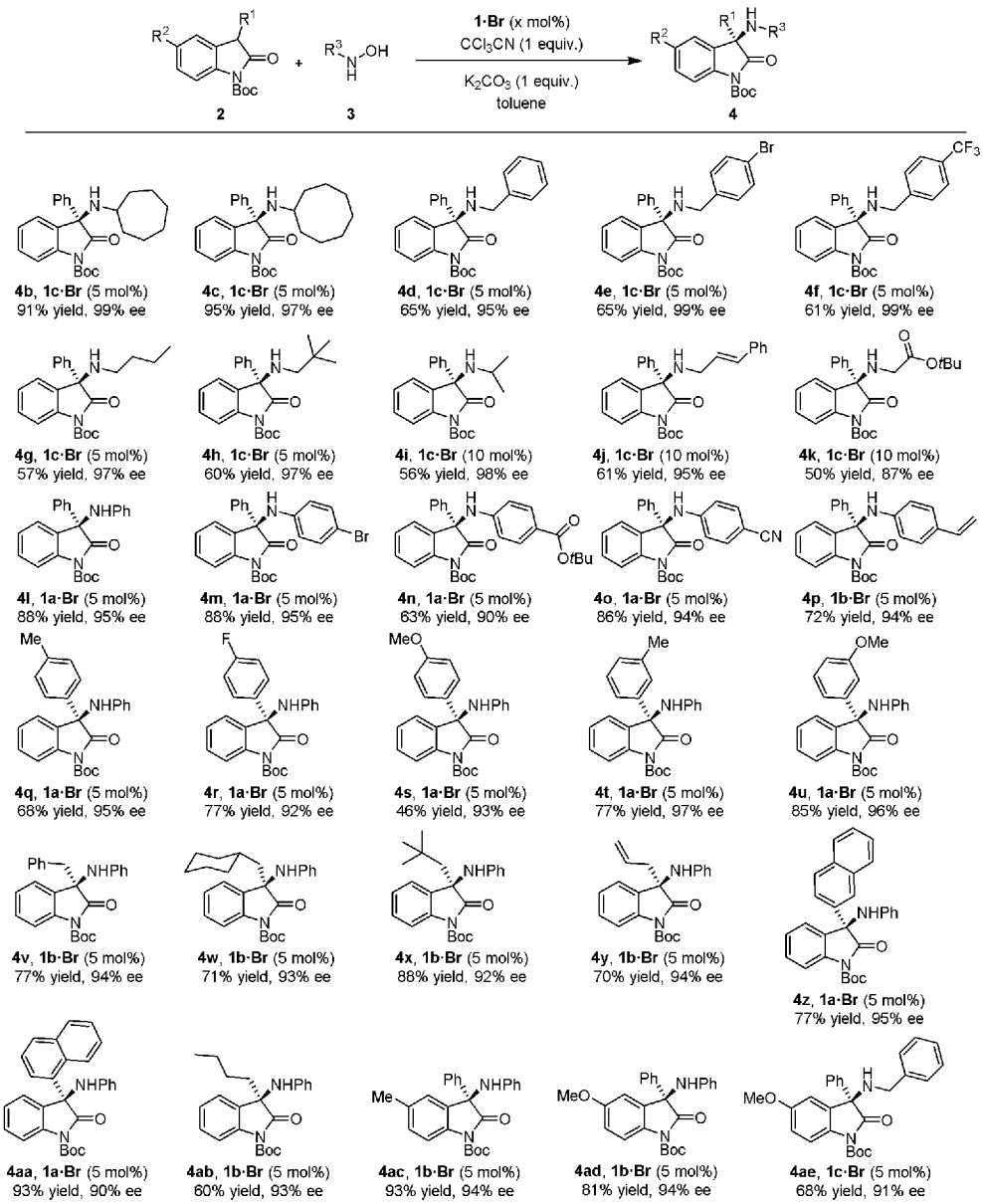
$BnNMe_3$・Br はベンジルトリメチルアンモニウムブロミドを示す。

[0249] 実施例1－4

特に制限のない限り、基質化合物として種々の化合物、ヒドロキシルアミン化合物として種々のヒドロキシルアミン化合物、触媒として合成例2－1～2－6で得たいずれかのトリアゾリウム塩を用いたこと以外は上記実施例1－1及び実施例1－2と同様の処理を行った。その結果、以下の表２に示す置換基を有する光学活性化合物が得られたことを確認した。結果を表２に示す。

[0250]

[表2]



[0251] 化合物4b：

[α]D24 = +59.3 (c = 1.0, $CHCl_3$) for 99% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.33 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.31-7.22 (4H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.58-2.52 (1H, m), 2.16 (1H, brs), 1.80-1.72 (1H, m), 1.64 (9H, s), 1.58-1.12 (11H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 149.3, 141.7, 139.6, 130.3, 129.2, 128.7, 128.2, 126.4, 126.1, 124.6, 115.3, 84.6, 69.7, 55.1, 37.2, 36.5, 28.7, 28.4, 28.3, 24.1, 23.8; IR 3325, 2926, 2855,

1765, 1728, 1605, 1464, 1342, 1285, 1146, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{33}N_2O_3^+$([M+H]$^+$) 421.2486. Found 421.2486.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.0 min (minor isomer), 12.5 min (major isomer)。

化合物4c：

[α]D^{24} = +52.4 (c = 1.3, $CHCl_3$) for 97% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.33 (1H, dt, J = 8.2, 1.0 Hz), 7.31-7.22 (4H, m), 7.16 (1H, td, J= 7.4, 1.2 Hz), 2.58-2.52 (1H, m), 2.15 (1H, brs), 1.75-1.22 (13H, m), 1.64 (9H, s), 1.10-1.01 (1H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 149.3, 141.7, 139.6, 130.4, 129.2, 128.7, 128.1, 126.4, 126.1, 124.6, 115.3, 84.6, 69.8, 53.8, 34.2, 33.8, 28.2, 27.6, 27.2, 25.9, 23.9, 23.5; IR 3321, 2918, 1765, 1728, 1605, 1466, 1342, 1285, 1146, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{27}H_{35}N_2O_3^+$([M+H]$^+$) 435.2642. Found 435.2640.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.0 min (minor isomer), 13.3 min (major isomer)。

化合物4d：

[α]D^{23} = +11.5 (c = 1.2, $CHCl_3$) for 95% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.34-7.22 (8H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.63 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.46 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.54 (1H, brs), 1.66 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 149.2, 140.6, 139.8, 139.8, 129.7, 129.5, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4, 127.3, 126.3, 125.4, 125.1, 115.5, 84.8, 69.9, 48.5, 28.3; IR 3318, 3030, 2978, 1763, 1730, 1605, 1466, 1342, 1287, 1148, 1001, 752 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{27}N_2O_3^+$([M+H]$^+$) 415.2016. Found 415.2017.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 7.3 min (major isomer), 14.0 min (minor isomer)。

化合物4e：

[α]D^{23} = +41.0 (c = 1.0, $CHCl_3$) for 99% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38-7.25 (5H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.52, (1H, brs), 1.66 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 149.2, 140.5, 139.9, 138.9, 131.5, 130.1, 129.6, 129.5, 128.9, 128.5, 126.3, 125.4, 125.1, 121.1, 115.5, 84.9, 69.9, 47.9, 28.3; IR 3325, 3057, 2980, 2930, 1730, 1605, 1466, 1342, 1287, 1148, 1011, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_3Br^+$([M+H]$^+$) 493.1121. Found 493.1121.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 0.5 mL/min, λ= 210 nm, 8.2 min (S), 9.2 min (R)。

化合物4f：

[α]D^{23} = +50.0 (c = 1.0, $CHCl_3$) for 99% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.54 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, td, J = 7.3, 1.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.71 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.52 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.57 (1H, brs), 1.67 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 149.2, 143.9, 140.3, 139.8, 129.6, 129.5 (q, J_{F-C} = 32.3 Hz), 129.4, 128.9, 128.6, 128.5, 126.3, 125.4, 125.2, 124.3 (q, J_{F-C} = 273 Hz), 115.6, 85.0, 69.9, 48.0, 28.3, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.3; IR 3318, 3059, 2982, 2934, 1732, 1607, 1468, 1323, 1248, 1123, 1018, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{27}H_{25}N_2O_3F_3Na^+$([M+Na]$^+$) 505.1709. Found 505.1707.; HPLC IF 3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 5.3 min (major isomer), 8.3 min (minor isomer)。

化合物4g：

[α]D^{24} = +68.6 (c = 0.8, $CHCl_3$) for 97% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (2H, dd, J= 8.2, 1.2 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.31-7.25 (4H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.44 (1H, dt, J= 10.8, 6.8 Hz), 2.24 (1H, brs), 2.22 (1H, dt, J = 10.8, 6.8 Hz), 1.64 (9H, s), 1.50-1.40 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 149.3, 140.8, 139.8, 130.0, 129.2, 128.8, 128.3, 126.3, 125.4, 124.9, 115.4, 84.7, 69.9, 43.9, 32.7, 28.3, 20.4, 14.1; IR 3389, 3053, 2932, 1771, 1603, 1464, 1344, 1287, 1142, 1003, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_3^+$([M+H]$^+$) 381.2173. Found 381.2171.; HPLC IF3, Hex/IPA = 19: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 6.2 min (minor isomer), 6.7 min (major isomer)。

化合物4h：

5 M K_2CO_3のトルエン（0.5 mL）水溶液を用いて室温で反応を行った。

[α]D^{23} = +104.4 (c = 0.8, $CHCl_3$) for 97% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (2H, dt, J= 8.2, 1.4 Hz), 7.32 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.30-7.23 (4H, m), 7.16 (1H, td, J = 7.3, 1.2 Hz), 2.30 (1H, d, J= 10.6 Hz), 2.22 (1H, brs), 1.85 (1H, d, J= 10.6 Hz), 1.66 (9H, s), 0.88 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 149.3, 141.4, 139.7, 130.3, 129.1, 128.8, 128.2, 126.2, 125.4, 124.9, 115.3, 84.7, 69.9, 55.3, 31.6, 28.3, 27.7; IR 3327, 3057, 2953, 1730, 1607, 1470, 1342, 1285, 1148, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 417.2149. Found 417.2153.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 4.1 min (minor isomer), 4.8 min (major isomer)。

化合物4i：

5 M K_2CO_3のトルエン（0.5 mL）水溶液を用いて室温で反応を行った。

[α]D^{24} = +72.3 (c = 1.2, $CHCl_3$) for 98% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.36-7.22 (5H, m), 7.18 (1H, td, J= 7.6, 1.2 Hz), 2.73 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 2.16 (1H, brs), 1.64 (9H, s), 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.88 (3H, d, J= 6.0 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 149.3, 141.6, 139.6, 130.2, 129.3, 128.7, 128.2, 126.3, 126.1, 124.7, 115.4, 84.6, 69.5, 46.0, 28.3, 25.5, 24.7; IR 3329, 3059, 2974, 1767, 1607, 1476, 1342, 1285, 1146, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{27}N_2O_3^+$ ($[M+H]^+$) 367.2016 Found 367.2016.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 6.6 min (minor isomer), 8.0 min (major isomer)。

化合物4j：

5 M K_2CO_3のトルエン（0.5 mL）水溶液を用いて室温で反応を行った。

$[\alpha]D^{24}$ = +56.9 (c = 1.2, $CHCl_3$) for 95% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.33-7.25 (7H, m), 7.21 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.21 (1H, ddd, J = 16.2, 7.2, 5.6 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 13.6, 7.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 13.6, 5.6 Hz), 2.46 (1H, brs), 1.59 (9H, s); 13C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 149.1, 140.6, 139.9, 137.0, 131.9, 129.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 126.5, 126.3, 125.5, 125.0, 115.5, 84.7, 69.5, 46.9, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3318, 3024, 2980, 1730, 1605, 1466, 1342, 1287, 1148, 968, 752 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{28}N_2O_3Na^+$($[M+Na]^+$) 463.1992. Found 463.1993.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 12.5 min (major isomer), 17.7 min (minor isomer)。

