



Title	不斉Heck反応の開発及びその利用に関する研究 : エナント選択的閉環反応による二環式化合物の触媒的不斉合成
Author(s)	佐藤, 美洋
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	乙第4353号
Issue Date	1993-09-30
DOI	https://doi.org/10.11501/3093869
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32600
Type	doctoral thesis
File Information	4353.pdf



不斉 Heck 反応の開発及びその利用に関する研究

—エナントオ場選択的閉環反応による

二環式化合物の触媒的不斉合成—

1993年

佐藤 美 洋

謝 辞

本研究を行なうにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東京大学薬学部 柴崎正勝教授、並びに北海道大学薬学部 森美和子教授に衷心より感謝致します。

著者の直接の実験研究の指導者として常に温かく御指導、御激励下さいました東京大学薬学部 袖岡幹子博士に心から御礼申し上げます。

有益なる御助言を賜りました笹井宏明博士（現 東京大学薬学部）、魚住泰広博士（現 北海道大学触媒化学研究センター）に深謝いたします。

著者の共同研究者として本研究の一部を担当して下さいました、本田崇宏修士、渡辺尚子学士に心から感謝いたします。

常に討論に参加して頂き、貴重なる御意見をお聞かせ下さると共に、様々な形で御支援、御協力下さいました北海道大学薬学部薬品製造学講座、並びに生体分子構造学講座の諸氏に厚く御礼申し上げます。

各種機器スペクトルデーターを測定して頂きました、北海道大学機器分析センターのオペレーター諸氏に感謝いたします。また、オポジットール合成中間体の機器スペクトルデーターを御提供下さいました、北海道大学理学部 福沢晃夫博士に深謝いたします。

本研究は、ここに記し尽くせぬ程の多くの方々の御理解、御支援のもとにはじめてなし得たものであります。ここに、これまで著者を支えて下さった全ての方々に心から感謝すると共に、本論文を捧げます。

略語表

本論文中、以下の略語を使用した。

Ac	: acetyl
BINAP	: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	: benzyl
Bz	: benzoyl
(<i>S</i>)-(<i>R</i>)-BPPFA	: (<i>S</i>)-N,N-dimethyl-1-[(<i>R</i>)-1',2-bis(diphenylphosphino)-ferrocenyl]ethylamine
(<i>S,S</i>)-BPPM	: (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-tert-butoxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidine
CD	: circular dichroism
DIBAH	: diisobutylaluminum hydride
DIOP	: 4,5-bis(diphenylphosphino)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane
DMAP	: 4-dimethylaminopyridine
DMF	: N,N-dimethylformamide
DMPU	: 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	: dimethyl sulfoxide
dppe	: 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
ee	: enantiomeric excess
HMPA	: hexamethylphosphoric triamide
LDA	: lithium diisopropylamide
MS	: molecular sieves
Ms	: methanesulfonyl
NMP	: 1-methyl-2-pyrrolidinone
NOE	: nuclear Overhauser effect
PCC	: pyridinium chlorochromate
Py	: pyridine
Pv	: pivaloyl
Sia	: siamyl, 1,2-dimethylpropyl
TBAF	: tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	: <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl

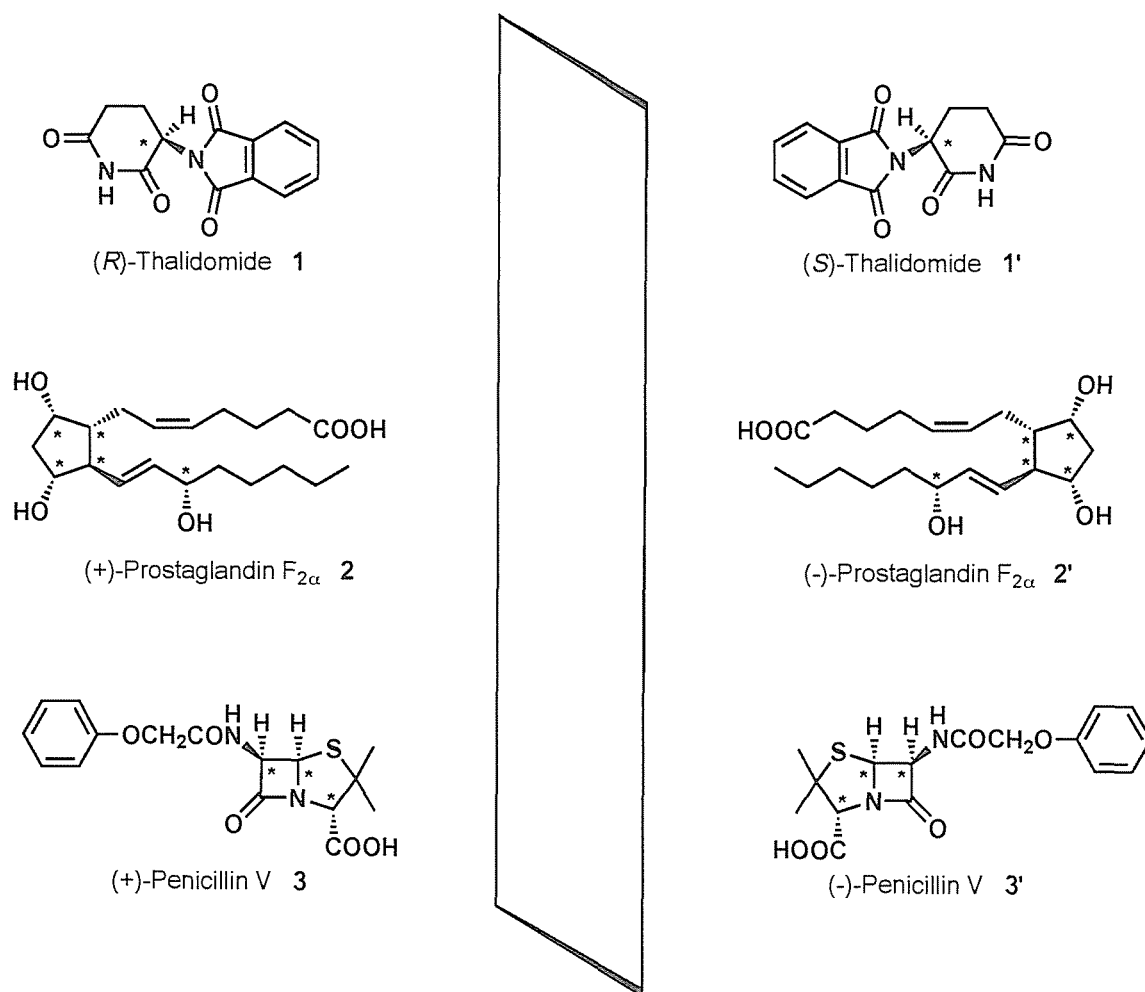
TES	: triethylsilyl
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
THF	: tetrahydrofuran
TLC	: thin layer chromatography
TMS	: trimethylsilyl
TMU	: 1, 1, 3, 3-tetramethylurea
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl

目 次

序論	1
本論	
第一章 不斉 Heck 反応の開発 – シス–デカリン誘導体の触媒的不斉合成 –	
第一節 エナンチオ場選択的不斉 Heck 反応の開発計画	4
第二節 二置換ヨウ化アルケニルを基質とした 不斉閉環反応の検討	7
第三節 パラジウムカチオン中間体の重要性	13
第四節 三置換ヨウ化アルケニルを基質とした シス–デカリン誘導体の触媒的不斉合成	16
第五節 アルケニルトリフラートを基質とした 不斉 Heck 反応の検討	22
第二章 シス–ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成	
第一節 ヨウ化アルケニルを基質とした不斉閉環反応の検討	28
第二節 アルケニルトリフラートを基質とした 不斉閉環反応の検討	30
第三章 オポジトールの触媒的不斉合成研究	
第一節 合成計画	33
第二節 オポジトール重要合成中間体の触媒的不斉合成	35
結語	38
実験の部	39
引用文献	82

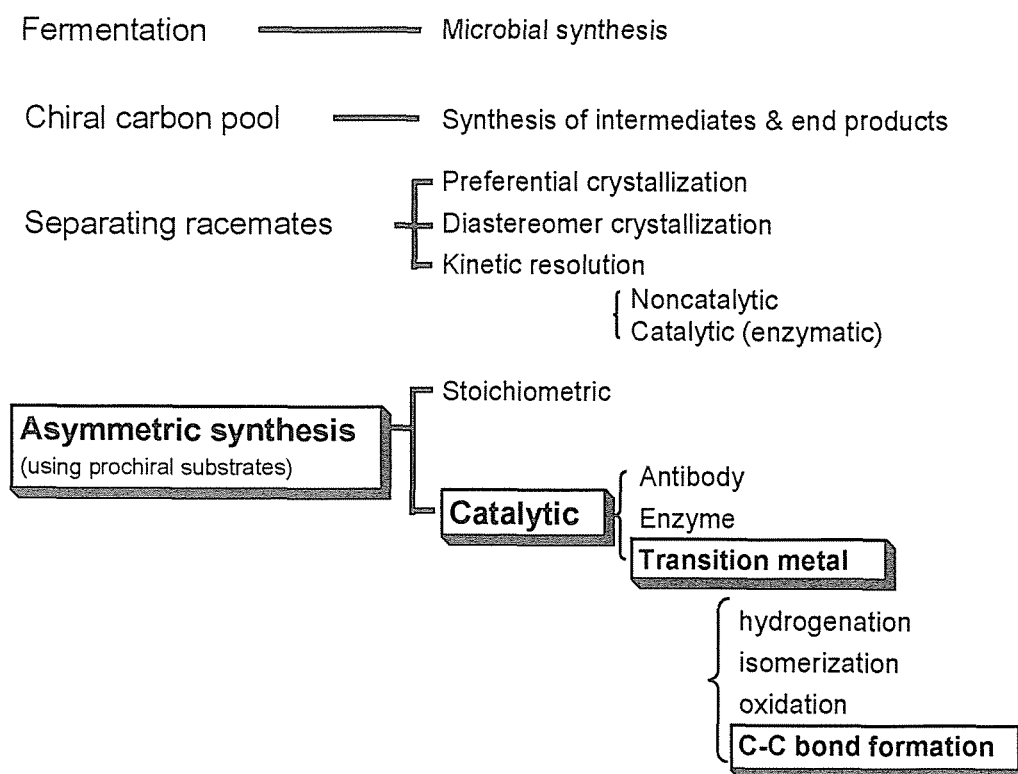
序 論

自然界に存在する全ての生物は、様々な生命現象によってその活動や生命を維持している。その神秘的な数々のいとなみに対し、人類は古くから畏敬の念さえ抱いていた。しかし近年、生命科学の急速な発展によりかつては神の領域であったそれらにさえ科学が導入され、生命現象に関連する多くの生体反応や機能を分子レベルで理解できるようになった。様々な生命現象における生体機能と物質との関連性をその分子レベルで考えた場合、それらの現象を司る基本成分は有機化合物であるアミノ酸、核酸、多糖類等であり、有機化学と密接にかかわり合いを持つ。その一例として、鏡像異性体に対して生物が示す生物活性の違いが挙げられる。すなわち、生物活性を有する化合物の多くは光学活性体として存在するが、両対掌体間でその生物活性の強さや作用が異なる例や、反対の作用を有する場合がしばしば見られる。図1にそのような化合物をいくつか示した。



Scheme 1 Difference of the biological activity between the enantiomers

例えば、サリドマイドは、(R)-体 **1** には鎮静、催眠作用があるのに対し (S)-体 **1'** はそのような作用がなく、副作用である強い催奇形成作用があったため薬害を引き起こしたことが後に明らかとなり大きな社会問題となった。また同様にプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ **2** やペニシリン V **3** もそれぞれ図 1 の左に示した対掌体の方に薬理作用があり、右に示した対掌体にはそのような作用が無いことが知られている。一般に生物活性は、低分子有機化合物である生物活性物質と生体構成成分の薬物受容体蛋白質との相互作用により発現することが知られている。図 1 に示した化合物における生物活性の違いは、薬物受容体蛋白質そのものが光学活性アミノ酸で構成されているためにキラリティーを有しており、両対掌体を厳格に認識するために生じると考えられる。従来まで、このような問題に対しての認識が低く、また合成化学的にも光学活性体を光学的に純粋な形で合成することがしばしば困難であったため、キラリティーを有する化合物でさえラセミ体として使用される場合が多かった。しかし近年、医薬品の分野では光学的に純粋な化合物として使用することがより一般的となってきており、生物活性化合物を如何にして望みの光学活性体として合成するかが大変重要な問題となってきた。目的とする化合物を光学活性体として入手する方法は図 2 に示したように分類できる。¹⁾



Scheme 2 Routes to Enantiomer Production

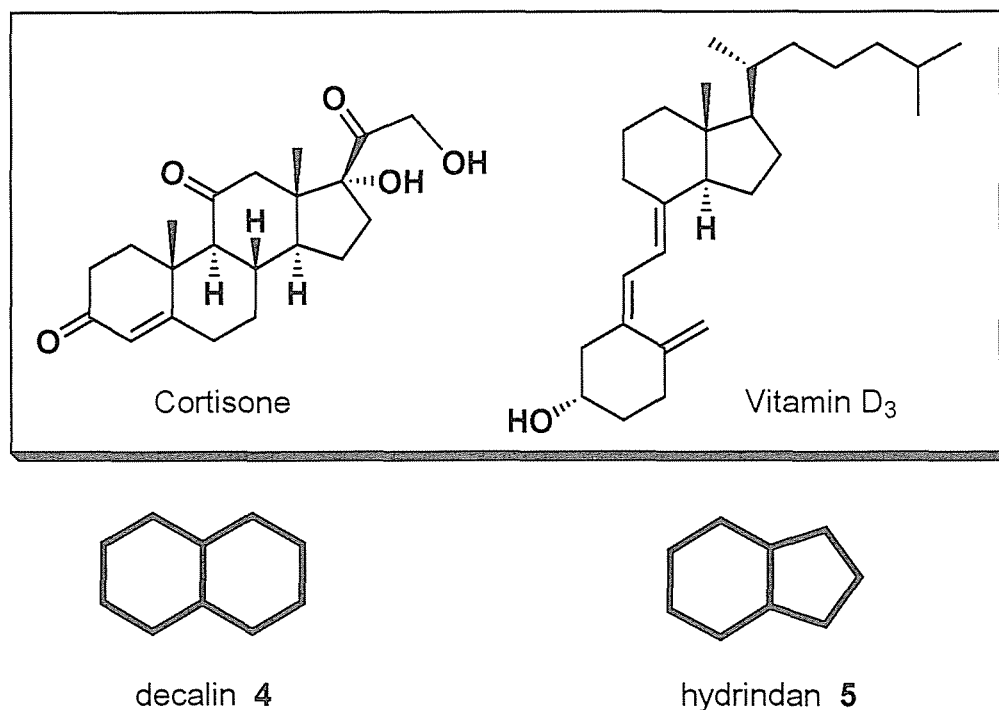
すなわち、微生物等による発酵法 (Fermentation)、容易に入手可能な光学活性化合物を出発原料として光学活性体を合成するキラルプール法 (Chiral carbon pool)、ラセミ体を両対掌体に分離する光学分割法 (Separating racemates)、そして何らかの不斉源の存在下、反応を行なうことによりプロキラルな出発原料から光学活性な生成物を作り出す不斉合成法 (Asymmetric synthesis) に大別される。更に、不斉合成は反応の際に使用する不斉源の量によっても分類でき、近年触媒量の不斉源から無限の光学活性体を合成し得る触媒的不斉合成が特に注目されている。それらの中でも、光学活性配位子の存在下、遷移金属触媒を用いる触媒的不斉合成は、配位子の設計や用いる遷移金属の特性などにより多くの反応系に適用でき得る可能性がある。しかし、オレフィンの不斉水素化反応、不斉異性化反応、不斉エポキシ化反応などでは素晴らしい成果が数多く報告され実用化されつつあるのに対し、炭素－炭素結合生成反応に関しては反応例は比較的少なく、現在の最も重要な研究課題の一つである。²⁾ 著者は、種々の光学活性化合物の合成に応用可能な新しい触媒的不斉炭素－炭素結合生成反応の開発を目指し検討を行なった結果、不斉 Heck 反応の開発に初めて成功し、種々の二環式化合物の触媒的不斉合成へと展開することができたので、以下の章で順に記述する。

第一章 不斉 Heck 反応の開発

ーシス-デカリン誘導体の触媒的不斉合成ー

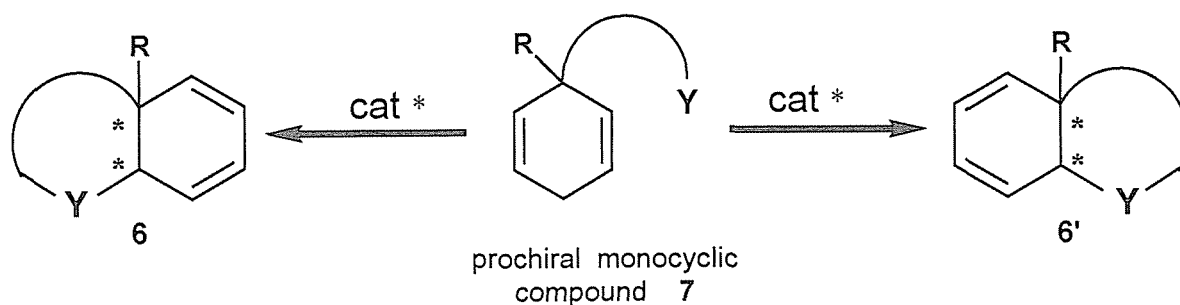
第一節 エナンチオ場選択的不斉 Heck 反応の開発計画

デカリン骨格 **4** やヒドリندان骨格 **5** などの二環式化合物は、天然に存在する種々の多環式化合物の基本骨格として数多く存在し、その光学活性体は合成化学上、キラルビルディングブロックとして重要である。これらの二環式化合物を光学活性体として合成するためには、環形成時に四級炭素を含んだ骨格部分の不斉炭素を制御することが望ましい。



Scheme 3 Bicyclic structures in natural products

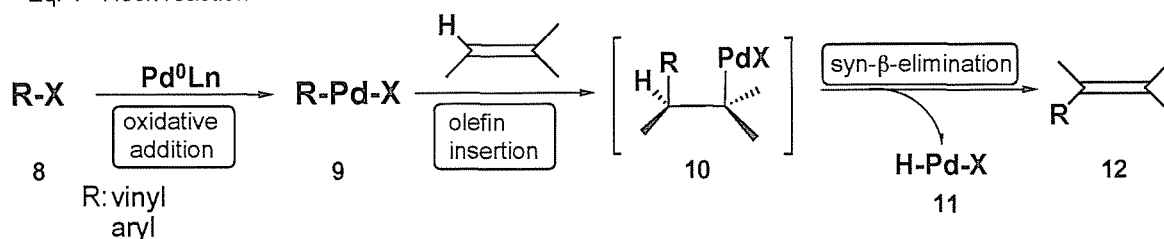
そこで著者は、不斉炭素を持たないプロキラルな化合物 **7** に対し、エナンチオ場選択的閉環反応を適用することにより光学活性二環式化合物 **6** 又はその鏡像異性体である **6'** を合成することを計画した。すなわち、環上の互いにエナンチオ場の関係にある二つの等価な官能基の一方と、側鎖部分の官能基とを選択的に反応させ閉環させることができるならば、新たな不斉四級炭素を有する二環性化合物 **6** 又は **6'** が得られるのではないかと考えた。



Scheme 4 Enantiotopic group selective cyclization of prochiral compound

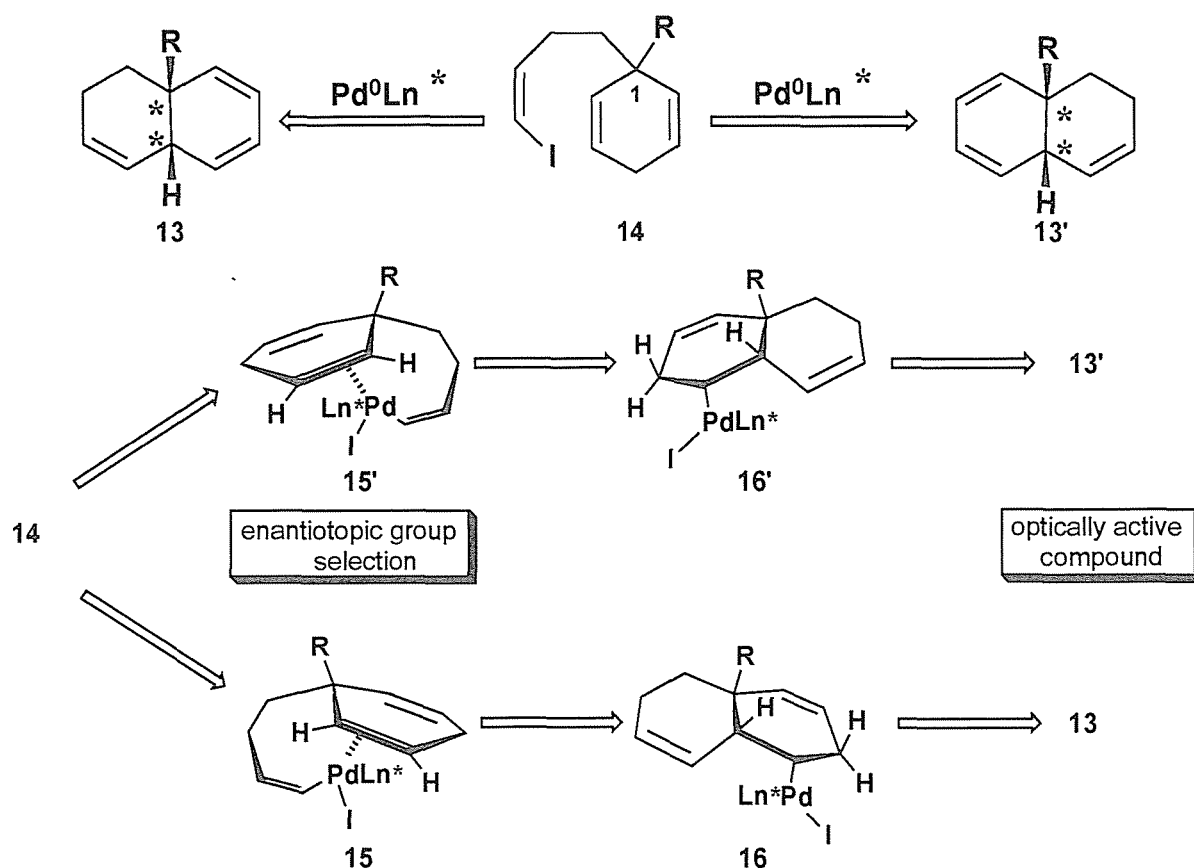
また、閉環反応としては Heck 反応を選択した。溝呂木、³⁾ Heck ⁴⁾ らにより独立に見いだされた Heck 反応は、式 1 に示すようなハロゲン化アリールやアルケニルとオレフィンとの反応で、パラジウム 触媒による代表的な炭素－炭素結合生成反応の一つとして応用例も多い。⁵⁾

Eq. 1 Heck reaction



しかし、同じパラジウム 触媒による代表的な炭素－炭素結合生成反応である π -アリル中間体を経る反応とは異なり、不斉合成に応用された例は全く報告されていなかった。その理由としてまず第一に、式 1 から明らかであるがオレフィン挿入反応後の **10** から *syn*- β -ヒドリド脱離が進行する際、一般にオレフィンが共役する方向にヒドリドパラジウムが脱離するため、反応によって新たに生成した炭素－炭素結合は最終的には Csp^2-Csp^2 結合になってしまうことが挙げられる。そのため、本質的には新たな不斉炭素中心が生成しにくい反応であると考えられる。第二の問題点として、Heck 反応は配位子が存在しなくとも進行する例が知られており、又、初期の Heck らの報告によると二座配位子存在下では反応が進行しないとされていた。^{5 a)} このことは、本反応を光学活性配位子を用いて触媒的不斉合成へと展開する上では大きな問題点となると考えられる。しかし、例えば基質として **14** を用いた閉環反応においては、側鎖のハロゲン化アルケニルと 6 員環上のオレフィンとの結合生成反応であるため、挿入反応の後の **16** 又は **16'** の核間部には *syn* に位置する水素が存在せず、反応によって生成した炭素－炭素結合部位が *syn*- β -ヒドリド脱離する過程で Csp^3 炭素としてそのまま保たれ、不斉炭

素中心は消失しないと考えられる。また、エナンチオ場選択的閉環反応であるため **14** の C1 位のプロキラル炭素も閉環反応の後に不斉四級炭素となるため、本閉環反応においては二つ以上の不斉点が誘起されるはずであり、第一の問題点は解決するはずである。

