

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4166024号  
(P4166024)

(45) 発行日 平成20年10月15日(2008.10.15)

(24) 登録日 平成20年8月8日(2008.8.8)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07C</b> 41/30	<b>(2006.01)</b>	C07C	41/30
<b>C07F</b> 7/12	<b>(2006.01)</b>	C07F	7/12 R
<b>C07C</b> 43/225	<b>(2006.01)</b>	C07C	43/225

請求項の数 7 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2002-61774 (P2002-61774)	(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成14年3月7日(2002.3.7)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(65) 公開番号	特開2003-261491 (P2003-261491A)	(72) 発明者	鈴木 啓介 神奈川県横浜市南区大岡3-34-49
(43) 公開日	平成15年9月16日(2003.9.16)	(72) 発明者	羽村 季之 大田区北千束2-50-14ユニティー2 01
審査請求日	平成16年12月1日(2004.12.1)	審査官	吉住 和之

最終頁に続く

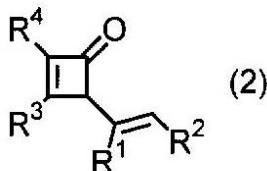
(54) 【発明の名称】 2環式化合物およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体と、

【化1】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有していてもよいアルキルチオ基(  $-SY^1$ 、式中、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。)；置換基を有していてもよいアリールチオ基(  $-SY^2$ 、式中、 $Y^2$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。)；置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基(  $-SO_2Y^3$ 、式中、 $Y^3$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル

基を示す。)；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基( -SO<sub>2</sub>Y<sup>4</sup>、式中、Y<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>18</sub>アリール基を示す。)；水酸基；又はハロゲン原子であり、前記置換基は、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>炭化水素基、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルコキシ基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールオキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子及びシリル基からなる群から選択され、ただし、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、互いに架橋してC<sub>4</sub>~C<sub>10</sub>飽和環又は不飽和環を形成してもよく、前記環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子又はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>炭化水素基である。)で中断されていてもよく、かつ、前記置換基を有していてもよい。]

下記式(3)で示される環と

【化2】

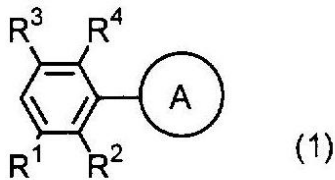
10



[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を示し、前記置換基は、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>炭化水素基、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルコキシ基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールオキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子及びシリル基からなる群から選択され、Mは周期表第2族の金属のハロゲン化物、又は周期表第1族の金属を示す。]を反応させ、反応混合物を得る工程と、前記反応混合物を加熱還流する工程とを含むことを特徴とする下記式(1)に示される2環式化合物の製造方法。

【化3】

20



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びA環は、上記と同義を示す。]

30

【請求項2】

前記反応が、保護基付与剤存在下で行われることを特徴とする請求項1記載の2環式化合物の製造方法。

【請求項3】

前記保護基付与剤が、エステル化剤、アシル化剤、アルキル化剤又はシリル化剤である請求項2記載の2環式化合物の製造方法。

【請求項4】

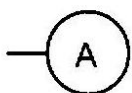
Mが、リチウム又はハロゲン化マグネシウムである請求項1~3のいずれかに記載の2環式化合物の製造方法。

【請求項5】

下記式

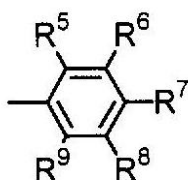
【化4】

40



[式中、A環は、請求項1記載と同義を示す。]で示される部分構造が、下記式

## 【化5】



[ 式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有していてもよいアルキルチオ基（ $-SY^1$ 、式中、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールチオ基（ $-SY^2$ 、式中、 $Y^2$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基（ $-SO_2Y^3$ 、式中、 $Y^3$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（ $-SO_2Y^4$ 、式中、 $Y^4$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；水酸基；又はハロゲン原子であり、前記置換基は、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子及びシリル基からなる群から選択され、ただし、 $R^5$ 及び $R^6$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ 、並びに、 $R^8$ 及び $R^9$ は、それぞれ、互いに架橋して $C_4 \sim C_{10}$ 飽和環又は不飽和環を形成してもよく、前記環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基（式中、 $B$ は水素原子又は $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基である。）で中断されていてもよく、かつ、前記置換基を有していてもよい。]

10

20

## 【請求項6】

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ が、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；又は置換基を有していてもよいアミノ基である請求項5に記載の2環式化合物の製造方法。

30

## 【請求項7】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子； $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基； $C_6 \sim C_{18}$ アリール基； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよいシリル基；又はハロゲン原子である請求項1～6のいずれかに記載の2環式化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、多置換2環式化合物を製造する方法に関し、より詳しくは、アルケニルシクロブテンの熱的な環拡大反応を利用することによって簡便に多置換ビアリール類を製造する方法に関する。

40

## 【0002】

## 【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

ビアリール結合を持つ化合物は天然に数多く存在し、重要な薬理活性を持つものも少なくない。また、軸不斉ビアリール化合物は不斉識別や不斉合成に繁用されている。

これまでのビアリール合成法は、ビアリール軸周辺、特に2, 2'-位や6, 6'-位で立体障害の大きい化合物の合成においては、収率、反応条件などの点で一般性に乏しかった。

## 【0003】

50

従って、ビアリール軸周辺の立体障害の大きい化合物を含め、様々な多置換ビアリール類を効率的、かつ、簡便に得る合成方法の提供が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】

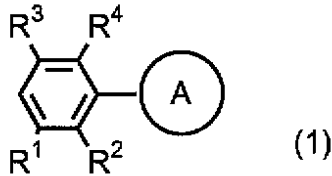
本発明の発明者らは、アルケニルシクロブテン誘導体の熱的な環拡大反応を利用することにより、ビアリール軸周辺の立体障害の大きい化合物を含め、様々な多置換ビアリール類を効率的、かつ簡便に得ることを見出し、また、当該方法は、ビアリール類に限らず、広く2環式化合物の合成にも応用がきくことを見出し、本発明を完成させた。