化合物4k：

5 M K_2CO_3のトルエン（0.5 mL）水溶液を用いて室温で反応を行った。

$[\alpha]D^{24}$ = +63.6 (c = 1.4, $CHCl_3$) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (2H, dd, J= 8.6, 1.4 Hz), 7.36-7.25 (5

H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.20 (2H, s), 2.83 (1H, brs), 1.65 (9H, s), 1.42 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 170.7, 149.2, 139.8, 139.6, 129.6, 129.6, 128.8, 128.4, 126.5, 125.4, 125.1, 115.5, 84.8, 81.7, 68.6, 46.6, 28.2, 28.2; IR 3333, 3063, 2980, 1730, 1607, 1477, 1369, 1246, 1148, 1001, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_5Na^+$([M+Na]$^+$) 461.2047. Found 461.2045.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 9.0 min (major isomer), 16.0 min (minor isomer)。

化合物4m：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{22} = +31.1 (c = 1.0, acetone) for 95% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.48-7.45 (2H, m), 7.40 (1H, td, J= 8.4, 1.2 Hz), 7.37-7.33 (4H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.10 (2H, d, J= 9.0 Hz), 6.23 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.62 (1H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 149.2, 143.8, 139.5, 139.4, 132.0, 130.0, 129.3, 129.1, 128.7, 126.8, 125.3, 125.2, 117.1, 115.9, 111.5, 85.0, 68.0, 28.2; IR 3397, 3057, 2980, 1732, 1595, 1493, 1341, 1287, 1146, 908, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{23}N_2O_3BrNa^+$([M+Na]$^+$) 501.0784. Found 501.0785.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 7.6 min (minor isomer), 11.7 min (major isomer)。

化合物4n：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{24} = +16.1 (c = 1.0, acetone) for 90% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.46 (2H, m), 7.42 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.37-7.35 (4H, m), 7.21 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.30 (2H, d, J= 8.4 Hz), 4.95 (1H, s), 1.62 (9H, s), 1.51 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 165.8, 149.2, 148.3, 139.4, 139.2, 131.2, 130.1, 129.3, 129.3, 128.4, 126.9, 125.2, 122.4

, 115.9, 113.7, 85.0, 80.1, 67.6, 28.4, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3366, 3061, 2978, 1732, 1605, 1476, 1341, 1288, 1148, 1007, 770 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{30}H_{32}N_2O_5Na^+$([M+Na]$^+$) 523.2203. Found 523.2204.; HPLC OD3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 6.6 min (major isomer), 9.2 min (minor isomer)。

化合物4o：

CHROMATOREX DIOLを用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +45.6 (c = 1.0, acetone) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.47-7.43 (3H, m), 7.38-7.34 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.07 (1H, s), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 149.1, 148.1, 139.2, 138.6, 133.6, 130.3, 129.5, 127.8, 126.8, 125.3, 125.1, 119.9, 116.1, 114.5, 101.2, 85.3, 67.4, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3360, 3059, 2982, 2216, 1732, 1605, 1516, 1464, 1337, 1285, 1146, 910, 827, 756 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{23}N_3O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 448.1632. Found 448.1632.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 12.2 min (minor isomer), 27.3 min (major isomer)。

化合物4p：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +15.0 (c = 1.2, acetone) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.50-7.47 (2H, m), 7.42-7.34 (5H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 17.3, 11.0 Hz), 6.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.46 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.99 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.67 (1H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0, 149.3, 144.5, 139.8, 139.4, 136.5, 129.8, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 127.3, 126.9, 125.3, 125.1, 115.8, 115.2, 110.6, 84

.8, 68.0, 28.2; IR 3402, 3057, 2980, 1730, 1609, 1516, 1476, 1342, 12 87, 1146, 829, 731 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 449.1 836. Found 449.1838.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/m in, λ= 210 nm, 11.4 min (minor isomer), 17.1 min (major isomer)。

化合物4q：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +6.9 (c = 1.1, 1,2-dichloroethane) for 95% ee; ^{1}H NMR (400 MH z, $CDCl_3$) δ 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41-7.36 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.16 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.01 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, td, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.60 (1H, s), 2 .33 (3H, s), 1.60 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 149.3, 14 4.8, 139.3, 139.0, 137.0, 129.8, 129.6, 129.2, 126.8, 125.3, 125.0, 1 19.3, 115.7, 115.2, 84.7, 67.8, 28.2, 21.2, one peak for aromatic car bon was not found probably due to overlapping; IR 3395, 3053, 2982, 1 728, 1603, 1503, 1464, 1342, 1285, 1146, 910, 841, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 437.1836. Found 437.1839.; HPLC IF3, H ex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 9.5 min (minor is omer), 11.1 min (major isomer)。

化合物4r：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = -10.1 (c = 0.8, acetone) for 92% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 9.0, J_{F-H} = 5.2 Hz), 7.41 (1H, td, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04 (2H, dd, J = 9.0, J_{F-H} = 8.8 Hz), 7.02 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.71 (1H, t, J= 7.2 Hz), 6.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.53 (1H, brs), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 163.1 (J_{F-C}= 250 Hz) , 149.2, 144.5, 139.4, 135.6 (J_{F-C}= 2.8 Hz), 129.9, 129.2, 129.0 (J_{F-C}= 8.7 Hz), 128.9, 125.3, 125.2, 119.6, 116.1 (J_{F-C} = 22.2 Hz), 115.9, 115

.5, 85.0, 67.5, 28.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -112.6; IR 3393, 3053, 1732, 1603, 1504, 1464, 1342, 1287, 1148, 812, 748 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{23}N_2O_3FNa^+$([M+Na]$^+$) 441.1585. Found 441.1583.; HPLC IF3, Hex/IPA = 19: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 9.8 min (minor isomer), 10.8 min (major isomer)。

化合物4t：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +13.8 (c = 1.2, 1,2-dichloroethane) for 97% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41-7.37 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.24-7.22 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 7.01 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.33 (2H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 4.61 (1H, brs), 2.33 (3H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 149.3, 144.7, 139.9, 139.4, 139.0, 129.8, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 127.4, 125.4, 125.0, 123.9, 119.3, 115.7, 115.3, 84.8, 68.0, 28.2, 21.7; IR 3404, 3051, 2982, 1730, 1601, 1501, 1476, 1341, 1285, 1144, 1001, 910, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 437.1836. Found 437.1834.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 7.1 min (minor isomer), 8.0 min (major isomer)。

化合物4u：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{22} = +17.2 (c = 0.8, 1,2-dichloroethane) for 96% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.41-7.36 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.08 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 6.69 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.34 (2H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 4.62 (1H, brs), 3.77 (3H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 160.1, 149.3, 144.7, 141.5, 139.4, 130.1,

129.8, 129.2, 129.0, 125.3, 125.1, 119.4, 119.1, 115.7, 115.4, 114.2, 113.0, 84.8, 68.0, 55.5, 28.2; IR 3397, 3053, 2980, 1730, 1601, 1501, 1464, 1341, 1246, 1144, 1049, 908, 839, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_4Na^+$([M+Na]$^+$) 453.1785. Found 453.1786.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 9.1 min (minor isomer), 14.8 min (major isomer)。

化合物4v：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +11.5 (c = 1.2, $CHCl_3$) for 94% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 7.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.96 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.66 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.23 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.48 (1H, brs), 3.24 (2H, s), 1.53 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 148.6, 144.8, 139.2, 132.5, 130.3, 129.4, 129.3, 128.1, 127.9, 127.5, 124.8, 123.9, 119.4, 115.4, 115.2, 84.2, 66.2, 48.2, 28.1; IR 3387, 3030, 2980, 1790, 1732, 1601, 1497, 1344, 1288, 1146, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 437.1836. Found 437.1834.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 8.3 min (minor isomer), 9.8 min (major isomer)。

化合物4w：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +11.0 (c = 0.7, $CHCl_3$) for 93% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, td, J= 8.0, 1.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.65 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.19 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 4.25 (1H, brs), 1.90 (2H, d, J = 5.6 Hz), 1.61 (9H, s), 1.58-1.41 (5H, m), 1.26-0.84 (6H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 149.3, 144.9, 139.3, 129.4, 129.4, 129.2, 125.0, 124.0, 119.5, 115.6, 115.5, 84.5, 65.0,

49.2, 35.0, 34.7, 32.9, 28.2, 26.2, 26.2, 26.1; IR 3391, 3053, 2922, 1730, 1601, 1464, 1344, 1288, 1146, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{32}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 443.2305. Found 443.2309.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.5 min (major isomer), 7.4 min (minor isomer)。

化合物4x：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +10.2 (c = 1.4, $CHCl_3$) for 92% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.95 (2H, td, J= 7.8, 1.2 Hz), 6.67 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.16 (1H, brs), 2.18 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.11 (1H, d, J = 13.4 Hz), 1.59 (9H, s), 0.72 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 149.3, 144.7, 139.7, 129.6, 129.2, 129.1, 125.1, 124.7, 119.9, 116.4, 115.6, 84.4, 64.7, 54.7, 31.3, 30.8, 28.2; IR 3393, 3053, 2955, 1728, 1601, 1477, 1344, 1285, 1144, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 417.2149. Found 417.2144.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.6 min (minor isomer), 7.3 min (major isomer)。

化合物4y：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = -13.0 (c = 0.8, $CHCl_3$) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, td, J= 7.8, 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.66 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.72 (1H, dddd, J = 14.8, 11.6, 8.2, 6.8 Hz), 5.22 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.22 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.40 (1H, brs), 2.69 (1H, dd, J = 13.0, 6.8 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.0, 8.2 Hz), 1.63 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 149.3, 144.8, 138.8, 130.0, 129.4, 129.3, 129.1, 125.0, 123.8, 121.

7, 119.4, 115.7, 115.0, 84.7, 64.0, 45.7, 28.2; IR 3393, 3053, 2980, 1730, 1603, 1477, 1344, 1288, 1146, 748 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 387.1679. Found 387.1680.; HPLC IE3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 7.2 min (minor isomer), 8.0 min (major isomer)。

化合物4aa：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +12.2 (c = 0.8, acetone) for 90% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (1H, dd, J= 8.8, 1.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 6.6, 3.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.39 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.13 (1H, td, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.03 (2H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.72 (1H, brs), 1.57 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 149.4, 143.9, 139.6, 135.1, 134.7, 130.7, 130.5, 130.0, 129.4, 129.0, 126.8, 126.6, 126.4, 125.9, 125.6, 125.2, 125.0, 120.1, 117.0, 115.6, 84.6, 70.0, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3387, 3051, 2980, 1728, 1601, 1503, 1464, 1339, 1287, 1144, 1084, 908, 729 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{29}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 473.1836. Found 473.1839.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 254 nm, 6.2 min (minor isomer), 7.5 min (major isomer)。

化合物4ab：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = -22.8 (c = 0.8, acetone) for 93% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.36 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 6.6, 1.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.96 (2H, t, J = 8.2 Hz), 6.65 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.32 (1H, brs), 1.98-1.93 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.30-1.05 (4H, m), 0.83 (3H, t,

J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 149.3, 145.1, 139.2, 129.4, 129.3, 129.3, 125.0, 123.8, 119.4, 115.6, 115.2, 84.7, 65.0, 41.7, 28.3, 24.8, 22.7, 13.9; IR 3389, 3053, 2932, 1730, 1603, 1464, 1344, 1287, 1142, 746 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{28}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 403.1992. Found 403.1985.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 6.0 min (major isomer), 6.8 min (minor isomer)。

化合物4ac：

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{23} = +29.9 (c = 1.3, 1,2-dichloroethane) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, dd, J= 7.8, 2.2 Hz), 7.38-7.33 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.70 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.61 (1H, s), 2.32 (3H, s), 1.60 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 149.3, 144.8, 140.1, 136.9, 134.8, 130.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 126.8, 125.8, 119.3, 115.6, 115.3, 84.6, 68.1, 28.2, 21.3; IR 3404, 3055, 2980, 1730, 1601, 1489, 1333, 1298, 1152, 748 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_3Na^+$([M+Na]$^+$) 437.1836. Found 437.1833.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 7.7 min (minor isomer), 9.5 min (major isomer)。

