

α -ピロン体のシクロプロパン化反応を利用した

骨格変換反応の開拓

2014 年

三浦 拓也

論文要旨

氏名: 三浦拓也 (Takuya Miura)

学位論文題目: α -ピロン体のシクロプロパン化反応を利用した骨格変換反応の開拓

シクロプロパン化合物はその特有の高い反応性のため有機合成化学において有用な合成中間体となる。当研究室では既に、反応系中で生成するシクロプロパン中間体を經由した骨格変換反応を報告している (Figure 1 破線内)。本反応はクマリン体 **1** から硫黄イリド反応剤 “ジメチルスルホキシニウムメチリド [$\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2$: メチリド]” による Corey-Chaykovsky 反応にてシクロプロパン中間体 **2** を形成し、2 当量目のメチリドの求核攻撃を契機としたシクロプロパン部位の開環、その後の環の再構築によりシクロペンタ[*b*]ベンゾフラン **4** を構築するドミノ型反応である。ドミノ型反応は短行程で目的分子の構築を可能にするためその開発は重要な課題であり、本反応においても生物活性を有する天然物全合成への応用がなされている。こうした背景から、著者はメチリドを用いた骨格変換反応の適応範囲拡大を目的として、ヘテロ環化合物 α -ピロン **5** を反応基質とした骨格変換反応の開拓に着手した (Figure 1 実線内)。

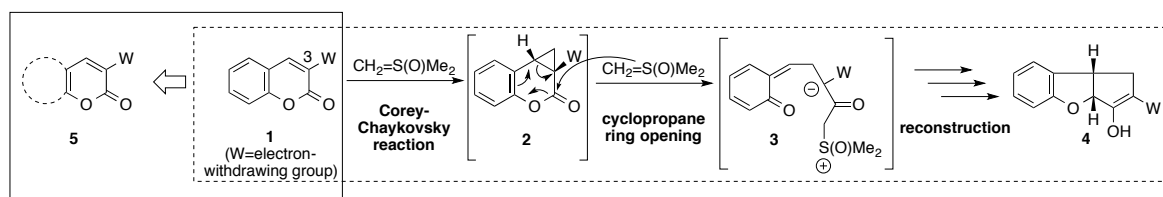


Figure 1. メチリドによるクマリン体の骨格変換反応と α -ピロン体への展開。

第 1 章 5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- α -ピロンの合成研究

含酸素ヘテロ環化合物 α -ピロンは生物活性物質や有機 EL 材料のコア構造として用いられている。また、本研究の検討基質となる 3-アルコキシカルボニル- α -ピロンは予てより逆電子要請型 Diels-Alder 反応の基質として知られており、環状ケトンとメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** による合成法が確立されていた。実際、著者も本手法を利用することでいくつかの新規構造の α -ピロンを良好な収率で得た。しかし、これまでに非対称鎖状ケトンでの報告例は皆無であった。実際に既存の方法を基に、塩基として LDA 存在下、非対称鎖状ケトンのベンジルエチルケトン **7** と **6** との反応を検討したところ、目的の α -ピロン **8** は低収率でしか得られなかった (Table 1, entry 1)。そこで、塩基、添加剤及び溶媒の検討を行ったところ、DMSO 中 MS5 Å 存在下にて NaH を用いた条件では 7% の α -ピロン **8** と共に、73% の反応中間体である未環化体の生成を確認した (entry 4)。予備実験にて、単離した未環化体は酢酸中加熱還流条件において酸触媒縮合環化反応が進行し α -ピロン **8** へと収束したため、DMSO 中 MS5 Å 存在下 NaH を用いた **6** と **7** との反応後、粗生成物を酢酸中加熱還流条件に付すことで、 α -ピロン **8** を 2 段階にて 80% の収率で得ることに成功した (entry 5)。本手法を利用し、市販のフェニル酢酸誘導体から

Table 1. 5-アリアル- α -ピロン合成の検討

entry	base	additive	solvent	yield ^a
1	LDA	-	THF	28%
2	LHMDS	-	THF	32%
3	LHMDS	MS5Å	THF	60%
4	NaH	MS5Å	DMSO	7% ^{b,c}
5	NaH	MS5Å	DMSO	80% ^d

^a Isolated yield unless otherwise indicated.

^b Determined by ¹H NMR.

^c Noncyclized intermediates were also obtained in 73% yield.

^d The crude mixture was refluxed in AcOH for 16 h.

合成したベンジルケトンから、5位アリール基や6位に種々の置換基を有する α -ピロンを合成した。

第2章 α -ピロンからスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサンへの骨格変換反応

上記のように様々な α -ピロンの合成が可能となったため、実際に縮環型 α -ピロン **9** と DMSO 中で調製したメチリドとの反応を検討したところ、質量分析から **9** よりメチレン単位 2 個分増炭した生成物が確認された (Figure 2A)。しかしながら、生成物の ^1H NMR スペクトルは複雑であったため、誘導体化により構造決定を行った (Figure 2B)。MOM 基導入により得た誘導体 **11** の

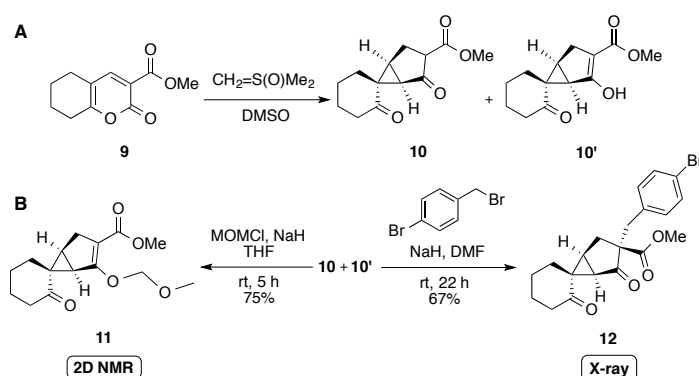


Figure 2. A) α -ピロン体の骨格変換反応. B) 構造決定のための誘導体化.

HMQC, HMBC などの各種スペクトルデータの解析から骨格変換反応生成物はスピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロヘキサン]構造を有する化合物 **10** 及びその互変異性体 **10'** の混合物であると推定した。さらに **10** と **10'** の *p*-ブロモベンジル化物 **12** へと導き、その X 線結晶構造解析より骨格変換反応の生成物の相対配置を含め構造を決定した。次に試薬量、溶媒の検討を行うことで **10** と **10'** の収率を 73% にまで改善し、この最適条件を用いて基質一般性の検討を行った。その結果、5, 6 位に様々なサイズの炭素環や窒素、酸素などを含むヘテロ環をもつ縮環型 α -ピロン体でも中程度から良好な収率で対応するスピロビシクロヘキサン体が得られた。また、5 位と 6 位にそれぞれ鎖状の置換基を有する非縮環型の α -ピロンでも反応が進行することを確認した。重水素化メチリドを用いた標識化実験などの結果から、本反応では炭素-炭素結合の 5 回の形成と 1 回の切断が連続して進行していると推定している。

第3章 5-アリール- α -ピロンから縮環型ジヒドロフランへの骨格変換反応

α -ピロン骨格変換反応の基質一般性の検討の際に、5 位にアリール基を有する α -ピロン **13** では、縮環型ジヒドロフラン **14** が major 体として、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン **15** が minor 体として得られた (Figure 3)。そこで、

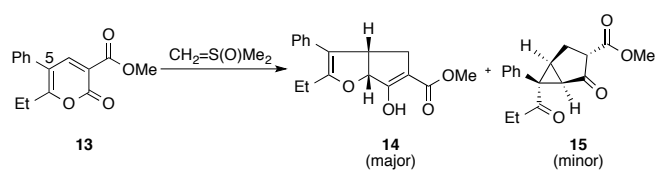


Figure 3. 5-アリール- α -ピロン体の骨格変換反応.

ジヒドロフラン **14** の収率及び選択性の改善を目的とした条件検討を行ったところ、溶媒として DMF を用い 0 °C の条件下で反応を行うことで **14** の収率及び選択性が改善した (51%, **14** : **15** = 86 : 14)。得られた条件を用い、種々の 5-アリール- α -ピロンに対して骨格変換反応を行い、その置換基効果、基質一般性の検討を行った。5 位アリール基 *p* 位置換基効果を調べたところ、電子求引性基の CF_3 , NO_2 基ではほぼ選択的にジヒドロフランが得られたが、電子供与性基の OMe 基の場合では選択性は低下した。一方、5 位 *m* 位, *o* 位置換アリール基を持つ基質を用いたところ、置換基の位置が選択性に大きな影響を与えることを見出した。これらを含む α -ピロンに対する骨格変換反応の収率は、60%前後であり、ほとんどの場合において縮環型ジヒドロフラン体が唯一あるいは主生成物として得られた。さらに本反応でも第2章と同様に重水素標識化実験から反応機構の考察を行った。

論文目録

本論文は次の報文を基礎とするものである。

1. 学位論文の基礎となる報文の著者名、題目、印刷・公表の方法、その時期および該当する章・節
 - 1) Takuya Miura, Navnath Dnyanoba Yadav, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, and Masayuki Yamashita: Novel Skeleton Transformation Reaction of α -Pyrone Derivatives to Spirobicyclo[3.1.0]hexane Derivatives Using Dimethylsulfoxonium Methylide. *Org. Lett.* **14**, 6048-6051 (2012). [第2章]
 - 2) Takuya Miura, Saki Fujioka, Naoto Takemura, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, and Masayuki Yamashita: Synthesis of 6-Substituted 3-(Alkoxy carbonyl)-5-aryl- α -pyrones. *Synthesis* 496-502 (2014). [第1章]
 - 3) Takuya Miura, Saki Fujioka, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, and Masayuki Yamashita: Skeleton transformation of α -pyrone induced by 5-aryl substituent into ring-fused dihydrofuran. *Tetrahedron Lett.* **55**, 1536-1539 (2014). [第3章]
2. 参考論文の著者名、題目、印刷・公表の方法およびその時期
 - 1) Takuya Miura, Koushi Hidaka, Tsuyoshi Uemura, Keisuke Kashimoto, Yuto Hori, Yuko Kawasaki, Adam J. Ruben, Ernesto Freire, Tooru Kimura, and Yoshiaki Kiso: Improvement of both plasmepsin inhibitory activity and antimalarial activity by 2-aminoethylamino substitution. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 4836-4839 (2010).
 - 2) Prasenjit Bhaumik, Yasumi Horimoto, Huogen Xiao, Takuya Miura, Koushi Hidaka, Yoshiaki Kiso, Alexander Wlodawer, Rickey Y. Yada, and Alla Gustchina: Crystal structures of the free and inhibited forms of plasmepsin I (PMI) from *Plasmodium falciparum*. *J. Struct. Biol.* **175**, 73-84 (2011).
 - 3) Takuya Miura, Koushi Hidaka, Yukiko Azai, Keisuke Kashimoto, Yuko Kawasaki, Shen-En Chen, Renato Ferreira de Freitas, Ernesto Freire, and Yoshiaki Kiso: Optimization of plasmepsin inhibitor by focusing on similar structural feature with chloroquine to avoid drug-resistant mechanism of *Plasmodium falciparum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* in press (doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.02.051>).

目次

理論の部

緒言	1
第1章 5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- α -ピロンの合成研究.....	3
第1節 ケトンとアルコキシメチレンマロン酸誘導体からの α -ピロン合成とその応用	3
第2節 環状ケトン及びエノラートの位置選択性に影響がない鎖状ケトンからの α -ピロン合成	4
第3節 3-アルコキシカルボニル-5-アリール- α -ピロンの合成法の検討	6
第1項 3位に電子求引性基を有する 5-アリール- α -ピロン合成のこれまでの報告例.....	6
第2項 ベンジルエチルケトンから 5-アリール- α -ピロン合成の検討	7
第4節 ベンジルケトン誘導体の合成	9
第5節 5位あるいは6位に種々の置換基を有する 5-アリール- α -ピロン合成への応用	10
第2章 α -ピロン体からスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン体への骨格変換反応	12
第1節 5,6,7,8-テトラヒドロクマリン体での検討と誘導体化による生成物の構造決定.....	13
第2節 骨格変換反応の条件最適化	16
第3節 骨格変換反応の基質一般性の検討.....	18
第4節 反応機構の考察	21
第1項 反応機構解明を目的とした重水素標識化	21
第2項 ジメチルスルホキシニウムメチリドの必要量.....	23
第3項 3位アルコキシカルボニル基の影響に関する検討.....	25
第4項 予想される反応機構	25
第3章 5-アリール- α -ピロン体から縮環型ジヒドロフラン体への骨格変換反応	27
第1節 5-アリール- α -ピロン体の骨格変換反応と生成物の構造決定	27
第2節 ジヒドロフラン体の収率・選択性改善を目的とした条件検討.....	28
第3節 α -ピロン体の5位アリール基上の置換基効果に関する検討.....	31
第4節 基質一般性の検討.....	33
第5節 重水素標識化実験と予想される反応機構	34
結語.....	37
謝辞.....	38

実験の部

一般操作.....	39
第1章に関する実験.....	40
第2章に関する実験.....	49
第3章に関する実験.....	61
参考文献・注記.....	73

理論の部

緒言

“モノづくり”としての有機合成化学は未知であった生物活性物質や機能性材料を創出することで、薬学、農学、工学など多様な分野の発展に大きく貢献してきた。合成化学は大きく「反応」と「合成」という 2 つの領域に分類することができる。前者は“モノづくり”のための手段・ツールの開発、後者は手段・ツールを巧みに駆使した“モノづくり”そのものである。合成化学はこれらが足並みを揃えることで発展し、今日では複雑な構造の巨大天然物も（莫大な努力と試行錯誤を必要とはするが）合成可能となった。¹しかし、複雑な構造の標的分子の化学合成における長い工程は全収率の著しい低下を招くため、²コスト等の観点からその大量合成は実用に耐えない。³この問題を解決できる信頼性の高い反応を生み出し、必要な時に備え“モノづくり”のためのツールを整えておくことは合成化学者の至上命題の 1 つである。自然界では適切な酵素が適切なタイミングで反応を触媒することで、同一の反応場において連続的に反応が進行し目的分子が構築されるが、人類はドミノ反応（タンデム反応、カスケード反応とも呼ばれる）を利用することで 1 度の反応操作で同一反応場における複数の連続する反応の進行により生成物を得ることができる。⁴ドミノ反応は不安定な中間体を単離する必要がなく、反応工程数や抽出回数、試薬・溶媒等を削減できるため上記の問題を解決することが期待できるツールとなる。

一方、著者の所属研究室では既に Corey-Chaykovsky シクロプロパン化反応^{5,6}に用いられる硫黄イリド反応剤“ジメチルスルホキシニウムメチリド [Corey 試薬: $\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2$] ”⁷による 3 位に電子求引性基を有するクマリン **1** からシクロペンタ[*b*]ベンゾフラン **2** への骨格変換反応が見出されていた (Figure 1)。⁸シクロプロパン化合物はその特有の高い反応性⁹のため有用な合成中間体なりうるが、¹⁰本反応はセレンディピティにより発見された反応ではあるものの、Corey-Chaykovsky 反応により生成するシクロプロパン化合物 **3** が反応中間体として巧みに組み込まれ、その開環を駆動力として進行するドミノ反応である。既に本骨格変換反応は天然物全合成における基本骨格の構築に利用されており、^{11,12}合成研究にも耐えうる反応である。しかしながら、これまでに本骨格変換反応の出発物質はクマリン体のみ限定されていた。

そこで本研究では、既存のドミノ反応の更なる開発を行うべく、クマリン体の左環構造のベンゼン環における芳香族性を排除したヘテロ環化合物 α -ピロンにおけるジメチルスルホキシニウムメチリドを用いた骨格変換反応の開拓を行った。

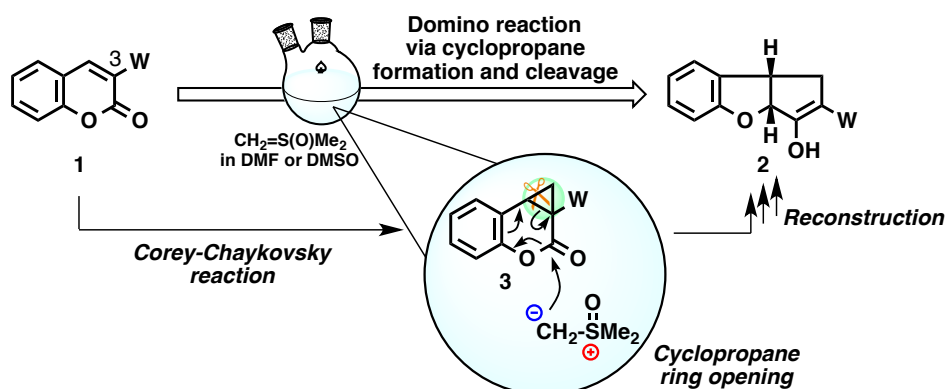


Figure 1. ジメチルスルホキシニウムメチリドによるクマリンの骨格変換反応 (W: 電子求引性基) .