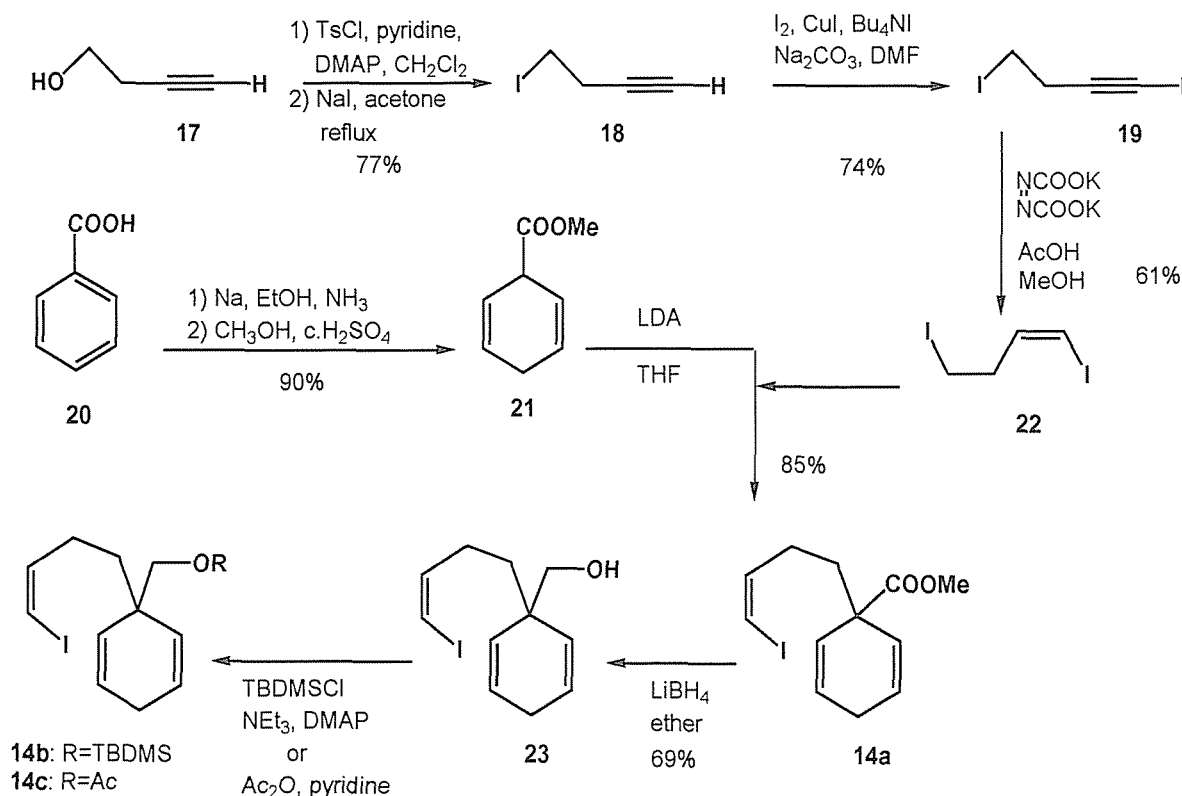


Scheme 5 Plan for a catalytic asymmetric synthesis of *cis*-decalin derivatives

そこで第二の問題点に対する解答を得るべく、まずプロキラルな化合物 **14** を基質としたシス-デカリン誘導体の触媒的不斉合成を検討することにした。

第二節 二置換ヨウ化アルケニルを基質とした不斉閉環反応の検討

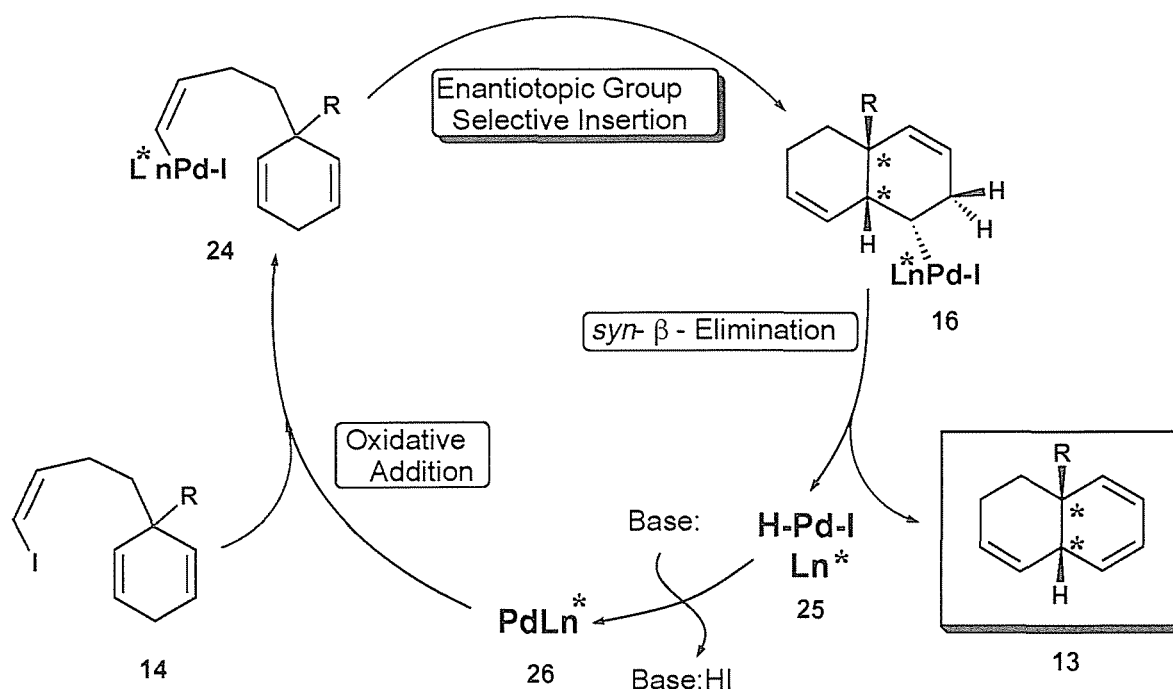
第一節に記した基本計画に沿って検討を行なうため、まず基質 **14** の合成を行なった。文献既知の方法に従い、⁶⁾ 3-ブチン-1-オール **17** の水酸基をヨウ素へと変換した後、末端アセチレン部をヨウ素化し、ジヨードアセチレン体 **19** を得た。**19** をジイミド還元し、*Z*-配置のヨウ化ビニル体 **22** へと立体選択的に変換することができた。**22** を安息香酸から Birch 還元を経て容易に得られる 1,4-ジヒドロエステル体 **21** とカップリングすることにより、目的とする **14a** を収率良く合成することができた。更にエステル部分を還元、保護することにより基質 **14b**、**14c** も合成した。



Scheme 6 Preparation of the alkenyl iodide **14**

基質 **14** を用いた閉環反応において、予想される触媒サイクルを図7に示した。まず、0価パラジウム触媒に対し **14** が酸化的に付加し、2価パラジウム錯体 **24** となる。次に、2価のパラジウムに対しオレフィンが配位し、挿入を経て閉環体 **16** となり、引き続き *syn*- β -ヒドリド脱離がocこり、シス-デカリン誘導体 **13** が得られると予想される。また、副生する2価のヨウ化ヒドリドパラジウム **25** は、塩基によって0価パラジウム **26** に再生され、反応が触媒的に進行すると考えられる。一方、この反応において光学

活性配位子を用いた場合、酸化的付加後の **24** が光学活性な 2 価パラジウム錯体となる。従って、二つのオレフィンのどちらが配位するかにより二種のジアステレオメリックな遷移状態が考えられ、どちらか一方のオレフィンの挿入反応が選択的に起これば、閉環体であるシス-デカリン誘導体 **13** が光学活性体として得られるものと考えられる。



Scheme 7 Mechanism of intramolecular Heck reaction

そこでまず基質 **14a** を用い、アキラルな系で Heck 反応による閉環条件を検討することにした。一般に、光学活性配位子は二座配位子であることが多いため、不斉合成への応用を考慮し、二座配位子である 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン (dppe) を配位子として用い、検討を行なうことにした。

基質に対し 5 mol % の酢酸パラジウム、5.5 mol % の dppe を用い、閉環条件の検討を行なった結果を表 1 に示した。塩基としてジイソプロピルエチルアミンや酢酸ナトリウムを用い検討を行なったが、いずれの場合も反応が途中で停止し、また得られた閉環体は閉環後、更にオレフィンが異性化した混合物であった。これらの結果から、閉環後生じるヨウ化ヒドリドパラジウム **25** が塩基によって 0 価パラジウム **26** へと再生されるプロセスに問題があると考えられた。すなわち、用いた塩基の脱ヨウ化水素剤としての能力が低ければ **25** の系内での寿命が長くなり、不均化によるパラジウム触媒の失活や、生成した閉環体 **13** のオレフィンに **25** が再び挿入し、脱離することによって異性体を生じている可能性がある。従って、より強力な脱ハロゲン化水素能を有する塩基を

用いればこれらの問題点を解決できると考えた。そこで、Hallberg^{7a)} 及び Overman^{7b)} によって Heck 反応に用いられている銀塩を塩基として選択し、検討を行なうことにした。その結果、塩基として炭酸銀を用いると反応は速やかに進行し、目的とするシスの立体配置をもった閉環体 **13a** が単一成績体として良好な収率で得られた。

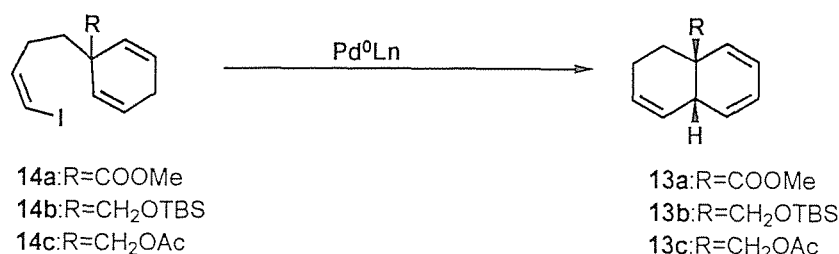


Table 1 Cyclization of **14a** using 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe)

run	base	solvent	temp (°C)	time (hr)	recov. of SM (%)	yield (%)	product
1	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	DMF	70~100	164	56	16	mixture
2	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	THF	reflux	65	66	16	mixture
3	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	CH ₃ CN	reflux	117	62	11	mixture
4	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	toluene	100	66	45	37	mixture
5	AcONa	toluene	100	94	34	12	mixture ^a
6	Ag ₂ CO ₃	CH ₃ CN	60	5	3	68	one isomer

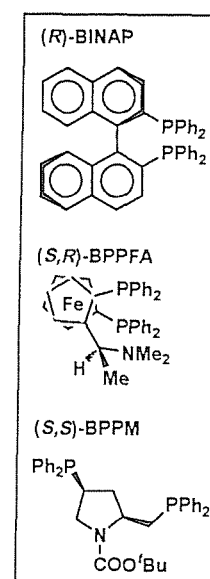
a) Methyl benzoate was obtained in 45% yield.

そこで次に触媒的不斉閉環反応への適用を検討した。まず代表的な光学活性配位子である BPPFA、BPPM、BINAP⁸⁾ を用い検討したところ、BINAP を用いた場合最も高い鏡像異性体過剰率で閉環体を与えた。(Table 2, run 1~3)

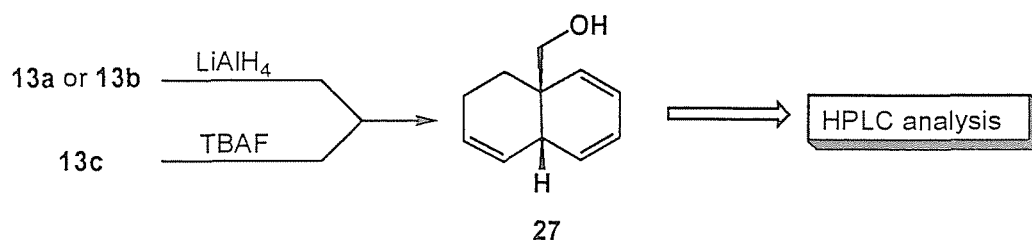
Table 2 Ligand effects on the catalytic asymmetric synthesis of **13**^a

run	substrate	ligand	solvent	temp (°C)	time (hr)	yield (%)	ee (%)
1	14a	(<i>S,R</i>)-BPPFA	DMF	60	22.5	38	3
2	14a	(<i>S,S</i>)-BPPM	DMF	60	19	66	1
3	14a	(<i>R</i>)-BINAP	DMF	60	8	69	19
4	14a	(<i>R</i>)-BINAP	CH ₃ CN	60	9.5	66	8
5	14a	(<i>R</i>)-BINAP	DMSO	60	16	99	1
6	14a	(<i>R</i>)-BINAP	THF	60	17	43	2
7	14a	(<i>R</i>)-BINAP	HMPA	60	16	58	20
8	14a	(<i>R</i>)-BINAP	TMU	60	18	58	9
9	14a	(<i>R</i>)-BINAP	DMPU	60	16.5	69	23
10	14a	(<i>R</i>)-BINAP	NMP	60	12	54	33
11	14b	(<i>S</i>)-BINAP	NMP	40	70	74	35
12	14c	(<i>S</i>)-BINAP	NMP	40	27	69	20

a) All reactions were carried out in the presence of 5 mol % Pd(OAc)₂, 5.5 mol % ligand, and 2.0 mol eq Ag₂CO₃.



そこでさらに BINAP を用いて反応溶媒の検討を行なったところアミド系の溶媒が比較的良い鏡像異性体過剰率を示し、特に1-メチル-2-ピロリジノン (NMP) 中での反応において 33% ee にまで向上した。また基質として、シリルエーテル体 **14b** やアセチル体 **14c** を用いると、**14a** を基質とした場合よりも緩和な条件で反応が進行し、特に **14b** においては若干の鏡像異性体過剰率の向上が見られた。得られた閉環体 **13a**、**13b** 及び **13c** の鏡像異性体過剰率は、いずれもアルコール体 **27** へと変換し、光学異性体分離用 HPLC カラム (DAICEL CHIRALCEL OJ) を用いた分析により決定した。



Scheme 8 Determination of enantiomeric excess (ee)

次にパラジウム錯体の生成条件の検討を行なった。その結果、パラジウムと BINAP の比率が閉環体の鏡像異性体過剰率に大きく影響することを見い出した。

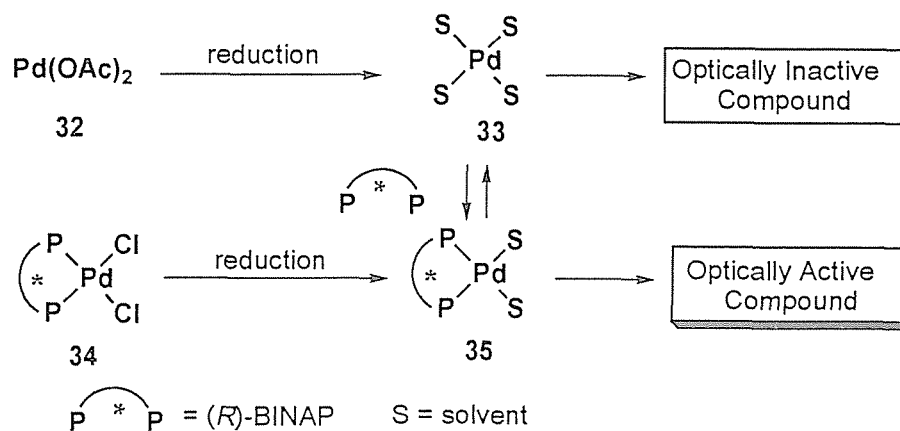
Table 3 The effects of Pd/BINAP ratio on the catalytic asymmetric synthesis of **14a**^a

catalyst	(<i>R</i>)-BINAP	time (hr)	yield (%)	ee (%)
3 mol % Pd(OAc) ₂	3.3 mol %	140	33	22
3 mol % Pd(OAc) ₂	9 mol %	68	63	37
3 mol % Pd(OAc) ₂	15 mol %	165	49	60
10 mol % PdCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP]	—	137	72	52

a) All reactions were carried out in the presence of 2 mol eq Ag₂CO₃ in NMP at 60 °C.

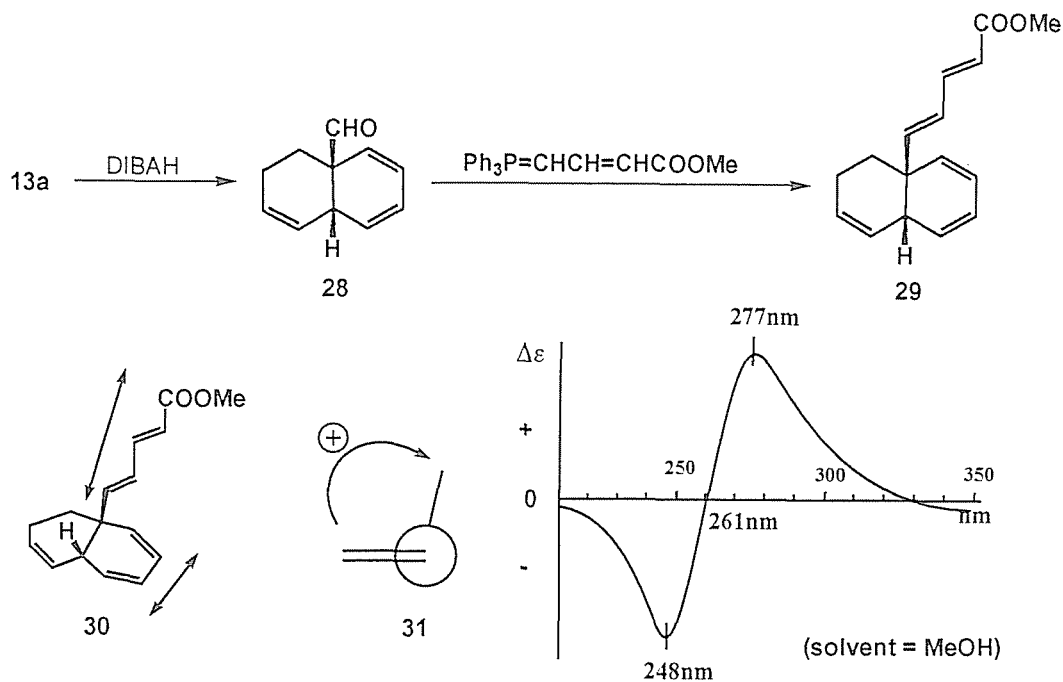
すなわち、パラジウムと配位子の比率が高いほど得られる閉環体の鏡像異性体過剰率は高く、特に 3 mol % の酢酸パラジウム、15 mol % の (*R*)-BINAP を用いた反応において得られた閉環体の鏡像異性体過剰率は 60% ee を示した。これらの結果は、配位子が十分に配位していない状態の 0 価パラジウム錯体 **33** が反応に関与していることを示していると思われる。そこでこれらの問題点を解決するために、**34** のように配位子が初めから配位している状態の錯体である PdCl₂[(*R*)-BINAP] を用いて検討を行なったところ、

この場合パラジウムと BINAP の比率が 1 : 1 であるにもかかわらず 52% ee の鏡像異性体過剰率で閉環体を得ることができた。



Scheme 10

また、(R)-BINAP を配位子として用いた反応ではいずれの基質からも正の旋光度をもつ閉環体が得られたが、その絶対配置は中西、原田らにより開発された励起子キラリティー法⁹⁾を用い、次のように決定した。



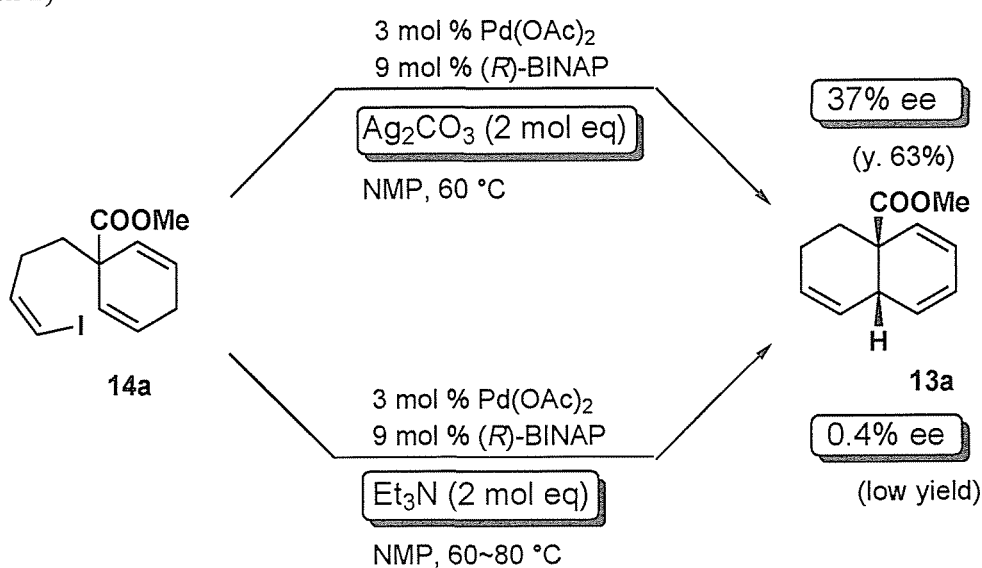
Scheme 9 Determination of absolute configuration of 13

閉環体 **13a** を DIBAH で還元し得られたアルデヒド体 **28** を、Wittig 反応によりジエノエステル体 **29** へと導いた。**29** の CD スペクトルを測定したところ、280 nm 付近に正の第一コットン効果を示し、また 250 nm 付近に負の第二コットン効果を示した。この結果を、励起子キラリティー法を適用し考察すると、発色団である環内の共役ジエン部と側鎖のジエノエステル部の位置関係は、**31** に示す如く、時計周りの立体配置を有していると考えられる。従って、閉環体 **13a** は図 9 に示した通りの絶対配置であると決定した。

第三節 パラジウムカチオン中間体の重要性

前節に記した如く、光学活性配位子、溶媒及び触媒前駆体の検討によってシス-デカリン誘導体 **13** を 50% ee 程度の鏡像異性体過剰率で得ることに成功した。また、dppe を配位子として用いたアキラルな系において、塩基として銀塩を用いることにより反応が速やかに進行することも見い出した。そこで、更なる鏡像異性体過剰率の向上を目指し、触媒的不斉閉環反応の系において鏡像異性体過剰率に対する塩基の影響を調べてみることにした。先に記したが、**14a** を炭酸銀存在下、3 mol % の酢酸パラジウム、9 mol % の (*R*)-BINAP を用い反応させると **13a** が 37% ee の鏡像異性体過剰率で得られた。

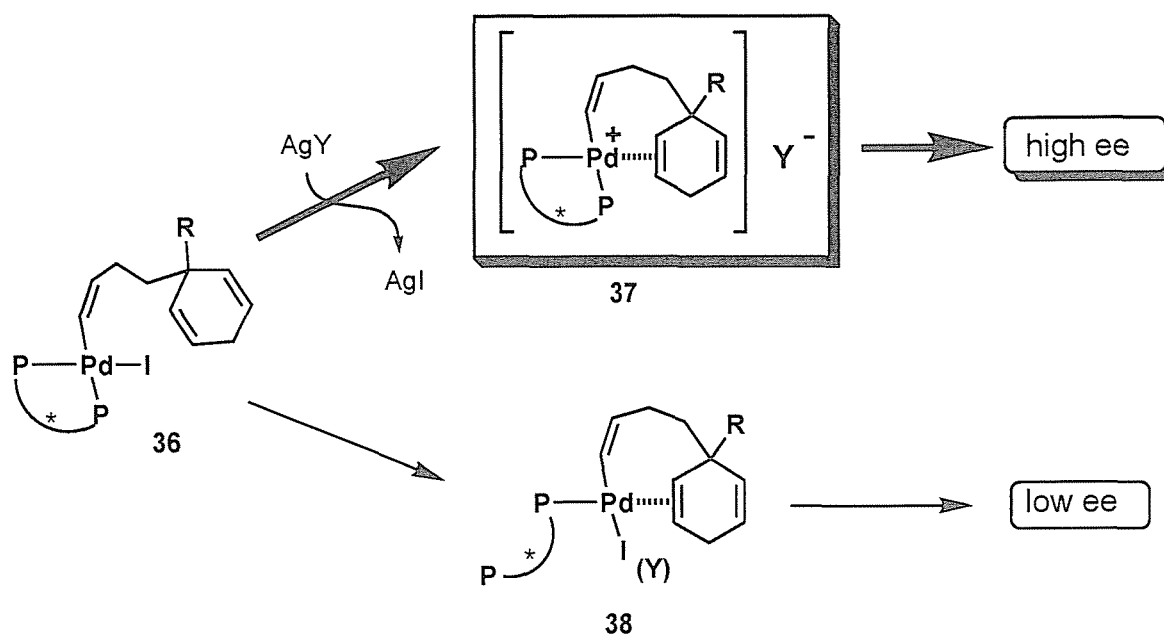
(Table 3, run 2)



Scheme 11

そこで、銀塩の存在が鏡像異性体過剰率に及ぼす影響を調べるためトリエチルアミンを塩基として用い反応を行なったところ、やはり閉環体の収率は低かったものの、興味深いことに、ほとんどラセミ体でしか閉環体は得られないことが明らかとなった。これらの結果は、当初塩基として用いた銀塩がエナンチオ場選択性の発現にも関与していることを示唆しており、パラジウムに対するオレフィンの挿入反応の機構的な点から考察すると次のように考えることができる。一般にオレフィン挿入反応の際、パラジウムは平面 4 配位構造を経て進行するとされている。¹⁰⁾ 従って、銀塩を用いた反応においては酸化的付加した後、パラジウム上のヨウ素が銀イオンによって引き抜かれパラジウムカチオンが生成すると考えられ、そのパラジウムカチオンにオレフィンが配位した 4 配位 16 電子の遷移状態 **37** を通って反応が進行していると考えられる。^{7a)} 一方、銀塩を使用せず通常の塩基を用いた反応において、平面 4 配位構造を保って反応が進行す

るためにはオレフィンが配位する際、配位座を一つ空ける必要があり、2座配位子の内の一方のホスフィンが外れた形の4配位16電子の遷移状態 **38** を通り反応が進行するため選択性が得られないのではないかと考えられる。¹⁰⁾



Scheme 12

そこで、エナントオ場選択性の発現における銀イオンの効果を更に明らかにするために、種々の銀塩を用いた検討を行なうことにした。

Table 4 On the role of silver salts in asymmetric Heck reaction ^a

run	substrate	silver salt (2 mol eq)	time (hr)	recov. of SM (%)	yield (%)	ee (%)
1	14a	Ag ₂ CO ₃	210	—	65	58
2	14a	Ag ₂ O	48	11	54	63
3 ^b	14a	Ag ₃ PO ₄	188	12	48	69
4 ^b	14a	AgNO ₃	134	—	39	27
5 ^b	14a	AgClO ₄	230	—	33	29
6 ^b	14a	AgOTf	208	—	31	23
7 ^b	14a	AgOAc	61	—	70	6
8	14b	Ag ₂ CO ₃	156	—	58	68
9	14b	Ag ₂ O	66	—	59	77
10 ^b	14b	Ag ₃ PO ₄	84	—	67	80

a) All reactions were carried out in the presence of 10 mol % PdCl₂[(*R*)-BINAP] in NMP at 60 °C.

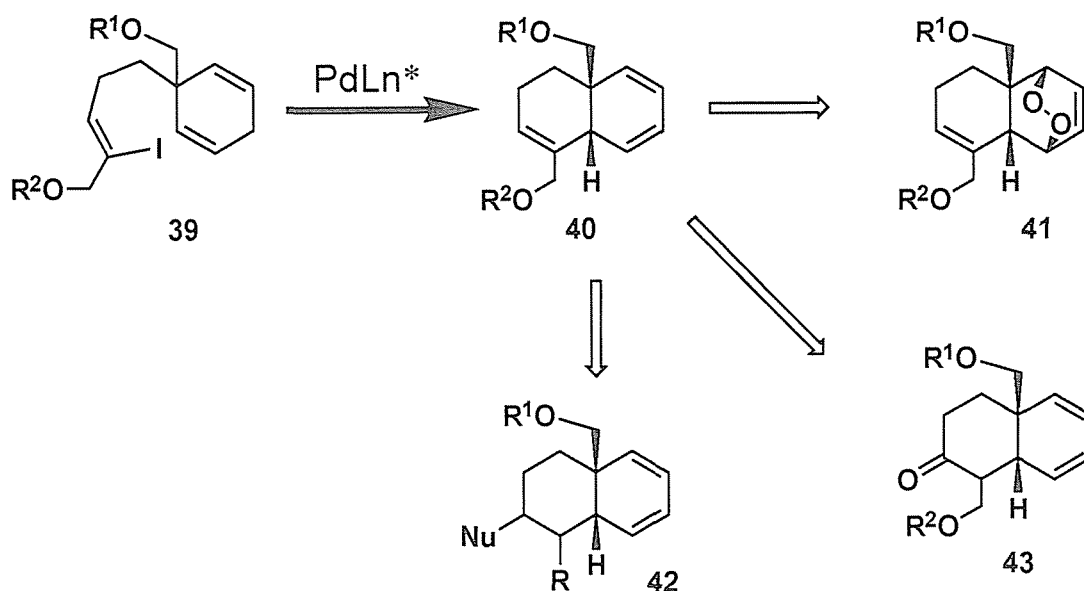
b) CaCO₃ (2.2 molar eq) was added to the reaction mixture.