化合物4ad：

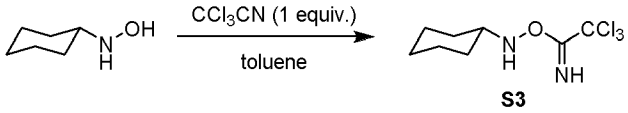
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

[α]D^{22} = +25.1 (c = 0.9, 1,2-dichloroethane) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.50 (2H, dd, J= 7.8, 2.4 Hz), 7.38-7.34 (3H, m), 7.02 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J= 2.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 6.70 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.61 (1H, s), 3.76 (3H, s), 1.60 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 157.3, 149.4, 144.7, 140.0, 132.6, 130.5, 129.3, 129.2, 129.0, 126.8, 119.4, 116.8, 115.3, 114.7, 111.2, 84.6, 68.3

, 55.7, 28.2; IR 3399, 3057, 2980, 1728, 1601, 1487, 1369, 1277, 1150, 731 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_4Na^+$([M+Na]$^+$) 453.1785. Found 453.1789.; HPLC IF3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 9.3 min (minor isomer), 11.1 min (major isomer)。

[0252] 合成例1－7：化合物S3の合成

[0253] [化58]



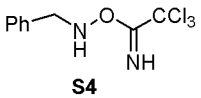
S3

[0254] N－シクロヘキシルヒドロキシルアミン（13.8 mg, 0.12 mmol）のトルエン（1.0 mL）溶液に、トリクロロアセトニトリル（12μL, 0.12 mmol）を添加し、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した後、得られた粗生成物を、CHROMATOREX DIOL（ヘキサン／酢酸エチル＝10: 1）を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物S3を得た（24.7 mg, 0.095 mmol, 79 %収率）。

^{1}H NMR for major isomer (400 MHz, toluene-d_8) δ 8.87 (1H, brs), 4.93 (1H, brd, J = 4.0 Hz), 2.51 (1H, br), 1.64-1.25 (5H, m), 1.13-0.72 (5H, m); ^{13}C NMR for major isomer (101 MHz, toluene-d_8) δ 162.8, 92.0, 59.5, 29.9, 26.0, 24.4; IR 3238, 3208, 2932, 2853, 1672, 1452, 1302, 1157, 1078, 926, 885, 795 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_8H_{14}N_2OCl_3^+$ ([M+H]$^+$) 259.0166. Found 259.0166。

[0255] 合成例1－8：化合物S4の合成

[0256] [化59]



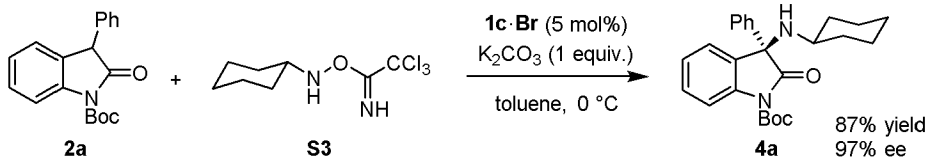
S4

[0257] N－シクロヘキシルヒドロキシルアミンの代わりに、合成例1－2で得たN－ベンジルヒドロキシルアミンを使用すること以外は合成例1－7と同様に、化合物S4を得た。

^{1}H NMR for major isomer (400 MHz, toluene-d_8) δ8.75 (1H, brs), 7.13 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.89 (2H, dd, J= 6.4, 2.4 Hz), 5.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.49 (2H, d, J = 6.0 Hz); ^{13}C NMR for major isomer (101 MHz, toluene-d_8) δ 162.0, 135.4, 129.3, 128.3, 91.7, 56.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping.; IR 3200, 3032, 2918, 2359, 1719, 1676, 1454, 1298, 1072, 914, 872, 795 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_9H_{10}N_2OCl_3^+$([M+H]$^+$) 266.9853. Found 266.9849。

[0258] 実施例1－5：化合物S3を用いた不斉アミノ化

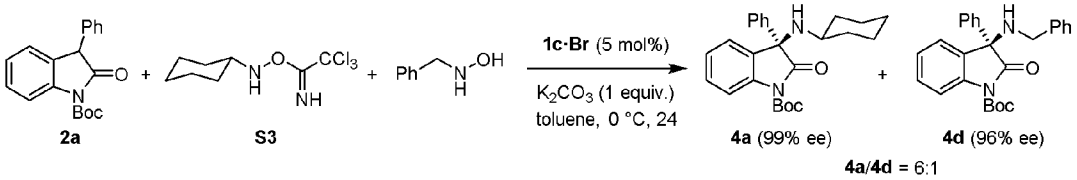
[0259] [化60]



[0260] 合成例1－7で得た化合物S3を用いた反応を行った。具体的には、合成例1－1で得たN－フェニルヒドロキシルアミン及びCCl_3CNの代わりに合成例1－7で得た化合物S3を用い、触媒としては合成例2－1で得たトリアゾリウム塩1a・Brの代わりに合成例2－3で得たトリアゾリウム塩1c・Brを用いたこと以外は実施例1－1及び実施例1－2と同様の処理を行い、目的化合物4aを87 %収率及び97 %エナンチオ選択率で得た。得られた化合物の収率及び選択率は、実施例1－1や、実施例1－2のentry 6、実施例1－3等と同程度であることから、実施例1－1～実施例1－3の反応は、系中で上記化合物S3に代表されるアミノ化試剤が生成し、このアミノ化試剤によってアミノ化反応が進行することが示唆される。

[0261] 実施例1－6：アミノ化試剤形成における可逆性

[0262] [化61]

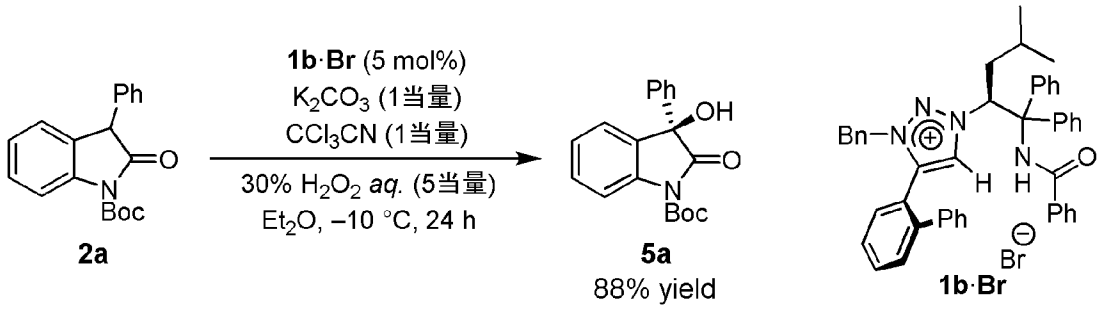


[0263] ヒドロキシルアミン化合物及びトリクロロアセトニトリルからのアミノ化試剤の形成が可逆か否かを調査するため、合成例1－7で得た化合物S3と、合成例1－2で得たN－ベンジルヒドロキシルアミンとを1：1（モル比）で混合し、触媒として成例2－3で得たトリアゾリウム塩1c・Brを用い、トリクロロアセトニトリルを使用しなかったこと以外は実施例1－1及び実施例1－2と同様の処理を行った。粗生成物の^{1}H NMR分析の結果から、化合物4aと化合物4dとが、6：1（モル比）の比率で生成していた（化合物4aは99 %エナンチオ選択率、化合物4dは96 %エナンチオ選択率）。この結果から、系中で、化合物S3からN－シクロヘキシルヒドロキシルアミン及びトリクロロアセトニトリルが生成し（合成例1－3の逆反応）、生成したトリクロロアセトニトリルとN－ベンジルヒドロキシルアミンとから化合物S4が生成し、この化合物S4の作用で化合物4dが生成したことが示唆される。

[0264] ［実施例2：オキシインドール化合物の不斉α－ヒドロキシル化］

実施例2－1：化合物5aの合成

[0265] [化62]



[0266] 合成例2－2で得たトリアゾリウム塩1b・Br（3.76 mg, 0.005 mmol）、オキシインドール化合物2a（30.9 mg, 0.10 mmol）、及びK_2CO_3（13.8 mg, 0.10 mmol）のジエチルエーテル（1.0 mL）溶液を、真空排気及びアルゴン再充填を交互に行うことにより脱気した。次に、得られた混合物を-10℃に冷却した後、反応混合物に30 % H_2O_2水溶液（50μL, 0.50 mmol）及びCCl_3CN（10μL, 0.10 mmol）を添加した。その後、同じ温度で24時間攪拌し続けた。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液で希釈し、$CHCl_3$による抽出作業を行った。Na_2SO_4での乾燥

、ろ過、及び溶液の除去の後に、粗生成物を、CHROMATOREX DIOL MB100-40/75を用いたカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3: 1）で精製し、目的の光学活性α－ヒドロキシル化オキシインドール化合物４を得た（28.6 mg, 88 %収率, 94%エナンチオ選択率）。この結果は、後述の表２のentry 1に相当する。

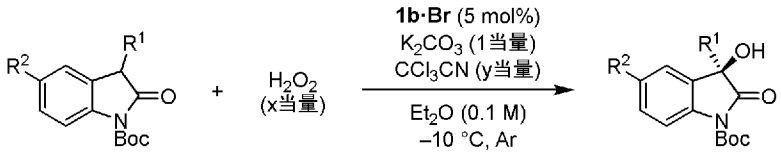
$[\alpha]D^{23}$ = +45.6 (c = 3.0, $CHCl_3$) for 94% ee ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, td, J= 8.2, 1.4 Hz), 7.36-7.29 (6H, m), 7.20 (1H, t, J =7.8 Hz), 3.41 (1H, s), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 149.2, 139.9, 139.8, 130.3, 128.8, 128.7, 125.7, 125.4, 125.2, 115.6, 85.0, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3456, 3001, 2978, 1788, 1609, 1479, 1342, 1285, 1146, 908, 719 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{19}H_{19}NO_4Na$ ($[M+Na]^+$) 348.1206. Found 348.1206; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 210 nm, 15.8 min (major), 17.5 min (minor)。

[0267] 実施例2－2

特に限定しない限り、基質化合物として種々の化合物を用いたこと以外は上記実施例2－1と同様の処理を行った。その結果、以下の表３に示す置換基を有する光学活性化合物が得られたことを確認した。結果を表３に示す。なお、4-MeC_6H_4は4-メチルフェニル基を示す。4-$MeOC_6H_4$は4-メトキシフェニル基を示す。4-FC_6H_4は4-フルオロフェニル基を示す。3-MeC_6H_4は3-メチルフェニル基を示す。3-$MeOC_6H_4$は3-メトキシフェニル基を示す。2-Naphは2-ナフチル基を示す。1-Naphは1-ナフチル基を示す。CH_2Phはベンジル基を示す。$CH_2(4\text{-}F)C_6H_4$は4－フルオロベンジル基を示す。$CH_2(4\text{-}MeO)C_6H_4$は4－メトキシベンジル基を示す。c-Hexはシクロヘキシル基を示す。Etはエチル基を示す。n-Buはn－ブチル基を示す。

[0268]

