

2,5-二置換THF環形成における分子内 oxypalladation および
oxy-Michael 反応の立体化学と反応機構

薬化学分野

村田 裕基

目次

略語表	1
序論	2
本論	
第1章 Oxypalladation	4
第1節 環化前駆体の合成	8
第2節 2価Pd触媒を用いる環化反応	9
第3節 立体化学の決定	13
第4節 環化体の構造解析	17
第5節 反応機構	31
第2章 Oxy-Michael 反応	38
第1節 環化反応	39
第2節 立体化学の決定	43
第3節 異性化実験	49
第4節 反応機構	51
結論	52
謝辞	53
実験の部	54
第1章の実験	54
第2章の実験	72
引用文献	78

略語表

Ac	acetyl
Bz	benzoyl
Cal-B	<i>Candida antarctica</i> lipase B
CH-COSY	carbon and hydrogen correlation spectroscopy
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
dr	diastereomeric ratio
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i> Pr	isopropyl
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
MS	molecular sieves
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran
<i>trig.</i>	<i>trigonal</i>

序論

酸素環状化合物は、複素環化合物の一翼を担っている重要な化合物である。環の大きさは三員環のオキシランから大環状エーテルまで様々であるが、5員環状酸素化合物であるテトラヒドロフラン (THF) 環は親水性と親油性を併せ持ち、ユニークな性質を呈する特異な化合物である。その中で2,5位が炭素置換した THF 環は天然生理活性化合物¹⁾に多く見出される骨格として重要であり、そのいくつかを Figure 1 に示すが、リボース由来の天然有機化合物²⁾や C-ヌクレオシド³⁾、マクロライド⁴⁾、アセトゲニン⁵⁾、ポリエーテルイオノファー⁶⁾など多岐にわたる。

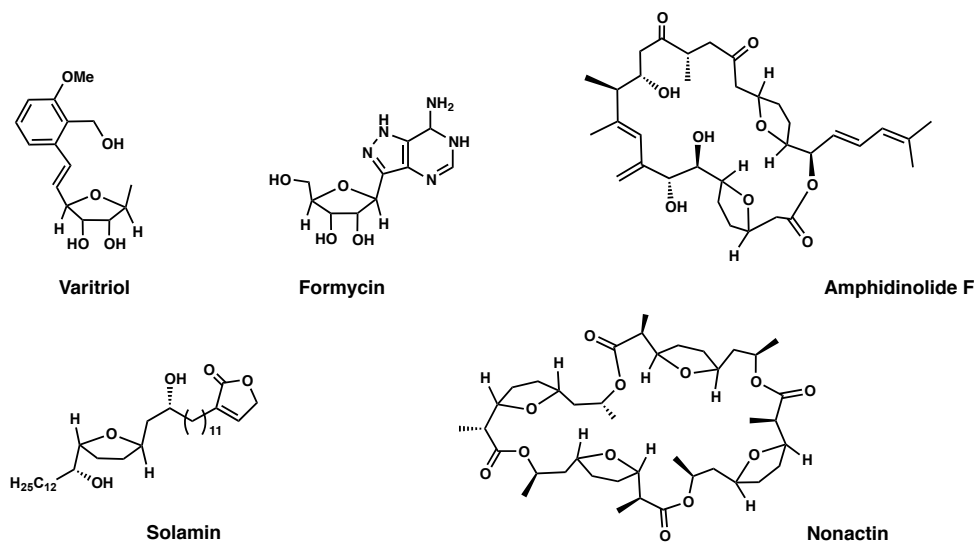
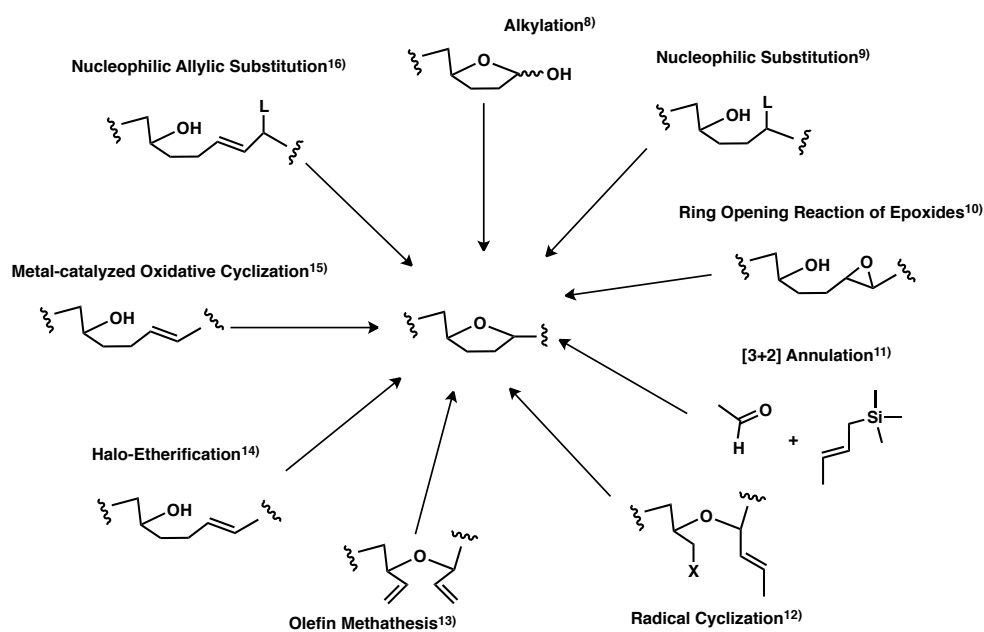


Fig. 1. Structures of Natural Products Having a THF Ring



Scheme 1. Formation of 2,5-Substituted THF Ring

これらの天然物合成を含めて、立体選択的な THF 環の構築法が数多く報告されており、様々な THF

環化合物が合成されてきた。⁷⁾ そのうち、2,5 位炭素置換 THF 環の合成を大まかに分けると Scheme 1 のように分類できる。即ち、ラクトールに対するアルキル化⁸⁾、分子内求核置換反応⁹⁾、分子内エポキシシドの開環¹⁰⁾、[3+2]環化付加反応¹¹⁾、分子内ラジカル環化反応¹²⁾、分子内閉環メタセシス¹³⁾、分子内ハロエーテル化¹⁴⁾、遷移金属を用いる分子内酸化的付加¹⁵⁾、分子内アリル置換反応¹⁶⁾ といった方法が報告されている。

これら様々な反応には、水酸基のアルケン sp^2 炭素中心への付加による結合形成を利用した THF 環形成が多い。しかしながら、その際に生じるジアステレオ炭素中心を制御する方法にはまだまだ開拓の余地がある。また構築される THF 環上の置換基の影響は大きく、様々な置換基、特に水酸基を THF 環上に有する THF 環構築には十分な方法があるとはいえない。

これらの背景のもと、著者らの研究グループでは、アルケンに換えて第 2 級アリルアルコールを基質に用いて oxypalladation による酸素環構築に取り組んできた。^{17a-f)} その結果、アリルアルコールの不斉中心の立体化学が環化部位に転写されることを見出した。しかし、これまでの研究では、複数の不斉中心を有する基質についての広い検討は行われてこなかった。

そこで複数の置換基をもつ THF 環の構築を目的として oxypalladation を用い、その立体化学を検討することにした。同時にこの立体化学の検討により oxypalladation 反応の反応機構がさらに解明されることを期待した。

一方、同様な観点から 5-*exo-trigonal* 型の環化を起こす oxy-Michael 反応についても関連した立体選択性に関心が持たれた。これまで α,β -不飽和エステルに対して oxy-Michael 反応を用いた THF 環の構築が多く知られているが¹⁸⁾、 γ 位に置換基を有する例は少なく、また α,β -不飽和ケトンを基質に用いた oxy-Michael 反応による THF 環の構築の報告はない。

これらの両反応を試みれば、Figure 2 に示す三置換および四置換 THF 環の合成が可能となる。特に、新しい不斉中心にはアルケニル基の他にアシルメチル基を導入することができ、これを起点に様々な目的合成に都合の良い原料になりうる。

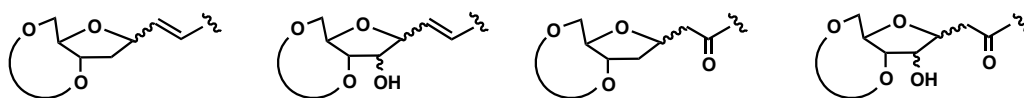


Fig. 2. Multisubstituted THF Ring

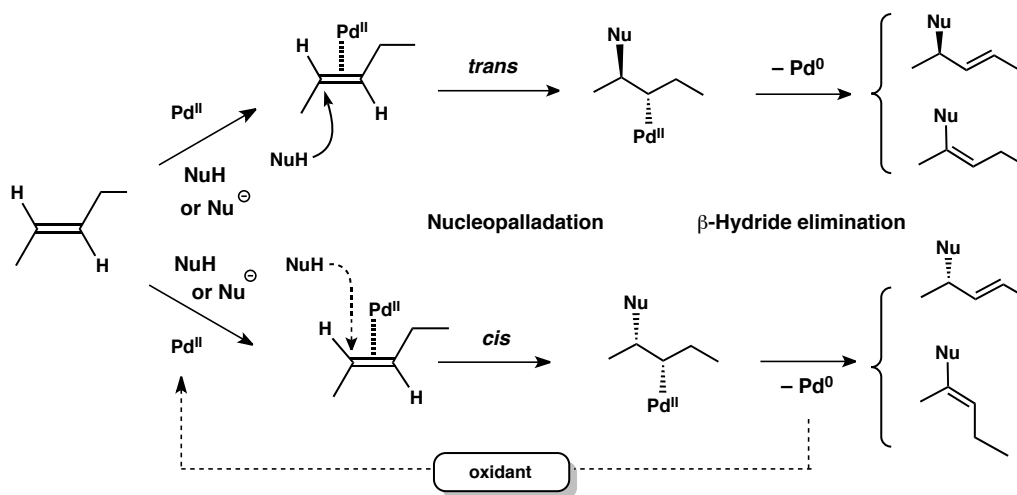
第 1 章では、2 位と 3 位の sp^3 炭素を環状で架橋した基質をもとに oxypalladation 反応を行い、その反応性を調べ、生成物の立体化学の決定を行った。そしてこれらの結果をもとに想定される反応機構を考察した。

第 2 章では、 α,β -不飽和カルボニル化合物を基質に用いて oxy-Michael 反応により THF 環を構築し、その立体化学と反応機構を検討した。

本 論

第 1 章 Oxypalladation による THF 環の合成

Oxypalladation は nucleopalladation の一つで、2 価 Pd の触媒作用により水酸基の酸素原子がアルケンへ酸化的に付加を起こす反応である。その反応機構において、最初の段階はアルケンが 2 価 Pd に配位した $\text{alkene-Pd-}\pi\text{-complex}$ に対して求核性水酸基が付加し酸素-炭素結合形成と同時に $\text{Pd-}\sigma\text{-complex}$ が形成される。その後、 $\text{syn-}\beta\text{-}$ ヒドリド脱離が起きて生成物へ誘導される。その際生成した 0 価 Pd は、共存する酸化剤により 2 価 Pd へ酸化され、触媒サイクルが回る。アルケンに対して酸素求核剤が攻撃する段階において、アルケンの Pd 配位面と反対側から付加が起きる $\text{trans-nucleopalladation}$ の可能性と Pd 配位面と同じ側からの付加が起きる $\text{cis-nucleopalladation}$ の可能性があり、生成物の立体化学はそれぞれ異なる (Scheme 2)。



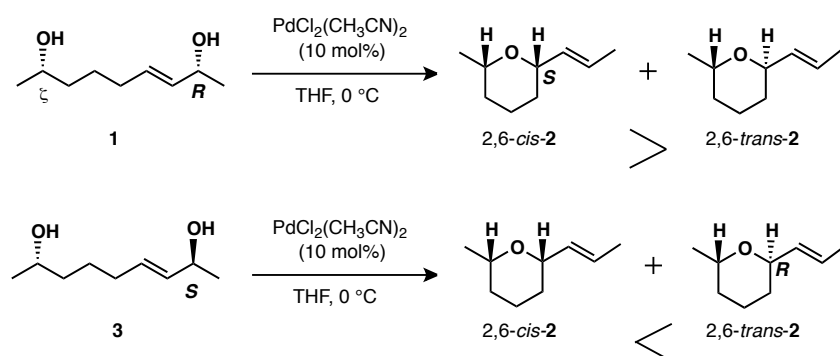
Scheme 2. Mechanism of Nucleopalladation

Oxypalladation の一連の立体化学についてはこれまで多くの議論がなされてきた。¹⁹⁾当初、Semmelhack をはじめ²⁰⁾、Stille²¹⁾、Bäckvall²²⁾ らは得られた結果に基づいて $\text{trans-oxypalladation}$ の経路で反応を説明してきた。一方 Henry らは、綿密な速度論的実験を重ね $\text{cis-oxypalladation}$ の経路を支持し反応を説明した²³⁾。しかしこれらは何れも分子間反応における研究結果に基づいた考察によるものであった。その後、Hayashi²⁴⁾ や Stahl²⁵⁾ は分子内反応について検討した結果 $\text{cis-oxypalladation}$ の経路で反応を考察した。最近 Kočovský と Bäckvall はこれらの歴史的ないきさつを含め、現状をまとめたが²⁶⁾、全体の反応系の複雑さや条件の多様性から反応機構の明確な結論には至っていない。

分子内反応における oxypalladation では、酸素環状化合物が生成する。そして ζ 位に水酸基を有するアルケン分子では THP 環が、一方、 Σ 位に水酸基を有するアルケン分子では、THF 環が生成する。

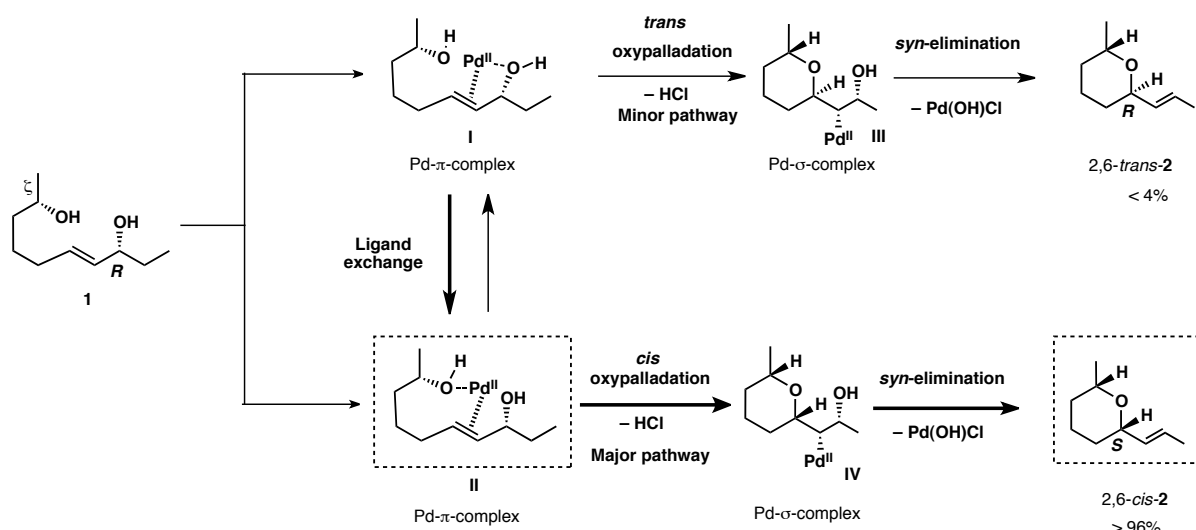
著者の所属する研究グループでは、アルケン部分にアリルアルコールのアルケンを用いて oxypalladation 反応による酸素環状化合物の合成を行ってきた。^{17a-c)} この反応では、0 価 Pd を経由しないため酸化剤を必要としない。そのため反応はシンプルでかつきれいであり、反応機構の考察に適している。その具体例を挙げると、 ζ 位水酸基を有する光学活性 ζ -(S)-ヒドロキシ-(R)-アリルアルコール **1**

およびそのジアステレオマーである ζ -(*S*)-ヒドロキシ-(*S*)-アリルアルコール **3** に対して、分子内の oxypalladation に付すと環化反応が立体特異的に進行し、原料のアリル位水酸基の不斉中心が環化体の新たに生成する炭素中心へと転写される。^{17d)}



Scheme 3. Intramolecular Oxypalladation to Allyl Alcohol

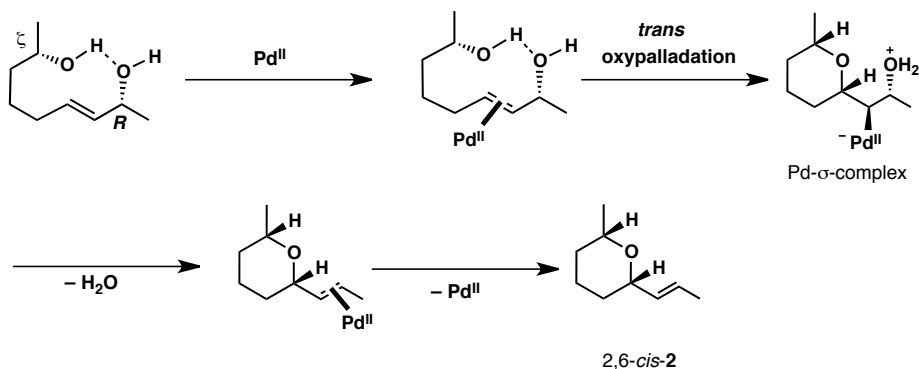
そしてこの反応機構を次のように説明した。^{17e)} まず、キラルなアリル位水酸基に誘導された 2 価 Pd にアルケンが面選択的に配位し、alkene-Pd- π -complex (I) を形成する。このとき ζ 位の水酸基も Pd の配位を導く可能性もあるが、アルケンと水酸基の位置関係を考えるとよりアルケン近傍に存在するアリル位水酸基に誘導される。次に ζ 位水酸基が Pd 上でアリル位水酸基との配位子交換を起こし、alkene-Pd- π -complex (II) が生成する。生成した alkene-Pd- π -complex (II) はアルケンに対して位置および面選択的に *cis*-oxypalladation を起こし、Pd- σ -complex (IV) を与える。IV は、隣接する水酸基との *syn*-elimination により生成物である 2,6-*cis*-2 と PdCl(OH) に誘導される。その際、若干生成する 2,6-*trans*-2 は、alkene-Pd- π -complex (I) が形成された段階で *trans*-oxypalladation を起こした結果生成するものと考えられる (Scheme 4)。



Scheme 4. Proposed Mechanism of Intramolecular Oxypalladation

我々が主張してきたアリルアルコールを基質としたこの oxypalladation の反応機構はこれまで広く受け入れられてきた。しかし、2013 年 Aponick らは、Pd のカチオン性を考慮し、計算化学の結果に基づいて *trans*-oxypalladation に続く *anti*-elimination の過程を経由するという、我々とは全く反対の反応

機構を提唱した。²⁷⁾ 彼らが主張する反応機構では、 ζ -(*S*)-ヒドロキシ-(*R*)-アリルアルコールにおいてジオールの分子内水素結合が形成され、アリルアルコールの水酸基の反対側からアルケンが面選択的に Pd に配位した後、*trans*-oxypalladation を経由し Pd- σ -complex が生成する。続いて水分子が脱離することにより一旦 alkene-Pd- π -complex に導かれ、続いて環化生成物が生成するとともに 2 価 Pd が再生されると説明している (Scheme 5)。



Scheme 5. Intramolecular Oxypalladation Mechanism Proposed by Aponick et al.

ϵ 位に水酸基を有するアリルアルコールが分子内 oxypalladation 反応を起こすと THF 環が生成することになるが、これに関して環化反応基質を分類したのが Figure 3 であり、これまでの THF 環合成の具体的な例を Scheme 6 に示してある。実際、化合物 **4** を用いた反応では、97:3 の比率で立体特異的に 2,5-二置換 THF 生成物を与えた。この化合物 **4** の分子は γ 、 δ 、 ϵ 位が sp^3 炭素で結合が構成されており自由度の高いコンフォメーションをとることが可能であり、環化前駆体基質としては Type A に分類することができる。一方、不飽和結合により分子の回転の自由度を制限した基質として、 γ 、 δ 位が sp^2 炭素で結合形成されている基質を Type B として分類する。そして、 δ 、 ϵ 位が sp^2 炭素で結合形成されている分子を Type C に分類する。これらの基質の反応²⁸⁾を Scheme 6 に示すが、それぞれ興味ある立体化学を示し、分子内 oxypalladation が *cis*-oxypalladation に続く *syn*-elimination の反応機構により支持される多くの証左を与えた。

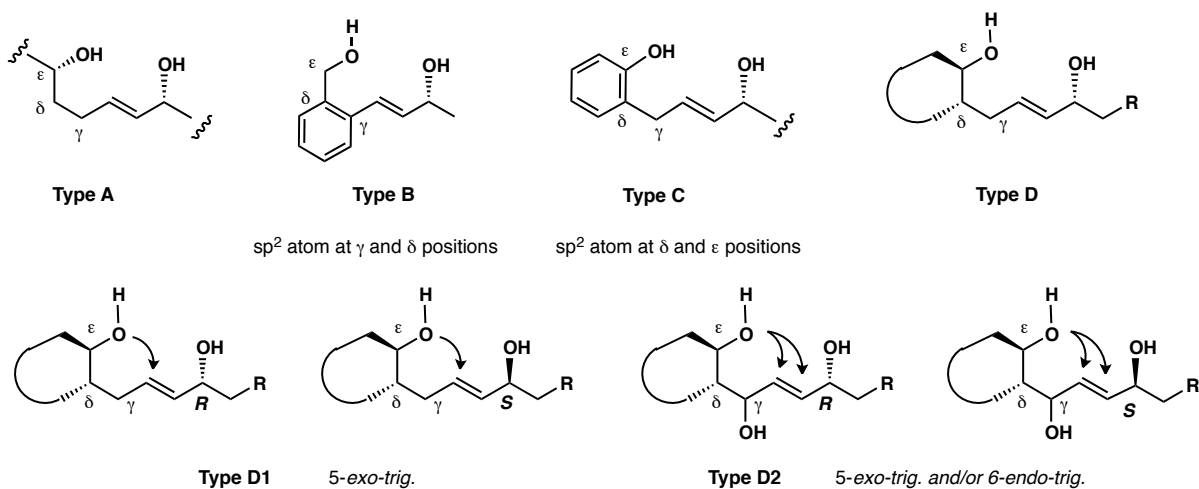
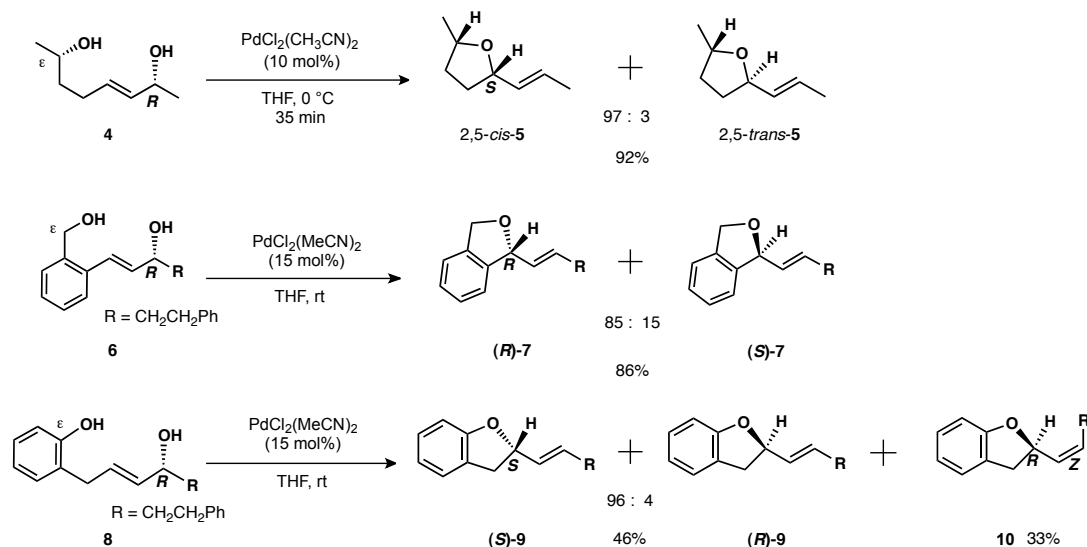


Fig. 3. Type of Substrates in Oxypalladation of ϵ -Hydroxyallyl Alcohol

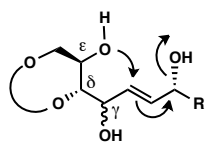


Scheme 6. Intramolecular Oxypalladation of ϵ -Hydroxyallyl Alcohol

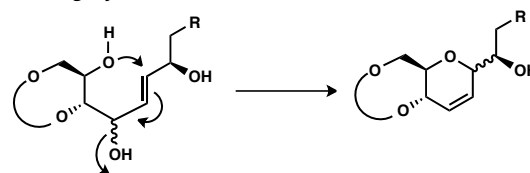
そこで、次に不飽和結合により分子の回転の自由度を制限するのではなく、*trans* 配置の飽和環により分子のコンフォメーションを規制した基質を考えた。即ち、 δ 位と ϵ 位の sp^3 炭素が架橋され環形成されている分子を Type D に分類した。この Type D の基質では、 γ 位が無置換の Type D1 と γ 位に水酸基が置換した Type D2 の基質に分けることができる。

著者のグループでは γ 位に水酸基が置換した鎖状アリルアルコールが 6-*endo-trig* 環化が起こり 3,6-dihydro-2*H*-pyran 環を与えることを報告しており^{17ab)} 天然物合成にも用いられてきた。²⁹⁾ 従って、Type D2 の基質では、5-*exo-trig* 環化とともに 6-*endo-trig* 環化が起きる可能性もある (Scheme 7)。

5-*Exo-trig* cyclization



6-*Endo-trig* cyclization



Scheme 7. Excepted Reaction Pathways and Products

これまで Type A から Type C までの基質における分子内 oxypalladation では、*cis*-oxypalladation、*syn*-elimination の機構で環化生成物の立体化学を説明してきたが、今回計画した Type D1 と Type D2 の基質について分子内 oxypalladation を試みることで、これまで主張する反応機構で矛盾なく解釈できるか実証することにした。また、5-*exo-trig* 環化が起きれば、環状のすべての炭素に置換基が置換した THF 環の選択的合成に結びつく可能性がある。一方、6-*endo-trig* 環化が起きれば 2,3,6-三置換 3,6-dihydro-2*H*-pyran 環の形成につながる。

具体的には、11-19 の合計 9 つの環化前駆体に対して環化反応を行い、その生成物の立体化学を調べ、反応機構を考察した (Figure 4)。以下、環化前駆体の合成、これらの環化反応、生成物の立体化学の決定について述べる。

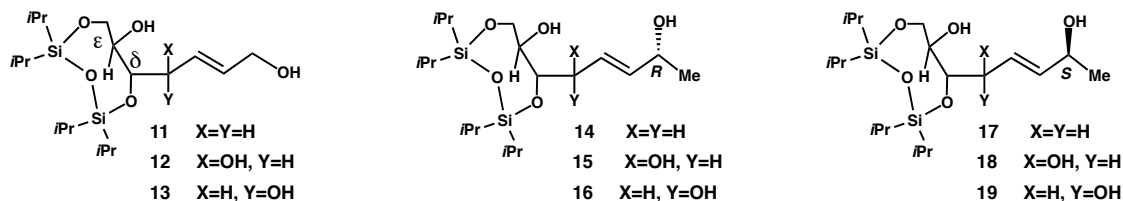
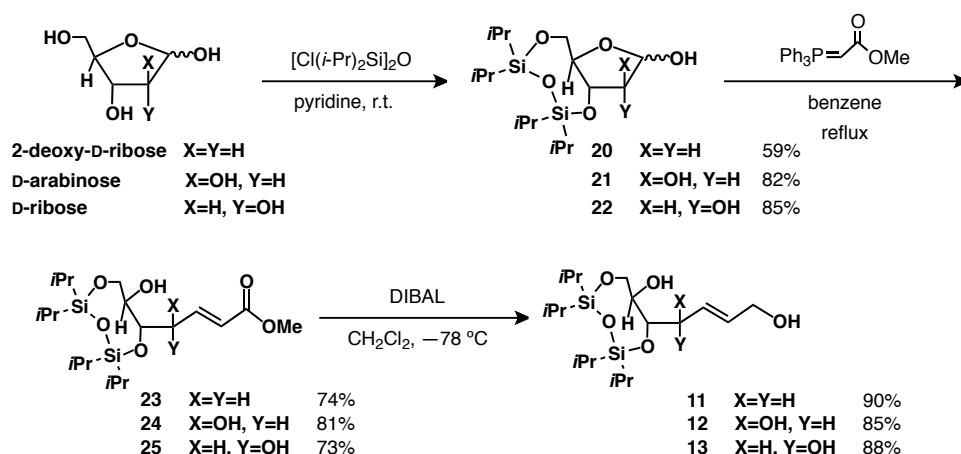


Fig. 4. Substrates for Oxypalladation

第1節 環化前駆体の合成

環化反応に用いるアリルアルコール (**11-19**)の合成のために、市販の 2-deoxy-D-ribose、D-arabinose、D-ribose のペントースを原料として用いた。そして以下の様に目的の環化前駆体を合成する計画を立てた。3つのペントースの3位と5位の水酸基は環状ビスシロキシ環により架橋することにした。また、アリルアルコール部分を構築するために、Wittig 反応により α,β -不飽和エステルおよび α,β -不飽和ケトンに導くこととした。生成したエステルは水酸基に還元しアリルアルコールへ、ケトンは還元し第2級水酸基とした後にリパーゼによる速度論的アシル化により分割する方法を用いることにした。

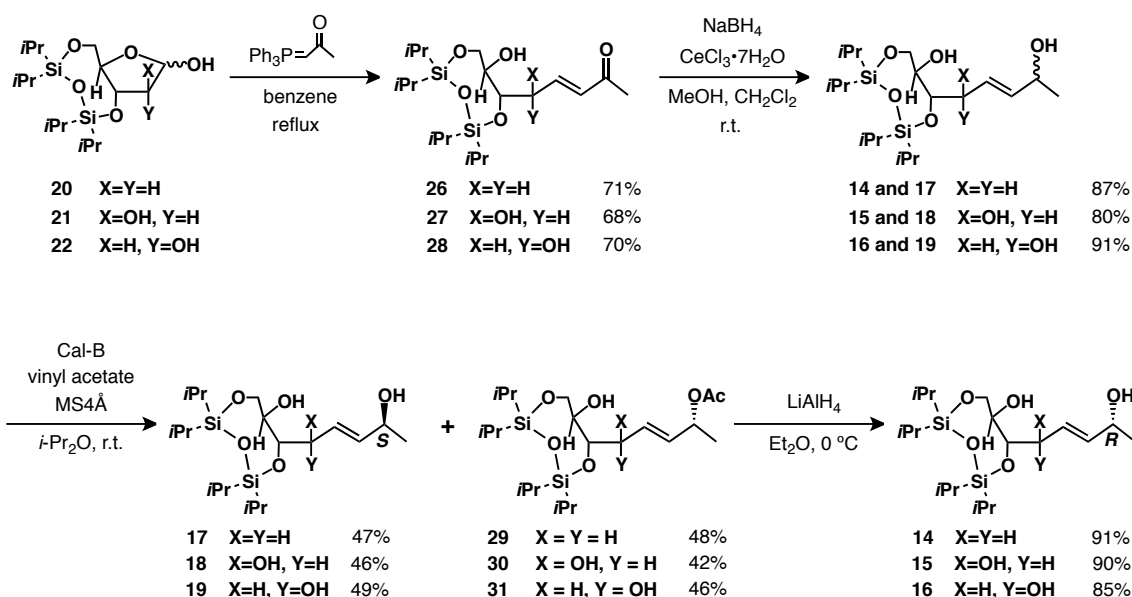
環化前駆体基質 **11** について述べると、まず市販の 2-deoxy-D-ribose を文献の方法に従って、3位と5位の水酸基を環状シロキシ基で架橋し、化合物 **20** を収率 59%で得ることができた。³⁰次に methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate を用いてベンゼン中加熱し α,β -不飽和エステル **23** を収率 74%で得た。そして、生じたエステルを DIBAL-H を用いて還元しアリルアルコール **11** を収率 90%で得ることができた。続いて、D-arabinose および D-ribose から同じ方法を用いて Scheme 8 に示した収率でそれぞれ **12**、**13** を得た。^{31,32}



Scheme 8. Synthesis of Primary Allyl Alcohols

一方、第2級アリルアルコールについては、前述した化合物 **20-22** に対してそれぞれ (triphenylphosphoranylidene)acetone を用いて Wittig 反応を行い、それぞれ収率 71%、68%および 70%で α,β -不飽和ケトン **26**、**27** および **28** に導くことが出来た。続いて、 CeCl_3 の存在下に NaBH_4 を用いてケトンの還元

を行い、それぞれアリルアルコールへ **26**、**27** および **28** を収率 87%、80% および 91% で誘導することができた。これらのアリルアルコールに対して lipase (Cal-B) を触媒に用いて速度論的アセチル化反応を行い、*R* 体のアセテート **29**、**30** および **31** をそれぞれ収率 48%、42% および 46% で得た。そして *S* 体のアリルアルコール **17**、**18** および **19** をそれぞれ収率 47%、46% および 49% で回収した。得られたアセテート体は、アセチル基を LiAlH_4 によって還元的に除去し、それぞれ収率 91%、90% および 85% で *R* 体のアリルアルコール **14**、**15** および **16** を得ることができた (Scheme 9)。得られた 3 組のアルコールの各ジアステレオマーの純度は $^1\text{H NMR}$ における末端メチル基の存在; **17** (1.26 ppm) vs **14** (1.27 ppm)、**18** (1.291 ppm) vs **15** (1.294 ppm)、**19** (1.28 ppm) vs **17** (1.29 ppm) を比較することによりジアステレオマーが存在していないことを確認した。



Scheme 9. Synthesis of Secondary Allyl Alcohols

第2節 2価Pd触媒を用いる環化反応

Figure 4 に示した 9 つの環化前駆体に対して oxypalladation による環化反応を行った。

まず、シンプルな第 1 級アルコール **11** を用い、環化反応を検討した (Table 1)。化合物 **11** を THF 中に溶解し、室温下 10 mol % の $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ を加えて、反応を行ったところ、反応は 10 分以内に終了し、環化体 2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** が 3.3:1 の混合物として収率 95% で得られた (entry 1)。なお、ジアステレオマー比は、 $^1\text{H NMR}$ の積分比により決定した。生成物の立体化学の決定は次節で述べる。次に同反応を 0 °C で行ったところ、反応は 2 時間を要し、2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** が 3.8:1 の混合物として得られた。反応時間は長くなったものの、ジアステレオ選択性は、室温で行った場合と比較してほぼ同じであった (entry 2)。一方、反応温度を 60 °C で行ったところ、反応は 1 分以内に終了した。しかしながらジアステレオ選択性は 2.2:1 と室温で行った場合と比較して低下した (entry 3)。

また、室温条件下に、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ の触媒量を変えてみたところ、5 mol % では 10 分以内に反応が終了し、2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** の生成比も 3.3:1 と 10 mol % を用いた場合とほぼ同じであった (entry 4)。

Table 1. Pd^{II}-Catalyzed Cyclization of **11**

Entry	Pd-catalyst	(mol%)	additive	solvent	temp. (°C)	time	product yield (%) ^a	ratio (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^b
1	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	THF	r.t.	10 min	95	77 : 23
2	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	THF	0	2 h	84	79 : 21
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	THF	60	1 min	84	69 : 31
4	PdCl ₂ (MeCN) ₂	5	—	THF	r.t.	10 min	96	77 : 23
5	PdCl ₂ (MeCN) ₂	1	—	THF	r.t.	3 h	87	79 : 21
6	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	CH ₂ Cl ₂	r.t.	10 min	76	67 : 33
7	PdCl ₂ (MeCN) ₂	5	—	CH ₂ Cl ₂	r.t.	10 min	85	71 : 29
8	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	toluene	r.t.	20 min	78	71 : 29
9	PdCl ₂ (MeCN) ₂	5	—	toluene	r.t.	1.5 h	89	72 : 28
10	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	MeOH	r.t.	15 h	54	43 : 57
11	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	—	CH ₃ CN	r.t.	2 h	41 ^c	60 : 40
12	PdCl ₂ (MeCN) ₂	5	—	CH ₃ CN	r.t.	9 h	64	60 : 40
13	PdCl ₂	10	—	THF	r.t.	15 min	87	72 : 28
14	Pd(OAc) ₂	10	—	THF	r.t.	1 d	0 ^d	—
15	Pd(OCOCF ₃) ₂	10	—	THF	r.t.	2 h	31	67 : 33
16	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	10	—	THF	r.t.	1 d	0 ^d	—
17	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	AcOH ^e	THF	r.t.	2.5 h	85	78 : 22
18	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	Et ₃ N ^f	THF	r.t.	3 d	0	—
19	PdCl ₂ (MeCN) ₂	10	Et ₃ NHCl ^f	THF	r.t.	3 d	0	—

^a) Isolated yield. ^b) Ratios were determined by integration value of the vinyl protons in ¹H NMR spectrum.