(注) 本論文で使用した略語を下記に示す。

1) 構造に関する略号

Ac: acetyl

Bn: benzyl

Bu: butyl

Et: ethyl

Me: methyl

MOM: methoxymethyl

Ph: phenyl

Pr: propyl

W: electron-withdrawing group

2) 溶媒, 試薬に関する略号

DMA: *N,N*-dimethylacetamide

DMF: *N,N*-dimethylformamide

DMI: 1,3-dimethylimidazolidinone

DMSO: dimethyl sulfoxide

LDA: lithium diisopropylamide

LHMDS: lithium bis(trimethylsilyl)amide

MOMCl: chloromethyl methyl ether

MS 5Å: molecular sieve 5Å

NaHMDS: sodium bis(trimethylsilyl)amide

NMP: *N*-methyl pyrrolidone

PCC: pyridium chlorochromate

TFAA: trifluoroacetic acid anhydride

THF: tetrahydrofuran

TMSI: trimethylsilyl iodide

3) その他の略号

EIMS: electron ionization mass spectrometry

EL: electron-luminescence

HIV: human immunodeficiency virus

HMBC: heteronuclear multiple bond correlation

HMQC: heteronuclear multiple quantum correlation

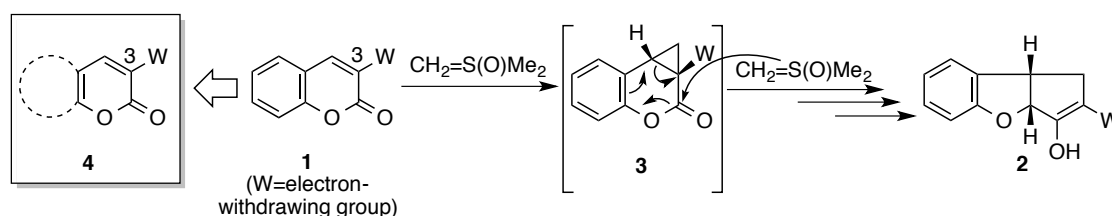
IR: infra red

TLC: thin layer chromatography

第1章

5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- α -ピロンの合成研究

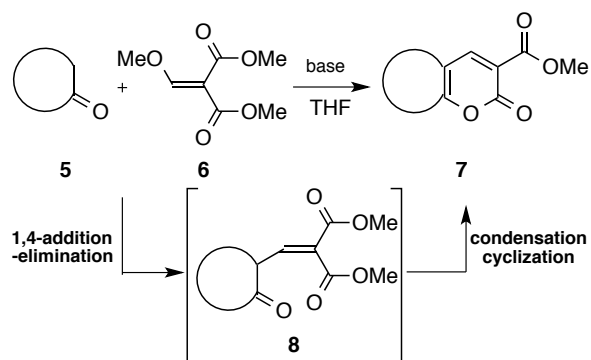
本研究は芳香族ヘテロ環化合物クマリンの代わりに含酸素ヘテロ環化合物 α -ピロン (2*H*-ピラン-2-オン) を反応基質とした骨格変換反応の開拓を目的とする (Scheme 1)。そのため、検討基質となる3位に電子求引性基を有する α -ピロン誘導体 **4** の十分量供給可能な合成は本研究を遂行していく上で必要不可欠である。 α -ピロン構造は様々な天然物¹³や非ペプチド型ヒト免疫不全ウイルス-1 (HIV-1) プロテアーゼ阻害剤¹⁴などの生物活性物質、さらには有機エレクトロルミネッセンス (EL) 材料¹⁵にも含有される構造である。また、共役したジエンとラクトン構造を特徴とする本構造は有機合成化学における有用なビルディングブロックとしても用いられてきた。¹⁶そのため、新規構造の α -ピロン体の合成やその合成法の開拓は、骨格変換反応に関する研究を推進させるのみならず、生物活性分子や機能性材料の合成の観点からも有用な知見を与えるものとなることが期待できる。一方、本研究の検討基質である3位に電子求引性基を有する α -ピロン体 **4** は予てより逆電子要請型 Diels-Alder 反応の良好な基質として知られていた。¹⁷そのため、Boger と Mullican によりその合成は既に確立されており、^{17,18} その α -ピロン合成法と Diels-Alder 反応は Eli Lilly 社における2型糖尿病治療薬候補化合物の探索合成ルートにも応用されている。¹⁹そこで、本章では Boger と Mullican の合成法を基盤として、骨格変換反応の検討基質供給に耐えうる新規構造の α -ピロン体の合成とその改良合成法の開発に着手した。



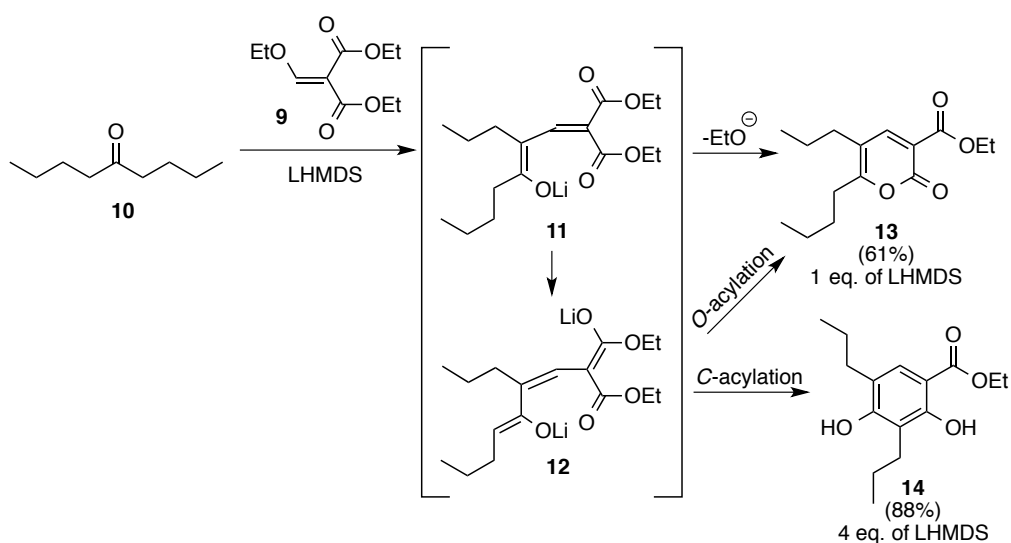
Scheme 1. クマリン誘導体の骨格変換反応と α -ピロンへの展開。

第1節 ケトンとアルコキシメチレンマロン酸誘導体からの α -ピロン合成とその応用

3-アルコキシカルボニル- α -ピロン **7** の合成は、1980年代に Boger と Mullican によりテトラヒドロフラン (THF) 中、環状ケトン **5** とリチウムジイソプロピルアミド (LDA) から生成するエノラートとメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6**^{20,21} との1,4-付加脱離と引き続く縮合環化反応により1ポットで達成された (Scheme 2)。^{17,18} さらに、Merck 社のグループは5-ノナノン **11** とマロン酸誘導体 **9** を1当量のリチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) を用いると α -ピロン体 **13** が、過剰の LHMDS を用いると1,4-付加脱離後の縮合環化反応段階で *O*-アシル化が抑制され、*C*-アシル化を経由してレゾルシノール誘導体 **14** が得られることが報告した (Scheme 3)。²²



Scheme 2. 1,4-付加脱離反応と引き続き縮合環化反応による α -ピロン合成.

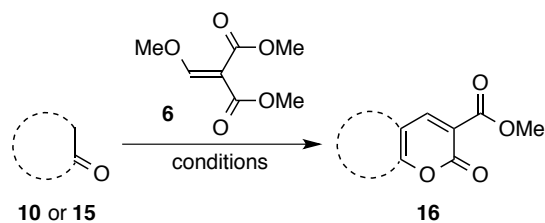


Scheme 3. α -ピロン合成法を応用したレゾルシノール誘導体の合成.

第2節 環状ケトン及びエノラートの位置選択性に影響がない鎖状ケトンからの α -ピロン合成

著者は上記手法を利用し新規構造の3-アルコキシカルボニル- α -ピロンを合成することとした (Table 1)。大環状ケトンであるシクロドデカノン **15a** やベンゼン環との縮環型環状ケトン **15b-d** を出発物質とし、Boger と Mullican の方法^{17,18} に従い THF 中塩基として LDA を用いたところ 44%から 84%と収率にばらつきはあるものの、新規構造の縮環型 α -ピロン体 **16a-d** を得た (entries 1-4)。また、対称な鎖状ケトン **10**, **15e-g** に対しては Merck 社の報告²² を参考にし、塩基として LHMDS を用いたところ 39%から 72%の収率で 5 位, 6 位にそれぞれ鎖状の置換基を有する α -ピロン体 **16e-h** を得た (entries 5-8)。

Table 1. 従来の方法を利用した α -ピロンの合成



entry	substrate	conditions	product	yield (%) ^a
1	 15a	A	 16a	44
2	 15b (n=1, R=OMe)	A	 16b (n=1, R=OMe)	45
3	 15c (n=3, R=H)	A	 16c (n=3, R=H)	46
4	 15d	A	 16d	72
5	 15e (R ¹ =Me, R ² =Ph)	B	 16e (R ¹ =Me, R ² =Ph)	72
6	 15f (R ¹ =Me, R ² =Et)	B	 16f (R ¹ =Me, R ² =Et)	39
7	 15h (R ¹ =Et, R ² =n-Pr)	B	 16g (R ¹ =Et, R ² =n-Pr)	65
8	 10 (R ¹ =n-Pr, R ² =n-Bu)	B	 16h (R ¹ =n-Pr, R ² =n-Bu)	60

^a Isolated yield.

Condition A: The enolate of the substrate **15a-d** was prepared with 1.2 eq. of LDA in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.75 h. The malonate **6** was added to the reaction mixture at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction was performed at rt for additional 2.75 h.

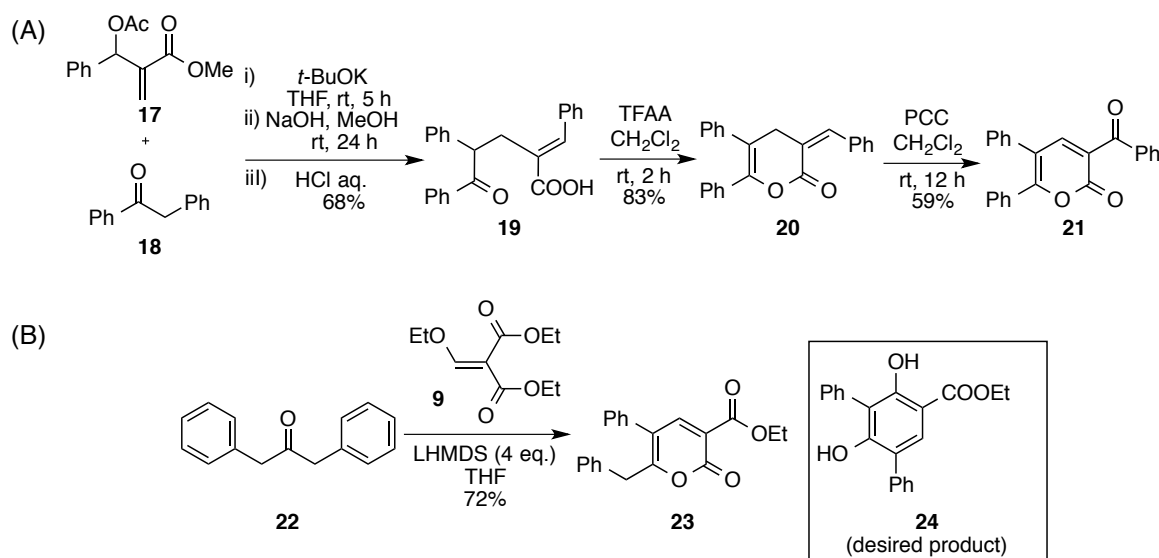
Condition B: The enolate of the substrate **10** or **15e-h** was prepared with 1.0 eq. of LHMDS in THF for 1 h. The malonate **6** was added to the reaction mixture at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction was performed at rt overnight (for 23-32 h).

第3節 3-アルコキシカルボニル-5-アリール- α -ピロンの合成法の検討

第1項 3位に電子求引性基を有する5-アリール- α -ピロン合成のこれまでの報告例

Boger と Mullican が報告した α -ピロン合成においては、環状ケトン、^{17,18,19} エノラート生成の選択性が問題とならない、すなわち脱プロトン化できる α 炭素を1つしか持たない鎖状ケトン²³、またはカルボニル基の両端に同じアルキル基をもつ対称ケトン^{22,23}を出発物質とする応用例しか存在しなかった。実際、前節において彼らの合成法を利用した場合、収率に差はあるものの問題なく目的の α -ピロン体 **16a-h** を合成することができた。しかしながら、エノラート生成における選択性の問題のため、上記のケトン体よりも比較的反応が煩雑となることが予想される非対称鎖状ケトンでの報告は皆無であった。

一方、骨格変換反応研究の検討基質の1つである3位に電子求引性基、5位にアリール基を有する α -ピロンの合成の報告は非常に限られていた。2007年にKimらはBaylis-Hillman反応の生成物**17**とベンジルフェニルケトン**18**との付加脱離反応と続くエステル部分における加水分解によりカルボン酸**19**とし、TFAAを用いた環化とPCC酸化により3位にベンゾイル基を有する5-アリール- α -ピロン体**21**へと導いた(Scheme 4A)。²⁴一方、Merck社は第1節にて紹介したC-アシル化を経るレゾルシノール誘導体**24**の合成を計画したが、予想に反しジベンジルケトン**22**からは6位にベンジル基を有する3-アルコキシカルボニル-5-アリール- α -ピロンが得られたことを報告した。²²著者の知る限りでは3位に電子求引性基をもつ5-アリール- α -ピロンの合成例はこれら2例の報告しかなかった。

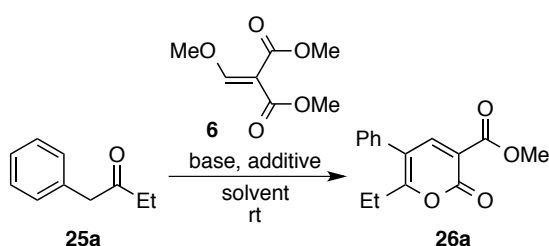


Scheme 4. 3位に電子求引性基を有する5-アリール α -ピロンの合成例.

第2項 ベンジルエチルケトンから5-アリール- α -ピロン合成の検討

次に著者は、非対称鎖状ケトンからの5,6-二置換- α -ピロン合成を検討することにした。Boger と Mullican の合成法を用い、まず、モデル基質としてベンジルエチルケトン **25a** とマロン酸誘導体 **6** から6位にエチル基を有する5-アリール- α -ピロン体 **26a** の合成を検討した (Table 2)。これまでの報告に従い THF 中塩基として LDA あるいは LHMDS を用いたところ、目的の **26a** はそれぞれ 28%, 32% と低収率でしか得られなかった (entries 1, 2)。そこで、反応系中で発生するメタノールを除去する目的でモレキュラーシーブ 5Å (MS 5Å) を添加したところ、収率は 60%にまで改善された (entry 3)。

Table 2. 5-アリール- α -ピロン合成の条件検討



entry	base	additive	solvent	Time (h)	yield (%) ^a
1	LDA ^b	-	THF	22	28
2	LHMDS ^c	-	THF	24	32
3	LHMDS ^c	MS 5Å	THF	21	60
4	NaH ^d	MS 5Å	THF	21	complex
5	NaH ^d	MS 5Å	DMSO	22	7 ^{e,f}
6	NaH ^d	MS 5Å	DMSO	22	80 ^g

^a Isolated yield unless otherwise indicated.

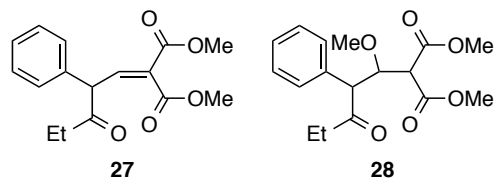
^b The enolate was prepared from **25a** with LDA at -78 °C to -5 °C.

^c The enolate was prepared from **25a** with LHMDS at 0 °C.

^d The enolate was prepared from **25a** with NaH at rt.

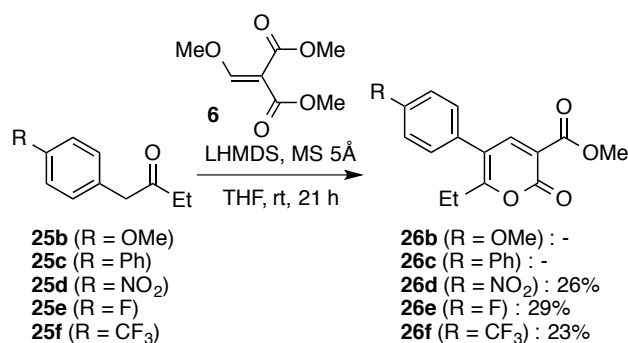
^e Determined by ¹H NMR.

^f Compounds **27** and **28**, which are noncyclized intermediates, were also obtained in 70% and 3% yields, respectively.



^g The crude mixture was refluxed with AcOH for 16 h.