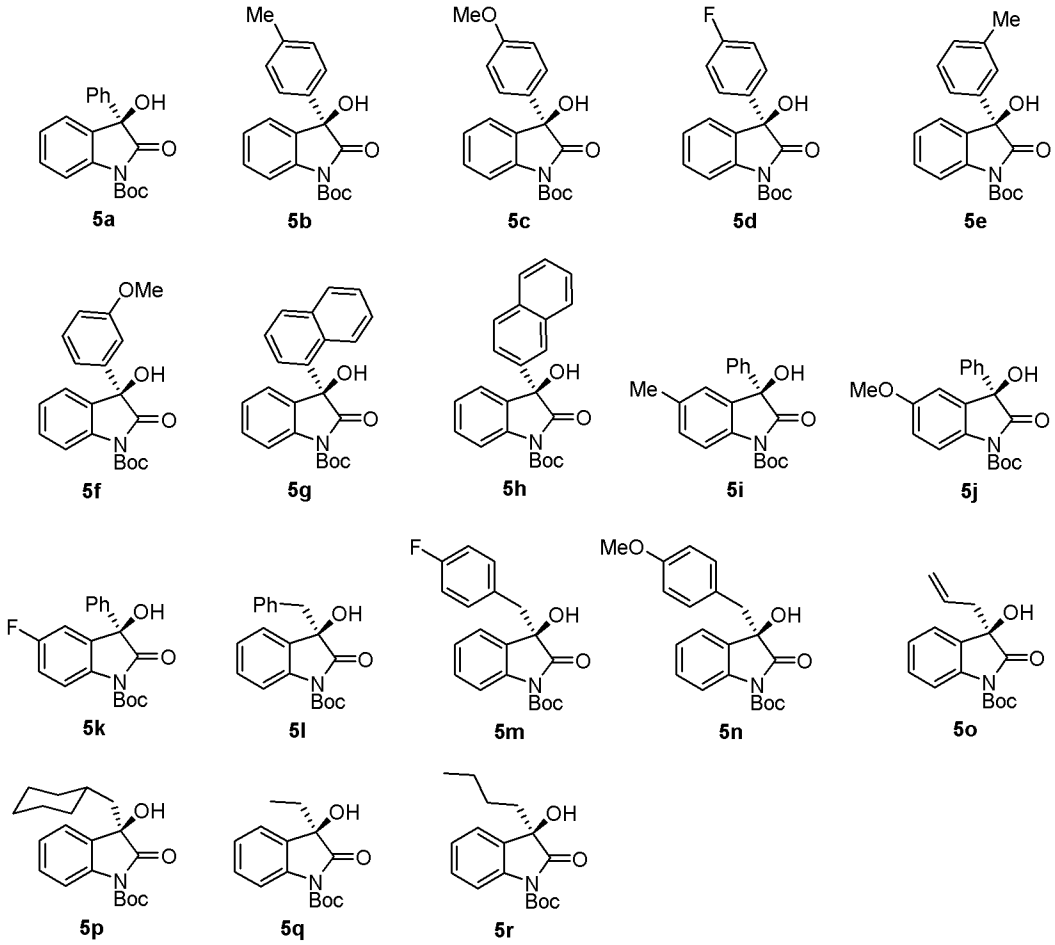
[表3]



entry	R^1	R^2	x	y	生成物	% yield	% ee
1	Ph	H	5	1	5a	88	94
2	Ph	H	20	1	5a	66	83
3	Ph	H	20	0	5a	0	–
4	4-MeC_6H_4	H	5	1	5b	86	94
5	4-$MeOC_6H_4$	H	5	1	5c	80	92
6	4-FC_6H_4	H	5	1	5d	81	93
7	3-MeC_6H_4	H	5	1	5e	89	90
8	3-$MeOC_6H_4$	H	5	1	5f	90	93
9	2-Naph	H	5	1	5g	93	90
10	1-Naph	H	5	1	5h	67	92
11	Ph	Me	5	1	5i	91	94
12	Ph	MeO	5	1	5j	93	94
13	Ph	F	5	1	5k	82	90
14	CH_2Ph	H	5	1	5l	97	97
15	CH_2(4-F)C_6H_4	H	5	1	5m	89	98
16	CH_2(4-MeO)C_6H_4	H	5	1	5n	96	94
17	$CH_2CH=CH_2$	H	5	1	5o	96	95
18	CH_2*c*-Hex	H	5	1	5p	87	94
19	Et	H	5	1	5q	58	94
20	*n*-Bu	H	5	1	5r	71	89

[0269]

[化63]



[0270] 化合物5b：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +37.6 (c = 2.6, $CHCl_3$) for 94% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, t, J= 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.33 (1H, s), 2.31 (3H, s), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 149.2, 139.8, 138.6, 137.0, 130.3, 130.2, 129.5, 125.6, 125.4, 125.2, 115.5, 84.9, 77.7, 28.2, 21.2; IR 3482, 2984, 2932, 1730, 1609, 1468, 1369, 1285, 1146, 999, 733 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 362.1363. Found 362.1364.; HPLC OD3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.5 min (minor isome

r), 7.2 min (major isomer)。

化合物5c：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +22.5 (c = 2.2, $CHCl_3$) for 92% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, td, J= 8.1, 1.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 0.7 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.7, 0.9 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.30 (1H, brs), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 159.9, 149.2, 139.7, 131.9, 130.3, 130.2, 127.2, 125.4, 125.2, 115.5, 114.2, 84.9, 55.4, 28.2, one peak for aliphatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3445, 2974, 2932, 1730, 1607, 1464, 1342, 1248, 1146, 999, 729 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_5Na^+$([M+Na]$^+$) 378.1312. Found 378.1311.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 12.5 min (major isomer), 15.0 min (minor isomer)。

化合物5d：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +20.5 (c = 2.1, $CHCl_3$) for 93% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, td, J= 7.8, 1.6 Hz), 7.35-7.28 (3H, m), 7.21 (1H, td, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.03-6.99 (2H, m), 3.41 (1H, s), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 163.0 (d, J_{F-C}= 254 Hz), 149.1, 139.8, 135.6 (d, J_{F-C}= 2.9 Hz), 130.5, 130.0, 127.8 (d, J_{F-C} = 8.7 Hz), 125.5, 125.1, 115.7 (d, J_{F-C}= 22.2 Hz), 115.6, 85.2, 77.3, 28.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.1; IR 3443, 2980, 2972, 1769, 1605, 1504, 1369, 1285, 1111, 908, 772 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{19}H_{18}NO_4FNa^+$([M+Na]$^+$) 366.1112. Found 366.1116.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 5.6 min (major isomer), 7.7 min (minor isomer)。

化合物5e：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +42.3 (c = 2.6, $CHCl_3$) for 90% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, td, J= 8.0, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.19-7.17 (2H, m), 7.12-7.10 (2H, m), 3.32 (1H, brs), 2.32 (3H, s), 1.63 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 149.2, 139.8, 138.6, 130.4, 130.3, 129.5, 128.7, 126.2, 125.4, 125.2, 122.7, 115.5, 85.0, 77.8, 28.2, 21.7, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3441, 2972, 2932, 1730, 1605, 1479, 1337, 1248, 1142, 908, 729 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 362.1363. Found 362.1364.; HPLC OD3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 5.2 min (major isomer), 5.7 min (minor isomer)。

化合物5f：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +47.1 (c = 2.9, $CHCl_3$) for 93% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, td, J= 8.0, 1.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 6.98 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86-6.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.45 (1H, s), 1.62 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 159.9, 149.1, 141.5, 139.8, 130.3, 130.3, 129.8, 125.4, 125.1, 117.9, 115.6, 114.0, 111.7, 85.0, 77.8, 55.4, 28.2; IR 3462, 2980, 2938, 1730, 1599, 1454, 1393, 1285, 1144, 910, 752 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_5Na^+$([M+Na]$^+$) 378.1312. Found 378.1311.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 11.7 min (minor isomer), 13.6 min (major isomer)。

化合物5g：

反応時間は3時間とした。

[α]D^{25} = +102.7 (c = 2.2, $CHCl_3$) for 90% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H, td, J = 6.9, 1.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.08 (1H, td, J = 7.6, 0.9 Hz), 3.32 (1H, s), 1.65 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 , 149.4, 139.8, 134.7, 134.5, 130.6, 130.5, 130.1, 130.1, 129.3, 126. 7, 125.8, 125.4, 125.1, 125.0, 125.0, 124.3, 115.9, 85.1, 78.5, 28.2; IR 3514, 3009, 2916, 1788, 1607, 1454, 1369, 1250, 1146, 976, 735 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 398.1363. Found 398.1354.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 10.5 m in (minor isomer), 11.4 min (major isomer)。

化合物5h：

反応時間は3時間とした。

[α]D^{24} = +63.9 (c = 1.9, $CHCl_3$) for 92% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84-7.79 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.49-7.40 (4H, m), 7.33 (1H, dt, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.8, 0.9 H z), 3.45 (1H, br), 1.63 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 149 .2, 139.9, 137.2, 133.3, 133.1, 130.5, 130.2, 128.9, 128.5, 127.7, 12 6.7, 126.6, 125.5, 125.3, 124.9, 123.3, 115.7, 85.1, 78.0, 28.2; IR 3 453, 3022, 2980, 1730, 1607, 1479, 1337, 1248, 1146, 1009, 750 cm^{-1}; H RMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 398.1363. Found 398.1359.; HPL C OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 7.9 min (major isomer), 11.1 min (minor isomer)。

化合物5i：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +25.5 (c = 2.6, $CHCl_3$) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.37-7.30 (5H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.2, 1 .4 Hz), 7.10 (1H, d, J= 1.4 Hz), 3.37 (1H, s), 2.31 (3H, s), 1.62 (9H

, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 149.2, 140.1, 137.4, 135.2, 130.8, 130.2, 128.8, 128.6, 125.6, 115.3, 84.8, 77.9, 28.2, 21.1, one peak for aromatic carbons was not found probably due to overlapping; IR 3470, 2980, 2930, 1726, 1599, 1485, 1331, 1277, 1105, 907, 731 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 362.1363. Found 362.1364.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 8.6 min (major isomer), 9.4 min (minor isomer)。

化合物5j：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{25} = -13.5 (c = 2.8, MeOH) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.36-7.30 (5H, m), 6.91 (1H, dd, J= 9.0, 2.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.53 (1H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 157.5, 149.2, 139.9, 133.0, 131.5, 128.8, 128.7, 125.6, 116.7, 115.8, 110.5, 84.8, 78.1, 55.8, 28.2; IR 3435, 2978, 2934, 1726, 1599, 1412, 1333, 1246, 1144, 1003, 772 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_5Na^+$([M+Na]$^+$) 378.1312. Found 378.1311.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 11.1 min (major isomer), 13.5 min (minor isomer)。

化合物5k：

反応時間は1時間とした。

[α]D^{24} = +54.2 (c = 2.3, $CHCl_3$) for 90% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (1H, dd, J = 9.0, J_{F-H}= 4.6 Hz), 7.36-7.32 (5H, m), 7.08 (1H, td, J= 9.0, 2.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.7, J_{F-H} = 7.3 Hz), 3.57 (1H, s), 1.61 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 160.4 (d, J_{F-C} = 249 Hz), 149.1, 139.4, 135.6 (d, J_{F-C} = 1.9 Hz), 132.1 (d, J_{F-C} = 8.7 Hz), 128.9, 125.5, 117.1 (d, J_{F-C} = 8.7 Hz), 116.9 (d, J_{F-C} = 24.2 Hz), 112.6 (d, J_{F-C} = 24.2 Hz), 85.3, 77.8, 28.2, one peak for aromatic carbon was not found probably due to overlapping; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.3

; IR 3464, 2984, 2934, 1726, 1611, 1479, 1342, 1261, 1144, 1009, 760 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{19}H_{18}NO_4FNa^+$([M+Na]$^+$) 366.1112. Found 366.1114.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 6.0 min (major isomer), 6.9 min (minor isomer)。

化合物5l：

反応時間は24時間とした。

[α]D^{24} = +65.3 (c = 2.1, $CHCl_3$) for 97% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (1H, td, J= 8.2, 1.4 Hz), 7.19-7.10 (5H, m), 6.91 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.27 (1H, d, J= 13.0 Hz), 3.15 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.00 (1H, s), 1.57 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 148.6, 139.3, 133.4, 130.4, 130.0, 128.2, 128.0, 127.2, 124.7, 124.4, 115.1, 84.5, 46.1, 28.1, one peak for aliphatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3429, 2980, 2961, 1776, 1605, 1468, 1341, 1287, 1150, 912, 785 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 362.1363. Found 362.1367.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 8.2 min (major isomer), 9.3 min (minor isomer)。