^c) Desilylated products of **32** were obtained in 54% yield. ^d) Recovery of starting material. ^e) 3 eq. ^f) 1 eq.

反応を 1 mol % の触媒量で行うと時間は 3 時間に延びたが、環化体の生成比は 10 mol % および 5 mol % の結果と比較してほぼ変わらなかった (entry 5)。

以上の結果を反応収率および時間、選択性の面から考慮すると触媒量は 5~10 mol %、反応温度は室温が最適条件であることがわかった。

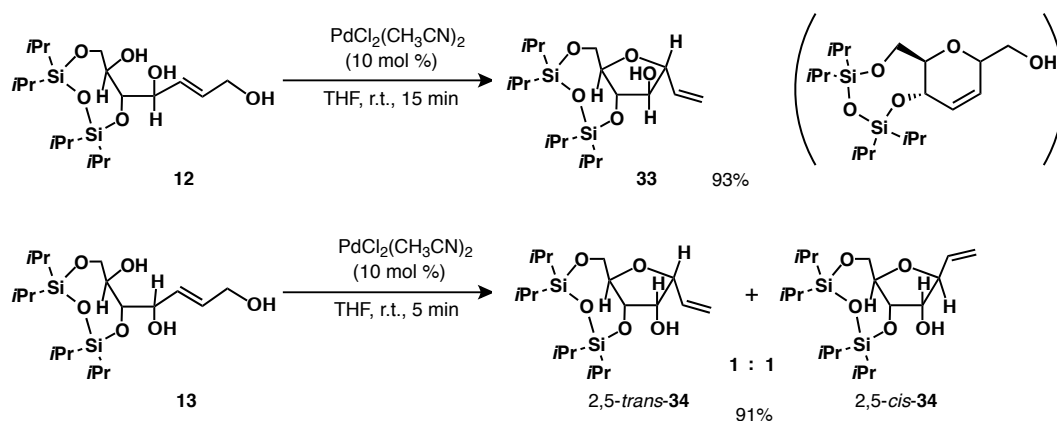
次に THF 以外の溶媒、すなわち CH_2Cl_2 、トルエン、メタノール、アセトニトリル中で反応を行った (entry 6-12)。その結果、 CH_2Cl_2 を 10 mol % 用いた場合には、反応時間 10 分、収率 76% で 2:1 の比で混合物を与えた (entry 6)。また触媒量を 5 mol % にして反応を行ってもほぼ同じであった (entry 7)。トルエン中触媒を 10 mol % 用いた場合には、反応時間 20 分、収率 78% で 2.4:1 の混合物を与えた (entry 8)。同条件下に触媒量を 5 mol % に減らすと反応時間は 1.5 時間に延び、収率は 89% とやや向上したが選択比は変わらなかった (entry 9)。ところがメタノール中の反応は遅く、反応時間は 15 時間を要し、収率 54%、選択性は 1:1.2 と大きく減少し、かつこれまでと逆に 2,5-*cis* 体が優先して得られた (entry 10)。一方、Pd の配位子として使われている配位性の強いアセトニトリルを溶媒として用いると反応時間 2 時間、収率 41% で 2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** の 3:2 の混合物を与えた (entry 11)。また、触媒を減らしたところ、反応時間が約 4 倍になったが、収率が 41% から 64% に改善した (entry 12)。

溶媒を検討した結果から、反応速度、反応収率および選択性から THF が最もよい溶媒であることがわかった。

次に 2 価 Pd 触媒について検討した (entry 13-16)。触媒に PdCl_2 を用いたところアセトニトリル錯体 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ よりもやや反応速度と収率が劣るもののほぼ同等の結果を与えた (entry 13)。しかしながら $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いたところ反応は全く起きなかった (entry 14)。一方、カチオン性の強い $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ を触媒に用いたところ、環化生成物は収率 31% で得られるものの異性体生成比も 2:1 と悪く満足のゆく結果を与えなかった (entry 15)。アセトニトリル配位子をホスフィン配位子に換えた $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を触媒として用いると全く反応は起きず原料を回収した (entry 16)。

次に、添加剤について調べた。Entry 1 の条件において酢酸を 3 等量添加したところ、反応に 2.5 時間を要し反応速度は大きく低下したが、収率は 85%、選択比 3.5:1 と大きな影響を与えなかった (entry 17)。一方で、塩基としてトリエチルアミンを 1 等量添加すると反応は全く進行しなかった、この原因としては、先に述べた反応機構では、oxypalladation が起こる際に塩化水素が生成するが、これをトリエチルアミンが補足するため PdCl_2 が再生されず触媒サイクルが廻らないことで反応が進まないと考えられる (entry 18)。また、トリエチルアミンの塩酸塩を 1 等量添加しても反応は全く進行しなかった (entry 19)。このことは、ホスフィン配位子が触媒活性を阻止したように、アミンが配位子として機能し、触媒活性を落としていると考えている。

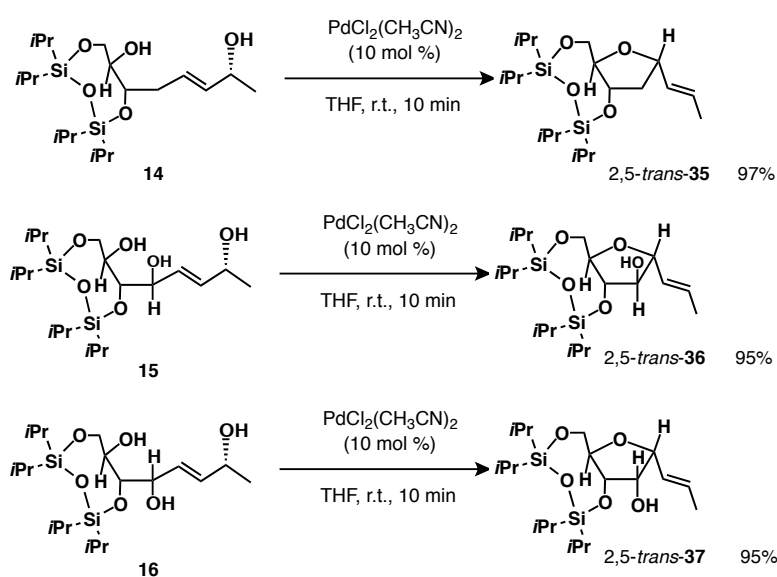
これらの結果から、本反応は THF 中、10 mol % の $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 存在下、室温で行うことが最適条件と判断された。



Scheme 10. Pd^{II} -Catalyzed Cyclization of **12** and **13**

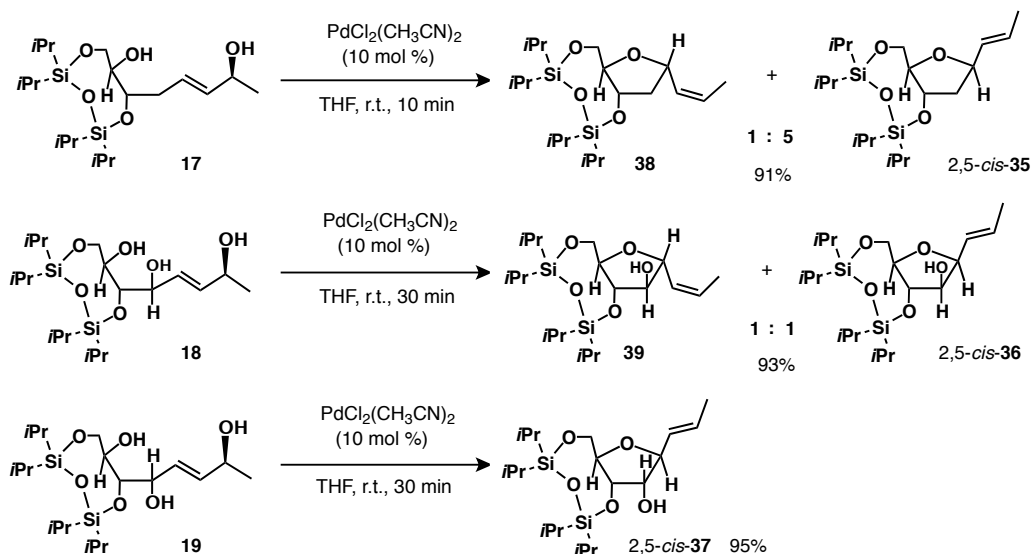
そこで、上記の条件をもとにその他の基質 **12** から **19** の残りの基質について oxypalladation による環化反応を行った。 γ 位に水酸基を配置した第1級アリルアルコール基質 **12** と **13** について環化反応を試みた (Scheme 10)。R 配置の γ 位水酸基を有する基質 **12** では 2,5-*trans*-**33** だけが収率 93% で得られた。なお、 γ 位に水酸基を有する基質として、可能性が考えられた 6-*endo-trig* 型の生成物であるジヒドロピラン環は一切得られなかった。一方 S 配置の水酸基を有する基質 **13** の場合には 2,5-*trans*-**34** と 2,5-*cis*-**34** の 1:1 の混合物が得られた。この反応でも 6-*endo-trig* 型の生成物であるジヒドロピラン環は全く得られなかった。

続いて、R 配置の第2級アリルアルコール **14**、**15** および **16** の環化反応を行った (Scheme 11)。化合物 **14** からは、収率 97% で 2,5-*trans*-**35** が単一化合物として得られた。また、 γ 位に R 配置の水酸基を有する基質 **15** では 2,5-*trans*-**36** が収率 95% で得られた。さらに、 γ 位に S 配置の水酸基を有する基質 **16** でも 2,5-*trans* 体だけが生成し、2,5-*trans*-**37** を収率 95% で与えた。これらの結果から、 γ 位の水酸基の有無および立体配置に関わらず、2,5-*trans* 体が選択的に得られることがわかった。また、アルケンの立体配置は ¹H NMR によりいずれも E 配置であった。



Scheme 11. Pd^{II}-Catalyzed Cyclization of **14**, **15** and **16**

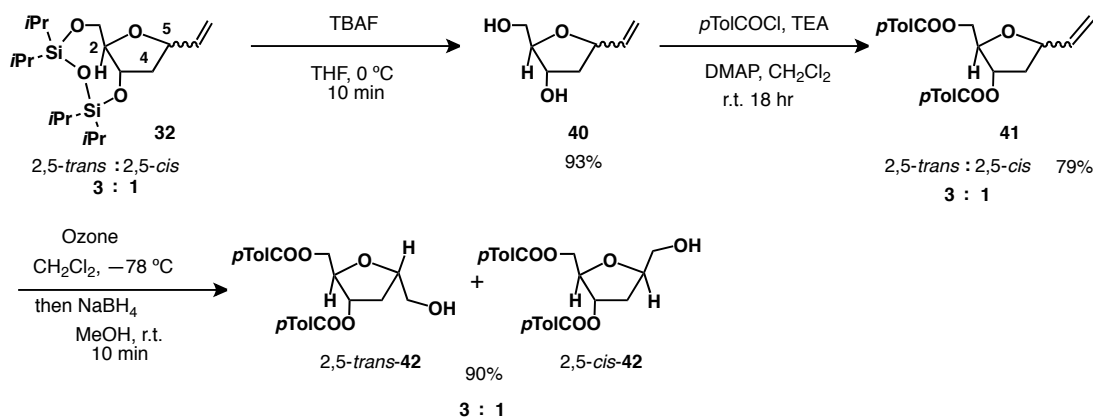
一方、アリルアルコールが S 配置の γ 位水酸基を有する **17** からは、**38** と 2,5-*cis*-**35** の 1:5 の混合物が収率 91% で得られた。2,5-*cis*-**35** は ¹H NMR のカップリング定数により E アルケニル基を有していることがわかったが、もう一つのマイナー異性体 **38** は Z アルケニル基を有していることがわかった。次に、アリル位に S 配置の水酸基を有し γ 位に R 配置の水酸基を有する基質 **18** では、Z アルケニル基を有する生成物 **39** と E アルケニル基を有している生成物 2,5-*cis*-**36** の混合物が収率 93% で得られた。ところが、 γ 位に S 配置の水酸基を有する基質 **19** からは、単一の立体化学を有する環化体 2,5-*cis*-**37** が収率 95% で得られた (Scheme 12)。これらの生成物の立体化学は図に示した通りであるが、その立体化学の決定は次節で述べる。



Scheme 12. Pd^{II}-Catalyzed Cyclization of **17**, **18** and **19**

第3節 立体化学の決定

得られた環化生成物の立体化学の決定については、既知化合物に誘導することにより決定することにした。ジアステレオマーの混合物として得られた化合物については、クロマトグラフィーによる分離を試みたが不成功に終わった。そこでその場合には、ジアステレオマー混合物を分離可能な化合物へ変換したのち、それぞれを既知化合物に誘導するか、あるいは対称構造へ導くことで5位の立体化学を決定することとした。まず初めに4位無置換体 **32**、**35** および **38** について5位の立体化学の決定を行うこととした。



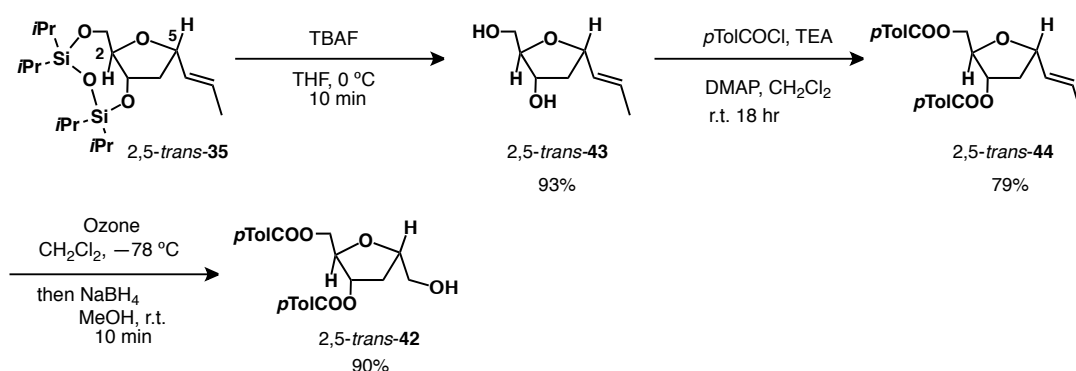
Scheme 13. Determination of Stereochemistry of **32**

4位デオキシ体 **32** の5位の立体化学の決定は、既知化合物 **2,5-cis-42**³³⁾へ導くことにより1位の立体化学を決定することとした (Scheme 13)。すなわち、環化体 **2,5-trans-32** と **2,5-cis-32** の3:1の混合物に対してTBAFを作用させ脱シリル化しジオール **40** を93%の収率で得た。得られた **40** の2つの水酸基を

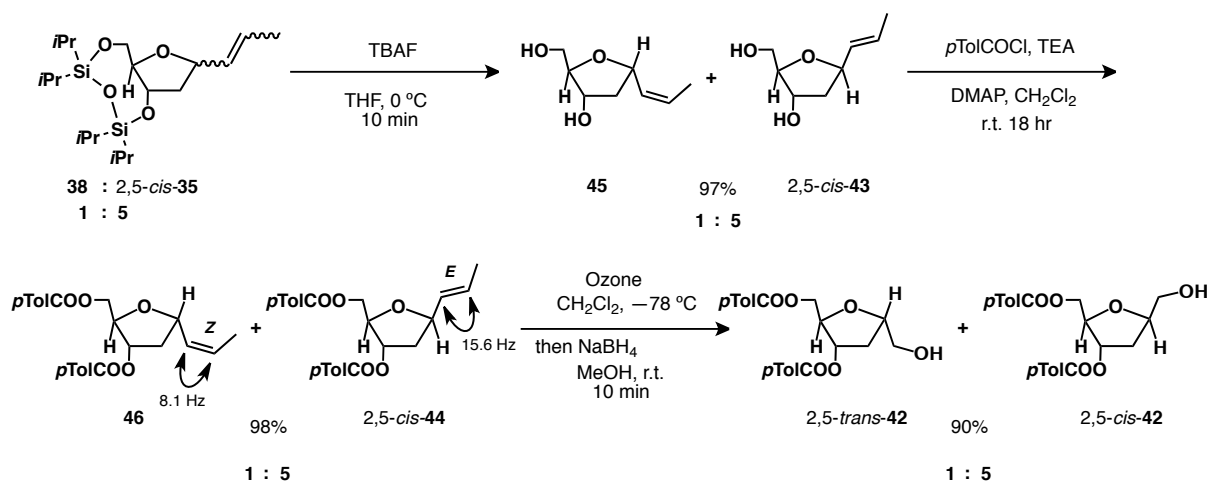
-トルオイル化し、収率79%、ジアステレオ比3:1で**41**を得ることができた。続いて**41**をオゾン

酸化し、得られたオゾニドを水素化ホウ素ナトリウムにより還元しアルコール **42** へ収率 90%で導いた。得られたジアステレオ混合物を HPLC を用いて分離しそれぞれ $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、マイナーな異性体の $^1\text{H NMR}$ スペクトルが既知化合物 *2,5-cis* 体のスペクトルデータと一致したことから、マイナー異性体を *2,5-cis-32* と決定した。従って、主生成物は *2,5-trans-32* であると決定できた。

単一異性体である環化体 *2,5-trans-35* の5位の立体化学については上記と同じ手法によりアルコール **42** へと誘導し立体化学を決定した (Scheme 14)。すなわち、TBAF による脱シリル化によってジオール *2,5-trans-43* へ収率 93%で誘導した後、*p*-トルオイル化しトルオイル体 *2,5-trans-44* を収率 79%で得ることができた。続いて、オゾン酸化に続く還元を行ったところ *2,5-trans-42* が収率 90%で得られた。このことから環化体 **35** は、*2,5-trans* 体であると決定できた。



Scheme 14. Determination of Stereochemistry for Cyclized Products **35**



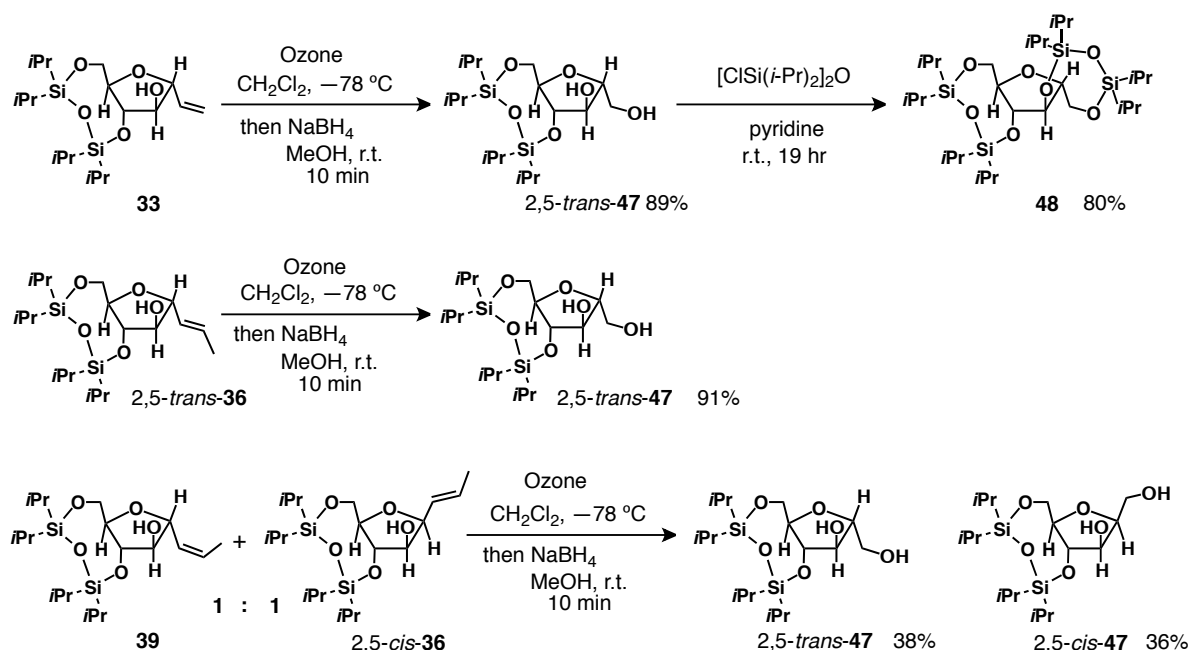
Scheme 15. Determination of the Stereochemistry of **38** and *2,5-cis-35*

続いて環化体 **38** および *2,5-cis-35* の5位の立体化学について上記と同じ方法で立体化学の決定を行った (Scheme 15)。すなわち、2種の1:5の混合物である **38** および *2,5-cis-35* に対して TBAF による脱シリル化により、収率 97%でジオール **45** と *2,5-cis-43* の混合物を得た。得られたジオール **45** と *2,5-cis-43* の混合物に対して *p*-トルオイル化を行い収率 98%で、ジエステル **46** と *2,5-cis-44* に導いた。得られたジアステレオマー混合物の比は $^1\text{H NMR}$ から 1:5 であった。また、これらの一部を HPLC により分離

後、**46** と *2,5-cis-44* のそれぞれの ^1H NMR 解析により、側鎖のアルケン部分のカップリング定数は、**46** では 8.1 Hz、一方、*2,5-cis-44* は 15.1 Hz であったことから、マイナー生成物が *Z* アルケニル体、メジャー生成物が *E* アルケニル体であることがわかった。続いて、**46** と *2,5-cis-44* の混合物をオゾン酸化に続く還元により第 1 級アルコールへそれぞれ導き、収率 90% で *2,5-trans-42*, *2,5-cis-42* を 1:5 の比で得ることができた。従って、2 種類のジアステレオ混合物である環化体 **38** および *2,5-cis-35* のうち主生成物は *2,5-cis* 体である (*E*)-*2,5-cis-35* で、副生成物は、(*Z*)-*2,5-trans* アルケニル体である **38** と決定することができた。

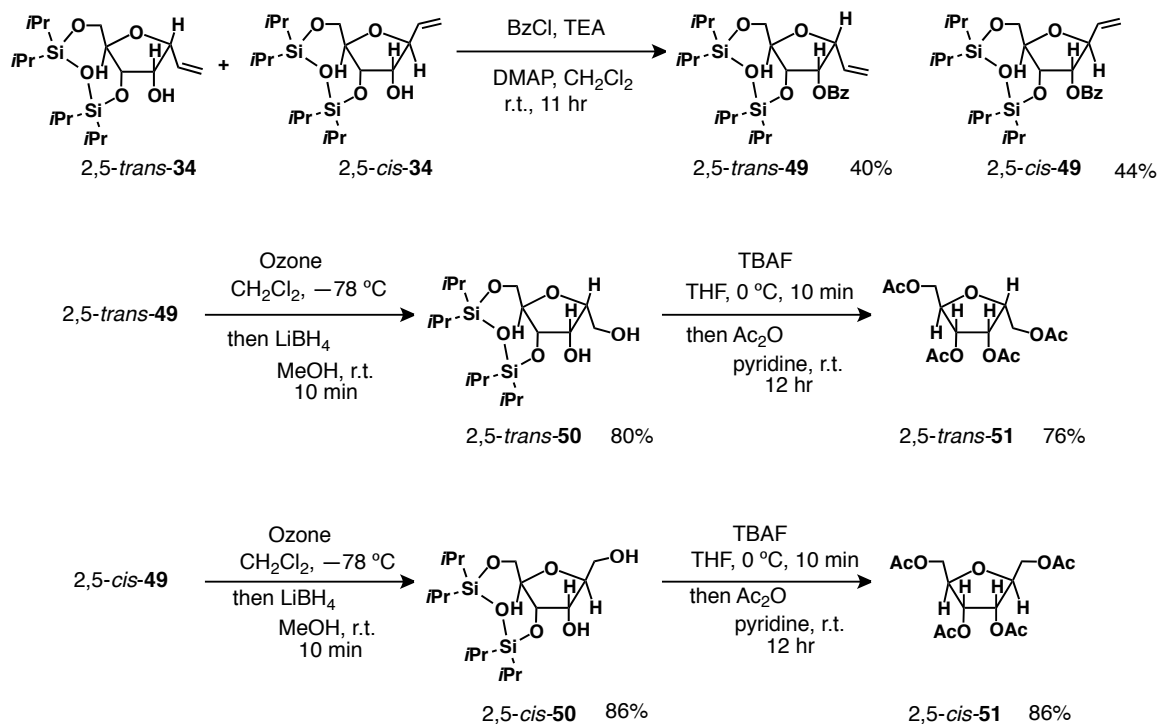
次に 4 位に *R* 配置の不斉中心を有する環化体 **33**, **36** および **39** の立体化学の決定について、5 位アルケニル基をヒドロキシメチル基に変換すると、2 位、3 位、4 位置換基の立体化学から 5 位のヒドロキシメチル基の立体配置の如何により、一方のジアステレオマーに対称要素が生じる。これをもとに 5 位の立体化学を決定することができると考えた。その結果を Scheme 16 にまとめた。化合物 **12** の反応で得られた環化体 **33** を用いて、オゾン酸化に続く還元によってジオール **47** を収率 89% で得ることが出来た。得られたジオール **47** に対して環状ビスシロキシ化を行ったところ **48** が収率 80% で得られた。得られた化合物 **48** の ^1H NMR を測定した結果、対称化合物であったことから *2,5-trans* 体と決定した。

次に化合物 **15** から得られた単一環化体 *2,5-trans-36* をオゾン酸化に続く還元によって第 1 級アルコールへ収率 91% で導いた、得られた化合物が *2,5-trans-47* と同一であったことから *2,5-trans-36* と決定できた。



Scheme 16. Determination of the Stereochemistry of **33**, **36** and **39**

次に化合物 **18** から得られた *Z* アルケニル環化体 **39** と *E* アルケニル環化体 **36** の混合物については、オゾン酸化に続く還元によって、ジオール *2,5-cis-47* が収率 38%、そのジアステレオマー *2,5-trans-47* が収率 36% でそれぞれを単離することができた。この結果により、2 種類のジアステレオ混合物は、*2,5-trans* 環化体 **39** と *2,5-cis-36* の 1:1 の混合物であることが決定できた。

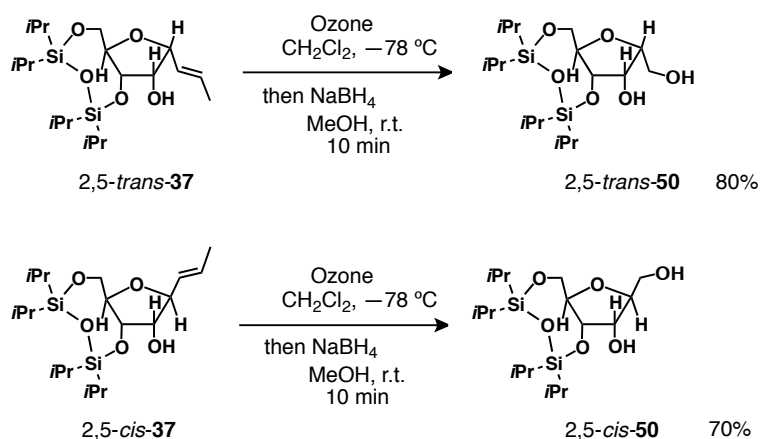


Scheme 17. Determination of the Stereochemistry of **34**

一方、4位が*S*配置の不斉中心を有する環化体**34**と**37**について、アルケニル基をヒドロキシメチル基に変換し環状シロキシ基を脱シリル化すれば、*2,5-trans*体は対称になり、*2,5-cis*体は非対称になることからそれぞれのNMRスペクトルにより容易に区別できると考えられた (Scheme 17)。

そこで、*2,5-trans-34*と*2,5-cis-34*の4位の水酸基をベンゾエート化後、HPLCを用いて polar な異性体 *2,5-trans-49* と less polar な異性体 *2,5-cis-49* の分離を行い、それぞれ収率 40% および 44% で単離した。得られた polar なベンゾエートを、オゾン酸化に続く還元を行ったところ収率 80% でジオール *2,5-trans-50* を得た。得られたジオール *2,5-trans-50* を TBAF による脱シリル化、続いてアセチル化したところ収率 76% で既知のテトラアセテート *2,5-trans-51* に導くことが出来た。この化合物の $^1\text{H NMR}$ には 4 種類のアセテートのメチル基が存在していたことから *2,5-trans* 体構造を持つことが決定された。一方、less polar なベンゾエートは、オゾン酸化に続く還元により *2,5-cis-50* とし、続いて脱シリル化とアセチル化により収率 86% で *2,5-cis-51* へと導いた。得られたテトラアセテートは、 $^1\text{H NMR}$ において 2 種類のアセトキシ基を有していたことから対称な *2,5-cis* 体構造であることがわかり、*2,5-cis* 体であることが決定された。また、化合物は、既知化合物であり文献のデータと一致した。^{34,35)}

一方、環化体 *2,5-trans-37* と *2,5-cis-37* の立体化学の決定は、環化体 **34** と同じ方法を用いて決定した (Scheme 18)。即ち、*2,5-trans-37* をオゾン酸化に続く還元を行うと *2,5-trans-50* が収率 86% で得られた。また、*2,5-cis-37* をオゾン酸化に続く還元を行うと *2,5-cis-50* が収率 70% で得られた。これらの変換から *2,5-trans-37* と *2,5-cis-37* の立体化学が決定された。



Scheme 18. Determination of the Stereochemistry of Products **37**

第4節 環化体の構造解析

前節では、得られた2,5-二置換THF環化合物の5位の立体化学を誘導化によって明らかにすることができた。ところが、 ^{13}C NMRについては、THF環上の炭素は似たような化学シフトを示すため帰属が難しい。そこで、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、CH-COSYの詳細な解析を行い、 ^1H および ^{13}C スペクトルの帰属を行った。

初めに4位デオキシ体である2,5-*trans*-**32**、2,5-*cis*-**32**、2,5-*trans*-**35**、2,5-*cis*-**35**、**38**について解析を行った。環化体2,5-*trans*-**32**、2,5-*cis*-**32**の3:1の混合物は、分離せずそのまま ^1H NMRの解析を行った。その結果、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測された3.99 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz)のシグナルは、2,5-*trans*-**32**の2'位のプロトンであり、さらに4.05 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz)は、2,5-*cis*-**32**の2'位のプロトンであるとわかった。また2,5-*trans*-**32**と2,5-*cis*-**32**のもう1つの2'位のプロトンと、2位のプロトンが3.83-3.74 (m, 2H)のシグナルに混ざって存在していると考えた。さらに2,5-*trans*-**32**と2,5-*cis*-**32**の2位と3位のプロトンは4.52-4.38 (m, 2H)のシグナルに存在していると帰属した。

この帰属のもと、CH-COSYを測定し ^{13}C NMRの帰属を行った。その結果、2,5-*trans*-**32**では83.3 ppmは2位、78.2 ppmは5位、73.6 ppmは3位、63.4 ppmは2'位の炭素と帰属し (Fig. 5)、一方、2,5-*cis*-**32**は、86.2 ppmは2位、78.6 ppmは5位、73.8 ppmは3位、64.1 ppmは2'位と帰属することができた (Fig. 6)。

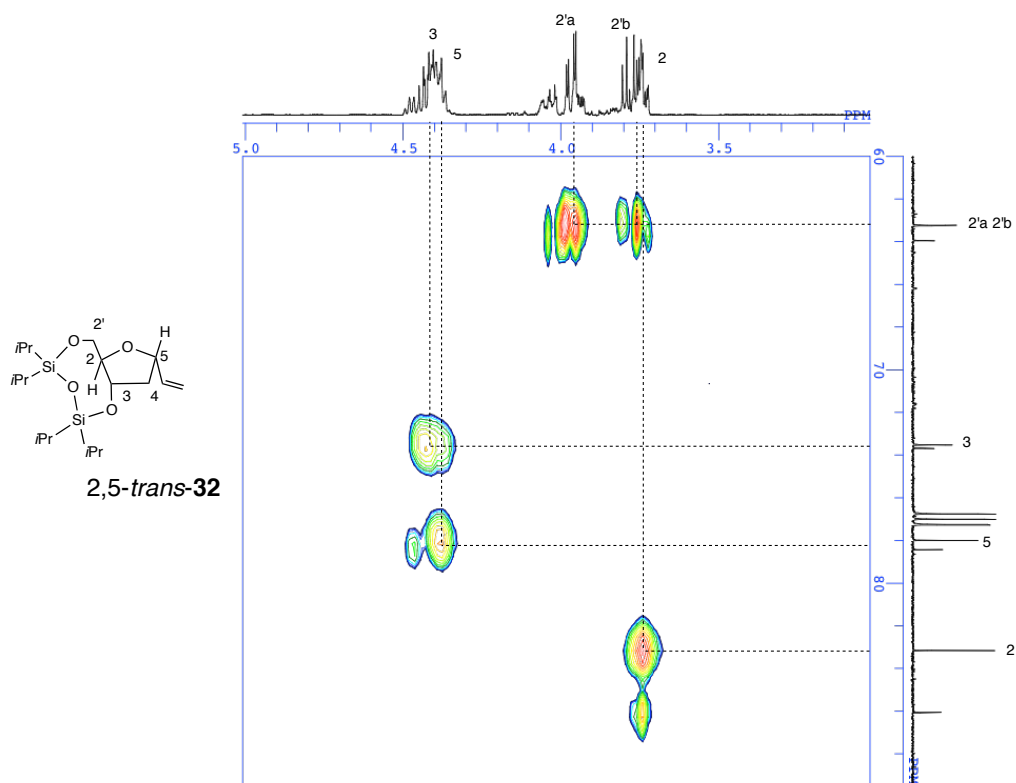


Fig. 5. CH-COSY Spectrum of **2,5-trans-32**

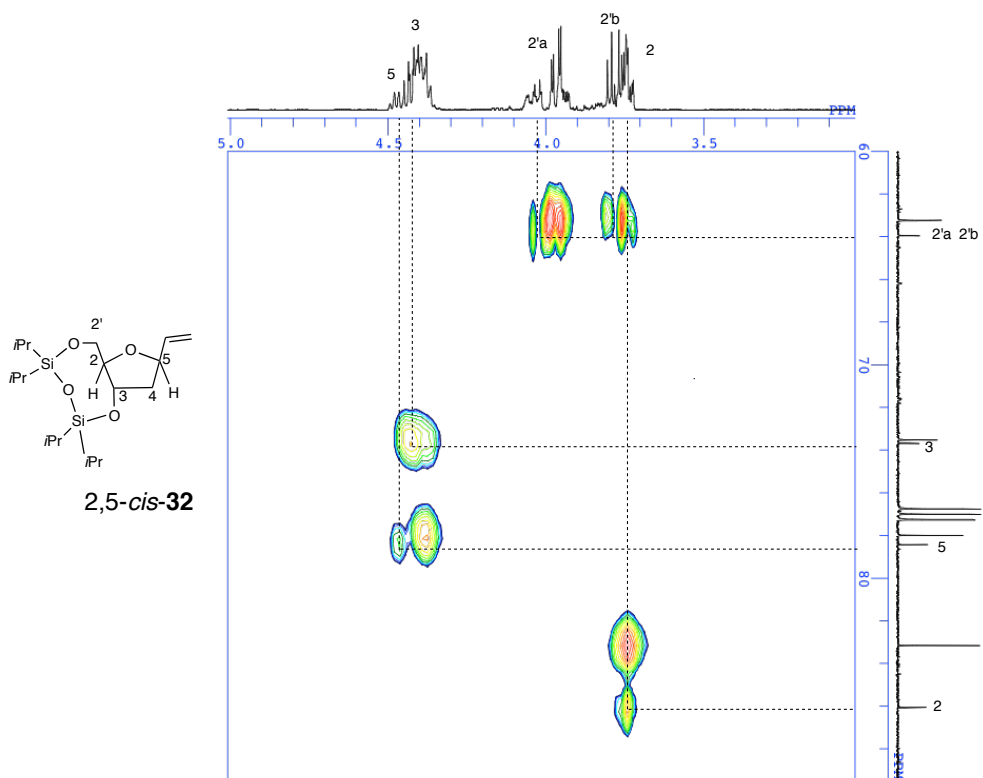


Fig. 6. CH-COSY Spectrum of **2,5-cis-32**

環化体 2,5-*trans*-**35** の ^1H NMR の解析については、3.97 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz) と 3.79 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz) のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると考えた。さらに2'位のプロトンとのカップリングが観測された3.75 (td, $J = 6.8, 2.8$ Hz) のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。THF環上の4位のプロトンは、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測された2.33 (ddd, $J = 12.1, 6.8, 5.7$ Hz) と 1.87 (dt, $J = 12.1, 9.1$ Hz) の2つのシグナルであり、さらに4位の2つのプロトン2.33 (ddd, $J = 12.1, 6.8, 5.7$ Hz)、1.87 (dt, $J = 12.1, 9.1$ Hz) と2位のプロトン3.75 (td, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H) から3位のプロトンは、4.43 (dt, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H) のシグナルであると決定した。また、4位のプロトン2.33 (ddd, $J = 12.1, 6.8, 5.7$ Hz)、1.87 (dt, $J = 12.1, 9.1$ Hz) から5位のプロトンは、4.35 (ddd, $J = 9.1, 7.6, 5.7$ Hz) のシグナルであると決定した。この結果をもとに CH-COSY を測定し、 ^{13}C NMR の帰属を行った。その結果、低磁場側から 83.1 ppm は2位、78.1 ppm は5位、73.8 ppm は3位、63.6 ppm は2'位の炭素と帰属した (Fig. 7)。