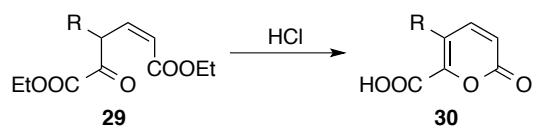
比較的良好な収率で目的の **26a** が得られたので、Table 2, entry 3 の条件を用いてベンゼン環上 *p* 位に種々の置換基を有するベンジルケトン **25b-f** を出発物質として 5-アリール- α -ピロン体 **26b-f** の合成を検討した (Scheme 5)。しかしながら、目的の α -ピロン体 **26b-f** は 30%以下の低収率あるいは全く得られなかった。



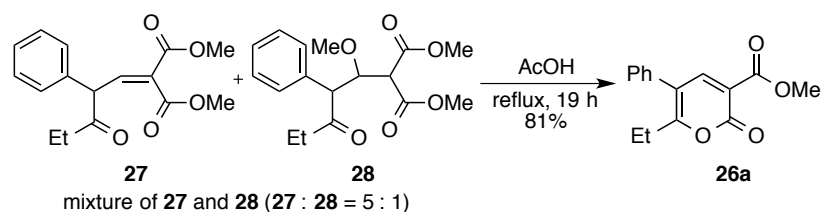
Scheme 5. Table 2, entry 3 の条件を用いた *p* 置換-5-アリール- α -ピロン合成の検討。

そこで、 α -ピロン体 **26b-f** を満足のいく収率で得るにはさらなる条件の最適化が必要であると考えた。目的の 5-アリール- α -ピロン体を得るには、ベンジルケトンのベンジル位での脱プロトン化で生成する熱力学支配エノラートを経て反応が進行する必要がある。そのため、嵩高い塩基である LHMDS は本反応に不向きであると考え、室温下塩基として水素化ナトリウムを用いることで熱力学支配エノラートを経て反応が進行することを期待した。塩基を水素化ナトリウムに変更だけでは複雑な混合物を与えるのみであったが (Table 2, entry 4)、溶媒を THF からジメチルスルホキシド (DMSO) に変更した条件ではカラム精製後に目的の α -ピロン **26a** が 7%の収率で得られ、さらに他の生成物を精査したところ反応中間体 **27** と **28** が全収率 73%で生成していることが判明した。反応中間体 **27** と **28** はベンジルケトン **25a** とマロン酸誘導体 **6** との付加反応後の環化反応が進行しなかった未環化体であり、鎖状ケトンから生成するこれら中間体のフレキシビリティが縮合環化反応に不向きであったためであると考えられる。さらなる水素化ナトリウムの添加により過剰の塩基を用いて反応系中で環化反応を促進させるという対応策も考えられるが、ベンジルケトン **25a** のような鎖状ケトンでは縮合環化の際に *C*-アシル化反応²⁴が拮抗してしまうことが懸念された。

α -ピロン合成において酸触媒縮合環化反応は古くから知られた手法である。古くは 1902 年 Buchner と Schroder が **29** の酸触媒縮合環化反応による 5-アルキル- α -ピロン-6-カルボン酸 **30** の合成を報告している (Scheme 6)。²⁵ また、他のグループにより酸性条件下での縮合環化反応 α -ピロン合成が報告されている。^{26,27} そこで、単離した未環化体 **27** と **28** (**27:28** = 5:1) を酢酸中加熱還流条件下に付したところ、若干の不純物の生成が確認されたが、薄層クロマトグラフィー (TLC) 上で未環化体 **27** と **28** の 2 つのスポットが α -ピロン体 **26a** のスポットへと収束することが確認できた。²⁸ 酢酸を減圧留去した後、カラム精製を行い収率 81%で **26a** が得られた (Scheme 7)。



Scheme 6. Buchner と Schroder による酸触媒縮合環化反応による α -ピロン合成.

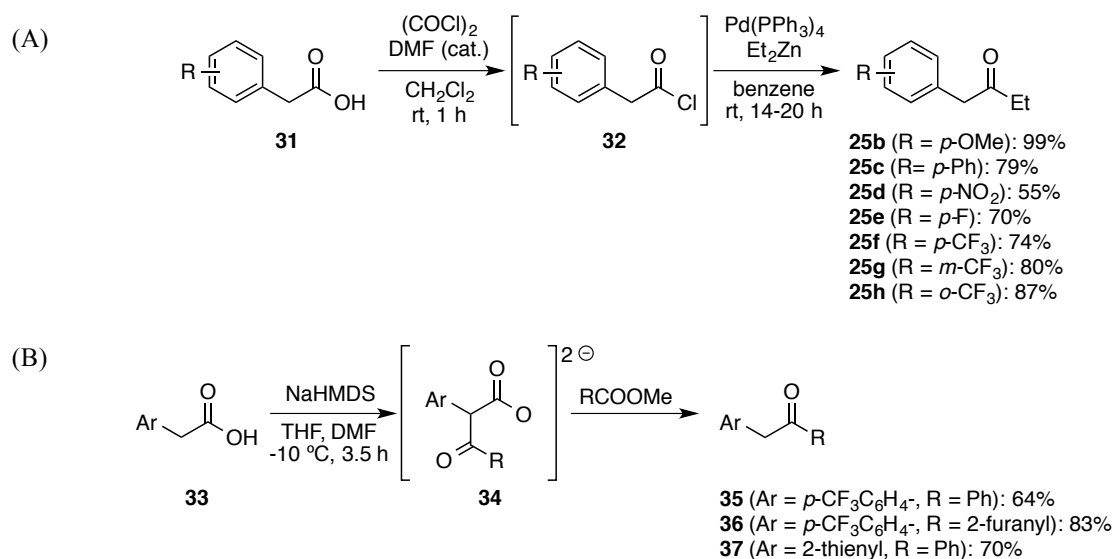


Scheme 7. 酸触媒縮合環化反応の予備実験.

これらの結果を受けて、室温にて DMSO 中 MS 5Å 存在下 **25a** を水素化ナトリウムと処理し **6** との付加脱離反応後に一旦後処理し、精製することなく粗生成物を酢酸中加熱還流することで、2 段階 1 回の精製で **26a** を 80% の収率で得ることができた (Table 2, entry 6)。

第 4 節 ベンジルケトン誘導体の合成

前節にて良好な収率で 5-アリール- α -ピロン体を与える条件 (Table 2, entry 6) を見出すことができたので、実際に様々な 5-アリール- α -ピロン合成への適応を検討することにした。まず、 α -ピロン合成の出発物質となるケトン体を市販のフェニル酢酸誘導体から合成した (Scheme 8)。ベンゼン環上 *p* 位にメトキシ基、フェニル基、ニトロ基、フルオロ基、トリフルオロメチル基を有するベンジルエチルケトン体 **25b-f** は、フェニル酢酸誘導体 **31** に対して塩化オキサリルを用いてカルボン酸クロリドとした後、パラジウム触媒存在下ジエチル亜鉛との根岸カップリング反応²⁹により良好な収率で得られた (Scheme 8A)。また同手法にてベンゼン環上 *m* 位, *o* 位にトリフルオロメチル基を有する **25g, h** も合成した。一方、カルボニル基の右側にフェニル基やフラニル基といったアリール構造を有するベンジルケトン体 **35-37** は、過剰のナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) から生成する **33** のジアニオン **34** とエステル体とのクライゼン脱炭酸反応³⁰により合成した (Scheme 8B)。

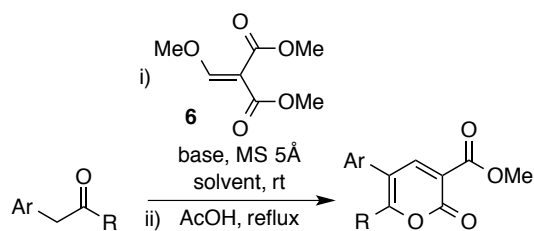


Scheme 8. ベンジルケトン体の合成.

第5節 5位あるいは6位に種々の置換基を有する5-アリール- α -ピロン合成への応用

3節2項で確立した反応条件を用いた種々ベンジルケトンから5-アリール- α -ピロン体合成の結果をTable 3に示す。Table 2, entry 3の条件を用いた場合には合成困難であった5位のベンゼン環上*p*位に電子供与性基であるメトキシ基、フェニル基を有する**26b, c**、あるいは電子求引性基であるニトロ基、フルオロ基、トリフルオロメチル基を有する**26d-f**を70%前後と比較的良好な収率で得ることができた(entries 1-5)。また、*m*あるいは*o*位にトリフルオロメチル基を有する**26g, h**も合成可能であったが、*o*置換体では41%と中程度の収率にとどまった(entries 6, 7)。さらに6位にイソプロピル基、*n*-ブチル基を有する**26i, j**もそれぞれ90%、79%と高収率で得ることができた(entries 8, 9)。また、6位にフェニル基やフラニル基といったアリール基を有する**38-41**の合成においては、脱プロトン化が起こりうる α 炭素を1つしかもたないケトン体を用いるため、LHMDSを塩基として、THFを溶媒として反応を検討することにした。実際に、**39**の合成における収率はNaH/DMSO系では58%、LHMDS/THF系では77%であった(entry 11)。また、6位に2-フラニル基を有する**40**を収率75%、また、5-(2-チエニル)基を有する**41**を57%の収率で得ることができた。

Table 3. 基質一般性の検討



entry	substrate	Ar	R	base / solvent	product	yield (%) ^a
1	25b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26b	73
2	25c	<i>p</i> -PhC ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26c	57
3	25d	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26d	66
4	25e	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26e	68
5	25f	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26f	65
6	25g	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26g	77
7	25h	<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ -	Et	NaH / DMSO	26h	41
8	25i	Ph	<i>i</i> -Pr	NaH / DMSO	26i	90
9	25j	Ph	<i>n</i> -Bu	NaH / DMSO	26j	79
10	18	Ph	Ph	LHMDS / THF	38	85
11	35	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ -	Ph	LHMDS / THF NaH / DMSO	39	77 58
12	36	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ -	2-furyl	LHMDS / THF	40	75
13	37	2-thienyl	Ph	LHMDS / THF	41	57

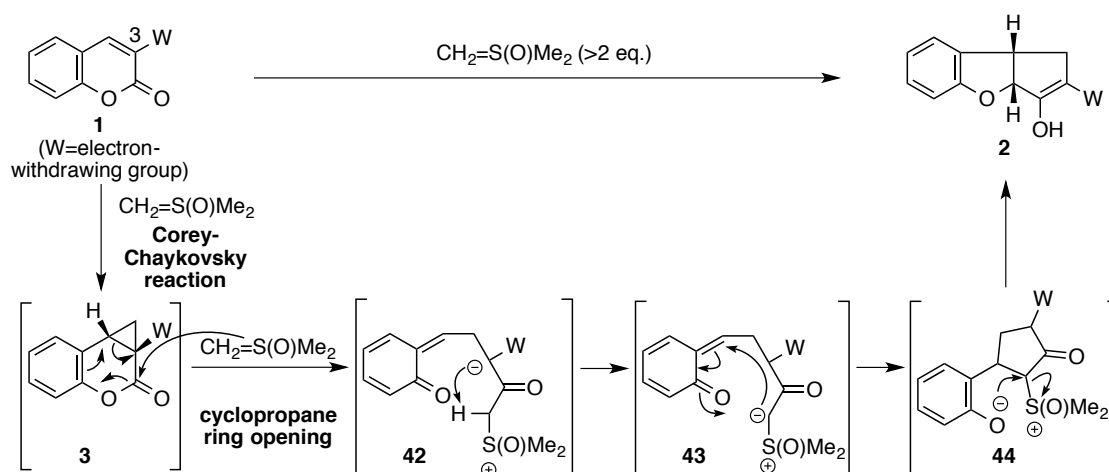
^a Isolated yield.

本章では、ケトンとメトキシメチレンマロン酸ジメチルを用いた α -ピロン合成を利用し、新規構造の α -ピロン体を合成した。さらに、これまで出発物質として環状ケトン、あるいは左右対称鎖状ケトン、または脱プロトン化が起こりうる α 炭素を1つしか持たない鎖状ケトンに限られていたが、左右非対称鎖状ケトンでの応用を検討した。塩基、溶媒、添加剤の検討を行うことでケトン体からの熱力学支配エノラート生成を経由したメトキシメチレンマロン酸ジメチルとの付加脱離反応、その後、精製を行うことなく粗生成物を酢酸中加熱還流条件下での縮合環化反応により2段階1回のカラム精製にて目的の α -ピロンを得る合成法を確立した。本合成法により今まで合成例がほとんど存在しなかった5-アリアル- α -ピロンを問題なく得ることができた。本合成により後の章の骨格変換反応の研究のための反応基質供給が可能になるだけでなく、医薬や有機EL材料などの機能性分子となりうる α -ピロン体の合成に寄与することが期待される。

第2章

α -ピロン体からスピロビシクロ[3.1.0]へキサン体への骨格変換反応

シクロプロパン環はその特有の高い反応性のため有機合成化学上重要な構造であり、これまでに多くの合成化学者がシクロプロパン化合物を鍵中間体とした合成戦略を選択してきた。^{10,31} 著者の所属研究室においても過去にシクロプロパン環の反応性に関する研究の一環として、ヨウ化サマリウム³²を用いたシクロプロパンカルボン酸エステルの開環反応の検討が精力的に行われており、³³ 検討基質のシクロプロパン誘導体は α,β -不飽和ジエステル体に対し硫黄イリド反応剤“ジメチルスルホキソニウムメチリド” $[\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2]$ ⁷を用いる Corey-Chaykovsky 反応^{5,6}により合成された。³⁴ジメチルスルホキソニウムメチリドは多様な求核性を有する1炭素増炭剤であるが、この基質合成の際にセレンディピティにてクマリン誘導体とジメチルスルホキソニウムメチリドによる骨格変換反応が見出された。⁸すなわち、3位に電子求引性基を有するクマリン誘導体**1**に対して2当量のジメチルスルホキソニウムメチリドを用いることで2炭素増炭を伴いシクロペンタ[b]ベンゾフラン**2**を構築する骨格変換反応である (Scheme 9)。本反応はクマリン体**1**から1当量目のジメチルスルホキソニウムメチリドによる Corey-Chaykovsky 反応にてシクロプロパン中間体**3**が形成され、このものは反応条件下不安定であり直ちに2当量目のジメチルスルホキソニウムメチリドのラクトン部位への求核攻撃、それを契機としたシクロプロパン環の開裂、その後の環の再構築によりシクロペンタ[b]ベンゾフラン**2**を構築するドミノ反応である。本反応はジメチルスルホキソニウムメチリドがシクロプロパン化剤と求核剤の2つの役割を担うことで、シクロプロパン環の生成と開環の両段階に関与しドミノ反応の進行に寄与している。既に本反応を天然物の基本骨格構築に利用することで Linderol A¹¹や Adunctin B¹²の天然物全合成が達成されていたが、これまでに本反応の出発物質はクマリン骨格のみに限定されていた。

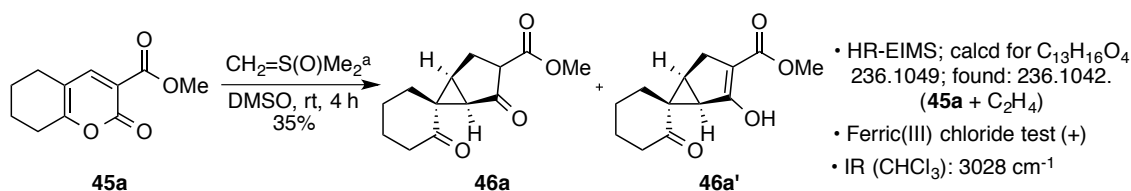


Scheme 9. クマリン誘導体の骨格変換反応の反応機構。

そこで、著者はジメチルスルホキシニウムメチリドを用いた骨格変換反応の適応範囲拡大を目指し、まずクマリン体の左環構造の芳香族性を排除した 5,6,7,8-テトラヒドロクマリン体（6員環構造との縮環型 α -ピロン体）での検討に着手した。反応機構より、クマリン誘導体の骨格変換反応では左側ベンゼン環が反応の進行に大きな影響を与えていることが容易に推測できる、すなわちフェノキシドイオンの安定が寄与していると考えられるため、ベンゼン環の芳香族性の排除が反応にどのような影響を与えるのか興味が持たれる。

第1節 5,6,7,8-テトラヒドロクマリン体での検討と誘導体化による生成物の構造決定

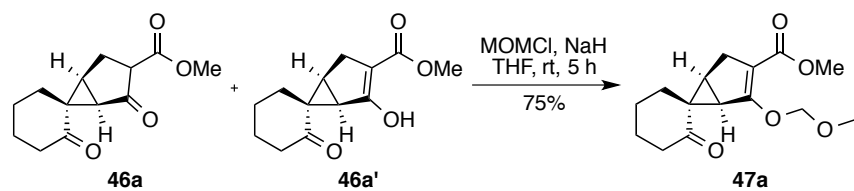
検討のための基質として合成が容易な文献既知の 3-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロクマリン体（6員環構造との縮環型 α -ピロン体）**45a**^{17,18}を選び、ジメチルスルホキシニウムメチリドとの反応を検討した（Scheme 10）。まず常法に従い DMSO 中 2.0 当量のジメチルスルホキシニウムメチリドと化合物 **45a** の反応を試みたところ、新たな生成物が収率 35% で得られた。



^a Prepared using $\text{Me}_3\text{S}(\text{O})\text{I}$ (2.4 eq.) and NaH (2.0 eq.).