化合物5m：

反応時間は24時間とした。

[α]D^{24} = +58.1 (c = 2.5, $CHCl_3$) for 98% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, td, J= 8.3, 1.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 7.15 (1H, td, J = 7.6, 0.9 Hz), 6.89-6.78 (4H, m), 3.24 (1H, d, J= 13.4 Hz), 3.16 (1H, brs), 3.13 (1H, d, J= 13.4 Hz), 1.57 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 162.2 (d, J_{F-C} = 251 Hz), 148.5, 139.3, 131.9 (d, J_{F-C} = 7.7 Hz), 130.1, 129.2, 128.0, 124.8, 124.3, 115.1, 114.9 (d, J_{F-C}= 22.2 Hz), 84.7, 45.2, 28.1, one peak for aliphatic carbon was not found probably due to overlapping; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.3; IR 3478, 2982, 2922, 1788, 1603, 1468, 1344

, 1250, 1148, 837, 754 cm-1; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{20}NO_4FNa^+$([M+Na]$^+$) 380.1269. Found 380.1269.; HPLC ASH, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 210 nm, 15.8 min (major isomer), 23.3 min (minor isomer)。

化合物5n：

反応時間は24時間とした。

[α]D^{24} = +56.9 (c = 2.0, $CHCl_3$) for 94% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, td, J= 8.5, 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.75 (3H, s), 3.21 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.09 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.88 (1H, brs), 1.58 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 158.9, 148.7, 139.4, 131.5, 130.0, 128.3, 125.4, 124.7, 124.4, 115.2, 113.5, 84.6, 55.3, 45.3, 28.2, one peak for aliphatic carbon was not found probably due to overlapping; IR 3429, 2980, 2913, 1776, 1612, 1468, 1369, 1250, 1150, 912, 746 cm-1; HRMS (EI) Calcd for $C_{21}H_{23}NO_5Na^+$ ([M+Na]$^+$) 392.1468. Found 392.1455.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 10.0 min (major isomer), 17.9 min (minor isomer)。

化合物5o：

反応時間は24時間とした。

[α]D^{24} = +32.6 (c = 0.9, $CHCl_3$) for 95% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J= 7.6, 1.4 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.72-5.62 (1H, m), 5.16-5.12 (2H, brm), 2.82 (1H, s), 2.72 (1H, dd, J = 13.8, 6.4 Hz), 2.62 (1H, dd, J = 13.8, 8.5 Hz), 1.64 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 149.0, 139.4, 130.1, 130.0, 128.7, 125.0, 124.2, 121.3, 115.4, 84.8, 75.6, 43.9, 28.2; IR 3458, 2920, 2849, 1728, 1611, 1479, 1344, 1287, 1150, 984, 750 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{16}H_{19}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 312

.1206. Found 312.1207.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL /min, λ= 210 nm, 5.4 min (major isomer), 9.7 min (minor isomer)。

化合物5p：

反応時間は24時間とした。

[α]D^{25} = +45.5 (c = 2.5, $CHCl_3$) for 94% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J= 7.6, 0.9 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.6, 0.9 Hz), 2.67 (1H, s), 1.92 (2H, d, J= 6.0 Hz), 1.64 (9H, s), 1.61-1.43 (5H, m), 1.21-1.04 (4H, m), 0.97-0.80 (2H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 149.1, 139.6, 130.0, 129.1, 125.0, 124.3, 115.4, 84.7, 76.2, 46.6, 34.4, 34.2, 33.3, 28.2, 26.1; IR 3462, 2978, 2920, 1730, 1611, 1468, 1344, 1287, 1150, 1001, 750 cm-1; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{27}NO_4Na^+$ ([M+Na]$^+$) 368.1832. Found 368.1824.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 5.4 min (major isomer), 9.3 min (minor isomer)。

化合物5q：

反応時間は3時間とした。

[α]D^{25} = +42.1 (c = 1.2, $CHCl_3$) for 94% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J= 8.4, 0.7 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.22 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 2.70 (1H, s), 2.00 (2H, q, J = 7.8 Hz), 1.64 (9H, s), 0.78 (3H, t, J= 7.8 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 149.1, 139.7, 130.0, 128.8, 125.0, 124.0, 115.4, 84.8, 77.0, 32.7, 28.2, 7.7; IR 3489, 2976, 2932, 1788, 1611, 1454, 1346, 1287, 1144, 928, 750 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{15}H_{19}NO_4Na^+$([M+Na]$^+$) 300.1206. Found 300.1207.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 5.3 min (major isomer), 9.9 min (minor isomer)。

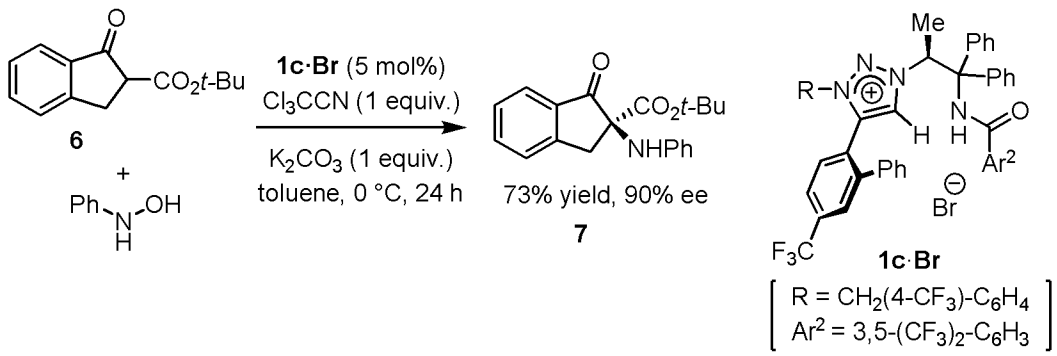
化合物5r：

反応時間は24時間とした。

[α]D24 = +41.5 (c = 1.7, $CHCl_3$) for 89% ee; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 2.71 (1H, br), 2.00-1.92 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.30-1.21 (2H, m), 1.19-1.12 (1H, m), 1.08-0.99 (1H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 149.1, 139.6, 130.0, 129.0, 125.0, 124.0, 115.4, 84.8, 76.5, 39.4, 28.2, 25.2, 22.8, 13.9; IR 3447, 2934, 2872, 1728, 1612, 1454, 1337, 1287, 1140, 978, 750 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{17}H_{23}NO_4Na^+$ ([M+Na]+) 328.1519. Found 328.1518.; HPLC OZ3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 5.0 min (major isomer), 8.4 min (minor isomer)。

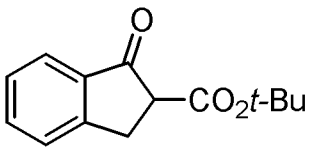
[0271] [実施例3]

[0272] [化64]



[0273] 基質として

[0274] [化65]

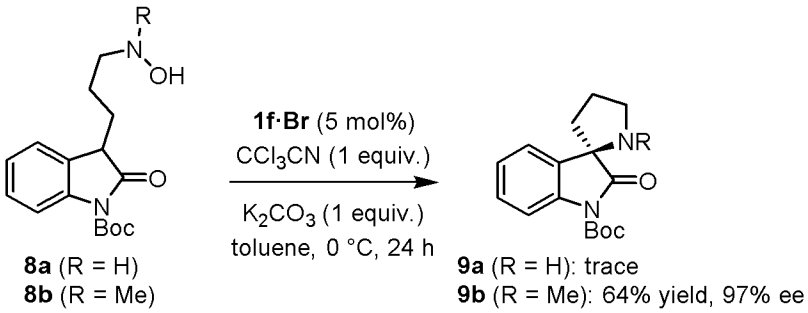


[0275] で表される化合物を用い、触媒として合成例2－3で得たトリアゾリウム塩1c・Brを用いたこと以外は実施例1－1と同様の処理を行った。この場合も、オキシインドール化合物と同様に、α位にアミノ基を導入することが可能であり、生成物7を73 %収率、90 %エナンチオ選択率で得た。

[α]D22= +72.1 (c = 1.1, acetone) for 92% ee; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.55 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.14 (1H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.43 (1H, d, J = 16.9 Hz), 1.23 (9H, s) ; 13C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 200.1, 168.6, 153.0, 145.4, 136.2, 134.2, 129.4, 128.1, 126.6, 125.2, 118.9, 114.6, 83.3, 71.9, 38.8, 27.6; IR 3385, 3053, 2978, 1715, 1603, 1504, 1369, 1263, 1150, 937, 745 cm-1; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}NO_3Na^+$([M+Na]+) 346.1414. Found 346.1410.; HPLC ID3, Hex/IPA = 10: 1, flow rate = 1.0 mL/min, λ= 210 nm, 9.2 min (R), 10.4 min (S)。

[0276] [実施例4]

[0277] [化66]

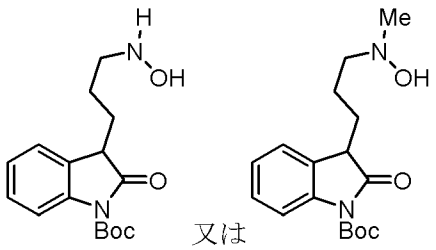


8a (R = H)
8b (R = Me)

9a (R = H): trace
9b (R = Me): 64% yield, 97% ee

[0278] 基質として

[0279] [化67]



[0280] で表される化合物を用い、触媒として合成例2－6で得たトリアゾリウム塩1f・Brを用いたこと以外は実施例1－1及び実施例1－2と同様の処理を行った。この場合、化合物8a（R=H）の場合は反応が進行しなかったが、化合物8b（R=

Me）の場合は、オキシインドール化合物のα位にスピロ結合した光学活性化合物が得られ、生成物9bを64 %収率、97 %エナンチオ選択率で得た。

化合物9b：

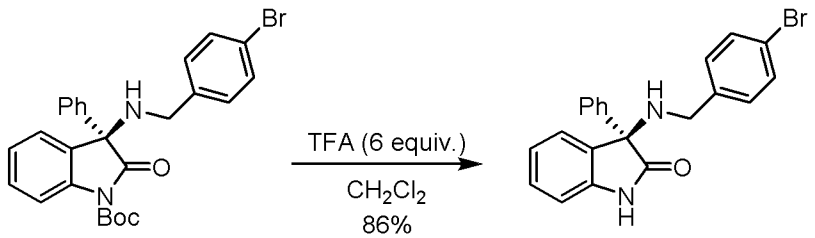
[α]D^{23} = +14.3 (c = 0.8, acetone) for 97% ee; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.33-7.29 (2H, m), 7.18 (1H, td, J= 7.4, 1.2 Hz), 3.31-3.20 (2H, m), 2.31-2.07 (4H, m), 2.14 (3H, s), 1.64 (9H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 149.4, 140.2, 129.6, 129.1, 124.9, 123.9, 114.9, 84.3, 71.3, 54.1, 38.0, 35.3, 28.3, 22.3; IR 2976, 2843, 1728, 1609, 1466, 1346, 1292, 1146, 1094, 843, 754 cm^{-1}; HRMS (ESI) Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_3^+$([M+H]$^+$) 303.1703. Found 303.1703.; HPLC IF3, Hex/EtOH = 99: 1, flow rate = 0.5 mL/min, column oven 15℃, λ= 210 nm, 11.6 min (R), 13.2 min (S)。

[0281] ［実施例5：アミノ化生成物の絶対配置の決定］

化合物4e、化合物7及び化合物9bの絶対配置を、以下のように誘導体化した後にX線結晶解析によって明確に決定した。

[0282] 実施例5－1：化合物4eの誘導体化

[0283] [化68]



4e S5

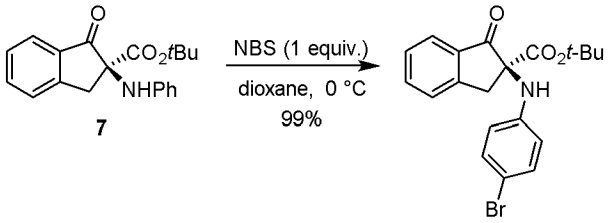
[0284] 化合物4e (32.0 mg, 0.065 mmol, 99 %エナンチオ率）のCH_2Cl_2 (0.7 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸（TFA; 30μL, 0.39 mmol）を添加し、得られた溶液を室温で17時間撹拌した。0℃まで冷却した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2: 1）で精製し、目的化合物S5を得た（22.0 mg, 0.056 mmol, 86 %収率