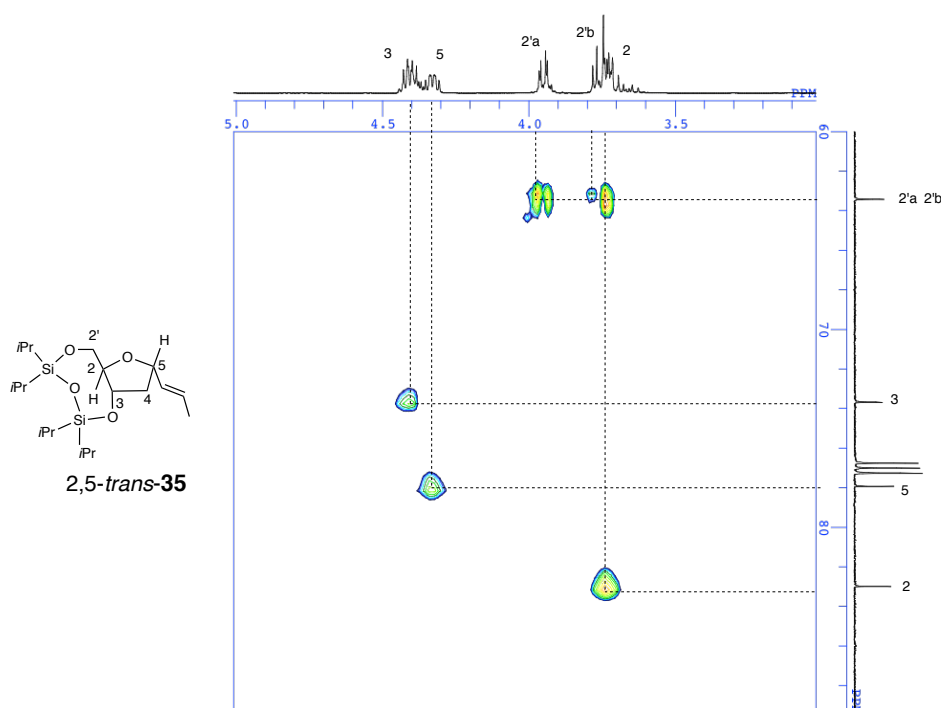


Fig. 7. CH-COSY Spectrum of 2,5-*trans*-**35**

環化体 **38**、2,5-*cis*-**35** の 1:5 の混合物は、分離せずそのまま ^1H NMR の解析を行った。環化体 2,5-*cis*-**35** の ^1H NMR については、4位の2つのプロトン1.88 (dt, $J = 12.8, 7.8$ Hz)、2.07 (ddd, $J = 12.8, 6.4, 3.3$ Hz) から5位と3位のプロトンが4.44 (q, $J = 7.8$ Hz) と 4.39 (dt, $J = 7.8, 3.3$ Hz) のいずれかのシグナルであることがわかった。ここでアルケニル基の5'位のプロトン5.42 (ddq, $J = 15.1, 7.8, 1.5$ Hz) のカップリング定数から4.44 (q, $J = 7.8$ Hz) が5位のプロトンであることを決定し、もう一方の4.39 (dt, $J = 7.8, 3.3$ Hz) のシグナルが3位のプロトンと決定した。2位のプロトンと2'位のプロトンは3.82-3.69 (m) のシグナルに混ざっていると考えた。この結果をもとに CH-COSY を用いて ^{13}C NMR の帰属を行った結果、 ^{13}C NMR は、86.1 ppm が2位、78.7 ppm が5位、74.2 ppm が3位、64.3 ppm が2'位の炭素と帰属した (Fig. 8)。

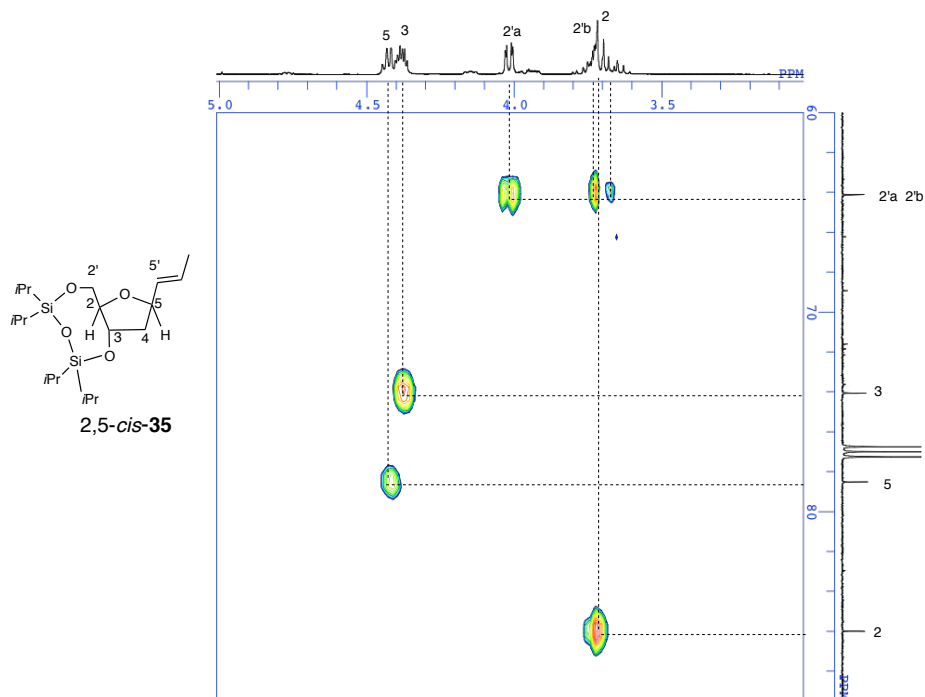


Fig. 8. CH-COSY Spectrum of 2,5-*cis*-**35**

4位デオキシ体について、 ^1H NMR および ^{13}C NMR の帰属した結果を Table 2 および Table 3 にまとめた。

Table 2. ^1H NMR Data for **32** and **35** in CDCl_3

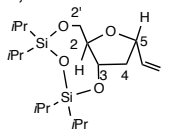
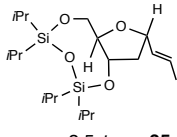
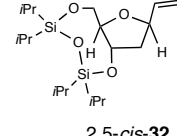
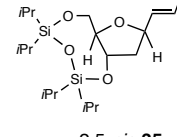
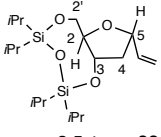
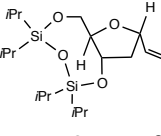
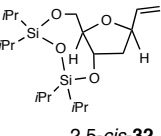
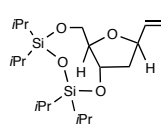
position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
	3.83-3.74 (m) 3.99 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz)	3.83-3.74 (m)	4.52-4.38 (m)	1.95-1.84 (m) 2.38 (ddd, $J = 12.1, 6.3, 5.9$ Hz)	4.52-4.38 (m)
2,5-trans-32					
	3.79 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz) 3.97 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz)	3.75 (td, $J = 6.8, 2.8$ Hz)	4.43 (dt, $J = 9.1, 6.8$ Hz)	1.87 (dt, $J = 12.1, 9.1$ Hz) 2.33 (ddd, $J = 12.1, 6.8, 5.7$ Hz)	4.35 (ddd, $J = 9.1, 7.6, 5.7$ Hz)
2,5-trans-35					
2,5-cis-isomer					
	3.83-3.74 (m) 4.05 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz)	3.83-3.74 (m)	4.52-4.38 (m)	1.95-1.84 (m) 2.12 (ddd, $J = 12.7, 6.6, 4.4$ Hz)	4.52-4.38 (m)
2,5-cis-32					
	3.82-3.69 (m) 4.04 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz)	3.82-3.69 (m)	4.39 (dt, $J = 7.8, 3.3$ Hz)	1.88 (dt, $J = 12.8, 7.8$ Hz) 2.07 (ddd, $J = 12.8, 6.4, 3.3$ Hz)	4.44 (q, $J = 7.8$ Hz)
2,5-cis-35					

Table 3. ^{13}C NMR Data for **32** and **35** in CDCl_3

position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
	63.4	83.3	73.6	40.8	78.2
2,5-trans-32					
	63.6	83.1	73.8	41.1	78.1
2,5-trans-35					
2,5-cis-isomer					
	64.1	86.2	73.8	41.0	78.6
2,5-cis-32					
	64.3	86.1	74.2	41.3	78.7
2,5-cis-35					

次に4位*R*体である2,5-*trans*-**33**、2,5-*cis*-**36**、2,5-*trans*-**36**、**39**について解析を行った。

環化体2,5-*trans*-**33**の ^1H NMRの解析については、3.97 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz)と3.89 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると考えた。さらに2'位の2つのプロトン3.97 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz)と3.89 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz)とカップリングしている3.83 (td, $J = 7.0, 3.2$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。さらに2位3.83 (td, $J = 7.0, 3.2$ Hz)のカップリング定数から3位のプロトンのシグナルは4.28 (t, $J = 7.0$ Hz)と決定した。またアルケニル基部分の5'位のプロトン5.91 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 6.7$ Hz)と6'位の2つのプロトン5.34 (ddd, $J = 17.1, 1.4, 1.0$ Hz)、5.22 (ddd, $J = 10.2, 1.4, 1.0$ Hz)から4.15 (tt, $J = 6.7, 1.0$ Hz)のシグナルが5位のプロトンであると決定した。4位のプロトンは4.04 (dd, $J = 7.0, 6.7$ Hz)のシグナルであると決定した。この結果をもとにCH-COSYを測定し、THF環部分の ^{13}C NMRの帰属を行った。 ^1H NMRの解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMRのシグナルをつなぐとそれぞれ81.5 ppmは2位、82.5 ppmは5位、81.4 ppmは4位、78.7 ppmは3位、63.4 ppmは2'位と帰属した (Fig. 9)。

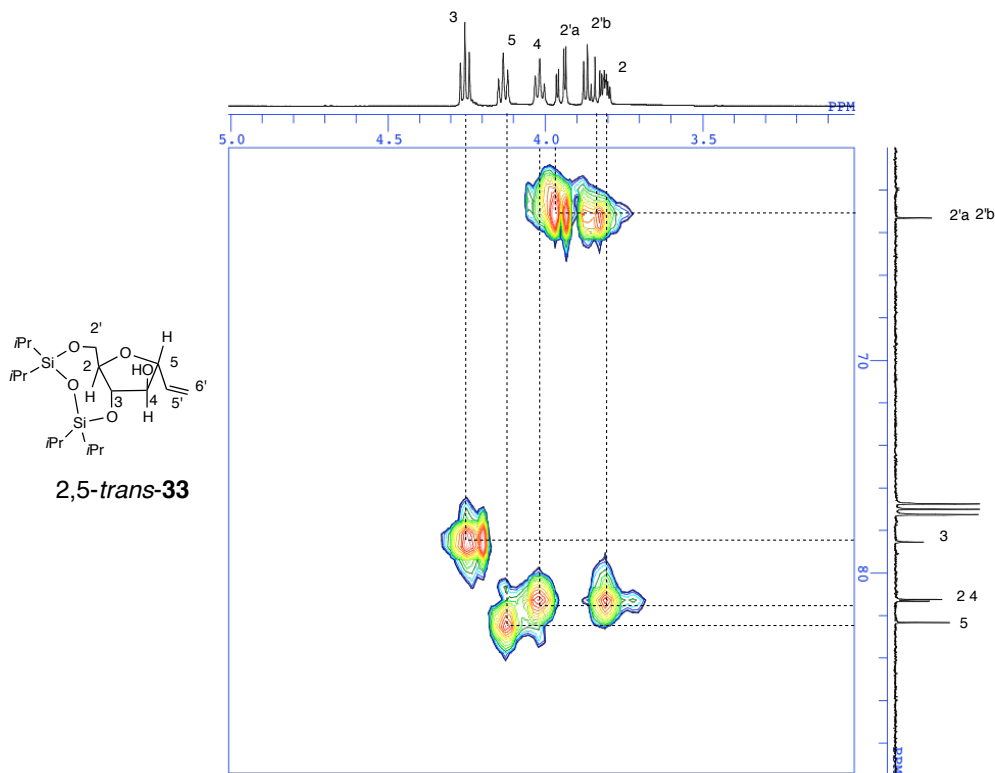
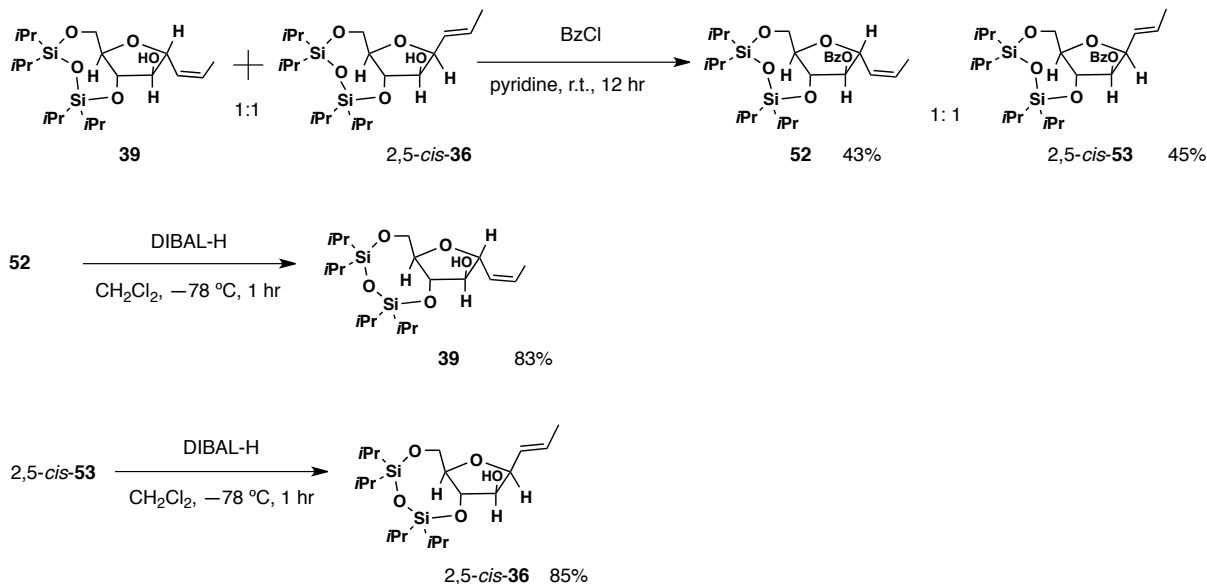


Fig. 9. CH-COSY Spectrum of 2,5-*trans*-33



Scheme 19. Separation of 39 and 2,5-*cis*-36 in 2 chemical steps

環化体 39、2,5-*cis*-36 は 1:1 の混合物でクロマトグラフィーでは分離することができなかった。そこで、一旦ベンゾイル化を行った後に HPLC による分離を行い 52 を 43% と 2,5-*cis*-53 を 45% の収率で得た。続いて得られたベンゾエート体をそれぞれ還元的に脱ベンゾイル化し 39 を 83%、2,5-*cis*-36 を 85% の収率で得ることができた (Scheme 19)。その後それぞれの ^1H 、 ^{13}C NMR の測定に続いて CH-COSY

を測定し帰属を試みた。

環化体**39**の $^1\text{H NMR}$ は、3.97 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz)と3.88 (dd, $J = 10.9, 7.1$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると考えた。さらに2'位の2つのプロトン3.97 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz)、3.88 (dd, $J = 10.9, 7.1$ Hz)とカップリングしている3.85 (td, $J = 7.1, 3.0$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。さらに2位 3.85 (td, $J = 7.1, 3.0$ Hz)のカップリング定数から、4.23 (t, $J = 7.1$ Hz)のシグナルが3位であると決定した。またアルケン部位のプロトン5.49 (ddq, $J = 10.9, 8.7, 1.8$ Hz)と5.77 (ddd, $J = 10.9, 7.1, 0.9$ Hz)から4.58 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 0.9$ Hz)のシグナルが5位のプロトンであると決定した。最後に残ったシグナル4.02 (t, $J = 7.1$ Hz)は、4位のプロトンであると決定した。

この結果をもとに CH-COSY を測定し、THF 環部分の $^{13}\text{C NMR}$ の帰属を行った。 $^1\text{H NMR}$ の解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と $^{13}\text{C NMR}$ のシグナルをつなぐとそれぞれ 82.3 ppm は4位、81.3 ppm は2位、78.8 ppm は3位、76.5 ppm は5位、63.8 ppm は2'位と帰属した (Fig. 10)。

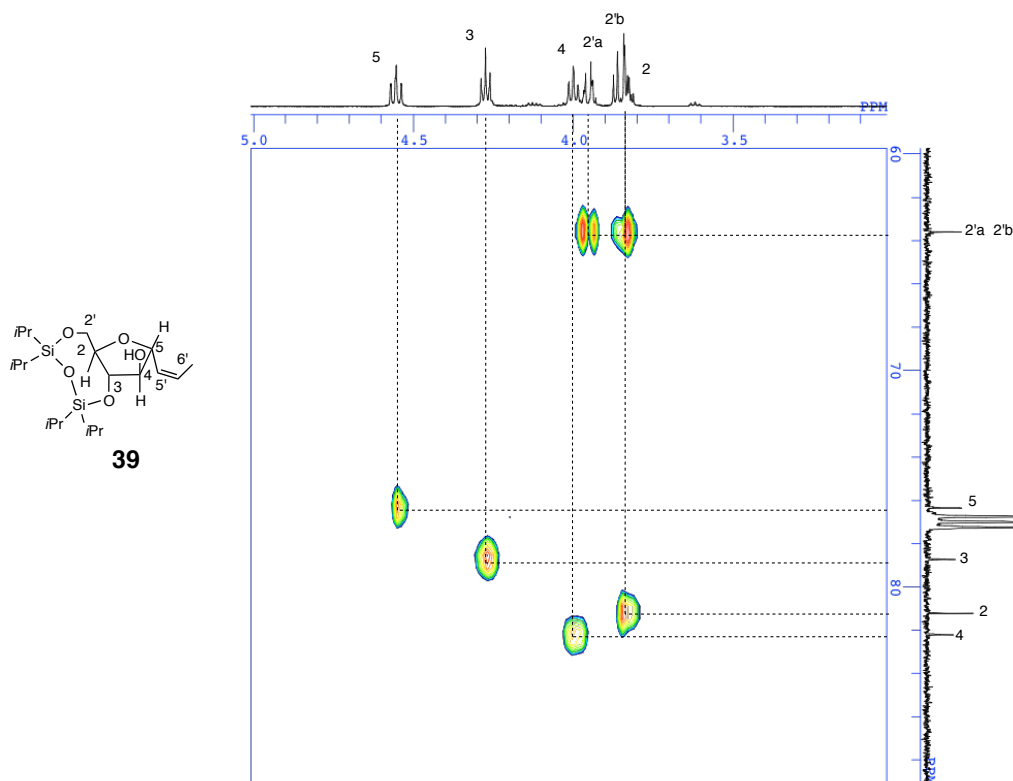


Fig. 10. CH-COSY Spectrum of **39**

2,5-*cis*-**36** の $^1\text{H NMR}$ は、4.05 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz)と 3.79 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると考えた。さらに2'位の2つのプロトン 4.05 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz)、3.79 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz)とカップリングしている3.73 (ddd, $J = 8.2, 4.9, 3.7$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。さらに2位 3.73 (ddd, $J = 8.2, 4.9, 3.7$ Hz)のカップリング定数から4.21 (dd, $J = 4.9, 2.8$ Hz)のシグナルは3位であると決定した。

また、5'位のプロトン5.54 (ddq, $J = 15.1, 6.4, 1.6$ Hz)と6'位のプロトン5.91 (dq, $J = 15.1, 6.9, 1.1$ Hz)から 4.42 (dd, $J = 5.5, 2.8, 1.1$ Hz)のシグナルが5位のプロトン由来であると決定した。最後に残ったシグナル4.08 (brt, $J = 2.8$ Hz)は、4位のプロトンであると決定した。

この結果をもとに CH-COSY を測定し、THF 環部分の ^{13}C NMR の帰属を行った。 ^1H NMR の解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMR のシグナルをつなぐとそれぞれ 84.6 ppm は2位、81.0 ppm は5位、80.5 ppm は3位、79.3 ppm は4位、64.3 ppm は2'位と帰属することができた (Fig. 11)。

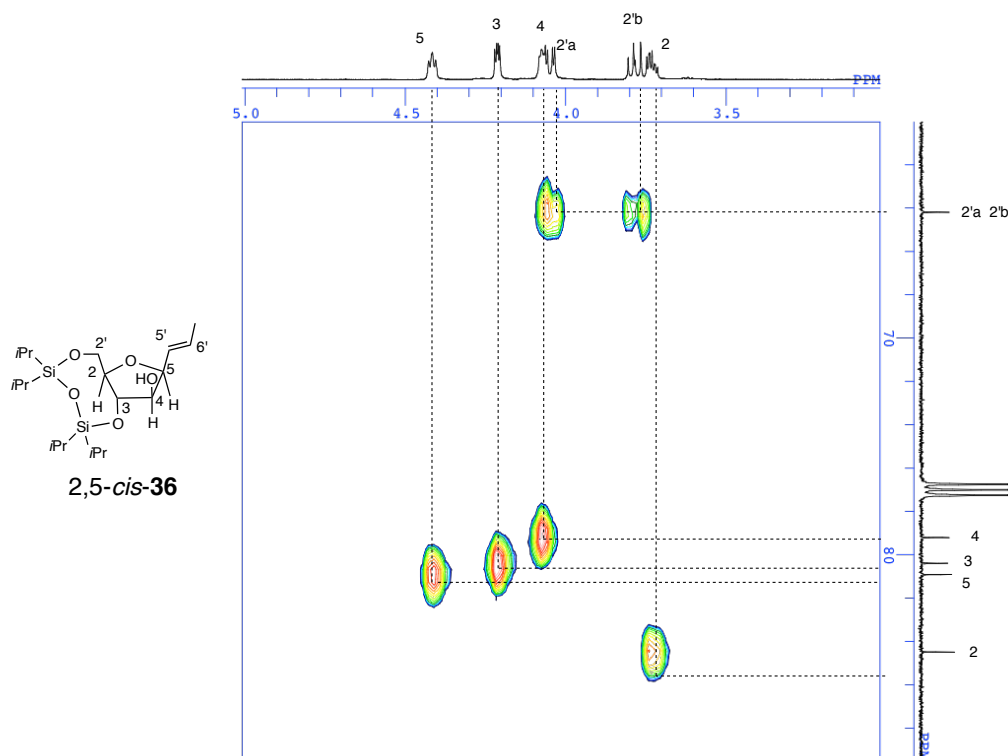


Fig. 11. CH-COSY Spectrum of 2,5-*cis*-36

環化体2,5-*trans*-36の ^1H NMRは、3.97 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz)と3.86 (dd, $J = 11.3, 6.9$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであり、さらに2'位の2つのプロトン3.97 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz)と3.86 (dd, $J = 11.3, 6.9$ Hz)がカップリングしている3.82 (td, $J = 6.9, 3.0$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。さらに3.82 (td, $J = 6.9, 3.0$ Hz)のカップリング定数から4.26 (t, $J = 6.9$ Hz)のシグナルは3位であると決定した。また、5'位のプロトン5.54 (ddq, $J = 15.1, 7.8, 1.5$ Hz)より4.09 (t, $J = 7.7$ Hz)のシグナルが5位のプロトン由来であると決定した。最後に4.01 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz)は、4位のプロトンであると決定した。

この結果をもとに CH-COSY を測定し、THF 環部分の ^{13}C NMR の帰属を行った。 ^1H NMR の解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMR のシグナルをつなぐとそれぞれ 82.3 ppm は5位、81.5 ppm は4位、81.2 ppm は2位、78.8 ppm は3位、63.7 ppm は2'位と帰属した (Fig. 12)。

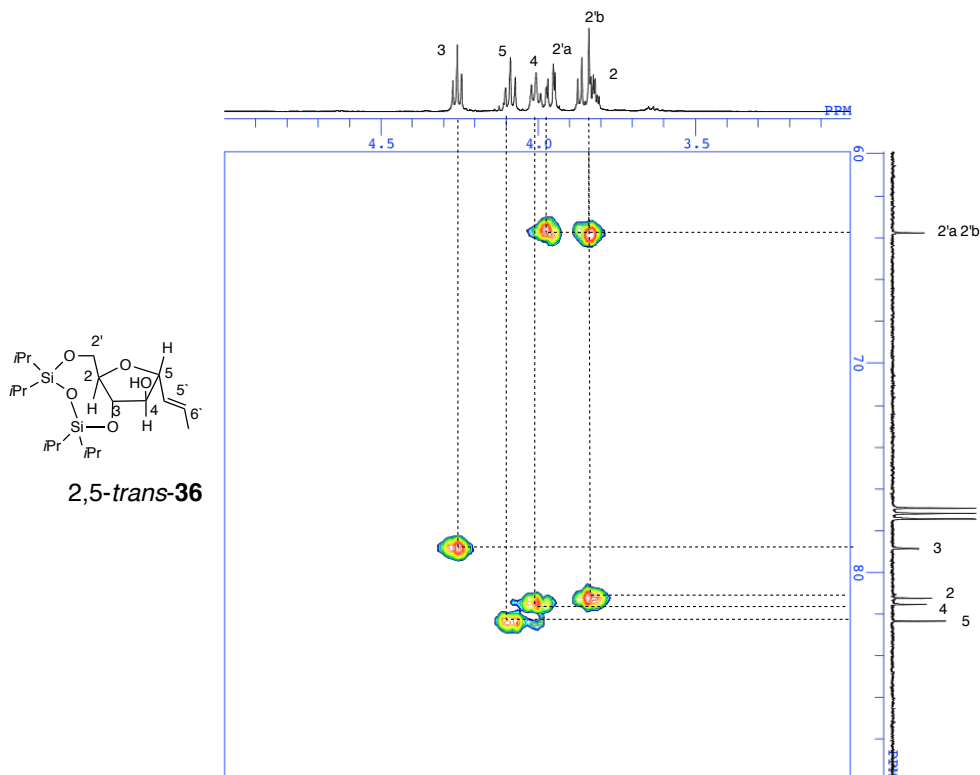


Fig. 12. CH-COSY Spectrum of *2,5-trans-36*

^1H NMR および ^{13}C NMR を帰属した結果をまとめ Table 4 および Table 5 に示した。

Table 4. ^1H NMR Data for **33**, **36** and **39** in CDCl_3

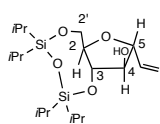
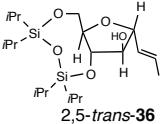
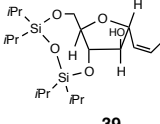
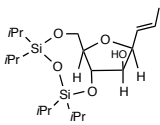
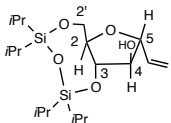
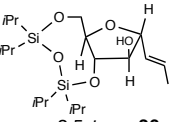
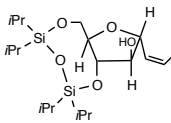
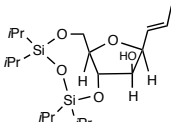
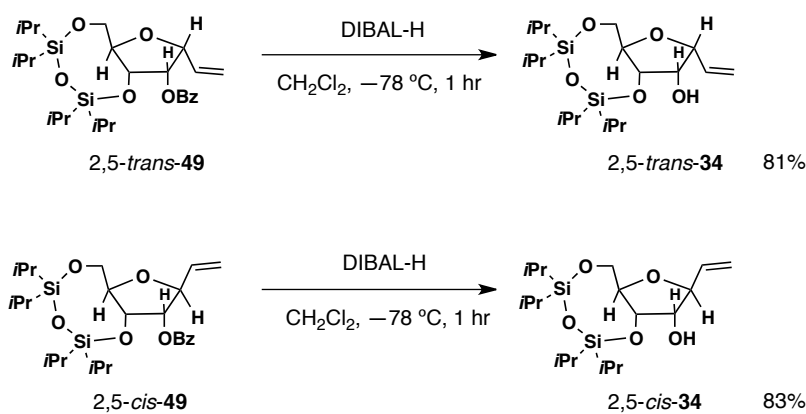
position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
 2,5-trans-33	3.89 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz)	3.83 (td, $J = 7.0, 3.2$ Hz)	4.28 (t, $J = 7.0$ Hz)	4.04 (dd, $J = 7.0, 6.7$ Hz)	4.15 (tt, $J = 6.7, 1.0$ Hz)
	3.97 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz)				
 2,5-trans-36	3.86 (dd, $J = 11.3, 6.9$ Hz)	3.82 (td, $J = 6.9, 3.0$ Hz)	4.26 (t, $J = 6.9$ Hz)	4.01 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz)	4.09 (t, $J = 7.7$ Hz)
	3.97 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz)				
 39	3.88 (dd, $J = 10.9, 7.1$ Hz)	3.85 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz)	4.23 (t, $J = 7.1$ Hz)	4.02 (t, $J = 7.1$ Hz)	4.58 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 0.9$ Hz)
	3.97 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz)				
2,5-cis-isomer					
 2,5-cis-36	3.79 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz)	3.73 (ddd, $J = 8.2, 4.9, 3.7$ Hz)	4.21 (dd, $J = 4.9, 2.8$ Hz)	4.08 (brt, $J = 2.8$ Hz)	4.42 (dd, $J = 5.5, 2.8, 1.1$ Hz)
	4.05 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz)				

Table 5. ^{13}C NMR Data for **33**, **36** and **39** in CDCl_3

position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
	63.4	81.5	78.7	81.4	82.5
2,5-trans-33					
	63.7	81.2	78.8	81.5	82.3
2,5-trans-36					
	63.8	81.3	78.8	82.3	76.5
39					
2,5-cis-isomer					
	64.3	84.6	80.5	79.3	81.0
2,5-cis-36					

Scheme 20. Preparation of **2,5-trans-34** and **2,5-cis-34**

次に4位 *S* 体である **2,5-trans-34**, **2,5-cis-34**, **2,5-trans-37**, **2,5-cis-37** について解析を行った。**2,5-trans-34** と **2,5-cis-34** は1:1の混合物でありクロマトグラフィーで分離することができなかった。そこで、第3節で述べた誘導化を行いジアステレオマーの分離を行った。**2,5-trans-34** と **2,5-cis-34** から導いたベンゾエート体 **2,5-trans-49** と **2,5-cis-49** を分離後、それぞれ DIBAL-H を用いて還元的脱ベンゾイル化し、**2,5-trans-34** を収率 81% で、**2,5-cis-34** を収率 83% で得た。得られたそれぞれのジアステレオマーについて ^1H 、 ^{13}C NMR の測定に続いて CH-COSY を測定し帰属を試みた (Scheme 20)。

2,5-*trans*-**34**の ^1H NMRは、4.02 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz)と3.88 (dd, $J = 11.0, 6.2$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると帰属した。さらに2'位 4.02 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz)と3.88 (dd, $J = 11.0, 6.2$ Hz)のプロトンとカップリングしている3.99 (dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz)のシグナルが、2位のプロトンであることがわかった。さらに3.99 (dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz)のカップリング定数から4.40 (dd, $J = 6.2, 4.6$ Hz)のシグナルは3位由来であると決定した。

また、3位のプロトン4.40 (dd, $J = 6.2, 4.6$ Hz)から4.17 (t, $J = 4.6$ Hz)のシグナルが4位のプロトンであり4.45 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz)のシグナルが、5位のプロトンであると決定した。

この結果をもとにCH-COSYを測定し、THF環部分の ^{13}C NMRの帰属を行うことにした。 ^1H NMRの解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMRのシグナルをつなぐとそれぞれ81.9 ppmは5位、81.0 ppmは2位、74.8 ppmは3位、73.7 ppmは4位、63.3 ppmは2'位と帰属することができた (Fig. 13)。

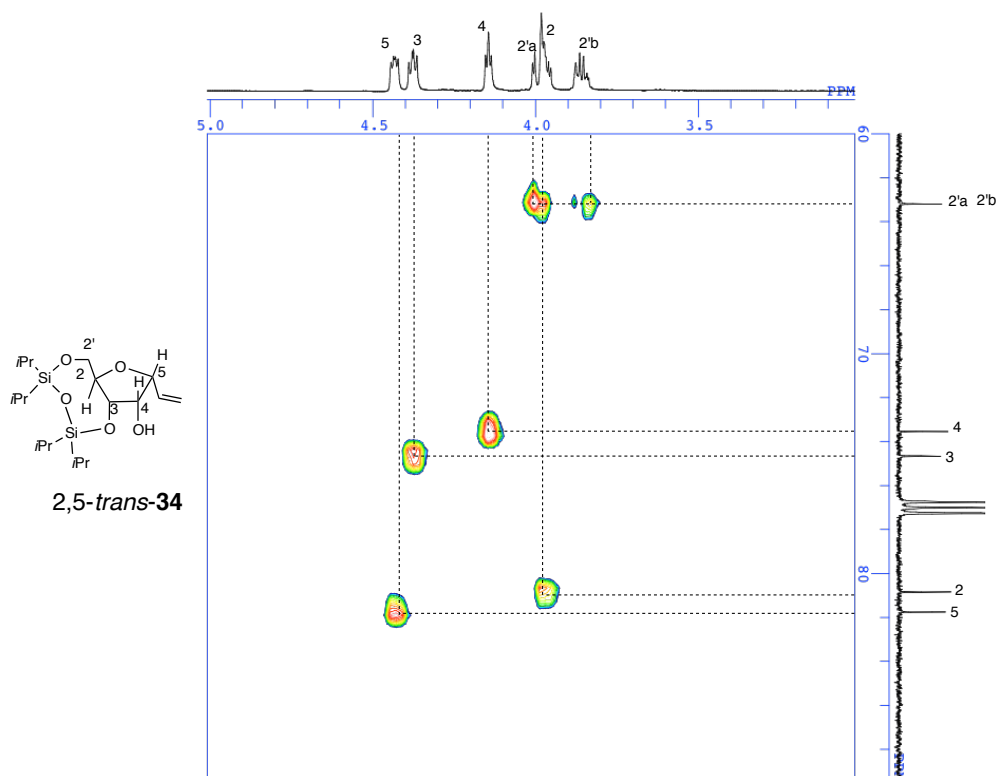


Fig. 13. CH-COSY Spectrum of 2,5-*trans*-**34**

2,5-*cis*-**34**の ^1H NMRの解析については、4.04 (dd, $J = 10.9, 2.2$ Hz)と3.92 (dd, $J = 10.9, 5.9$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると考えた。さらに2'位の2つのプロトンとカップリングしている3.89 (ddd, $J = 5.9, 4.1, 2.2$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。続いて3.89 (ddd, $J = 5.9, 4.1, 2.2$ Hz)のカップリング定数から4.24 (dd, $J = 5.9, 4.1$ Hz)のシグナルは、3位由来であると決定した。

また、3位のプロトン4.24 (dd, $J = 5.9, 4.1$ Hz)から3.84 (dd, $J = 5.9, 3.6$ Hz)のシグナルが4位のプロトンであり4.26 (dd, $J = 6.1, 3.6$ Hz)のシグナルが5位のプロトンであると決定した。