Scheme 10. 5,6,7,8-テトラヒドロクマリン（縮環型 α -ピロン）誘導体の骨格変換反応。

高分解能質量分析（HREIMS）より得られた生成物の分子式は $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ であり、**45a** よりメチレン単位 2 個分増炭した生成物であると推定できた。しかし、生成物の ^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは複雑であったため、当初その構造決定を行うことは比較的困難であった（Figure 2A）。一方、生成物は塩化第二鉄試験にて陽性を示し、IR にて 3028 cm^{-1} の吸収が観察され、さらに ^1H NMR にて 10 ppm 付近に弱いながらもブロードなシングレットのピークが認められたため、エノール性水酸基の存在が示唆された。そこで、複雑な NMR スペクトルは生成物のケト-エノール互変異性に由来すると推測し、誘導体化による構造決定を行うことにした。互変異性を抑制する目的で、エノール基の保護基としてメトキシメチル（MOM）基を導入することとした。骨格変換反応生成物を水素化ナトリウム、クロロジメチルエーテル（MOMCl）で処理したところ MOM 化体 **47a** を 75% の収率で得ることができた（Scheme 11）。



Scheme 11. 骨格変換反応の生成物の構造決定のための誘導体化.

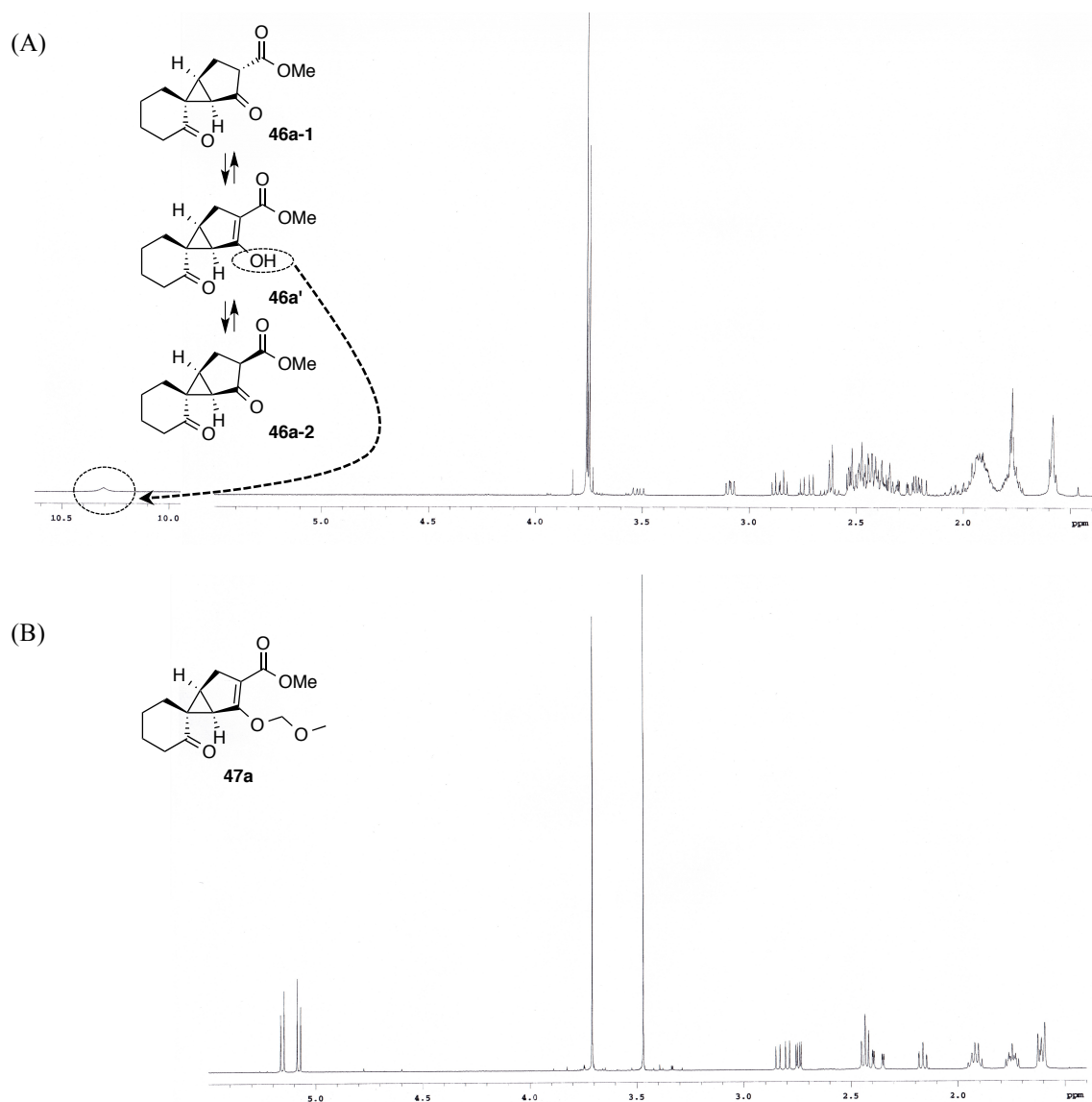


Figure 2. (A) 骨格変換反応生成物 **46a** と **46a'** の互変異性体混合物の ^1H NMR スペクトル (400 MHz in CDCl_3). (B) MOM 化体 **47a** の ^1H NMR スペクトル (400 MHz in CDCl_3).

MOM 化体 **47a** の NMR 測定を行ったところ、予想通り **47a** の NMR スペクトルは骨格変換反応生成物と比較し、シンプルなスペクトルとなった (Figure 2B)。MOM 化体 **47a** の ^1H NMR, ^{13}C NMR, HMQC, HMBC による各種 NMR 解析から MOM 化体 **47a** はスピロ中心とビスクロ[3.1.0]ヘキセン構造を有する化合物であると推定できた (Figure 3)。そのため、骨格変換反応の生成物はスピロ[ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロヘキサン] **46a** とその互変異性体 **46a'** の混合物であると推定できた。

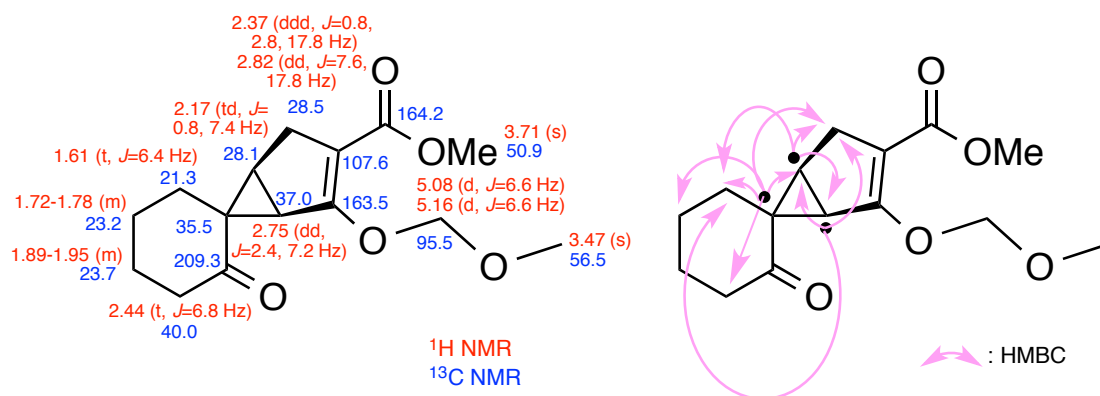
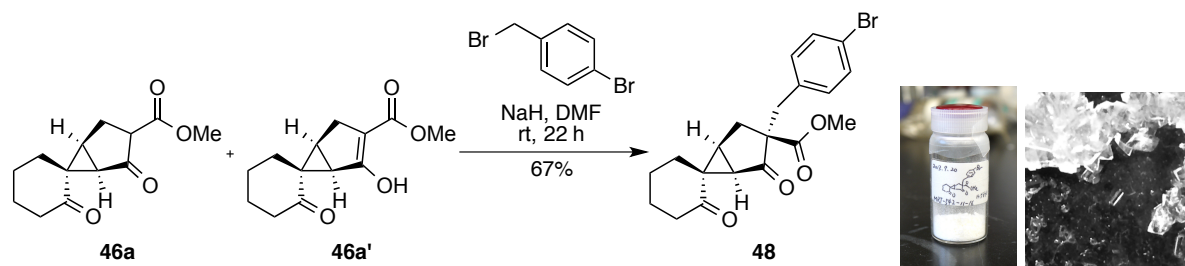


Figure 3. MOM 化体 **47** のスペクトル解析.

さらに、相対配置と最終的な構造決定を行うために結晶化を目的とし、化合物 **46a** と **46a'** への *p*-ブロモベンジル基の導入を検討した (Scheme 12)。得られた結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサン混合溶媒より再結晶したところ、*p*-ブロモベンジル化体 **48** の単結晶が得られたため、その X 線結晶構造解析から誘導体 **48** は $1R,1'R,5S$ の相対配置を有するスピロビスクロヘキサンであると決定できた (Figure 4)。これら結果より、テトラヒドロクマリン体 (縮環型 α -ピロン体) **45a** に対しジメチルスルホキニウムメチリドを用いることで、*rac*-($1R,1'R,5S$)-スピロ[ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロヘキサン]体のケト-エノール互変異性体混合物 (**46a** と **46a'**) を立体選択的に与える骨格変換反応が進行することが明らかとなった。



Scheme 12. 骨格変換反応の生成物の構造決定のための誘導体化.

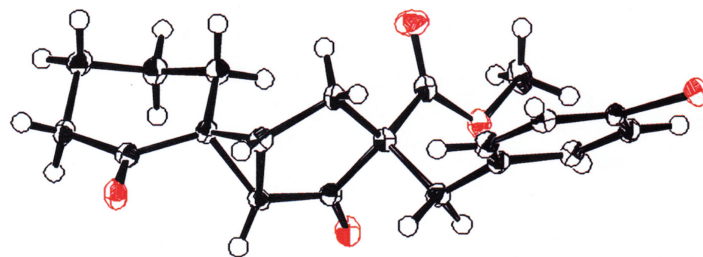


Figure 4. 誘導体 48 の ORTEP 図.

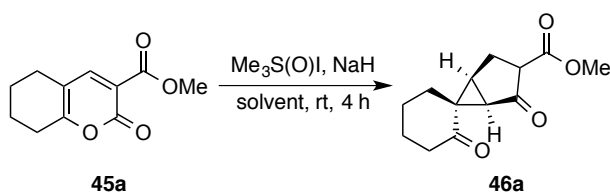
第 2 節 骨格変換反応の条件最適化

前節にて 5,6,7,8-テトラヒドロクマリン体（縮環型 α -ピロン体）**45a** とジメチルスルホキニウムメチリドの骨格変換反応により、非常に特徴的な構造を有するスピロビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **46a** が得られることを見出した。生成物に含まれるスピロ型シクロプロパン構造は、スピロ環のユニークな構造的特徴とシクロプロパンの歪みによる高い反応性が期待でき、合成化学また創薬化学の両観点から興味深い。³⁵ 実際に、ツキヨタケやその類縁体である *Omphalotus olearius* から単離される天然物イルジン S はスピロシクロプロパン構造の反応性に由来する抗腫瘍活性を有しており、その誘導体の iroflufen は臨床試験第 II 相まで進んでいる。³⁶ また、シクロプロパン構造に由来するコンフォメーションの固定化作用のためビスクロ[3.1.0]ヘキサン構造は創薬研究にとって重要な構造である。^{37,38} スピロビスクロ[3.1.0]ヘキサン体はスピロ型シクロプロパン構造とビスクロ[3.1.0]ヘキサン構造のハイブリッド構造であると言える。このような構造の合成例は非常に限られており、^{37,39} 容易に入手可能な出発物質である 3-アルコキシカルボニル α -ピロン体からスピロビスクロ[3.1.0]ヘキサン体を構築する反応の開発を目指し、収率改善を目指した条件検討に着手した。

条件検討を行うにあたり、まずジメチルスルホキニウムメチリドの調製に必要な試薬、トリメチルスルホキニウムヨージドと水素化ナトリウムの当量を検討した (Table 4, entries 1-7)。これら 2 つの試薬の当量を entry 1 の条件であるトリメチルスルホキニウムヨージド 2.4 当量、水素化ナトリウム 2.0 当量から増加させると収率は改善していき、entry 4 のトリメチルスルホキニウムヨージド 3.8 当量、水素化ナトリウム 3.2 当量を用いる条件で収率は 73%にまで改善した。一方、それ以上の試薬量の増加は収率の低下を招いた (entries 5-7)。条件検討にて反応に必要なジメチルスルホキニウムメチリドは理論的には 2 当量であるが、検討結果から 3 当量のメチリドが必要であることが明らかとなった。3 当量目のジメチルスルホキニウムメチリドの役割に関しては後の第 4 節にて説明する。

以上の結果より、試薬量を entry 4 の条件に固定し溶媒を検討した。溶媒を DMSO からジメチルホルムアミド (DMF) に変更したところ、収率 71%と DMSO とほぼ同程度となった (entry 8)。また 1,3-ジメチルイミダゾリジノン (DMI)、ジメチルアセトアミド (DMA) を用いた際には若干収率は低下した (entries 9,10)。しかし、THF やトルエンといった比較的極性の低い溶媒を用いた場合には反応は全く進行しなかった。本骨格変換反応の進行には DMSO、DMF、DMA、DMI といった非プロトン性極性溶媒が必須である。

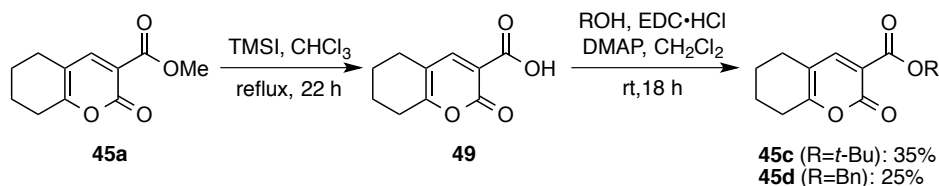
Table 4. 骨格変換反応の条件最適化



entry	Me ₃ S(O)I (equiv.)	NaH (equiv.)	solvent	yield (%) ^a
1	2.4	2.0	DMSO	35
2	3.0	2.5	DMSO	44
3	3.6	3.0	DMSO	71
4	3.8	3.2	DMSO	73
5	4.2	3.5	DMSO	65
6	4.8	4.0	DMSO	61
7	6.0	5.0	DMSO	27
8	3.8	3.2	DMF	71
9	3.8	3.2	DMI	66
10	3.8	3.2	DMA	57
11	3.8	3.2	THF	no reaction
12	3.8	3.2	toluene	no reaction

^a Isolated yield of a mixture of keto-enol tautomers.

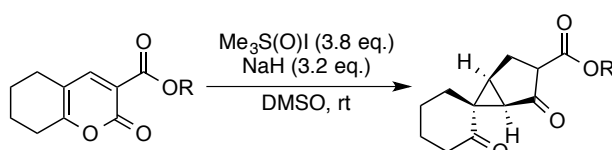
得られた最適条件を基に、3位に電子求引性基として導入しているアルコキシカルボニル基の反応への影響について調査した。化合物 **45a** のメトキシカルボニル基を *t*-ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基に変換したテトラヒドロクマリン体(縮環型 α -ピロン体)**45c, d**を Scheme 13の方法で合成した。トリメチルシリルヨード (TMSI) を用いて化合物 **45a** のメトキシカルボニル基の脱メチル化を行い、⁴⁰カルボン酸誘導体 **49** とした後に EDC, DMAP を用いた *t*-ブタノールあるいはベンジルアルコールとの縮合反応によりテトラヒドロクマリン体 **45c, d** を低収率ではあるが得た。**45b** は α -ピロン体合成におけるメトキシメチレンマロン酸ジメチルの代わりにエトキシメチレンマロン酸ジエチル **9** を用いて合成した。



Scheme 13. α -ピロン体の3位エステル部の変換.

テトラヒドロクマリン体 (縮環型 α -ピロン体) **45b-d** に対してジメチルスルホキニウムメチリドを用いて骨格変換反応を行ったところ、メトキシカルボニル体 **45a** と比較しいずれの化合物においても収率は低下した (Table 5)。エトキシカルボニル体 **45b** では若干の収率の低下に留まったが、*t*-ブトキシカルボニル体 **45c**、ベンジルオキシカルボニル体 **45d** では収率は大幅に低下した (entries 2-4)。また、ベンジルオキシカルボニル体 **45d** では原料の消失に長時間を要した。本骨格変換反応においては反応基質の 3 位電子求引性基のアルコキシカルボニル基として、より嵩の小さな比較的電子密度の低いことが望ましいと考えられ、以後は 3 位電子求引性基をメトキシカルボニル基に固定し、基質一般性の検討を行うことにした。

Table 5. エステル部位の影響に関する検討



entry	substrate	R	time (h)	product ^a	yield (%) ^b
1	45a	Me	4	46a	73
2	45b	Et	4	46b	59
3	45c	<i>t</i> -Bu	4	46c	43
4	45d	Bn	24	46d	34

^a Structures were determined by transformation to the corresponding MOM-protected enol derivatives.