その結果を表 4 に示したが、炭酸銀、酸化銀、リン酸銀等の多塩基酸の銀塩を用いた場合、他の銀塩と比較して、高い鏡像異性体過剰率で閉環体が得られることが明らかとなった。特に **14b** を基質とし 10 mol % の $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ 存在下、リン酸銀を用いた反応において、得られた閉環体の鏡像異性体過剰率は 80% ee を示した。一方、酢酸銀等の銀塩を用いた場合は、得られた閉環体の鏡像異性体過剰率は極めて低いことがわかった。本結果は銀塩のカウンターアニオンが鏡像異性体過剰率に大きな影響を及ぼしていることを示唆していると考えられる。これらの現象は、次のように考えると一応説明づけられる。すなわち、いずれの銀塩を用いた場合も、銀イオンがパラジウム上のヨウ素を引き抜きパラジウムカチオン **37** が生成していると考えられる。しかしカウンターのアニオンのパラジウムカチオンとの結合性は、カウンターアニオン自身の性質を反映するためそれぞれ異なる筈である。特に、アセテートイオンはパラジウムと共有結合性の強いタイトなイオンペアを形成する可能性があり、銀塩以外の塩基を使用した場合の中間体に類似した遷移状態 **38** を通って反応が進行するために選択性の低下を招くのではないかと考えられる。

以上に述べてきた如く、ヨウ化アルケニル **14** を基質とした反応系において不斉 Heck 反応の開発に成功し反応条件を確立すると共に、パラジウムカチオン中間体 **37** の形成等の興味深い知見も得ることができた。¹¹⁾ そこで更に本反応の有用性を広げべく、より官能基化された三置換ヨウ化アルケニルを基質とした検討を行なうことにした。

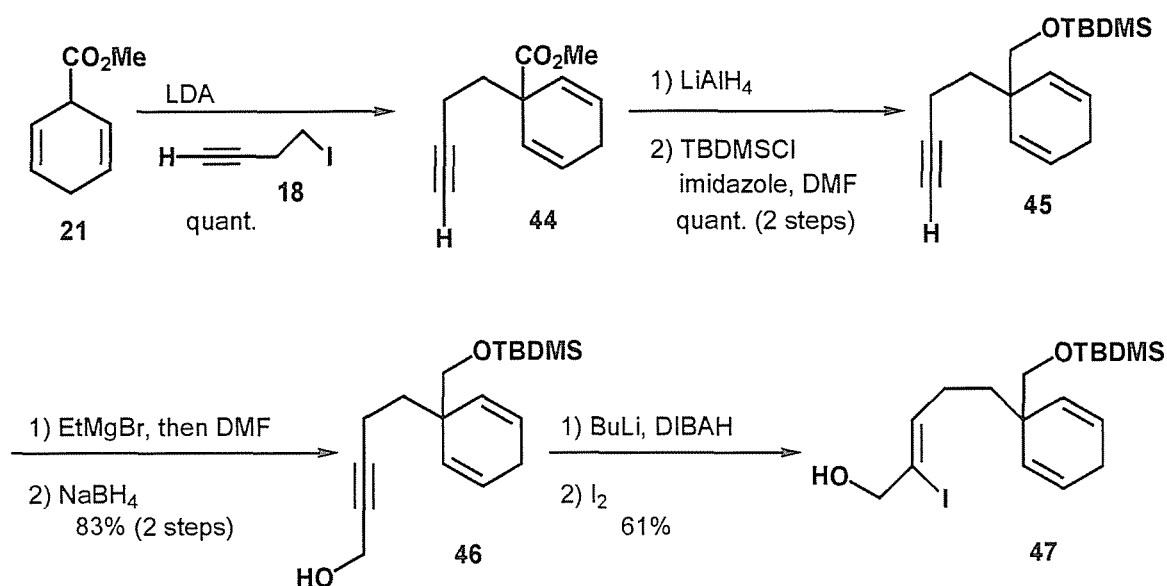
第四節 三置換ヨウ化アルケニルを基質としたシス-デカリン誘導体の 触媒的不斉合成

前節までに記した不斉 Heck 反応によって得られるシス-デカリン誘導体は、一方の 6 員環上に共役ジエンを有しており、例えば一重項酸素酸化などにより酸素官能基の導入が容易であると考えられる。一方、**39** の如く側鎖部分に酸素官能基を有する三置換型のヨウ化アルケニルを基質とした反応において得られる閉環体 **40** は、他方の 6 員環上にもアリルアルコールを足掛かりに官能基の導入が容易であると考えられ、より複雑なシス-デカリン誘導体を合成する上で有用なキラルビルディングブロックとなると考えられる。そこで三置換ヨウ化アルケニル **39** を基質とした不斉 Heck 反応の検討を行なうことにした。



Scheme 13

基質となる **39** の合成を図 14 に示した。エステル体 **21** とヨウ化アセチレン体 **18** をカップリングし、アセチレン体 **44** を合成した。次にエステル部分を還元し、生じた水酸基をシリル基で保護しシリルエーテル体 **45** へと変換した。更に、**45** のアセチリドを DMF と反応させアルデヒドを得た後、還元しプロパルギルアルコール体 **46** へと変換した。**46** を Corey らの方法に従い、¹²⁾ ヒドロアルミ化、引き続くヨウ素処理により三置換ヨウ化アルケニル **47** を立体選択的に合成した。



Scheme 14 Preparation of the alkenyl iodide **47**

まず、合成した **47** の両方の水酸基を TBDMS で保護した化合物 **48a** を基質として用い、検討を行なうことにした。前節までに記した閉環反応と同様に、触媒として $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ を選択し、銀塩としてはリン酸銀を用い反応を行なったところ、目的とする閉環体 **49a** が 57% の収率で得られ、また一方の TBDMS 基が脱保護された閉環体 **50a** が 35% の収率で得られた。得られた閉環体の鏡像異性体過剰率を求めたところ、閉環体 **49a** は 81% ee であったのに対し、閉環体 **50a** は 91% ee を示した。このことから側鎖部分が三置換型の基質を用いた場合でも、本反応が高い鏡像異性体過剰率で進行することが明らかとなった。

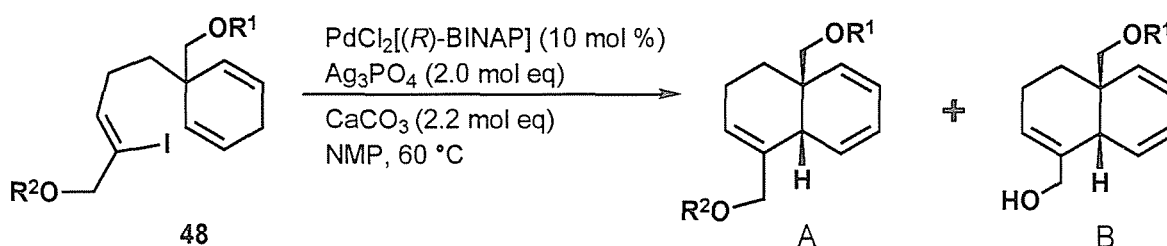
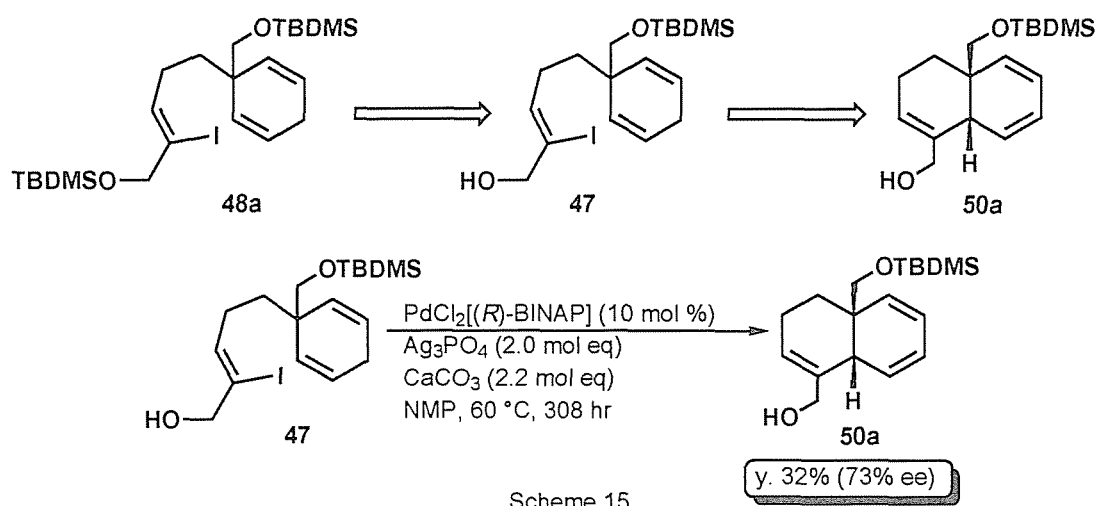


Table 5 Cyclization of *tri*-substituted alkenyl iodide **48**

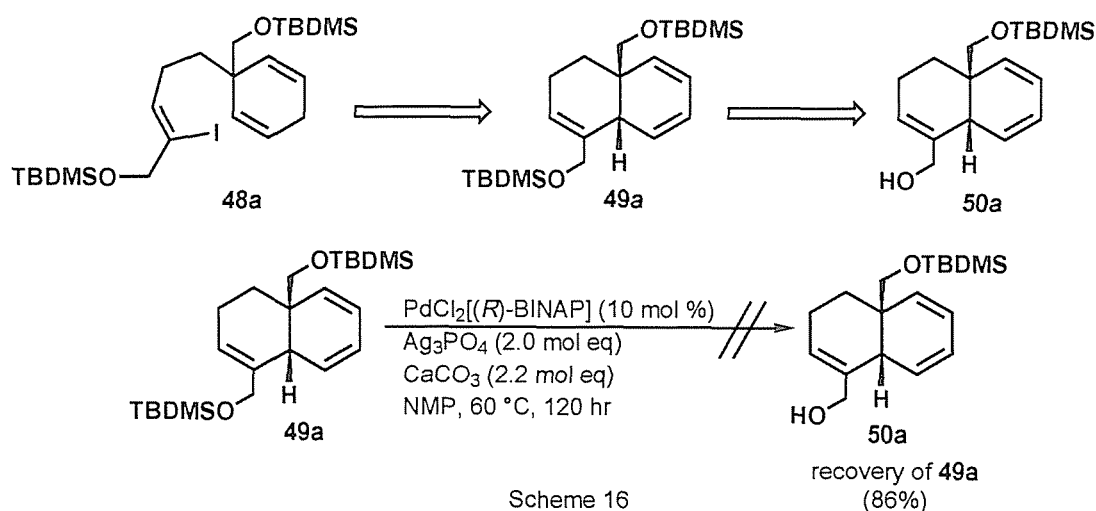
substrate		time (hr)		
R ¹	R ²		A	B
48a : TBDMS	TBDMS	41	49a : 57% (81% ee)	50a : 35% (91% ee)
48b : TBDPS ^a	TBDMS	109	49b : 42% (81% ee)	50b : 29% (86% ee)
48c : TBDPS	TBDPS	160	49c : 78% (83% ee)	—
48d : TBDMS	Ac	100	49d : 67 % (87% ee)	—

a) TBDPS : ^tBuPh₂Si

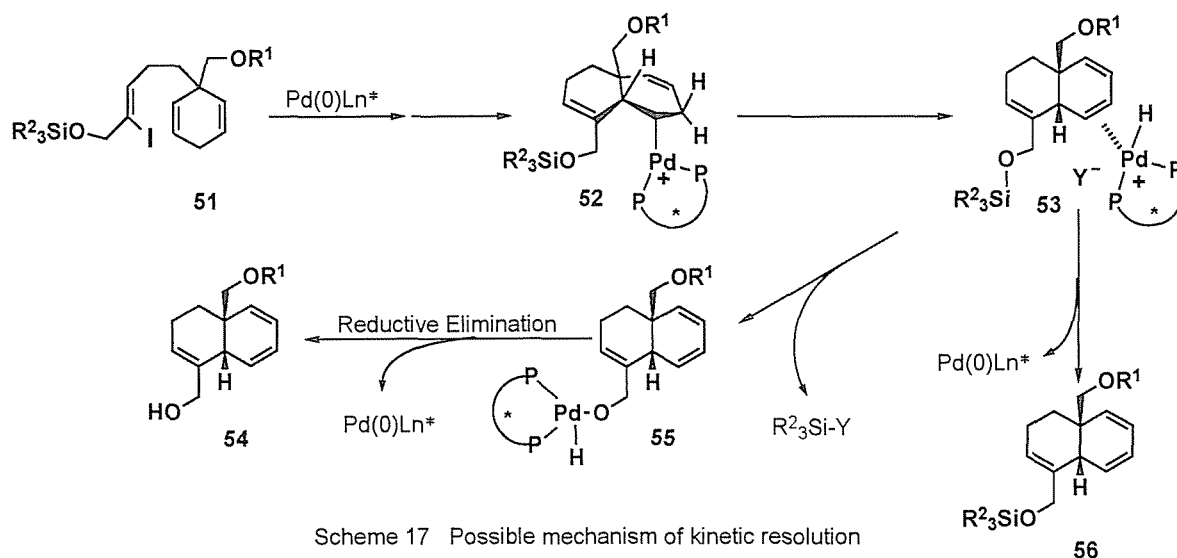
また、得られた二種の閉環体 **49a** 及び **50a** で鏡像異性体過剰率が異なることに興味を持ち、更に基質 **48b** を同様の条件下反応に付したところ、閉環体 **49b** が 42%、81% ee で得られ、やはり TBDMS 基が脱保護された閉環体 **50b** も 29%、86% ee で得られた。そこで、反応のどの段階で TBDMS 基の脱保護が起こっているのかを確認することにした。まず、基質 **48a** の一部が **47** となった後に閉環反応が進行し、**50a** が異なる鏡像異性体過剰率で得られた可能性を考え、**47** を基質として用い反応を行なったところ、閉環体 **50a** が 32%、73% ee の鏡像異性体過剰率で得られた。この結果から **48a** が **47** を経て **50a** を与えるという可能性は低く、閉環後 TBDMS 基が脱保護される際に、速度論的分割が起こっていると考えられる。



そこで、閉環体 **49a** を再度閉環反応条件に付したところ、予想に反し TBDMS 基の脱保護は全く進行せず、**49a** が 86% 回収されたのみであった。すなわち、TBDMS 基の脱保護は閉環反応の反応条件下においてのみ起こることを意味する。

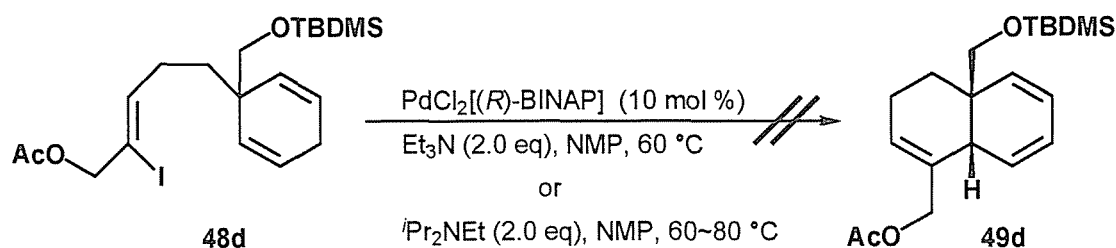


以上の結果から速度論的分割が起こる機構は、次のように考えることができる。



すなわち、実際の閉環反応ではオレフィン挿入、*syn*-β-ヒドリド脱離を経て閉環反応が進行し、このときヒドリドパラジウムは閉環体のオレフィンと π -錯体 **53** を形成している。従って、ヒドリドパラジウムがこのまま解離すれば、通常閉環体である **56** が得られるはずであるが、このヒドリドパラジウムが閉環体のシリル基とトランスメタレーション的に置き換わり **55** となった後に還元的脱離すると、脱シリル体 **54** を生成することが考えられる。この時、ヒドリドパラジウムは光学活性配位子の BINAP を有しているため速度論的分割が起きたものと推測される。従って、閉環体 **49a** を再度閉環条件に付しても、反応系内にはヒドリドパラジウムが生成しないため TBDMS 基の脱保護が起こらなかったと考えれば、これらの現象が理解できる。

一方、**48c** の如く両方の水酸基を TBDPS 基で保護した基質や、一方の水酸基をアセチル基で保護した基質 **48d** を用いた場合は、閉環体 **49c** や **49d** が単一成績体で得られた。次に、閉環体が単一成績体として生成する基質 **48d** を用い、前節に記した銀塩の効果と同様に見られるかどうかを確認することにした。まず、銀塩を使用せず塩基としてトリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンを用いて閉環反応を行なったが、本条件下では全く閉環体は得られなかった。



Scheme 18

一方、種々の銀塩を用いた閉環反応においては、先に記した結果と同様に、多塩基酸の銀塩を用いた場合に比較的高い鏡像異性体過剰率で閉環体が得られた。一方、酢酸銀を用いた場合は低い鏡像異性体過剰率を示し、三置換型ヨウ化アルケニルを基質とした反応においても、パラジウムカチオン中間体の生成が重要であることが確認できた。¹³⁾

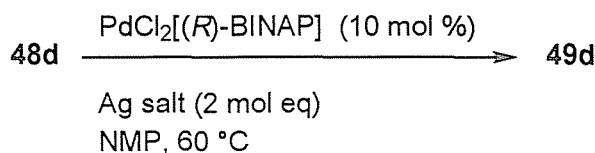
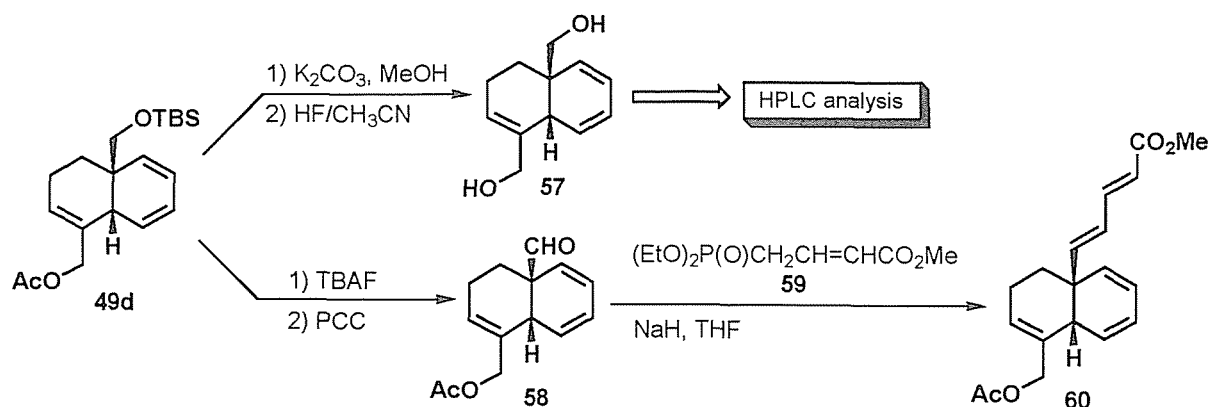


Table 6 Role of silver salts in asymmetric Heck reaction of **48d**

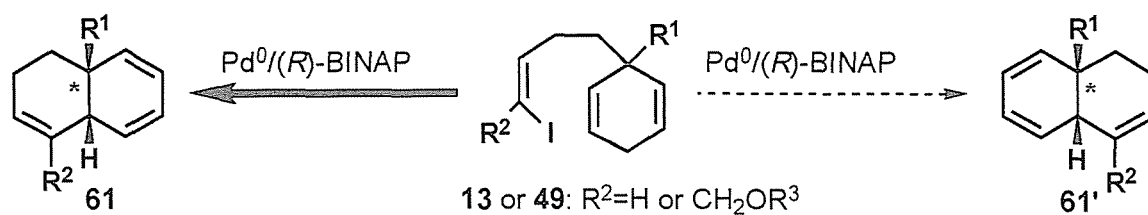
silver salt	CaCO_3	time (hr)	yield (%)	ee (%)	SM recov. (%)
Ag_3PO_4	2.0 mol eq	100	67	87	—
Ag_2O	—	90	68	70	—
Ag_2CO_3	—	140	33	65	—
AgOAc	2.0 mol eq	191	47	23	48

上記の反応で得られた閉環体の鏡像異性体過剰率は、**57** へと変換した後 HPLC 分析により決定した。



Scheme 19

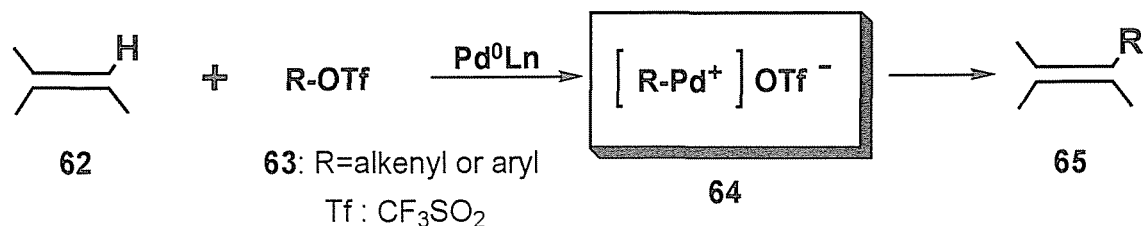
また絶対配置については、先に記した方法と同様に **49d** を **60** へと変換した後、その CD スペクトルを測定し、励起子キラリティー法により解析した結果、図 19 に示した絶対配置であると決定できた。これらの結果から、光学活性配位子として (*R*)-BINAP を用いた反応では側鎖部分の置換基の有無にかかわらず、同一のエナントオ場選択性を示していることが明らかとなった。



Scheme 20

第五節 アルケニルトリフラートを基質とした不斉 Heck 反応の検討

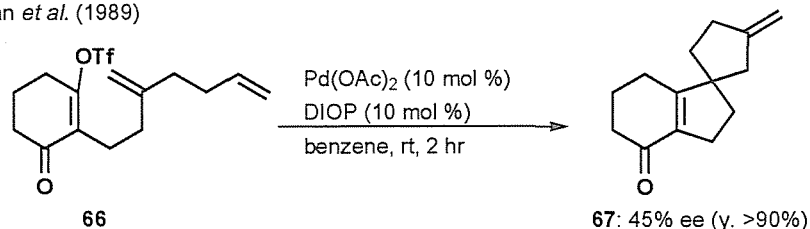
トリフルオロメタンスルホン酸エステル（以下では、トリフラートと略する）は、パラジウム 触媒存在下、対応するアルケニルハライドと同様の反応性を示すことが知られており、トリフラートを基質としたアキラルな系での Heck 反応も近年、数多く報告されている。¹⁴⁾



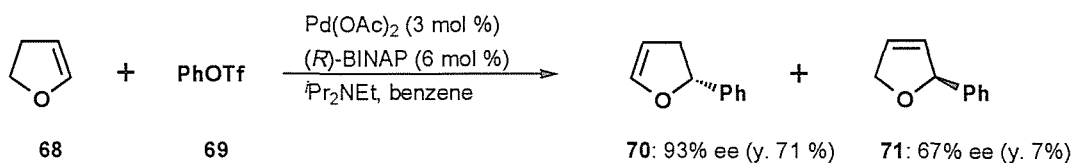
Scheme 21 Heck reaction using triflates

一方、最近 Overman ら (1989)^{24d)} 及び林、小沢ら (1991)^{24f)} によってトリフラートを基質とした不斉 Heck 反応が報告された。また、著者らの研究グループにおいても柴崎、影近ら (1991) がトリフラート **72** を基質としたシクロペンタノイド誘導体 **73** の触媒的不斉合成とカプネラン合成への応用に成功し、報告している。^{24a)}

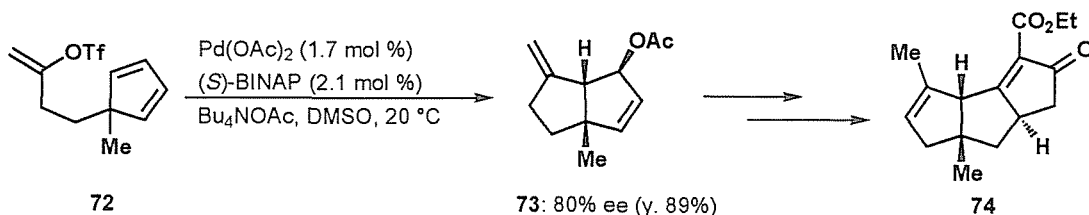
(a) Overman *et al.* (1989)



(b) Hayashi *et al.* (1991)

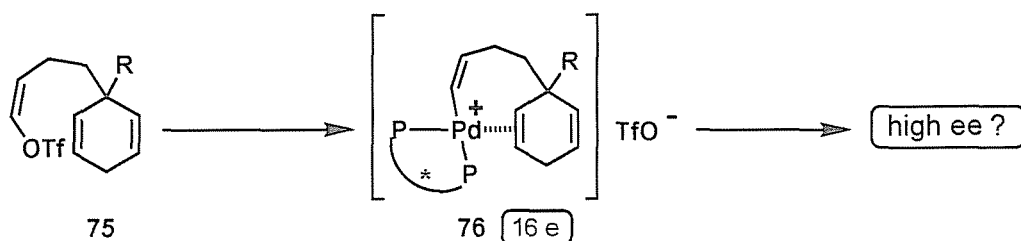


(c) Shibasaki *et al.* (1991)



Scheme 22 Asymmetric Heck reaction using triflate

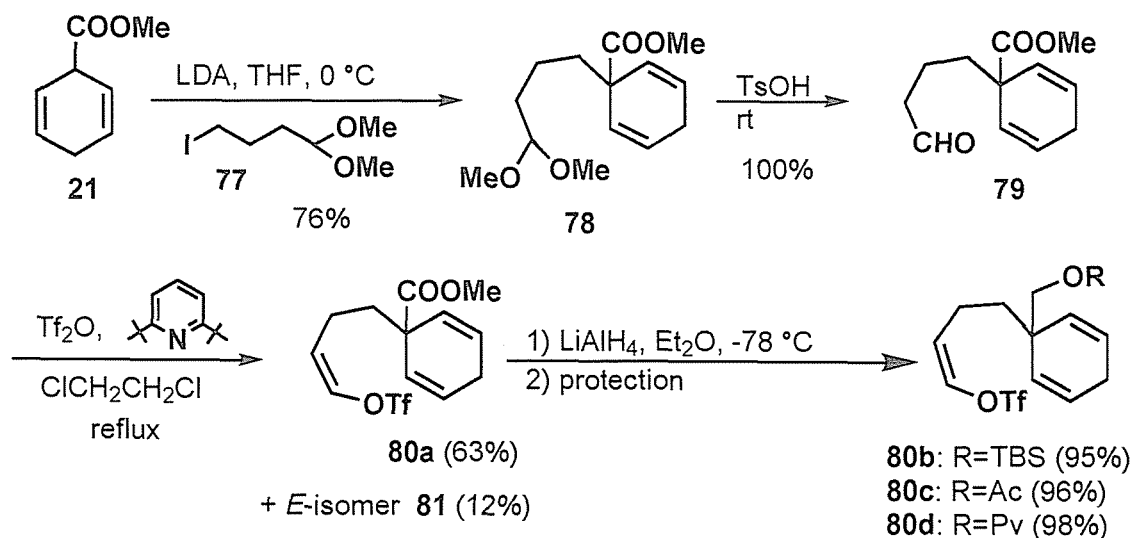
一般にトリフラートは良い脱離基であるため、酸化的付加した後に容易にパラジウムカチオンを生成すると考えられており、本不斉 Heck 反応において、トリフラート体 **75** が基質の場合、銀塩を用いずとも 4 配位 16 電子のパラジウムカチオン中間体 **76** が生成すると予想される。¹⁵⁾



Scheme 23

そこで、前節までに記したパラジウムカチオンの重要性をより明らかにすると共に、本不斉 Heck 反応の更なる改良とエナントオ場選択性の発現に関する新たな知見を得るべく、トリフラート体 **75** を用いた不斉閉環反応の検討を行なうことにした。

まず基質の合成を行なった。文献既知のアセタール体 **77**¹⁶⁾ とエステル体 **21** とをカップリングし、**78** を得た。次に、アセタール基を脱保護しアルデヒド体 **79** へと変換した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させたところ、目的とする *Z*-配置のトリフラート **80a** を主成績体として、63% の収率で得ることができた。¹⁷⁾ **80a** は副生する *E*-配置のトリフラート体 **81** とシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離できた。また、エステル部分を還元し保護することにより基質 **80b~80d** も合成した。



Scheme 24 Preparation of the *Z*-alkenyl triflates **80**

そこでまずエステル体 **80a** を基質として用い、閉環反応の検討を行なうことにした。5 mol % の酢酸パラジウム、5.5 mol % の (*R*)-BINAP 存在下、塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いて閉環反応を行なった結果、いずれの場合も反応が途中で停止し低収率でしか閉環体は得られなかった。またその鏡像異性体過剰率は、DMSO 中での反応においては 5% ee、アセトニトリル中では 10% ee、また NMP 中では 43% ee を示し、これら極性溶媒中では余り高い鏡像異性体過剰率を示さなかった。これに対し非極性溶媒であるトルエン中での反応においては 82 % ee と高い鏡像異性体過剰率を示し、溶媒の極性が選択性に大きく影響を与えることがわかった。