この結果をもとにCH-COSYを測定し、THF環部分の ^{13}C NMRの帰属を行った。 ^1H NMRの解析結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMRのシグナルをつなぐとそれぞれ84.4 ppmは5位、82.5p

pmは2位、75.3 ppmは4位、72.4 ppmは3位、63.0 ppmは2'位と帰属することができた (Fig. 14)。

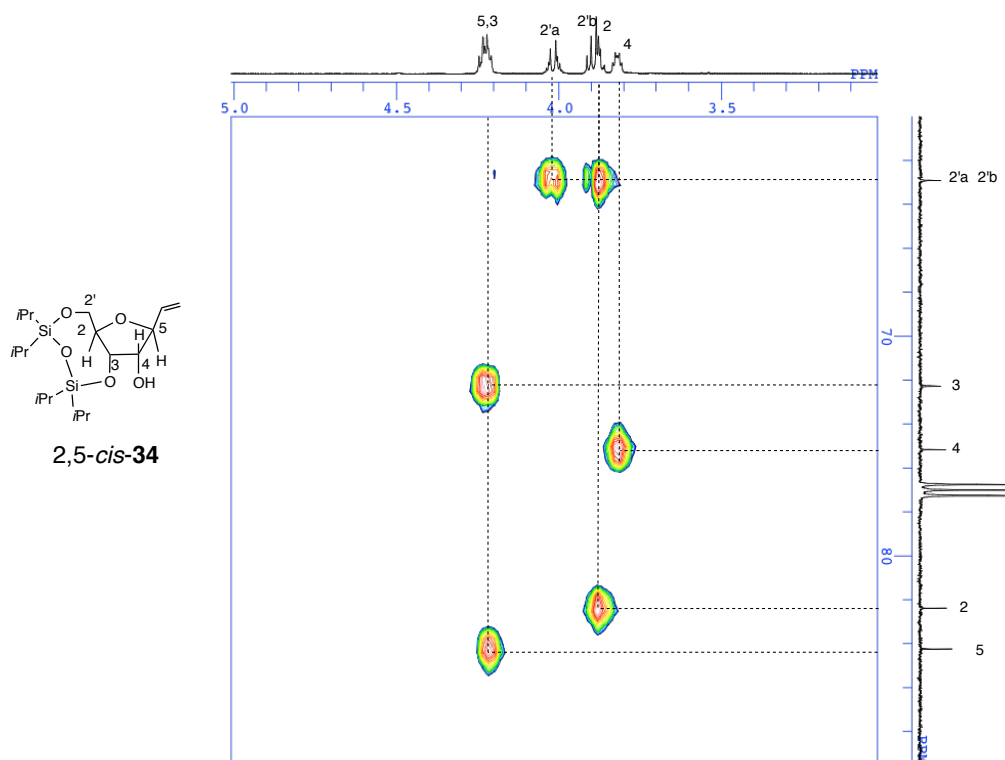


Fig. 14. CH-COSY Spectrum of 2,5-*cis*-34

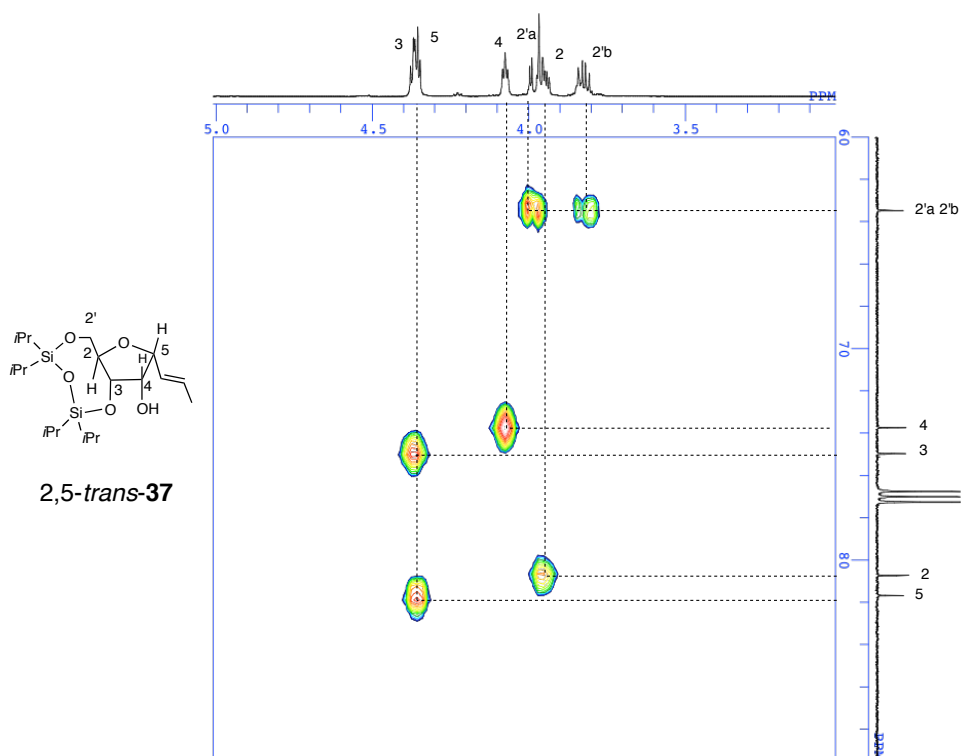


Fig. 15. CH-COSY Spectrum of 2,5-*trans*-37

環化体2,5-*trans*-**37**の ^1H NMRは、3.83 (dd, $J = 11.5, 6.7$ Hz)と4.00 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz)のシグナルには、ジェミナルの関係に由来するカップリング定数が観測されたため、2'位の2つのプロトンであると帰属した。さらに2'位の2つのプロトン 3.83 (dd, $J = 11.5, 6.7$ Hz)と4.00 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz)がカップリングしている3.98 (td, $J = 6.7, 3.5$ Hz)のシグナルが2位のプロトンであることがわかった。4.09 (dd, $J = 4.7, 3.7$ Hz)のシグナルは2位のプロトンとはカップリングしていないため4位のシグナルと帰属し、さらに残りの4.40-4.36 (m, 2H)のシグナルに5位と3位の2つのプロトンが存在していると決定した。

この結果をもとにCH-COSYを測定し、THF環部分の ^{13}C NMRの帰属を行った。 ^1H NMRの解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMRのシグナルをつなぐとそれぞれ81.8 ppmは5位、80.9 ppmは2位、75.1 ppmは3位、73.9 ppmは4位、63.6 ppmは2'位と帰属した (Fig. 15)。

2,5-*cis*-**37**の ^1H NMRは、5'位のシグナル5.45 (ddq, $J = 15.1, 7.1, 1.5$ Hz)から4.14 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz)のシグナルが5位のプロトンであると帰属した、さらに3.80 (brt, $J = 4.5$ Hz)のシグナルが4位のプロトンであり4.25 (t, $J = 6.0$ Hz)が3位のプロトンであると決定した。2位、2'位の2つのプロトンは4.02 (m)と3.90-3.83 (m)のシグナルに存在していると帰属した。この結果をもとにCH-COSYを測定し、THF環部分の ^{13}C NMRの帰属を行った。 ^1H NMRの解析の結果をもとにクロスピークが生じた箇所と ^{13}C NMRのシグナルをつなぐとそれぞれ84.5 ppmは5位、82.6 ppmは2位、75.3 ppmは4位、72.6 ppmは3位、63.3 ppmは2'位と帰属し、 ^1H NMRではわからなかった2位と2'位の2つ(2'a, 2'b)のプロトンは、2位と2'b位のプロトンが3.90-3.83 (m)、2'a位が4.02 (m)であるとそれぞれ帰属した (Fig. 16)。

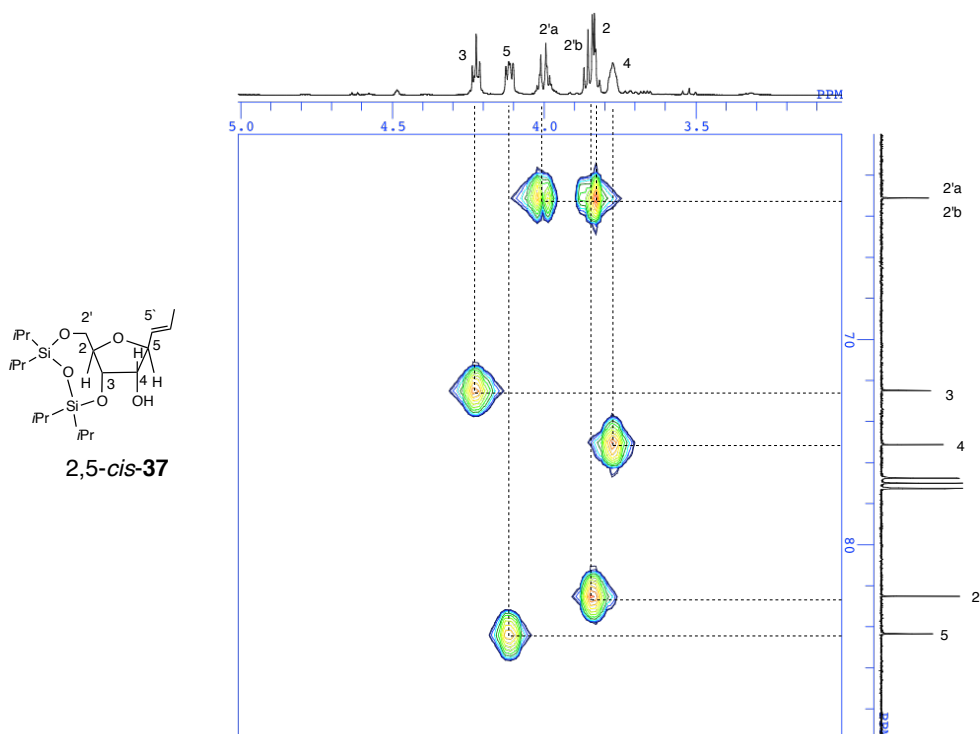


Fig. 16. CH-COSY Spectrum of 2,5-*cis*-**37**

^1H NMR および ^{13}C NMR の帰属した結果を Table 6 および Table 7 にまとめた。

Table 6. ¹H NMR Data for **34** and **37** in CDCl₃

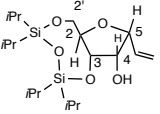
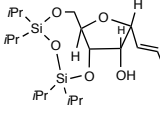
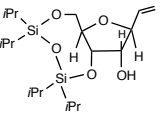
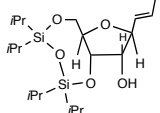
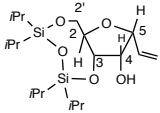
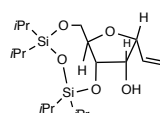
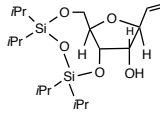
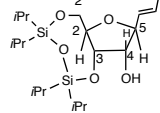
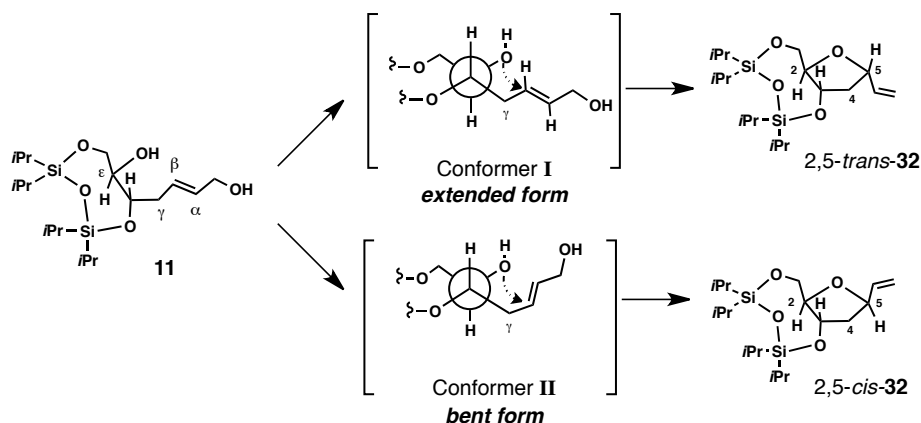
position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
	3.88 (dd, <i>J</i> = 11.0, 6.2 Hz)	3.99 (dd, <i>J</i> = 6.2, 3.2 Hz)	4.40 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.6 Hz)	4.17 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz)	4.45 (dd, <i>J</i> = 6.9, 4.6 Hz)
	4.02 (dd, <i>J</i> = 11.0, 3.2 Hz)				
2,5-trans-34					
	3.83 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.7 Hz)	3.98 (td, <i>J</i> = 6.7, 3.5 Hz)	4.40-4.36 (m)	4.09 (dd, <i>J</i> = 4.7, 3.7 Hz)	4.40-4.36 (m)
	4.00 (dd, <i>J</i> = 11.3, 3.5 Hz)				
2,5-trans-37					
2,5-cis-isomer					
	3.92 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.9 Hz)	3.89 (ddd, <i>J</i> = 5.9, 4.1, 2.2 Hz)	4.24 (dd, <i>J</i> = 5.9, 4.1 Hz)	3.84 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.6 Hz)	4.26 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.6 Hz)
	4.04 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2.2 Hz)				
2,5-cis-34					
	3.90-3.83 (m)	3.90-3.83 (m)	4.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz)	3.80 (brt, <i>J</i> = 4.5 Hz)	4.14 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.5 Hz)
	4.02 (m)				
2,5-cis-37					

Table 7. ¹³C NMR Data for **34** and **37** in CDCl₃

position	2'a, 2'b	2	3	4	5
2,5-trans-isomer					
	63.3	81.0	74.8	73.7	81.9
2,5-trans-34					
	63.6	80.9	75.1	73.9	81.8
2,5-trans-37					
2,5-cis-isomer					
	63.0	82.5	72.4	75.3	84.4
2,5-cis-34					
	63.3	82.6	72.6	75.3	84.5
2,5-cis-37					

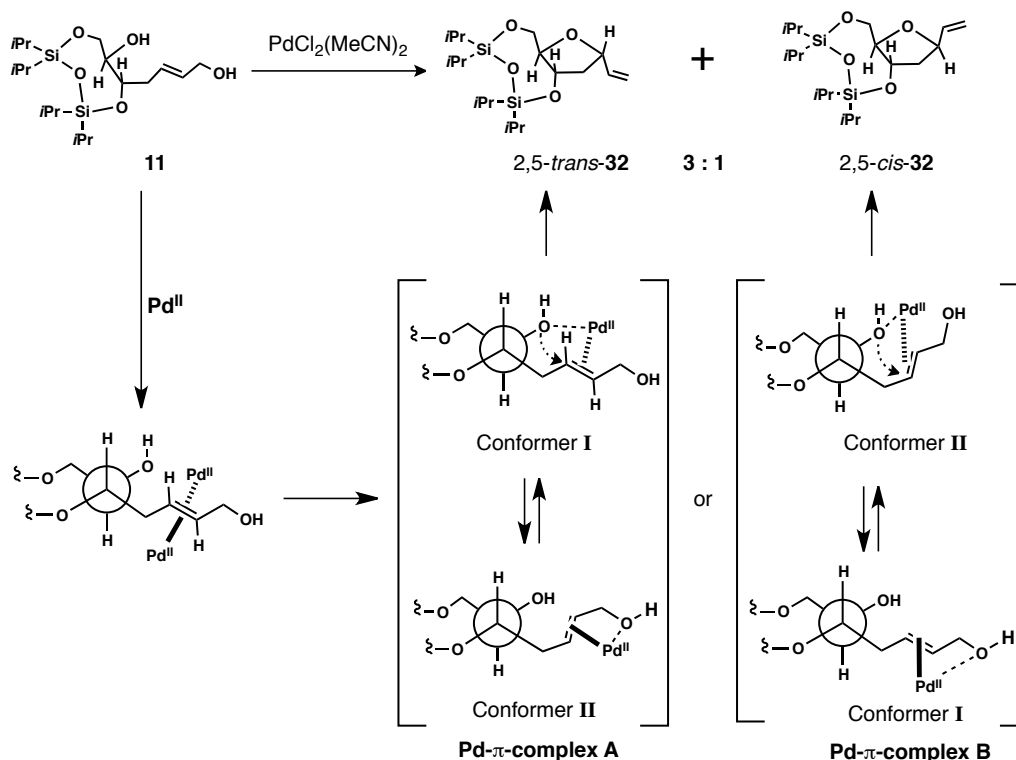
第5節 反応機構

以上、アリルアルコールを基質とする分子内 oxypalladation の反応では 5-*exo-trig* 型の反応を起こし 2,5-*trans*THF 環と 2,5-*cis*THF 環が生成した。これらの環形成はアルケン面を認識した酸素求核剤の付加に基づく。従って、これらの前駆体のアルケンの立体配座が重要である。これらが反応し O-C 結合が生じる配座には extended 型の Conformer I と bent 型の Conformer II が考えられる。Conformer I からは 2,5-*trans* 体が、一方、Conformer II からは 2,5-*cis* 体が生成する (Scheme 21)。



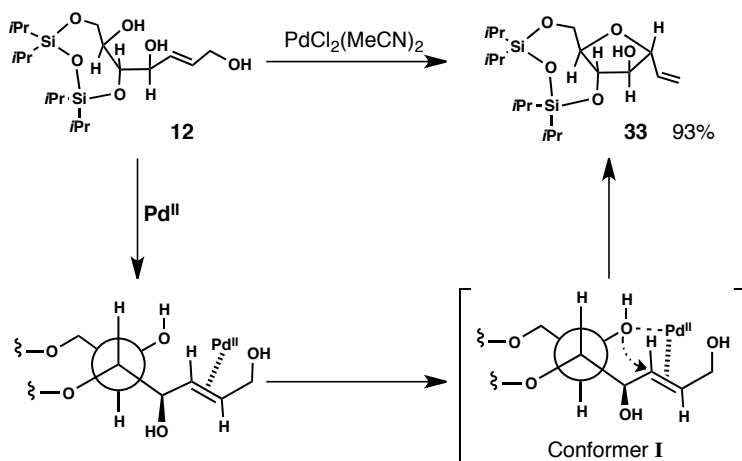
Scheme 21. Facial Selection and Stereochemistry of Products

上記の反応では、環化前駆体 **11** から 2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** が 3:1 の比で生成した。アルケンが 2 つの配位面から Pd に配位すれば 2 つのジアステレオマーである 2 種類の Pd- π -complex A および Pd- π -complex B が生成する。Pd- π -complex A の Conformer I から *cis*-oxypalladation が起きれば 2,5-*trans*-**32** に、もう一方のジアステレオマーである Pd- π -complex B の Conformer II から *cis*-oxypalladation が起きれば 2,5-*cis*-**32** に導かれる。もし *trans*-oxypalladation が起きれば、逆に Pd- π -complex A の Conformer II から 2,5-*cis*-**32** に、Pd- π -complex B の Conformer I からは、2,5-*trans*-**31** に導かれる。ここで水酸基が Pd の配位を誘導する可能性³⁶⁾を考慮すると Pd- π -complex A の Conformer I から *cis*-oxypalladation が起きる可能性が優先されると考えることが妥当であろう。即ち、第 1 級アリルアルコール水酸基が Pd への配位を誘導し Pd- π -complex A の Conformer I では求核部位の水酸基の誘起効果が加わり 2 種類の Pd- π -complex を 3:1 の比で生成しそれぞれ Conformer I と Conformer II を経由し環化体へ導かれたものと考えられる (Scheme 22)。



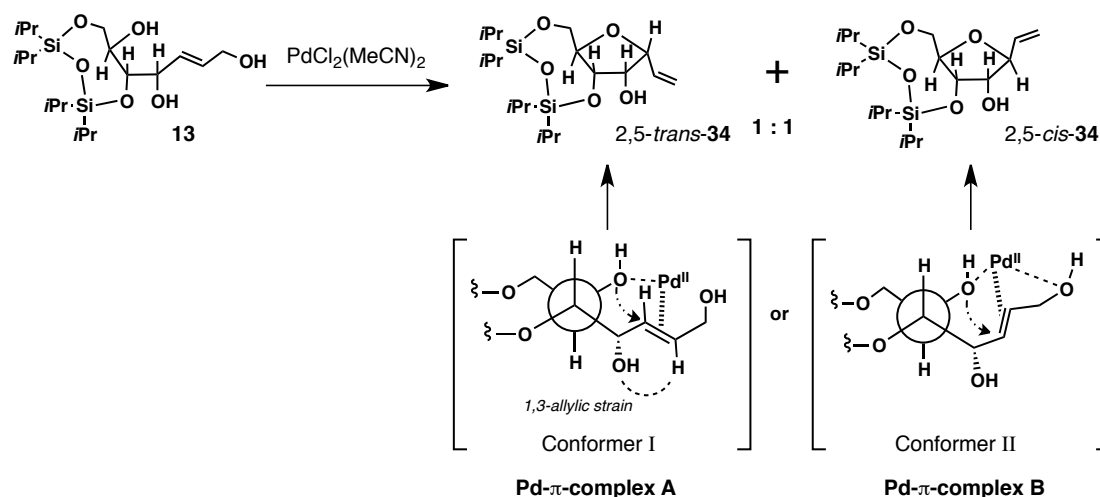
Scheme 22. Reaction Mechanism of **11** Affording *2,5-trans-32* and *2,5-cis-32*

次に、 γ 位に *R* 配置の水酸基を有する第 1 級アリルアルコール **12** の基質については、選択的に **33** が生成した。この場合には、アリル位水酸基に加えて求核部位の水酸基の両方が同じ面から Pd の配位を誘導し Conformer I を経由し **33** が生成したと考えられる (Scheme 23)。もう一方の Pd- π -complex のジアステレオマーは *R* 配置の γ 位水酸基が誘導して生じるものと考えられるが、この complex からの *trans*-oxypalladation が起きれば **33** が生成することからこの基質から反応機構を特定することはできない。



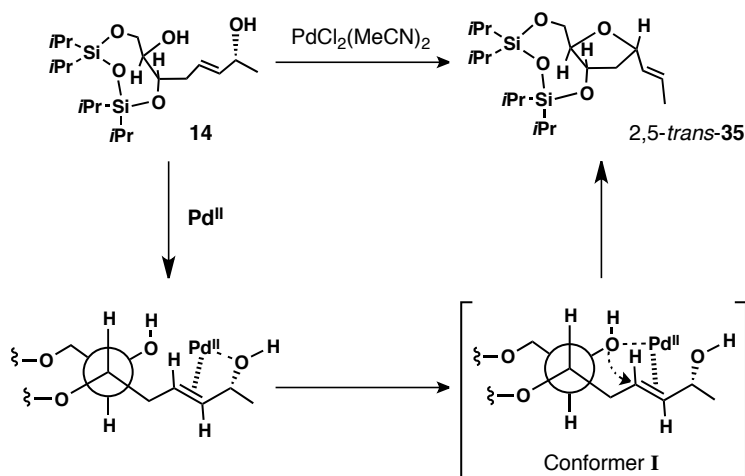
Scheme 23. Reaction Mechanism of **12** Affording **33**

一方、 γ 位水酸基が *S* 配置の第 1 級アリルアルコール **13** については、*2,5-trans-34* と *2,5-cis-34* が 1:1 の比で生成した。これまでの第 1 級アリルアルコールの反応結果から、おそらく Pd- π -complex **A** の Conformer I を経由して経過する傾向にあると予想される。しかし、この場合 Conformer I では、 γ 位水酸基との 1,3-アリル歪みが発生する。従って Pd- π -complex **A** の Conformer I のみならず、Pd- π -complex **A** に由来する Conformer II をそれぞれ経由して 1:1 の比で環化体 *2,5-trans-34* と *2,5-cis-34* が生成したものと考えられる (Scheme 24)。



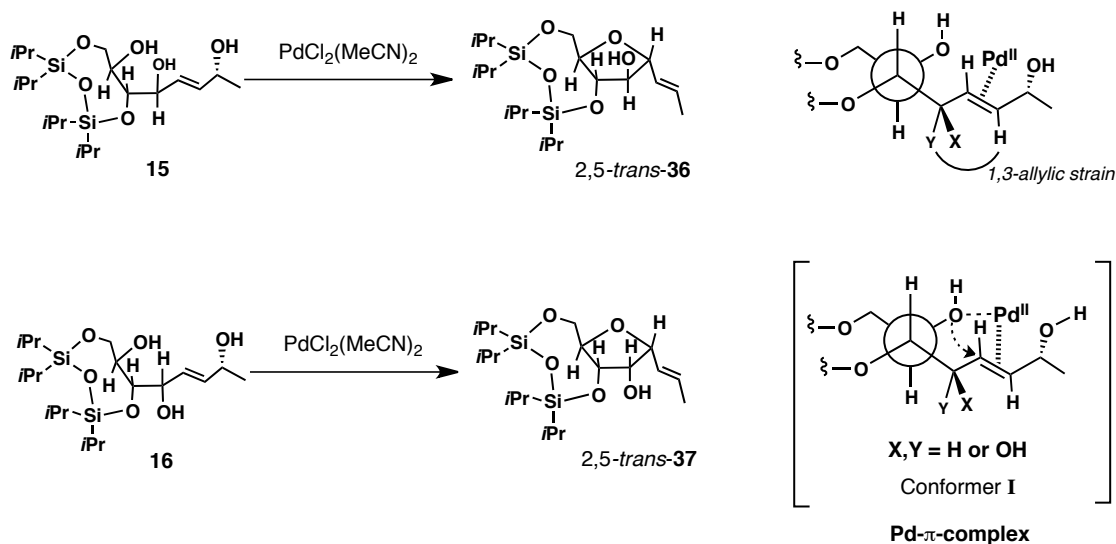
Scheme 24. Reaction Mechanism of **13** Affording *2,5-trans-34* and *2,5-cis-34*

次に *R*-アリルアルコール **14** については、選択的に *2,5-trans-35* が生成した。この場合には、アリル位水酸基に加えて求核部位の水酸基の 2 つが同じ面から Pd への配位を誘導し Conformer I を経由し *2,5-trans-35* が生成したと考えられる (Scheme 25)。



Scheme 25. Reaction Mechanism of **14** Affording *2,5-trans-35*

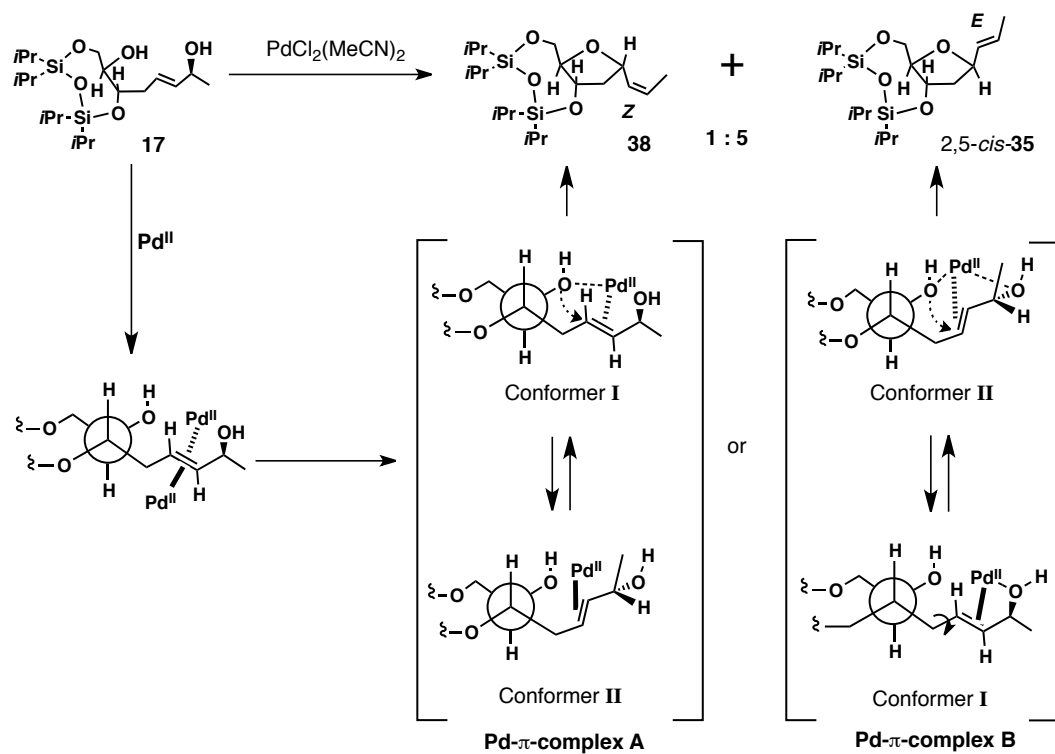
γ 位に *R* 配置の水酸基が存在する第 2 級アリルアルコール **15** においても、*S* 配置の水酸基が存在する第 2 級アリルアルコール **16** においても、それぞれ *2,5-trans-36* および *2,5-trans-37* だけが生成した。アリルアルコールの水酸基と求核部位の水酸基が Conformer I において相乗的に機能し、Pd の配位面を規制するため、面選択性は一方に偏り *2,5-trans* 体だけが生成したと考えられる。なお、化合物 **16** において 1,3-アリル歪みが予想されるが、それを乗り越えて両水酸基の面選択性への寄与が勝った結果と考えている (Scheme 26)。



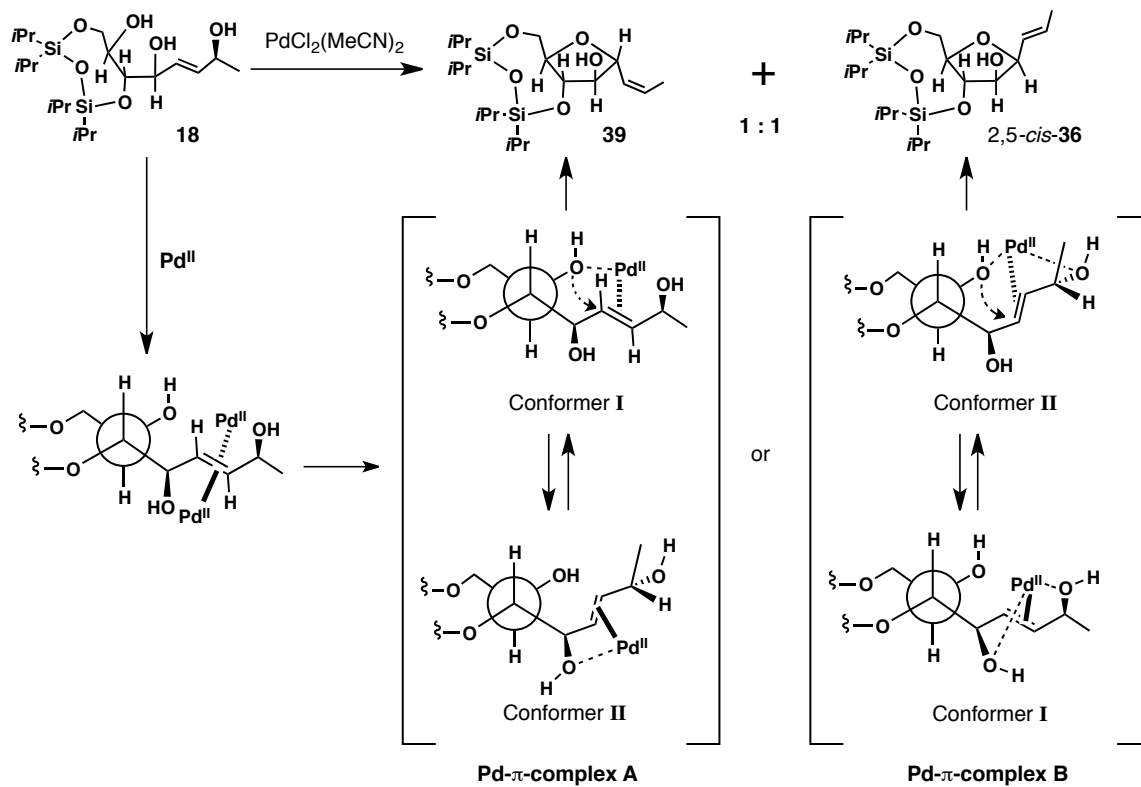
Scheme 26. Reaction Mechanism of **15** and **16** Affording *2,5-trans-36* and *2,5-trans-37*

次に *S*-アリルアルコール **17**、**18** および **19** についてはアリルアルコールの水酸基と求核部位の水酸基が相乗的に機能し、Conformer I を経由して Pd への配位面を規制することはできない。従って、Conformer II が関与するため *2,5-cis* 体が生成することになる。

γ 位に水酸基が存在しない第 2 級アリルアルコール **17** では、*Z*-アルケニル基を有する **38** と *E*-アルケニル基を有する *2,5-cis-35* が 1:5 の比で生成した。この場合 2 種類の Pd- π -complex A と Pd- π -complex B が 1:5 の比で生成したと考えられる。ここでアリル位水酸基に誘導された Pd- π -complex B の Conformer I を経て、求核性水酸基と配位子交換し、分子内 oxypalladation を起こし *2,5-cis-35* に導かれたと考えられる。もし Pd- π -complex B の Conformer I に *trans*-oxypalladation が起きれば *2,5-trans-35* に誘導されるが、この異性体は見出されていない。一方、求核部位の水酸基に誘導された Pd- π -complex A の Conformer I から *cis*-oxypalladation が起き、続いて生じる Pd- σ -complex が *syn*-elimination を起せば *2,5-trans* 体の *Z*-アルケニル体 **38** が生成し、この現象を矛盾なく説明できる。従って、求核部位の水酸基が Pd に配位した後に、アルケン面に選択的に *cis*-oxypalladation を起したと考えられる (Scheme 27)。



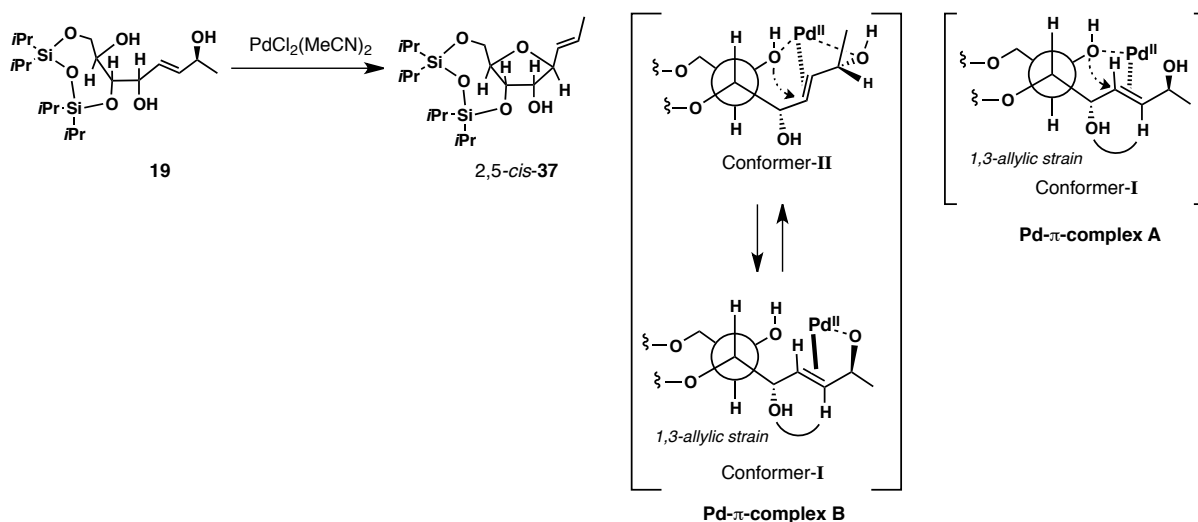
Scheme 27. Reaction Mechanism of **17** Affording **38** and **2,5-cis-35**



Scheme 28. Reaction Mechanism of **18** Affording **39** and **2,5-cis-36**

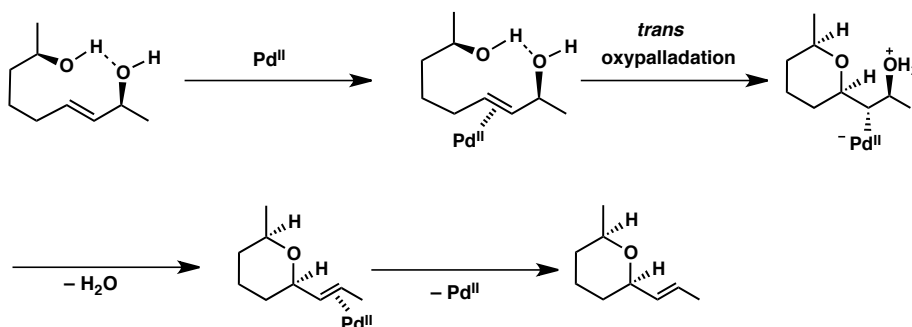
次に基質 **18** では、 γ 位とアリル位の両水酸基の配位が Pd への配位に影響すると考えると右側の Pd- π -complex **B** が優先して形成されるであろうと考えられる。その後、Conformer II を経由し 2,5-*cis*-**36** へ導かれる。もしこの Pd- π -complex **B** から *trans*-oxypalladation が起きれば 2,5-*trans*-**36** が生成するが、この異性体は得られなかったことから、この機構はとらなかつたと推察される。おそらく、2 種類のアリル位水酸基の存在は Pd の平面 4 配座 (square planar) を逆に不安定化すると考察される。一方、求核部位の水酸基が誘導する extended 型の Pd- π -complex **A** の Conformer I を誘導した後、*cis*-oxypalladation、*syn*-elimination を経由し **39** へ導かれたと解釈される (Scheme 28)。

一方、異性体 **19** では 1,3-アリル歪みの結果 Conformer I をとりにくいため Pd- π -complex **B** の conformer II を経由して 2,5-*cis*-**37** が選択的に得られたと考えた (Scheme 29)。



Scheme 29. Reaction Mechanism of **19** Affording 2,5-*cis*-**37**

これまでの結果をまとめると、立体化学はすべて *cis*-oxypalladation に続く *syn*-elimination の機構で矛盾無く説明することができた。



Scheme 30. Reported Mechanism of Oxypalladation Proposed by Aponick et al.