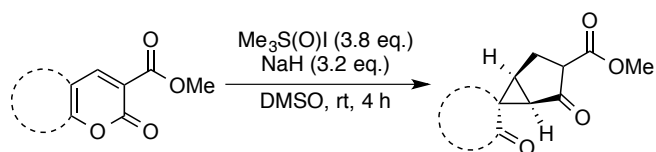
^b Isolated yield of a mixture of keto-enol tautomers.

第 3 節 骨格変換反応の基質一般性の検討

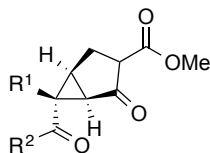
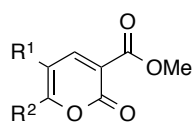
次に本骨格変換反応の広範な適応を目指し、基質一般性を調査した。これまでに本骨格変換反応はクマリン誘導体の左側環構造の芳香族性を排除したテトラヒドロクマリン体である 6 員環構造との縮環型 α -ピロン体に対して検討してきたが、様々な環構造との縮環型 α -ピロン体や 5,6 位鎖状置換基を有する α -ピロン体に対しての適応を検討した (Table 6)。なお、収率は骨格変換反応の単離収率を記載し、構造決定は骨格変換反応後に得られた生成物に対して MOM 基導入を行い、MOM 化体スペクトルデータから行った。まず、左側縮環構造の炭素環サイズについて検討した (entries 1-4)。本反応は 5 員環、7 員環、8 員環との縮環型 α -ピロン体 **45e-g** でも円滑に進行し、対応するスピロ[ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロアルカン] **46e-g** が 62-76%と比較的良好的な収率で得られた。さらに、大環状構造である 12 員環との縮環型 α -ピロン **45h** でも反応は進行しスピロ[ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロドデカン] **46h** を中程度の収率で得ることができた。Entry4 の縮環型 α -ピロン体 **45h** の骨格変換反応では、クマリン誘導体と同様の反応様式で進行することで生成したと考えられるジヒドロフラン体 **50** も 19%の収率で得

られた。本骨格変換反応は左側環構造にさらにベンゼン環が連なった3環性 α -ピロン体 **45i-k** でも適応可能であった (entry 5-7)。特にベンゾシクロヘプタン構造との縮環型 α -ピロン体 **45k** の反応では、対応する生成物が 89%と最も高い収率で得られた。アセタール基を有する α -ピロン体 **45l** でも問題なく反応は進行し、更なる合成展開が期待できるスピロシクロヘキサン **46l** を 62%で得ることができた (entry 8)。縮環構造に窒素や酸素、硫黄などのヘテロ原子を含有する縮環型 α -ピロン体 **45m-o** でも適応可能であり、スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-ピペリジン] **46m**, スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-クロマン] **46n**, スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-チオクロマン] **46o** が 44-65%の中程度の収率で得られた (entries 9-11)。この反応は縮環型 α -ピロン体のみならず非縮環型 α -ピロン体でも応用可能であった。5位と6位にそれぞれ鎖状アルキル置換基を有する非縮環型 α -ピロン体 **45p-s** からも対応するビシクロ[3.1.0]ヘキサン体 **46p-s** が中程度の収率で得られた。

Table 6. 骨格変換反応の基質一般性の検討



entry	substrate	product ^a	yield (%) ^b
1			75
2	45f (n=3)	46f (n=3)	76
3	45g (n=4)	46g (n=4)	62
4	45h (n=8)	46h (n=8)	43 ^c
5			62
6	45j (n=2, R=H)	46j (n=2, R=H)	75
7	45k (n=3, R=H)	46k (n=3, R=H)	89
8	 45l	 46l	62
9	 45m	 46m	44
10			58
11	45o (X=S)	46o (X=S)	65

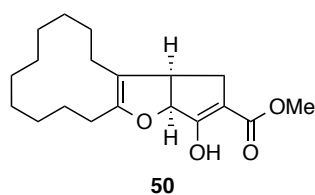


12	45p (R ¹ =Me, R ² =Ph)	46p (R ¹ =Me, R ² =Ph)	66
13	45q (R ¹ =Me, R ² =Et)	46q (R ¹ =Me, R ² =Et)	55
14	45r (R ¹ =Et, R ² = <i>n</i> -Pr)	46r (R ¹ =Et, R ² = <i>n</i> -Pr)	48
15	45s (R ¹ = <i>n</i> -Pr, R ² = <i>n</i> -Bu)	46s (R ¹ = <i>n</i> -Pr, R ² = <i>n</i> -Bu)	42

^a Structures were determined by transformation to the corresponding MOM-protected enol derivatives.

^b Isolated yield of a mixture of keto-enol tautomers.

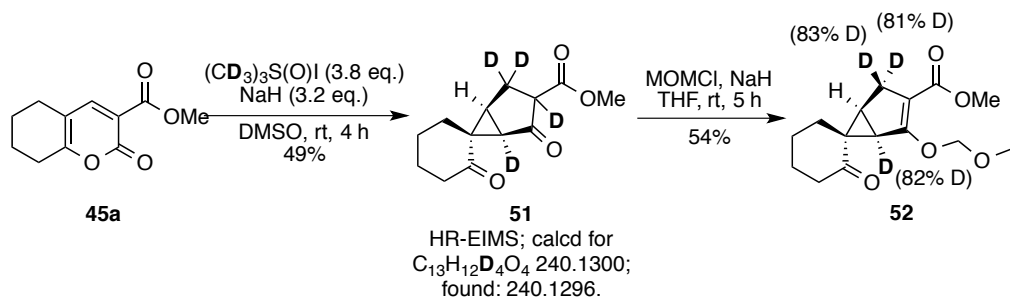
^c Product **50** was also obtained in 19% yield.



第4節 反応機構の考察

第1項 反応機構解明を目的とした重水素標識化

次に反応機構の考察を行うこととした。まず、重水素化ジメチルスルホキソニウムメチリド (CD₂=S(O)(CD₃)₂) を用いて骨格変換反応を行うことによる重水素ラベル化実験を検討した (Scheme 14)。常法に従い合成した重水素化トリメチルスルホキソニウムヨージド⁴¹ から調製した重水素化ジメチルスルホキソニウムメチリドと **45a** の反応を行い、質量分析より4つの重水素が導入されたスピロビシクロヘキサン体 **51** が49%の収率で得られた。さらに MOM 基の導入を行い、重水素化体 **52** を収率54%で得ることができた。重水素化体 **52** の重水素化率は **47a** と **52** の ¹H NMR スペクトルの積分値から算出した。重水素化体 **52** の ¹H NMR にて2.4 ppm 及び2.8 ppm 付近のピークにて積分値の減少が見られた (Figure 5)。スピロヘキサン構造の1位及び4位に3つ重水素が導入されているものと推測できる。また、骨格変換反応生成物では4つの重水素の存在が確認できるため、1位、3位及び4位に重水素が導入されていると考察できる。



Scheme 14. 反応機構解明を目的とした重水素標識化実験.

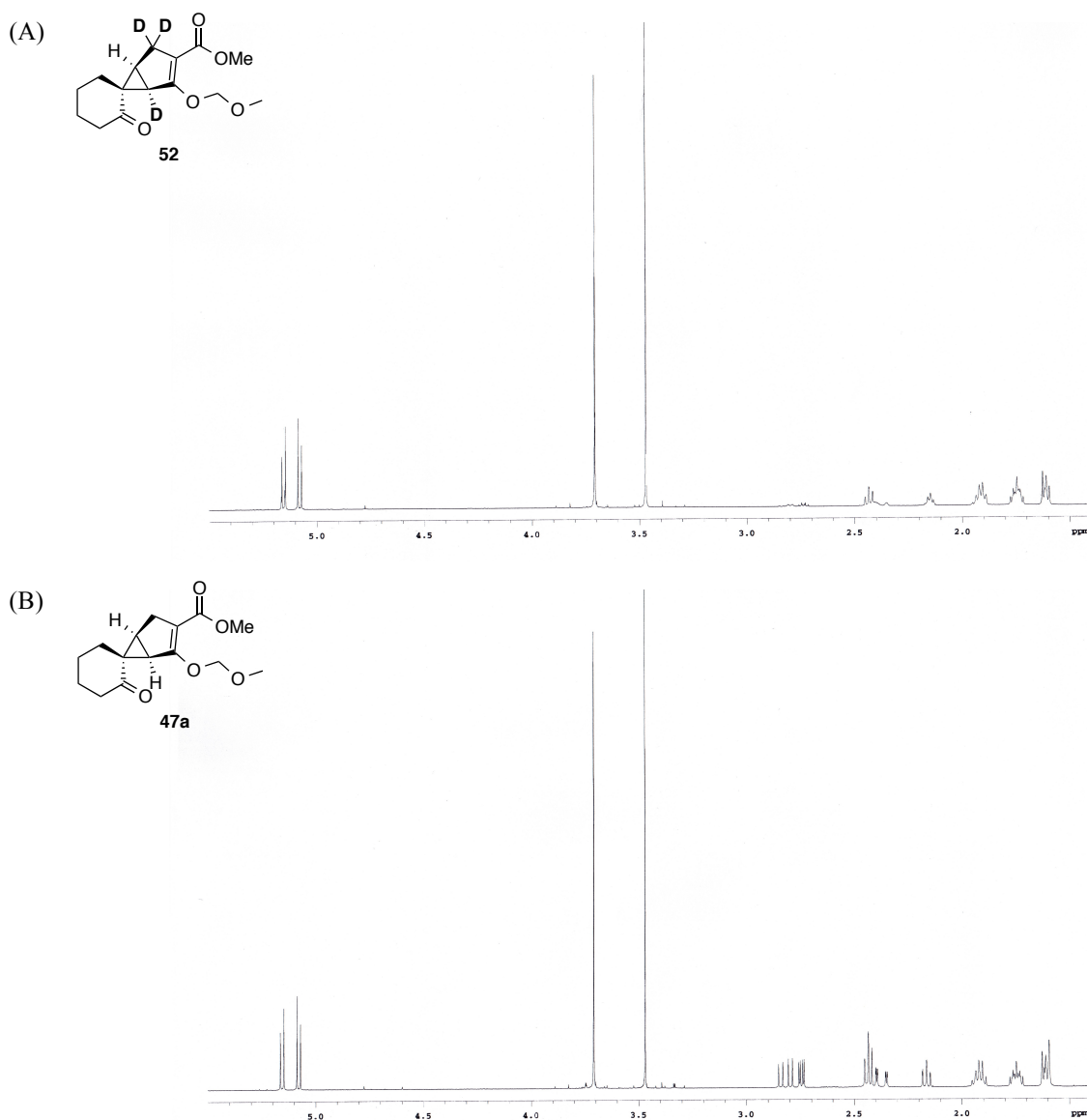


Figure 5. (A) 重水素化体 **52** の ^1H NMR スペクトル (400 MHz in CDCl_3) . (B) MOM 化体 **47a** の ^1H NMR スペクトル (400 MHz in CDCl_3) .

第2項 ジメチルスルホキソニウムメチリドの必要量

第2節における条件最適化にて、トリメチルスルホキソニウムヨージド 3.8 当量，水素化ナトリウム 3.2 当量すなわち，ジメチルスルホキソニウムメチリド 3.2 当量を用いた条件下で最も良好な収率で生成物が得られることを明らかにした。Table 4 の条件検討において調製されるジメチルスルホキソニウムメチリドの当量数と生成物の収率の関係をプロットした

(Figure 6)。ジメチルスルホキソニウムメチリドを3当量以上用いることで収率が急激に改善していることは明らかであり，一方，3.5 当量以上のジメチルスルホキソニウムメチリドの使用では緩やかに収率は低下している。しかしながら，本反応ではジメチルスルホキソニウムメチリド由来のメチレン単位 2 個分増炭した生成物が得られることから反応の進行にはジメチルスルホキソニウムメチリドは2当量で十分であると考えられる。そこで著者は，“ α -ピロン体と2当量のジメチルスルホキソニウムメチリドにより骨格変換反応が進行した後得られた生成物が1当量のジメチルスルホキソニウムメチリドを消費している”という作業仮説を立てた。そして，これを基に骨格変換反応生成物 **46a** 存在下でのカルコン **53** のジメチルスルホキソニウムメチリドを用いた Corey-Chaykovsky 反応を検討することとした。

実験手順を Figure 7 に示す。まず，調製したジメチルスルホキソニウムメチリドの DMSO 溶液に骨格変換反応生成物 **46a** を加え室温で2時間攪拌した後，その溶液にカルコン **53** を加え生成物を精査した。カルコン **53** は骨格変換反応生成物 **46a** 非存在下では1当量のジメチルスルホキソニウムメチリドから定量的に対応するシクロプロパン化合物 **54** へと変換されることは既に確認している (Scheme 15)。

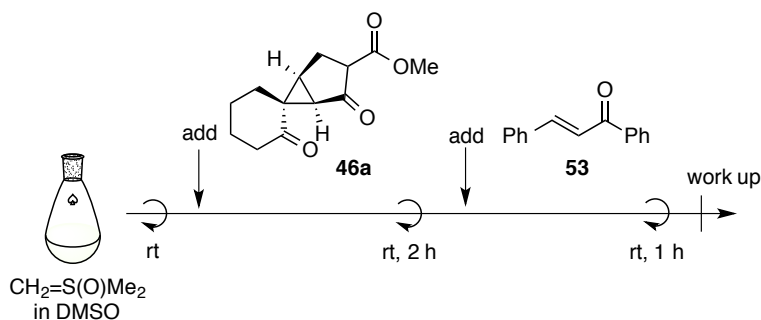
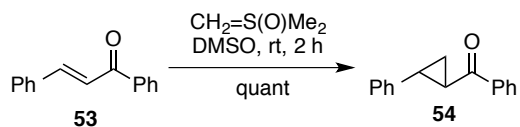


Figure 7. 骨格変換反応生成物存在下におけるカルコン **53** の Corey-Chaykovsky 反応の実験手順。

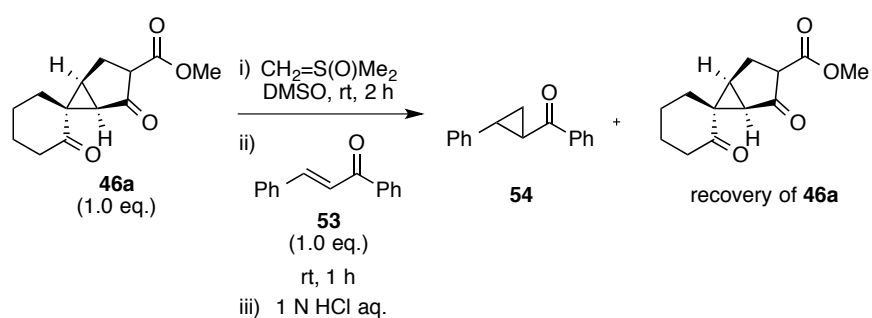
カルコン **53** の Corey-Chaykovsky 反応の検討結果を Table 7 に示す。まず，1 当量のジメチルスルホキソニウムメチリドを用いて検討したところシクロプロパン体 **54** は10%しか得られず，未反応のカルコン **53** は定量的 (90%) に回収された (entry 1)。一方，2 当量のジメチルスルホキソニウムメチリド

を用いた際には定量的にシクロプロパン体 **54** が得られた (entry 2)。この結果は上記の作業仮説を強く支持するものである。



Scheme 15. カルコン **53** の Corey-Chaykovsky 反応.

Table 7. カルコン **53** と **46a** の Corey-Chaykovsky 反応



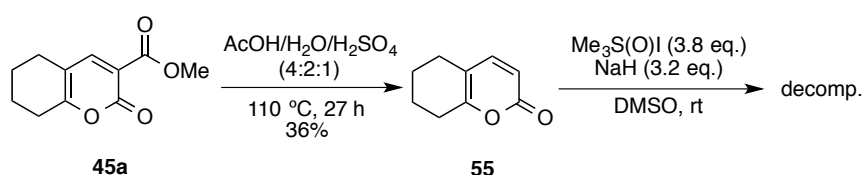
entry	CH ₂ S(O)Me ₂ (eq.)	yield (%) ^a	
		54	recovery of 46a
1	1.0	10 ^b	84
2	2.0	quant.	81

^a Isolated yield.

^b Unreacted **53** was recovered in quantitative yield.