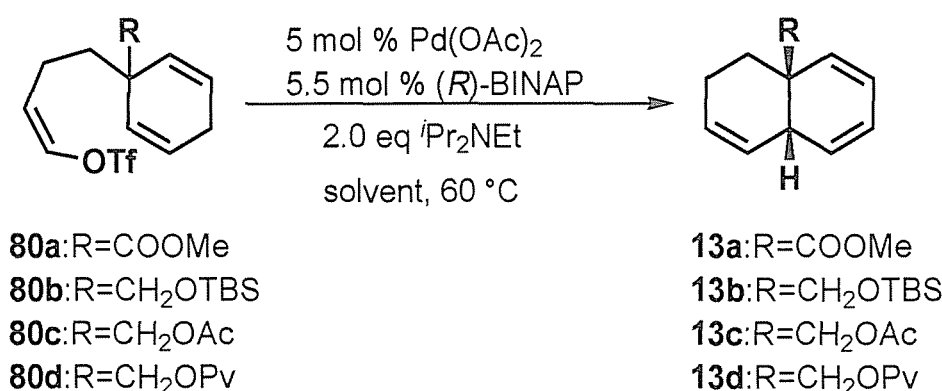
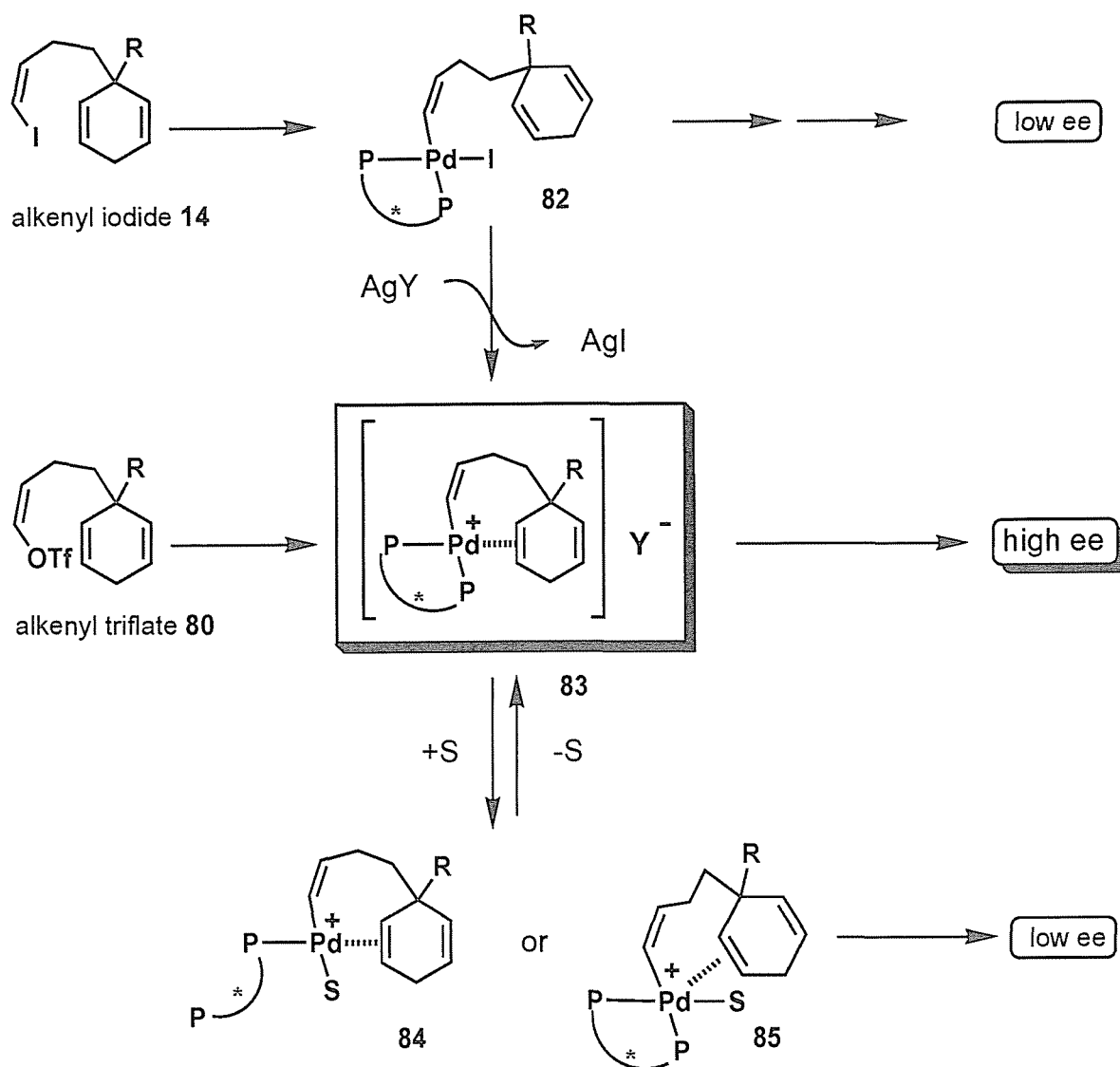


Table 7 Solvent effects on the cyclization of the *Z*-alkenyl triflate **80a**^a

run	solvent	time (hr)	yield (%)	ee (%)	recov. of SM (%)
1	DMSO	78	29	5	6
2	CH ₃ CN	68	9	10	39
3	NMP	48.5	<15	43	36
4	toluene	31	31	82	39

a) All reactions were carried out in the presence of 5 mol % Pd(OAc)₂, 5.5 mol % (*R*)-BINAP and 2.0 eq *i*Pr₂NEt at 60 °C.

一方、第二節の表 2 に既に示したが、炭酸銀存在下、基質としてヨウ化アルケニル体 **14a** を用いた閉環反応では、非極性溶媒であるトルエン中での反応ではほとんどラセミ体でしか閉環体は得られず、NMP などの極性溶媒中での反応で比較的良い鏡像異性体過剰率で閉環体を得られた。このようにトリフラート **80a** とヨウ化アルケニル体 **14a** において異なる溶媒効果を示す事実の説明は非常に困難であるが、現在のところ次のように考えている。



Scheme 25

トリフラート体 **80** を基質として用いた反応では、酸化付加後オレフィンが配位する際トリフラートアニオンが容易に脱離し、4 配位 16 電子のパラジウムカチオン中間体 **83** が生成するものと考えられる。従って、このまま反応が進行すれば高い鏡像異性体過剰率で閉環体が得られるはずであり、事実、非極性溶媒であるトルエン中での反応において 82% ee で閉環体が得られた。これに対し、極性溶媒中での反応では溶媒のパラジウムカチオンに対する配位能力がエナンチオ場選択性に大きく影響し、配位能力が高い場合は一部溶媒の配位によって、配位子が解離した遷移状態 **84** 又は 5 配位中間体 **85** を通って反応が進行するため鏡像異性体過剰率が低下している可能性がある。一方、ヨウ化アルケニル体 **14** を基質とした場合は、銀イオンによってパラジウム上のヨウ素が引き抜かれることによって、初めてパラジウムカチオン中間体 **83** が生成すると考え

られる。従って、銀塩の溶解性などが大きく影響し、そのためトルエン中ではエナントオ場選択性が低下したものと考えられる。このことから、ヨウ化アルケニルを基質とした不斉 Heck 反応においては銀塩の溶解性とパラジウムに対する配位能力という二つの観点から溶媒等の反応条件の選択をする必要があると考えられる。

トリフラート体を基質とした閉環反応での、収率の向上を目指し更に検討を行なった。

Table 8 Optimization of the asymmetric Heck reaction using **80**^a

run	substrate	catalyst	(<i>R</i>)-BINAP	base (2 mol eq)	yield (%)	SM recov. (%)	ee (%)
1	80a	Pd(OAc) ₂	5.5 mol %	ⁱ Pr ₂ NEt	20	39	82
2	80a	Pd(OAc) ₂	5.5 mol %	K ₂ CO ₃	50	24	83
3	80a	Pd(OAc) ₂	10 mol %	K ₂ CO ₃	54	—	91
4	80a	PdCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP]	—	K ₂ CO ₃	28	40	72
5	80b	Pd(OAc) ₂	10 mol %	K ₂ CO ₃	35	—	92
6	80c	Pd(OAc) ₂	10 mol %	K ₂ CO ₃	44	—	89
7	80d	Pd(OAc) ₂	10 mol %	K ₂ CO ₃	60	—	91

a) All reactions were carried out in the presence of 5 mol % catalyst in toluene at 60 °C.

ジイソプロピルエチルアミンを塩基として用いた反応では、いずれも反応が完結せず原料を回収した。本結果を著者は次のように考えた。すなわち、*syn*-β-ヒドリド脱離によって生じる2価のヒドリドパラジウム(H-Pd-OTf)は、ジイソプロピルエチルアミンにより0価パラジウムへと再生され、同時にアンモニウム塩が生成するが、このアンモニウム塩からトリフルオロメタンスルホン酸が若干でも解離すれば、酸化的付加により再びヒドリドパラジウムが生成し、反応の進行を妨げる可能性がある。そこで塩基として炭酸カリウムを用いたところ、原料である**80a**を24%回収したものの閉環体**13a**の収率は50%まで向上した。更に、配位子の量を5.5 mol %から10 mol %に増やしたところ鏡像異性体過剰率が向上し、91% eeで閉環体を得られた。^{*1} 一方、ヨウ化アルケニル体**14**を基質とした系で、一番良い結果を与えたPdCl₂[(*R*)-BINAP]錯体を触媒として用いた場合は収率、鏡像異性体過剰率とも低下する結果となった。^{*2} また、種々の基質を用いて閉環反応を検討したところ、いずれの基質でも高い鏡像異性体過剰率で閉環体を得られた。特にピバロイル体**80d**を基質とした反応において一番良い結果を与え、収率60%、鏡像異性体過剰率91% eeで閉環体を得られた。

* 1 Heck 反応を含め 0 価パラジウム触媒によって進行する反応では、その触媒前駆体として 2 価の酢酸パラジウムが用いられる場合も比較的多い。酢酸パラジウムの 0 価パラジウムへの還元機構は不明であったが、最近になってホスフィン配位子によって還元される機構が示された。^{18a), 18b)} このことから考察すると、5 mol % の酢酸パラジウムに対し、5.5 mol % の (*R*)-BINAP 錯体を用いた著者の当初の反応においては、配位子が不足している可能性がある。従って、配位子を 10 mol % に増加したことにより閉環体の鏡像異性体過剰率が向上した事実もこれらのことと関係があると考えられる。

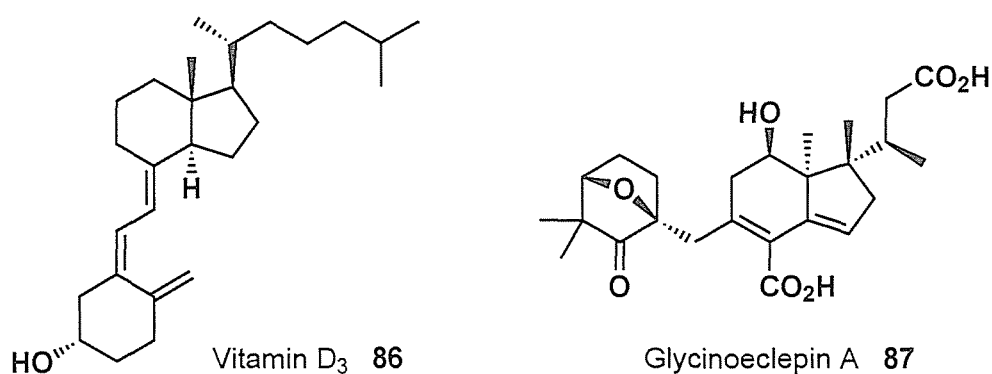
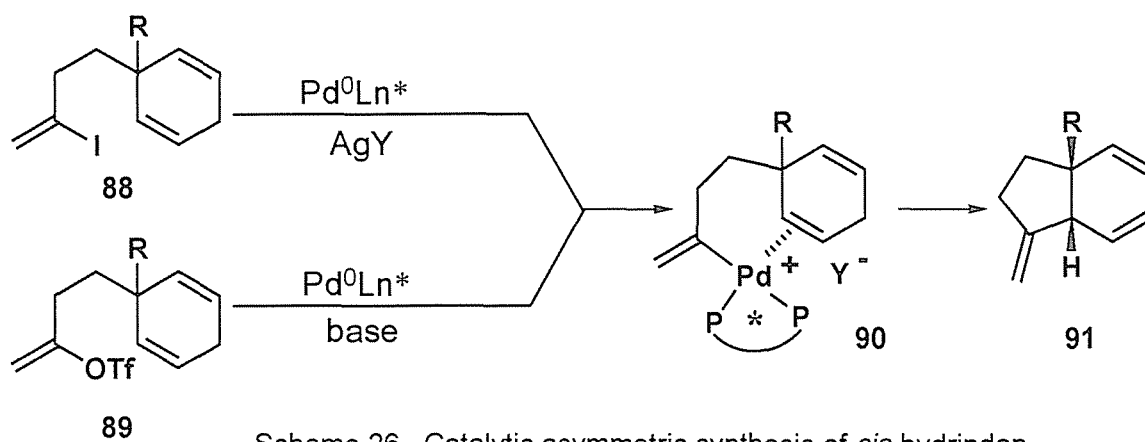
* 2 上記の * 1 と関連するが、2 価の塩化パラジウム-ホスフィン錯体の 0 価パラジウム錯体への還元機構についての詳細は未だ不明な点が多い。^{18c)} しかし、本反応条件においてはどのような還元機構を経ても、系内に塩化物イオン (Cl⁻) が生成する可能性がある。塩化物イオンはパラジウムと比較的強固な結合を生成すると考えられており、¹⁹⁾ 第三節に記したパラジウムカチオンのカウンターアニオンの効果によって、本反応における選択性の低下が理解できる。一方、前節までに記したヨウ化アルケニルを基質とした反応においては系内に銀塩を加えているため、この塩化物イオンの影響を受けなかったものと推測される。

以上の結果からトリフラート体 **80** を基質とした場合も、本不斉 Heck 反応が効率良く進行し、銀塩を用いずともパラジウムカチオンが生成しシス-デカリン誘導体 **13** が高い鏡像異性体過剰率で得られることが明らかとなった。¹³⁾ またヨウ化アルケニル体、トリフラート体の両基質での直接的な比較により溶媒効果の違いなどの興味深い現象も見い出すことができた。

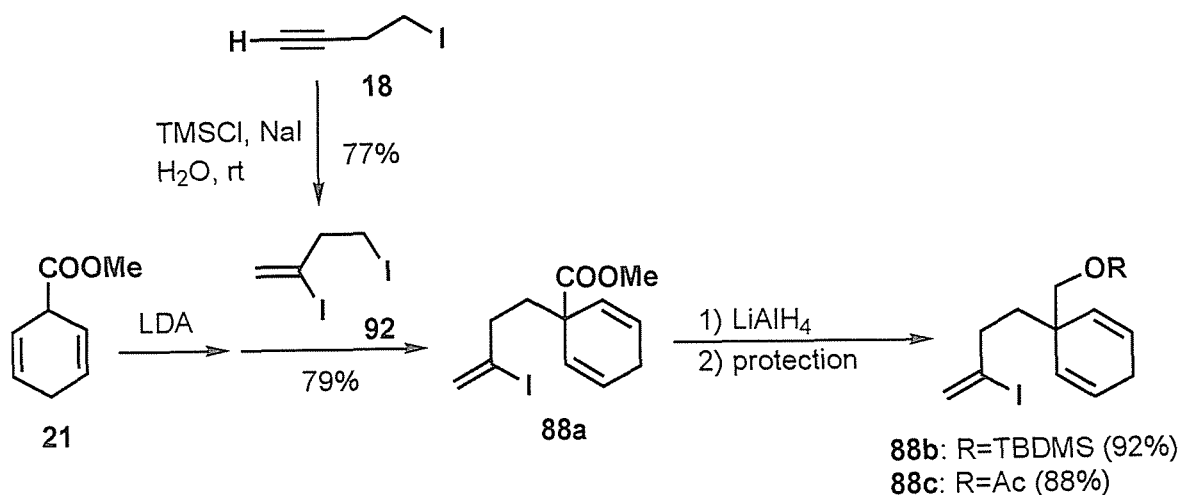
第二章 シス-ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成²⁰⁾

第一節 ヨウ化アルケニルを基質とした不斉閉環反応の検討

ビタミン D₃ やステロイド骨格の C/D 環などヒドリンダン骨格を有する天然物は数多く知られている。そこで著者は、前章で述べてきた不斉 Heck 反応の更なる適用範囲の拡大を目指し、シス-ヒドリンダン骨格の触媒的不斉合成を検討することにした。



まず、ヨウ化アルケニル体 **88** を基質とした不斉 Heck 反応の検討を行なった。基質の合成は次のように行なった。すなわち、ヨウ化アセチレン **18** に対し文献既知の方法に従いヨウ化水素を付加し、²¹⁾ ジヨードオレフィン体 **92** を得た。**92** とエステル体 **21** とのカップリングにより、容易に良好な収率で **88a** を得ることができた。またエステル部分を還元し、ヨウ化アルケニル体 **88b** 及び **88c** も合成した。



Scheme 27 Preparation of alkenyl iodides **88**

まず基質として **88a** 用い、前章に記したヨウ化アルケニルを基質としたシス-デカリン誘導体の系で、最も良い結果を与えた $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ を触媒として NMP 中、反応を行なったところ、やはりリン酸銀を用いた場合、目的とする閉環体 **91a** が 86% ee の高い鏡像異性体過剰率で得られた。一方、酢酸銀等を用いた反応で得られた閉環体 **91a** の鏡像異性体過剰率は 9% ee を示すのみであった。また、**88b** を基質とし種々の銀塩を用いた反応を行なったところ、本系でもシス-デカリンの系と同様に銀塩の種類がエナンチオ場選択性に大きく影響することがわかった。また、銀塩としてリン酸銀を使用し基質 **88c** の不斉閉環反応を行なったところ、73%、84% ee で **91c** が得られた。

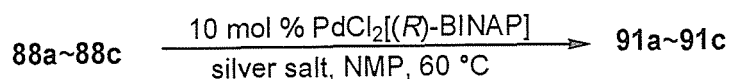


Table 9 Catalytic asymmetric synthesis of **91a**~**91c** from **88a**~**88c**

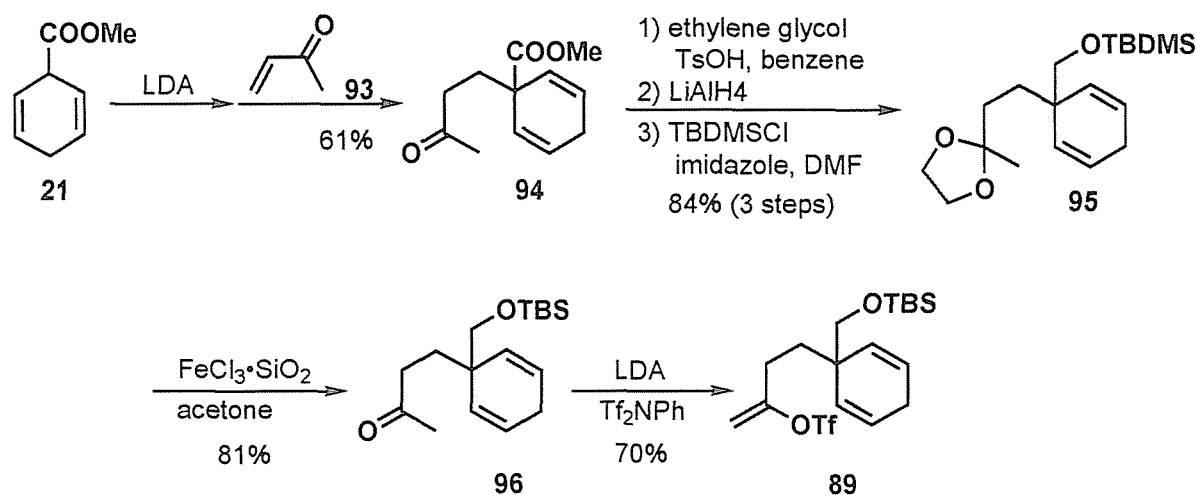
run	substrate (R)	silver salt (2 mol eq)	time (hr)	yield (%)	ee (%)
1	COOMe (88a)	Ag_2O	17	67	59
2 a, b	COOMe (88a)	Ag_3PO_4	38	72	86
3 a	COOMe (88a)	AgOAc	17	74	9
4	CH_2OTBDMS (88b)	Ag_2CO_3	91	36	49
5	CH_2OTBDMS (88b)	Ag_2O	37	43	54
6 a	CH_2OTBDMS (88b)	Ag_3PO_4	49	78	82
7 a	CH_2OTBDMS (88b)	AgOAc	26	62	9
8 a	CH_2OTBDMS (88b)	AgOTf	228	15	45
9 a	CH_2OAc (88c)	Ag_3PO_4	36	73	84

a) CaCO_3 (2.2 mol eq) was added to the reaction mixture.

b) The Pd^0 catalyst was generated in situ by reduction with cyclohexene.

第二節 アルケニルトリフラートを基質とした不斉閉環反応の検討

一方、ヨウ化アルケニル体 **88** の反応と比較すべく、トリフラート体 **89** を基質とした閉環反応を検討することにした。トリフラート体 **89** の合成は、次のように行なった。



Scheme 28

エステル体 **21** とメチルビニルケトン **93** とのマイケル付加によりケトン体 **94** へと変換した。次に **94** のケトン部を保護すべくケタール化し、エステル部を還元した後 TBDMS 基で保護し **95** を得た。ケタール部を脱保護した後、LDA でエノラートとし *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドと反応させ、トリフラート体 **89** を得た。

89 を基質とし、5 mol % の酢酸パラジウム、10 mol % の (*R*)-BINAP 存在下、種々の無機塩基を用いて閉環反応を行なった。

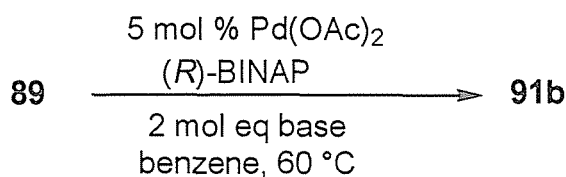
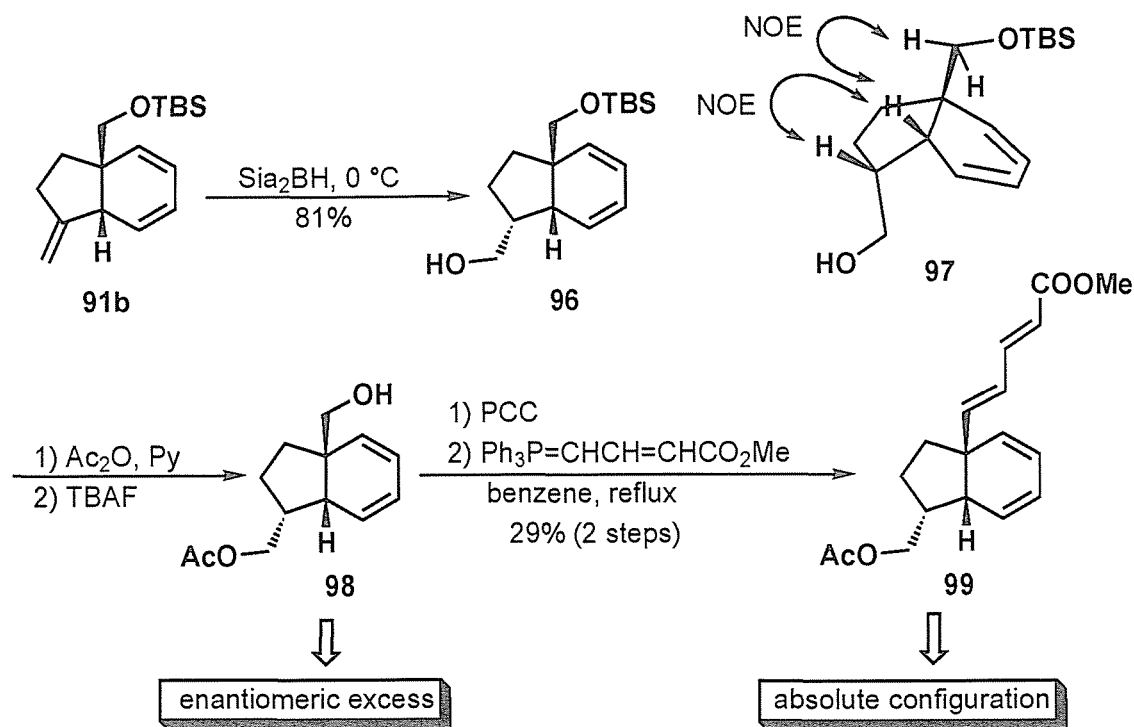


Table 10 Catalytic asymmetric synthesis of *cis*-hydrindan **88b** using alkenyl triflates **89**

base	(<i>R</i>)-BINAP (mol%)	time (hr)	yield (%)	ee (%)	recov. of SM (%)
<i>i</i> Pr ₂ NEt	10	86	39	61	13
Cs ₂ CO ₃	10	24	51	63	—
Li ₂ CO ₃	10	134	<9	—	76
CaCO ₃	10	92	<5	—	77
K ₂ CO ₃	10	64	67	73	—

その結果、シス-デカリンの系と同様、塩基としては炭酸カリウムを用いた場合一番良い結果が得られ、収率 63%、73% ee で閉環体 **91b** が得られた。

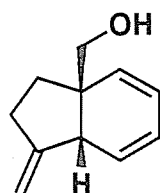
88b 及び **89** を基質とした反応で得られた閉環体 **91b** の鏡像異性体過剰率は、次のように決定した。



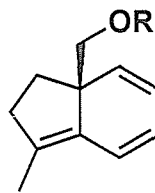
Scheme 29 Determination of enantiomeric excess and absolute configuration of **91**

すなわち、**91b** をヒドロホウ素化反応に付したところ立体選択的に反応が進行し、アルコール体 **96** が単一成績体として得られた。**96** のヒドロキシメチル基の立体配置は、**97** に示したプロトン間で NOE が観測されることから、 α -配置と決定した。**96** の水酸基をアセチル化後、核間のシリル基を脱保護し **98** へと導き、HPLC 分析により鏡像異性体過剰率を求めることができた。^{*1} 一方、**91b** の絶対配置は **98** の水酸基を酸化した後、Wittig 反応によりエステル体 **99** へと導き、前章に記したシス-デカリン誘導体の系と同様に励起子キラリティー法により図 2 9 に示した絶対配置であると決定した。

* 1 シス-ヒドリンダン誘導体 **91a**~**91c** の鏡像異性体過剰率の測定は、当初 **91d** へと変換した後、HPLC 分析によって行なっていた。しかし、NMR 上では確認できないものの HPLC 上でマイナーピークと重なる副生成物が、極くわずかながら含まれていることが後にわかった。この副生成物は、パラジウムカチオンを経由しない反応条件、すなわちヨウ化アルケニル **88** を基質とした銀塩を使用しない反応において NMR 上で確認できるほどの量が副生し、**91e** であると推定された。そこで、**91b** との混合物のままヒドロホウ素化反応に付したところ **91e** は未反応のまま残り **96** と分離でき、その構造を確認することができた。また HPLC 上でも **91f** と **91d** の一方の鏡像異性体とが重なることも確認でき、パラジウムカチオンを経由した反応において HPLC 上のみで観測された、微量の副生成物は確かに **91f** であることがわかった。従って、図 29 に示したヒドロホウ素化反応を経て **98** へと変換することにより、その正確な鏡像異性体過剰率を求めることができた。閉環体 **91a** 及び **91c** を直接ヒドロホウ素化反応に付すことが困難であったため、これらは **91b** に導いた後 **98** へと変換し、その鏡像異性体過剰率を求めた。