【0005】

即ち、本発明の第1態様では、下記式(1)で示される2環式化合物が提供される。

10

【化9】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有していてもよいアルキルチオ基（ $-SY^1$ 、式中、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールチオ基（ $-SY^2$ 、式中、 $Y^2$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基（ $-SO_2Y^3$ 、式中、 $Y^3$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（ $-SO_2Y^4$ 、式中、 $Y^4$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；水酸基；又はハロゲン原子であり、ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は、互いに架橋して $C_4 \sim C_{10}$ 飽和環又は不飽和環を形成してもよく、前記環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子、スズ原子、ゲルマニウム原子又は式 $-N(B)-$ で示される基（式中、 $B$ は水素原子又は $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基である。）で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、 $A$ 環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。]

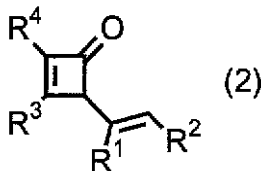
20

30

【0006】

また、本発明の第2態様では、下記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体と、

【化10】



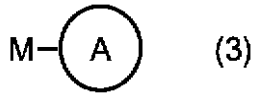
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有していてもよいアルキルチオ基（ $-SY^1$ 、式中、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールチオ基（ $-SY^2$ 、式中、 $Y^2$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基（ $-SO_2Y^3$ 、式中、 $Y^3$ は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（ $-SO_2Y^4$ 、式中、 $Y^4$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（ $-SO_2Y^4$ 、式中、 $Y^4$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（ $-SO_2Y^4$ 、式中、 $Y^4$ は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。）]

40

50

<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>18</sub>アリール基を示す。)；水酸基；又はハロゲン原子であり、ただし、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、互いに架橋してC<sub>4</sub>~C<sub>10</sub>飽和環又は不飽和環を形成してもよく、前記環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子、スズ原子、ゲルマニウム原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子又はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>炭化水素基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよい。]下記式(3)で示される環と

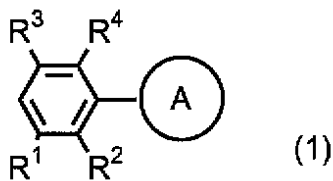
【化11】



10

[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を示し、Mは周期表第2族の金属のハロゲン化物、又は周期表第1族の金属を示す。]を反応させ、反応混合物を得る工程と、前記反応混合物を加熱還流する工程とを含むことを特徴とする下記式(1)に示される2環式化合物の製造方法が提供される。

【化12】



20

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びA環は、上記と同義を示す。]

【0007】

本発明の第2態様において、前記反応が、保護基付与剤存在下で行われることが好ましく、前記保護基付与剤が、エステル化剤、アシル化剤、アルキル化剤又はシリル化剤であることが更に好ましい。

【0008】

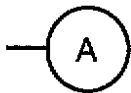
また、本発明の第2態様において、Mが、リチウム又はハロゲン化マグネシウムであることが好ましい。

30

【0009】

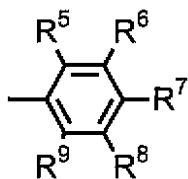
また、本発明の第1態様及び第2態様において、下記式

【化13】



[式中、A環は、上記と同義を示す。]で示される部分構造が、下記式

【化14】



40

[式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>炭化水素基；置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルコキシ基；置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有してい

50

てもよいアルキルチオ基 ( - S Y<sup>1</sup>、式中、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアリールチオ基 ( - S Y<sup>2</sup>、式中、Y<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基 ( - S O<sub>2</sub> Y<sup>3</sup>、式中、Y<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアリールスルホニル基 ( - S O<sub>2</sub> Y<sup>4</sup>、式中、Y<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基を示す。 ) ; 水酸基 ; 又はハロゲン原子であり、ただし、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>、並びに、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それぞれ、互いに架橋してC<sub>4</sub> ~ C<sub>10</sub>飽和環又は不飽和環を形成してもよく、前記環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子、スズ原子、ゲルマニウム原子又は式 - N ( B ) - で示される基 ( 式中、Bは水素原子又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>炭化水素基である。 ) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよい。 ] であることが好ましい。この場合、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子 ; 置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>炭化水素基 ; 置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルコキシ基 ; 又は置換基を有していてもよいアミノ基であることが好ましい。

10

【 0 0 1 0 】

また、本発明の第1態様及び第2態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子 ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基 ; C<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基 ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルコキシ基 ; 置換基を有していてもよいシリル基 ; 又はハロゲン原子であることが好ましい。

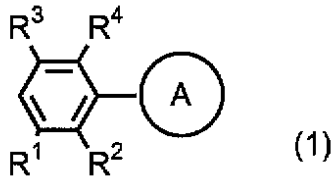
20

【 0 0 1 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の第1態様では、下記式 ( 1 ) で示される2環式化合物が提供される。

【 化 1 5 】



[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びA環は、上記の意味を有する。 ]

30

【 0 0 1 2 】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子 ; 置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>炭化水素基 ; 置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルコキシ基 ; 置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アリールオキシ基 ; 置換基を有していてもよいアミノ基 ; 置換基を有していてもよいシリル基 ; 置換基を有していてもよいアルキルチオ基 ( - S Y<sup>1</sup>、式中、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアリールチオ基 ( - S Y<sup>2</sup>、式中、Y<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基 ( - S O<sub>2</sub> Y<sup>3</sup>、式中、Y<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基を示す。 ) ; 置換基を有していてもよいアリールスルホニル基 ( - S O<sub>2</sub> Y<sup>4</sup>、式中、Y<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基を示す。 ) ; 水酸基 ; ハロゲン原子である。

40

【 0 0 1 3 】

本明細書において、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>炭化水素基」の炭化水素基は、飽和若しくは不飽和の非環式であってもよいし、飽和若しくは不飽和の環式であってもよい。C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>炭化水素基が非環式の場合には、線状でもよいし、枝分かれでもよい。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>炭化水素基」には、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル基、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキニル基、C<sub>4</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキルジエニル基、C<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub>アリール基、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキルアリール基、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub>アリールアルキル基、C<sub>4</sub> ~ C<sub>20</sub>シクロアルキル基、C<sub>4</sub> ~ C<sub>20</sub>シクロアルケニル基、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキル ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルキル基などが含まれる。

【 0 0 1 4 】

50

本明細書において、「 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基」は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることが更に好ましい。アルキル基の例としては、制限するわけではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ドデカニル等を挙げることができる。