）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.59 (1H, br), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.26 (5H, m), 7.23-7.19 (2H, m), 7.06 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 6.92 (1H, d, J= 7.2 Hz), 3.62 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.46 (1H, br)。

[0285] 実施例5－2：化合物7の誘導体化

[0286] [化69]



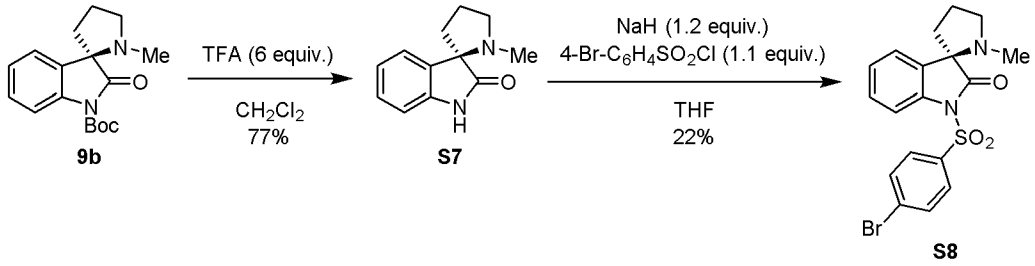
[0287] 化合物7（23.6 mg, 0.073 mmol, 90 %エナンチオ率）の1,4－ジオキサン（0.7 mL）溶液に、N－ブロモスクシンイミド（NBS; 13.0 mg, 0.073 mmol）を添加し、得られた混合物を0℃で5分間撹拌した。次に、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝10: 1）で精製し、目的化合物S6を得た（29.4 mg, 0.073 mmol, 99 %収率）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (1H, s), 3.96 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.38 (1H, d, J = 16.6 Hz), 1.24 (9H, s)。

[0288] 実施例5－3：化合物9bの誘導体化

[0289]

[化70]



[0290] 化合物9b（18.1 mg, 0.064 mmol, 97 %エナンチオ率）のCH_2Cl_2（0.6 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（TFA; 28 μL, 0.36 mmol）を添加し、得られた溶液を室温で17時間撹拌した。0℃まで冷却した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下に除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2: 1）で精製し、目的化合物S7を得た（22.0 mg, 0.056 mmol, 86 %収率）。

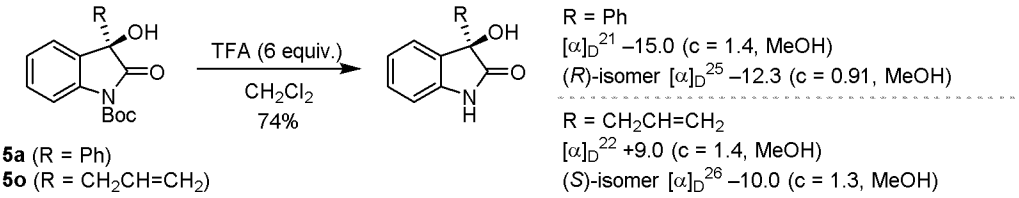
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.34-3.28 (1H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.35-2.10 (4H, m), 2.17 (3H, s)。

[0291] 得られた化合物S7のTHF（0.5 mL）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（NaH; 2.2 mg, 0.055 mmol）を慎重に添加した。30分間攪拌した後、4－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（12.8 mg, 0.05 mmol）を添加し、全ての反応混合物を室温で10時間撹拌した。反応混合物に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝5: 1）で精製し、目的化合物S8を得た（4.2 mg, 0.01 mmol, 22 %収率）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.22 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 3.18-3.07 (2H, m), 2.17-2.03 (4H, m), 1.84 (3H, s)。

[0292] また、化合物5a及び化合物5oも、既報（Barroso, S., Blay, G., Cardona, L., Fernandez, I., Garcia, B., Pedro, J. R. J. Org. Chem. 69, 6821－6829 (2004).、及びKitajima, M., Mori, I., Arai, K., Kogure, N. & Takayama, H. Tetrahedron. Lett. 47, 3199－3202 (2006).）にしたがって誘導体化し、結晶構造を決定した。

[0293] [化71]



5a (R = Ph)
5o (R = $CH_2CH=CH_2$)

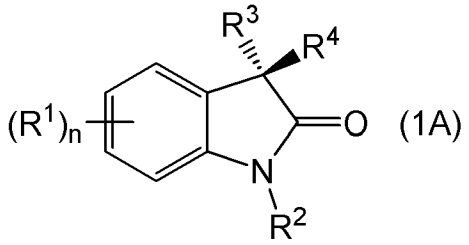
[0294] ［試験例1：結晶構造の決定］

化合物S5及び化合物S6の単結晶は、室温で、CH_2Cl_2／ペンタン溶媒系から得た。化合物S8の単結晶は、室温でペンタンから得た。このようにして得た単結晶をCryoLoopに載せた。X線回折のデータは、多層化ミラーを備えたRigaku XtaLAB P200回折計を用いて、単色化されたMoKα線（λ= 0.71075Å）で123 Kで測定した。経験的な吸収補正は、0.677～0.889の範囲の透過率を適用した。データは、Lorentz効果及び偏光効果について補正した。構造は、直接法（IR92: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G. & Camalli, M. J. Appl. Cryst., 27, 435 (1994).）及び拡張フーリエ変換法により解析した。非水素原子を異方的に精密化した。いくつかの水素原子は等方的に決定し、いくつかの水素原子はライジングモデルを用いて決定し、残りの水素原子は固体された位置に含まれていた。この結果、決定された構造を図１～３に示す。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（1A）：

[化1]



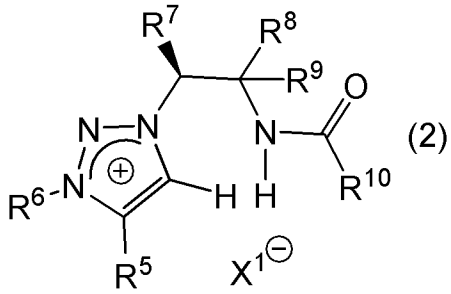
(1A)

［式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。R^4は置換されていてもよいアミノ基又は水酸基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[化2]



(2)

［式中、X^1はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

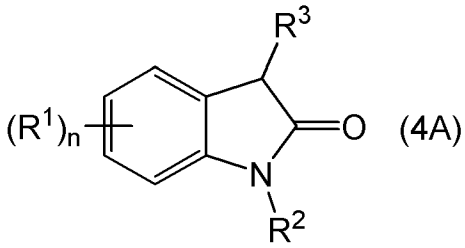
CX^2_3CN (3)

［式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。］

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4A）：

[化3]



（4A）

［式中、R^1、R^2、R^3及びnは前記に同じである。］

で表される化合物と、

一般式（5）：

$R^{11}NHOH$　　（5）

［式中、R^{11}は有機基を示す。］

で表されるヒドロキシルアミン化合物又は過酸化水素とを反応させる反応工程

を備える、製造方法。

[請求項2] 前記反応工程が、塩基の存在下に行われる、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記一般式（1A）におけるR^4が置換されていてもよいアミノ基であり、

前記反応工程が、前記一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩及び一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、前記一般式（4A）で表される化合物と前記一般式（5）で表されるヒドロキシルアミン化合物とを反応させる工程である、請求項１又は２に記載の製造方法。

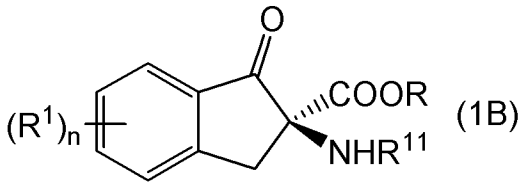
[請求項4] 前記一般式（1A）におけるR^4が水酸基であり、

前記反応工程が、前記一般式（2）で表されるトリアゾリウム塩及び一般式（3）で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、前記一般式（4A）で表される化合物と前記過酸化水素とを反応

させる工程である、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項5] 一般式（1B）：

[化4]



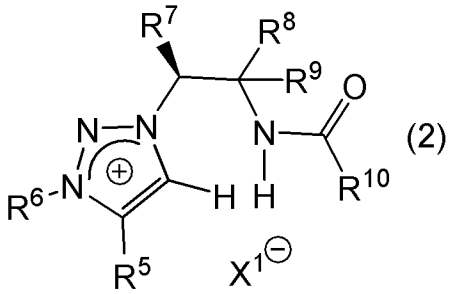
(1B)

［式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^{11}は有機基を示す。Rは有機基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[化5]



(2)

［式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

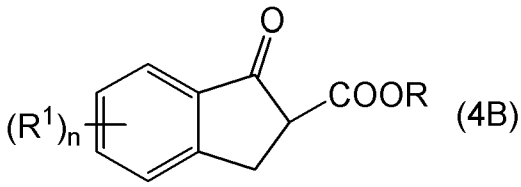
CX^2_3CN (3)

［式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。］

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4B）：

[化6]



(4B)

[式中、R1、R及びnは前記に同じである。]

で表される化合物と、

一般式（5）：

$R^{11}NHOH$ (5)

[式中、R^{11}は有機基を示す。]

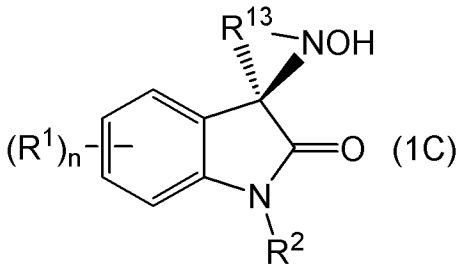
で表されるヒドロキシルアミン化合物とを反応させる反応工程

を備える、製造方法。

[請求項6] 前記反応工程が、塩基の存在下に行われる、請求項５に記載の製造方法。

[請求項7] 一般式（1C）：

[化7]



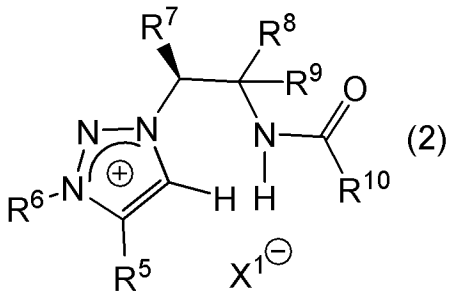
(1C)

[式中、R1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R2は水素原子又は有機基を示す。R12は2価の連結基を示す。nは0～4の整数を示す。]

で表される光学活性化合物の製造方法であって、

一般式（2）：

[化8]



(2)

[式中、X^1はハロゲン原子又は1価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。]

で表されるトリアゾリウム塩と、

一般式（3）：

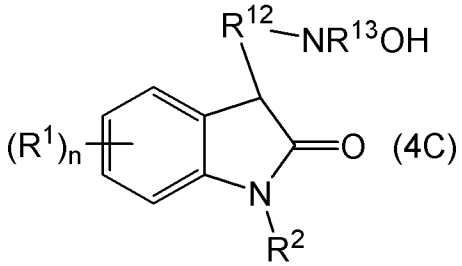
CX^2_3CN (3)

[式中、X^2は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表されるトリハロゲン化アセトニトリル化合物の存在下に、

一般式（4C）：

[化9]



(4C)

[式中、R^1、R^2、R^{12}及びnは前記に同じである。R^{13}はアルキル基を示す。]

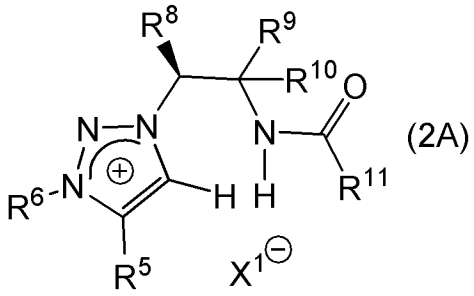
で表される化合物を、分子内閉環反応させる分子内閉環反応工程を備える、製造方法。

[請求項8] 前記分子内閉環反応工程が、塩基の存在下に行われる、請求項7に記

載の製造方法。

[請求項9] 一般式（2）：

[化10]