第3項 3位アルコキシカルボニル基の影響に関する検討

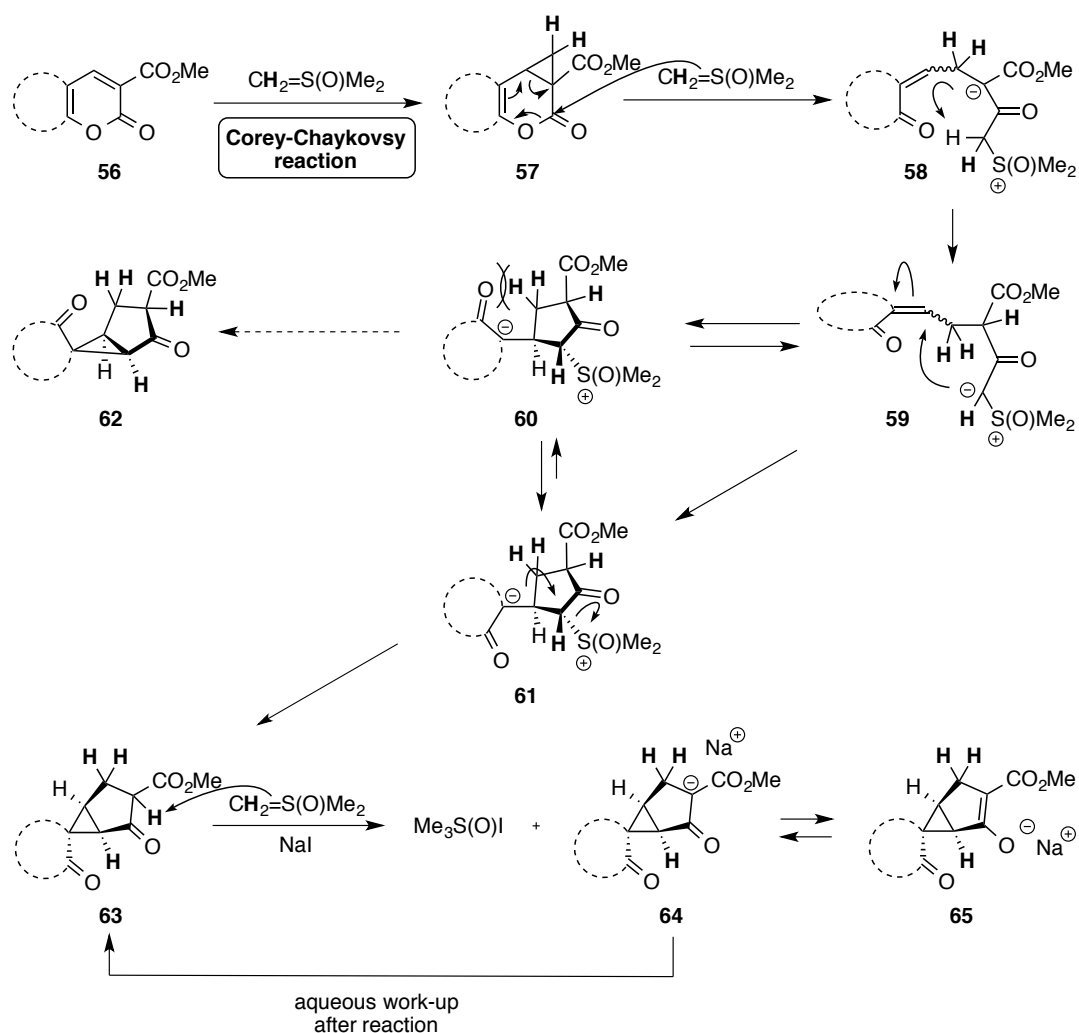
次に3位の電子求引性基としてのアルコキシカルボニル基の必要性に関して検討した。文献記載の方法に従い、⁴² α -ピロン体 **45a** の3位アルコキシカルボニル基を脱炭酸により除去し α -ピロン体 **55** を得た (Scheme 16)。 α -ピロン体 **55** に対してジメチルスルホキソニウムメチリドを用いて骨格変換反応を試みたところ、目的生成物は全く得られず、原料が分解するのみであった。 α -ピロン体 **55** は全く回収できなかったことから、 α -ピロン体 **55** とジメチルスルホキソニウムメチリドの反応が進行した後に、何らかの形で分解しているものと考えられる。



Scheme 16. 3位無置換 α -ピロン体における骨格変換反応の検討.

第4項 予想される反応機構

以上の実験事実より推定される反応機構を Scheme 17 に示す。クマリン誘導体における骨格変換反応と同様に、まず1当量目のジメチルスルホキソニウムメチリドによる α -ピロン体 **56** のマイケル受容体部分での Corey-Chaykovsky 反応よりシクロプロパン中間体 **57** が生成し、2当量目のジメチルスルホキソニウムメチリドによるラクトン部位へアタックを引き金としたシクロプロパン環の開環が進行し中間体 **58** となる。3位メトキカルボニル基 (電子求引性基) はシクロプロパン環の開裂と電子のアクセプターとして中間体 **58** における安定化に寄与していると考えられる。プロトン移動によりイリド中間体 **59** となり、イリド部位が α,β -不飽和カルボニル基の β 炭素にアタックし、 α カルバニオン中間体 **60** と **61** が生成する。この際、左側のカルボニル基が5員環構造との立体反発をさけるようなコンフォメーション **61** の α カルバニオンのジメチルスルホキソニウムイリドの α 炭素へのアタックと DMSO の脱離が進行しビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **63** が単一のジアステレオマーで得られる。3当量目のジメチルスルホキソニウムメチリドは、いずれかの段階において β -ケトエステル構造に由来する酸性プロトンの脱プロトン化に消費され、ナトリウム塩 **64** と **65** が生成される。**64** と **65** は反応終了後の 1N HCl aq. による後処理によりビスクロヘキサン体 **63** へと再生すると考えられる。本骨格変換反応は2当量のジメチルスルホキソニウムメチリドによる α -ピロン体からシクロプロパン中間体を經由する複数回の炭素-炭素結合の形成と切断により、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン体を構築するドミノ反応である。



Scheme 17. α -ピロン骨格変換反応の推定反応機構（ジメチルスルホキソニウムメチリド由来のプロトンは太字で示している）。

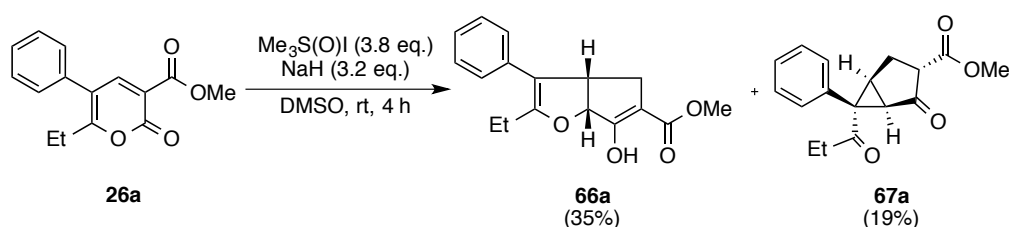
本研究ではクマリン誘導体の硫黄イリド反応剤ジメチルスルホキソニウムメチリドの骨格変換反応のさらなる適応範囲拡大を目指し、ヘテロ環化合物 α -ピロン体への展開を試みた。反応条件の検討から、 α -ピロン体に対して3当量のジメチルスルホキソニウムメチリドを用いることで、スピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン体のケト-エノール互変異性体混合物を比較的良好な収率で与える骨格変換反応が進行することを明らかにした。本骨格変換反応の生成物はこれまでにほとんど類を見ない新規な構造であり、また、スピロシクロプロパン環に由来する高い反応性のため合成中間体としても有用でと考えられる。今後、本骨格変換反応を利用した生物活性物質のデザイン、またドミノ反応という利点を生かすことで合成研究でのツールとしての応用が期待される。

第3章

5-アリール- α -ピロン体から縮環型ジヒドロフラン体への骨格変換反応

第1節 5-アリール- α -ピロン体の骨格変換反応と生成物の構造決定

前章の α -ピロン体の骨格変換反応の基質一般性の検討において、6-エチル-3-メトキシカルボニル-5-フェニル- α -ピロン **26a** に対して最適条件下にジメチルスルホキシニウムメチリドを用いて骨格変換反応を試みた。その結果、前章にて検討した 5 位にアルキル基を有する α -ピロン体とは異なり、縮環型ジヒドロフラン体 **66a** が major 体として収率 35%、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **67a** が minor 体とし収率 19%で得られる反応が進行した (Scheme 18)。⁴³



Scheme 18. 5-アリール- α -ピロンの骨格変換反応.

Major 体のジヒドロフラン体 **66a** の構造は、 ^1H NMR スペクトルにおいて橋頭位の 2 つのプロトンに由来する特徴的なピークがそれぞれ 4.06-4.11 ppm と 5.43 ppm に観察されたことと、HMQC, HMBC, NOE による 2 次元 NMR 解析から推定された。さらに、**66a** の単結晶の X 線構造解析を行うことで決定した (Figure 8)。一方、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **67a** の ^1H NMR スペクトルにおいて、興味深いことに前章とは異なり、ケト体に互変異性が大きく傾いていた。また、**67a** でも単結晶が得られたのでその X 線構造解析から、3 位メトキシカルボニル基の立体化学が α のビスクロ[3.1.0]ヘキサン体であることが決定できた (Figure 9)。ケト体の存在比が大きい理由としては、**67a** のベンゼン環と 3 位 β の水素との間の $\text{CH}-\pi$ 相互作用が寄与しているものと考えられる。

5-アリール- α -ピロン体 **26a** から生成するジヒドロフラン体 **66a** のようなフラン構造及びその誘導体は化学的・生物学的に興味ある構造の 1 つといえ、⁴⁴ 多くのジヒドロフラン体の構築法が報告されている。⁴⁵ そのため、縮環型ジヒドロフランの構築を目指し、 α -ピロン体 5 位アリール基の置換基効果を利用した骨格変換反応の開拓に着手することとした。

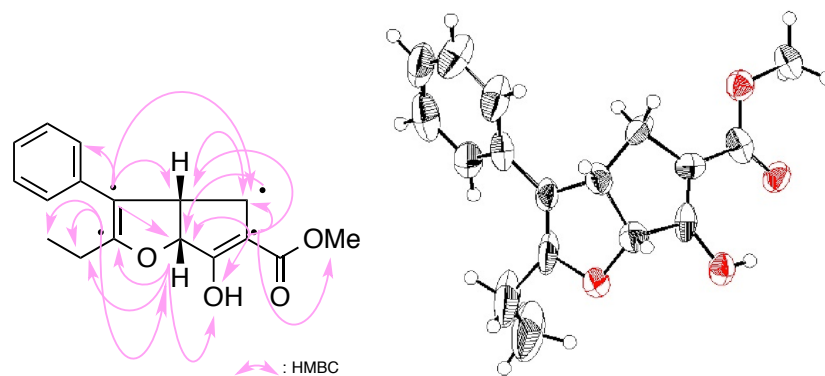


Figure 8. ジヒドロフラン体 **66a** の 2D NMR 解析と ORTEP 図.

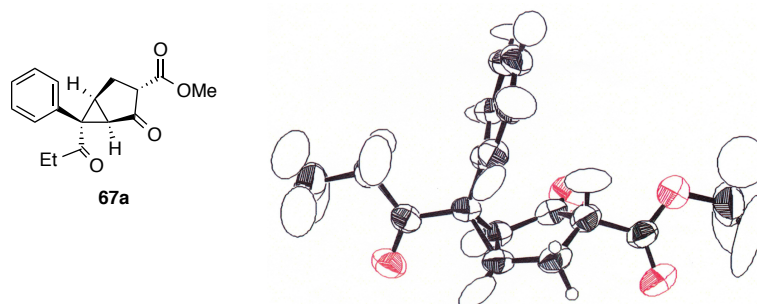
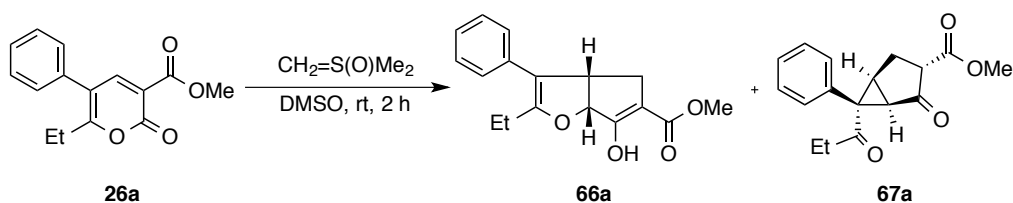


Figure 9. ビシクロヘキサン体 **67a** の ORTEP 図.

第 2 節 ジヒドロフラン体の収率・選択性改善を目的とした条件検討

5-アリアル- α -ピロン体からジヒドロフラン体への骨格変換反応の開発を行うべく、まずはジヒドロフラン体への収率及び選択性の改善を目的とした条件検討を行った。クマリン誘導体の骨格変換反応や、第 2 章の α -ピロンの骨格変換反応と同様に、生成物であるジヒドロフラン構造内にジメチルスルホキシニウムメチリド 2 当量に由来するメチレン単位 2 個分の増炭が確認できることから、2 当量以上のジメチルスルホキシニウムメチリドを用いて試薬量の検討を行った (Table 8)。2.4 当量のジメチルスルホキシニウムメチリドを用いて骨格変換反応を検討したところ、ジヒドロフラン体 **66a** が major 体として収率 40% で得られ、**66a** とビシクロヘキサン体 **67a** の全収率は 61% であった (entry 1)。それ以上のジメチルスルホキシニウムメチリドを用いて反応を検討しても、いずれの場合においても中程度の収率と選択性で **66a** が得られるのみであった (entries 2-5)。試薬量の増加に伴い、一見 **66a** の選択性が向上しているように見受けられるが、これは反応系中に存在する過剰のジメチルスルホキシニウムメチリドのため、生成した **67a** の分解が進行しているためであると考えられる。実際に、試薬量の増加に応じて **66a** と **67a** の全収率の低下が確認された。

Table 8. ジメチルスルホキソニウムメチリドの当量に関する検討

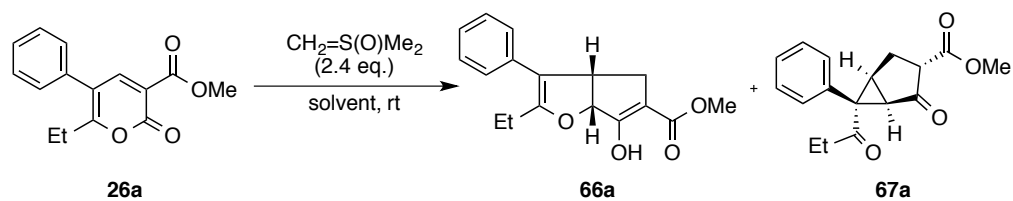
entry	CH ₂ =S(O)Me ₂ (eq.) ^a	yield of 66a (%) ^b	66a : 67a ^c	total yield (%) ^b
1	2.4	40	66 : 34	61
2	3.0	40	67 : 33	60
3	3.5	40	69 : 31	58
4	4.0	40	73 : 27	55
5	5.0	35	70 : 30	50

^a CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^b Isolated yield.

^c Determined by isolated yield.

そこで、ジメチルスルホキソニウムメチリドを 2.4 当量に固定して、溶媒の検討を行った (Table 9)。溶媒を DMSO から DMA, *N*-メチルピロリドン (NMP) に変更したところ収率の低下がみられた (entries 2, 3)。一方で, DMF を用いた条件では若干全収率は低下したものの, 選択性の向上が見られた (**66a**: **67a** = 82:18, entry 4)。しかし一方で, 反応時間の延長は生成物の分解を引き起こすためか収率の低下を招くのみであった (entries 5, 6)。

Table 9. 溶媒効果に関する検討

entry	solvent	time (h)	yield of 66a (%) ^b	66a : 67a ^c	total yield (%) ^b
1	DMSO	2	40	66 : 34	61
2	DMA	2	32	76 : 24	42
3	NMP	2	36	80 : 20	45
4	DMF	2	45	82 : 18	55
5	DMF	24	38	83 : 17	46
6	DMF	72	20	67 : 33	30

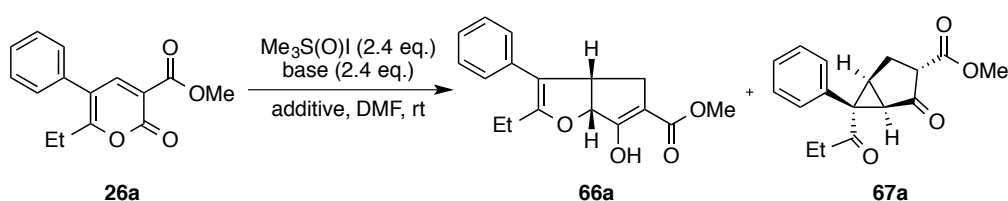
^a CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^b Isolated yield.

^c Determined by isolated yield.

次に、溶媒として DMF を用いてカウンターイオンの影響を調査した。Table 1, 2 では水素化ナトリウムを用いてジメチルスルホキソニウムメチリドを調製していたが、調製の際に使用する塩基を *t*-BuOK, LHMDS に変更した (Table 10, entries 2, 3)。*t*-BuOK を用いた条件では収率は低下するのみであった。一方、LHMDS を用いた場合は興味深いことにジヒドロフラン **66a** は 13% しか得られずに、ビスクロヘキサン **67a** が 39% 得られるという major 体と minor 体の逆転が確認できた (**66a** : **67a** = 25 : 75)。このことから、水素化ナトリウム由来のナトリウムイオンがジヒドロフラン生成に最適であることが示唆された。また、ルイス酸として塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化マグネシウムの添加も検討したが収率の低下を招くのみで、Sc(OTf)₃ 及び Yb(OTf)₃ を添加⁴⁶ した場合には目的物は全く得られなかった (entries 4-8)。

Table 10. カウンターイオン効果に関する検討



entry	base	additive	time (h)	yield of 66a (%) ^a	66a : 67a ^b	total yield (%) ^a
1	NaH ^c	-	2	45	82 : 18	55
2	<i>t</i> -BuOK ^d	-	2	23	92 : 8	25
3	LHMDS ^e	-	2	13	25 : 75 (39%) ^f	52
4	NaH ^c	AlCl ₃	2	37	76 : 24	49
5	NaH ^c	ZnCl ₂	2	34	71 : 29	48
6	NaH ^c	MgBr ₂	24	14	>99 : 1	14
7	NaH ^c	Sc(OTf) ₃	24		decomp. ^g	
8	NaH ^c	Yb(OTf) ₃	24		decomp. ^g	

^a Isolated yield.