本明細書において、「 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル基」は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基であることが好ましく、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基であることが更に好ましい。アルケニル基の例としては、制限するわけではないが、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等を挙げることができる。

本明細書において、「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基」は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基であることが好ましく、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基であることが更に好ましい。アルキニル基の例としては、制限するわけではないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル等を挙げることができる。

10

本明細書において、「 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルジエニル基」は、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキルジエニル基であることが好ましく、 $C_4 \sim C_6$ アルキルジエニル基であることが更に好ましい。アルキルジエニル基の例としては、制限するわけではないが、1,3-ブタジエニル等を挙げることができる。

#### 【0015】

本明細書において、「 $C_6 \sim C_{18}$ アリール基」は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であることが好ましい。アリール基の例としては、制限するわけではないが、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、ピフェニル、アントリル、フェナントリル等を挙げることができる。

20

本明細書において、「 $C_6 \sim C_{20}$ アルキルアリール基」は、 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルアリール基であることが好ましい。アルキルアリール基の例としては、制限するわけではないが、*o*-トリル、*m*-トリル、*p*-トリル、2,3-キシリル、2,4-キシリル、2,5-キシリル、*o*-クメニル、*m*-クメニル、*p*-クメニル、メシチル等を挙げることができる。

本明細書において、「 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアルキル基」は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールアルキル基であることが好ましい。アリールアルキル基の例としては、制限するわけではないが、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等を挙げることができる。

30

本明細書において、「 $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルキル基」は、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル基であることが好ましい。シクロアルキル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を挙げることができる。

本明細書において、「 $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルケニル基」は、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル基であることが好ましい。シクロアルケニル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、2-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等を挙げることができる。

#### 【0016】

本明細書において、「 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基」は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であることが更に好ましい。アルコキシ基の例としては、制限するわけではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等がある。

40

#### 【0017】

本明細書において、「 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基」は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基であることが好ましい。アリールオキシ基の例としては、制限するわけではないが、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等を挙げることができる。

#### 【0018】

本明細書において、「アルキルチオ基(-SY<sup>1</sup>、式中、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。)」及び「アルキルスルホニル基(-SO<sub>2</sub>Y<sup>3</sup>、式中、Y<sup>3</sup>

50

は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を示す。)において、 $Y^1$ 及び $Y^3$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることが更に好ましい。アルキル基の例としては、制限するわけではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ドデカニル等を挙げることができる。

【0019】

本明細書において、「アリールチオ基(-SY<sup>2</sup>、式中、Y<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。)」及び「アリールスルホニル基(-SO<sub>2</sub>Y<sup>4</sup>、式中、Y<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール基を示す。)」において、Y<sup>2</sup>及びY<sup>4</sup>は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であることが好ましい。アリール基の例としては、制限するわけ  
10  
ではないが、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、ピフェニリル、アントリル、フェナントリル等を挙げることができる。

【0020】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「 $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基」、「 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基」、「 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシ基」、「アミノ基」、「シリル基」、「アルキルチオ基」、「アリールチオ基」、「アルキルスルホニル基」、「アリールスルホニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ナフチル、インデニル、トリル、キシリル、ベンジル等）、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフ  
20  
チルオキシ、ピフェニルオキシ等）、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）又はシリル基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、好ましくは1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0021】

本明細書において、「置換基を有していてもよいアミノ基」の例としては、制限するわけ  
30  
ではないが、アミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノ、メチルフェニルアミノ、フェニルアミノ等がある。

【0022】

本明細書において、「置換基を有していてもよいシリル基」の例としては、制限するわけ  
30  
ではないが、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリメトキシシリル、トリエトキシシリル、ジフェニルメチルシリル、トリフェニルシリル、トリフェノキシシリル、ジメチルメトキシシリル、ジメチルフェノキシシリル、メチルメトキシフェニル等がある。

【0023】

本発明において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、互いに架橋して $C_4 \sim C_{20}$ 飽和環又は不飽和環を形成してもよい。これらの置換基が形成する環は、4員環～16員環であることが好ましく、4員環～12員環であることが更に好ましい。この環は、ベンゼン環等の芳香族環あってもよいし、脂肪族環であってもよい。また、これらの置換基が形成する環に、更に単数又は  
40  
複数の環が形成されていてもよい。

前記飽和環または不飽和環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子、スズ原子、ゲルマニウム原子または式 N(B) で示される基(式中、Bは水素原子または $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基である。)で中断されていてもよい。即ち、前記飽和環または不飽和環はヘテロ環であってもよい。かつ、置換基を有していてもよい。不飽和環は、ベンゼン環等の芳香族環あってもよい。

Bは、水素原子または $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基であることが好ましく、水素原子または $C_1 \sim C_7$ 炭化水素基であることが更に好ましく、Bは水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、フェニル基またはベンジル基であることが更になお好ましい。

この飽和環又は不飽和環は、置換基を有していてもよく、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、  
50



メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等)、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)又はシリル基などの置換基が導入されていてもよい。

【0024】

本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子； $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基； $C_6 \sim C_{18}$ アリール基； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよいシリル基；又はハロゲン原子であることが好ましく、水素原子； $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基； $C_6 \sim C_{10}$ アリール基； $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基；置換基を有していてもよいシリル基；又はハロゲン原子であることが更に好ましい。

10

$R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子； $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であることが好ましく、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル又はフェニルであることが更に好ましい。

$R^3$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール基又は置換基を有していてもよいシリル基であることが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、フェニル、トリメチルシリル又はトリエチルシリルであることが更に好ましい。

$R^4$ は、ハロゲン原子であることが好ましく、塩素であることが更に好ましい。

【0025】

20

上記式(1)中、A環は、置換基を有していてもよい芳香環である。

【0026】

本明細書において、「芳香環」とは、単環式芳香環、多環式芳香環等を挙げるができる。

「単環式芳香環」としては、ベンゼン環、5員又は6員の複素環を挙げるができる。

「5員又は6員の複素環」としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾール、ピリミジン、1,3,5-トリアジン等を挙げるができる。