(2A)

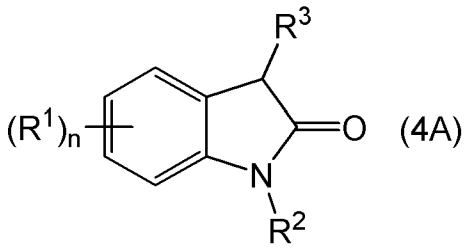
［式中、X^1はハロゲン原子又は１価のアニオンを示す。R^5、R^8、R^9及びR^{10}は同一又は異なって、置換されていてもよいアリール基を示す。R^6は置換されていてもよい第一級アルキル基を示す。R^7は置換されていてもよい脂肪族アルキル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。］

で表されるトリアゾリウム塩からなるカルボニル化合物の不斉α－アミノ化又は不斉α－ヒドロキシル化触媒。

[請求項10] 前記カルボニル化合物は、

一般式（4A）：

[化11]



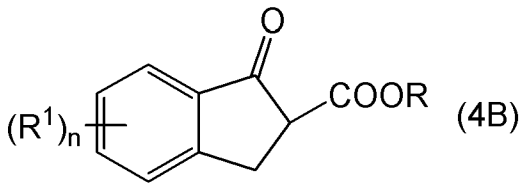
(4A)

［式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。nは0～4の整数を示す。］

で表される化合物、

一般式（4B）：

[化12]



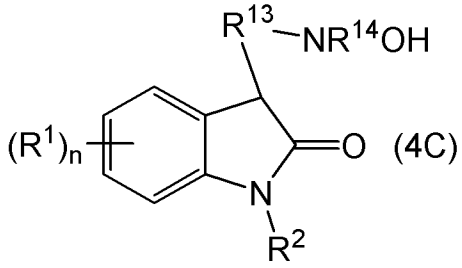
(4B)

[式中、R1及びnは前記に同じである。Rは有機基を示す。]

で表される化合物、又は

一般式（4C）：

[化13]



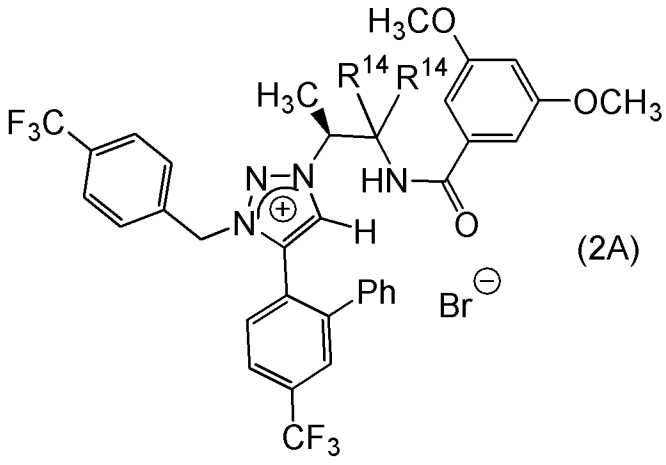
(4C)

[式中、R1、R2及びnは前記に同じである。R12は2価の連結基を示す。R13はアルキル基を示す。]

で表される化合物である、請求項９に記載のカルボニル化合物の不斉α－アミノ化又は不斉α－ヒドロキシル化触媒。

[請求項11] 一般式（2A）：

[化14]



(2A)

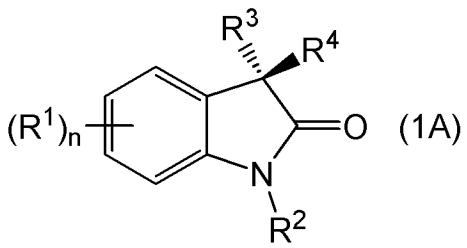
[式中、Phはフェニル基を示す。R14は4－クロロフェニル基を示す。

]

で表されるトリアゾリウム塩。

[請求項12] 一般式（1A）：

[化15]

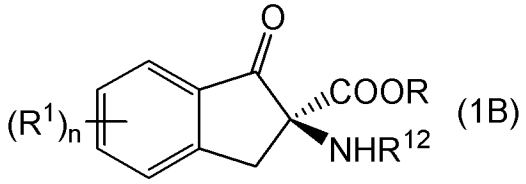


(1A)

[式中、R^1は同一又は異なって、ハロゲン原子又は有機基を示す。R^2は水素原子又は有機基を示す。R^3は有機基を示す。R^4は置換されていてもよいアミノ基又は水酸基を示す。nは0～4の整数を示す。]

、一般式（1B）：

[化16]

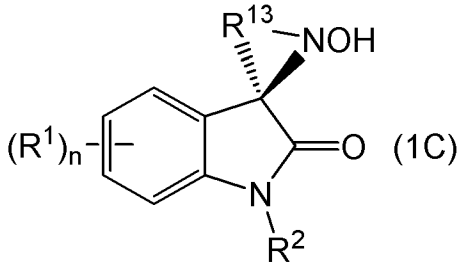


(1B)

[式中、R^1及びnは前記に同じである。R^{11}は有機基を示す。Rは有機基を示す。]

、又は一般式（1C）：

[化17]

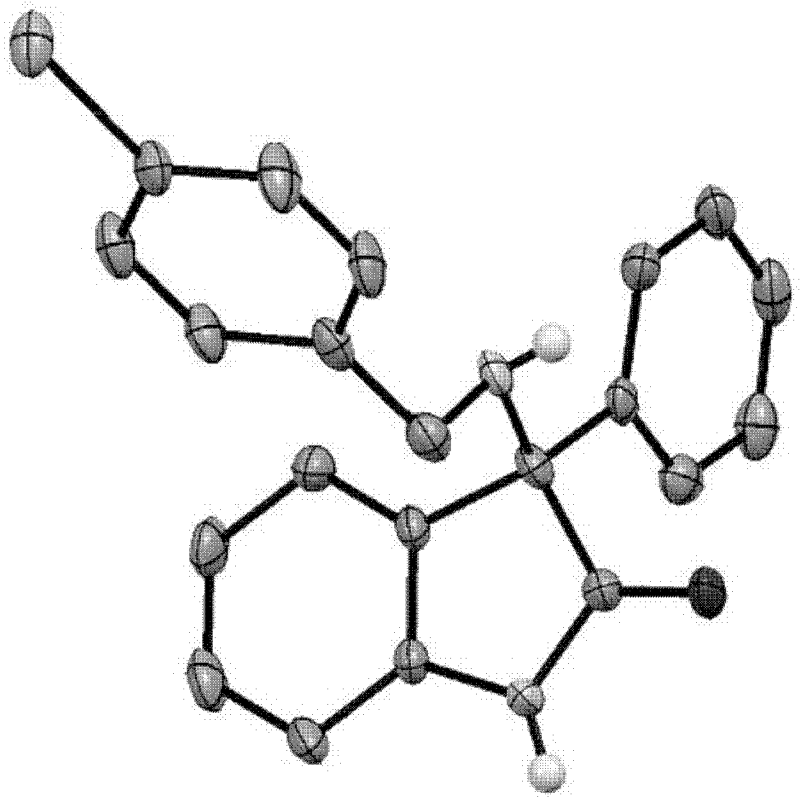


(1C)

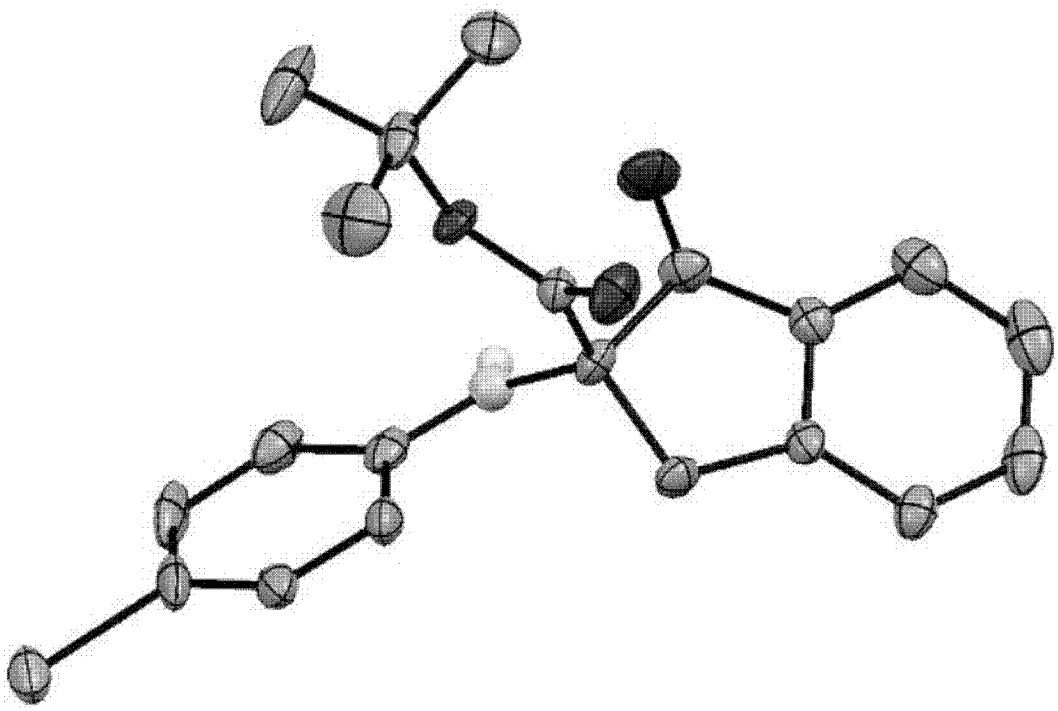
[式中、R^1、R^2及びnは前記に同じである。R^{12}は2価の連結基を示す。]

で表される光学活性化合物。

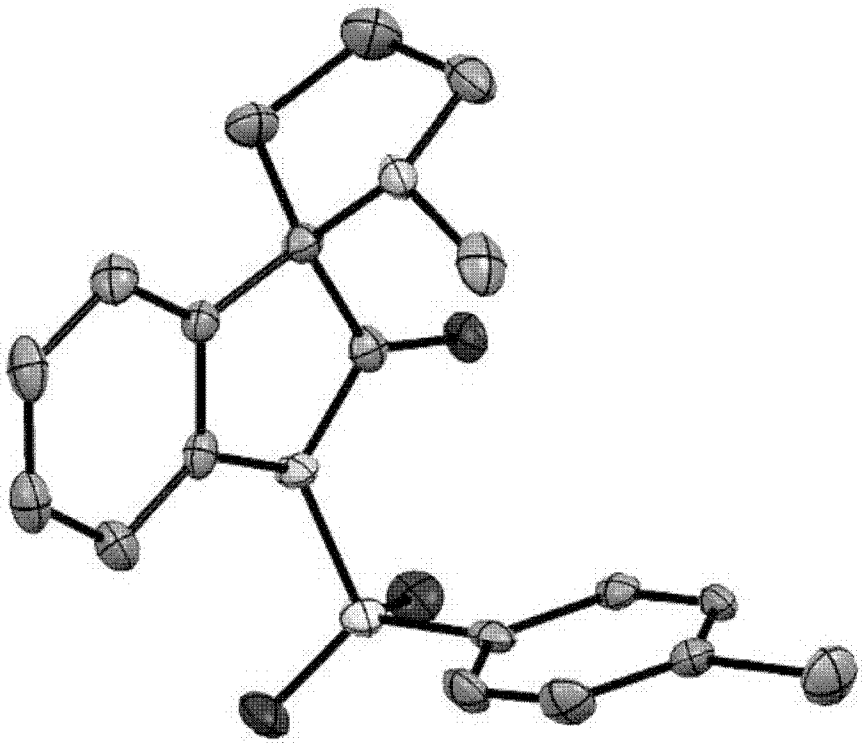
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/054960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/34(2006.01)i, *B01J31/02*(2006.01)i, *C07C227/06*(2006.01)i, *C07C229/50*(2006.01)i, *C07D209/36*(2006.01)i, *C07D249/06*(2006.01)i, *C07D487/10*(2006.01)i, *C07B53/00*(2006.01)n, *C07B61/00*(2006.01)n
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D209/34, B01J31/02, C07C227/06, C07C229/50, C07D209/36, C07D249/06, C07D487/10, C07B53/00, 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)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Mari KIYOKAWA et al., 1C3-10 "1,2,3-Triazolium Cation no Anion Ninshikino o Riyo shita Chiral Yuki Bunshi Shokubai no Sekkei to Kino Soshutsu", The 91st Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2011) Koen Yokoshu IV, 11 March 2011 (11.03.2011), page 1270, ISSN:0285-7626	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Asymmetric Substitution at the Tetrasubstituted Chiral Carbon: Catalytic Ring-Opening Alkylation of Racemic 2,2-Disubstituted Aziridines with 3-Substituted Oxindoles, Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(50), pp.18706-18709, ISSN: 0002-7863	1-11