91d



91e: R=TBDMS

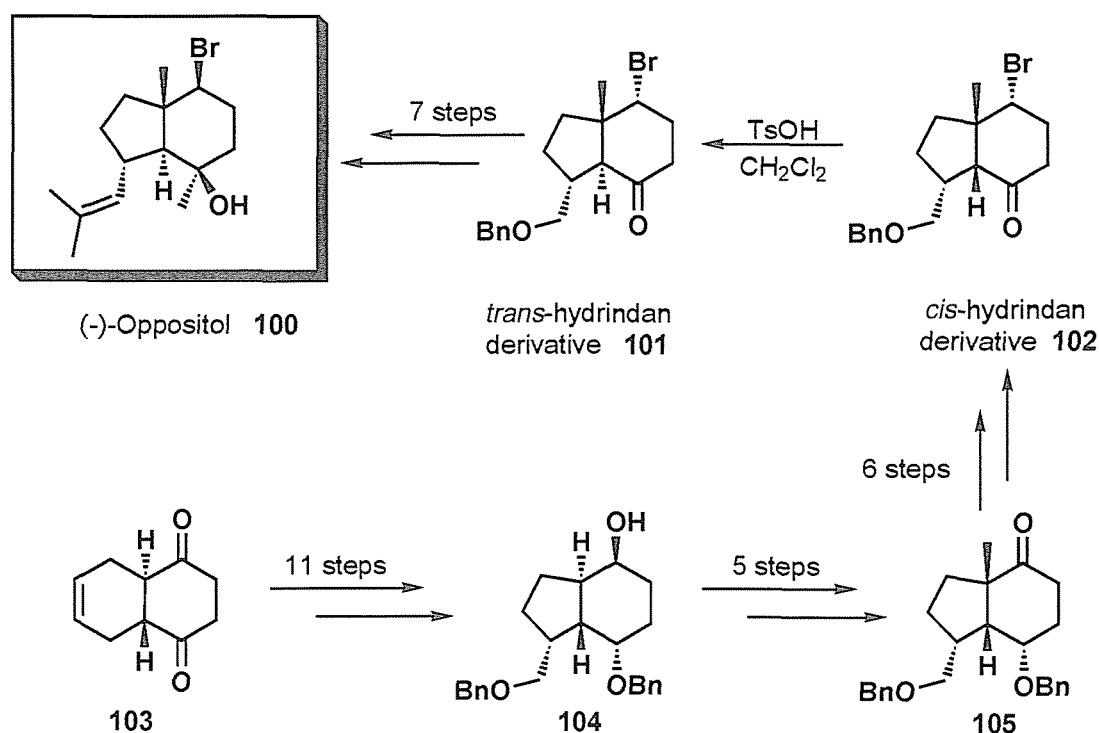
91f: R=H

第三章 オポジットールの触媒的不斉合成研究

第一節 合成計画

これまで記してきた結果から、著者の開発した不斉 Heck 反応が二環式化合物であるシス-デカリン誘導体およびシス-ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成に、非常に有効であることが明らかとなった。そこで次に、本研究の天然物合成への応用の一環として、トランス-ヒドリンダン骨格を有する Oppositol の合成研究を行なうことにした。

Oppositol は紅藻類 *Laurencia subopposita* Setchell から単離された抗菌活性を有する海産セスキテルペンであり、5つの不斉炭素を有し、骨格内にハロゲン元素 (Br) が存在する特異な構造からも興味を持たれている化合物である。^{2,2)} その合成に関しては、現在までに2つのグループからラセミ体での全合成が報告されている。^{2,3)}

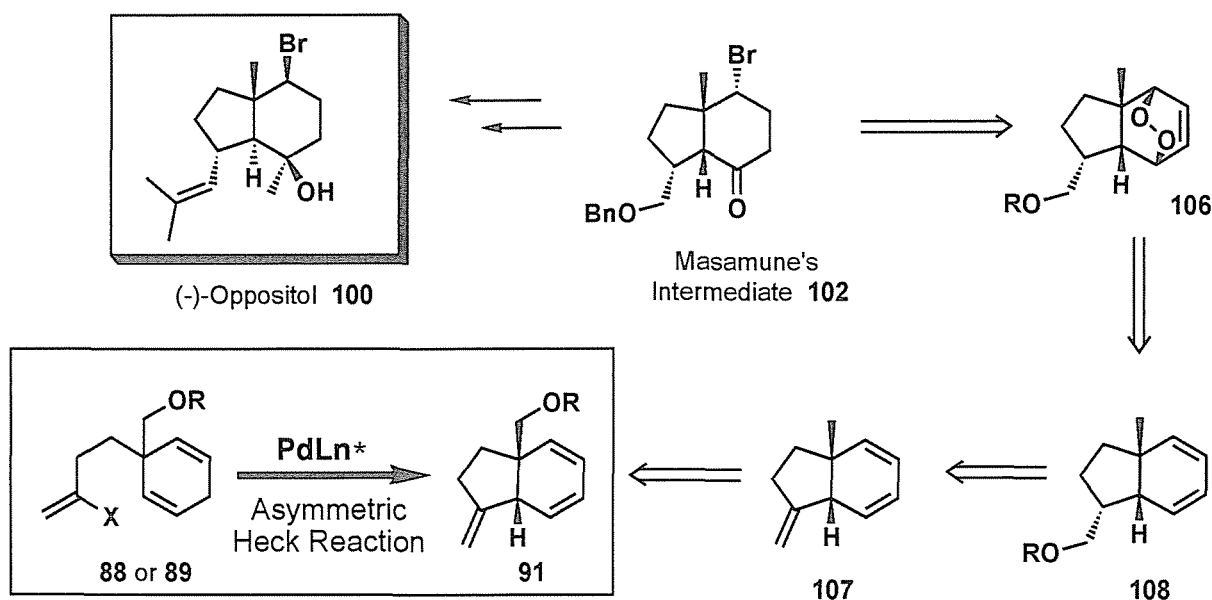


Scheme 30 Total synthesis of Oppositol reported by Masamune et al.

その中でも正宗らは、**103** からヒドリンダン誘導体 **104** へと変換した後、核間へのメチル基の導入、臭素化をへてシス-ヒドリンダン誘導体 **102** へと導いている。このシス-ヒドリンダン誘導体 **102** の核間の立体配置を、酸性条件下、熱力学的に安定なトランスへと変換することにより **101** を得た後、トランス-ヒドリンダン骨格を持つ Oppositol の合成を達成している。^{2,3b)} そこで著者は、正宗らの **102** を重要中間体と

想定し、不斉 Heck 反応で得られたシス-ヒドリندان誘導体 **91** からの変換を行なうことにした。

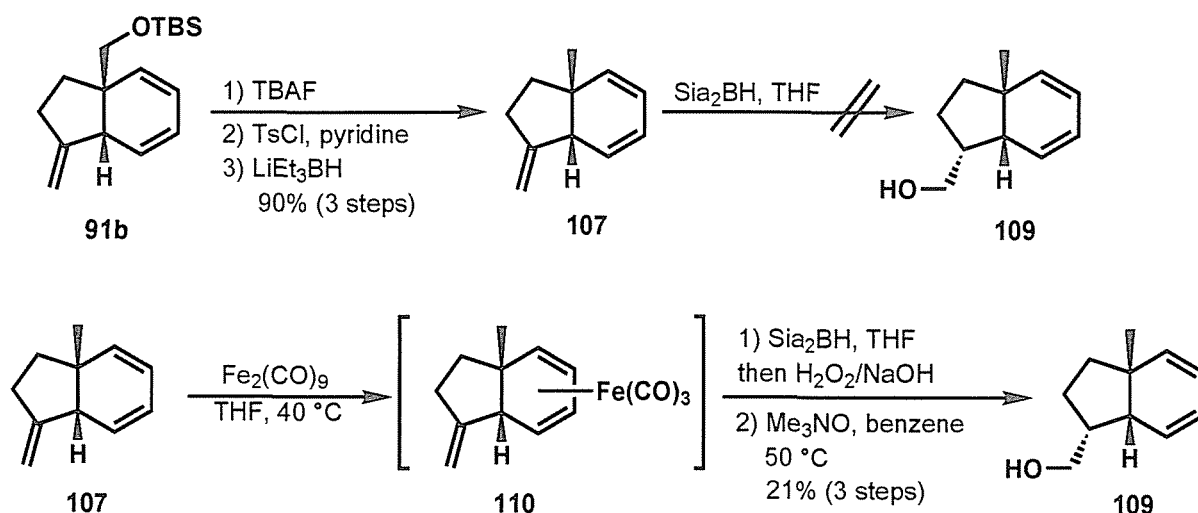
合成計画を図 3 1 に示した。シス-ヒドリندان誘導体 **91** を中間体 **102** に導くためには、核間部のヒドロキシメチル基をメチル基へと変換する必要がある。この水酸基はネオペンチル位に位置しており反応性が低いことが予想されるため、6 員環上に官能基を導入する前の合成の早い段階でメチル基へと変換することにした。また、5 員環上のエキソオレフィンヒドロホウ素化によって、立体選択的にヒドロキシメチル基へと変換できると考えられる。一方、6 員環上のジエン部は一重項酸素酸化により、後の官能基化の足掛かりとなる位置に選択的に酸素官能基を導入できると考え、合成に着手した。



Scheme 31 Retrosynthetic analysis of Oppositol

第二節 オポジットール重要合成中間体の触媒的不斉合成

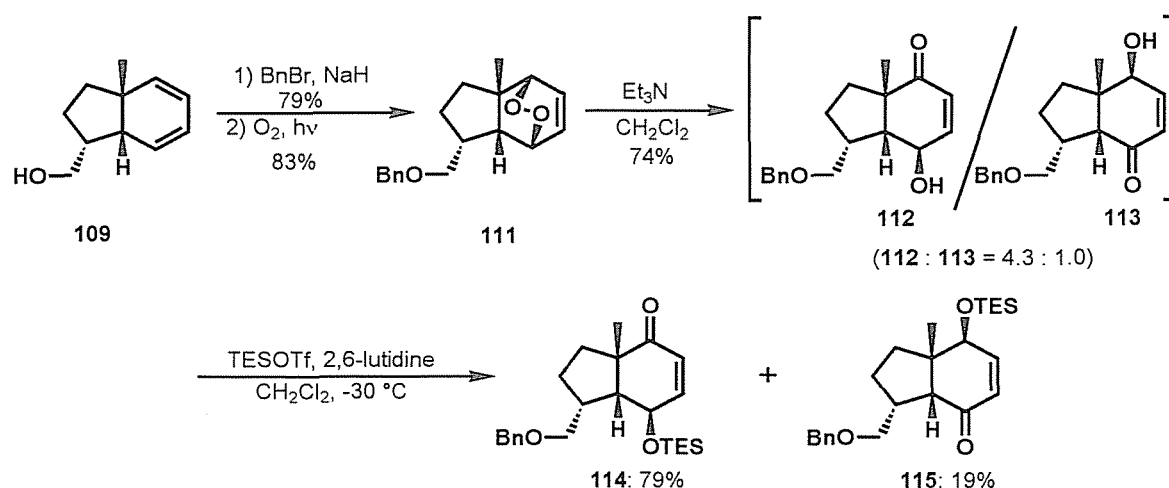
前節に記した合成計画に従い、まずシス-ヒドリندان誘導体 **91b** の TBDMS 基を脱保護し、*p*-トルエンスルホニル化した後、リチウムトリエチルボロヒドリドで還元したところ **107** を 3 工程 90% の高収率で得ることができた。そこで次に、5 員環エキソオレフィン部を立体選択的にヒドロキシメチル基へと変換すべく、ジシアミルボランを用いヒドロホウ素化反応に付したところ、目的とする **109** は全く得られず、主に 6 員環上の共役ジエンが反応したと思われる化合物のみが混合物として得られてきた。^{*1} そこで共役ジエン部を保護すべく、メチル体 **107** をノナカルボニル鉄錯体 ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$) で処理した後、ジシアミルボランと反応させ、引き続き酸化処理に付したところアルコール体 **109** を得ることができた。



Scheme 32

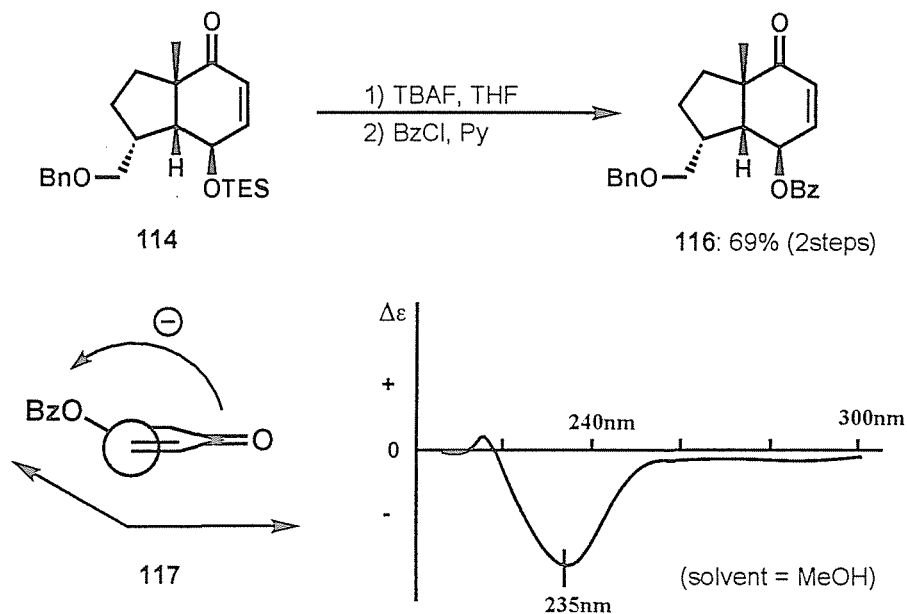
* 1 既に第二章・第二節に記したが、**91b** をヒドロホウ素化反応に付しても 6 員環の共役ジエン部は全く反応せず、エキソオレフィン部のみをヒドロキシメチル基へと変換でき **96** が得られる。このことは、TBDMS 基の立体障害によって **91b** の共役ジエン部の反応性が低下していることを示している。また、**91b** を鉄カルボニル錯体 ($\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$) と反応させてもほとんど鉄カルボニル錯体が生成せず、**91b** が回収されることも上記の結果と一致する。

109 の水酸基をベンジル基で保護した後、6員環ジエン部を位置選択的に官能基化すべく、一重項酸素酸化の条件に付したところ 83% の高収率でエンドペルオキシド体 111 を単一成績体として得ることができた。111 の立体配置については、恐らく convex 面から一重項酸素が反応し 111 に示した構造を有していると推定されるが、この段階において決定することが困難であったため、後の工程で決定することにした。エンドペルオキシド体 111 をトリエチルアミンで処理すると容易に開環し、ケト-アルコール体 112 及び 113 が、NMR 上 4.3 : 1 の比で得られた。112 及び 113 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することが困難であったため、混合物のまま水酸基をトリエチルシリル化したところ容易に分離することができ、目的とするシリル体 114 をエンドペルオキシド体 111 から 2 工程 58% の収率で得ることができた。



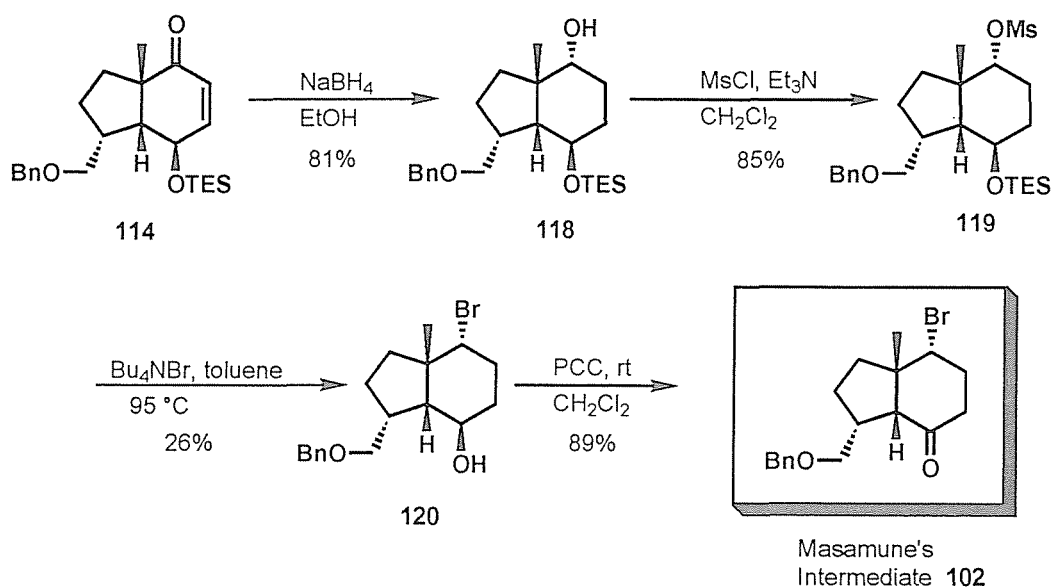
Scheme 33

更に、114 を用いエンドペルオキシド体 111 の立体配置を決定することにした。114 のシリル基を脱保護した後、ベンゾイル化し、アリルベンゾエート体 116 へと変換した。116 の CD スペクトルを測定したところ、235 nm 付近に負のコットン効果を示した。一般に、絶対配置が決定されている化合物の相対配置は励起子キラリティー法により容易に決定できる。すなわち、114 の絶対配置は第二章第二節において既に決定した 91b 由来の絶対配置を保っており、116 のベンゾイル基とエノン部との励起子相互作用に由来する CD スペクトルが負のコットン効果を示すためには、117 に示した位置関係でなければならない。従って、116 のベンゾイル基の相対配置は β 配置であると決定され、エンドペルオキシド体 111 は図 3 3 に示した立体配置を有していることが確認できた。



Scheme 34 Determination of relative configuration of 111

更にシリル体 **114** を、水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ 81% の収率でアルコール体 **118** へと変換できた。水酸基をメタンスルフォニル化した後、正宗らの方法に従い、臭素化反応に付したところ、臭素化と共に TES 基の脱保護が起こり **120** が得られた。**120** の水酸基を PCC で酸化したところ、目的とする正宗らの中間体 **102** へと変換することができ、その機器データは正宗らのものと完全に一致した。



Scheme 35

以上の結果、ここに著者は Oppositol を光学活性体として合成するルートの開発に初めて成功したことになる。

結 語

以上、本論文は次に記した如く要約できる。

1) 光学活性パラジウム錯体触媒を用いエナンチオ場選択的閉環反応の系において、初めて不斉 Heck 反応の開発に成功した。

2) 上記の不斉 Heck 反応がシス-デカリン誘導体及びシス-ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成に有効であることを明らかにした。また、ヨウ化アルケニル体及びトリフラート体を用いた広範な検討を行い、本不斉 Heck 反応において高いエナンチオ場選択性を得るためにはパラジウムカチオン中間体を經由することが必須であるという、重要な知見を見いだすことができた。

3) 本不斉 Heck 反応で得られたシス-ヒドリンダン誘導体を、含臭素海産セスキテルペンである Oppositol の合成中間体へと変換することができ、Oppositol を光学活性体として合成する方法の開発に初めて成功した。

現在ではいくつかの研究グループによって、種々の反応系での不斉 Heck 反応が報告されており、不斉炭素-炭素結合生成反応として Heck 反応が非常に有効な手段であることが明らかになりつつある。²⁴⁾ 従って本論文に記した、著者が開発した分子内不斉 Heck 反応は、種々の多環式化合物の骨格構築法として有効な手段になり得ると期待される。²⁵⁾

実 験 の 部

赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (NMR) 及び質量分析スペクトル (MS) の測定には以下の機器を用いた。

IR : JASCO A-300, JASCO FT/IR-5300, Perkin Elmer FTIR 1605

^1H -NMR : JEOL FX 100 (100 MHz), JEOL GX 270 (270 MHz)
JEOL EX 400 (400 MHz), Bruker ARX-500 (500 MHz)
Bruker AMX-600 (600 MHz)

各試料の化学シフトは、TMS (tetramethylsilane) またはクロロホルム、ベンゼンを内部標準とし、ppm で表示した。カップリングパターンは、singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), broad (b), multiplet (m) と略した。

MS : JEOL JMS-DX 303, JEOL JMS-HX110
相対強度の最も大きいピークを bp で示した。

比旋光度、円二色性スペクトル (CD) 及び融点 (mp) の測定には以下の機器を用いた。

$[\alpha]_D$: JASCO DIP-370
CD : JASCO J-500A
mp : Ishii melting point apparatus, Yanagimoto No. 815
mp の値は未補正である。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、充填剤として Merck silica gel 60 (70~325 mesh ASTM), Merck silica gel 60 (230~400 mesh ASTM) を使用した。薄層クロマトグラフィーは、Kiesel gel 60 PF₂₅₄ を使用した。分取薄層クロマトグラフィーは、Kiesel gel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ 又は Kiesel gel 60 PF₂₅₄ を使用した。

無水溶媒として THF、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼンはナトリウムベンゾフェノンケチルより蒸留し、アセトニトリル、塩化メチレン、ヘキサン、DMSO、DMF は水素化カルシウムより蒸留したものを用いた。

反応は特に記載しない限りアルゴン雰囲気下、無水溶媒を用いて行なった。

第一章

第二節及び第三節の実験

【基質合成】

1,4-Diiodo-1-butyne (**19**)

炭酸ナトリウム (18.45 g, 174.1 mmol)、ヨウ化第一銅 (1.66 g, 8.71 mmol)、及びヨウ化テトラ *n*-ブチルアンモニウム (6.43 g, 17.4 mmol) を DMF (40 ml) に懸濁し 4-Iodo-1-butyne **18** (15.66 g, 87.0 mmol) の DMF 溶液 (6 ml) を室温にて加えた。これに、ヨウ素 (22.10 g, 87.1 mmol) の DMF 溶液 (50 ml) を 24 時間かけてゆっくりと滴下した後、室温にて 24 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、無機塩を濾過した後、有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**19** (19.74 g, 74%) が白色固体として得られた。

IR (neat) 2940, 2870, 1460, 1370, 1240, 1170 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.85~3.02 (m, 2H), 3.13~3.32 (m, 2H)

MS m/z 306 (M^+), 179 (M^+-I), 127 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{I}_2$ 305.8403, found 305.8390.

mp 32~34 $^{\circ}\text{C}$

Anal. Calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{I}_2$: C, 15.71; H, 1.31; I, 82.98. Found: C, 15.67; H, 1.35; I, 82.79.

(*Z*)-1,4-Diiodo-1-butene (**22**)

アゾジカルボン酸カリウム (13.18 g, 67.0 mmol) を、メタノール (15 ml) に懸濁し、**19** (1.38 g, 4.52 mmol) のメタノール溶液 (15 ml) を室温にて加えた。さらに、酢酸 (12.0 ml, 210 mmol) のメタノール溶液 (30 ml) を、反応液が静かに還流する程度の速度でゆっくり加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に、氷冷下脱イオン水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**22** (849 mg, 61%) が橙色油状物として得られた。

IR (neat) 2940, 1610, 1420, 1280, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.75 (ddt, $J=6.6, 1.3, 7.1$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.25 (dt, $J=7.5, 6.6$ Hz, 1H), 6.43 (dt, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H)

MS m/z 308 (M^+), 181 (M^+-I , bp), 149, 127

HR-MS calcd for $\text{C}_4\text{H}_6\text{I}_2$ 307.8560, found 307.8589.

1-[(Z)-4-Iodo-3-butenyl]-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene(**14a**)

1,4-ジヒドロエステル体 **21** (1.01 g, 7.30 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、0 °C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (1.2 ml, 8.6 mmol) を THF (12 ml) に溶解し、0 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.72 M ヘキサン溶液, 4.7 ml, 8.1 mmol) を滴下し、20 分間攪拌し調製] に滴下し、30 分間攪拌した。**22** (2.48 g, 8.05 mmol) の THF 溶液 (15 ml) を反応液に 0 °C にて滴下し、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 塩化メチレン = 5 : 1) にて精製したところ、**14a** (1.98 g, 85%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1730, 1605, 1430, 1230 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.74~1.82 (m, 2H), 2.03~2.12 (m, 2H), 2.65~2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.76 (ddd, $J=10.4, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 5.95 (ddd, $J=10.4, 3.1, 3.1$ Hz, 2H), 6.05~6.20 (m, 2H)

MS m/z 318 (M^+), 259 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$), 181, 131, 91 (bp)

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_2$: C, 45.30; H, 4.75; I, 39.89. Found: C, 45.49; H, 4.88; I, 39.72.

1-Hydroxymethyl-1-[(Z)-4-iodo-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**23**)

水素化ホウ素リチウム (22.2 mg, 1.02 mmol) をジエチルエーテル (2 ml) に懸濁し、0 °C にて **14a** (104.2 mg, 0.328 mmol) のジエチルエーテル溶液 (3 ml) を加えて 1 時間攪拌した。さらに室温にて 2.5 時間攪拌した後、0 °C にてアセトンを加え反応を停止し、脱イオン水を加えて室温で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 2 : 1) にて精製したところ、**23** (65.7 mg, 69%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3400, 3030, 2940, 2880, 1610, 1420, 1300, 1030 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20~1.60 (m, 3H), 1.95~2.25 (m, 2H), 2.60~2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 5.40 (ddd, $J=10.4, 1.9, 1.9$ Hz, 2H), 5.90~6.25 (m, 4H)

MS m/z 259 (M^+-MeOH), 181, 163 (M^+-I), 145, 131, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}$ 163.1105, found 163.1125.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-[(*Z*)-4-iodo-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**14b**)

23 (24.2 mg, 0.083 mmol) を塩化メチレン (0.5 ml) に溶解し、0 °Cにてトリエチルアミン (35 μ l, 0.25 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシリル (25.2 mg, 0.17 mmol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加え、室温まで昇温し4時間攪拌した。0 °Cにて脱イオン水を加え、ジエチルエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**14b** (33.2 mg, 98%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1610, 1470, 1460, 1250, 1110, 1070, 840, 780 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ -0.03 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.30~1.56 (m, 2H), 1.85~2.16 (m, 2H), 2.52~2.72 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 5.46 (ddd, $J=10.4, 1.9, 1.9$ Hz, 2H), 5.84 (ddd, $J=10.4, 3.8, 3.8$ Hz, 2H), 6.06~6.30 (m, 2H)

MS m/z 389 (M^+-Me), 347 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$), 145, 131, 115, 89 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OISi}$ 347.0328, found 347.0323.

1-Acetoxymethyl-1-[(*Z*)-4-iodo-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**14c**)

23 (103.3 mg, 0.356 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °Cにてピリジン (0.3 ml, 3.7 mmol)、無水酢酸 (0.2 ml, 1.8 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え室温まで昇温し、15時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え30分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 2 : 1) にて精製したところ、**14c** (113.4 mg, 96%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1745, 1605, 1380, 1300, 1230, 1030 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26~1.64 (m, 2H), 1.94~2.18 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.58~2.72 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.40 (ddd, $J=10.4, 1.9, 1.9$ Hz, 2H), 5.90 (ddd, $J=10.4, 3.8, 3.8$ Hz, 2H)

MS m/z 205 (M^+-I), 181, 167, 91, 43 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 205.1229, found 205.1225.