「多環式芳香環」としては、多環式芳香族炭化水素、多環式複素芳香環を挙げるができる。

30

「多環式芳香族炭化水素」としては、ビフェニル、トリフェニル、ナフタレン、インデン、アントラセン、フェナントレン等を挙げるができる。

「多環式複素芳香環」としては、インドール、キノリン、プリン等を挙げるができる。

【0027】

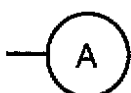
A環で示される「芳香環」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等)、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)又はシリル基などを挙げるができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、好ましくは1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

40

【0028】

本発明において、A環を含む部分構造

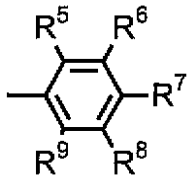
【化16】



50

は、下記式

【化 17】



[ 式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、上記の意味を有する。 ] であることが好ましい。 10

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基；置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルコキシ基；置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシ基；置換基を有していてもよいアミノ基；置換基を有していてもよいシリル基；置換基を有していてもよいアルキルチオ基（-SY<sup>1</sup>、式中、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールチオ基（-SY<sup>2</sup>、式中、Y<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>18</sub>アリール基を示す。）；置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基（-SO<sub>2</sub>Y<sup>3</sup>、式中、Y<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル基を示す。）；置換基を有していてもよいアリールスルホニル基（-SO<sub>2</sub>Y<sup>4</sup>、式中、Y<sup>4</sup> 20  
は置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>18</sub>アリール基を示す。）；水酸基；又はハロゲン原子である。

【0029】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>で示される「C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基」、「C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルコキシ基」、「C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシ基」、「アミノ基」、「シリル基」、「アルキルチオ基」、「アリールチオ基」、「アルキルスルホニル基」、「アリールスルホニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ナフチル、インデニル、トリル、キシリル、ベンジル等）、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等）、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）又はシリル基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、好ましくは1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。 30

【0030】

本発明において、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>、並びに、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それぞれ、互いに架橋してC<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>飽和環又は不飽和環を形成してもよい。これらの置換基が形成する環は、4員環～16員環であることが好ましく、4員環～12員環であることが更に好ましい。この環は、ベンゼン環等の芳香族環あってもよいし、脂肪族環あってもよい。また、これらの置換基が形成する環に、更に単数又は複数の環が形成されていてもよい。 40

前記飽和環または不飽和環は、酸素原子、硫黄原子、珪素原子、スズ原子、ゲルマニウム原子または式 N(B) で示される基（式中、Bは水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基である。）で中断されていてもよい。即ち、前記飽和環または不飽和環はヘテロ環あってもよい。かつ、置換基を有していてもよい。不飽和環は、ベンゼン環等の芳香族環あってもよい。

Bは、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>炭化水素基であることが好ましく、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>炭化水素基であることが更に好ましく、Bは水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、フェニル基またはベンジル基であることが更になお好ましい。 50

この飽和環又は不飽和環は、置換基を有していてもよく、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等）、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）又はシリル基などの置換基が導入されていてもよい。

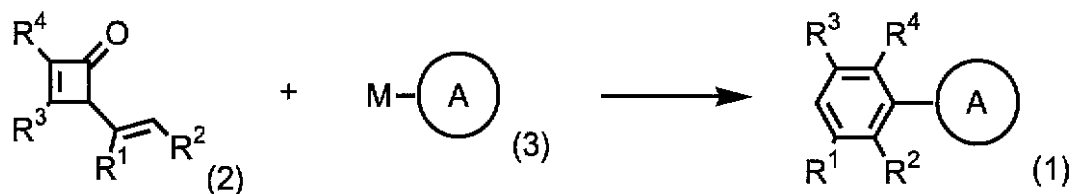
【0031】

本発明において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ が、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ基；又は置換基を有していてもよいアミノ基であることが好ましく、水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基；又は置換基を有していてもよいアミノ基であることがより好ましく、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基であることが更に好ましく、水素原子、メチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシであることが特に好ましい。また、本発明において、 $R^5$ 及び $R^6$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ 、又は、 $R^8$ 及び $R^9$ が、互いに架橋して芳香環を形成していることが好ましく、ベンゼン環を形成していることがより好ましい。

【0032】

本発明の第2態様では、本発明の第1態様にかかる2環式化合物の製造方法の一態様が提供され、下記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体と、下記式(3)で示される環とを反応させ、反応混合物を得る工程と、前記反応混合物を加熱還流する工程とを含むことを特徴とする下記式(1)に示される2環式化合物の製造方法が提供される。

【化18】

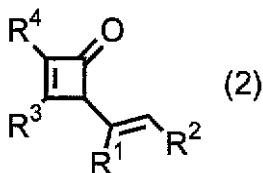


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $M$ 及び $A$ 環は、上記と同義を示す。]

【0033】

本発明の第2態様において、下記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体がいられる。

【化19】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、上記の意味を有する。]

【0034】

上記式(2)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、本発明の第1態様で、上記式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ において説明したのと同様である。

【0035】

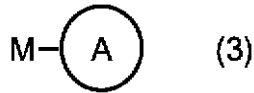
上記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体は、公知の方法で合成することができ、例えば、アルキンとジクロロケテンとを[2+2]環付加反応を利用して得られたシクロブ

テン類に対して、ビニルリチウム、ビニルマグネシウムハライド等の求核剤を作用させることにより得ることができる。

【0036】

本発明の第2態様において、下記式(3)で示される環が用いられる。

【化20】



[式中、M及びA環は、上記の意味を有する。]

10

【0037】

上記式(3)中、A環は、本発明の第1態様で、上記式(1)中において説明したのと同様である。

【0038】

上記式(3)中、Mは、周期表第2族の金属のハロゲン化物、又は周期表第1族の金属を示す。Mとしては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；MgX(Xはハロゲン原子)等を挙げることができ、なかでも、リチウム、MgX(Xはハロゲン原子)であることが好ましい。

【0039】

上記式(3)で示される環の量は、シクロブテノン誘導体(2)1モルに対し、1モル~10モルであり、好ましくは1モル~3モルであり、更に好ましくは1モル~2モルである。

20

【0040】

本発明の第2態様にかかる2環式化合物の製造方法において、上記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体と上記式(3)で示される環との反応は、上記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体中の酸素原子を保護する観点から、保護基付与剤存在下で行うことが好ましい。