^b Determined by isolated yield.

^c CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^d CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with *t*-BuOK at rt for 30 min.

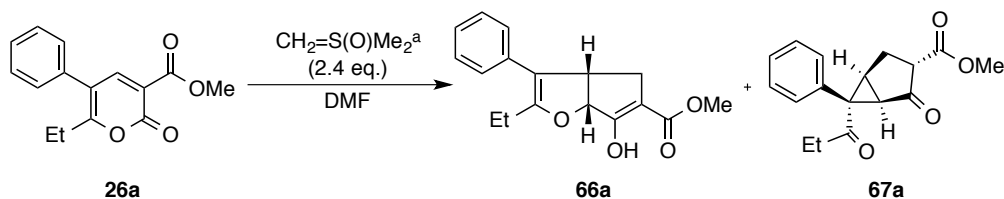
^e CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I by addition of LHMDS at -40 °C and stirring at rt for 30 min.

^f Value in parentheses is the yield of **67a**.

^g Recovery of **26a** was obtained in about 20% yield.

次に反応温度について検討した。反応温度を 0 °C にまで下げると収率・選択性の改善がみられた (Table 11, entry 2)。すなわち、本条件下ではわずかな量の原料回収と共にジヒドロフラン体 **66a** が 51% の収率で得られた (**66a** : **67a** = 86 : 14)。反応時間の延長では収率は若干低下するのみであった (entry 3)。また、さらに反応温度を下げると反応速度の低下が確認されたため (entries 4, 5), Table 11, entry 2 の条件をジヒドロフラン体合成の最適条件とした。⁴⁷

Table 11. 反応温度に関する検討



entry	temp.	time (h)	yield of 66a (%) ^b	66a : 67a ^c	total yield (%) ^b
1	rt	2	45	82 : 18	55
2	0 °C	4	51	86 : 14	59 ^d
3	0 °C	12	49	86 : 14	57 ^d
4	-5 °C	24	45	94 : 6	48 ^d
5	-10 °C	24	46	>99 : 1	46 ^d

^a CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^b Isolated yield.

^c Determined by isolated yield.

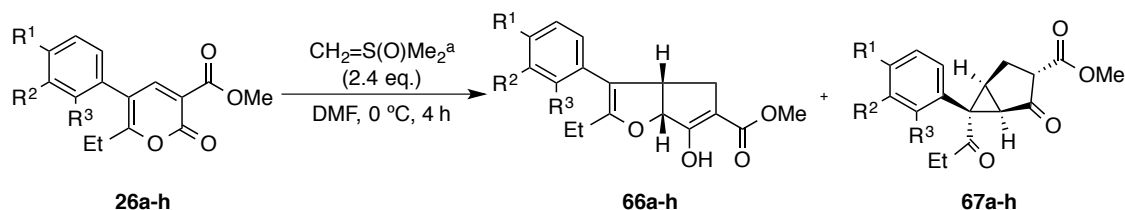
^d Recovery of **26a** was obtained in about 3-6% yield.

第3節 α-ピロン体の5位アリール基上の置換基効果に関する検討

5位ベンゼン環上の置換基は、骨格変換反応に大きな影響を与えることが予想される。そこで、ベンゼン環 *p* 位に電子供与性基としてメトキシ基、フェニル基、また電子求引性基としてニトロ基、フルオロ基、トリフルオロメチル基を有する 5-アリール-α-ピロン体を基質として、骨格変換反応を試みることでその置換基効果について検討した (Table 12, entries 2-6)。電子供与性基であるメトキシ基の導入では無置換の場合 (entry 1) と全収率はほとんど変わらなかったが、ジヒドロフラン体の選択性が低下した (entry 2)。また、フェニル基を導入した際には無置換の場合とほぼ同程度の結果となった (entry 3)。一方、電子求引性基であるニトロ基、フルオロ基、トリフルオロメチル基においてはジヒドロフラン体 **66d-f** がほぼ単一の生成物として得られた (entries 4-6)。これら結果より、ジヒドロフラン体を選択的に得るにはベンゼン環 *p* 位の置換基として電子求引性基が望ましいと言える。次に、置換基をトリフルオロメチル基に固定し置換位置の検討を行った (entries 6-8)。 *m* 置換 5-アリール-α-ピロン体の骨格変換反応では無置換体とほぼ同じ結果となった (entry 7)。しかし、 *o* 置換体では興味深い結果

が得られた (entry 8)。すなわち、*o* 置換体 5-アリール- α -ピロン体の骨格変換反応では、全収率 60%と良好であったが、ジヒドロフラン体 **66h** は 16%とわずかしき得られずに、ビシクロヘキサン体 **67h** が 44%得られるという major 体と minor 体の逆転現象が観察された。そのため、ジヒドロフラン体を得るにはベンゼン環 *o* 位の置換基導入は好ましくないと推測される。逆転現象に関する考察は後の第 5 節にて記載する。

Table 12. 5 位アリール基における置換基効果の検討



entry	26	R ¹	R ²	R ³	products	yield of 66 (%) ^b	66 : 67 ^c	total yield (%) ^b
1	26a	H	H	H	66a, 67a	51	86 : 14	59
2	26b	OMe	H	H	66b, 67b	40	69 : 31	58
3	26c	Ph	H	H	66c, 67c	47	89 : 11	53
4	26d	NO ₂	H	H	66d, 67d	52	>99 : 1	52
5	26e	F	H	H	66e, 67e	40	>99 : 1	40
6	26f	CF ₃	H	H	66f, 67f	54	>99 : 1	54
7	26g	H	CF ₃	H	66g, 67g	51	91 : 9	56
8	26h	H	H	CF ₃	66h, 67h	16	27 : 73 (44%) ^d	60

^a CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^b Isolated yield.

^c Determined by isolated yield.

^d Value in parentheses is the yield of **67h**.

第4節 基質一般性の検討

前節の置換基効果の検討より、5-アリール- α -ピロン骨格変換反応においてジヒドロフラン体を得るには、5位ベンゼン環に対して *p* 位への電子求引性基の導入が好ましいことが明らかとなった。そこで、この情報を基に5-アリール- α -ピロン骨格変換反応の基質一般性の検討を行った。6位にイソプロピル基、*n*-ブチル基、フェニル基を有する5-アリール- α -ピロン体 **26i,j**, **38** においても同様の反応が進行し、ジヒドロフラン体 **66i-k** が major 体として60%程度の収率で得られ、また全収率も比較的良好であった。(Table 13, entries 1-3)。5位ベンゼン環 *p* 位にトリフルオロメチル基、6位にフェニル基を有する α -ピロン体 **39** での骨格変換反応においては、ジヒドロフラン体への選択性は向上したが (**66l** : **67l** =>99: 1)、収率は55%と中程度に留まった (entry 4)。6位に2-フリル基を有する5-アリール- α -ピロン体 **40** でも問題なく反応は進行し、対応するジヒドロフラン体 **66m** が major 体として得られた (entry 5)。さらに、5位にフェニル基ではなくチオフェン環を有する5-アリール- α -ピロン体 **41** でも同様に反応が進行しジヒドロフラン体 **66n** が major 体として得られた (entry 6)。このことから、本反応では5位のアリール基として芳香族ヘテロ環も用いることができることが示唆された。

Table 13. 5位アリール- α -ピロンの基質一般性の検討

entry	substrate	R	R'	products	yield of 66 (%) ^b	66 : 67 ^c	total yield (%) ^b
1	26i	H	<i>i</i> -Pr	66i , 67i	63	82 : 18	77
2	26j	H	<i>n</i> -Bu	66j , 67j	61	92 : 8	66
3	38	H	Ph	66k , 67k	61	92 : 8	66
4	39	CF ₃	Ph	66l , 67l	55	>99 : 1	55
5	40	CF ₃	2-furyl	66m , 67m	56	93 : 7	60
6	41		Ph	66n , 67n	69	90 : 10	77

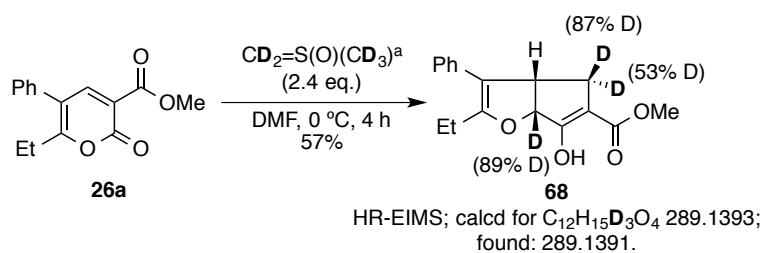
^a CH₂=S(O)Me₂ was prepared from Me₃S(O)I with NaH at rt for 30 min.

^b Isolated yield.

^c Determined by isolated yield.

第5節 重水素標識化実験と予想される反応機構

5-アリアル- α -ピロン体の骨格変換反応においても前章第4節と同様に反応機構推定のための重水素ラベル化を検討した。重水素化トリメチルスルホキソニウムヨードから調製した重水素化ジメチルスルホキソニウムメチリドを DMF 中 α -ピロン体 **26a** と処理したところ、重水素化ジヒドロフラン体 **68** が収率 57%にて得られた (Scheme 19)。重水素化ジヒドロフラン体 **68** の重水素化率は ^1H NMR スペクトルの積分値から算出した。重水素化体 **68** では質量分析から3つの重水素の存在を確認した。また、重水素化体 **68** の ^1H NMR スペクトルから 2.4 ppm と 3.7 ppm 付近の4位のメチレン部位プロトンに由来するピーク、及び 5.4 ppm 付近の6a位の橋頭位プロトンのピークの積分値の減少が確認できたことから、これら3つの部位に重水素が導入されていると推定された (Figure 10)。



^a Prepared using $(\text{CD}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{I}$ (2.4 eq.) and NaH (2.4 eq.).

Scheme 19. 5-アリアル- α -ピロン骨格変換反応の重水素標識化実験.

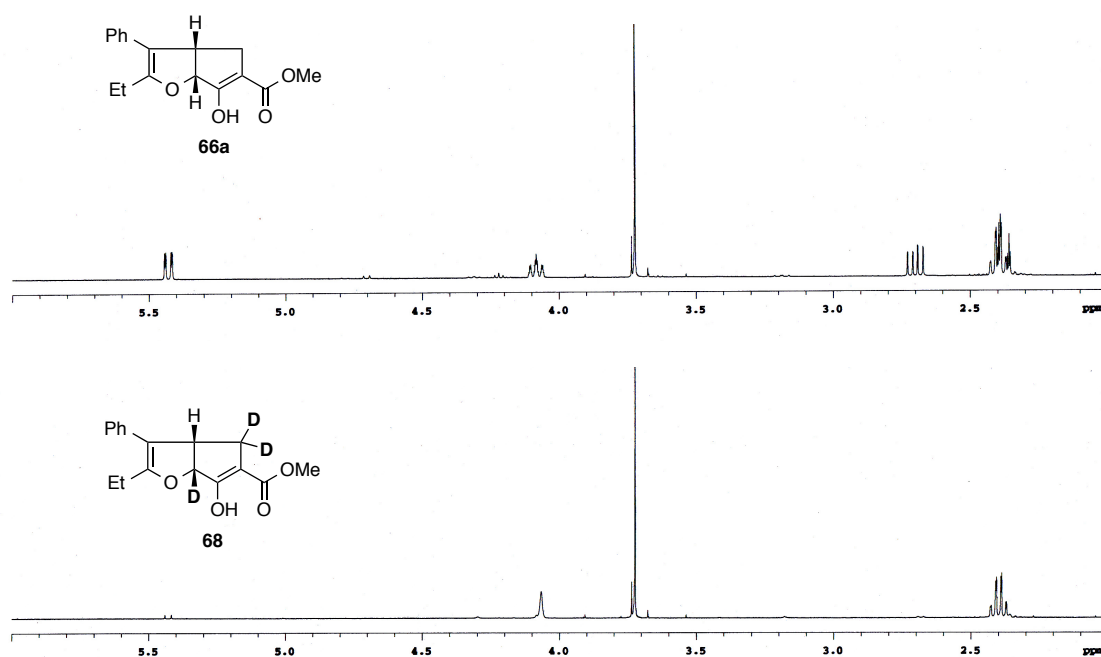
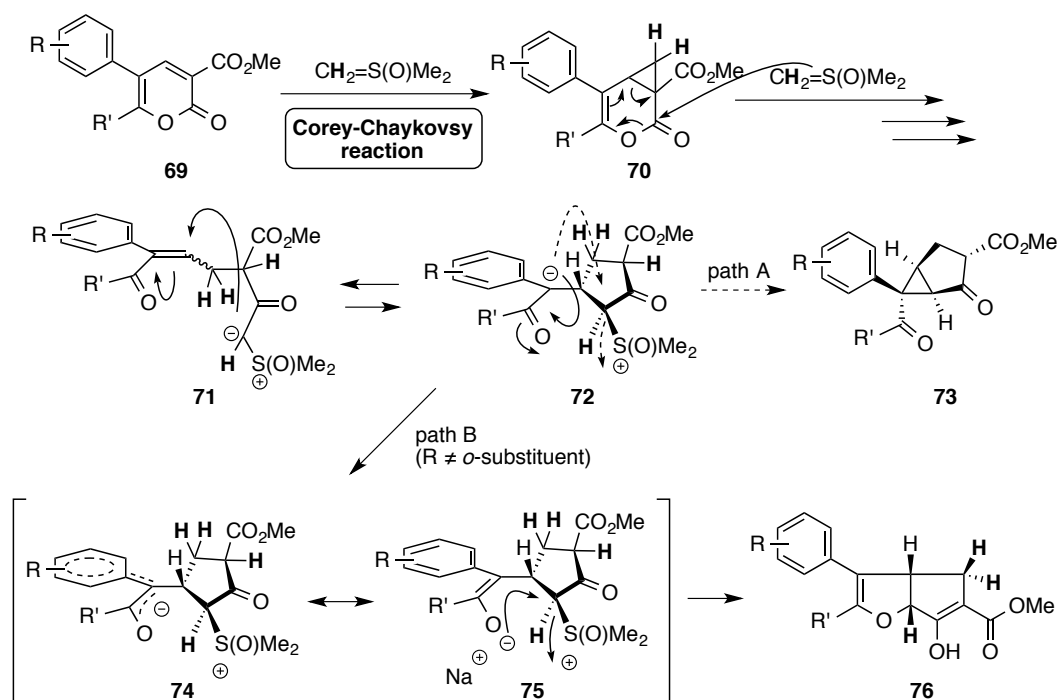


Figure 10. ジヒドロフラン体 **66a** と重水素化体 **68** の ^1H NMR スペクトル.

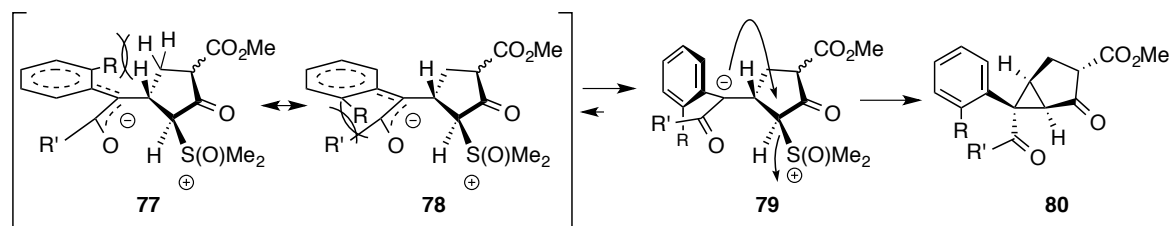
上記の重水素標識化及び条件検討の結果から Scheme 20 の反応機構を推定した。まず、前章の α -ピロン骨格変換反応と同様に、5-アリール- α -ピロン体 **69** の Corey-Chaykovsky 反応によるシクロプロパン中間体 **70** の形成、引き続きその開環によりイリド中間体 **71** が生成する。イリド部位のマイケル受容体の β 炭素へのアタックが進行し、 α カルバニオン中間体 **72** となる。この際、5-アリール- α -ピロン体の骨格変換反応では、アリール基の置換基効果のため負電荷は非局在化しエノラート中間体 **74** と **75** を経て (path B), ジヒドロフラン体 **76** を形成する。一方、この非局在化のため α カルバニオンのアタックによるビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **73** 形成への path A の反応は抑制される。低温の反応条件や5位アリール基への電子求引性基の導入は、さらにエノラート中間体の安定化を促進するため α カルバニオンのアタックを抑制する。また、エノラート部位のカウンターイオンとしてはリチウムイオンよりもナトリウムイオンが好ましい。このようなエノラート中間体の形成を経て、エノラート部位のアタックによる炭素-酸素結合形成、DMSO の脱離とケト-エノール互変異性によりジヒドロフラン体 **76** が構築されると考えられる。



Scheme 20. 5-アリール- α -ピロン骨格変換反応の推定反応機構 (ジメチルスルホキシウムメチリド由来のプロトンは太字で示している) .