【閉環反応】

Procedure for Cyclization of **14a** (Table 1, achiral system)

基質に対し 5 mol % の酢酸パラジウム、5.5 mol % のジフェニルホスフィノエタン (dppe) を触媒前駆体として反応に用いた。塩基として酢酸ナトリウムや炭酸銀を用いた場合は、酢酸パラジウム、dppe とそれらの塩基も同時に秤量し、反応容器に入れた。基質 **14a** を反応溶媒 (溶媒量は、基質 0.1 mmol に対し溶媒 1 ml の比率) に溶解しカンユラーにて加えた。塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いた場合は、この段階で塩基を反応液に加えた。反応液を freeze-pump-thaw cycles (以下では F. P. T. 法と略す) にて脱気した後、Table 1 に示した反応条件で反応させた。反応終了後、反応液に脱イオン水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13a** が無色油状物質として得られた。

Procedure for Asymmetric Cyclization of **14** (Table 2) 《 Method A 》

基質に対し 5 mol % の酢酸パラジウム、5.5 mol % の光学活性配位子、及び 2 モル当量の炭酸銀 (Ag_2CO_3) を反応容器に入れ、基質の 0.1M 溶液を加えた後、F. P. T. 法にて脱気し 60 °C (又は 40 °C) にて攪拌した。反応終了後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、セライトにて無機塩を濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13** が得られた。

Procedure for Asymmetric Cyclization of **14a** (Table 3, Scheme 11)

酢酸パラジウム、(*R*)-BINAP (又は $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ 錯体)、(及び Table 3 に示した実験の場合は基質に対し 2 モル当量の炭酸銀) を反応容器に入れ、予め F. P. T. 法にて脱気しておいた NMP を加え、懸濁させる。(Scheme 11 に示した、塩基としてトリエチルアミンを用いた反応の場合はこの懸濁液に、炭酸銀の代わりにトリエチルアミンを加える。) この懸濁液に、パラジウム触媒に対し 2 モル当量のシクロヘキセンを加え、60 °C で 3 時間攪拌し触媒活性種を系内で調製した。放冷後、0 °C にて予め脱気しておいた NMP に溶解した基質を加え、60 °C にて攪拌した。反応終了後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、セライトにて無機塩を濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13a** が得られた。

Procedure for Asymmetric Cyclization of **14** (Table 4) 《Method B》

基質に対し 10 mol % の $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ 錯体、2 モル当量の銀塩 (反応後、系内が酸性になる恐れがある銀塩を用いる場合は、更に 2.2 モル当量の炭酸カルシウムも加える) を反応容器に秤量した。これに基質の 0.1M NMP 溶液を加え、F. P. T. 法により脱気した後、60 °C にて攪拌した。反応終了後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、セライトにて無機塩を濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13** が得られた。

(1*S*,6*S*)-1-Methoxycarbonylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**13a**) (Table 4, run 3)

上記の Method B に従い、 $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (15.8 mg, 20 μmol)、リン酸銀 (166 mg, 0.40 mmol)、無水炭酸カルシウム (44 mg, 0.44 mmol) を反応容器に秤量し、**14a** (63 mg, 0.20 mmol) の NMP (2.0 ml) 溶液を加え、60 °C にて 188 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**13a** (18 mg, 48%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1730, 1680, 1650, 1240 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.85~1.90 (m, 2H), 1.93~2.10 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.56 (bd, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.60~5.75 (m, 3H), 5.79 (dddd, $J=9.5, 5.1, 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.94 (ddd, $J=9.5, 5.1, 0.7$ Hz, 1H)

MS m/z 190 (M^+), 131 (bp), 115, 105, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 190.0994, found 190.0994.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +368.4^\circ$ (c 0.84, CHCl_3) (69% ee)

(1*S*,6*S*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**13b**)

(Table 4, run 10)

上記の Method B に従い、 $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (15.4 mg, 19 μmol)、リン酸銀 (161 mg, 0.38 mmol)、無水炭酸カルシウム (43 mg, 0.43 mmol) を反応容器に秤量し、**14b** (78 mg, 0.19 mmol) の NMP (1.9 ml) 溶液を加え、60 °C にて 84 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**13b** (36 mg, 67%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2950, 1740, 1460, 1252, 1120, 835 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.59 (dt, $J=12.8, 5.1$ Hz, 1H),
 1.77 (ddd, $J=13.2, 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.88 (m, 1H),
 3.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=9.5$ Hz, 1H),
 5.45 (ddd, $J=9.9, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=9.2, 5.1$ Hz, 1H), 5.69~5.78 (m, 2H),
 5.88 (dd, $J=9.9, 5.1$ Hz, 1H)
 MS m/z 276 (M^+), 219 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$), 144, 131, 115, 89
 HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$ 276.1910, found 276.1901.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +242^\circ$ (c 0.88, CHCl_3) (80% ee)

(1*S*,6*S*)-1-Acetoxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**13c**) (Table 2, run 12)

上記の Method A に従い、酢酸パラジウム (1.6 mg, 7 μmol)、(*R*)-BINAP (5.1 mg, 8.2 μmol) 及び炭酸銀 (81 mg, 0.29 mmol) を反応容器に秤量し、**14c** (49 mg, 0.15 mmol) の NMP (1.5 ml) 溶液を加え、40 $^\circ\text{C}$ にて 27 時間攪拌した。Method A に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**13c** (21 mg, 69%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1740, 1440, 1380, 1240, 1030 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (ddd, $J=13.2, 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.72 (dt, $J=13.2, 5.3$ Hz, 1H),
 1.90~2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.80~2.90 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.35 (d, $J=9.5$ Hz,
 1H), 5.47 (ddd, $J=9.9, 5.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=9.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.72~5.83
 (m, 2H), 5.94 (ddd, $J=9.5, 5.1, 0.7$ Hz, 1H)
 MS m/z 204 (M^+), 144, 131(bp), 116, 91
 HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 204.1150, found 204.1167.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +89^\circ$ (c 1.16, CHCl_3) (20% ee)

【鏡像異性体過剰率及び絶対配置の決定】

閉環体 **13a~13c** の鏡像異性体過剰率は **27** へと変換し HPLC 分析によって求めた。

(1*S*,6*S*)-1-Hydroxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**27**)

13a → **27**

閉環体 **13a** (16.8 mg, 88 μ mol) をジエチルエーテル (2 ml) に溶解し、0 °C にて水素化アルミニウムリチウム (3.4 mg, 90 μ mol) を加え、1 時間攪拌した。硫酸ナトリウム-10 水塩を 0 °C にて加えしばらく攪拌した後、セライトで無機物を濾過した。濾液を溶媒留去し得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**27** (13.1 mg, 91%) が無色油状物質として得られた。

13b → **27**

閉環体 **13b** (11.3 mg, 41 μ mol) をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、-25 °C にて 40% フッ化水素酸-アセトニトリル溶液 (40% フッ化水素酸 : アセトニトリル = 3 : 7, 250 μ l) を滴下し、20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、-25 °C にて 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 2 : 1) にて精製したところ、**27** (7.9 mg, 100%) が得られた。

13c → **27**

13c (19.7 mg, 96 μ mol) を **13a** と同様の方法で水素化アルミニウムリチウムで処理したところ、**27** (15.5 mg, quant.) が得られた。

IR (neat) 3330, 1640, 1580, 1090, 1020 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51~1.65 (m, 2H), 1.70 (dt, $J=12.8, 5.1$ Hz, 1H), 1.90~2.20 (m, 2H), 2.87~2.93 (m, 1H), 3.47 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.47 (ddd, $J=9.5, 5.1, 2.9$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=9.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.72~5.82 (m, 2H), 5.99 (ddd, $J=9.5, 5.1, 1.1$ Hz, 1H)

MS m/z 162 (M^+), 144 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 131 (bp), 116, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ 162.1045, found 162.1060.

27 の分析条件を以下に記す。

HPLC 分析用カラム	: DAICELCHIRALCEL OJ
展開溶媒	: ヘキサン : 2-プロパノール = 9 : 1
留出速度	: 0.5 ml/min
検出法	: UV detect. (260 nm)
保持時間	: 12.8 min (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -enantiomer), 14.9 min (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> -enantiomer)
保持容量	: V_0 =2.5 ml, 23 °C

(1*R*,6*S*)-1-[(*E,E*)-4-methoxycarbonyl-1,3-butadienyl]bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**29**)

閉環体 **13a** (22 mg, 0.12 mmol) をヘキサン (0.6 ml) に溶解し、水素化ジイソブチルアルミナム (1 M ヘキサン溶液, 250 μ l, 0.25 mmol) を -80 °C で滴下した後、1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルのショートカラム (ヘキサン : 塩化メチレン = 2 : 1) を通し、粗アルデヒド体 **28** (9.5 mg, ca.52%) を得た。この粗アルデヒド体 **28** をベンゼンに溶解し、methyl 4-(triphenylphosphoranylidene)crotonate (130 mg) を加え、15 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈した後シリカゲルのショートカラムを通し、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 塩化メチレン = 4 : 1) にて精製したところ、**29** (4.9 mg, 2 工程 17%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1720, 1640, 1430, 1260, 1240, 1140, 1000 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50~1.66 (m, 1H), 1.78 (dt, J =13.0, 5.0 Hz, 1H), 2.05~2.35 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.33 (d, J =9.5 Hz, 1H), 5.48 (ddd, J =9.9, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J =9.5, 5.1 Hz, 1H), 5.72~5.85 (m, 2H), 5.83 (d, J =15.4 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J =9.5, 5.1, 0.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J =15.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J =15.4, 10.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J =15.4, 10.3 Hz, 1H)

MS m/z 242 (M^+), 210 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$), 183 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$), 155, 141, 130, 115, 91(bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 242.1307, found 242.1310.

29 の CD スペクトルは図 9 に示した如く、277 nm に正の第一コットン効果を示し、248 nm に負の第二コットン効果を示した。

第四節の実験

【基質合成】

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-butynyl)-2,5-cyclohexadiene(45)

1,4-ジヒドロエステル体 **21** (4.15 g, 30.1 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、 -78°C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (4.7 ml, 33.5 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.74 M ヘキサン溶液, 19.0 ml, 33.1 mmol) を滴下し、40 分間攪拌し調製] に滴下し、同温にて NMPA (5.8 ml, 33.3 mmol) を加えた後 0°C に昇温し 1 時間攪拌した。**18** (5.41 g, 30.0 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を反応液に 0°C にて滴下し、1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製したところ、**44** (5.71 g, 100%) が無色油状物質として得られた。

44 の NMR データー

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80~2.30 (m, 5 H), 2.55~2.75 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 5.72 (ddd, $J=11.0, 2.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.98 (ddd, $J=11.0, 4.0, 4.0$ Hz, 2 H)

水素化アルミニウムリチウム (1.15 g, 30.3 mmol) をジエチルエーテル (30 ml) に懸濁し、 -50°C にて **44** (5.71 g, 30.0 mmol) のジエチルエーテル溶液 (30 ml) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、同温にて酢酸エチル (4.4 ml, 45.0 mmol) を加え、 0°C まで昇温し 30 分間攪拌した。更に、 0°C にて脱イオン水 (1.2 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml)、更に脱イオン水 (3.6 ml) を加え室温にてしばらく攪拌した。無機物をセライトで濾過した後、溶媒を留去し粗アルコール体 (5.02 g) を無色油状物質として得た。これを DMF (30 ml) に溶解し 0°C にてイミダゾール (3.06 g, 44.9 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (5.43 g, 36.0 mmol) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に 0°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製したところ、**45** (8.30 g, 3 工程 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3313, 2119, 1472, 1253, 1109, 1072 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.02 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.63~1.72 (m, 2 H), 1.91 (t, $J=2.7$ Hz, 1 H), 2.00~2.09 (m, 2 H), 2.56~2.64 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 5.41 (ddd, $J=10.4, 2.1, 2.1$ Hz, 2 H), 5.78~5.87 (m, 2 H)

MS m/z 276 (M^+), 261 (M^+-Me), 247, 233, 219, 189, 165, 89 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$ 276.1910, found 276.1924.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(5-hydroxy-3-pentynyl)-2,5-cyclohexadiene(**46**)

マグネシウム末 (926 mg, 38.1 mmol) を THF (20 ml) に懸濁させ、室温にて臭化エタン (2.8 ml, 38.0 mmol) を徐々に滴下した後、30 分間同温にて攪拌し Grignard 試薬を調製した。この Grignard 試薬に室温にて **45** (8.74 g, 31.6 mmol) の THF (10 ml) 溶液を加え、60 °C にて 1 時間攪拌し **45** のアセチリド-THF 溶液を調製した。DMF (7.3 ml, 94 mmol) のジエチルエーテル (6 ml) 溶液に -25 °C にてアセチリド-THF 溶液をカニュレーションにて加え、室温まで昇温した後、1 時間攪拌した。反応終了後、5% H₂SO₄ 水溶液を加え室温にてしばらく攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた粗アルデヒド体 (9.50 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (1.20 g, 31.7 mmol) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。アセトンを加えた後、飽和食塩水を加え、溶媒を留去した。溶媒留去後の飽和食塩水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製したところ、**46** (8.07 g, 2 工程 83%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3350, 2230, 1460, 1255, 1110, 1070 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.56~1.70 (m, 3 H), 2.02~2.12 (m, 2 H), 2.56~2.63 (m, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 4.23 (dt, *J*=6.0, 2.2 Hz, 2 H), 5.41 (ddd, *J*=10.5, 1.9, 1.9 Hz, 2 H), 5.78~5.86 (m, 2 H)

MS *m/z* 306 (M⁺), 291 (M⁺-Me), 249 (M⁺-^{*t*}Bu), 156, 143, 128, 115, 105, 89 (bp)

HR-MS calcd for C₁₈H₃₀O₂Si 306.2015, found 306.2012.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-[(*E*)-5-hydroxy-4-iodo-3-pentenyl]-2,5-cyclohexadiene (**47**)

46 (1.01 g, 3.29 mmol) をジエチルエーテル (3 ml) に溶解し -20 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液, 2.4 ml, 3.9 mmol)、水素化ジイソブチルアルミナム (1 M ヘキサン溶液, 10.7 ml, 10.7 mmol) を加え、徐々に昇温し 35 °C で 36 時間攪拌した。0 °C にて酢酸エチル (0.72 ml, 7.4 mmol) を加え過剰の水素化ジイソブチルアルミナムを消費させた後、-78 °C にてヨウ素 (7.51 g, 29.6 mmol) のジエチルエーテル溶液 (40 ml) を加え同温にて 30 分間攪拌した。反応液に塩基性チオ硫酸ナトリウム水溶液 (チオ硫酸ナトリウム水溶液として 1 M、水酸化ナトリウム水溶液とし 2.2 M となるように混合して調製) を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**47** (0.874 g, 61%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3300, 1640, 1460, 1250, 1105, 1080 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.43~1.53 (m, 2 H), 1.88 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H, D_2O 添加で消失), 1.95~2.10 (m, 2 H), 2.60~2.70 (m, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 4.22 (bd, $J=6.6$ Hz, 2 H, D_2O 添加で bs になる), 5.46 (ddd, $J=10.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2 H), 5.80~5.87 (m, 2 H), 5.90 (bd, $J=7.0$ Hz, 1 H)

MS m/z 377 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 285, 175, 157, 143, 115, 89 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiI}$ 377.0434, found 377.0408.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1- $[\text{E}]-5$ -*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-iodo-3-pentenyl]-2,5-cyclohexadiene (**48a**)

47 (515 mg, 1.18 mmol) を DMF (2.0 ml) に溶解し 0 $^\circ\text{C}$ にてイミダゾール (160 mg, 2.36 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (268 mg, 1.78 mmol) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に 0 $^\circ\text{C}$ にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**48a** (574 mg, 89%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1654, 1472, 1462, 1256, 1112, 1084 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.09 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 1.30~1.60 (m, 2 H), 1.90~2.24 (m, 2 H), 2.52~2.72 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 4.23 (bd, $J=1.2$ Hz, 2 H), 5.46 (ddd, $J=10.5, 1.8, 1.8$ Hz, 2 H), 5.72~6.04 (m, 3 H)

MS m/z 491 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 359, 345, 241, 215, 185, 157, 143, 89, 73 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2\text{I}$ 491.1298, found 491.1284.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1- $[\text{E}]-5$ -acetoxy-4-iodo-3-pentenyl]-2,5-cyclohexadiene (**48d**)

47 (287 mg, 0.66 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、0 $^\circ\text{C}$ にてピリジン (0.16 ml, 2.0 mmol)、無水酢酸 (0.13 ml, 1.3 mmol) を加え室温まで昇温し、18 時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**48d** (269 mg, 85%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1750, 1644, 1464, 1377, 1221, 1109 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.05 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 1.36~1.64 (m, 2 H), 1.92~2.24 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.56~2.72 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 4.74 (bs, 2 H), 5.44 (ddd, $J=11.0, 2.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.70~6.03 (m, 3 H)

MS m/z 476 (M^+), 419 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$), 285, 175, 157, 143, 117, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SiI}$ 419.0540, found 419.0533.

1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-1-[(E)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-iodo-3-pentenyl]-2,5-cyclohexadiene (**48b**)

48d (222 mg, 0.47 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ にて 40% フッ化水素酸-アセトニトリル溶液 (40% フッ化水素酸 : アセトニトリル = 3 : 7, 2 ml) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた粗アルコール体 (183 mg) を DMF (0.5 ml) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ にてイミダゾール (96 mg, 1.4 mmol) 及び *tert*-ブチルジフェニルクロロシラン (185 μl , 0.71 mmol) を加えた後、室温まで昇温し 20 時間攪拌した。反応液に 0 $^{\circ}\text{C}$ にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物 (293 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (7.0 mg, 0.050 mmol) を加え 12 時間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで希釈し不溶物を濾過した後、溶媒を留去した。溶媒留去後に得られた残留物 (263 mg) を DMF (1.0 ml) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ にてイミダゾール (96 mg, 1.4 mmol) 及び *tert*-ブチルジメチルクロロシラン (107 mg, 0.71 mmol) を加えた後、室温まで昇温し 12 時間攪拌した。反応液に 0 $^{\circ}\text{C}$ にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1) にて精製したところ、**48b** (297 mg, 4 工程 94%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1653, 1589, 1472, 1427, 1256, 1113, 1076 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.13 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.08 (s, 9 H), 1.38~1.64 (m, 2 H), 1.83~2.23 (m, 2 H), 2.53~2.72 (m, 2 H), 3.43 (bs, 2 H), 4.23 (bd, $J=2.0$ Hz, 2 H), 5.34~5.60 (m, 2 H), 5.68~6.04 (m, 3 H), 7.23~7.45 (m, 6 H), 7.49~7.72 (m, 4 H)

MS m/z 657 (M^+-Me), 615 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$), 359, 345, 285, 213, 197, 183, 157, 135, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}_2\text{I}$ 615.1612, found 615.1627.

1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-1-[(*Z*)-5-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-4-iodo-3-pentenyl]-2,5-cyclohexadiene (**48c**)

47 (204 mg, 0.47 mmol) をアセトニトリル (4 ml) に溶解し、0 °C にて 40% フッ化水素酸-アセトニトリル溶液 (40% フッ化水素酸 : アセトニトリル = 3 : 7, 0.5 ml) を滴下し、室温まで昇温し 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた粗アルコール体 (170 mg) を DMF (0.5 ml) に溶解し、0 °C にてイミダゾール (160 mg, 2.4 mmol) 及び *tert*-ブチルジフェニルクロロシラン (370 μ l, 1.42 mmol) を加えた後、室温まで昇温し 11 時間攪拌した。反応液に 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**48c** (375 mg, 2 工程 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1654, 1589, 1472, 1428, 1112, 1075 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (s, 9 H), 1.10 (s, 9 H), 1.35~1.66 (m, 2 H), 1.89~2.23 (m, 2 H), 2.54~2.74 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 4.27 (bs, 2 H), 5.40~5.62 (m, 2H), 5.70~6.08 (m, 3 H), 7.25~7.50 (m, 12 H), 7.54~7.80 (m, 8 H)

MS m/z 739 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 483, 469, 377, 341, 309, 213, 199, 183, 157, 143, 135 (bp)

【閉環反応】

Procedure for Asymmetric Cyclization of **48** (Table 5, 6, Scheme 15, 16)

本節の閉環反応は、既に記した Method B に従った。

Cyclization of **48a** (Table 5, run 1)

Method B に従い、 $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (16.2 mg, 20 μmol)、リン酸銀 (169 mg, 0.40 mmol)、無水炭酸カルシウム (45 mg, 0.45 mmol) を反応容器に秤量し、**48a** (111 mg, 0.20 mmol) の NMP (2.0 ml) 溶液を加え、60 °C にて 41 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1, 15 : 1, 3 : 1) にて精製したところ、**49a** (48 mg, 57%, 81% ee) 及び **50a** (22 mg, 35%, 91% ee) がそれぞれ無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*S*)-1,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene(**49a**)

IR (neat) 1472, 1260, 1100, 1022 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ -0.03 (s, 12 H), 0.82 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 1.58 (ddd, *J*=18.2, 6.5, 6.5 Hz, 1 H), 1.67 (ddd, *J*=18.2, 6.5, 6.5 Hz, 1 H), 1.95~2.02 (m, 2 H), 2.91~2.95 (m, 1 H), 3.31 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 3.51 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 4.01 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.17 (d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 5.54 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.66~5.71 (m, 1 H), 5.72 (dd, *J*=9.5, 4.5 Hz, 1 H), 5.75~5.81 (m, 1 H), 5.88 (ddd, *J*=9.5, 5.0, 1.2 Hz, 1 H)

MS *m/z* 420 (M⁺), 406, 363, 275, 231, 217, 156, 143, 128, 115, 73 (bp)

HR-MS calcd for C₂₄H₄₄O₂Si₂ 420.2880, found 420.2870.

(1*S*,6*S*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-hydroxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**50a**)

IR (neat) 3355, 1472, 1463, 1252, 1102, 1006 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.03 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.56~1.70 (m, 3 H), 1.97~2.05 (m, 2 H), 2.95~2.97 (m, 1 H), 3.35 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 4.03 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 5.52 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 5.74 (dd, *J*=9.7, 4.8 Hz, 1 H), 5.75~5.78 (m, 1 H), 5.81 (dddd, *J*=9.3, 4.8, 1.9, 1.0 Hz, 1 H), 5.89 (ddd, *J*=9.8, 4.8, 1.0 Hz, 1 H)

MS *m/z* 306 (M⁺), 288, 275, 249, 231, 174, 156, 143 (bp), 129, 115, 105, 89, 73

HR-MS calcd for C₁₈H₃₀O₂Si 306.2015, found 306.1988.

Cyclization of **48b** (Table 5, run 2)

Method B に従い、PdCl₂[(*R*)-BINAP] (16.2 mg, 20 μmol)、リン酸銀 (170 mg, 0.41 mmol)、無水炭酸カルシウム (45 mg, 0.45 mmol) を反応容器に秤量し、**48b** (136 mg, 0.20 mmol) の NMP (2.0 ml) 溶液を加え、60 °C にて 109 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 50 : 1, 5 : 1) にて精製したところ、**49b** (46 mg, 42%, 81% ee) 及び **50b** (26 mg, 29%, 86% ee) がそれぞれ無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*S*)-1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-7-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**49b**)

IR (neat) 3071, 1589, 1472, 1427, 1256, 1111 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.08 (s, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 1.08 (s, 9 H), 1.5~2.2 (m, 4 H), 3.06 (bs, 1 H), 3.42 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 3.98 (bd,

$J=12.0$ Hz, 1 H), 4.18 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 5.44~6.00 (m, 5 H), 7.27~7.48 (m, 6 H), 7.52~7.76 (m, 4 H)

MS m/z 544 (M^+), 529 (M^+-Me), 487 (M^+-t-Bu), 355, 231, 199, 156, 143 (bp), 115, 91
HR-MS calcd for $C_{30}H_{39}O_2Si_2$ 487.2489, found 487.2501.

(1*S*,6*S*)-1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-7-hydroxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**50b**)

IR (neat) 3346, 3037, 1654, 1587, 1427, 1112, 1076 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (s, 9 H), 1.50~1.85 (m, 3 H), 1.86~2.15 (m, 2 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.48 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.9~4.3 (m, 2 H), 5.45~6.00 (m, 5 H), 7.29~7.50 (m, 6 H), 7.54~7.78 (m, 4 H)

MS m/z 430 (M^+), 373, 355, 239, 199, 174, 156, 144, 135 (bp), 129, 115, 91
HR-MS calcd for $C_{24}H_{25}O_2Si$ 373.1624, found 373.1617.

Cyclization of **48c** (Table 5, run 3)

Method B に従い、 $PdCl_2[(R)\text{-BINAP}]$ (16.1 mg, 20 μ mol)、リン酸銀 (168 mg, 0.40 mmol)、無水炭酸カルシウム (45 mg, 0.45 mmol) を反応容器に秤量し、**48c** (160 mg, 0.20 mmol) の NMP (2.0 ml) 溶液を加え、60 $^{\circ}C$ にて 160 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**49c** (105 mg, 78%, 83% ee) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*S*)-1,7-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene(**49c**)

IR (neat) 3071, 3048, 1589, 1472, 1247, 1111 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9 H), 1.06 (s, 9 H), 1.55~1.72 (m, 1 H), 1.75~1.88 (m, 1 H), 1.90~2.02 (m, 2 H), 3.06 (bs, 1 H), 3.42 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 4.19 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 5.57 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 5.60~5.75 (m, 3 H), 5.85 (ddd, $J=9.2, 4.8, 1.0$ Hz, 1 H)

MS m/z 668 (M^+), 611, 412, 399, 355, 341, 199, 135 (bp), 91
HR-MS calcd for $C_{44}H_{52}O_2Si_2$ 668.3506, found 668.3533.

Cyclization of **48d** (Table 5, run 4)

Method B に従い、PdCl₂[(*R*)-BINAP] (16.7 mg, 21 μmol)、リン酸銀 (176 mg, 0.42 mmol)、無水炭酸カルシウム (46 mg, 0.46 mmol) を反応容器に秤量し、**48d** (100 mg, 0.21 mmol) の NMP (2.1 ml) 溶液を加え、60 °C にて 100 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**49d** (49 mg, 67%) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*S*)-7-Acetoxymethyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**49d**)

IR (neat) 1744, 1464, 1377, 1250, 1229, 1101 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.05 (s, 9 H), 0.95 (s, 6 H), 1.50~1.80 (m, 2 H), 1.90~2.17 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.95 (bs, 1 H), 3.33 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.52 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 5.40~6.00 (m, 5 H)

MS *m/z* 348 (M⁺), 288 (M⁺-AcOH), 231, 156, 143, 128, 117, 89, 73 (bp)

HR-MS calcd for C₂₀H₃₂O₃Si 348.2120, found 348.2133.