このような保護基付与剤としては、エステル化剤、アシル化剤、アルキル化剤、シリル化剤等を挙げることができる。

「エステル化剤」としては、ハロゲン化エステル等を挙げることができ、特に、クロロギ酸メチルを好ましく挙げることができる。

30

「アシル化剤」としては、例えば、ハロゲン化アシル、カルボン酸無水物等を挙げることができ、特に、ベンゾイルクロリドを好ましく挙げることができる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ハロゲン化アルキル、スルホン酸アルキル、硫酸ジアルキル、エポキシド等を挙げることができ、特に、メチルトリフラートを好ましく挙げることができる。

「シリル化剤」としては、例えば、ハロゲン化シリル、シリルトリフラートを挙げることができ、特に、塩化トリメチルシリルを好ましく挙げることができる。

本発明において、保護基付与剤としては、エステル化剤又はアシル化剤を用いることが好ましく、クロロギ酸メチル、ベンゾイルクロリドを用いることが更に好ましい。

40

【0041】

保護基付与剤の量は、シクロブテノン誘導体(2)1モルに対し、1モル~10モルであり、好ましくは1モル~5モルであり、更に好ましくは1.5モル~3モルである。

【0042】

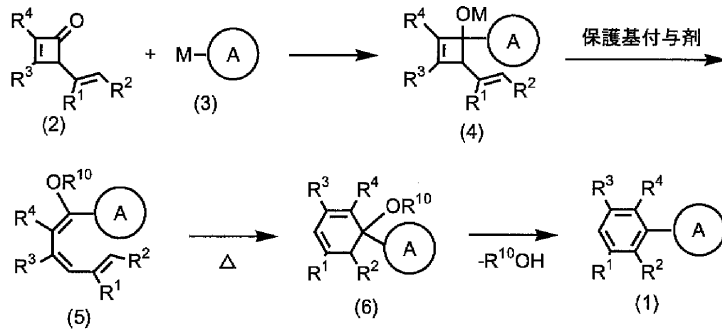
本発明の第2態様において、2環式化合物は、典型的には、上記式(3)で示される環の溶液に、上記式(2)で示されるシクロブテノン誘導体、必要に応じて保護基付与剤をそれぞれ添加し、反応混合物を得る。続いてこの反応混合物を加熱還流することによって上記式(1)で示される2環式化合物を生成する。環(3)は単離されたものを用いる必要はなく、溶液中で調製された環(3)をそのまま用いても良い。

【0043】

50

本発明の第2態様において、保護基付与剤を用いた場合は、シクロブテノン誘導体(2)と環(3)とを反応させることにより、下記に示される反応機構に従って中間体(4)、中間体(5)を得(以下、この工程を「第1工程」ともいう。)、更に得られた反応混合物を加熱還流することにより中間体(6)を経て最終生成物である2環式化合物(1)が得られる(以下、この工程を「第2工程」ともいう。)と考えられる。

## 【化21】



10

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $M$ 及び $A$ 環は、上記の意味を有する。 $R^{10}$ は、保護基付与剤によって付与されたエステル基、アシル基、アルキル基又はシリル基を示す。]

## 【0044】

なお、上記反応機構は仮説に過ぎず、本発明は上記反応機構に限定されるものではない。

20

## 【0045】

本発明の第2態様の第1工程において、反応は、好ましくは $-100 \sim 150$ の温度範囲で行われ、特に好ましくは $-80 \sim 80$ の温度範囲、更に好ましくは $-80 \sim 40$ の温度範囲で行われる。

## 【0046】

本発明の第2態様の第1工程において、溶媒としては、上記式(3)で示される環を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。エーテル系溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル；塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素； $o$ -ジクロロベンゼンのようなハロゲン化芳香族炭化水素； $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド等のアミド、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

30

## 【0047】

本発明の第2態様の第2工程において、加熱還流は、好ましくは $80 \sim 300$ の温度範囲で行われ、特に好ましくは $100 \sim 250$ の温度範囲、更に好ましくは $120 \sim 200$ の温度範囲で行われる。

また、加熱還流時間は、好ましくは1時間 $\sim$ 150時間の温度範囲で行われ、特に好ましくは1時間 $\sim$ 100時間の温度範囲、更に好ましくは2時間 $\sim$ 50時間の温度範囲で行われる。

## 【0048】

本発明の第2態様の第2工程において、溶媒としては、第1工程で得られた反応混合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、キシレン、メシチレン、ピリジン、2,6-ルチジン、 $o$ -ジクロロベンゼン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1-ブタノール等を単独で又は組み合わせて用いることができ、キシレン-ピリジン溶液、メシチレン-ピリジン溶液、メシチレン-ルチジン溶液を用いることが好ましい。

40

## 【0049】

## 【実施例】

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

## 【0050】

テトラヒドロフラン(THF)(脱水)、キシレン(特級)、ピリジン(特級)、 $t$ -B

50

uLi (1.64 M ペンタン溶液)、ベンゾイルクロリドは、関東化学株式会社から購入したものを用いた。2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンは公知の方法により合成し、2, 4 - ジメトキシプロモベンゼン、4 - メトキシプロモベンゼン、1 - プロモナフタレンは、アルドリッチ化学から購入した。その他の試薬も、市販品を購入し、そのまま用いた。

$^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルは、27 の重クロロホルム溶液（実施例3のみ重アセトン）を用いて、日本電子JEOL JNM LA-400 核磁気共鳴スペクトル測定装置（400 / 100 MHz）で測定した。

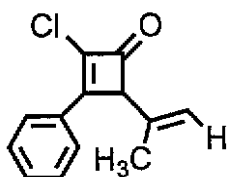
シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーは、Merck silica gel 60PF254(Art 7747)を用いた。

また、赤外吸収(IR)の測定には、パーキンエルマージャパン1600分光FT/IR 200 赤外吸収スペクトル測定装置を用いた。

【0051】

参考例1

【化22】



アルゴン雰囲気下、1 L 3ツ口反応容器にて、Zn - Cu (39.2 g, 0.60 mol)とフェニルアセチレン(20.4 g, 0.20 mol)のジエチルエーテル溶液(400 mL)に、室温でトリクロロアセチルクロリド(44.6 mL, 0.40 mol)のジメトキシエタン溶液(125 mL)を2時間かけてゆっくり滴下した。30時間攪拌した後、反応混合物をセライトろ過し、ヘキサン(200 mL)で洗浄した。ろ液を0.5 M 塩酸水溶液で洗浄し、さらに5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 8/2）を用いて精製し、ジクロロシクロプロテノン(37.0 g, 87%)を得た。