一方、Aponick らが提唱した分子内キレート構造に依存する Pd のトランス配位、*trans*-oxypalladation、*anti*-elimination の機構について考えると、彼らの提唱するキレート構造は、水酸基の立体化学の影響を大きく受けると考えられるが、本基質のように周辺立体化学環境の異なる複数の水酸基が存在する

基質では、単純な分子内水素結合を考慮した *trans-oxypalladation*、*anti-elimination* の機構では、到底統合的に理解することは困難である。特に水酸基が γ 位に位置する分子ではキレート構造には大きな影響を及ぼすことが考えられ、生成物の立体化学は、Aponick の提唱したメカニズムでは説明することができない (Scheme 30)。

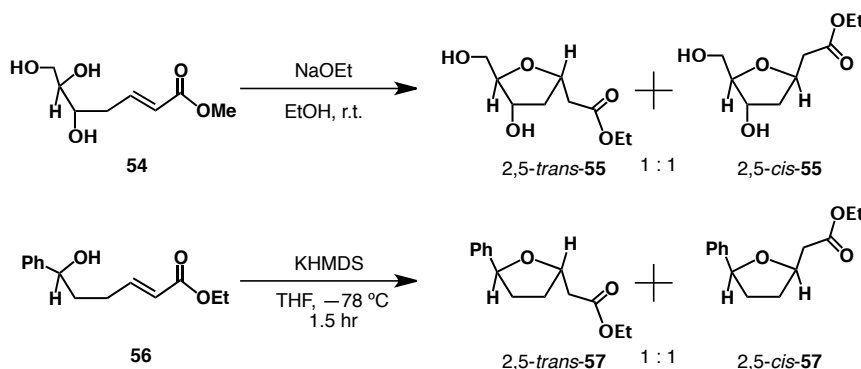
以上、著者は、9つの基質 **11-19** に対して2価Pd触媒を用いた環化反応を行った、そしてその結果をまとめると環化体の選択性は、以下の4点により説明することができる。(1) 第1級アリルアルコール **11**、**12**、**13** では *extended form* が優先する。(2) アリル位水酸基によるPdへのアルケン面の配位誘導が起き、求核性部位の水酸基とリガンド交換後に *cis-oxypalladation* が起きる。(3) 求核性部位の水酸基が誘導するアルケンへの配位は、*S* 体のアリルアルコールの場合には、 σ -Pd結合が脱離する水酸基と *anti* の関係になることからボンドが回転した後に *syn-elimination* を起こし、*Z*型アルケンを与える。(4) γ 位水酸基が *S* 配置の場合には、1,3-アリル歪みが生じるため *2,5-cis* 体へと誘導される。

なお、これに関連して、立体化学はすべて *cis-oxypalladation* に続く *syn-elimination* の機構で矛盾無く解釈することができ、本反応機構が妥当であると考えられる。

第2章 分子内 oxy-Michael 反応による THF 環の合成

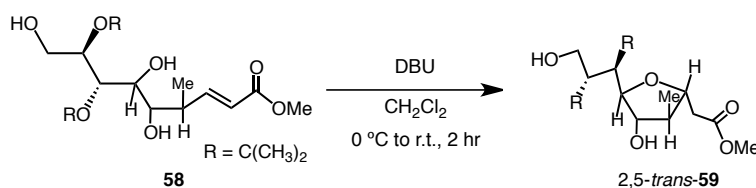
Oxy-Michael 反応は、酸素-炭素結合形成にとり重要な反応であり、これまで多くの合成に多く用いられてきた。特に分子内反応において酸素環状化合物の合成に威力を発揮してきた。水酸基が不飽和カルボニル基に 1,4 付加するこの反応では、求核性水酸基が不斉第 2 級アルコールの場合、酸素-炭素結合形成により酸素環の構築と同時に新たな不斉中心が作り出される。酸素 6 員環化合物である THF 環の構築については、THF 環を含む化合物の重要性からも分子内 oxy-Michael 反応については十分な報告がなされてきた。その中で立体化学と反応機構については、Brabander や Roush らにより詳しく検討され^{37, 38)} 最近 Fuwa らにより総説も出されている。³⁹⁾ 一方、分子内 oxy-Michael 反応を用いた THF 環形成については、いくつか反応例が報告されているが、THF 環形成反応と比較するとその数は少ない^{40a-b)} この理由は、分子内 oxy-Michael 反応を用いた THF 環形成におけるジアステレオ選択性が極めて悪いことに起因する。

実際の例を Scheme 31 に示す。例えば Alvarez らは、トリオール **54** に対して EtOH 中、NaOEt を室温で作用させると 2,5-*trans*-**55** と 2,5-*cis*-**55** の 1:1 の混合物が得られることを報告している。⁴¹⁾ 一方、Ghosh らは α,β -不飽和エステル **56** に対して THF 中、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下で KHMDS を作用させると 2,5-*trans*-**57** と 2,5-*cis*-**57** の 1:1 の混合物が得られることを報告した。⁴²⁾ これらの結果は、分子内 oxy-Michael 反応による立体選択的な THF 環形成の困難さを示している。



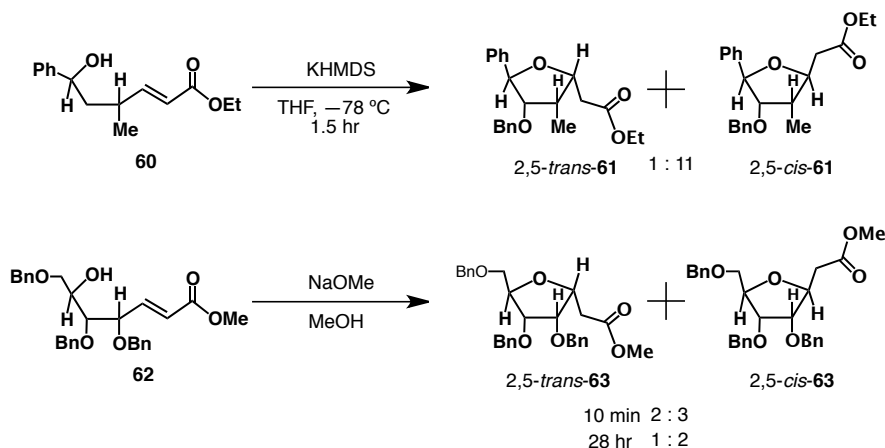
Scheme 31. Oxy-Michael Reaction of **54** and **56**

Oxy-Michael 反応は水酸基による α,β -不飽和カルボニル基の β 位 sp^2 炭素中心への付加反応であり、隣接する γ 位置換基の立体化学が付加の立体化学に大きな影響を与えることが予想される。しかし、実際に γ 位水酸基を有する基質を用いた oxy-Michael 反応の例は数少ない。下に一例を示すが、 γ 位にメチル基を有する基質 **58** に対して CH_2Cl_2 中 DBU を作用させると 2,5-*trans*-**59** だけが得られている (Scheme 32)。⁴³⁾



Scheme 32. Oxy-Michael Reaction of **58**

一方、 γ 位に相対立体化学の異なるメチル基を有する基質 **60** に対して $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で、THF 中、KHMDS を作用させると *2,5-trans-61* と *2,5-cis-61* の 1:11 の混合物が得られたことが報告されている。⁴²⁾ γ 位にエーテル置換基をもつ基質 **62** にメタノール中 NaOMe を作用させると *2,5-trans-63* と *2,5-cis-63* の 2:3 の混合物が得られ、さらに長時間反応を続けると異性化が起り *2,5-trans-63* と *2,5-cis-63* の比が 1:2 に変化した。この結果から **63** では *2,5-cis* 体が熱力学的生成物であると考えられている (Scheme 33)。⁴⁴⁾

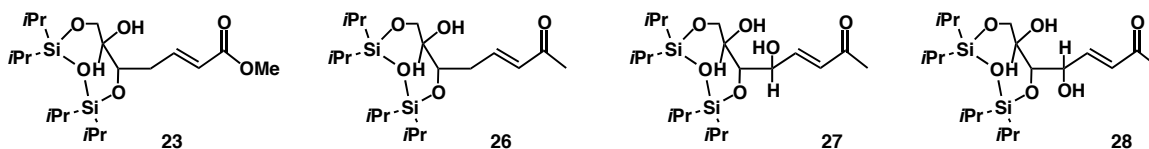


Scheme 33. Oxy-Michael Reaction of **60** and **62**

しかしながら、これまで報告された THF 環形成反応では、そのほとんどが α,β -不飽和エステルに対する事例であり、 α,β -不飽和ケトンに対する例はない。また、先に述べた通り γ 位に置換基を有する基質の反応例は数少ない。第 1 章では、水酸基はアルケンの sp^2 炭素中心に対し、Pd を触媒とする oxy-palladation 反応を介して、選択的に酸素-炭素結合形成を行う反応例を示した。その際、アリルアルコールのアルケン部位に隣接する γ 位不斉中心が面選択的に寄与する事例を示した。そこで、第 2 章では、同じく 2 位と 3 位を環状ビスシロキシエーテルでつなぎ立体化学を制御した基質における α,β -不飽和カルボニル基への oxy-Michael 反応を試み、THF 環形成における立体化学を調べることにした。

第 1 節 環化反応

分子内 oxy-Michael 反応による環化前駆体として α,β -不飽和エステル **23** やケトン **26**、**27** および **28** を用いる計画であるが、これらは第 1 章で用いた環化前駆体における中間原料であり、それらを活用した。環化前駆体であるエステル **23** やケトン **26**、**27** および **28** からはそれぞれ *2,5-trans* 体と *2,5-cis* 体として環化体 **64**、**65**、**66** および **67** が生じるが (Figure 17)、それらの立体化学について興味を持たれる。



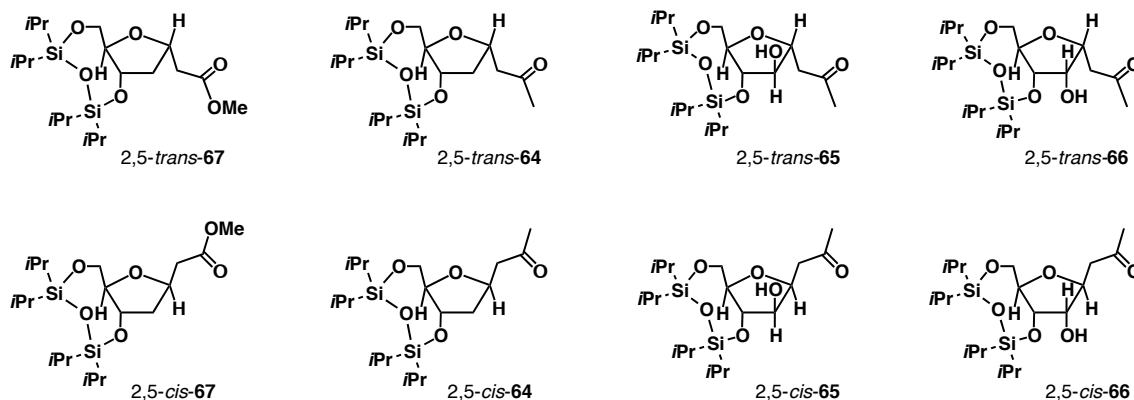


Fig. 17. Excepted Products of Oxy-Michael Reaction

Table 8. Oxy-Michael Reaction of **26**

entry	base or acid (mol %)	solvent	temp. (°C)	time (min)	yield ^{a)} (%)	ratio ^{b)} (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	reflux	5	80	1 : 1.5
2	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	r.t.	5	82	1 : 1.5
3	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	0	15	84	1 : 1.4
4	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	-78	60	80	1 : 2
5	<i>t</i> -BuOK (20)	<i>t</i> -BuOH	r.t.	10	82	1 : 1.4
6	<i>t</i> -BuOK (20)	toluene	r.t.	10	70	1 : 1.4
7	DBU (50)	THF	reflux	60	67	1 : 1.4
8	DBU (50)	benzene	reflux	60	64	1 : 1.4
9	CSA (30)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	180	75	1 : 1.3
10	CSA (10)	benzene	r.t.	60	75	1 : 1.3

^{a)} Isolated yield. ^{b)} Ratios were determined by integration value of the C-4 methylene protons in ¹H NMR spectrum.

まず α,β -不飽和ケトン **26** について試みた (Table 8)。溶媒として THF を使い、塩基として *t*-BuOK を触媒に用いて反応を行った。反応は室温でも加熱還流中でも 5 分以内に終了し、収率約 80%、*trans*:*cis* 比 1:1.5 で環化体 2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** を与えた (entries 1 and 2)。なおジアステレオマー比は、¹H NMR の積分比により決定した。生成物の立体化学の決定については次節で述べる。同反応を 0 °C で

行うと反応時間 15 分を要し、収率 84%、*trans:cis* 比 1:1.4 で **64** を与えた (entry 3)。反応を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行うと $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ と比較して反応時間 1 時間と延び、収率 80%、選択性は 1:2 と最も良い結果が得られた (entry 4)。THF 溶媒以外の溶媒を用いて entry 2 と同条件下反応を行ったところ、*t*-BuOH 中で反応は 10 分以内に反応が終了し収率 82%で *2,5-trans-64* と *2,5-cis-64* を 1:1.4 の比で与えた (entry 5)。一方、*toluene* を溶媒に用いると反応は 10 分以内に終了し、収率 70%で *2,5-trans-64* と *2,5-cis-64* の 1:1.4 の比で与えた (entry 6)。THF の結果と *t*-BuOH、*toluene* の結果を比較すると、収率に差はあるものの、選択性に大きな違いは見られなかった。次に塩基触媒を *t*-BuOK から DBU に換えて反応を行った。DBU を塩基として用い、それぞれ THF および *benzene* 中、加熱還流下反応を行ったが収率はそれぞれ 67% と 64%にとどまり、選択性も同じ 1:1.4 の比であった (entries 7 and 8)。一方、酸触媒としてカンファースルホン酸を用いて CH_2Cl_2 および *benzene* 中で反応させたところ、反応にそれぞれ 1 時間および 3 時間を要し、共に収率は 75%、選択性も 1:1.3 の比率であった (entries 9 and 10)。

上記の結果を踏まえて、次に γ 位に *R* 配置の水酸基を有するケトン **27** に対して反応を試みた (Table 9)。塩基触媒として *t*-BuOK を用いたところ室温、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件ではどちらも反応は 10 分以内に終了し、それぞれ収率 85%および 83%で *2,5-trans-65* が選択的に得られた (entries 1 and 2)。塩基に DBU を用い加熱還流下で反応を行うと、収率 71%で *2,5-trans-65* が選択的に得られた (entry 3)。そして CSA を用いて室温で反応を行った際にも *2,5-trans-65* が収率 69%で得られた (entry 4)。これらの結果から、基質 **27** では酸性、塩基性のどちらの条件下においても *2,5-trans* 体が選択的に生成することが分かった。

Table 9. Oxy-Michael Reaction of **27**

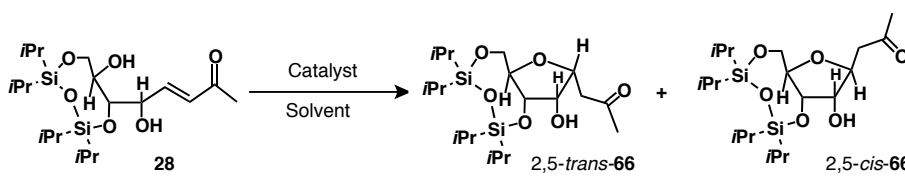
entry	base or acid (mol %)	solvent	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	time (min)	yield ^{a)} (%)	ratio (<i>trans:cis</i>)
1	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	r.t.	5	85	<i>Trans</i> only
2	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	-78	10	83	<i>Trans</i> only
3	DBU (20)	THF	reflux	5	71	<i>Trans</i> only
4	CSA (30)	CH_2Cl_2	r.t.	20	69	<i>Trans</i> only

a) Isolated yield.

次に、 γ 位に *S* 配置の水酸基を有するケトン **28** について検討した (Table 10)。THF 中、塩基触媒として *t*-BuOK を用い室温、加熱還流および $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ と異なる温度で反応を行った (entries 1, 2 and 3)。どの条件下でも反応は 10 分以内に終了し、それぞれ収率 85%、60%および 79%で *2,5-trans-66* と *2,5-cis-66* の混合物が得られた。*2,5-trans-66* と *2,5-cis-66* の生成比については、低温条件下に *2,5-cis* 体が優先し

て得られたが、その他の温度ではほぼ同じであった。塩基触媒に DBU を用いて加熱還流下で反応させたところ、反応終了に 40 分を要し、収率は 80%であったがその選択比は 1:0.9 であった (entry 4)。ところが、酸触媒として CSA 用い室温で反応を行ったところ、反応が選択的に進行し 2,5-*cis*-66 が収率 71%で選択的に得られ、これまでと異なる選択性を示した (entry 5)。

Table 10. Oxy-Michael Reaction of **28**

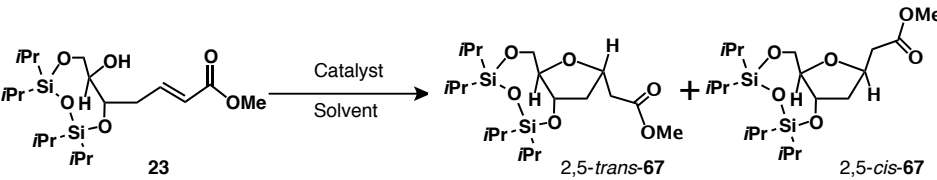


entry	base or acid (mol %)	solvent	temp. (°C)	time (min)	yield ^{a)} (%)	ratio ^{b)} (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	r.t.	5	80	1 : 0.8
2	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	reflux	5	60	1 : 1
3	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	-78	10	79	1 : 2.2
4	DBU (20)	THF	reflux	40	80	1 : 0.9
5	CSA (30)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	40	71	<i>Cis only</i>

a) Isolated yield. b) Ratios were determined by integration value of the C-5 methyl proton in ¹H NMR spectrum.

続いて、 α,β -不飽和エステル **23** の反応結果をまとめた (Table 11)。THF 中、室温下、塩基触媒として *t*-BuOK を用い室温で反応を行ったところ、反応は 5 分以内に終了し 2,5-*trans*-67 と 2,5-*cis*-67 が収率 79%、選択比が 1:1 で得られた (entry 1)。一方、反応を-78 °C で反応を行うと反応時間は 1 時間を要し、2,5-*trans*-67 と 2,5-*cis*-67 が収率 78%、1:0.3 の比で得られた (entry 2)。しかし、酸触媒として CSA を用いたところ、反応は全く進行しなかった (entry 3)。

Table 11. Oxy-Michael Reaction of **23**



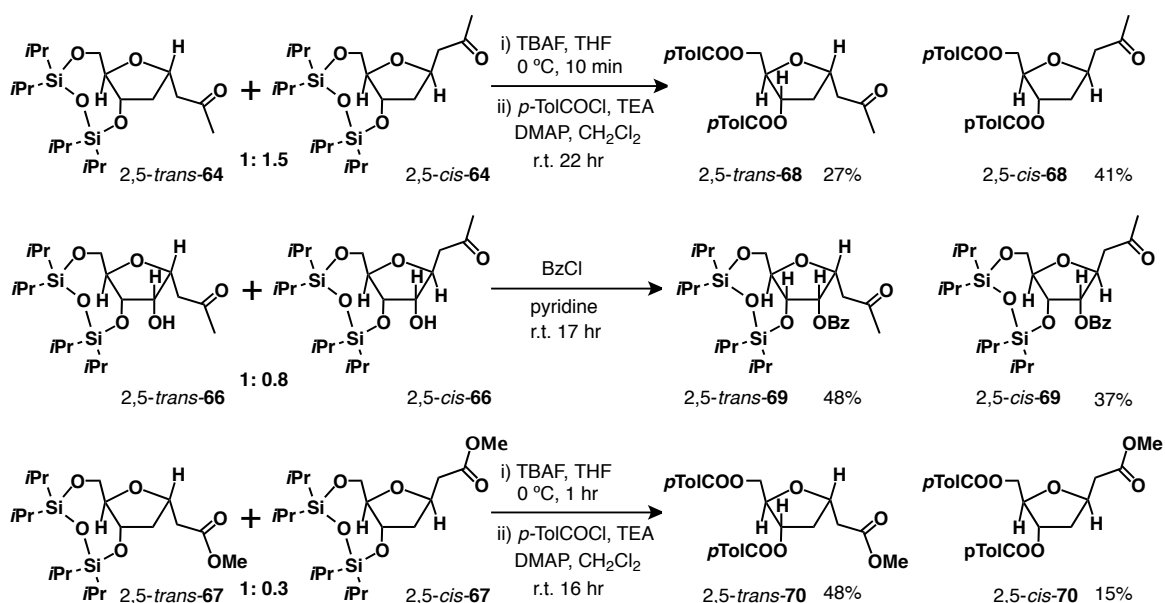
entry	base or acid (mol %)	solvent	temp. (°C)	time (min)	yield ^{a)} (%)	ratio ^{b)} (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	r.t.	5	79	1 : 1
2	<i>t</i> -BuOK (20)	THF	-78	60	78	1 : 0.3
3	CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	-	- ^{c)}	-

a) Isolated yield. b) Ratios were determined by integration value of the C-4 methylene protons in ¹H NMR spectrum. c) No reaction.

第2節 立体化学の決定

Oxy-Michael 反応により得られた環化体の立体化学を決定するために、混合物として得られた **64**、**66**および**67**についてそれぞれのジアステレオマーをクロマトグラフィーで分離することを試みたが、分離することはできなかった。そこで、一度分離が可能な誘導化を試みることにした。その上で分離したジアステレオマーの NOESY スペクトルを測定し立体化学を決定することとした (Scheme 34)。

Cis 体と *trans* 体の 1:1.5 の混合物 **64** に対して TBAF を作用させジオールへ導き、得られたジオールを精製することなくトルオイル化を行い **68** の混合物を得た。この混合物は HPLC による分離が可能であり 2,5-*trans*-**68** が収率 27%で 2,5-*cis*-**68** が収率 41%で得られた。化合物 **66** の 1:0.8 の混合物については、4 位の水酸基をベンゾイル化したところ、分離可能となり 2,5-*trans*-**69** を収率 48%で、2,5-*cis*-**69** を収率 37%でそれぞれ得ることができた。エステル体 **67** の 1:0.3 の混合物については、**64** の混合物と同様の手法を用いて脱シリル化後にトルオイル化を行い、それぞれのジアステレオマーを HPLC により分離した。その結果 2,5-*trans*-**70** を収率 48%で、2,5-*cis*-**70** を収率 15%でそれぞれ単離できた。



Scheme 34. Determination of Stereochemistry for Cyclized Products **64**, **66** and **67**

それぞれ単離したジアステレオマーについて NOESY スペクトルを測定することで立体化学を決定した。以下その結果について述べる。

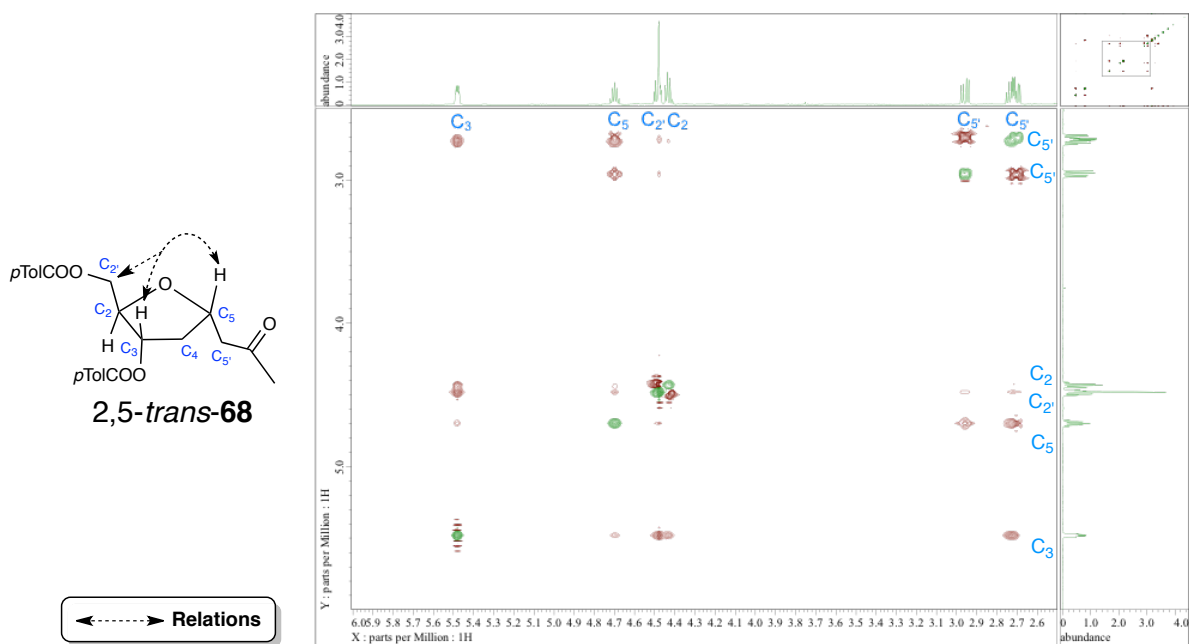


Fig. 18. NOESY Spectrum of *2,5-trans-68*

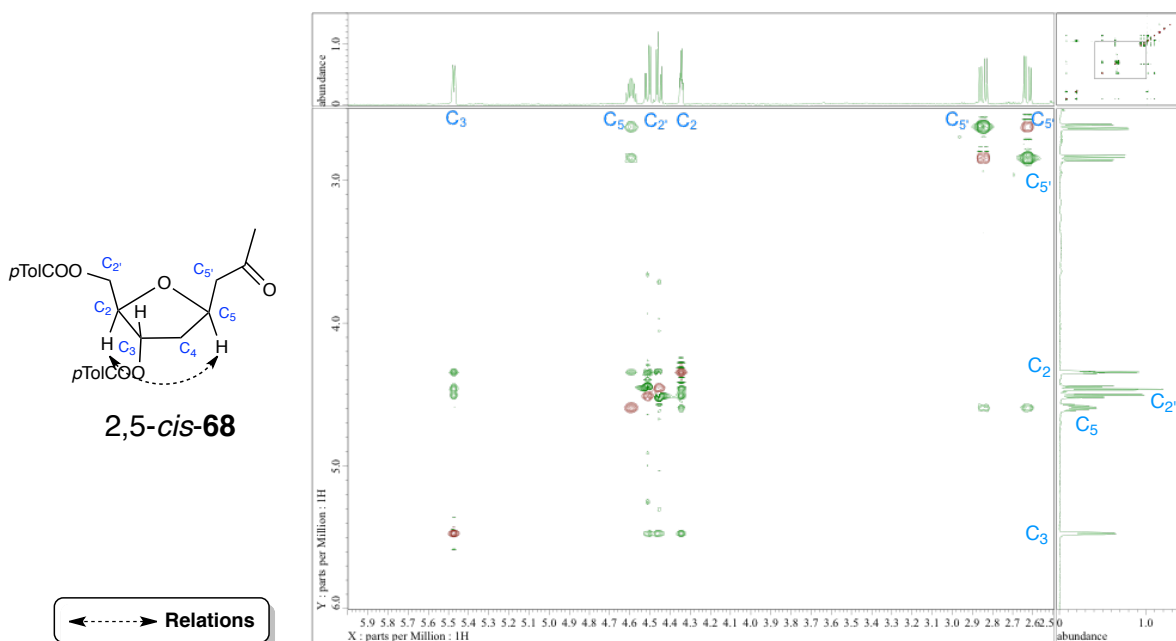


Fig. 19. NOESY Spectrum of *2,5-cis-68*

得られた *2,5-trans-68* と *2,5-cis-68* についてそれぞれ NOESY スペクトルを測定した。その結果、*2,5-trans-68* では5位と3位および2'位に相関関係が見られた (Fig. 18)。一方、*2,5-cis-68* では5位と2位に相関関係が見られ、それぞれの環化体の立体化学を支持している結果を与えた (Fig. 19)。

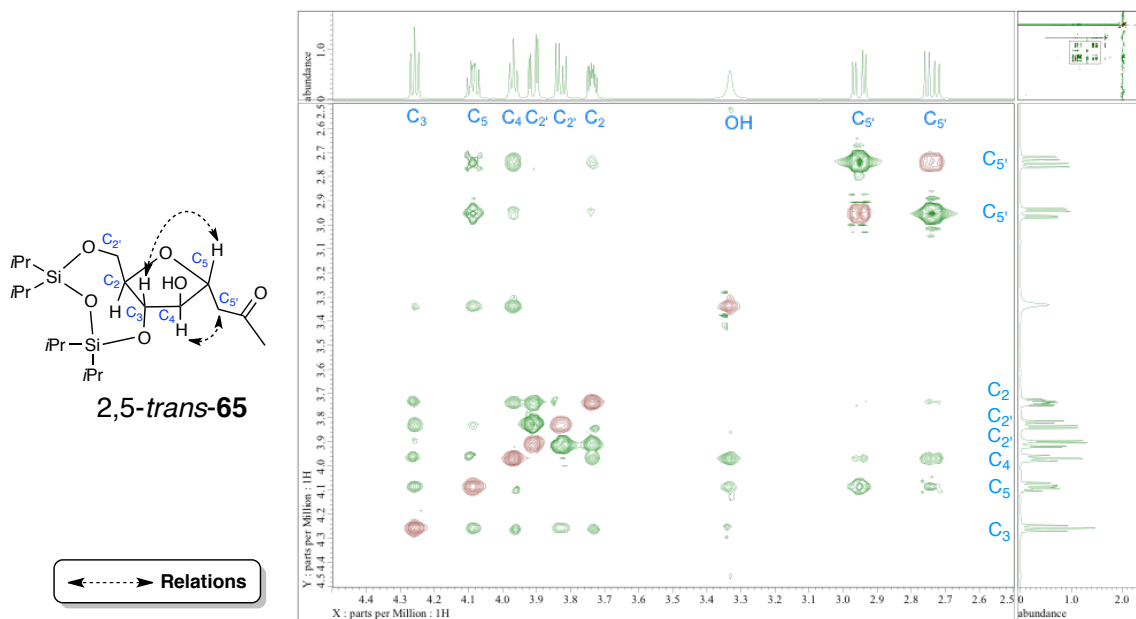


Fig. 20. NOESY Spectrum of 2,5-trans-65

続いて、環化体 **65** の NOESY スペクトルを示す (Fig. 20)。環化体 **65** は反応から単一化合物として得られたため、そのジアステレオマーの NOESY スペクトルは測定できていない。環化体 **65** の NOESY スペクトルでは、5 位と 3 位および 4 位と 5' 位に相関関係が見られた。一方、2 位と 5 位の相関関係は見られなかった。この結果から 2,5-trans 体であると決定できた。

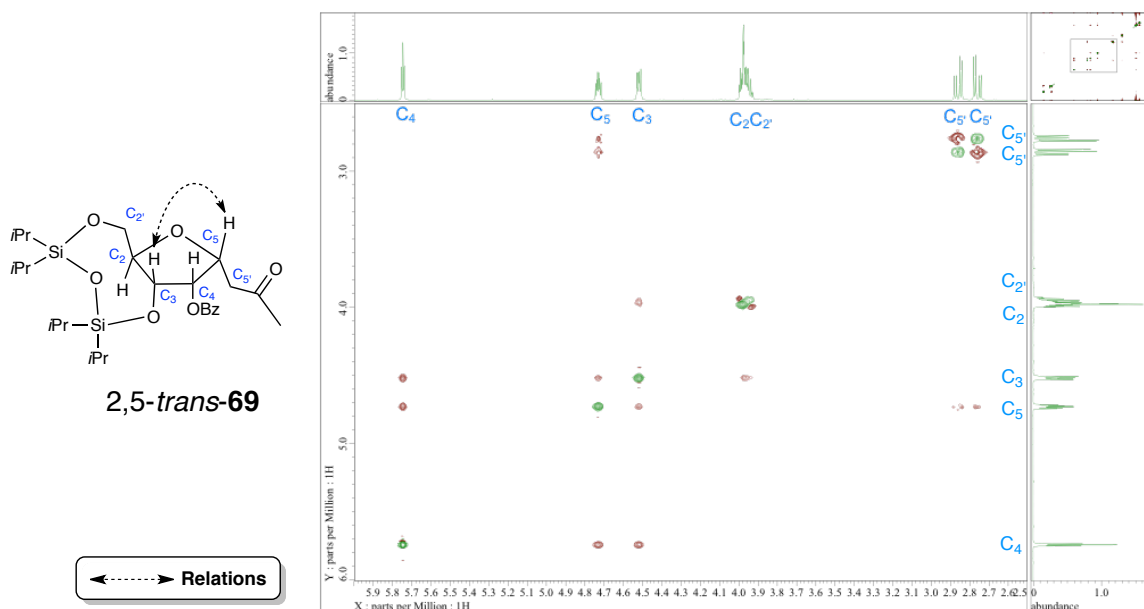


Fig. 21. NOESY Spectrum of 2,5-trans-69

次に 2,5-trans-69 と 2,5-cis-69 の NOESY スペクトルを示す (Fig. 21, Fig. 22)。2,5-trans-69 では 5 位と

3位に相関関係が見られ、5位と2位には相関が見られなかった。従って *trans* 体であることを支持している。一方、2,5-*cis*-**69** では5位と2位および5'位と3位に相関関係が見られ、5位と3位には相関は見られなかったことから 2,5-*cis* 体であると決定できた。

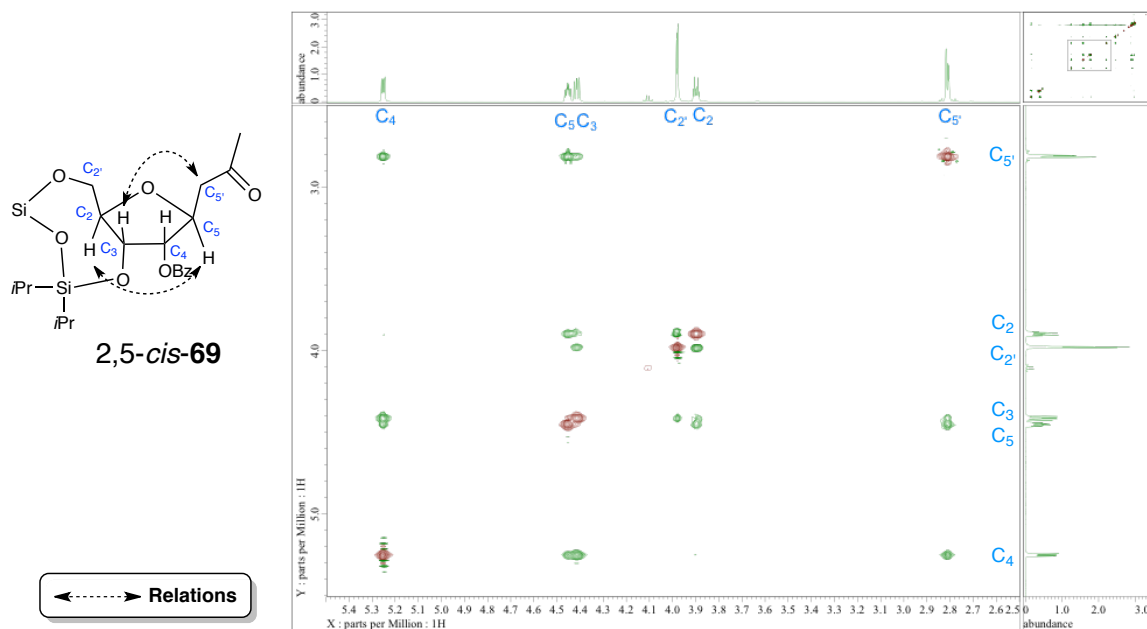


Fig. 22. NOESY Spectrum of 2,5-*cis*-**69**

次に 2,5-*trans*-**70** と 2,5-*cis*-**70** の NOESY スペクトルを示す。Fig. 23 の NOESY スペクトルから、2,5-*trans*-**70** では5位と3位に相関関係が見られた。一方、Fig. 24 の NOESY スペクトルから、2,5-*cis*-**70** には5位と2位に相関関係が見られた。これらの結果はそれぞれの環化体の立体化学を支持している。