【鏡像異性体過剰率及び絶対配置の決定】

上記の反応で得られた閉環体の鏡像異性体過剰率は全て **57** へと変換し HPLC 分析によって求めた。

(1*S*,6*S*)-1,7-Bis(hydroxymethyl)bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**57**)

49a → **57** 及び **50a** → **57**

閉環体 **49a** 又は **50a** (*ca.* 10~20 mg) をアセトニトリル (*ca.* 2 ml) に溶解し、0 °C にて 40% フッ化水素酸-アセトニトリル溶液 (40% フッ化水素酸 : アセトニトリル = 3 : 7, *ca.* 0.5 ml) を加え、数時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製したところ、**57** (~100%) が得られた。

49b → 57、50b → 57 及び 49c → 57

閉環体 **49b**、**50b** 又は **49c** (ca. 10~20 mg) を THF (ca. 2 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M THF 溶液) を加え、室温まで昇温し数時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製したところ、**57** (~100%) が得られた。

49d → 57

閉環体 **49d** (12 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウムを加え、12 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾過した後、溶媒を留去した。得られた粗アルコール体 **50a** をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、0 °C にて 40% フッ化水素酸-アセトニトリル溶液 (40% フッ化水素酸 : アセトニトリル = 3 : 7, 0.5 ml) を加え、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製したところ、**57** (6.5 mg, 100%) が得られた。

IR (neat) 3609, 3426, 1603, 1217, 1044, 1019 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44~1.64 (m, 3 H), 1.70~1.80 (m, 2 H), 1.99~2.08 (m, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.49 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H), 3.54 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H), 4.19 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 5.76~5.87 (m, 3 H), 5.98 (ddd, $J=9.8, 4.9, 1.0$ Hz, 1 H)

MS m/z 192 (M^+), 174 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 156 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 143, 128 (bp), 115, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 192.1150, found 192.1160.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +394.3$ ° (c 0.660, CHCl_3) (91% ee)

57 の分析条件を以下に記す。

HPLC 分析用カラム	: DAICEL CHIRALCEL OJ
展開溶媒	: ヘキサン : 2-プロパノール = 9 : 1
留出速度	: 0.5 ml/min
検出法	: UV detect. (260 nm)
保持時間	: 17.2 min (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -enantiomer), 18.9 min (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> -enantiomer)

(1*R*,6*S*)-7-Acetoxymethyl-1-[(*E,E*)-4-methoxycarbonyl-1,3-butadienyl]bicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**60**)

閉環体 **49d** (67 mg, 0.19 mmol) を THF (2 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M THF 溶液, 0.3 ml, 0.3 mmol) を加え室温まで昇温し、7 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物 (42 mg) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0 °C にて MS 4A (61 mg), PCC (114 mg, 0.71 mmol) を加え 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**58** (23 mg, 2 工程 53%) が無色油状物質として得られた。

58 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2810, 2714, 1738, 1577, 1229 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.65~1.95 (m, 2 H), 2.00~2.10 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 3.41 (bs, 1 H), 4.50 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 5.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.79 (m, 3 H), 6.15 (ddd, *J*=9.8, 5.3, 1.0 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H)

水素化ナトリウム (鉍油中含量 60%, 11mg, 0.28 mmol) を THF (2.5 ml) に懸濁させ、0 °C にて **59** (87 mg, 0.367 mmol) の THF (1 ml) 溶液を加え、1 時間攪拌した。**58** (23 mg, 0.10 mmol) の THF (1 ml) 溶液を 0 °C にて加えた後、室温まで昇温し 22 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**60** (1.3 mg, 4%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1740, 1720, 1638, 1435, 1230, 1142 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.75~1.90 (m, 1 H), 1.95~2.10 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.15~2.25 (m, 1 H), 2.97 (bs, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.43 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 5.43 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.72 (dd, *J*=9.5, 4.4 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.81~5.91 (m, 2 H), 5.95 (ddd, *J*=9.5, 4.4, 1.2 Hz, 1 H), 6.09 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J*=15.4, 10.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J*=15.4, 10.3 Hz, 1 H)

MS *m/z* 314 (M⁺), 255, 239, 195 (bp), 179, 165, 155, 141, 139, 115, 91

HR-MS calcd for C₁₉H₂₂O₄ 314.1518, found 314.1520.

60 の CD スペクトルは、274 nm に正の第一コットン効果を示し、247 nm に負の第二コットン効果を示した。

第五節の実験

【基質合成】

1-(4,4-dimethoxybutyl)-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene(**78**)

1,4-ジヒドロエステル体 **21** (2.37 g, 17.2 mmol) を THF (29 ml) に溶解し、0 °C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (2.9 ml, 20.7 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、0 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 12.9 ml, 20.5 mmol) を滴下し、20 分間攪拌し調製] に滴下し、30 分間攪拌した。**77** (4.58 g, 18.8 mmol) の THF 溶液 (29 ml) を反応液に 0 °C にて滴下し、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**78** (3.30 g, 76%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1732, 1229, 1204, 1130 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42~1.80 (m, 6 H), 2.56~2.70 (m, 2 H), 3.29 (s, 6 H), 3.68 (s, 3 H), 4.33 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 5.57~6.00 (m, 4 H)

MS m/z 254 (M^+), 223, 191, 163, 131 (bp), 105

HR-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 254.1518, found 254.1492.

1-Methoxycarbonyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**80a**)

78 (2.62 g, 10.3 mmol) をアセトン (35 ml) に溶解し、室温にて *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (98.0 mg, 0.52 mmol) を加え、9 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアセトンを留去した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 3 : 1) にて精製したところ、**79** (2.15 g, 100%) が無色油状物質として得られた。

79 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2820, 2724, 1728, 1637, 1233, 1204 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40~1.70 (m, 4 H), 2.40 (bt, $J=6.5$ Hz, 2 H), 2.60~2.71 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 5.60~6.02 (m, 4 H), 9.74 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H)

MS m/z 176 (M^+-MeOH), 149 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$), 137, 131 (bp)

79 (2.15 g, 10.3 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (35 ml) に溶解し、2,6-ジ-*tert*-ブチルピリジン (4.5 ml, 18.7 mmol) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.1 ml, 12.5 mmol)

を室温にて加え、20 分間加熱還流した。放冷後、そのまま反応液を溶媒留去し、得られた残留物をヘキサンで希釈し、ピリジニウム塩を濾過した。濾液を 2% 塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 9: 1) にて精製したところ、(Z)-トリフラート体 **80a** (2.22 g, 63%) 及び (E)-トリフラート体 **81** (0.41g, 12%) がそれぞれ無色油状物質として得られた。

(Z)-トリフラート **80a** の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1732, 1669, 1424, 1144, 1080, 966 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.72~1.82 (m, 2 H), 2.06~2.18 (m, 2 H), 2.64~2.71 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 5.24 (dt, $J=5.5, 7.7$ Hz, 1 H), 5.70 (ddd, $J=10.3, 2.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.95 (ddd, $J=10.3, 3.3, 3.3$ Hz, 2 H), 6.52 (bd, $J=5.5$ Hz, 1 H)

MS m/z 340 (M^+), 281 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$), 147, 131 (bp), 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ 340.0592, found 340.0604.

1-Hydroxymethyl-1-[(Z)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene

水素化アルミニウムリチウム (52 mg, 1.37 mmol) をジエチルエーテル (8 ml) に懸濁させ、**80a** (447 mg, 1.31 mmol) のエーテル溶液 (10 ml) を -78°C にて滴下し、20 分間攪拌した。 -78°C にて酢酸エチルを加えた後 0°C まで昇温し、硫酸ナトリウム・10 水塩を加え、室温でしばらく攪拌した。セライトで無機塩を濾過した後、濾液を溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 1: 1) にて精製したところ、アルコール体 (351 mg, 85%) が無色油状物質として得られた。このアルコール体を出発原料とし、次に記した基質 **80b**~**80d** を合成した。

IR (neat) 3389, 1669, 1424, 1246, 1211, 1144, 1047 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20~1.50 (m, 3 H), 2.00~2.20 (m, 2 H), 2.70~2.60 (m, 2 H), 3.35 (bd, $J=6.1$ Hz, 2 H), 5.10~5.40 (m, 3 H), 6.04 (ddd, $J=10.5, 3.4, 3.4$ Hz, 1 H), 6.47 (bd, $J=5.6$ Hz, 1 H)

MS m/z 295 (M^+-OH), 280, 145, 131, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ 295.0615, found 295.0606.

1-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-1-[(Z)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene (**80b**)

先に記したアルコール体 (98 mg, 0.31 mmol) を DMF (1.0 ml) に溶解し 0°C にてイミダゾール (43 mg, 0.62 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (72 mg, 0.48 mmol) を加え、

室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、シリルエーテル体 **80b** (126 mg, 95%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1669, 1464, 1426, 1248, 1211, 1146, 1111, 1076 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.10~1.50 (m, 2 H), 1.90~2.30 (m, 2 H), 2.50~2.70 (m, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 5.10~5.50 (m, 3 H), 5.85 (ddd, $J=10.5$, 3.4, 3.4 Hz, 2 H), 6.45 (bd, $J=5.0$ Hz, 1 H)

MS m/z 411 (M^+-Me), 369 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$), 295, 207, 145, 131, 89 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{F}_3\text{SSi}$ 369.0803, found 369.0810.

1-Acetoxymethyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**80c**)

先に記したアルコール体 (147 mg, 0.47 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (0.19 ml, 2.4 mmol)、無水酢酸 (0.09 ml, 0.95 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (6 mg, 0.05 mmol) を加え室温まで昇温し、23 時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、5% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 9 : 1) にて精製したところ、**80c** (159 mg, 96%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1744, 1669, 1424, 1377, 1215, 1144, 1044 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30~1.60 (m, 2 H), 1.96~2.25 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.50~2.70 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 5.10~5.50 (m, 3 H), 5.93 (ddd, $J=10.5$, 3.4, 3.4 Hz, 2 H), 6.48 (bd, $J=5.9$ Hz, 1 H)

MS m/z 295 (M^+-OAc), 281, 145, 131, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ 295.0616, found 295.0601.

1-Pivaloyloxymethyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene(**80d**)

先に記したアルコール体 (157 mg, 0.50 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (0.20 ml, 2.5 mmol)、塩化ピバロイル (0.12 ml, 1.0 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (6 mg, 0.05 mmol) を加え室温まで昇温し、23 時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、5% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留

去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 9 : 1) にて精製したところ、**80d** (195 mg, 98%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1730, 1671, 1481, 1426, 1211, 1146, 1042 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (s, 9 H), 1.30~1.60 (m, 2 H), 1.90~2.30 (m, 2 H), 2.50~2.70 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 5.10~5.50 (m, 3 H), 5.91 (ddd, $J=10.5, 3.4, 3.4$ Hz, 2 H), 6.48 (bd, $J=5.9$ Hz, 1 H)

MS m/z 295 ($\text{M}^+ - \text{OPv}$), 280, 145, 131, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ 295.0616, found 295.0606.

【閉環反応】

Procedure for Asymmetric Cyclization of **80a** (Table 7) 《 Method C 》

基質に対し 5 mol % の酢酸パラジウム、5.5 mol % の (*R*)-BINAP を反応容器に秤量し、基質の 0.1M 溶液を加えた。基質に対し 2 モル当量のジイソプロピルエチルアミンを加え、F. P. T. 法にて脱気した後 60 °C にて攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13a** が得られた。

Procedure for Asymmetric Cyclization of **80** (Table 8) 《 Method D 》

酢酸パラジウム、(*R*)-BINAP (又は $\text{PdCl}_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$ 錯体)、及び基質に対し 2 モル当量の炭酸カリウムを反応容器に秤量し、基質の 0.1M 溶液を加えた。F. P. T. 法にて脱気した後 60 °C にて攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を精製したところ、閉環体 **13a~13d** が得られた。

Cyclization of **80a** (Table 8, run 3)

上記の Method D に従い、酢酸パラジウム (2.3 mg, 10 μmol)、(*R*)-BINAP (12.5 mg, 20 μmol) 及び炭酸カリウム (56 mg, 0.40 mmol) を反応容器に秤量し、**80a** (68 mg, 0.20 mmol) のトルエン (2.0 ml) 溶液を加え、60 °C にて 55 時間攪拌した。Method D に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 12 : 1) にて精製したところ、**13a** (21 mg, 54%, 91% ee) が無色油状物質として得られた。**13a** の機器スペクトルデータは既に " 第二節及び第三節の実験 " の項に記した。

Cyclization of **80b** (Table 8, run 5)

上記の Method D に従い、酢酸パラジウム (2.2 mg, 9.8 μmol)、(*R*)-BINAP (11.8 mg, 19 μmol) 及び炭酸カリウム (53 mg, 0.38 mmol) を反応容器に秤量し、**80b** (80 mg, 0.19 mmol) のトルエン (1.8 ml) 溶液を加え、60 °C にて 74 時間攪拌した。Method D に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**13b** (18 mg, 35%, 92% ee) が無色油状物質として得られた。**13b** の機器スペクトルデータは既に " 第二節及び第三節の実験 " の項に記した。

Cyclization of **80c** (Table 8, run 6)

上記の Method D に従い、酢酸パラジウム (2.0 mg, 9.0 μmol)、(*R*)-BINAP (11.3 mg, 18 μmol) 及び炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) を反応容器に秤量し、**80c** (65 mg, 0.18 mmol) のトルエン (1.8 ml) 溶液を加え、60 °C にて 45 時間攪拌した。Method D に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**13c** (16 mg, 44%, 89% ee) が無色油状物質として得られた。**13c** の機器スペクトルデータは既に " 第二節及び第三節の実験 " の項に記した。

Cyclization of **80d** (Table 8, run 7)

上記の Method D に従い、酢酸パラジウム (2.1 mg, 9.4 μmol)、(*R*)-BINAP (11.8 mg, 19 μmol) 及び炭酸カリウム (53 mg, 0.38 mmol) を反応容器に秤量し、**80d** (77 mg, 0.19 mmol) のトルエン (1.8 ml) 溶液を加え、60 °C にて 27 時間攪拌した。Method D に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 8 : 1) にて精製したところ、**13d** (28 mg, 60%, 91% ee) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*S*)-1-Pivaloyloxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene (**13d**)

IR (neat) 1731, 1397, 1365, 1283, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (s, 9 H), 1.50~1.80 (m, 2 H), 1.85~2.20 (m, 2 H), 2.80 (bs, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 5.26 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 5.40~6.01 (m, 5 H)

MS m/z 246 (M^+), 230, 160, 144, 129, 115, 91, 85, 57 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 246.1620, found 246.1645.

【鏡像異性体過剰率の決定】

鏡像異性体過剰率の決定はいずれも " 第二節及び第三節の実験 " の項に記した如く **27** に変換して行なった。**13a**, **13b** 及び **13c** の **27** への変換は既に記した。

13d → 27

13d (16.2 mg, 79 μ mol) を **13a**, **13c** と同様の方法で水素化アルミニウムリチウムで処理したところ、**27** (10.0 mg, 78%) が得られた。

第二章

第一節の実験

【基質合成】

2,4-Diiodo-1-butene(**92**)

文献既知の方法に従い、²¹⁾ ヨウ化ナトリウム (2.39 g, 15.9 mmol) をアセトニトリル (3 ml) 溶解し、室温にてトリメチルクロロシラン (1.2 ml, 9.5 mmol) 及び脱イオン水 (0.16 ml, 8.9 mmol) を加え 10 分間攪拌した後、**18** (1.42 g, 7.9 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、15 時間攪拌した。反応終了後、脱イオン水を加えジエチルエーテルで抽出し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**92** (1.86 g, 77%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1616, 1415, 1252, 1078 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3) δ 2.89 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.1~3.4 (m, 2 H), 5.85 (bd, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.13 (m, 1 H)

MS m/z 308 (M^+), 181 (M^+-I), 73 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_4\text{H}_6\text{I}_2$ 307.8559, found 307.8576.

1-(3-Iodo-3-butenyl)-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene(**88a**)

1,4-ジヒドロエステル体 **21** (1.08 g, 7.82 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、0 °C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (1.3 ml, 9.3 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、0 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.60 M ヘキサン溶液, 5.4 ml, 8.6 mmol) を滴下し、30 分間攪拌し調製] に滴下し、30 分間攪拌した。ジヨードオレフィン体 **92** (2.24 g, 7.27 mmol) の THF 溶液 (15 ml) を反応液に 0 °C にて滴下し、1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 塩化メチレン = 15 : 2) にて精製したところ、ヨウ化アルケニル体 **88a** (1.84 g, 79%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2949, 1730, 1618, 1231 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.75~2.00 (m, 2 H), 2.20~2.45 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 5.60~5.80 (m, 3 H), 5.80~6.00 (m, 3 H)

MS m/z 317 (M^+-I), 191, 131, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{I}$ 317.0038, found 317.0009.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$: C, 45.30; H, 4.75; I, 39.89. Found: C, 45.22; H, 4.70; I, 39.81.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-Iodo-3-butenyl)-2,5-cyclohexadiene(**88b**)

水素化アルミニウムリチウム (192 mg, 5.1 mmol) をジエチルエーテル (5 ml) に懸濁し、 -78°C にて **88a** (1.59 g, 5.0 mmol) のジエチルエーテル溶液 (5 ml) を加え、同温にて 1 時間 攪拌した。反応終了後、 -78°C にて酢酸エチルを加えた後 0°C まで昇温し、硫酸ナトリウム・10 水塩を加え、室温でしばらく攪拌した。セライトで無機塩を濾過した後、濾液を溶媒留去し、得られた粗アルコール体 (1.52 g) を DMF (5.0 ml) に溶解し 0°C にてイミダゾール (1.08 g, 15.9 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (1.14 g, 7.58 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 0°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、シリルエーテル体 **88b** (1.85 g, 2 工程 92%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2953, 1618, 1254, 1111, 1069 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.50~1.72 (m, 2 H), 2.10~2.40 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 5.43 (ddd, $J=10.5, 2.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.63 (bs, 1 H), 5.70~5.90 (m, 2 H), 5.98 (dd, $J=2.7, 1.5$ Hz, 1 H)

MS m/z 389 (M^+-Me), 347, 277, 273, 145, 131, 73 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OISi}$ 389.0798, found 389.0816.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{IOSi}$: C, 50.49; H, 7.23; I, 31.38. Found: C, 50.48; H, 7.23; I, 31.24.

1-Acetoxymethyl-1-(3-iodo-3-butenyl)-2,5-cyclohexadiene(**88c**)

上に記した方法と同様にして粗アルコール体 (232 mg) を得た後、塩化メチレン (9 ml) に溶解し、 0°C にてピリジン (0.9 ml, 11 mmol)、無水酢酸 (0.45 ml, 4.8 mmol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加え室温まで昇温し、10 時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**88c** (235 mg, 2 工程 88%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1742, 1618, 1377, 1231, 1036 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44~1.68 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.12~2.40 (m, 2 H), 2.52~2.72 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 5.41 (ddd, $J=10.5, 2.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.56~5.68 (m, 1 H), 5.72~6.05 (m, 3 H)

MS m/z 272 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), 258, 205, 145, 132, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}$ 272.0062, found 272.0054.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{I}$: C, 47.01; H, 5.16; I, 38.20. Found: C, 47.17; H, 5.17; I, 37.86.

【閉環反応】

Procedure for Asymmetric Cyclization of **88** (Table 9)

本節の閉環反応は、既に記した Method B に従った。

Cyclization of **88a** (Table 9, run 2)

$\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (17.6 mg, 22 μmol)、リン酸銀 (18.4 mg, 44 μmol)、無水炭酸カルシウム (4.9 mg, 49 μmol) を反応容器に秤量し、予め F. P. T. 法にて脱気しておいた NMP (0.5 ml) を加え、懸濁させた。この懸濁液に、シクロヘキセン (4.5 μl , 44 μmol) を加え、60 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌し、触媒活性種を系内で調製した。別の反応容器にリン酸銀 (166 mg, 0.40 mmol)、無水炭酸カルシウム (44 mg, 0.44 mmol) を秤量し、**88a** (71 mg, 0.22 mmol) の NMP (1.0 ml) を加えた後、0 $^{\circ}\text{C}$ にて先に調製した触媒の NMP 溶液を加えた後、60 $^{\circ}\text{C}$ にて 38 時間攪拌した。反応終了後、Method B に記載の通り後処理し、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**91a** (30 mg, 72%, 86% ee) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*R*)-1-Methoxycarbonyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**91a**)

IR (neat) 2953, 1732, 1655, 1433, 1246, 1222, 1049 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80~2.00 (m, 1 H), 2.15~2.45 (m, 3 H), 3.60~3.80 (bs, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.85~5.05 (m, 2 H), 5.66~5.97 (m, 4 H)

MS m/z 190 (M^+), 131 (bp), 116, 105, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 190.0993, found 190.1000.

Cyclization of **88b** (Table 9, run 6)

Method B に従い、PdCl₂[(*R*)-BINAP] (20.1 mg, 25 μmol)、リン酸銀 (214 mg, 0.51 mmol)、無水炭酸カルシウム (56 mg, 0.56 mmol) を反応容器に秤量し、**88b** (104 mg, 0.26 mmol) の NMP (2.6 ml) 溶液を加え、60 °C にて 49 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**91b** (55 mg, 78%, 82% ee) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*R*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene (**91b**)

IR (neat) 2955, 1653, 1464, 1254, 1098 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.03 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.59 (ddd, *J*=12.1, 8.4, 5.9 Hz, 1 H), 2.02 (ddd, *J*=12.1, 8.4, 7.7 Hz, 1 H), 2.10~2.40 (m, 2 H), 3.01 (bs, 1 H), 3.32 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 3.38 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 4.85~4.94 (m, 2 H), 5.48~5.55 (m, 1 H), 5.75~5.90 (m, 3 H)

MS *m/z* 276 (M⁺), 219, 162, 144, 131 (bp), 115, 91

HR-MS calcd for C₁₇H₂₈OSi 276.1909, found 276.1928.

[α]_D²⁰ +257.5 ° (c 1.45, CHCl₃) (75% ee)

Cyclization of **88c** (Table 9, run 9)

Method B に従い、PdCl₂[(*R*)-BINAP] (18.7 mg, 23 μmol)、リン酸銀 (194 mg, 0.46 mmol)、無水炭酸カルシウム (53 mg, 0.53 mmol) を反応容器に秤量し、**88c** (78 mg, 0.23 mmol) の NMP (2.3 ml) 溶液を加え、60 °C にて 36 時間攪拌した。Method B に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**91c** (35 mg, 73%, 84% ee) が無色油状物質として得られた。

(1*S*,6*R*)-1-Acetoxymethyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**91c**)

IR (neat) 1744, 1653, 1238, 1038 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.67~1.92 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.18~2.47 (m, 2 H), 3.02 (bs, 1 H), 3.90 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.94 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 4.88~4.98 (m, 2 H), 5.49 (bd, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.78~5.95 (m, 3 H)

MS *m/z* 204 (M⁺), 144, 131, 129 (bp), 91

HR-MS calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found 204.1133.

第二節の実験

【基質合成】

1-Methoxycarbonyl-1-(3-oxobutyl)-2,5-cyclohexadiene(**94**)

1,4-ジヒドロエステル体 **21** (1.00 g, 7.25 mmol) を THF (7.2 ml) に溶解し、 -78°C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (1.2 ml, 8.7 mmol) を THF (7.2 ml) に溶解し、 0°C にて *n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液, 4.7 ml, 7.3 mmol) を滴下し、30 分間攪拌し調製] に滴下し、更に HMPA (2.5 ml, 15 mmol) を加えた後、 0°C まで昇温し、10 分間攪拌した。 -78°C にてメチルビニルケトン (0.7 ml, 8.7 mmol) の THF 溶液 (7 ml) を反応液に加え、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてから昇温し、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**94** (926 mg, 61%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1728, 1638, 1235, 1203 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80~2.20 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.20~2.50 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 5.65 (dt, $J=11.0$, 2.0 Hz, 2 H), 5.93 (m, 2 H)

MS m/z 209 (M^++1), 177 (M^+-OMe), 149 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$), 127 (bp), 112

HR-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$ 177.0916, found 177.0924.

1-(3,3-Ethylenedioxybutyl)-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene

94 (913 mg, 4.45 mmol) をベンゼン (15 ml) に溶解し、エチレングリコール (0.3 ml, 5.4 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (44 mg, 0.23 mmol) を加え、36 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製したところ、エチレンケタール体 (1.04 g, 93%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1730, 1433, 1377, 1234, 1200 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (s, 3 H), 1.40~1.92 (m, 4 H), 2.64 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.92 (s, 4 H), 5.68 (dt, $J=11.0$, 2.0 Hz, 2 H), 5.92 (m, 2 H)

MS m/z 237 (M^+-Me), 193 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$), 149, 87 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ 237.1126, found 237.1155.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3,3-ethylenedioxybutyl)-2,5-cyclohexadiene(**95**)

水素化アルミニウムリチウム (155 mg, 4.1 mmol) をジエチルエーテル (5 ml) に懸濁し、0 °C にて、先に記したエチレンケタール (1.03 g, 4.1 mmol) のジエチルエーテル溶液 (5 ml) を加え、同温にて 30 時間 攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム・10 水塩を加え、室温でしばらく攪拌した。セライトで無機塩を濾過した後、濾液を溶媒留去し、得られた粗アルコール体 (0.94 mg) を DMF (4.0 ml) に溶解し 0 °C にてイミダゾール (836 mg, 12.2 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (922 mg, 6.1 mmol) を加え、室温にて 10 時間攪拌した。反応液に 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1) にて精製したところ、シリルエーテル体 **95** (1.24 g, 2 工程 90%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1633, 1254, 1103, 1074 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.02 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 1.28 (s, 3 H), 1.48 (bs, 4 H), 2.59 (m, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 3.90 (s, 4 H), 5.39 (dt, $J=11.0, 2.0$ Hz, 2 H), 5.78 (m, 2 H)

MS m/z 338 (M^+), 323 (M^+-Me), 281, 193, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ 338.2278, found 338.2260.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-oxobutyl)-2,5-cyclohexadiene(**96**)

95 (4.30 g, 12.7 mmol) をアセトン (40 ml) に溶解し、室温にて 10% (w/w) 塩化鉄-シリカゲル (500 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) にて精製したところ、**96** (3.07 g, 81%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2955, 2930, 1719, 1254, 1113 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.5~1.8 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.20~2.40 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.38 (dt, $J=10.7, 2.0$ Hz, 2 H), 5.82 (m, 2 H)

MS m/z 294 (M^+), 279 (M^+-Me), 237, 163, 145, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ 294.2015, found 294.1988.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl)-
2,5-cyclohexadiene (**89**)

96 (2.50 g, 8.5 mmol) を THF (25 ml) に溶解し、 -78°C にてリチウムジイソプロピルアミド-THF 溶液 [ジイソプロピルアミン (1.9 ml, 14 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.64 M ヘキサン溶液, 7.8 ml, 13 mmol) を滴下し、1 時間攪拌し調製] に滴下し、1 時間攪拌した。 -78°C にて *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (3.90 g, 10.9 mmol) の THF 溶液 (20 ml) を反応液に加え 30 分間攪拌した後、 0°C まで昇温し更に 10 時間攪拌した。反応液をそのまま溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**89** (2.53 g, 70%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1670, 1420, 1250, 1211, 1142 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.02 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.40~1.70 (m, 2 H), 2.10~2.30 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 4.80~4.90 (m, 1 H), 5.04 (bd, $J=3.4$ Hz, 1 H), 5.42 (dt, $J=10.5, 2.0$ Hz, 2 H), 5.86 (m, 2 H)

MS m/z 369 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 207, 161, 145, 131, 115, 105, 89 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{F}_3\text{Si}$ 369.0804, found 369.0803.

【閉環反応】

Procedure for Asymmetric Cyclization of **89** (Table 10)

本節の閉環反応は、既に記した Method B 又は Method C に従った。

Cyclization of **89** (Table 10 run 5)

Method D に従い、酢酸パラジウム (2.7 mg, 12 μmol)、(*R*)-BINAP (14.9 mg, 24 μmol) 及び炭酸カリウム (68 mg, 0.49 mmol) を反応容器に秤量し、**89** (102 mg, 0.24 mmol) のベンゼン (2.4 ml) 溶液を加え、 60°C にて 64 時間攪拌した。Method D に記載の通り後処理した後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、**88b** (44 mg, 67%, 73% ee) が無色油状物質として得られた。**88b** の機器スペクトルデータは既に前節で記した。

【鏡像異性体過剰率及び絶対配置の決定】

91a → 91b 及び 91c → 91b

既に記してきた方法と同様の方法で閉環体 **91a** 又は **91c** を水素化アルミニウムリチウムで処理し粗アルコール体を得た後、*tert*-ブチルジメチルクロロシランと反応させ、シリルエーテル体 **91b** へと変換した。(本論 p 32 参照)

(1*S*,6*R*,7*R*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-hydroxymethylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene (**96**)

91b (895 mg, 3.24 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、0 °C にてジシアミルボラン (0.98 M THF 溶液, 5.5 ml, 5.4 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて 35% 過酸化水素水 (5.2 ml, 54 mmol) 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (14.4 ml, 43.2 mmol) を加え室温まで昇温し、1 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、**96** (777 g, 81%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3351, 1588, 1464, 1254, 1090 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.24~1.40 (m, 1 H), 1.50~1.72 (m, 2 H), 1.85~2.05 (m, 1 H), 2.30~2.50 (m, 1 H), 2.68~2.78 (m, 1 H), 3.27 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.36 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.47 (dd, $J=11.0, 6.2$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=11.0, 7.0$ Hz, 1 H), 5.42 (bd, $J=9.5$ Hz, 1 H), 5.70~6.00 (m, 3 H)

MS m/z 294 (M^+), 276, 237, 219, 207, 162, 144, 131 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ 294.2015, found 294.2018.