ジクロロシクロプロテノン(10.1 g, 52.4 mmol)のベンゼン溶液(60 mL)に室温にてエチレングリコール(4.4 mL, 79 mmol)とパラトルエンスルホン酸(4.98 g, 26.2 mmol)を加え、加熱還流下30時間攪拌した。反応温度を室温にした後、0 にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え

て反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/塩化メチレン/ジエチルエーテル = 90/5/5）を用いて精製し、アセタール(11.6 g, 86%)を得た。

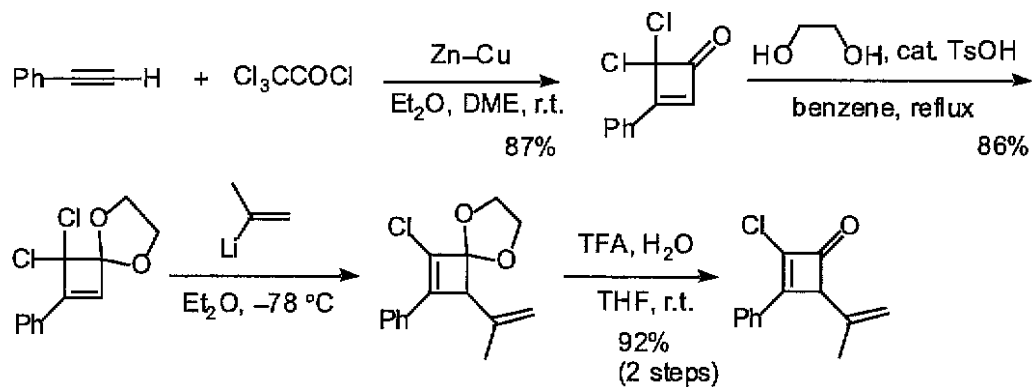
アルゴン雰囲気下、200 mL 3ツ口反応容器にて、2-プロモプロペン(799 mg, 6.61 mmol)の $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液(15 mL)に -78 にてt-BuLi(1.54 M ペンタン溶液, 7.15 mL, 11.7 mmol)を加え、1時間攪拌した。この温度で、アセタール(1.14 g, 4.40 mmol)の $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液(15 mL)を加えた。反応をpH7リン酸緩衝溶液を用いて停止した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。

前記粗生成物のTHF -  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL - 0.5 mL)溶液に0 にてTFA (10.0 mL)を加えた。反応温度を室温に上げ、4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 95/5）を用いて精製し、標題化合物(1.07 g, 92%)を得た。

【0052】

下記に参考例1の反応スキームを示す。

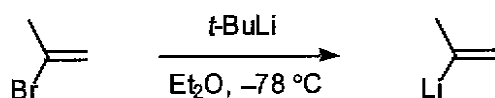
## 【化 2 3】



10

ただし、上記反応スキーム中、ビニルリチウムはビニルブロミドと *t*-BuLi とのハロゲン-金属交換反応を用いて発生させた。

## 【化 2 4】

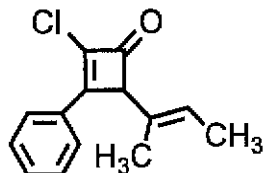


20

## 【0053】

参考例 2

## 【化 2 5】



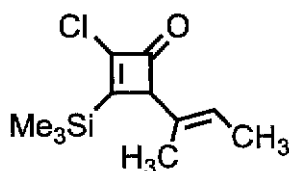
30

参考例 1 と同様の手順で行った。ただし、2 - プロモプロペンの代わりに、2 - プロモ - シス - 2 - ブテンを用いた。

## 【0054】

参考例 3

## 【化 2 6】



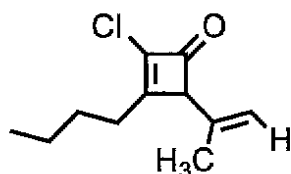
40

参考例 1 と同様の手順で行った。ただし、フェニルアセチレンの代わりに、トリメチルシリルアセチレンを用いた。また、2 - プロモプロペンの代わりに、2 - プロモ - シス - 2 - ブテンを用いた。

## 【0055】

参考例 4

## 【化 2 7】



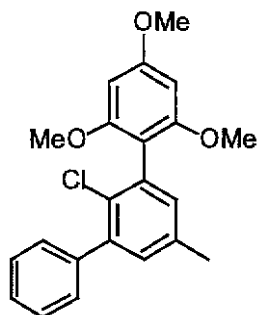
参考例 1 と同様の手順で行った。ただし、フェニルアセチレンの代わりに、1 - ヘキシンを用いた。

【 0 0 5 6 】

実施例 1

【 化 2 8 】

10



20

アルゴン雰囲気下、50 mL 2ツ口反応容器にて、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼン (47.4 mg, 0.192 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に -78 °C で t - B u L i (1.64 M ペンタン溶液、0.22 mL, 0.35 mmol) を加え、1時間攪拌した。この温度で、参考例 1 で得られた化合物 (30.9 mg, 0.141 mmol) の THF 溶液 (2.0 mL) を加え、5分間攪拌した後、ベンゾイルクロリド (29.8 mg, 0.212 mmol) の THF 溶液 (0.5 mL) を加えた。反応温度を1時間かけて室温まで上げ、さらに20分間攪拌した。水を用いて反応を停止したあと、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出し、溶媒を減圧留去して、中間生成物を得た。

アルゴン雰囲気下、30 mL 1ツ口反応容器にて、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を26時間加熱還流した。反応温度を室温にした後、2 M H C L (20 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出、溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3) で精製し、表題化合物 (40.2 mg, 単離収率 77% (参考例 1 を基準)) を得た。

30

【 0 0 5 7 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , )

2.36 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 6.23 (s, 2H), 7.04 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.32 - 7.51 (m, 5H);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , )

20.9, 55.3, 56.0, 90.8, 110.8, 127.1, 127.8, 130.0, 130.4, 131.0, 132.4, 134.3, 135.5, 140.3, 140.6, 158.5, 161.1;

IR (neat)

2937, 2838, 1609, 1587, 1505, 1456, 1408, 1337, 1225, 1205, 1160, 1144, 1128, 1058, 1036, 951, 866, 811, 768  $\text{cm}^{-1}$ ;

元素分析 計算値  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 71.64; H, 5.74. 実測値: C, 71.54; H, 6.03.