☒ 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	Date of mailing of the international search report
16 March 2016 (16.03.16)	29 March 2016 (29.03.16)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/054960

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-82155 A (Nagoya University), 26 April 2012 (26.04.2012), entire text (Family: none)	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles, Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(5), pp.1307-1309, ISSN:0002-7863	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Catalytic Asymmetric Ring Openings of Meso and Terminal Aziridines with Halides Mediated by Chiral 1,2,3-Triazolium Silicates, Journal of the American Chemical Society, 2012, 134(21), pp.8794-8797, ISSN: 0002-7863	1-11
X	TOLSTOY, P. et al., Synthesis of Enantiomerically Enriched 3-Amino-2-oxindoles through a Palladium-Mediated Asymmetric Intramolecular Arylation of α-Ketimino Amides, Organic Letters, 2012, 14(18), pp.4810-4813, ISSN:1523-7052, particularly, AG-041R(fig. 1)	12
X	GUO, Q.-X. et al., Enantioselective and Solvent-Controlled Diastereoselective Mannich Reaction of Isatin Imines with Hydroxyacetone: Synthesis of 3-Substituted 3-Aminooxindoles, The Journal of Organic Chemistry, 2012, 77(7), pp.3589-3594, ISSN:0022-3263, particularly, compound anti-4a(table 1), compound anti-4 (table 2)	12
X	PULEO, L. et al., Synthesis and pharmacological evaluation of indolinone derivatives as novel ghrelin receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, 20(18), pp.5623-5636, ISSN:0968-0896, particularly, compound (R)6b (scheme 1)	12
X	ISHIMARU, T. et al., Lewis Acid-Catalyzed Enantioselective Hydroxylation Reactions of Oxindoles and β-Keto Esters Using DBFOX Ligand, Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(51), pp.16488-16489, ISSN:0002-7863, particularly, compound 2a-n(table 2)	12
X	ZHONG, F. et al., Enantioselective Construction of 3-Hydroxy Oxindoles via Decarboxylative Addition of β-Ketoacids to Isatins, Organic Letters, 2012, 14(15), pp.4018-4021, ISSN:1523-7052, particularly, compound 3(table 2)	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/054960

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUH, C. W. et al., Enantioselective decarboxylative aldol addition of β-ketoacids to isatins catalyzed by binaphthyl-modified organocatalyst, Tetrahedron Letters, 2013, 54(28), pp.3651-3654, ISSN:0040-4039, particularly, compound 3(tables 1, 2)	12
X	RAJKUMAR, V. et al., Unactivated Norbornenes in [3+2]Cycloadditions: Remarkably Stereo-controlled Entry into Norbornane-Fused Spirooxindolopyrrolidines, Spiro-1,3-indandionolylpyrrolidines, and Spirooxindolopyrrolizidines, SYNLETT, 2012, 23(4), pp.549-556, ISSN:0936-5214, particularly, compound 14	12
X	LIN, X. et al., Model studies on total synthesis of the chartellines, spirocyclic β-lactam alkaloids from a marine bryozoan, Tetrahedron Letters, 2001, 42(14), pp.2631-2633, ISSN:0040-4039, particularly, compounds 8, 9 (scheme 1)	12
Y	BENATI, L. et al., Radical Chain Reactions of α-Azido-β-keto Esters with Tributyltin Hydride. A Novel Entry to Amides and Lactams through Regiospecific Nitrogen Insertion, The Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(21), pp.7836-7841, ISSN:0022-3263, particularly, compound 7a(page 7841)	12
Y	PACCANI, R. R. et al., Toward a Stable α-Cycloalkyl Amino Acid with a Photoswitchable Cationic Side Chain, The Journal of Organic Chemistry, 2012, 77(4), pp.1738-1748, ISSN: 0022-3263, particularly, compound 7(scheme 1)	12
Y	Hiroshi YAMANAKA et al., "1 General aspects of the preparation of optically active compounds", Kikan Kagaku Sosetsu no.6, 1989 Resolution of optical isomers, Japan Scientific Societies Press, 10 June 1999 (10.06.1999), pages 2 to 14	12

By taking the disclosure of the description and the common technical knowledge of synthetic organic chemistry into consideration, "R^{13}" and "OH" in general formula (1C) in claim 7 are considered as clerical errors for "R^{12}" and "R^{13}", respectively.

By taking the disclosure of the description and the common technical knowledge of synthetic organic chemistry into consideration, "R^{8}", "R^{9}", "R^{10}" and "R^{11}" in general formula (2) in claim 9 are considered as clerical errors for "R^{7}", "R^{8}", "R^{9}" and "R^{10}", respectively.

By taking the disclosure of the description and the common technical knowledge of synthetic organic chemistry into consideration, "R^{12}" in general formula (1B) in claim 12 is considered as a clerical error for "R^{11}".

In addition, "R^{13}" and "OH" in general formula (1C) in claim 12 are considered as clerical errors for "R^{12}" and "R^{13}", respectively.

This search report has been prepared taking the above-said clerical error into consideration.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０５４９６０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D209/34(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07C227/06(2006.01)i, C07C229/50(2006.01)i, C07D209/36(2006.01)i, C07D249/06(2006.01)i, C07D487/10(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D209/34, B01J31/02, C07C227/06, C07C229/50, C07D209/36, C07D249/06, C07D487/10, C07B53/00, 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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	清川真梨　他，１Ｃ３－１０　１，２，３－トリアゾリウムカチオンのアニオン認識能を利用したキラル有機分子触媒の設計と機能創出，日本化学会第９１春季年会(2011)講演予稿集ＩＶ，2011.03.11，第１２７０頁，ISSN:0285-7626	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Asymmetric Substitution at the Tetrasubstituted Chiral Carbon: Catalytic Ring-Opening Alkylation of Racemic 2,2-Disubstituted Aziridines with 3-Substituted Oxindoles, Journal of the American Chemical	1-11

☑　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	国際調査報告の発送日
１６．０３．２０１６	２９．０３．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｐ　９４５０
伊藤　幸司
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
	Society, 2013, 135(50), pp.18706-18709, ISSN: 0002-7863	
A	JP 2012-82155 A (国立大学法人名古屋大学) 2012.04.26, 全文（ファミリーなし）	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles, Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(5), pp.1307-1309, ISSN: 0002-7863	1-11
A	OHMATSU, K. et al., Catalytic Asymmetric Ring Openings of Meso and Terminal Aziridines with Halides Mediated by Chiral 1,2,3-Triazolium Silicates, Journal of the American Chemical Society, 2012, 134(21), pp.8794-8797, ISSN: 0002-7863	1-11
X	TOLSTOY, P. et al., Synthesis of Enantiomerically Enriched 3-Amino-2-oxindoles through a Palladium-Mediated Asymmetric Intramolecular Arylation of α-Ketimino Amides, Organic Letters, 2012, 14(18), pp.4810-4813, ISSN: 1523-7052,　特にAG-041R(図1)	12
X	GUO, Q.-X. et al., Enantioselective and Solvent-Controlled Diastereoselective Mannich Reaction of Isatin Imines with Hydroxyacetone: Synthesis of 3-Substituted 3-Aminooxindoles, The Journal of Organic Chemistry, 2012, 77(7), pp.3589-3594, ISSN: 0022-3263,　特に，化合物anti-4a（表1），化合物anti-4（表２）	12
X	PULEO, L. et al., Synthesis and pharmacological evaluation of indolinone derivatives as novel ghrelin receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, 20(18), pp.5623-5636, ISSN: 0968-0896,　特に，化合物(R)6b（スキーム１）	12
X	ISHIMARU, T. et al., Lewis Acid-Catalyzed Enantioselective Hydroxylation Reactions of Oxindoles and β-Keto Esters Using DBFOX Ligand, Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(51), pp.16488-16489, ISSN: 0002-7863, 特に，化合物2a-n（表２）	12
X	ZHONG, F. et al., Enantioselective Construction of 3-Hydroxy Oxindoles via Decarboxylative Addition of β-Ketoacids to	12

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
	Isatins, Organic Letters, 2012, 14(15), pp.4018-4021, ISSN: 1523-7052,　特に，化合物３（表２）	
X	SUH, C. W. et al., Enantioselective decarboxylative aldol addition of β-ketoacids to isatins catalyzed by binaphthyl-modified organocatalyst, Tetrahedron Letters, 2013, 54(28), pp.3651-3654, ISSN: 0040-4039, 特に，化合物３（表１，２）	12
X	RAJKUMAR, V. et al., Unactivated Norbornenes in [3+2]Cycloadditions: Remarkably Stereo-controlled Entry into Norbornane-Fused Spirooxindolopyrrolidines, Spiro-1,3-indandionolylpyrrolidines, and Spirooxindolopyrrolizidines, SYNLETT, 2012, 23(4), pp.549-556, ISSN: 0936-5214, 特に，化合物１４	12
X	LIN, X. et al., Model studies on total synthesis of the chartellines, spirocyclic β-lactam alkaloids from a marine bryozoan, Tetrahedron Letters, 2001, 42(14), pp.2631-2633, ISSN: 0040-4039, 特に，化合物８，９（スキーム１）	12
Y	BENATI, L. et al., Radical Chain Reactions of α-Azido-β-keto Esters with Tributyltin Hydride. A Novel Entry to Amides and Lactams through Regiospecific Nitrogen Insertion, The Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(21), pp.7836-7841, ISSN: 0022-3263, 特に，化合物7a(第7841頁)	12
Y	PACCANI, R. R. et al., Toward a Stable α-Cycloalkyl Amino Acid with a Photoswitchable Cationic Side Chain, The Journal of Organic Chemistry, 2012, 77(4), pp.1738-1748, ISSN: 0022-3263, 特に，化合物７（スキーム１）	12
Y	山中　宏　他，１　光学活性体のプレパレーション，季刊化学総説Ｎｏ．６，１９８９　光学異性体の分離，株式会社　学会出版センター，1999.06.10，第２－１４頁	12

・明細書の記載及び有機合成化学の技術常識に鑑みると、請求項７の一般式（１Ｃ）の「R^{13}」，「ＯＨ」は、それぞれ「R^{12}」，「R^{13}」の誤記であると思料する。

・明細書の記載及び有機合成化学の技術常識に鑑みると、請求項９の一般式（２）の「R^{8}」，「R^{9}」，「R^{10}」，「R^{11}」は、それぞれ「R^{7}」，「R^{8}」，「R^{9}」，「R^{10}」の誤記であると思料する。

・明細書の記載及び有機合成化学の技術常識に鑑みると、請求項１２の一般式（１Ｂ）の「R^{12}」は「R^{11}」の誤記であると思料する。また、請求項１２の一般式（１Ｃ）の「R^{13}」，「ＯＨ」は、それぞれ「R^{12}」，「R^{13}」の誤記であると思料する。

そして、本調査報告書は上記誤記を考慮して作成したものである。