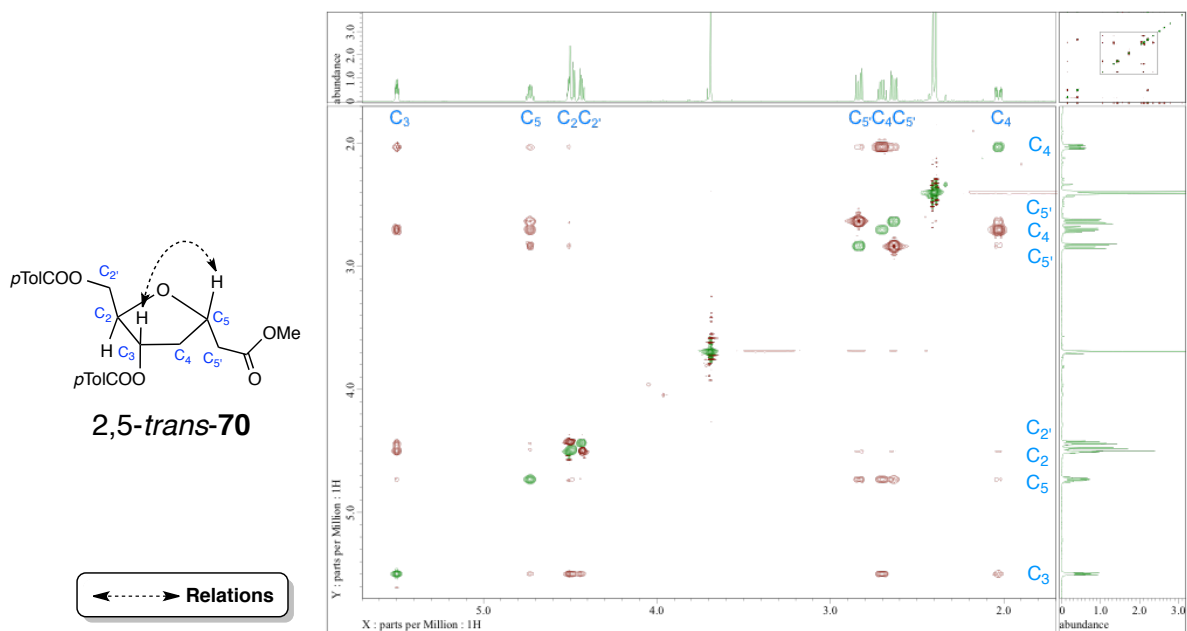


Fig. 23. NOESY Spectrum Correlations of 2,5-*trans*-**70**

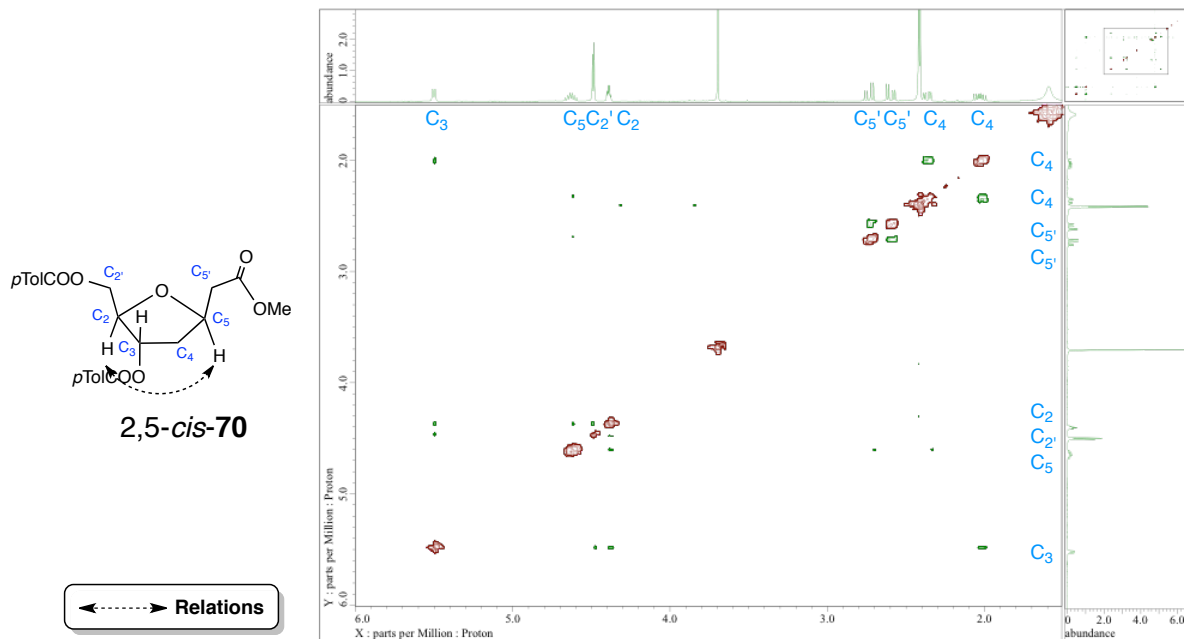
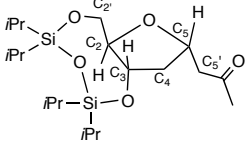
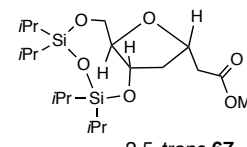
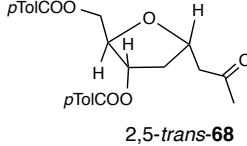
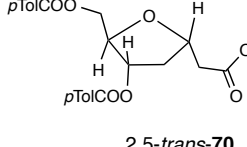


Fig. 24. NOESY Spectrum Correlations of 2,5-*cis*-70

これら3次元 NOESY スペクトルの結果から、それぞれの環化体の¹H NMRの化学シフトおよびカップリング定数を Table 12 および Table 13 にまとめることができた。

Table 12. ¹H NMR Data for **64**, **67**, **68** and **70** in CDCl₃

position	2	3	4a	4b	5	5'a	5'b
2,5-<i>trans</i>-isomer							
	3.77-3.67 (m)	4.47-4.35 (m)	1.89-1.67 (m)		4.47-4.35 (m)	2.63 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.9 Hz)	2.87 (dd, <i>J</i> = 16.5, 7.2 Hz)
2,5-<i>trans</i>-64							
	3.79-3.63 (m)	4.48-4.37 (m)	1.84 (m, 1H)	2.26 (ddd, <i>J</i> = 15.1, 7.3, 2.3 Hz)	4.48-4.37 (m)	2.41 (dd, <i>J</i> = 15.1, 5.9 Hz)	2.75 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.8 Hz)
2,5-<i>trans</i>-67							
	4.52-4.41 (m)	5.49 (dt, <i>J</i> = 5.9, 3.2 Hz)	1.95 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 5.5, 3.2 Hz)	2.74 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 7.3, 5.9 Hz)	4.71 (ddt, <i>J</i> = 7.3, 6.6, 5.5 Hz)	2.72 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.5 Hz)	2.97 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.6 Hz)
2,5-<i>trans</i>-68							
	4.53-4.43 (m)	5.51 (dt, <i>J</i> = 6.9, 2.7 Hz)	2.04 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 4.5, 3.2 Hz)	2.71 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 7.3, 6.9 Hz)	4.74 (tdd, <i>J</i> = 7.3, 6.4, 4.5 Hz)	2.64 (dd, <i>J</i> = 15.1, 6.4 Hz)	2.84 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.3 Hz)
2,5-<i>trans</i>-70							

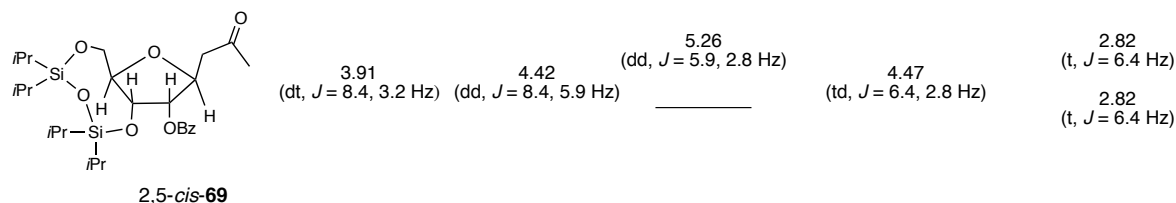
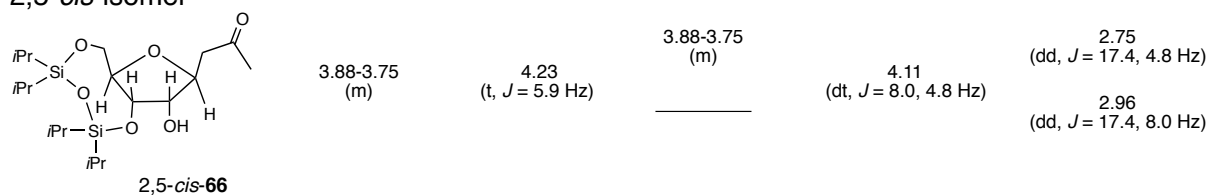
2,5-*cis*-isomer

	3.77-3.67 (m)	4.47-4.35 (m)	1.89-1.67 (m) 2.15 (ddd, $J = 12.8, 6.4, 4.6$ Hz)	4.47-4.35 (m)	2.55 (dd, $J = 16.0, 5.9$ Hz) 2.74 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz)
2,5-<i>cis</i>-64					
	3.79-3.63 (m)	4.48-4.37 (m)	1.84 (m, 1H) 2.14 (ddd, $J = 13.2, 6.4, 3.7$ Hz)	4.48-4.37 (m)	2.35 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz) 2.57 (dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz)
2,5-<i>cis</i>-67					
	4.36 (td, $J = 4.1, 2.3$ Hz)	5.48 (dt, $J = 6.4, 2.3$ Hz)	1.92 (ddd, $J = 13.7, 10.5, 6.4$ Hz) 2.39 (ddd, $J = 13.7, 6.9, 2.3$ Hz)	4.61 (dtd, $J = 10.5, 6.9, 5.5$ Hz)	2.64 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz) 2.86 (dd, $J = 16.5, 6.9$ Hz)
2,5-<i>cis</i>-68					
	4.39 (td, $J = 4.1, 1.8$ Hz)	5.51 (dt, $J = 6.4, 1.8$ Hz)	2.03 (ddd, $J = 13.7, 10.9, 6.4$ Hz) 2.37 (ddd, $J = 13.7, 5.8, 1.8$ Hz)	4.63 (ddt, $J = 10.9, 7.1, 5.8$ Hz)	2.60 (dd, $J = 15.8, 5.8$ Hz) 2.74 (dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz)
2,5-<i>cis</i>-70					

Table 13. ^1H NMR Data for **65**, **66** and **69** in CDCl_3

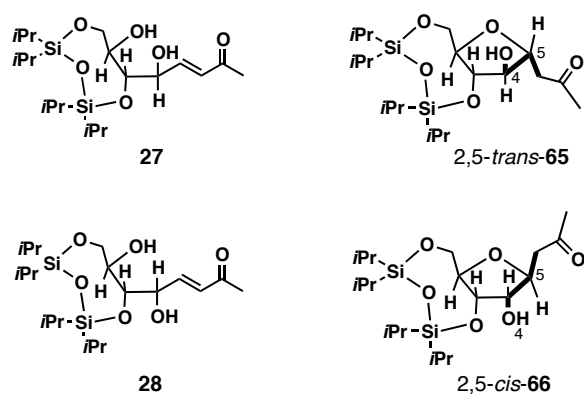
position	2	3	4a	4b	5	5'a	5'b
2,5-<i>trans</i>-isomer							
	3.75 (ddd, $J = 7.3, 5.2, 3.2$ Hz)	4.28 (t, $J = 7.3$ Hz)	3.99 (brt, $J = 7.3$ Hz)	4.10 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 5.4$ Hz)	2.77 (dd, $J = 17.9, 8.2$ Hz) 3.00 (dd, $J = 17.9, 5.4$ Hz)		
2,5-<i>trans</i>-65							
	3.88-3.75 (m)	4.36 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz)	4.19 (t, $J = 4.8$ Hz)	4.44 (td, $J = 7.2, 4.8$ Hz)	2.66 (dd, $J = 16.4, 7.2$ Hz) 2.79 (dd, $J = 16.4, 4.8$ Hz)		
2,5-<i>trans</i>-66							
	4.01-3.93 (m)	4.53 (dd, $J = 7.3, 4.1$ Hz)	5.76 (t, $J = 4.1$ Hz)	4.74 (td, $J = 6.9, 4.1$ Hz)	2.76 (dd, $J = 16.7, 6.9$ Hz) 2.88 (dd, $J = 16.7, 6.9$ Hz)		
2,5-<i>trans</i>-69							

2,5-*cis*-isomer



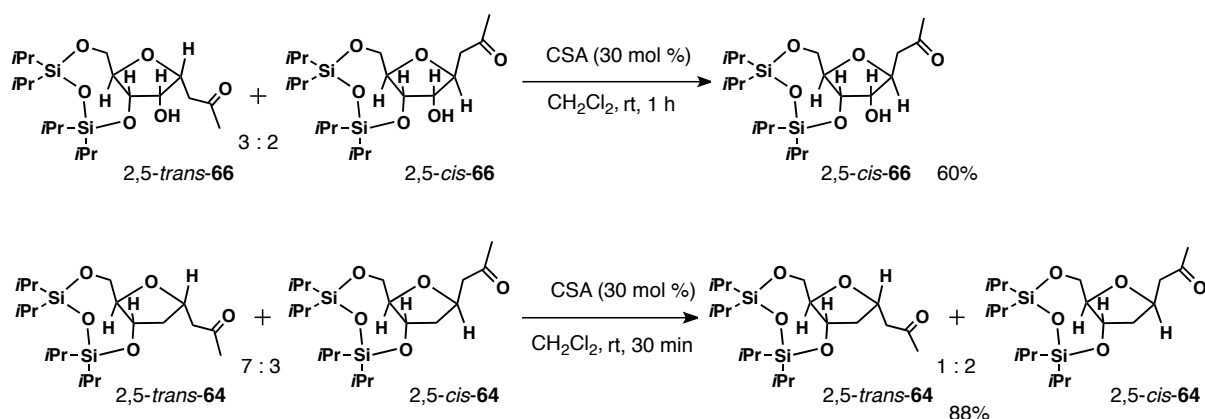
第3節 異性化実験

既に Table 9, entry 4 で示した通り γ 位に水酸基を有するエノン **27** に対して CH_2Cl_2 中 CSA を作用させたところ、単一化合物である 2,5-*trans*-**65** を与えた。そして、さらに Table 10, entry 5 に示した通り、**28** からは 2,5-*cis*-**66** を選択的に与えた。これらの生成物に着目すると 5 位アセトニル基が共に 4 位の水酸基に対して共に *trans* 配置をとっており、これらがそれぞれ安定な異性体である可能性が高いと考えられる。そこで、**64** および **66** の異性体混合物にそれぞれ酸触媒を作用させるとより安定な異性体へ異性化するのではないかと考えた (Scheme 35)。



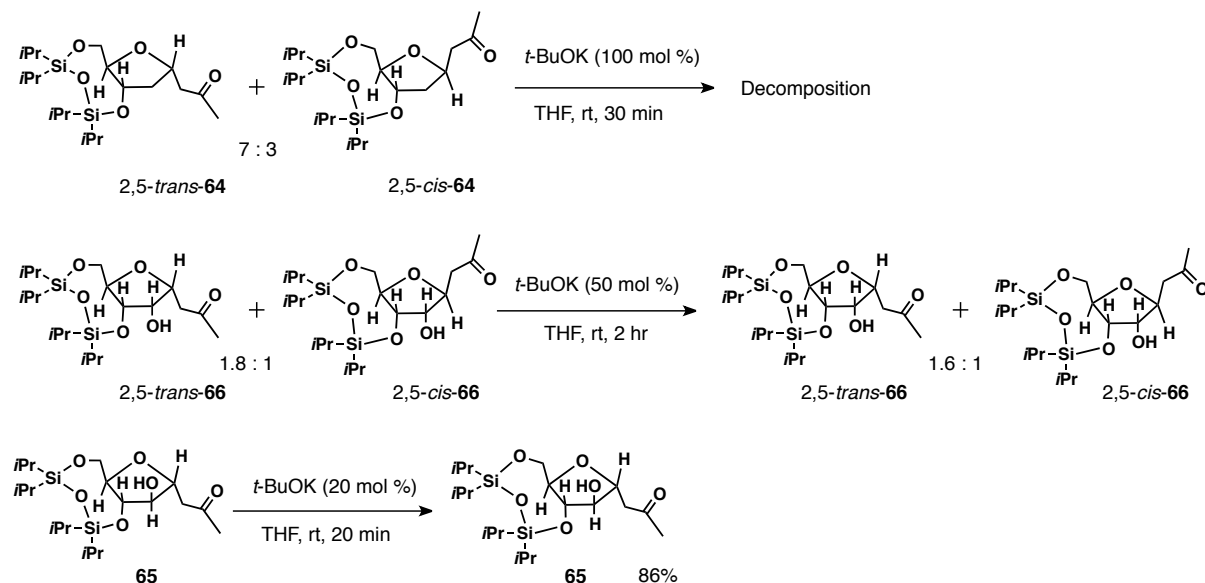
Scheme 35. Oxy-Michael Reaction of **27** and **28** under Acidic Condition

そこで、2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** の 3 : 2 の異性体混合物に対して CH_2Cl_2 中 CSA を 0.3 等量用いて 1 時間反応させたところ、2,5-*trans* 体と 2,5-*cis* 体の 3 : 2 の混合物が完全に 2,5-*cis* 体である 2,5-*cis*-**66** に異性化した (Scheme 36)。また、2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の 7 : 3 の異性体混合物に対しても、同条件に付したところ 30 分間後に、2,5-*trans* 体と 2,5-*cis* 体の異性体比が 1 : 2 に逆転した。すなわち、この過程で平衡に達したものと考えられる。



Scheme 36. Isomerization of cyclization Compounds under Acidic Condition

次に塩基性条件下に異性化を試みた。また、2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の異性体比 7:3 混合物について THF 中 *t*-BuOK を用いた塩基性条件での異性化も試みたが、化合物 **64** の分解が起きただけに終わった。一方、2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** の 1.8:1 の混合物の場合には、THF 中 *t*-BuOK を用いた塩基性条件では異性化は起こらなかった。単一の環化体 **65** を同条件に付しても異性体は全く生じなかった (Scheme 37)。



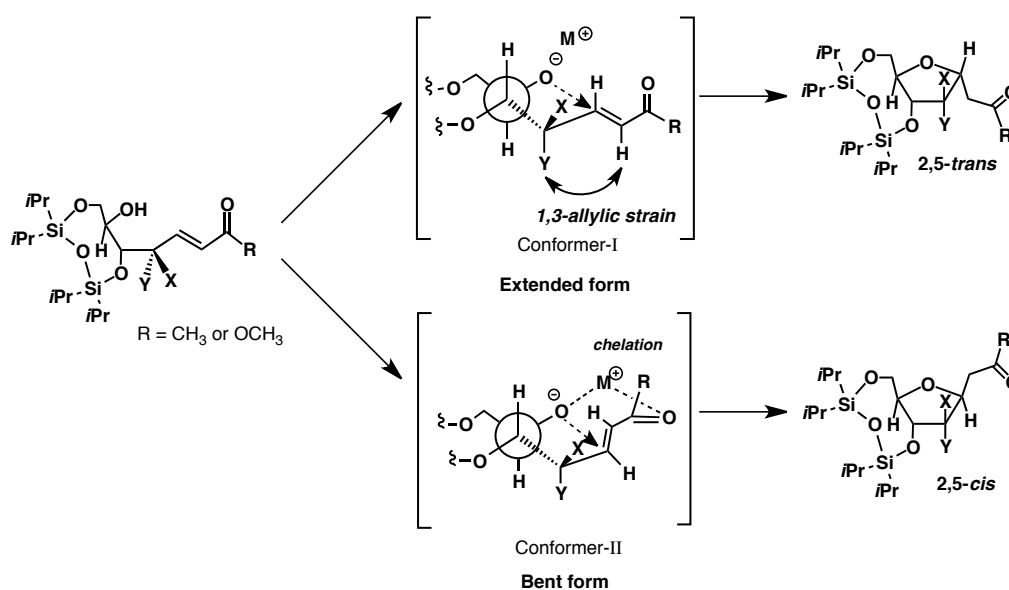
Scheme 37. Isomerization of cyclization Compounds under Basic Condition

以上の結果をまとめると、エノン **26** の環化反応では塩基性、酸性条件下ともに 2,5-*cis*-**64** が 2,5-*trans*-**64** に比べて熱力学的にやや安定な生成物と考えられる、そして酸性条件では平衡に達した。エノン **27** では extended 型の遷移状態がそのまま 2,5-*trans*-**65** に導かれるとともに、熱力学的に安定な異性体として存在すると考えられる。一方、エノン **28** の環化で得られる 2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** では、2,5-*cis*-**66** が熱力学的生成物であり、酸性条件下の平衡では 4 位 5 位に連続する置換基が *trans* 配置を

取れるように平衡が片寄り、2,5-*cis* 体に収束した。エステル体 **67** では2,5-*trans* 体と2,5-*cis* 体の安定性はほぼ同等であり、酸性条件下では全く異性化が起きなかった。この理由は明瞭ではないがアセトニル基と酢酸エステル基の違いであると考えられる。

第4節 反応機構

Oxy-Michael 反応も2価Pdの環化反応の際と同様にConformer IとConformer IIが考えられ、それぞれ2,5-*trans* 体および2,5-*cis* 体へと導かれる (Scheme 38)。



Scheme 38. Mechanism of Oxy-Michael Reaction

α,β -不飽和ケトン **27** の塩基による環化では extended 型の遷移状態がそのまま速度論生成物2,5-*trans* 体へ導かれる一方、 α,β -不飽和ケトン **28** では γ 位水酸基との1,3-アリル歪みが存在する事から extended 型の遷移状態を経由する *trans* 体への選択的環化は顕著ではなく、低温条件下においても bent 型配座を経由して熱力学的に安定な異性体が優先して生成する。そして、この bent 型配座の遷移状態では K カチオンが存在すれば中間にキレーション構造をとることができる。一方、酸性条件下では、平衡関係にある2つの中間体が徐々に熱力学的異性体へと収束すると考えられる。

以上、著者は、 α,β -不飽和エステル **23** と3種類の α,β -不飽和ケトン **26**、**27** および **28** を用いてoxy-Michael 反応を行った。その結果、 γ 位水酸基が R 配置のエノン **27** では、酸、塩基性条件ともに2,5-*trans* 体だけが選択的に生成した。一方、S 配置の γ 位水酸基を有するエノン **28** では、塩基性条件では2,5-*trans* 体と2,5-*cis* 体の混合物が得られるが、酸性条件では、熱力学的生成物である2,5-*cis* 体だけが得られた。この現象は異性化実験の結果から、2,5-*cis* 体と2,5-*trans* 体のうち、より熱力学的に安定な2,5-*cis* 体へ収束したものと考えられる。

γ 位に水酸基が存在しないエノン **26** では酸性条件、塩基性条件ともに2,5-*trans* 体と2,5-*cis* 体の混合

物が得られ、異性化を行っても若干 2,5-*cis* 体の割合が増える結果を与えるだけであった。従って、 γ 位の水酸基の存在が本反応の面選択性を決定する重要な役割を担っていると考えられる。また α,β -不飽和エステル **23** の場合、エノン **26** の結果とは、逆の面選択性を示したがこの理由については、アセトニル基と酢酸エステル基の違いによるものと考えられるが、はっきりとはわかっていない。

結 論

本研究の結果は、反応機構に大きな新規知見を与えるとともに、立体化学を制御した THF 環状化合物の合成に寄与するものと考えられる。即ち以下の3つに要約される。

- 1) シロキシ環により ϵ 位と δ 位を架橋したアリルアルコールおよび不飽和ケトンを用いて、5-*exo-trig*.型の環化反応を行いその立体化学を調べた結果、2 価 Pd 触媒を用いる分子内 oxypalladation の反応からは、アリルアルコールへの oxypalladation が *trans*-oxypalladation、*anti*-elimination を通して起きるのではなく *cis*-oxypalladation、*syn*-elimination を通して起きる事で反応の全ての立体化学を矛盾なく説明することができた。
- 2) 同様な骨格の α,β -不飽和ケトンやエステルに対する塩基性および酸性条件下の oxy-Michael 反応では、 γ 位水酸基が存在すると熱力学的異性体に収束することが明らかとなり、2,5-二置換 THF 化合物の合成に新しい知見をもたらした。これまで報告例が数少なかった γ 位置換の oxy-Michael 反応については、5-*exo-trig*.型の閉環反応による γ 位置換基の効果が明らかとなった。
- 3) Oxypalladation および oxy-Michael 反応により得られる多置換 THF 環は様々な THF 環誘導体へ導くことができた。すなわち、これまでの合成方法では困難であった 2,3,4,5 位すべての位置に置換基を有する THF 環の選択的な構築を新規に達成できた。特に 5 位アルケニル基やアセトニル基が導入できたことは合成的に価値が大きい。

謝 辞

本研究は 京都薬科大学 薬化学分野 上西潤一 教授の御指導のもとで実施したものであり、本研究に際して御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りましたことを心から感謝申し上げます。

本論文作成にあたり有益な御助言と御指導を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 山下正行 教授、ならびに京都薬科大学 生薬学分野 松田久司 教授に深く感謝致します。

本研究の遂行にあたり有益な御議論、御助言を頂きました 京都薬科大学 薬化学分野 星谷尚亭 助教、京都薬科大学 薬化学分野 植村元一 元客員教授に御礼申し上げます。

機器解析において御懇意なるご指導頂きました京都薬科大学 共同利用機器センター 小川俊次郎 元講師、質量分析スペクトルを測定して頂きました同センター 照屋 千香子 技術専門職員、織田佳代子 元講師、元素分析を測定して頂きました同センター 寺田俊二 元助教に御礼申し上げます。

また、2D-NMR に関して御鞭撻をはかって頂きました京都薬科大学 生薬学分野 中村 誠宏 准教授に御礼申し上げます。

本研究に際し多大なご協力を頂きました京都薬科大学 薬化学分野 学生諸氏の皆様に深く感謝致します。

研究生活において様々なサポートをして頂きました京都薬科大学 薬化学分野 古関章子 元教育補助臨時職員に御礼申し上げます。

最後に京都薬科大学大学院 博士課程への進学の機会を与えさらに大学院での研究生活に十分な理解を示し支えてくれた家族に心からの感謝を捧げます。

実験の部

¹H核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルは、Varian Inova Unity XL-400 (400 MHz), JEOLJMN-ECS-400 (400MHz) を用い、溶媒にはCDCl₃ (内標準物質: CHCl₃) またはC₆D₆ (内標準物質: C₆H₆) を用いて測定した。¹³C核磁気共鳴スペクトル (¹³C-NMR) はVarian Inova Unity XL-400 (100 MHz), JEOLJMN-ECS-400 (100MHz), JEOLECA-600 (150 MHz) を用い、溶媒および内標準物質にCDCl₃を用いて測定した。質量分析スペクトル (LRMS, HRMS) はJEOL JMS-GC MATEを用いて測定した。融点 (m.p.) は全て未補正であり、Yanaco MP-J3 を用いて測定した。赤外線 (IR) 吸収スペクトルは、日本分光FT/IR-410 を用いて測定した。元素分析はPerkin Elmer 2400II全自動元素分析装置N241-03 を用いて測定した。旋光度は、日本分光P-2200 型旋光計を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはMerck silica gel 60 (70–230 mesh) を用いて行った。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーはNacalai silica gel 60 (230–400 mesh) を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck silica gel 60F₂₅₄ を用いた。空気や水に敏感な反応は、フレイムドライしたガラス器具を用い、窒素またはアルゴン雰囲気で行った。反応に用いたCH₂Cl₂は窒素気流下にP₂O₅で乾燥し、蒸留したものを用いた。THF, etherは窒素気流下にsodium benzophenone ketylで乾燥し、蒸留したものを用いた。その他の試薬は必要に応じて、蒸留したものを用いた。MS4Åは、オーブンをういて 200 °Cで一晩加熱乾燥したものを用いた。

第1章の実験

第1章第1節の実験

ラクツールと安定イリドとの反応の一般法

ラクツール (1 mmol) のベンゼン (5 mL) 溶液にmethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (700 mg, 2.1 mmol) を加え、15時間攪拌した。反応終了後、ヘキサンを加え析出したトリフェニルホスフィンオキサイドの結晶を取り除き、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (25% EtOAc in hexane) で精製し、メチルエステルをそれぞれ得た。

Methyl (E)-4-((6S,7R)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)-but-2-enoate (23) 化合物 **20** (450 mg, 1.19 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc in hexane) で精製し、メチルエステル **23** (380 mg, 74%) を得た。Colorless oil; *R*_f = 0.30 (15% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ +6.45 (*c* 1.29, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (ddd, *J* = 15.7, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 5.93 (dt, *J* = 15.7, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.6, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (brt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.68 (dddd, *J* = 14.4, 6.3, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 2.57 (dddd, *J* = 14.4, 8.6, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 1.11-0.98 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 145.7, 123.7, 73.9, 69.9, 62.4, 51.6, 36.9, 17.6, 17.5, 17.48 (2C), 17.44 (2C), 17.43, 17.42, 13.5, 13.4, 12.8, 12.7; IR (film): 3445, 2945, 1728, 1464, 1029, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 455 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀O₆Si₂Na: 455.2261; Found 455.2267.

Methyl (R,E)-4-hydroxy-4-((6S,7R)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)but-2-enoate (24) 化合物 **21** (424 mg, 1.08 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、メチルエステル **24** (392 mg, 81%)を得た。White solid; m.p. 81-83 °C; *R_f* = 0.30 (40% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +23.0$ (c 1.12, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, *J* = 15.7, 3.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.7, 2.2 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.0, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.01 (brs, 1H), 2.37 (brs, 1H), 1.10-0.96 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 148.8, 121.6, 72.5, 72.4, 71.3, 62.5, 51.7, 17.6, 17.4 (2C), 17.39, 17.38, 17.36, 17.35, 17.31, 13.45, 13.40, 12.77, 12.76; IR (film): 3583, 2945, 2867, 1727, 1464, 1033, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 449 [M+H]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₄₁O₇Si₂: 449.2391; Found 449.2397; Anal. Calcd for C₂₀H₄₀O₇Si₂: C, 53.54; H, 8.99. Found: C, 53.76 H, 9.08.

Methyl (S,E)-4-hydroxy-4-((6S,7R)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)but-2-enoate (25) 化合物 **22** (321 mg, 0.818 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、メチルエステル **25** (268 mg, 73%)を得た。White solid; m.p. 77-79 °C; *R_f* = 0.30 (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +16.0$ (c 0.93, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, *J* = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.6, 2.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.9, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (ddd, *J* = 9.3, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 148.9, 121.6, 72.48, 72.45, 71.4, 62.4, 51.8, 17.6, 17.45 (2C), 17.43, 17.42, 17.40, 17.37, 17.33, 13.49, 13.44, 12.8, 12.7; IR (film): 3435, 2945, 1727, 1464, 1033, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 471 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀O₇Si₂Na: 471.2210; Found 471.2205; Anal. Calcd for C₂₀H₄₀O₇Si₂: C, 53.54; H, 8.99. Found: C, 53.43 H, 9.01.

α,β-不飽和エステルの還元

α,β-不飽和エステル (1.5 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に-78 °C下、DIBAL-H (4.5 mL, 1.0 M in hexane 溶液) を滴下した後、-78 °Cで 30 分撹拌した。反応終了後、飽和ロッシェル塩水溶液とEt₂Oを加え室温で激しく撹拌した後にEt₂O層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下留去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40-60% EtOAc in hexane) で精製し、アリルアルコールをそれぞれ得た。

(7S)-6-((E)-4-Hydroxybut-2-en-1-yl)-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-7-ol (11) メチルエステル **23** (380 mg, 0.878 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、アリルアルコール **11** (319 mg, 90%) を得た。Colorless oil; *R_f* = 0.30 (25% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +14.7$ (c 1.26, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.72 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 11.7, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 9.2, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 14.2, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 132.2, 128.7, 73.7, 70.2, 63.9, 62.7, 36.8, 17.6, 17.59, 17.52, 17.49 (2C), 17.48, 17.45, 17.44, 13.55, 13.52, 12.87, 12.80; IR (film): 3359, 2944, 2867, 1464, 1028, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 427 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₄₀O₅Si₂Na: 427.2312; Found 427.2317.

(R,E)-1-((6S,7R)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)but-2-ene-1,4-diol (12) メチルエステル **24** (392 mg, 0.874 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane) で精製し、アリルアルコール **12** (313 mg, 85%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (60% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +22.4$ (c 1.27, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dtd, $J = 15.7, 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.89 (dtd, $J = 15.7, 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4.21 (dt, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 11.9, 1.1$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.9, 1.1$ Hz, 1H), 3.71 (brd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.70 (brs, 1H), 1.10-0.97 (m, 28H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.5, 130.4, 72.7, 72.2, 71.6, 63.3, 62.8, 17.6, 17.47, 17.46, 17.44, 17.43 (2C), 17.39, 17.37, 13.5, 13.4, 12.8, 12.7; IR (film): 3361, 2943, 2867, 1464, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 443.2261; Found 443.2266.

(S,E)-1-((6S,7R)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)but-2-ene-1,4-diol (13) メチルエステル **25** (268 mg, 0.597 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane) で精製し、アリルアルコール **13** (220 mg, 88%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (60% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +15.7$ (c 1.22, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dtd, $J = 15.7, 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.89 (dtd, $J = 15.7, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.20 (dt, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 11.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.71 (m, 1H) 1.01-0.99 (m, 28H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.6, 130.4, 72.5, 72.1, 71.9, 63.4, 62.6, 17.6, 17.48 (5C), 17.42, 17.40, 13.55, 13.52, 12.89, 12.82; IR (film): 3353, 2943, 2867, 1464, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 443.2261; Found 443.2266.

ラクトールから α,β -不飽和ケトンの一般合成法

ラクトール (1.0 mmol) のベンゼン (5.0 mL) 溶液に (acetylmethylene) triphenylphosphorane (480 mg, 1.5 mmol) を加え 90 °C で加熱還流下 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (25-30% EtOAc in hexane) で精製し、 α,β -不飽和ケトンをそれぞれ得た。

(E)-5-((7S)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-en-2-one (26) ラクトール **20** (322 mg, 0.855 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、**26** (253 mg, 71%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (25% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +4.56$ (c 1.21, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (ddd, $J = 15.8, 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 15.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.7, 1.1$ Hz, 1H), 3.84 (dt, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.34 (brt, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.71 (dddd, $J = 14.4, 6.4, 4.6, 1.1$ Hz, 1H), 2.60 (dddd, $J = 14.4, 8.5, 4.6, 1.1$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 28H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.6, 144.5, 133.9, 73.9, 70.0, 62.4, 37.3, 27.1, 17.6, 17.5, 17.48, 17.47, 17.43 (2C), 17.41 (2C), 13.55, 13.51, 12.84, 12.79; IR (film): 3446, 2944, 2867, 1675, 1464, 1031, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 439.2312; Found 439.2309.

(5*R,E*)-5-Hydroxy-5-[(7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]pent-3-en-2-one

(27) ラクトール **21** (550 mg, 1.40 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **27** (413 mg, 68%) を得た。White solid; m.p. 64-66 °C; *R_f* = 0.30 (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +12.6$ (*c* 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (dd, *J* = 15.9, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 15.9, 2.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.9, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.16 (brs, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 147.1, 130.5, 72.5 (2C), 71.5, 62.5, 28.1, 17.5, 17.44 (2C), 17.42 (2C), 17.39 (2C), 17.36, 13.5, 13.4, 12.8, 12.7; IR (film): 3399, 2944, 2867, 1676, 1464, 1032, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 455 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀O₆Si₂Na: 455.2261; Found 455.2267; Anal. Calcd for C₂₀H₄₀O₆Si₂: C, 55.52; H, 9.32. Found: C, 55.23 H, 9.29.

(5*S,E*)-5-Hydroxy-5-[(7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]pent-3-en-2-one

(28) ラクトール**22** (196 mg, 0.499 mol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **28** (152 mg, 70%) を得た。White solid; m.p. 126-129 °C; *R_f* = 0.30 (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +16.2$ (*c* 1.18, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (dd, *J* = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.8, 145.2, 130.1, 74.1, 73.6, 72.5, 62.6, 27.5, 17.6, 17.48, 17.42, 17.38, 17.37, 17.36, 17.34, 17.32, 13.49, 13.43, 12.8, 12.7; IR (film): 3400, 2944, 2867, 1676, 1464, 1032, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 455 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀O₆Si₂Na: 455.2261; Found 455.2258; Anal. Calcd for C₂₀H₄₀O₆Si₂: C, 55.52; H, 9.32. Found: C, 55.33 H, 9.06.