【 0 0 5 8 】

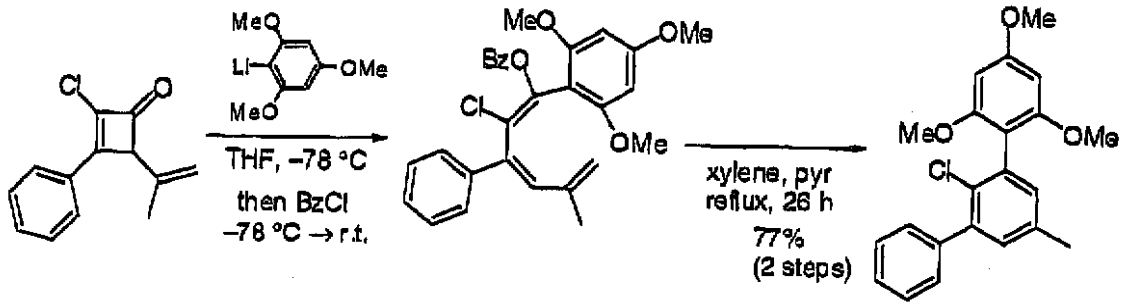
下記に実施例 1 の反応スキームを示す。

【 化 2 9 】

40

50



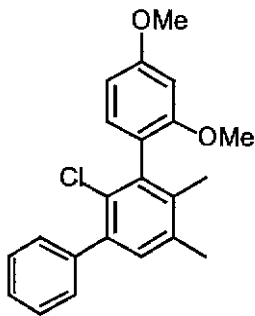


10

【 0 0 5 9 】

実施例 2

【 化 3 0 】



20

実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンの代わりに、2, 4 - ジメトキシプロモベンゼンを用いた。また、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 2 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 2 6 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のメシチレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 1 2 時間加熱還流した。単離収率 5 1 % ( 参考例 2 を基準 ) 。

【 0 0 6 0 】

30

 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, )

2.00 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.69 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.9, J<sub>2</sub> = 8.9 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.32 - 7.48 (m, 5H);

 $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, )

17.4, 20.2, 55.7, 56.4, 112.4, 113.6, 116.6, 127.1, 127.8, 129.6, 129.7, 129.9, 131.7, 134.9, 136.4, 137.7, 137.8, 140.3, 151.0, 153.6;

IR (neat)

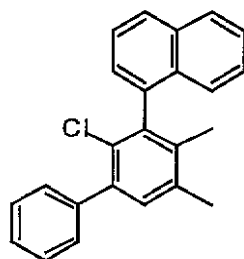
2940, 2832, 1604, 1580, 1497, 1463, 1421, 1381, 1273, 1222, 1174, 1048, 1027, 936, 880, 810, 768 cm<sup>-1</sup>。

40

【 0 0 6 1 】

実施例 3

【 化 3 1 】



実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンの代わりに、1 - ブロモナフタレンを用いた。また、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 2 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 26 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のメシチレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 45 時間加熱還流した。単離収率 74% (参考例 2 を基準)。

10

【0062】

<sup>1</sup>H NMR (アセトン-d<sub>6</sub>, )

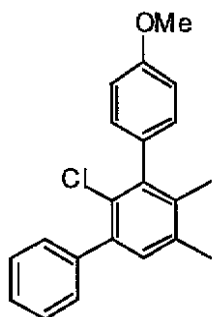
1.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.29 - 7.63 (m, 11H), 7.96 - 8.00 (m, 2H)。

【0063】

実施例 4

【化32】

20



実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンの代わりに、4 - メトキシプロモベンゼンを用いた。また、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 2 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 26 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のメシチレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 10 時間加熱還流した。単離収率 66% (参考例 2 を基準)。

30

【0064】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, )

2.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, )

17.9, 20.3, 55.2, 113.7, 127.2, 127.9, 129.6, 129.7, 130.5, 131.4, 132.6, 135.1, 136.4, 138.0, 140.3, 140.9, 158.6;

IR (neat)

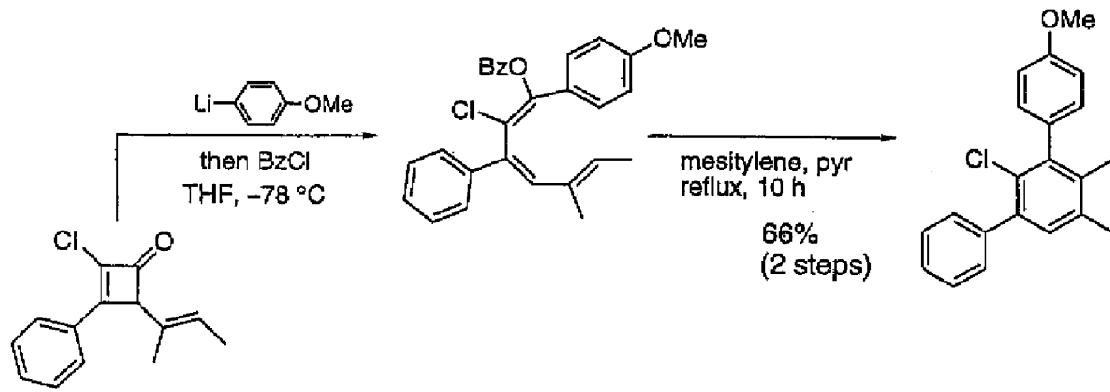
3058, 2973, 2864, 1610, 1575, 1514, 1456, 1381, 1287, 1245, 1175, 1138, 1115, 1074, 1037, 996, 926, 881, 835, 788 cm<sup>-1</sup>;元素分析 計算値 C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>OCl: C, 78.13; H, 5.93. 実測値: C, 77.83; H, 6.04。