(1*S*,6*R*,7*R*)-7-Acetoxymethyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene

96 (20 mg, 0.068 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (50 μl , 0.62 mmol)、無水酢酸 (0.1 ml, 1.1 mmol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加え室温まで昇温し、23 時間攪拌した。反応液に脱イオン水を加え 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルにて抽出し、5% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製したところ、シリルエーテル体 (18 mg, 80%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1744, 1464, 1366, 1246, 1090, 1034 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.18~1.38 (m, 1 H), 1.50~1.75 (m, 2 H), 1.85~2.00 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.40~2.60 (m, 1 H), 2.74 (ddd, $J=8.8, 5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 3.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.36 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J=11.0, 8.1$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J=11.0, 7.0$ Hz, 1 H), 5.38 (bd, $J=9.2$ Hz, 1 H), 5.58~5.67 (m, 1 H), 5.75~5.90 (m, 2 H)

MS m/z 279 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 276 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), 237, 219, 204, 159, 144, 131 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ 279.1416, found 279.1427.

(1*S*,6*R*,7*R*)-7-Acetoxymethyl-1-hydroxymethylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**98**)

先に記したシリルエーテル体 (18 mg, 54 μmol) を THF (1.0 ml) に溶解し、TBAF (1 M THF 溶液, 0.1 ml, 0.1 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 3 : 1) にて精製したところ、**98** (12 mg, 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3441, 1738, 1588, 1246, 1036 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.22~1.45 (m, 1 H), 1.55~1.75 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.48~2.65 (m, 1 H), 2.79 (ddd, $J=8.8, 5.1, 1.6$ Hz, 1 H), 3.32 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H), 3.44 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J=11.0, 8.1$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J=11.0, 7.0$ Hz, 1 H), 5.40 (bd, $J=9.2$ Hz, 1 H), 5.67~5.76 (m, 1 H), 5.85~6.00 (m, 2 H)

MS m/z 222 (M^+), 191, 162, 144, 132 (bp), 117, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 222.1256, found 222.1268.

98 を HPLC 分析し、閉環体の鏡像異性体過剰率を求めた。分析条件を以下に記す。

HPLC 分析用カラム	: DAICELCHIRALCEL OJ
展開溶媒	: ヘキサン : 2-プロパノール = 9 : 1
留出速度	: 0.5 ml/min
検出法	: UV detect. (260 nm)
保持時間	: 20.0 min (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> -enantiomer) 22.5 min (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> -enantiomer)

(1*S*,6*R*,7*R*)-7-Acetoxymethyl-1-formylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene

98 (72 mg) を塩化メチレン (8.5 ml) に溶解し、0 °C にて MS 4A (640 mg), PCC (209 mg, 0.97 mmol) を加え室温まで昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 7 : 1) にて精製したところ、アルデヒド体 (57.1 mg, 80%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1738, 1725, 1584, 1244, 1036 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (dddd, $J=12.5, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 1.65 (dddd, $J=12.5, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 1.79 (ddd, $J=12.8, 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.17 (ddd, $J=12.8, 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 2.52~2.67 (m, 1 H), 3.28 (ddd, $J=8.4, 5.1, 1.8$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J=11.0, 8.1$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J=11.0, 7.0$ Hz, 1 H), 5.53 (ddd, $J=9.5, 1.1, 1.1$ Hz, 1 H), 5.72 (dddd, $J=9.5, 5.1, 1.1, 1.1$ Hz, 1 H), 5.93 (dddd, $J=9.9, 5.5, 1.8, 1.1$ Hz, 1 H), 6.03 (ddd, $J=9.9, 5.5, 1.1$ Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H)

MS m/z 220 (M^+), 204, 190, 160, 144, 131, 91, 43 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 220.1100, found 220.1107.

(1*R*,6*R*,7*R*)-7-Acetoxymethyl-1-[(*E*,*E*)-4-methoxycarbonyl-1,3-butadienyl]bicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene (**99**)

98 を上記の方法と同様に酸化して得られた粗アルデヒド体 (57 mg, 0.26 mmol) をベンゼン (5 ml) に溶解し、methyl 4-(triphenylphosphoranylidene)crotonate (130mg) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈した後シリカゲルのショートカラムを通し、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製したところ、**99** (28 mg, 2 工程 29%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2951, 1738, 1719, 1638, 1242, 1142, 1036 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20~1.40 (m, 2 H), 1.85~1.95 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.47~2.65 (m, 1 H), 2.70 (dd, $J=9.9, 6.2$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.91 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1 H), 5.32~5.40 (m, 1 H), 5.60~5.70 (m, 1 H), 5.81 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H), 5.88~5.98 (m, 2 H), 6.05 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H), 6.14 (dd, $J=15.4, 9.9$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J=15.4, 9.9$ Hz, 1 H)

MS m/z 302 (M^+), 270, 242, 227, 210, 183, 169, 155, 143, 129, 111, 43 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 302.1518, found 302.1528.

99 の CD スペクトルは、274 nm に正の第一コットン効果を示し、246 nm に負の第二コットン効果を示した。

第三章

第二節の実験

【オボジトール中間体の合成】

(1*S*,6*R*)-1-Hydroxymethyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**91d**)

91b (3.42 g, 12.4 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M THF 溶液, 18.5 ml, 18.5 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製したところ、**91d** (2.01 g, 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3350, 1650, 1070, 1030, 1005, 875 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40~1.85 (m, 3 H), 2.15~2.50 (m, 2 H), 3.10 (bs, 1 H), 3.39 (dd, *J*=10.6, 7.0 Hz, 1 H), 3.49 (dd, *J*=10.6, 4.4 Hz, 1 H), 4.88~4.97 (m, 2 H), 5.49 (bd, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.82~5.87 (m, 2 H), 5.96~6.04 (m, 1 H)

MS *m/z* 162 (M⁺), 144 (M⁺-H₂O), 131 (bp), 116, 91

HR-MS calcd for C₁₁H₁₄O 162.1045, found 162.1037.

[α]_D¹⁹ +368.4 ° (c 1.10, CHCl₃) (75% ee)

(1*S*,6*R*)-1-*p*-Toluenesulfonyloxymethyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene

91d (1.42 g, 8.7 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (6.3 ml, 78 mmol)、*p*-トルエンスルホンクロリド (5.0 g, 26.2 mmol)、DMAP (573 mg, 4.7 mmol) を加え、室温にて 46 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、10% 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、トシル体 (2.61 g, 94%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 2946, 1655, 1599, 1360, 1177, 1098, 949 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50~2.10 (m, 2 H), 2.10~2.50 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.93 (bs, 1 H), 3.74 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 4.75~4.95 (m, 2 H), 5.25~5.45 (m, 1 H), 5.60~6.00 (m, 3 H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H)

MS *m/z* 316 (M⁺), 172, 155, 144, 131 (bp), 115, 91

HR-MS calcd for C₁₈H₂₀O₃S 316.1133, found 316.1109.

[α]_D²⁰ +229.3 ° (c 0.720, CHCl₃) (75% ee)

(1*R*,6*R*)-1-Methyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**107**)

先に記したトシル体 (149 mg, 0.47 mmol) を THF (4.7 ml) に溶解し、0 °C にてリチウムトリエチルボロヒドリド (1 M THF 溶液, 7.1 ml, 7.1 mmol) を加えた後、室温まで昇温し 24 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 ml, 8.4 mmol)、35% 過酸化水素水 (0.7 ml, 7.2 mmol) を加え、室温まで昇温し 1 時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製したところ、**107** (66 mg, 96%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 2951, 1653, 1456, 1372 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05 (s, 3 H), 1.55~1.70 (m, 1 H), 1.71~1.83 (m, 1 H), 2.15~2.45 (m, 2 H), 2.74~2.82 (m, 1 H), 4.85~4.96 (m, 2 H), 5.47~5.56 (m, 1 H), 5.73~5.86 (m, 3 H)

MS m/z 146 (M^+), 131 (bp), 117, 105, 91

HR-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}$ 146.1095, found 146.1109.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +243.1$ (c 0.530, CHCl_3) (75% ee)

(1*R*,6*R*,7*R*)-7-Hydroxymethyl-1-methylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene(**109**)

107 (267 mg, 1.8 mmol) を THF に溶解し、室温にて $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ 錯体 (3.30 g, 9.1 mmol) を加えた後、35~40 °C にて 2.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧下溶媒を留去した。(以上の操作は全てフード内で行なった。) 残留物をシリカゲルを用いたショートカラム (ヘキサン) で精製し、鉄カルボニル錯体 **110** (316 mg) を得た。(**110** は比較的不安定であったため、詳細な機器スペクトルデータの測定は行なわなかった。 **110** の IR は、鉄カルボニル錯体に特有の 2030, 1965 cm^{-1} (neat) の吸収を有する事は確認した。)

110 を THF (5 ml) に溶解し、0 °C にてジシアミルボラン (0.66 M THF 溶液, 8.2 ml, 5.4 mmol) を加え、15 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (14.4 ml, 43.2 mmol)、35% 過酸化水素水 (5.2 ml, 54 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた残留物をベンゼン (15 ml) に溶解し、室温にてトリメチルアミンオキシド (1.00 g, 13.3 mmol) を加え、50 °C にて 8 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジエチルエーテルで希釈した後、無機塩をセライトにて濾過した。濾液を溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、**109** (62 mg, 3 工程 21%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3350, 1650, 1580, 1450, 1100, 1050 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 (s, 3 H), 1.20~1.32 (m, 1 H), 1.44 (bs, 1 H), 1.54~1.62 (m, 1 H), 1.66~1.78 (m, 2 H), 2.40~2.50 (m, 2 H), 3.48 (dd, *J*=11.1, 4.9 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J*=11.1, 6.2 Hz, 1 H), 5.47 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.75 (dd, *J*=9.6, 5.2 Hz, 1 H), 5.78 (dd, *J*=9.6, 4.3 Hz, 1 H), 5.93 (dd, *J*=9.6, 5.2 Hz, 1 H)

MS *m/z* 164 (M⁺), 149, 146, 133, 131, 118, 105, 91 (bp)

HR-MS calcd for C₁₁H₁₆O 164.1201, found 164.1177.

[α]_D²⁰ +225.1 ° (c 0.560, CHCl₃) (75% ee)

(1*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzyloxymethyl-1-methylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene

水素化ナトリウム (鉍油中含量 60%, 51mg, 1.3 mmol) を DMF (0.5 ml) に懸濁させ、0 °C にて **109** (42 mg, 0.26 mmol) の DMF (3.5 ml) 溶液を加え、1 時間攪拌した。臭化ベンジル (60 μl, 0.51 mmol) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 50 : 1) にて精製したところ、ベンジル体 (30 mg, 79%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1600, 1580, 1450, 1360, 1200, 1100, 1070 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 (s, 3 H), 1.15~1.25 (m, 1 H), 1.54 (ddd, *J*=12.1, 9.3, 7.1 Hz, 1 H), 1.67 (ddd, *J*=12.1, 7.2, 4.4 Hz, 1 H), 1.72~1.80 (m, 1 H), 2.50 (ddd, *J*=9.4, 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 2.53~2.60 (m, 1 H), 3.32 (dd, *J*=9.0, 6.8 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J*=9.0, 7.6 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.67 (dd, *J*=9.0, 5.1 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J*=9.0, 5.3 Hz, 1 H), 5.84 (dd, *J*=9.6, 5.3 Hz, 1 H), 7.25~7.38 (m, 5 H)

MS *m/z* 254 (M⁺), 163, 145, 135, 133, 117, 105, 91 (bp)

HR-MS calcd for C₁₈H₂₂O 254.1670, found 254.1672.

[α]_D²⁰ +23.7 ° (c 0.470, CHCl₃) (75% ee)

(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzyloxymethyl-2,5-epidioxy-1-methylbicyclo[4.3.0]-nona-3-ene (**111**)

先に記したベンジル体 (44 mg, 0.17 mmol) を 2-プロパノール (19 ml) に溶解し、ローズベンガル (8.8 mg, 8.6 μmol) を加え、酸素雰囲気下、室温にてハロゲンランプ (150 W) の光を照射しながら 11 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジエチルエーテルにて希釈し、シリカゲルのショートカラムを通し、ローズベンガルを除去した。濾液を溶媒留去

し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、**111** (41 mg, 83%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3050, 1450, 1365, 1100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20~1.65 (m, 4 H), 1.35 (s, 3 H), 2.37 (dd, $J=8.8, 3.9$ Hz, 1 H), 2.45~2.55 (m, 1 H), 3.33 (dd, $J=9.4, 8.8$ Hz, 1 H), 3.45 (dd, $J=9.4, 5.6$ Hz, 1 H), 4.27 (dt, $J=6.2, 1.6$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 4.58~4.62 (m, 1 H), 6.50 (ddd, $J=8.3, 6.0, 1.6$ Hz, 1 H), 6.61 (ddd, $J=8.3, 6.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.25~7.45 (m, 5 H)

MS (FAB) m/z 287 (M^++1), 254 (M^+-O_2), 195 (M^+-Bn), 179, 154 (bp)

HR-MS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 287.1647, found 287.1634.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.8$ (c 0.720, CHCl_3) (75% ee)

(1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzoyloxymethyl-1-methyl-2-oxo-5-triethylsilyloxybicyclo[4.3.0]nona-3-ene (**114**)

111 (47 mg, 0.16 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (0.9 ml, 6.5 mmol) を加え、35 $^{\circ}\text{C}$ で 34 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、2% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1, 4 : 1, 2 : 1) にて精製したところ、ケト-アルコール体 **112** 及び **113** が混合物 (35 mg, 合わせて 74%) として得られた。**112** 及び **113** の混合物 (35 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、-30 $^{\circ}\text{C}$ にて 2,6-ジメチルピリジン (55 μl , 0.47 mmol)、トリエチルシリルトリフラート (55 μl , 0.24 mmol) を加え、1 時間攪拌した。-30 $^{\circ}\text{C}$ にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製し、目的物 **114** (38 mg, 79%) 及び **115** (9.2 mg, 19%) をそれぞれ無色油状物質として得た。

114 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1680, 1450, 1380, 1240, 1070, 1040, 1000 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.60 (q, $J=7.9$ Hz, 6 H), 0.95 (t, $J=7.9$ Hz, 9 H), 1.20~1.30 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.43 (ddd, $J=13.2, 9.5, 7.5$ Hz, 1 H), 1.80~1.88 (m, 1 H), 2.26~2.35 (m, 2 H), 2.55~2.63 (m, 1 H), 3.16 (dd, $J=9.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J=9.5, 8.5$ Hz, 1 H), 4.32 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J=4.6, 2.4$ Hz, 1 H), 5.89 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H), 6.64 (ddd, $J=10.1, 4.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.25~7.30

(m, 3 H), 7.30~7.35 (m, 2 H)

MS m/z 400 (M^+), 371, 279, 265, 221, 198, 177, 167, 149, 91 (bp)

HR-MS calcd for $C_{24}H_{36}O_3Si$ 400.2434, found 400.2426.

$[\alpha]_D^{20}$ -62.6 ° (c 0.450, $CHCl_3$) (75% ee)

115 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1665, 1455, 1380, 1240, 1100, 1050, 1030, 1010 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.52 (q, $J=8.0$ Hz, 6 H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9 H), 1.07 (s, 3 H), 1.25~1.32 (m, 1 H), 1.77~1.97 (m, 3 H), 2.50 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H), 2.70~2.80 (m, 1 H), 3.39 (d, $J=3.6$ Hz, 2 H), 4.24 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.58 (bt, $J=2.1$ Hz, 1 H), 5.82 (dd, $J=10.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J=10.1, 1.7$ Hz, 1 H), 7.20~7.35 (m, 5 H)

MS m/z 400 (M^+), 309, 292, 280, 265, 239, 198, 177, 163, 149, 115, 91 (bp)

HR-MS calcd for $C_{24}H_{36}O_2Si$ 400.2434, found 400.2448.

$[\alpha]_D^{20}$ +63.1 ° (c 0.444, $CHCl_3$) (75% ee)

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzylloxymethyl-2-hydroxy-1-methyl-5-triethylsilyloxybicyclo-[4.3.0]nonane (**118**)

114 (27 mg, 66 μ mol) をエタノール (2 ml) に溶解し、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (16 mg, 0.42 mmol) を加え、室温まで昇温し 2.5 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にてアセトンを加え、過剰の試薬を消費させた後、飽和食塩水を加え、溶媒を留去した。留去後の水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製したところ、**118** (22 mg, 81%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3430, 1600, 1450, 1370, 1240, 1100, 1070, 1010 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.52 (q, $J=7.9$ Hz, 6 H), 0.91 (t, $J=7.9$ Hz, 9 H), 1.16 (s, 3 H), 1.25~1.80 (m, 8 H), 1.86 (ddd, $J=12.5, 4.7, 4.2$ Hz, 1 H), 2.13~2.23 (m, 1 H), 2.62~2.72 (m, 1 H), 3.36 (dd, $J=10.7, 9.2$ Hz, 1 H), 3.48 (ddd, $J=10.9, 9.6, 4.5$ Hz, 1 H), 3.53 (dd, $J=11.3, 4.7$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J=9.2, 3.5$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H), 7.3~7.4 (m, 5 H)

MS m/z 404 (M^+), 396 (M^+-H_2O), 375 (M^+-Et), 357, 313, 283, 267, 181, 163, 91 (bp)

HR-MS calcd for $C_{24}H_{20}O_3Si$ 404.2747, found 404.2720.

$[\alpha]_D^{20}$ -37.1 ° (c 0.220, $CHCl_3$) (75% ee)

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzylloxymethyl-2-methanesulfonyloxy-1-methyl-5-triethylsilyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane (**119**)

118 (21 mg, 52 μ mol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (215 μ l, 1.5 mmol)、塩化メタンスルフォニル (40 μ l, 0.52 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製したところ、**119** (21 mg, 85%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1450, 1410, 1355, 1330, 1170, 1100, 1080 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.50 (q, $J=8.0$ Hz, 6 H), 0.89 (t, $J=8.0$ Hz, 9 H), 1.16 (s, 3 H), 1.25~1.42 (m, 2 H), 1.48~1.50 (m, 1 H), 1.62 (dd, $J=9.1$, 6.0 Hz, 1 H), 1.65~1.92 (m, 3 H), 2.04~2.22 (m, 2 H), 2.60~2.70 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.33 (dd, $J=10.4$, 9.1 Hz, 1 H), 3.49 (ddd, $J=10.9$, 9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J=9.1$, 3.6 Hz, 1 H), 4.48 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=11.6$, 5.0 Hz, 1 H), 7.30~7.35 (m, 5 H)

MS m/z 386 (M^+ -MsOH), 357, 295, 267, 181, 151, 163, 147, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ 386.2641, found 386.2657.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.1 ° (c 0.600, CHCl_3) (75% ee)

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzylloxymethyl-2-bromo-5-hydroxy-1-methylbicyclo[4.3.0]-nonane (**120**)

119 (21 mg, 43 μ mol) をトルエン (4 ml) に溶解し、室温にて臭化テトラブチルアンモニウム (140 mg, 0.43 mmol) を加え、95 °C にて 12.5 時間攪拌した。反応終了後、室温にて反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, 4 : 1, 1 : 1) にて精製したところ、**120** (3.9 mg, 26%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3440, 1450, 1070, 1025 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (s, 3 H), 1.26~1.48 (m, 3 H), 1.72 (dd, $J=9.8$, 6.2 Hz, 1 H), 1.76~1.92 (m, 2 H), 1.93~2.05 (m, 2 H), 2.10~2.20 (m, 1 H), 2.81~2.91 (m, 1 H), 3.56 (dt, $J=4.5$, 10.8 Hz, 1 H), 3.63 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H), 4.06 (dd, $J=12.5$, 4.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H), 7.2~7.40 (m, 5 H)

MS m/z 354 & 352 (M^+), 336 & 334 (M^+ - H_2O), 263 & 261 (M^+ -Bn), 245 & 243 (M^+ -Bn- H_2O), 149, 135, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Br}$ 352.1038, found 352.1039.

(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzoyloxymethyl-2-bromo-1-methyl-5-oxobicyclo[4.3.0]nonane(**102**)
(Masamune's Intermediate)

120 (11 mg, 30 μ mol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °C にて MS 4A (130 mg) 及び PCC (30 mg, 0.14 mmol) を加え、室温まで昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をフロリジルカラムで濾過し、濾液を溶媒留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製したところ、**102** (10 mg, 89%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1712, 1700, 1453, 1375, 1365, 1113 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (s, 3 H), 1.42~1.52 (m, 1 H), 1.61~1.70 (m, 1 H), 1.92~2.12 (m, 2 H), 2.30~2.45 (m, 4 H), 2.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 2.65~2.73 (m, 1 H), 3.65 (dd, $J=9.2, 6.3$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J=9.2, 4.7$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 7.25~7.40 (m, 5 H)

MS m/z 352 & 350 (M^+), 337 & 335 (M^+-Me), 261 & 259 (M^+-Bn), 231 & 229,

191 & 189, 161, 133, 91 (bp)

HR-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Br}$ 352.0861, found 352.0841.

上記機器スペクトルデータは正宗らの物と完全に一致した。

【相対配置の決定】

(1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-5-Benzoyloxy-7-benzoyloxymethyl-2-oxo-1-methylbicyclo[4.3.0]-nona-3-ene (**116**)

114 (6 mg, 14 μ mol) を THF (2 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M THF 溶液, 20 μ l, 20 μ mol) を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた粗アルコール体を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (25 μ l, 0.31 mmol)、塩化ベンゾイル (15 μ l, 0.13 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え、室温まで昇温し 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて精製したところ、**116** (4 mg, 69%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1720, 1680, 1450, 1260, 1100, 1060 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (s, 3 H), 1.41~1.48 (m, 1 H), 1.52~1.61 (m, 1 H), 1.90~1.20 (m, 1 H), 2.25 (ddd, $J=13.4, 9.7, 5.8$ Hz, 1 H), 2.61 (dd, $J=7.2, 4.7$ Hz, 1 H), 2.70~2.80 (m, 1 H), 3.25 (dd, $J=9.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=9.4, 8.1$ Hz, 1 H),

4.26 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 5.92~5.96 (m, 1 H), 6.05 (dd, $J=10.1$, 1.1 Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J=10.1$, 3.6 Hz, 1 H), 7.18~7.33 (m, 5 H), 7.44 (bt, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.58 (bt, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.03 (bd, $J=8.0$ Hz, 2 H)
MS m/z 390 (M^+), 299 (M^+-Bn), 282, 268, 177, 162, 147, 105 (bp), 91, 77
HR-MS calcd for $C_{25}H_{26}O_4$ 390.1831, 390.1840.

116 の CD スペクトルは、235 nm に負のコットン効果を示した。

References and Notes

- 1) S. Borman, *Chem. Eng. News.*, July 9, 12 (1990).
- 2) (a) "Asymmetric Synthesis", Ed. J. D. Morrison, Academic Press, 1985.
(b) 日本化学会編, 「金属反応剤を用いる不斉化学合成」, 学会出版センター, 1993.
- 3) T. Mizoroki, K. Mori, and A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 581 (1971).
- 4) (a) R. F. Heck and J. P. Nolly, Jr., *J. Org. Chem.*, **37**, 2320 (1972).
(b) H. A. Dieck and R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1133 (1974).
- 5) (a) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 146 (1979).
(b) R. F. Heck, *Org. React.*, **27**, 345 (1982).
(c) G. D. Davies, Jr. and A. Hallberg, *Chem. Rev.*, **89**, 1433 (1989).
- 6) G. Eglinton and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3650.
- 7) (a) K. Karabelas, C. Westerlund, and A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **50**, 3896 (1985);
K. Karabelas and A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **53**, 4909 (1988).
(b) M. M. Abelman, T. Oh, and L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **52**, 4130 (1987);
M. M. Abelman and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2328 (1988).
- 8) H. B. Kagan, In "Asymmetric Synthesis", ed. J. D. Morrison, Academic Press, 1985, Vol. 5, p. 1.
- 9) 原田宣之, 中西香爾, 「円二色性スペクトルー有機立体化学への応用ー」, 東京化学同人, 1982.
- 10) (a) E. G. Samsel and J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5505 (1984).
(b) J. S. Brumbaugh, R. R. Whittle, M. Parvez, and A. Sen, *Organometallics*, **9**, 1735 (1990).
(c) F. Ozawa, T. Hayashi, H. Koide, and A. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1469.
- 11) (a) Y. Sato, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **54**, 4738 (1989).
(b) Y. Sato, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *Chem. Lett.*, **1990**, 1953.
- 12) E. J. Corey, H. A. Kirst, and J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6314 (1970).
- 13) Y. Sato, S. Watanabe, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2589 (1992).
- 14) (a) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, and R. Santi, *J. Org. Chem.*, **56**, 5796 (1991).
(b) C.-M. Andersson and A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **54**, 1502 (1989).
(c) B. Friess, B. Cazes, and J. Gore, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4089 (1988).
(d) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, and G. Ortari, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3039 (1987).
(e) K. Hirora, Y. Kitade, Y. Isobe, and Y. Maki, *Heterocycles*, **26**, 355 (1987).
(f) W. J. Scott, M. R. Pena, K. Sward, S. J. Stoessel, and J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **50**, 2302 (1985).

- 15) (a) G. A. Lawrence, *Chem. Rev.*, **86**, 17 (1986).
 (b) H. Rimml and L. M. Venanzi, *J. Organomet. Chem.*, **260**, C52 (1984).
 (c) P. J. Stang, M. H. Kowalski, M. D. Schiavelli, and D. Longford, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3347 (1989).
- 16) H. Niwa, T. Hasegawa, N. Ban, and K. Yamada, *Tetrahedron*, **43**, 825 (1987).
- 17) P. J. Stang and W. Treptow, *Synthesis*, **1980**, 283.
- 18) (a) C. Amatore, A. Jutand, and M. A. M'Barki, *Organometallics*, **11**, 3009 (1992).
 (b) F. Ozawa, A. Kubo, and T. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1992**, 2177.
 (c) V. V. Grushin and H. Alper, *Organometallics*, **12**, 1890 (1993).
- 19) (a) J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4959 (1981).
 (b) J.-E. Bäckvall, S. E. Nyström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.*, **49**, 4619 (1984).
- 20) Y. Sato, T. Honda, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2593 (1992).
- 21) S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, and M. Ogawa, *Synthesis*, **1988**, 366.
- 22) S. S. Hall, D. J. Faulkner, J. Fayos, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7187 (1973).
- 23) (a) Y. Shizuri, S. Yamaguchi, Y. Terada, and S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 57 (1986).
 (b) A. Fukuzawa, H. Sato, and T. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4303 (1987).
- 24) For other asymmetric Heck reaction, see
 (a) K. Kagechika and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **56**, 4093 (1991).
 (b) K. Kagechika, T. Oshima, and M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **49**, 1773 (1993).
 (c) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4219 (1993).
 (d) S. Nukui, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4965 (1993).
 (e) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, and L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **54**, 5846 (1989).
 (f) A. Ashimori and L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **57**, 4571 (1992).
 (g) F. Ozawa, A. Kubo, and T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1417 (1991).
 (h) T. Hayashi, A. Kubo, and F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.*, **64**, 421 (1992).
 (i) F. Ozawa, A. Kubo, and T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1485 (1992).
 (j) F. Ozawa and T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.*, **428**, 267 (1992).
 (k) F. Ozawa, Y. Kobatake, and T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2505 (1993).
 (l) H. Brunner, K. Kramler, *Synthesis*, **1991**, 1121.
 (m) T. Sakamoto, Y. Kondo, and H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6845 (1992).
- 25) (a) M. Shibasaki, Y. Sato, and K. Kagechika, *J. Synth. Org. Chem. Japan.*, **50**, 826 (1992).
 (b) Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *Tetrahedron*, in press.