α,β-不飽和ケトンの還元的一般法

α,β-不飽和ケトン (1.0 mmol) のCH₂Cl₂ (3.5 mL) 溶液を-78 °Cに冷却し、CeCl₃·7H₂O (3.0 mmol) のメタノール (7.0 mL) 溶液を加え、30分攪拌した。その後、NaBH₄ (1.5 mmol) を加え、室温に戻し、3分攪拌した。反応終了後、飽和NH₄Cl水溶液を加え攪拌し、CH₂Cl₂で抽出し、H₂Oとbrineで洗浄後無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30-60% EtOAc in hexane) で精製し、ジオールをそれぞれ得た。

(*S,E*)-5-((6*S,7R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-en-2-ol (17) and **(*R,E*)-5-((6*S,7R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-en-2-ol (14)** α,β-不飽和ケトン **26** (299 mg, 0.718 mmol) を用いて還元を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **17**と**14**の1:1の混合物 (261 mg, 87%) を得た。

(1*R,4*S,E)-5-((6*S,7R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (18)** and **(1*R,4*R,E**)-5-((6*S,7R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol**

(15) α,β -不飽和ケトン **27** (274 mg, 0.633 mmol) を用いて還元を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane) で精製し、トリオール **15**と**18**の1:1の混合物 (219 mg, 80%) を得た。

(1*S*,4*S*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (**19**) and (1*S*,4*R*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol

(16) α,β -不飽和ケトン**28** (608 mg, 1.40 mmol) を用いて還元を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane)で精製し、トリオール**16**と**19**の1:1の混合物 (559 mg, 92%) を得た。

Cal-Bを用いた2級アリルアルコールの速度論的アシル化

ジオールの混合物 (0.5 mmol) の*i*Pr₂O (2.5 mL) 溶液にmolecular sieves 4Å (200 mg)、vinyl acetate (275 μ L, 3.0 mmol)、Cal-B (20 mg) を加え、室温で4日攪拌した。セライトパッドで濾過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10-20%及び 30-60% EtOAc in hexane) で精製し、10-20% EtOAc in hexaneでアセテートを溶出し、30-60% EtOAc in hexaneでジオールを溶出した。

(*S*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-en-2-ol (**17**) and (*R*,*E*)-2-acetoxy-5-((6*S*,7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-ene (**29**)

上記で得られたジオール **14**と**17**の1:1の混合物 (290 mg, 0.693 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュクロマトグラフィー (10-20%及び 30-60% EtOAc in hexane) で精製し、10% EtOAc in hexaneでアセテート **29** (155 mg, 49%) を溶出し、30% EtOAc in hexaneでジオール **17** (143 mg, 49%) を溶出した。ジオールのdrは¹H NMRによって決定した。 **17**; White solid; m.p. 99-101 °C; *R*_f = 0.30 (30% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ +3.36 (*c* 1.10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddd, *J* = 15.2, 7.7, 0.7 Hz, 1H), 5.64 (ddd, *J* = 15.4, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 4.28 (dq, *J* = 6.4, 6.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.38 (brd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.50 (dt, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 14.2, 7.7, 4.5 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10-0.96 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 126.5, 73.7, 70.4, 69.2, 62.7, 36.6, 23.5, 17.7, 17.6, 17.54, 17.51 (2C), 17.49, 17.47, 17.45, 13.56, 13.53, 12.9, 12.8; IR (film): 3326, 2944, 2867, 1512, 1464, 1062, 884 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 441 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₂O₅Si₂Na: 441.2469; Found 441.2474; Anal. Calcd for C₂₀H₄₂O₅Si₂: C, 57.37; H, 10.11. Found: C, 57.63 H, 10.07. **29**; Colorless oil; *R*_f = 0.80 (30% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ +18.2 (*c* 0.95, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (dddd, *J* = 15.4, 8.1, 4.5, 1.0 Hz, 1H), 5.58 (ddt, *J* = 15.4, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (qd, *J* = 6.4, 6.3, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.34 (brt, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 14.2, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 132.6, 128.6, 73.6, 71.2, 70.3, 62.7, 36.7, 21.6, 20.5, 17.69, 17.66, 17.5, 17.49, 17.48, 17.47, 17.46, 17.44, 13.55, 13.50, 12.9, 12.8; IR (film): 3471, 2944, 2867, 1740, 1464, 1028, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 483 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₄₄O₆Si₂Na: 483.2574; Found 483.2565.

(1*S*,4*S*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (18) and **(1*R*,4*R*,*E*)-4-acetoxy-2-hydroxy-1-((6*S*,7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-ene (30)** 上記で得られたトリオール **15**と**18**の混合物 (218 mg, 0.501 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュクロマトグラフィー (20%及び 60% EtOAc in hexane)で精製し、アセテート**30**を20% EtOAc in hexaneで溶出し (101 mg, 42%)、60% EtOAc in hexaneでトリオール **18** (101 mg, 46%) を溶出した。トリオールのdrは¹H NMRにより決定した。 **18**; White solid; m.p. 131-132 °C; *R*_f=0.30 (60% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰+20.8 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (ddd, *J* = 15.6, 6.0, 1.3 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 15.6, 4.3, 0.7 Hz, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.35 (qd, *J* = 6.3, 6.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.6, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.02 (brd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.60 (brs, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 129.7, 73.1, 72.2, 71.1, 68.6, 63.1, 23.3, 17.55, 17.52, 17.4, 17.3 (4C), 17.2, 13.4, 13.3, 12.74, 12.71; IR (film): 2944, 2867, 1733, 1456, 1042 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 457 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₂O₆Si₂Na: 457.2418; Found 457.2411; Anal. Calcd for C₂₀H₄₂O₆Si₂: C, 55.26; H, 9.74. Found: C, 55.03 H, 9.86. **30**; Colorless oil; *R*_f = 0.80 (60% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰+36.6 (*c* 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90-5.81 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.95 (brd, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.42 (brd, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 131.9, 130.7, 72.5, 72.1, 71.7, 70.5, 62.7, 21.5, 20.4, 17.59, 17.54, 17.44, 17.43 (2C), 17.41, 17.38, 17.35, 13.49, 13.47, 12.8, 12.7; IR (film): 3421, 2944, 2867, 1739, 1465, 1035, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 499 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₄₄O₇Si₂Na: 499.2523; Found 499.2520.

(1*S*,4*S*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (19) and **(1*S*,4*R*,*E*)-4-acetoxy-1-hydroxy-1-((6*S*,7*R*)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)-pent-2-ene (31)** 上記で得られたトリオール**16**と**19**の1:1の混合物 (120 mg, 0.276 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュクロマトグラフィー (20%及び 60% EtOAc in hexane) で精製し、20% EtOAc in hexaneでアセテート **31**を溶出し (60.7 mg, 46%)、60% EtOAc in hexaneでトリオール **19** (58.4 mg, 49%)を溶出させた。トリオールのdrは¹H NMRにより決定した。 **19**; White solid; m.p. 92-95 °C; *R*_f=0.30 (60% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰-10.3 (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.94-5.78 (m, 2H), 4.40 (brs, 1H), 4.35 (qd, *J* = 6.4, 5.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.55 (brt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.91 (brs, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.35 (brd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.9, 128.2, 74.7, 73.7, 72.6, 68.4, 62.7, 23.4, 17.7, 17.58, 17.50 (2C), 17.49, 17.46, 17.42, 17.41, 13.55, 13.52, 13.0, 12.8; IR (film): 3352, 2944, 2867, 1652, 1464, 1058, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 457 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₂O₆Si₂Na: 457.2418; Found 457.2422; Anal. Calcd for C₂₀H₄₂O₆Si₂: C, 55.26; H, 9.74. Found: C, 55.37 H, 9.55. **31**; Colorless oil; *R*_f = 0.80 (60% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰+14.6 (*c* 0.92, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88-5.74 (m, 2H), 5.33 (qd, *J* = 6.5, 6.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.7, 1.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (brt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.65 (brs, 1H), 2.55 (brd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6,

132.0, 129.9, 74.4, 73.8, 72.4, 70.7, 62.8, 21.5, 20.4, 17.7, 17.58, 17.50, 17.49, 17.48, 17.45, 17.44, 17.41, 13.54, 13.51, 13.0, 12.8; IR (film): 3445, 2944, 2867, 1738, 1464, 1030, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 499$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$: 499.2523; Found 499.2518.

アセテートの還元的脱アセチル化の一般法

アセテート (1.0 mmol) の Et_2O (30 mL) 溶液に 0°C 下、 LiAlH_4 (4.0 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後、 0°C 下、飽和ロッシェル塩水溶液を加え激しく攪拌した後に Et_2O を加え Et_2O 層を H_2O と brine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、アルコールを得た。

(*R,E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-3-en-2-ol (14) アセテート **29** (42.9 mg, 0.093 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **14** (30.7 mg, 79%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.3$ (c 1.70, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (dddd, $J = 15.2, 7.9, 5.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.64 (ddt, $J = 15.5, 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.29 (qd, $J = 6.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.51 (dt, $J = 14.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 14.3, 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.05 (brd, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3, 126.5, 73.7, 70.3, 69.1, 62.7, 36.7, 23.5, 17.7, 17.6, 17.55, 17.51 (2C), 17.49, 17.46, 17.45, 13.55, 13.53, 12.9, 12.8; IR (film): 3367, 2944, 2867, 1464, 1058, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 441$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 441.2469; Found 441.2471.

(1*R*,*AR*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (15) アセテート **30** (32.8 mg, 0.069 mmol) の Et_2O (2.0 mL) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane) で精製し、トリオール **15** (27.1 mg, 90%) を得た。White solid; m.p. 127-130 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.30$ (60% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.8$ (c 1.19, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (ddd, $J = 15.6, 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 15.6, 4.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.36 (qd, $J = 6.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.8, 2.1$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.90 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.44 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 129.7, 72.7, 72.2, 71.9, 68.4, 62.7, 23.5, 17.6, 17.5, 17.47, 17.46, 17.45 (2C), 17.399, 17.395, 13.5, 13.4, 12.89, 12.81; IR (film): 2944, 2867, 1733, 1456, 1040 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 457.2418; Found 457.2411; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}_2$: C, 55.26; H, 9.74. Found: C, 55.07 H, 9.62.

(1*S*,*AR*,*E*)-5-((6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl)pent-2-en-1,4-diol (16) アセテート **31** (60.7 mg, 0.127 mmol) の Et_2O (650 μL) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% EtOAc in hexane) で精製し、トリオール **16** (46.9 mg, 85%) を得た。White solid; m.p. 115-117 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.30$ (60% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.1$ (c 1.19, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.88-5.78 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.32 (qd, $J = 6.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 2H), 3.53 (brd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.61 (brs, 1H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.10-0.96

(m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 128.3, 74.6, 73.7, 72.4, 68.5, 62.7, 23.4, 17.7, 17.58, 17.51 (2C), 17.49, 17.46, 17.423, 17.420, 13.56, 13.53, 13.0, 12.8; IR (film): 3358, 2944, 2867, 1464, 1058, 886 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 457.2418; Found 457.2412; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}_2$: C, 55.26; H, 9.74. Found: C, 55.09 H, 9.50.

第1章第2節の実験

Oxypalladationを用いる環化反応の一般法

ジオール (0.1 mmol) のTHF (0.5 mL) 溶液に $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.6 mg, 10 mol%) を加え、室温下、5-20 分間攪拌した。反応終了後、 Et_2O と H_2O を加え攪拌し、 Et_2O 層を H_2O と brine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5-10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体を得た。

(6aR,8S,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (2,5-trans-32) and **(6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (2,5-cis-32)** ジオール **11** (26.8 mg, 0.066 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-32** と **2,5-cis-32** の比率が 3:1 の混合物 (24.1 mg, 95%) を得た。2,5-trans-32 and 2,5-cis-32; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (5% EtOAc in hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 6.8$ Hz, 3/4H), 5.81 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1/4H), 5.28 (dt, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1/4H), 5.23 (dt, $J = 17.1, 1.1$ Hz, 3/4H), 5.12 (dt, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1/4H), 5.11 (dt, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 3/4H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1/4H), 3.99 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 3/4H), 3.83-3.74 (m, 2H), 2.38 (ddd, $J = 12.1, 6.3, 5.9$ Hz, 3/4H), 2.12 (ddd, $J = 12.7, 6.6, 4.4$ Hz, 1/4H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (3/4C), 138.3 (1/4C), 116.4 (1/4C), 115.9 (3/4C), 86.2 (1/4C), 83.3 (3/4C), 78.6 (1/4C), 78.2 (3/4C), 73.8 (1/4C), 73.6 (3/4C), 64.1 (1/4C), 63.4 (3/4C), 41.0 (1/4C), 40.8 (3/4C), 17.74 (1/4C), 17.71 (3/4C), 17.59 (3/4C), 17.58 (3/4C), 17.57 (1/4C), 17.56 (3/4C), 17.50 (1/4C), 17.48 (3/4C), 17.45 (1/4C), 17.34 (1/4C), 17.33 (3/4C), 17.30 (1/4C), 17.22 (1/4C), 17.20 (3/4C), 17.15 (3/4C), 17.14 (1/4C), 13.66 (1/4C), 13.62 (3/4C), 13.5 (1/4C), 13.4 (3/4C), 13.1 (1/4C), 13.0 (3/4C), 12.75 (3/4C), 12.72 (1/4C); IR (film): 2944, 2867, 1732, 1464, 1034, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$: 409.2206; Found 409.2203.

(6aR,8R,9R,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol

(2,5-trans-33) トリオール **12** (82.3 mg, 0.196 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-33** (73.3 mg, 93%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (10% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} -17.9$ (c 1.95, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.34 (ddd, $J = 17.1, 1.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.22 (ddd, $J = 10.2, 1.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.15 (tt, $J = 6.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 7.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.96 (brs, 1H), 1.12-0.99 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.4, 117.7, 82.5, 81.5, 81.4, 78.7, 63.4, 17.6, 17.55, 17.54, 17.53, 17.3, 17.28, 17.22, 17.1, 13.6, 13.4, 13.0, 12.7; IR (film): 3443, 2944, 2867, 1716, 1464, 1037, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 425$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₈O₅Si₂Na: 425.2156; Found 425.2148.

(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-34) and **(6aR,8S,9S,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]-trioxadisilocin-9-ol (2,5-cis-34)** トリオール **13** (32.0 mg, 0.076 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-34** と **2,5-cis-34** の比率が 1:1 の混合物 (28.2 mg, 92%) を得た。2,5-trans-34 and 2,5-cis-34; Colorless oil; R_f = 0.30 (10% EtOAc in hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (ddd, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1/2H), 5.86 (ddd, J = 17.1, 10.1, 5.9 Hz, 1/2H), 5.42 (dt, J = 17.1, 1.6 Hz, 1/2H), 5.36 (ddd, J = 17.1, 1.8, 1.1 Hz, 1/2H), 5.30 (ddd, J = 10.5, 1.6, 1.1 Hz, 1/2H), 5.21 (dt, J = 10.5, 1.6 Hz, 1/2H), 4.45 (dd, J = 6.9, 4.6 Hz, 1/2H), 4.40 (dd, J = 6.2, 4.6 Hz, 1/2H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.17 (t, J = 4.6 Hz, 1/2H), 4.05-3.83 (m, 7/2H), 1.13-0.98 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (1/2C), 133.7 (1/2C), 118.2 (1/2C), 117.1 (1/2C), 84.4 (1/2C), 82.5 (1/2C), 81.9 (1/2C), 81.0 (1/2C), 75.3 (1/2C), 74.8 (1/2C), 73.7 (1/2C), 72.4 (1/2C), 63.3 (1/2C), 63.0 (1/2C), 17.64 (1/2C), 17.63 (1/2C), 17.54 (1/2C), 17.51 (2C), 17.4 (1/2C), 17.38 (1/2C), 17.33 (1/2C), 17.23 (1/2C), 17.21 (1/2C), 17.20 (1/2C), 17.18 (1/2C), 17.13 (1/2C), 17.12 (1/2C), 13.56 (1/2C), 13.55 (1/2C), 13.39 (1/2C), 13.38 (1/2C), 13.0 (1/2C), 12.9 (1/2C), 12.8 (1/2C), 12.7 (1/2C); IR (film): 3526, 2944, 2868, 1717, 1464, 1037, 885 cm⁻¹; MS (FAB): m/z = 425 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₈O₅Si₂Na: 425.2156; Found 425.2161.

(6aR,8S,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-35) ジオール **14** (21.5 mg, 0.051 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-35** (19.9 mg, 98%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (5% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ -20.0 (c 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (dq, J = 15.1, 6.2 Hz, 1H), 5.57 (ddq, J = 15.1, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 9.1, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.1, 6.8, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 12.1, 9.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 3H), 1.10-0.88 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.8, 128.6, 83.1, 78.1, 73.8, 63.6, 41.1, 17.8, 17.7, 17.59, 17.58, 17.56, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 13.6, 13.4, 13.0, 12.7; IR (film): 2943, 2867, 1464, 1034, 885 cm⁻¹; MS (FAB): m/z = 423 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀O₄Si₂Na: 423.2363; Found 423.2371.

(6aR,8R,9R,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-36) トリオール **15** (93.7 mg, 0.216 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-36** (85.5 mg, 95%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (10% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ -19.4 (c 0.79, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (dq, J = 15.1, 6.5, 0.5 Hz, 1H), 5.54 (ddq, J = 15.1, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 3.82 (td, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.79 (brs, 1H), 1.73 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 3H), 1.11-0.78 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.0, 129.4, 82.3, 81.5, 81.2, 78.8, 63.7, 18.0, 17.6, 17.57, 17.56, 17.55, 17.3, 17.29, 17.23, 17.1, 13.6, 13.4, 13.0, 12.7; IR (film): 3440, 2944, 2867, 1671, 1464, 1037, 885 cm⁻¹; MS (FAB): m/z = 439 [M+Na]⁺;

HRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{40}O_5Si_2Na$; 439.2312; Found 439.2306.

(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-37) トリオール **16** (26.5 mg, 0.061 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-37** (23.0 mg, 91%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (10% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -28.2 (c 1.29, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84-5.71 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 4.7, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.11-0.82 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.1, 126.3, 81.8, 80.9, 75.1, 73.9, 63.6, 18.1, 17.6, 17.55, 17.53, 17.52, 17.3, 17.2 (2C), 17.1, 13.5, 13.3, 13.0, 12.7; IR (film): 3545, 2944, 2867, 1733, 1464, 1036, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): m/z = 439 $[M+Na]^+$; HRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{40}O_5Si_2Na$; 439.2312; Found 439.2309.

(6aR,8S,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((Z)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (38) and **(6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (2,5-cis-35)** ジオール **17** (39.9 mg, 0.095 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **38** と **2,5-cis-35** の比率が 1:5 の混合物 (36.4 mg, 96%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (5% EtOAc in hexane); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (dq, J = 15.1, 6.4, 0.8 Hz, 5/6H), 5.66-5.51 (m, 2/6H), 5.42 (ddq, J = 15.1, 7.5, 1.3 Hz, 5/6H), 4.79 (ddd, J = 9.4, 7.7, 5.9 Hz, 1/6H), 4.44 (q, J = 7.8 Hz, 5/6H), 4.39 (dt, J = 7.8, 3.3 Hz, 5/6H), 4.04 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 5/6H), 3.99 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1/6H), 3.82-3.69 (m, 13/6), 2.36 (ddd, J = 12.2, 6.9, 5.9 Hz, 1/6H), 2.07 (ddd, J = 12.8, 6.4, 3.3 Hz, 5/6H), 1.88 (dt, J = 12.8, 7.8 Hz, 5/6H), 1.84 (dt, J = 12.5, 3.2 Hz, 1/6H), 1.69 (dd, J = 6.4, 1.3 Hz, 15/6H), 1.66 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 3/6H), 1.10-0.96 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.4 (1/6C), 131.2 (5/6C), 129.1 (5/6C), 127.1 (1/6C), 86.1 (5/6C), 83.1 (1/6C), 78.7 (5/6C), 74.2 (5/6C), 73.8 (1/6C), 72.3 (1/6C), 64.3 (5/6C), 63.5 (1/6C), 41.34 (1/6C), 41.33 (5/6C), 17.9 (5/6C), 17.74 (5/6C), 17.71 (1/6C), 17.62 (2/6C), 17.61 (10/6C), 17.60 (1/6C), 17.57 (5/6C), 17.50 (1/6C), 17.4 (5/6C), 17.35 (1/6C), 17.31 (5/6C), 17.23 (5/6C), 17.22 (1/6C), 17.16 (1/6C), 17.15 (5/6C), 17.14 (1/6C), 13.68 (5/6C), 13.67 (1/6C), 13.64 (1/6C), 13.5 (5/6C), 13.4 (1/6C), 13.1 (5/6C), 12.75 (1/6C), 12.72 (5/6C); IR (film): 2943, 1730, 1464, 1036, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): m/z = 423 $[M+Na]^+$; HRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{40}O_4Si_2Na$; 423.2363; Found 423.2357.

(6aR,8R,9R,9aS)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((Z)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (39) and **(6aR,8S,9R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-cis-36)** トリオール **18** (29.3 mg, 0.067 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **39** と **2,5-cis-36** の比率が 1:1 の混合物 (26.2 mg, 94%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (10% EtOAc in hexane); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.90 (dq, J = 15.3, 6.4, 1.0 Hz, 1/2H), 5.76 (dq, J = 10.9, 7.0, 1.0 Hz, 1/2H), 5.54 (ddq, J = 15.3, 6.5, 1.5 Hz, 1/2H), 5.50 (ddq, J = 10.9, 9.0, 1.7 Hz, 1/2H), 4.58 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.0 Hz, 1/2H), 4.43 (ddt, J = 6.5, 4.4, 1.0 Hz, 1/2H), 4.29 (t, J = 6.9 Hz, 1/2H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 1/2H),

4.12-3.73 (m, 4H), 1.76 (ddd, $J = 6.5, 1.5, 0.9$ Hz, 3/2H), 1.72 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 3/2H), 1.11-0.99 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 130.0 (1/2C), 128.9 (1/2C), 128.8 (1/2C), 127.8 (1/2C), 84.6 (1/2C), 82.3 (1/2C), 81.3 (1/2C), 81.0 (1/2C), 80.5 (1/2C), 79.3 (1/2C), 78.8 (1/2C), 76.5 (1/2C), 64.3 (1/2C), 63.8 (1/2C), 17.7 (1/2C), 17.6 (1/2C), 17.59 (1/2C), 17.58 (1/2C), 17.57 (1/2C), 17.56 (1/2C), 17.55 (1/2C), 17.53 (1/2C), 17.49 (1/2C), 17.46 (1/2C), 17.44 (1/2C), 17.43 (1/2C), 17.36 (1/2C), 17.35 (1/2C), 17.29 (1/2C), 17.23 (1/2C), 17.19 (1/2C), 17.15 (1/2C), 13.7 (1/2C), 13.68 (1/2C), 13.64 (1/2C), 13.5 (1/2C), 13.4 (1/2C), 13.0 (1/2C), 12.7 (1/2C), 12.6 (1/2C); IR (film): 3444, 2943, 2867, 1716, 1464, 1037, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 439.2312; Found 439.2309.

(6a*R*,8*S*,9*S*,9a*S*)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-*cis*-37) トリオール **19** (31.5 mg, 0.072 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*cis*-**37** (28.8 mg, 96%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (10% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} -36.9$ (c 1.07, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (dq, $J = 15.1, 6.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.45 (ddq, $J = 15.1, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.80 (brt, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.85 (brs, 1H), 1.71 (ddd, $J = 6.4, 1.5, 0.6$ Hz, 3H), 1.09-0.86 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 130.0, 128.8, 84.5, 82.6, 75.3, 72.6, 63.3, 18.0, 17.6, 17.5 (2C), 17.4, 17.3, 17.2, 17.19, 17.14, 13.5, 13.4, 13.0, 12.8; IR (film): 3526, 2944, 2867, 1464, 1037, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 439.2312; Found 439.2317.

第1章第3節の実験

脱シリル化の一般法

環化体 (0.5 mmol)のTHF (2.5 mL)溶液に0 °C下TBAF (1.5 mL, 1.0 M in THF溶液)を加え、0 °C下、10 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、脱シリル化体を得た。

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-vinyltetrahydrofuran-3-ol (2,5-*trans*-40) and **(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-5-vinyltetrahydrofuran-3-ol (2,5-*cis*-40)** 環化体 2,5-*trans*-**32** と 2,5-*cis*-**32** の3:1の混合物 (57.2 mg, 0.148 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、ジオール 2,5-*trans*-**40** と 2,5-*cis*-**40** の3:1の混合物 (21.0 mg, 99%) を得た。2,5-*trans*-**40** and 2,5-*cis*-**40**; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (ddd, $J = 16.9, 10.0, 5.9$ Hz, 3/4H), 5.83 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 5.3$ Hz, 1/4H), 5.31 (td, $J = 16.9, 1.3$ Hz, 1/4H), 5.30 (td, $J = 16.9, 1.3$ Hz, 3/4H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.33-4.03 (m, 1H), 3.92 (q, $J = 4.6$ Hz, 3/4H), 3.89 (q, $J = 4.8$ Hz, 1/4H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.41 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.17 (brs, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.2 (3/4C), 138.0 (1/4C), 116.0 (1/4C), 115.9 (3/4C), 87.1 (1/4C), 85.2 (3/4C), 79.7 (1/4C), 79.2 (3/4C), 73.6 (1/4C), 73.0 (3/4C), 63.3 (1/4C), 62.6 (3/4C), 41.6 (1/4C), 41.0 (3/4C); MS (EI): $m/z = 144$ $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$: 144.0787; Found 144.0780.

(2R,3S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-ol (2,5-trans-43) 環化体 **2,5-trans-35** (72.5 mg, 0.181 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、ジオール **2,5-trans-43** (24.3 mg, 85%) を得た。Colorless oil; $R_f = 0.30$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} +12.9$ (c 1.14, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (dq, $J = 15.2, 6.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.60 (ddq, $J = 15.2, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 7.6, 7.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 6.7, 6.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 5.1, 4.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.11 (brs, 2H), 1.81 (ddd, $J = 12.7, 7.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.71 (ddd, $J = 6.9, 6.3, 1.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 132.2, 128.6, 84.9, 79.2, 73.3, 62.8, 41.5, 17.8; IR (film): 3362, 2921, 1740, 1450, 1038, 927 cm⁻¹; MS (EI): $m/z = 158$ [M]⁺; HRMS (EI): m/z [M]⁺ calcd for C₈H₁₄O₃: 158.0943; Found 158.0937.

(2R,3S,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-((Z)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-ol (2,5-trans-45) and **(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-ol (2,5-cis-45)** 環化体 **38** と **2,5-cis-35** の 1:5 の混合物 (92.1 mg, 0.230 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、ジオール **2,5-trans-45** と **2,5-cis-45** の 1:5 の混合物 (35.4 mg, 97%) を得た。**2,5-trans-45** and **2,5-cis-45**; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (dq, $J = 15.1, 6.5, 0.7$ Hz, 5/6H), 5.64-5.55 (m, 2/6H), 5.44 (ddq, $J = 15.1, 7.6, 1.5$ Hz, 5/6H), 4.86 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 6.2$ Hz, 1/6H), 4.55 (ddd, $J = 9.8, 7.6, 5.5$ Hz, 5/6H), 4.33 (ddd, $J = 7.0, 6.6, 5.0$ Hz, 1/6H), 4.29 (ddd, $J = 6.4, 3.1, 2.3$ Hz, 5/6H), 3.88 (ddd, $J = 4.9, 4.4, 3.7$ Hz, 1/6H), 3.84 (ddd, $J = 4.8, 4.4, 3.1$ Hz, 5/6H), 3.69 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 5/6H), 3.76-3.64 (m, 2/6H), 3.62 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 5/6H), 2.89 (brs, 2/6H), 2.59 (brs, 10/6H), 2.41 (ddd, $J = 12.6, 6.6, 6.2$ Hz, 1/6H), 1.98 (ddd, $J = 13.2, 5.5, 2.1$ Hz, 5/6H), 1.85 (ddd, $J = 13.2, 9.8, 6.3$ Hz, 5/6H), 1.72 (m, 1/6H), 1.71 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 15/6H), 1.68 (dd, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 3/6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.5 (1/6C), 130.9 (5/6C), 129.7 (5/6C), 127.2 (1/6C), 86.9 (5/6C), 84.7 (1/6C), 79.7 (5/6C), 73.8 (5/6C), 73.5 (1/6C), 73.0 (1/6C), 63.4 (5/6C), 62.7 (1/6C), 42.0 (5/6C), 41.6 (1/6C), 17.9 (5/6C), 13.3 (1/6C); IR (film): 3353, 2920, 1716, 1455, 1037, 851 cm⁻¹; MS (EI): $m/z = 158$ [M]⁺; HRMS (EI): m/z [M]⁺ calcd for C₈H₁₄O₃: 158.0943; Found 158.0941.

トルオイル化およびベンゾエート化の一般法

アルコール (0.2 mmol)のCH₂Cl₂ (1.0 mL)溶液に *p*-toluoyl chloride または benzoyl chloride (0.6-0.8 mmol)、triethylamine (223 μ L, 1.6 mmol)、*N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (2.0 mg, 0.016 mmol) 加え、室温下、10 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ と H₂O を加え攪拌し、CH₂Cl₂ 層を H₂O と brine で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、ジエステルを得た。

(2R,3S,5R)-3-(4-Methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)-5-vinyltetrahydrofuran (2,5-cis-41) and **(2R,3S,5S)-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)-5-vinyltetrahydrofuran (2,5-trans-41)** ジオール **2,5-trans-40** と **2,5-cis-40** の 3:1 の混合物 (28.2 mg, 0.196 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、ジエステル **2,5-cis-41** と **2,5-trans-41** の 1:3 の混合物 (58.7 mg, 79%) を得た。また、データ測定の為にジエステル混合物 20.0 mg

を使用し、順相分取HPLCにてジエステル **2,5-cis-41** (2.4 mg)と**2,5-trans-41** (5.8 mg)をそれぞれ単離した。[HPLC分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-10, 20X250 mm)、eluent (10% AcOEt in hexane)、flow rate (15 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5-cis-41}$ = 12.4 min, $t_{2,5-trans-41}$ = 14.7 min)] **2,5-cis-41**; Colorless oil; R_f = 0.32 (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +40.7 (c 0.12, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.89 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.01 (ddd, J = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 6.4, 3.5, 3.2 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (dddd, J = 7.2, 6.5, 5.4 1.3Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 4.4, 4.3, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.71 (ddd, J = 13.7, 7.2, 6.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (ddd, J = 13.7, 5.4, 3.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 166.3, 144.3, 143.9, 137.5, 129.89 (2C), 129.88 (2C), 129.35 (2C), 129.32 (2C), 127.3, 127.2, 117.4, 82.8, 80.2, 77.3, 64.9, 39.2, 21.89, 21.87; IR (film): 1717, 1456, 1020, 927 cm⁻¹; MS (CI): m/z = 381 [M+H]⁺; HRMS (CI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₅O₅; 381.1702; Found 381.1706. **2,5-trans-41**; Colorless oil; R_f = 0.30 (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +32.2 (c 0.29, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.92 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 4H), 5.88 (ddd, J = 17.0, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.51 (dt, J = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 10.6, 6.6, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 2H), 4.12 (td, J = 3.6, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 13.7, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.7, 10.6, 6.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 166.3, 144.3, 143.9, 137.5, 129.89 (2C), 129.88 (2C), 129.35 (2C), 129.32 (2C), 127.3, 127.2, 117.4, 82.8, 80.4, 77.3, 64.9, 39.3, 21.89, 21.87; IR (film): 1718, 1448, 1020, 839 cm⁻¹; MS (CI): m/z = 381 [M+H]⁺; HRMS (CI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₅O₅; 381.1702; Found 381.1708.

(2R,3S,5S)-3-(4-Methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)-5-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran (2,5-trans-44) ジオール **2,5-trans-43** (12.8 mg, 0.081 mmol) のCH₂Cl₂ (500 μ L) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、ジエステル **2,5-trans-44** (29.0 mg, 91%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.30 (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +25.6 (c 1.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 4H), 5.75 (dq, J = 15.1, 6.3, Hz, 1H), 5.64 (ddq, J = 15.1, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 7.0, 4.2, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 7.4, 6.7 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 2.67 (ddd, J = 13.6, 7.0, 6.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 13.6, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 166.3, 144.2, 143.9, 131.5, 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 128.8, 127.3, 127.1, 81.4, 80.1, 76.7, 64.9, 38.5, 21.88, 21.86, 17.9; IR (film): 1719, 1449, 1020, 932 cm⁻¹; MS (EI): m/z = 394 [M]⁺; HRMS (EI): m/z [M]⁺ calcd for C₂₄H₂₆O₅; 394.1780; Found 394.1783.

(2R,3S,5R)-3-(4-Methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)-5-((E)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran (2,5-cis-44) and **(2R,3S,5S)-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)-5-((Z)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran (46)** ジオール **45**と**2,5-cis-43** の1:5の混合物 (29.3 mg, 0.185 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、ジエステル **2,5-cis-44**と**46**の混合物 (70.6 mg, 97%) を得た。ジエステル混合物 54.0 mgを使用し、順相分取HPLCにてジエステル**2,5-cis-44** (57.9 mg)と**46** (9.3 mg)をそれぞれ単離した。[HPLC分離条件:column (ChemcoPakNUCLEOSIL 100-5, 10X250 mm), eluent (5% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、

detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5-cis-44} = 10.9$ min, $t_{46} = 13.8$ min)] 2,5-*cis*-**44**; Colorless oil; $R_f = 0.31$ (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +14.0$ (c 1.56, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 4H), 5.82 (qd, $J = 15.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.50 (ddq, $J = 15.0, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.62 (ddd, $J = 10.7, 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.38 (td, $J = 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (ddd, $J = 13.8, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 13.8, 10.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 166.1, 143.9, 143.7, 130.2, 129.7, 129.69 (2C), 129.66 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 127.1, 127.0, 82.2, 80.1, 76.7, 64.8, 39.1, 21.67, 21.64, 17.7; IR (film): 1719, 1450, 1020, 934 cm⁻¹; MS (EI): $m/z = 394$ [M]⁺; HRMS (EI): m/z [M]⁺ calcd for C₂₄H₂₆O₅; 394.1780; Found 394.1776. **46**; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +27.7$ (c 0.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.91 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 4H), 5.68-5.59 (m, 2H), 5.51 (ddd, $J = 7.1, 4.3, 2.9$ Hz, 1H), 5.09 (dddd, $J = 6.6, 6.4, 3.5, 3.3$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 3H), 2.70 (ddd, $J = 13.4, 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.98 (ddd, $J = 13.4, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 166.4, 144.2, 143.9, 131.0, 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.7, 127.3, 127.1, 81.4, 76.8, 74.4, 64.9, 38.9, 21.89, 21.86, 13.3; IR (film): 1717, 1455, 1020 cm⁻¹; MS (EI): $m/z = 394$ [M]⁺; HRMS (CI): m/z [M]⁺ calcd for C₂₄H₂₆O₅; 394.1780; Found 394.1777.

(6a*R*,8*S*,9*S*,9a*R*)-9-Benzoyloxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (2,5-*cis*-49**) and (6a*R*,8*R*,9*S*,9a*R*)-9-Benzoyloxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-vinyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocine (2,5-*trans*-**49**)** 環化体 2,5-*trans*-**34** と 2,5-*cis*-**34** の 1:1 の混合物 (78.3 mg, 0.194 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**49** と 2,5-*cis*-**49** の 1:1 の混合物 (93.7 mg, 95%) を得た。その後、順相分取HPLCにて環化体 2,5-*cis*-**49** (43.1 mg, 44%) と 2,5-*trans*-**49** (39.3 mg, 40%) をそれぞれ単離した。[HPLC分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-10, 20X250 mm)、eluent (2.5% AcOEt in hexane)、flow rate (15 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5-cis-49} = 16.5$ min, $t_{2,5-trans-49} = 23.3$ min)] 2,5-*cis*-**49**; Colorless oil; $R_f = 0.31$ (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} -7.78$ (c 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.06 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 5.95 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.51 (dt, $J = 16.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.24 (dt, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J = 5.4, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 135.6, 133.2, 130.4, 129.9 (2C), 128.5 (2C), 117.2, 82.3, 81.7, 77.5, 70.4, 61.6, 17.6, 17.52, 17.51, 17.4, 17.2, 17.1, 17.07, 17.04, 13.6, 13.3, 12.9, 12.8; IR (film): 2944, 2867, 1727, 1464, 1036, 885 cm⁻¹; MS (FAB): $m/z = 529$ [M+Na]⁺; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₂O₆Si₂Na; 529.2418; Found 529.2414. 2,5-*trans*-**49**; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} -4.73$ (c 0.47, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.05 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 5.93 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.37 (dt, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.72 (ddt, $J = 6.7, 4.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.12-0.96 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 133.1, 133.0, 130.4, 129.9 (2C), 128.5 (2C),

118.8, 81.0, 80.2, 75.5, 73.1, 62.3, 17.6, 17.5 (2C), 17.4, 17.28, 17.23, 16.99, 16.96, 13.6, 13.3, 12.9, 12.8; IR (film): 2944, 2867, 1727, 1464, 1035, 885 cm^{-1} ; MS (FAB): $m/z = 529$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FA B): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 529.2418; Found 529.2424.

オゾン酸化およびそれに続く還元的一般法

アルケニル化合物 (0.1 mmol) の CH_2Cl_2 (1.5 mL) 溶液を -78°C に冷却し、 O_3 を 5 分吹き込んだ。原料消失後、 N_2 を吹き込んで過剰の O_3 を除去し、メタノール (1.0 mL)、 NaBH_4 および LiBH_4 (40 mg) を加え室温下撹拌した。反応終了後 CH_2Cl_2 と飽和 NH_4Cl 水溶液を加え撹拌し、 CH_2Cl_2 層を H_2O と brine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30%-40% EtOAc in hexane) で精製し、アルコールを得た。

(2R,3S,5R)-5-Hydroxymethyl-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)tetrahydrofuran (2,5-cis-42)³³ and **(2R,3S,5S)-5-Hydroxymethyl-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)tetrahydrofuran (2,5-trans-42)** ジエステル **2,5-trans-41** と **2,5-cis-41** の 3:1 の混合物 (38.9 mg, 0.102 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、アルコール **2,5-cis-42** と **2,5-trans-42** の 1:3 の混合物 (35.4 mg, 90%) を得た。その後、順相分取 HPLC にてアルコール **2,5-cis-42** (7.1 mg, 18%) と **2,5-trans-42** (16.3 mg, 42%) をそれぞれ単離した。[HPLC 分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-5, 10X250 mm)、eluent (40% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5\text{-cis-42}}$ = 6.74 min, $t_{2,5\text{-trans-42}}$ = 8.30 min)]

2,5-cis-42; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.91 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 4H), 5.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 3H), 3.92 (dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (ddd, $J = 13.8, 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J = 13.8, 5.5, 1.2$ Hz, 1H). **2,5-trans-42**; Colorless oil; $R_f = 0.30$ (40% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20} +55.8$ (c 1.08, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.89 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 4H), 5.51 (ddd, $J = 6.4, 3.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.42 (ddt, $J = 7.6, 6.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.60 (ddd, $J = 13.9, 7.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J = 13.9, 6.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.02 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 166.3, 144.3, 144.1, 129.87 (2C), 129.84 (2C), 129.38 (2C), 129.34 (2C), 127.1, 126.9, 82.0, 79.9, 76.5, 64.9, 64.7, 33.8, 21.87, 21.86; IR (film): 3841, 2922, 1718, 1455, 1020, 840 cm^{-1} ; MS (CI): $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6$: 385.1651; Found 385.1645.