【0065】

下記に実施例 4 の反応スキームを示す。

【化33】

40

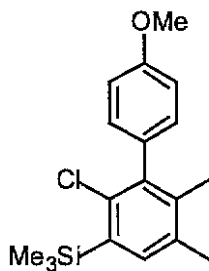


10

【 0 0 6 6 】

実施例 5

【 化 3 4 】



20

実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンの代わりに、4 - メトキシプロモベンゼンを用いた。また、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 3 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 26 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のメシチレン - ピリジン溶液 (2.5 mL - 0.2 mL) を 10 時間加熱還流した。単離収率 82% (参考例 3 を基準)。

【 0 0 6 7 】

30

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , )

0.36 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.97 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.09 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.22 (s, 1H);

 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , )

- 0.49, 18.0, 20.3, 55.2, 113.6, 130.5, 132.5, 134.5, 135.5, 135.7, 138.3, 138.6, 140.2, 158.5;

IR (neat)

3037, 2953, 2835, 1611, 1574, 1514, 1456, 1360, 1289, 1245, 1174, 1106, 1039, 937, 856, 839, 785, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;

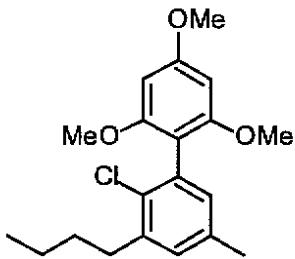
元素分析 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{OCISi}$ : C, 67.79; H, 7.27. 実測値: C, 67.64; H, 7.41。

40

【 0 0 6 8 】

実施例 6

【 化 3 5 】



実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 4 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 2 6 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 3 2 時間加熱還流した。単離収率 5 4 % ( 参考例 4 を基準 ) 。

10

## 【 0 0 6 9 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , )

0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38 - 1.67 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.71 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 6.22 (s, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , )

14.0, 20.9, 22.7, 32.0, 34.0, 55.3, 56.0, 90.9, 111.2, 129.8, 130.8, 131.8, 133.7, 135.2, 140.1, 158.4, 160.9;

20

IR (neat)

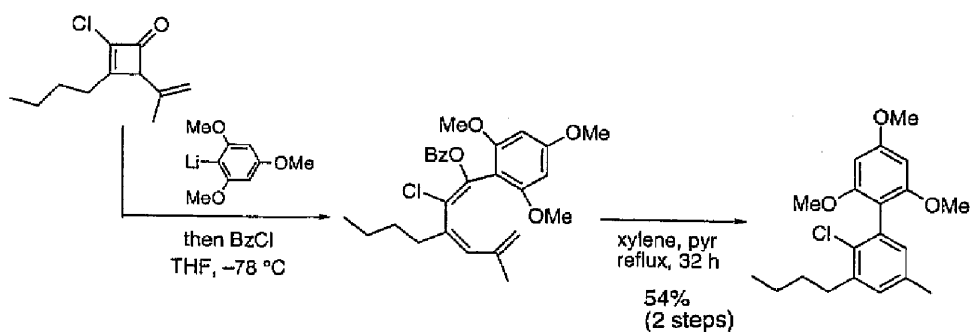
2999, 2958, 2859, 1610, 1587, 1504, 1466, 1413, 1337, 1225, 1205, 1157, 1129, 1058, 1040, 951, 860, 811  $\text{cm}^{-1}$ ;

元素分析 計算値  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 68.86; H, 7.22. 実測値: C, 69.11; H, 7.46。

## 【 0 0 7 0 】

下記に実施例 6 の反応スキームを示す。

## 【 化 3 6 】



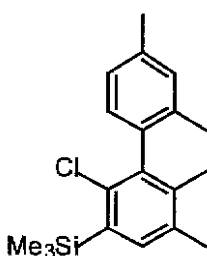
30

## 【 0 0 7 1 】

実施例 7

40

## 【 化 3 7 】



実施例 1 と同様の手順で行った。ただし、2, 4, 6 - トリメトキシプロモベンゼンの代

50

わりに、2、4 - ジメチルプロモベンゼンを用いた。また、参考例 1 で得られた化合物の代わりに、参考例 3 で得られた化合物を用いた。また、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 2 6 時間加熱還流する代わりに、中間生成物のキシレン - ピリジン溶液 ( 2 . 5 m L - 0 . 2 m L ) を 1 8 時間加熱還流した。単離収率 5 4 % ( 参考例 3 を基準 ) 。

【 0 0 7 2 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ , )

0.36 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.90 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.06 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.10 (s, 1H), 7.22 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ , )

- 0.48, 17.4, 19.4, 20.2, 21.2, 126.6, 129.0, 130.6, 134.4, 135.5, 135.6, 135.8, 136.88, 136.92, 138.0, 138.2, 139.9;

IR (neat)

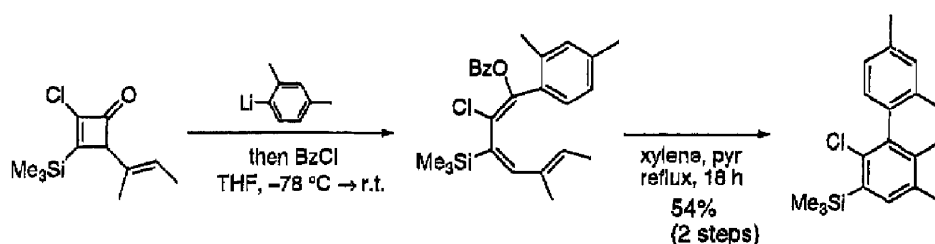
2951, 2921, 1614, 1574, 1503, 1456, 1357, 1288, 1249, 1147, 937, 840, 766  $\text{cm}^{-1}$ ;

元素分析 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClSi}$ : C, 72.00; H, 7.95. 実測値: C, 71.88; H, 8.19.

【 0 0 7 3 】

下記に実施例 7 の反応スキームを示す。

【 化 3 8 】



【 0 0 7 4 】

【 発明の 効果 】

本発明の方法により、軸周辺の立体障害の大きい化合物を含め、様々な多置換 2 環式化合物を効率的、かつ、簡便に得ることができる。

10

20

30

---

フロントページの続き

(56)参考文献 Hamura, Toshiyuki; Miyamoto, Makoto; Matsumoto, Takashi; Suzuki, Keisuke, Synthesis of Hindered 1-Arylnaphthalene Derivatives via Ring Expansion of Benzocyclobutenones, Organic Letters, 米国, 2002年, 4(2), 229-232

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

CA(STN)

REGISTRY(STN)