(2R,3S,5R)-5-Hydroxymethyl-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)tetrahydrofuran (2,5-cis-42) and **(2R,3S,5S)-5-Hydroxymethyl-3-(4-methylbenzoyloxy)-2-(4-methylbenzoyloxymethyl)tetrahydrofuran (2,5-trans-42)** ジエステル **46** と **2,5-cis-44** の 1:5 の混合物 (70.6 mg, 0.179 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、アルコール **2,5-cis-42** と **2,5-trans-42** の 5:1 の混合物 (61.8 mg, 90%) を得た。その後、生成物 16.6 mg を用いて順相分取 HPLC にてアルコール **2,5-cis-42** (9.9 mg, 35%) と **2,5-trans-42** (2.1 mg, 7%) をそれぞれ単離した。

[HPLC分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-5, 10X250 mm)、eluent (40% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5-cis-39}$ = 6.7 min, $t_{2,5-trans-39}$ = 8.3 min)]

2,5-trans-44 の既知化合物 2,5-trans-42 への変換

ジエステル 2,5-trans-44 (25.1 mg, 0.063 mmol) のCH₂Cl₂ (300 μ L) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、アルコール 2,5-trans-42 (21.7 mg, 90%) を得た。

(6aR,8R,9R,9aS)-8-(Hydroxymethyl)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-47) 環化体 2,5-trans-33 (21.7 mg, 0.054 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール 2,5-trans-47 (19.4 mg, 88%) を得た。Colorless oil; R_f = 0.4 (10% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -33.4 (c 0.78, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.1, 6.3 Hz, 1H), 4.09 (dt, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.63 (ddd, J = 7.3, 4.1, 3.2 Hz, 1H), 2.91 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 2.49 (brs, 1H), 1.13-0.98 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 81.5, 79.1, 78.6, 78.1, 62.2, 61.9, 17.6, 17.5, 17.49, 17.48, 17.27 (2C), 17.22, 17.1, 13.8, 13.4, 12.9, 12.7; IR (film): 3409, 2944, 2867, 1464, 1036, 885 cm⁻¹; MS (FAB): m/z = 429 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₈O₆Si₂Na: 429.2105; Found 429.2099.

環化体 36 の既知化合物 2,5-trans-47 への変換

環化体 36 (45.5 mg, 0.109 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール 2,5-trans-47 を (40.3 mg, 91%) を得た。

(6aR,8S,9R,9aS)-8-(Hydroxymethyl)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-cis-47) 環化体 39 と 2,5-cis-36 の1:1の混合物 (47.0 mg, 0.113 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール 2,5-cis-47 (16.6 mg, 36%) と 2,5-trans-47 (17.5 mg, 38%) をそれぞれ単離した。2,5-cis-47; Colorless oil; R_f = 0.3 (10% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -5.66 (c 0.64, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 7.5, 4.9, 3.4 Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 3H), 2.21 (brs, 1H), 2.01 (brs, 1H), 1.12-0.99 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 81.4, 81.1, 78.0, 76.9, 62.6, 62.5, 17.4, 17.33, 17.32, 17.31, 17.17, 17.10, 17.0, 16.9, 13.5, 13.2, 12.8, 12.5; IR (film): 3402, 2944, 2867, 1464, 1036, 885 cm⁻¹; MS (FAB): m/z = 429 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₈O₆Si₂Na: 429.2105; Found 429.2111.

2,5-trans-37 の既知化合物 2,5-trans-50 への変換

環化体 2,5-trans-37 (43.6 mg, 0.105 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール 2,5-trans-50 (34.1 mg, 80%) を得た。

(6aR,8S,9S,9aS)-8-(Hydroxymethyl)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-cis-50) ベンゾエート **2,5-cis-49** (23.8 mg, 0.047 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **2,5-cis-50** (18.6 mg, 97%) を得た。Colorless oil; *R_f* = 0.30 (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -22.2 (*c* 1.11, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (dd, *J* = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.97 (dt, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.78 (brs, 1H), 1.12-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 84.9, 81.7, 72.5, 71.9, 63.3, 61.8, 17.6, 17.48 (2C), 17.43, 17.3, 17.2, 17.18, 17.12, 13.6, 13.3, 12.9, 12.8; IR (film): 3437, 2944, 2867, 1464, 1037, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 429 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₈O₆Si₂Na: 429.2105; Found 429.2110.

2,5-cis-37 の既知化合物 2,5-trans-50 への変換

環化体 **2,5-cis-37** (56.9 mg, 0.137 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **2,5-trans-50** (47.9 mg, 86%) を得た。

(6aR,8R,9S,9aS)-8-(Hydroxymethyl)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (2,5-trans-50) ベンゾエート **2,5-trans-49** (19.7 mg, 0.039 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製し、ジオール **2,5-trans-50** (15.0 mg, 94%) を得た。Colorless oil; *R_f* = 0.30 (30% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -14.2 (*c* 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36-4.31 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.02-3.84 (m, 5H), 2.87 (brs, 1H), 2.50 (brs, 1H), 1.11-0.96 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 80.6, 79.9, 73.9, 73.1, 62.5, 62.2, 17.6, 17.49, 17.48, 17.47, 17.3, 17.2 (2C), 17.1, 13.5, 13.3, 12.9, 12.8; IR (film): 3430, 2944, 2867, 1464, 1036, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 429 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₈O₆Si₂Na: 429.2105; Found 429.2100.

ジオール 2,5-trans-47 からの環状ビスシリル化反応

ジオール **2,5-trans-47** (19.4 mg, 0.048 mmol) の pyridine (500 μL) 溶液に 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane (45.4 μL, 0.144 mmol) を加え、19 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc と H₂O を加え攪拌し、EtOAc 層を H₂O と brine で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane) で精製し、ジシロキシン体 **48** (24.9 mg, 80%) を得た。Colorless oil; *R_f* = 0.50 (5% EtOAc in hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -26.5 (*c* 0.81, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (ddd, *J* = 8.0, 6.2, 3.9 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 3.85 (dd, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 1.12-0.84 (m, 56H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 80.7 (2C), 78.6 (2C), 63.3 (2C), 17.7 (2C), 17.6 (2C), 17.55 (2C), 17.51 (2C), 17.3 (2C), 17.2 (2C), 17.13 (2C), 17.12 (2C), 13.6 (2C), 13.4 (2C), 13.1 (2C), 12.9 (2C); IR (film): 2943, 1095, 1034, 885 cm⁻¹; MS (FAB): *m/z* = 671 [M+Na]⁺; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₆₄O₇Si₄Na: 671.3627; Found 671.3624.

ジオール 2,5-trans-50 のアセチル化反応

(2R,3R,4S,5R)-2,5-Bis(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diyldiacetate (2,5-trans-51)³⁴⁾ ジオール **2,5-trans-50** (11.3 mg, 0.028 mmol) の THF (120 μL) 溶液に、0 °C 下 TBAF (83.0 μL, 0.083 mmol, 1.0 M in

THF) を加え、0 °C下、10 分間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去し、トルエンで共沸した。続いて、pyridine (100 μ L)と無水酢酸 (22.0 μ L, 0.233 mmol) を加え室温下、12 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂とH₂Oを加え攪拌し、CH₂Cl₂層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane)で精製し、テトラアセテート 2,5-*trans*-**51** (6.9 mg, 74%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 4.13 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.8, 169.9, 169.8, 77.8, 77.0, 72.0, 71.5, 63.6, 62.5, 21.0 (2C), 20.69, 20.67.

ジオール 2,5-*cis*-**50** のアセチル化反応

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,5-Bis(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diyldiacetate (2,5-*cis*-**51**)³⁵ジオール 2,5-*cis*-**50** (11.8 mg, 0.029 mmol) のTHF (120 μ L) 溶液に、0 °C下 TBAF (87.0 μ L, 0.087 mmol, 1.0 M in THF) を加え、0 °C下、10 分間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去し、トルエンで共沸した。続いて、pyridine (100 μ L) と無水酢酸 (20.0 μ L, 0.212 mmol) を加え室温下、1 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂とH₂Oを加え攪拌し、CH₂Cl₂層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc in hexane) で精製し、テトラアセテート 2,5-*cis*-**51** (8.7 mg, 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.17-5.16 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.09 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (2C), 170.5 (2C), 80.0 (2C), 72.2 (2C), 64.2 (2C), 21.5 (2C), 21.3 (2C).

第1章第4節の実験

環化体 **39** および 2,5-*cis*-**36** の分離

環化体 **39** および 2,5-*cis*-**36** (19.0 mg, 0.046 mmol)のpyridine (300 μ L)溶液にbenzoyl chloride (10.7 μ L, 12.9 mg, 0.092 mmol) を加え19 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂とH₂Oを加え攪拌し、CH₂Cl₂層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc in hexane)で精製し、ベンゾエート体 2,5-*cis*-**53** (10.7 mg, 45%) と 2,5-*trans*-**52** (10.3 mg, 43%)をそれぞれ得た。次に、得られたベンゾエート 2,5-*cis*-**52** (6.3 mg, 0.012 mmol)をCH₂Cl₂ (300 μ L)に溶解し、-78 °Cに冷却した中に、DIBAL-H (100 μ L, 1.0 M in hexane溶液)を滴下した。さらに-78 °Cで1 時間攪拌した。反応終了後、飽和ロッシェル塩水溶液とEt₂Oを加え室温で激しく攪拌した後、Et₂O層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下留去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane)で精製し、**39** (4.2 mg, 83%) を得た。一方、ベンゾエート 2,5-*cis*-**53** (9.0 mg, 0.017 mmol)からは、2,5-*cis*-**36** (6.0 mg, 85%) を得た。

2,5-*trans*-**34** および 2,5-*cis*-**34** の合成

上記化合物 **39** と同様の脱ベンゾイル化法を用いて、ベンゾエート体 2,5-*trans*-**49** (52.3 mg, 0.103 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**34** (34.4 mg, 83%) を得た。また、ベンゾエート 2,5-*cis*-**49** (71.1 mg, 0.140 mmol) を用いて反応を行った。後処理後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*cis*-**34** (45.7 mg, 81%) を得た。

第2章の実験

第2章第1節の実験

Oxy-Michael反応の一般的環化法

α,β -不飽和ケトン (0.15 mmol)のTHF (750 μ L)溶液に、塩基あるいは酸触媒 (0.03 mmol)を加え攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10-20% EtOAc in hexane)で精製し、環化体を得た。

1-((6*aR*,9*aR*)-2,2,4,4-Tetraisopropyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)propan-2-one (2,5-*trans*-64) and 1-((6*aR*,9*aR*)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)propan-2-one (2,5-*cis*-64)

α,β -不飽和ケトン **26** (75.0 mg, 0.180 mmol) のTHF (900 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (4.0 mg, 0.036 mmol) を加え 5 分間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の 1:1.5 の混合物 (61.2 mg, 82%) を得た。Colorless oil; *R*_f = 0.31 (10% EtOAc in hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47-4.35 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 2/5H), 2.74 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 3/5H), 2.63 (dd, *J* = 16.5, 5.9 Hz, 2/5H), 2.55 (dd, *J* = 16.0, 5.9 Hz, 3/5H), 2.46-2.37 (m, 2/5H), 2.81 (s, 6/5H), 2.17 (s, 9/5H), 2.15 (ddd, *J* = 12.8, 6.4, 4.6 Hz, 3/5H), 1.89-1.67 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.2 (2/5C), 206.9 (3/5C), 86.2 (3/5C), 83.5 (2/5C), 73.7 (2/5C), 73.6 (2/5C), 73.53 (3/5C), 73.50 (3/5C), 63.8 (3/5C), 63.5 (2/5C), 49.8 (2/5C), 49.5 (3/5C), 40.7 (2/5C), 40.6 (3/5C), 30.97 (3/5C), 30.93 (2/5C), 17.7 (3C), 17.6 (4C), 17.5 (1C), 17.43 (2C), 17.3 (3C), 17.2 (2C), 17.1 (1C), 13.6 (3/5C), 13.58 (2/5C), 13.52 (3/5C), 13.4 (2/5C), 13.1 (3/5C), 13.0 (2/5C), 12.7 (1C); MS (CI): *m/z* = 417 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₄₁O₅Si₂: 417.2493; Found 417.2496.

1-((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-9-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)propan-2-one (2,5-*trans*-65)

α,β -不飽和ケトン **27** (36.2 mg, 0.084 mmol) のTHF (400 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (1.9 mg, 0.017 mmol) を加え 5 分間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**65** (30.8 mg, 85%) を得た。Colorless oil; *R*_f = 0.23 (20% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ = -25.7 (c 0.39, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (brt, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 7.3, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.29 (brs, 1H), 3.00 (dd, *J* = 17.9, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 17.9, 8.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.10-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 81.5, 81.2, 77.9, 77.7, 62.7, 48.3, 30.6, 17.5, 17.3 (3C), 17.07, 17.02 (3C), 13.5, 13.2, 12.8, 12.5; MS (CI): *m/z* = 433 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₄₁O₆Si₂: 433.2442; Found 433.2449.

1-((6aR,8R,9S,9aS)-9-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)propan-2-one (2,5-trans-66) and **1-((6aR,8S,9S,9aS)-9-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)propan-2-one (2,5-cis-66)** α,β -不飽和ケトン **28** (79.3 mg, 0.183 mmol) のTHF (900 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (4.2 mg, 0.037 mmol) を加え5分間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-66**と**2,5-cis-66**の1:0.8の混合物 (63.4 mg, 80%) を得た。Colorless oil; *R*_f=0.18 (20% EtOAc in hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (dt, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 5/9H), 4.36 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 5/9H), 4.23 (t, *J* = 5.9 Hz, 4/9H), 4.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 5/9H), 4.11 (dt, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 4/9H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 22/9H), 2.96 (dd, *J* = 17.4, 8.0 Hz, 4/9H), 2.79 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 5/9H), 2.75 (dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz, 4/9H), 2.66 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 5/9H), 2.20 (s, 3H), 1.08-0.97 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (4/9C), 207.5 (5/9C), 83.2 (4/9C), 80.2 (4/9C), 79.9 (5/9C), 76.6 (5/9C), 74.7 (4/9C), 74.3 (5/9C), 72.4 (4/9C), 72.2 (5/9C), 63.1 (4/9C), 62.9 (5/9C), 47.3 (5/9C), 43.4 (4/9C), 31.3 (4/9C), 30.9 (5/9C), 17.6 (2C), 17.59 (1C), 17.51 (4C), 17.4 (2C), 17.39 (2C), 17.35 (1C), 17.2 (2C), 17.19 (1C), 17.15 (1C), 13.6 (4/9C), 13.5 (5/9C), 13.4 (4/9C), 13.3 (5/9C), 13.0 (4/9C), 12.9 (5/9C), 12.7 (1C); MS (CI): *m/z* = 433 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₄₁O₆Si₂: 433.2442; Found 433.2436.

カンファースルホン酸を用いる **28** の分子内oxy-Michael反応

α,β -不飽和ケトン **28** (34.2 mg, 0.079 mmol) のCH₂Cl₂ (400 μ L) 溶液に、CSA (5.5 mg, 0.024 mmol) を加え40分攪拌した。反応終了後、水と30% EtOAc in hexane溶液を加えた後に30% EtOAc in hexane層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄後にさらにH₂Oとbrineで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-cis-66** (24.3 mg, 71%) と副生成物 5.2 mgをそれぞれ得た。Colorless oil; *R*_f = 0.18 (20% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ -12.6 (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 2.75 (dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.14-0.82 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.7, 83.3, 79.9, 74.3, 72.2, 63.0, 47.2, 31.3, 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.24, 17.22, 13.6, 13.4, 13.0, 12.9; MS (CI): *m/z* = 433 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₄₁O₆Si₂: 433.2442; Found 433.2436.

Methyl 2-((6aR,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)acetate (2,5-trans-67) and **methyl 2-((6aR,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-yl)acetate (2,5-cis-67)** α,β -不飽和ケトン **23** (103 mg, 0.238 mmol) のTHF (1.2 mL) 溶液に、*t*-BuOK (5.3 mg, 0.048 mmol) を加え-78 °C下1時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 **2,5-trans-67**と**2,5-cis-67**の1:0.3の混合物 (80.3 mg, 78%) を得た。Colorless oil; *R*_f=0.43 (10% EtOAc in hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48-4.37 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.39 (s, 6/5H), 3.38 (s, 9/5H), 2.75 (dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 3/5H), 2.57 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 2/5H), 2.41 (dd, *J* = 15.1, 5.9

Hz, 3/5H), 2.35 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 2/5H), 2.26 (ddd, $J = 15.1, 7.3, 2.3$ Hz, 3/5H), 2.14 (ddd, $J = 13.2, 6.4, 3.7$ Hz, 2/5H), 1.84 (m, 1H), 1.27-0.99 (m, 28H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6 (3/5C), 171.5 (2/5C), 86.3 (2/5C), 83.6 (3/5C), 73.9 (2/5C), 73.8 (3/5C), 73.58 (2/5C), 73.55 (3/5C), 63.9 (2/5C), 63.4 (3/5C), 51.92 (2/5C), 51.90 (3/5C), 40.9 (3/5C), 40.5 (2/5C), 40.4 (2/5C), 40.3 (3/5C), 17.7 (2C), 17.58 (3C), 17.57 (3C), 17.4 (2C), 17.3 (2C), 17.2 (2C), 17.1 (2C), 13.7 (3/5C), 13.6 (2/5C), 13.5 (2/5C), 13.4 (3/5C), 13.1 (2/5C), 13.0 (3/5C), 12.7 (1C); MS (CI): $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}_2$: 433.2442; Found 433.2436.

第2章第2節の実験

トルオイル化の一般法

環化体 (0.15 mmol) の THF (800 μL) 溶液に 0 $^\circ\text{C}$ 下 TBAF (0.44 mmol, 1.0 M in THF) を加え、0 $^\circ\text{C}$ 下、1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (60% Acetone in hexane) で精製し、ジオールを得た。ジオール (0.13 mmol) の CH_2Cl_2 (800 μL) 溶液に *p*-toluoyl chloride (70 μL , 0.51 mmol)、triethylamine (140 μL , 1.0 mmol)、*N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (0.01 mmol) を加え、室温下、22 時間攪拌した。反応終了後、 CH_2Cl_2 と H_2O を加え攪拌し、 CH_2Cl_2 層を H_2O と brine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20-30% EtOAc in hexane) で精製しトルオイル化体を得た。

(3-((4-Methylbenzoyl)oxy)-5-(2-oxopropyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-methylbenzoate (2,5-cis-68) and (3-((4-methylbenzoyl)oxy)-5-(2-oxopropyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-methylbenzoate (2,5-trans-68)

環化体 2,5-*trans*-64 と 2,5-*cis*-64 の 1:1.5 の混合物 (61.2 mg, 0.147 mmol) の THF (800 μL) 溶液に 0 $^\circ\text{C}$ 下 TBAF (441 μL , 0.441 mmol, 1.0 M in THF) を加え、0 $^\circ\text{C}$ 下、1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (60% Acetone in hexane) で精製し、ジオール (22.0 mg, 86%) を得た。ジオール (22.0 mg, 0.126 mmol) の CH_2Cl_2 (800 μL) 溶液に *p*-toluoyl chloride (67.0 μL , 78.1 mg, 0.505 mmol)、triethylamine (140 μL , 102 mg, 1.008 mmol)、*N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (1.0 mg, 0.008 mmol) を加え、室温下、22 時間攪拌した。反応終了後、 CH_2Cl_2 と H_2O を加え攪拌し、 CH_2Cl_2 層を H_2O と brine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc in hexane) で精製した後に順相分取 HPLC でジエステル 2,5-*cis*-68 (24.9 mg, 41%) と 2,5-*trans*-68 (16.4 mg, 27%) をそれぞれ分離した。[HPLC 分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-10, 20X250 mm)、eluent (30% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5\text{-cis-68}} = 18.8$ min, $t_{2,5\text{-trans-68}} = 24.1$ min)] 2,5-*cis*-68; Colorless oil; $R_f = 0.17$ (20% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25.6$ (c 0.34, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.90 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 4H), 5.48 (dt, $J = 6.4, 2.3$ Hz, 1H), 4.61 (dtd, $J = 10.5, 6.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.36 (td, $J = 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (ddd, $J = 13.7, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (ddd, $J = 13.7, 10.5, 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.8, 166.5, 166.3, 144.3, 144.1, 129.89, 129.84, 129.4, 129.3, 127.3, 127.0, 82.7, 76.9, 75.2, 64.7, 48.9, 38.8, 31.1, 21.89, 21.87; MS (EI): $m/z = 410$ $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$: 410.1729; Found 410.1727. 2,5-*trans*-68; Colorless oil; $R_f = 0.17$ (20% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38.4$ (c 0.20, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.90 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.49 (dt, $J = 5.9, 3.2$

Hz, 1H), 4.71 (ddt, $J = 7.3, 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 3H), 2.97 (dd, $J = 16.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 14.2, 7.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (ddd, $J = 14.2, 5.5, 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.8, 166.5, 166.3, 144.3, 144.0, 129.87, 129.81, 129.4, 129.3, 127.2, 127.0, 81.8, 76.7, 75.3, 64.7, 49.9, 37.9, 30.8, 21.89, 21.86; MS (CI): $m/z = 411$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (CI): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6$: 411.1810; Found 411.1808.

5-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-2-(((4-methylbenzoyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl-4-methylbenzoate (2,5-*cis*-70) and **5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-(((4-methylbenzoyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl-4-methylbenzoate (2,5-*trans*-70)** 環化体 2,5-*trans*-67と2,5-*cis*-67の1:0.3の混合物 (80.3 mg, 0.186 mmol) のTHF (1.0 mL) 溶液に0 °C下、TBAF (557 μL , 0.557 mmol, 1.0 M in THF) を加え、0 °C下、1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH in CH_2Cl_2) で精製し、ジオール (28.3 mg, 80%) を得た。ジオール (28.3 mg, 0.123 mmol) の CH_2Cl_2 (800 μL) 溶液に

-toluoyl chloride (78.0 μL , 91.7 mg, 0.595 mmol)、triethylamine (167 μL , 121 mg, 1.192 mmol)、*N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (1.0 mg, 0.008 mmol)を加え、室温下、16時間攪拌した。反応終了後、 CH_2Cl_2 と H_2O を加え攪拌し、 CH_2Cl_2 層を H_2O とbrineで洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製した後に、順相分取HPLCでジエステル2,5-*cis*-70 (11.6 mg, 15%) と2,5-*trans*-70 (38.4 mg, 48%)を分離した。[HPLC分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-10, 20x250 mm)、eluent (20% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5\text{-cis-70}} = 22.11$ min, $t_{2,5\text{-trans-70}} = 24.82$ min)]

2,5-*cis*-70; Colorless oil; $R_f = 0.32$ (20% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28.4$ (c 0.26, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.93 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 4H), 5.51 (dt, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.63 (ddt, $J = 10.9, 7.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.39 (td, $J = 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 13.7, 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 13.7, 10.9, 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 166.5, 166.3, 144.3, 144.0, 129.91, 129.86, 129.3 (2C), 127.2, 127.1, 82.8, 76.9, 75.5, 64.7, 52.0, 40.1, 38.6, 21.89, 21.88; MS (EI): $m/z = 426$ [M] $^+$; HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$: 426.1679; Found 426.1676.

2,5-*trans*-70; Colorless oil; $R_f = 0.32$ (20% EtOAc in hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.5$ (c 0.60, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.90 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.51 (dt, $J = 6.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.74 (tdd, $J = 7.3, 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 15.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 14.2, 7.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (ddd, $J = 14.2, 4.5, 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 166.5, 166.3, 144.3, 144.0, 129.89, 129.84, 129.4, 129.3, 127.2, 126.9, 82.1, 76.7, 75.8, 64.7, 52.0, 41.0, 37.7, 21.89, 21.86; MS (EI): $m/z = 426$ [M] $^+$; HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$: 426.1679; Found 426.1676.

(6a*R*,8*S*,9*S*,9a*R*)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-8-(2-oxopropyl)tetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ylbenzoate (2,5-*cis*-69) and **(6a*R*,8*R*,9*S*,9a*R*)-2,2,4,4-tetraisopropyl-8-(2-oxopropyl)tetrahydro-6*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-yl benzoate (2,5-*trans*-69)** 環化体 2,5-*trans*-66と2,5-*cis*-66の1:0.8の混合物 (63.4 mg, 0.147 mmol) のpyridine (800 μL) 溶液にbenzoyl chloride (34.0 μL , 41.3 mg, 0.294 mmol)を加え、室温下、16時間攪拌した。反応終了後、 CH_2Cl_2 と H_2O を加え攪拌し、 CH_2Cl_2 層を H_2O とbrineで洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製した後に、順相分取HPLCでジエステル2,5-*cis*-69 (11.6 mg, 15%) と2,5-*trans*-69 (38.4 mg, 48%)を分離した。[HPLC分離条件: column (ChemcoPak NUCLEOSIL 100-10, 20x250 mm)、eluent (20% AcOEt in hexane)、flow rate (10 mL/min)、detection (254 nm)、retention time ($t_{2,5\text{-cis-69}} = 22.11$ min, $t_{2,5\text{-trans-69}} = 24.82$ min)]

ol)を加え、17時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂とH₂Oを加え攪拌し、CH₂Cl₂層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、2,5-*cis*-**69** (29.3 mg, 37%)と2,5-*trans*-**69** (37.5 mg, 48%)を得た。2,5-*cis*-**69**; Colorless oil; *R*_f = 0.23 (10% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ -1.02 (c 0.37, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 5.26 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.91 (dt, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11-0.78 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.7, 166.1, 133.2, 130.2, 129.9, 128.5, 82.2, 78.3, 76.5, 70.6, 61.3, 47.3, 31.0, 17.6, 17.5 (3C), 17.19, 17.15, 17.04, 17.01, 13.6, 13.3, 12.9, 12.8; MS (CI): *m/z* = 537 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₅O₇Si₂: 537.2704; Found 537.2702. 2,5-*trans*-**69**; Colorless oil; *R*_f = 0.16 (10% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ +2.86 (c 0.72, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 5.76 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 2.88 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.11-0.78 (m, 28H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 165.6, 133.2, 130.2, 129.8, 128.5, 80.7, 74.9, 74.8, 73.3, 62.5, 44.1, 30.7, 17.6, 17.5 (2C), 17.4, 17.2, 16.9 (2C), 13.5, 13.3, 12.9, 12.8; MS (CI): *m/z* = 537 [M+H]⁺; HRMS (CI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₅O₇Si₂: 537.2704; Found 537.2712.

第2章第4節の実験

CSAを用いた異性化法

環化体の混合物 (0.05 mmol)のCH₂Cl₂ (300 μL)溶液に、CSA (0.015 mmol)を加え攪拌した。反応終了後、triethylamineを加えた後に減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane)で精製した後、精製物を得た。

環化体 2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の 7:3 の混合物 (26.1 mg, 0.063 mmol) のCH₂Cl₂ (400 μL) 溶液に、CSA (4.4 mg, 0.019 mmol) を加え 30 分攪拌した。反応終了後、triethylamine (10.0 μL, 7.3 mg, 0.072 mmol)を加えた後に減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の 1:2 の混合物 (13.3 mg, 62%) を得た。

環化体 2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** の 3:2 の混合物 (21.4 mg, 0.049 mmol) のCH₂Cl₂ (600 μL) 溶液に、CSA (3.5 mg, 0.015 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後、triethylamine (10.0 μL, 7.3 mg, 0.072 mmol)を加えた後に減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*cis*-**66** (13.3 mg, 62%) を得た。

t-BuOKを用いた異性化の一般法

環化体の混合物 (0.1 mmol) のTHF (500 μL) 溶液に、*t*-BuOK (0.1 mmol) を加え攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え攪拌した後にEtOAc層をH₂Oとbrineで洗浄後、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し精製物を得た。

環化体 2,5-*trans*-**64** と 2,5-*cis*-**64** の 7:3 の混合物 (42.3 mg, 0.102 mmol) の THF (500 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (11.4 mg, 0.102 mmol) を加え 30 分撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc を加え撹拌した後に EtOAc 層を H₂O と brine で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc in hexane) で精製し、未知化合物 (26.6 mg) を得た。

環化体 2,5-*trans*-**65** (27.3 mg, 0.063 mmol) の THF (400 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (1.4 mg, 0.013 mmol) を加え 20 分撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc を加え撹拌した後に EtOAc 層を H₂O と brine で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**65** (23.5 mg, 86%) を得た。

環化体 2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** の 1.8:1 の混合物 (22.6 mg, 0.052 mmol) の THF (300 μ L) 溶液に、*t*-BuOK (2.9 mg, 0.026 mmol) を加え 2 時間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc を加え撹拌した後に EtOAc 層を H₂O と brine で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc in hexane) で精製し、環化体 2,5-*trans*-**66** と 2,5-*cis*-**66** の 1.6:1 の混合物 (17.6 mg, 78%) を得た。

引用文献

- 1) a) Sheikh, N. S. *Nat. Prod. Rep.*, *31*, 1088-1100 (2014). b) Liaw, C.-C.; Wu, T.-Y.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Planta. Med.*, *75*, 1390-1404 (2010). c) Lorente A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Chem. Rev.*, *113*, 4567-4610 (2013). d) Štambaský, J.; Hocek, M.; Kočovský, P. *Chem. Rev.*, *109*, 6729-6764 (2009).
- 2) Malmstrøm, J.; Carsten, C.; Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Justicia, J.; Rosales, A. *J. Nat. Prod.*, *65*, 364-367 (2002).
- 3) DeClevcq, E. *J. Med. Chem.*, *59*, 2301-2311 (2016).
- 4) Kobayashi, J. *J. Antibiot.*, *61*, 271-284 (2008).
- 5) Choo, C.-Y.; Abdullah, N.; Diederich, M. *Phytochem. Rev.*, *13*, 835-851 (2014).
- 6) Natanya, C. *Natural Products in Chemical Biology*, 189-207 (2012).
- 7) a) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron*, *63*, 261-290 (2007). b) Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, *4*, 1711-1754 (1993).
- 8) Ghosh, A. G.; Nyalapatla, P. R. *Org. Lett.*, *18*, 2296-2299 (2016).
- 9) Marshall, J. A.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.*, *39*, 1493-1496 (1998).
- 10) Makabe, H.; Tanimoto, H.; Tanaka, A. *Heterocycles*, *43*, 2229-2248 (1996).
- 11) Angle, S. R.; El-Said, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, *124*, 3608-3613 (2002).
- 12) Jeong, E. J.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.*, *124*, 14655-14662 (2002).
- 13) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, *69*, 5770-5773 (2004).
- 14) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, *103*, 3963-3964 (1981).
- 15) a) Donohoe, T. J.; Winter, J. G.; Helliwell, M.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.*, *42*, 971-974 (2001). b) Roth, S.; Göhler, S.; Cheng, H.; Stark, C. B. W. *Eur. J. Org. Chem.*, 4109-4118 (2005). c) Göhler, S.; Roth, S.; Cheng, H.; Göksel, H.; Alexander, R.; Haustedt, L. O.; Stark, C. B. W. *Synthesis*, 2751-2754 (2007).
- 16) Noda, I.; Horita, K.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, *27*, 1917-1920 (1986).
- 17) a) Uenishi, J.; Ohmi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, *44*, 2756-2760 (2005). b) Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, *16*, 1299-1303 (2005). c) Kawai, N.; Lagrange, J.-M.; Ohmi, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.*, *71*, 4530-4537 (2006). d) Kawai, N.; Lagrange, J.-M.; Uenishi, J. *Eur. J. Org. Chem.*, 2808-2814 (2007). e) Uenishi, J.; Vikhe, Y. S.; Kawai, N. *Chem. Asian J.*, *3*, 473-484 (2008). f) Uenishi, J.; Fujikura, Y.; Kawai, N. *Org. Lett.*, *13*, 2350-2353 (2011).
- 18) a) Lorente, A.; Gil, A.; Fernandez, R.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Chem. Eur. J.*, *21*, 150-156 (2015). b) Krishna, P. R.; Anitha, K.; Raju, G. *Tetrahedron*, *69*, 1649-1657 (2013). c) Armstrong, A.; Pyrkotis, C. *Tetrahedron Lett.*, *50*, 3325-3328 (2009). d) Zakrzewski, P.; Lau, C. K. *Synlett*, *2*, 215-218 (2003). e) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, *59*, 1613-1625 (2003). f) Guindon, Y.; Delorme, D.; Lau, C. K.; Zamboni, R. *J. Org. Chem.*, *53*, 267-275 (1988).
- 19) T. Hosokawa, A.-I. Murahashi, In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic synthesis*; E.-i. Negishi Ed., John Wiley & Sons: New York, 2002; pp 2169-2192. (b) P. M. Henry, In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-i. Negishi Ed., John Wiley & Sons: New York, 2002;

- pp 2119-2139. (c) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.*, *107*, 5318–5365 (2007).
- 20) Semmelhack, M. F.; Bodurow, C. *J. Am. Chem. Soc.*, *106*, 1496-1498 (1984).
- 21) Stille, J. K.; Divakaruni, R. *J. Am. Chem. Soc.*, *100*, 1303-1304 (1978).
- 22) Bäckvall, J.-E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.*, *101*, 2411-2416 (1979).
- 23) (a) Henry, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, *86*, 3246-3250 (1964). (b) Henry, P. M. *J. Org. Chem.*, *38*, 2415-2416 (1973).
- 24) Hayashi, T.; Yamasaki, K.; Mimura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, *126*, 3036-3037 (2004).
- 25) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.*, *111*, 2981-3019 (2011).
- 26) Kočovský, P.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.*, *21*, 36-56 (2015).
- 27) Ghebregiorgis, T.; Kirk, B. H.; Aponick, A.; Ess, D. H. *J. Org. Chem.*, *78*, 7664-7673 (2013).
- 28) Ida, A.; Kitao, K.; Hoshiya, N.; Uenishi, J. *Tetrahedron Lett.*, *56*, 1956-1959 (2015).
- 29) a) Palimkar, S. S.; Uenishi, J. *Org. Lett.*, *12*, 4160-4163 (2010). b) Palimkar, S. S.; Uenishi, J. Li, H. *J. Org. Chem.*, *77*, 388-389 (2012).
- 30) Hiraguchi, K.; Delaney, M. O.; Wiederholt, D. C.; Sambandam, A.; Hantosi, Z.; Greenberg, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, *124*, 3263-3269 (2002).
- 31) Zhang, J.; Khoo, K.-H.; Wu, S.-W.; Chatterjee, D. *J. Am. Chem. Soc.*, *129*, 9650-9662 (2007).
- 32) Yokoyama, M.; Ikuma, T.; Obara, N.; Togo, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3243-3247 (1990).
- 33) Shingdel, U. K.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.*, *130*, 17634-17635 (2008).
- 34) Dfaye, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, *15*, 999-1002 (1964).
- 35) Angyal, S. J.; Kondo, Y. *Aust. J. Chem.*, *33*, 1013-1019 (1980).
- 36) Hamed, O.; Henry, P. M.; Becker, D. P. *Tetrahedron Lett.*, *51*, 3514-3517 (2010).
- 37) Bhattacharjee, A.; Soltani, O.; Brabander, J. K. *Org. Lett.*, *4*, 481-484 (2002).
- 38) Micalizio, G. C.; Pinchuk, A. N.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.*, *65*, 8730-8736 (2000).
- 39) Fuwa, H. *Heterocycles*, *85*, 1255-1298 (2012).
- 40) a) Reaction of α,β -unsaturated esters: Abbineni, C.; Sasmal, P. K.; Mukkanti, K.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, *48*, 4259-4262 (2007). b) Reaction of α,β -unsaturated ketone: Lu, Y.; Zou, G.; Zhao, G. *ACS Catal.*, *3*, 1356-1359 (2013).
- 41) Lorente, A.; Gil, A.; Fernandez, R.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Chem. Eur. J.*, *21*, 150-156 (2015).
- 42) Ghosh, A. K.; Shurrush, K.; Kulkarni, S. *J. Org. Chem.*, *74*, 4508-4518 (2009).
- 43) Paudyal, M. P.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Org. Lett.*, *12*, 2954-2957 (2010).
- 44) Ohrui, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, *97*, 4602-4613 (1975).