なお、推定反応機構より 5-アリール- α -ピロン体からジヒドロフラン体を major 体として得るには、エノラート中間体 **74** と **75** において、エノラート部位とアリール基が同一平面になる必要がある。一方、5位アリール基 *o* 位への置換基導入は、 α -ピロン体 6 位に由来する置換基 R'あるいは5員環構造との立体反発を生むため、エノラート中間体 **77** と **78** を維持するのが困難となる (Scheme 21)。そのため、相対的に α カルバニオンのアタックが優先され、*o* 置換 5-アリール- α -ピロン体ではビスクロヘキ

サン体 **80** が major 体として得られる逆転現象が観察されたものと考えられる。



Scheme 21. 5-(*o* 置換-アリール)- α -ピロンにおける立体障害.

本研究では、5位アリール基の置換基効果を利用した α -ピロン体からジメチルスルホキソニウムメチリドを用いるジヒドロフラン体への骨格変換反応の開拓を行った。本骨格変換反応では DMF 中 0 °C での反応条件下、5位アリール基 *p* 位に電子求引性基を導入することでジヒドロフラン体への選択性が向上した。また、5位アリール基として芳香族ヘテロ環も用いることができるため、様々なジヒドロフラン誘導体合成も期待できる。

結語

著者は、硫黄イリド反応剤“ジメチルスルホキソニウムメチリド”を用いたクマリン誘導体の骨格変換反応のベンゼン環部における芳香族性を排除したヘテロ環化合物 α -ピロン体への展開を行った。

1. 非対称鎖状ケトンであるベンジルエチルケトンを用いた反応基質とした 5-アリーール-3-アルコキシカルボニル- α -ピロン体の合成を検討した。その結果、DMSO 中 MS5Å 存在下、塩基として水素化ナトリウムを用いた付加反応の後に、粗生成物を酢酸中加熱還流条件に附すことで、2 段階、1 回の精製にて高収率で 5-アリーール- α -ピロン体を合成する手法を確立した。
2. クマリン体ベンゼン環部における芳香族性を排除した 3-メトキシカルボニル-テトラヒドロクマリン体（6 員環構造との縮環型 α -ピロン体）に対してジメチルスルホキソニウムメチリドを用いた骨格変換反応を検討した。得られた生成物の誘導体化後の 2 次元 NMR 解析及び X 線構造解析から、骨格変換反応の生成物はスピロ[ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロヘキサン]の互変異性体混合物であった。本骨格変換反応の一般性を調査した結果、5, 6 位に様々な環構造を有する縮環型 α -ピロン体や 5 位と 6 位にそれぞれ鎖状の置換基を有する非縮環型 α -ピロン体から対応するビスクロ[3.1.0]ヘキサン体が中程度から良好な収率で得られた。反応機構解明を目指した重水素標識化実験などから、本骨格変換反応はシクロプロパン中間体を經由し、炭素-炭素結合の形成と切断が連続して進行するドミノ反応であると推定している。
3. 5-アリーール- α -ピロン体からは縮環型ジヒドロフラン体が major 体として、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン体が minor 体として得られた。条件検討の結果、DMF 中 0 °C の条件でジヒドロフラン体の収率及び選択性が向上した。また、5 位アリーール基 *p* 位への電子求引性基の導入によりジヒドロフラン体への選択性は向上するが、*o* 位への置換基導入では major 体と minor 体が逆転し、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン体が major 体として得られた。本骨格変換反応は 6 位に様々な置換基を有する 5-アリーール- α -ピロン体で縮環型ジヒドロフラン体が major 体として中程度から比較的良好な収率で得られた。5-アリーール- α -ピロン体の骨格変換反応では、閉環時におけるエノラート中間体の生成に 5 位アリーール基が影響しているものと推定している。

本研究で開拓した骨格変換反応は容易に合成可能なヘテロ環化合物から、ユニークな骨格を有する生成物を与えるドミノ反応である。今後、本反応が合成工程の短縮化や、生物活性物質などの機能性分子の創製に応用されることを期待する。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終止御懇篤な御指導と御鞭撻を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 山下正行教授に心より感謝の意を表します。博士後期課程より研究室の一員として迎えて頂き、この度学位を拝受することができたのはひとえに先生のお陰と深く感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたって、多大な御指導と御助言を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 小島直人講師に深く感謝致します。

折に触れ、実験に際して種々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 岩崎宏樹助教、京都薬科大学 学生実習支援センター 小関 稔助教に深く感謝致します。

博士後期課程入学時から現在に至るまで、数多くの叱咤激励を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 有光健治博士（現 武庫川女子大学 薬学部 助教）に深く感謝致します。

本研究の先駆けを行って頂き、本研究のきっかけを作って頂きました京都薬科大学 旧 機能分子化学教室 Navnath Dnyanoba Yadav 博士に深く感謝致します。

本研究に際して多大な御協力を頂きました京都薬科大学 薬品製造学分野 藤岡 咲氏、竹村直人氏、田邊佑季氏に深く感謝致します。

また、本研究の関連研究を行うにあたり、多大な御協力を頂きました京都薬科大学 薬品製造学分野 中山知子学士、矢倉久仁香学士、白井那央子学士、大草宏樹氏、岡井康希氏、井上将綺氏、谷沢陽介氏、堀 直人氏、山本佳世氏、ならびに京都薬科大学 薬品製造学分野の方々に深く感謝致します。

核磁気共鳴スペクトルの測定において有益な御助言を賜り、単結晶 X 線構造解析を行って頂きました京都薬科大学 共同利用機器センター 小川俊次郎講師に深く感謝致します。

質量分析の測定と有益な御助言を賜りました京都薬科大学 共同利用機器センター 織田佳代子講師、高尾郁子助教（現 京都薬科大学 学生実習支援センター）、照屋千香子 技術専門職員に深く感謝致します。

元素分析を行って頂きました京都薬科大学 共同利用機器センター寺田俊二助教に深く感謝致します。

本論文作成にあたり、有益な御助言を賜りました京都薬科大学 薬化学分野 上西潤一教授 ならびに京都薬科大学 薬品化学分野 赤路健一教授に深く感謝致します。

最後に、京都薬科大学ならびに同大学院 博士前期・後期課程への進学のお機会を与えて下さいました両親に心から感謝致します。

実験の部

一般操作

融点は全て柳本融点測定器で測定し未補正である。 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR は JEOL EX-270 (^1H : 270 MHz), JEOL AL-300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75 MHz), Varian INOVA 400NB (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz) spectrometers で測定し, 測定溶媒には CDCl_3 を用い, 化学シフト値はテトラメチルシランを内部標準物質として用い, その化学シフト値 (0.00 ppm) を基準として ppm で示した (略号は以下の通り; s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, td = triple doublet, tt = triple triplet)。赤外吸収スペクトルは Shimadzu FTIR-8400 で測定し, 振動数は cm^{-1} で示した。質量分析は JEOL JMS-GC mate spectrometer にて測定した。元素分析は Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400 で測定した。単結晶 X 線構造解析は Rigaku RAXIS RAPID imaging plate area detector を用いて, グラファイトモノクロメーターで単色化した $\text{Mo-K}\alpha$ 線を用いて測定した。カラムクロマトグラフィーには Silica gel 60 (grade 7734, 60-230 mesh, Merck Co., Inc.) あるいは Silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.) を使用した。水や空気に敏感な反応に関しては, フレームドライしたガラス器具を用い, アルゴンあるいは窒素雰囲気下で反応を行った。

第 1 章に関する実験

第 2 節 Table 1 の実験

Methyl 5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-decahydro-2-oxo-2*H*-cyclododeca[*b*]pyran-3-carboxylate (**16a**); α -pyrone 合成の一般操作

16a は文献の方法に従い合成した。^{17,18} フレームドライした 200 mL 三ロナスフラスコに窒素雰囲気下 diisopropylamine (0.922 mL, 666 mg, 6.58 mmol) と THF (15 mL) を入れ, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後, *n*-BuLi (2.69 M in *n*-hexane, 2.45 mL, 6.59 mmol) をゆっくり滴下した。15 分間かけて $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温し, LDA 溶液を調製した。LDA 溶液を再び $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し, cyclododecanone (**15a**, 1.00 g, 5.49 mmol) の THF (5 mL) 溶液をゆっくり滴下した。反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで 1.75 時間かけて昇温した後に, 再び $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却し, dimethyl methoxymethylenemalonate (**6**, 1.15 g, 6.58 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加え, 室温まで昇温し, 2.75 時間攪拌した。反応液を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し, 1 N 塩酸水溶液 (60 mL) を加え, CHCl_3 にて 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2:1) で精製し, **16a** (705 mg, 44%) を無色のプリズム晶として得た。

$R_f = 0.37$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp $81\text{--}83\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.44 (m, 12H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.42 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.90 (s, 3H), 8.11 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.2, 22.5, 24.0, 24.1, 24.2, 24.8, 25.0, 25.6, 27.4, 27.9, 52.6, 114.4, 116.0, 152.6, 158.4, 164.3, 168.2; IR (KBr): 1771, 1707, 1628, 1549 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 292 (M^+ , 100.0), 264 (21.4), 205 (24.8), 55 (41.4), 41 (46.7); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 292.1675. Found: 292.1680.

Methyl 7-methoxy-2-oxo-2,5-dihydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pyran-3-carboxylate (**16b**)

16b は **16a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 45% (755 mg); $R_f = 0.46$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:2); 黄色針状結晶; mp $189\text{--}191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.45 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.9, 52.5, 55.7, 108.2, 110.9, 114.8, 115.6, 122.6, 127.1, 147.2, 148.2, 158.6, 162.7, 165.1, 167.8; IR (CHCl_3): 1763, 1692, 1612, 1595, 1526 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 272 (M^+ , 100.0), 241 (21.9), 213 (15.6); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 272.0684. Found: 272.0682.

Methyl 2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*b*]pyran-3-carboxylate (**16c**)

16c は **16a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 42% (700 mg); $R_f = 0.33$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色プリズム晶; mp $133\text{--}134\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane-AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26-2.36 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.94 (s, 3H), 7.31 (ddd, 1H, $J = 0.8, 1.7, 7.3\text{ Hz}$), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.73 (ddd, 1H, $J = 0.8, 1.7, 7.3\text{ Hz}$), 8.23 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.3, 31.7, 33.6, 52.7, 113.7, 116.2, 126.9, 128.4, 129.6, 131.3, 132.1, 141.2, 153.2, 158.3, 164.0, 164.5; IR

(CHCl₃): 1765, 1533 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 270 (M⁺, 92.4), 242 (100.0), 183 (31.7), 155 (26.6); HR-EIMS calcd for C₁₆H₁₄O₄: 270.0892. Found: 270.0895.

Methyl 2-oxo-2*H*,5*H*-thiochromeno[4,3-*b*]pyran-3-carboxylate (16d)

16d は **16a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 72% (1.20 g); *R*_f = 0.36 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色プリズム晶; mp 158-159 °C (toluene); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.84 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.19 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 27.0, 52.8, 107.7, 114.1, 126.43, 126.44, 126.9, 127.7, 132.2, 136.2, 150.3, 157.0, 159.8, 163.9; IR (CHCl₃): 1737, 1724, 1705, 1520 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 274 (M⁺, 100.0), 245 (43.5), 187 (71.0); HR-EIMS calcd for C₁₄H₁₀O₄S: 274.0300. Found: 274.0296.

Methyl 6-butyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-3-carboxylate (16h); Typical procedure for the synthesis of α-pyrone 16e-h

16h は文献の方法に従い合成した。²² フレームドライした 50 mL 枝付きナスフラスコに窒素雰囲気下 5-nonanone (**10**, 819 mg, 1mL, 5.76 mmol) と THF (5 mL) 入れ, 0 °C に冷却した後, LHMDS (1 M in THF, 5.7 mL, 5.7 mmol) を滴下した。30 分後 dimethyl methoxymethylenemalonate (**6**, 1.00 g, 6.34 mmol) の THF (1.2 mL) 溶液をゆっくり滴下し, 室温まで昇温した後, 32 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し, 1N 塩酸水溶液を加え反応液の pH を 4 に調整して, CHCl₃ にて 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製し, **16h** (869 mg, 60 %) を無色の油状物として得た。

*R*_f = 0.39 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.33-1.59 (m, 4H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.34 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.90 (s, 3H), 8.09 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 13.7, 22.5, 23.4, 29.6, 31.0, 31.0, 52.5, 113.8, 115.5, 153.0, 158.5, 164.4, 168.5; IR (CHCl₃): 1740, 1553, 1437 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 252 (M⁺, 63.2), 224(51.4), 195(62.6), 181(100), 85(32.3); HR-EIMS calcd for C₁₄H₂₀O₄: 252.1362. Found: 252.1361.

Methyl 5-methyl-2-oxo-6-phenyl-2*H*-pyran-3-carboxylate (16e)

16e は **16h** と同様の方法にて合成した。

Yield: 72% (1.23 g); *R*_f = 0.26 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色プリズム晶; mp 119-120 °C (diisopropyl ether); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.22 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 16.8, 52.7, 111.4, 114.5, 128.5 (2C), 128.8 (2C), 130.9, 131.6, 154.6, 157.9, 162.7, 164.2; IR (CHCl₃): 1744, 1709, 1539 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 244 (M⁺, 65.6), 216 (100.0), 185 (41.3), 105 (63.4), 77 (46.4); HR-EIMS calcd for C₁₄H₁₂O₄: 244.0735. Found: 244.0739.

Methyl 6-ethyl-5-methyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-carboxylate (16f)

16f は **16h** と同様の方法にて合成した。

Yield: 39% (725 mg); *R*_f = 0.33 (*n*-hexane/AcOEt = 3:2); 黄色油状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 2.07 (s, 3H), 2.59 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.90 (s, 3H), 8.08 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ : 11.1, 14.7, 25.1, 52.6, 110.2, 113.6, 154.0, 158.6, 164.3, 169.3; IR (CHCl₃): 1759, 1736, 1553 cm⁻¹; LR-EIMS m/z : 196 (M⁺, 22.2), 167 (35.1), 153 (31.0), 57 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₀H₁₂O₄: 196.0735. Found: 196.0737.

Methyl 5-ethyl-2-oxo-6-propyl-2H-pyran-3-carboxylate (16g)

16g は 16h と同様の方法にて合成した。

Yield: 65% (1.05 g); R_f = 0.40 (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.40 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.54 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.91 (s, 3H), 8.13 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 14.7, 20.9, 22.3, 33.0, 52.6, 114.1, 117.2, 152.6, 158.5, 164.4, 168.0; IR (CHCl₃): 1759, 1738 cm⁻¹; LR-EIMS m/z : 224 (M⁺, 36.3), 196 (29.4), 181 (49.7), 167 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₂H₁₆O₄: 224.1048. Found: 224.1045.

第 4 節 Scheme 8 の実験

1-(4-Fluorophenyl)butan-2-one (25e); 根岸カップリング反応の一般操作²⁹

フレームドライした 100 mL 三口ナスフラスコにアルゴン雰囲気下 2-(4-fluorophenyl)acetic acid (1.00 g, 6.49 mmol) を入れ, CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解し, 0 °C に冷却した。Oxalyl chloride (1.40 g, 0.943 mL, 11.0 mmol)を加え, DMF を 5 滴加えることで反応を開始した。この時, 気体の発生を確認した。0 °C にて 30 分間攪拌し, 室温まで昇温した後にさらに 1 時間攪拌した。減圧留去を行い, 得られた残渣を benzene (15 mL) で溶解し, Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0.260 mmol) を加えた。0 °C に冷却した後, Et₂Zn (6.12 mL, 1.06 M in *n*-hexane, 6.49 mmol) をゆっくり滴下し, 室温まで昇温して 15 時間攪拌した。反応液を再度 0 °C に冷却した後に水を加え, セライト上で濾過し, 濾液を AcOEt で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10:1) で精製することで 25e (70%, 704 mg) を無色の液体として得た。

R_f = 0.36 (*n*-hexane/AcOEt = 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.48 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.67 (s, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 7.7, 35.3, 48.7, 115.5 (d, ² $J_{C,F}$ = 21.2 Hz, 2C), 130.1 (d, ⁴ $J_{C,F}$ = 3.1 Hz), 130.9 (d, ³ $J_{C,F}$ = 8.0 Hz, 2C), 161.9 (d, ¹ $J_{C,F}$ = 244.0 Hz), 208.7; IR (CHCl₃): 1717, 1510 cm⁻¹; LR-EIMS m/z : 166 (M⁺, 10.3), 109 (38.5), 57 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₀H₁₁FO: 166.0794. Found: 166.0790.

1-(4-Methoxyphenyl)butan-2-one⁴⁸ (25b)

25b は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 99% (3.18 g); R_f = 0.64 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色液体; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.46 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.62 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H).

1-(Biphenyl-4-yl)butan-2-one⁴⁹ (25c)

25c は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 79% (831 mg); $R_f = 0.33$ (*n*-hexane/AcOEt = 10:1); 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 2.52 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.74 (s, 2H), 7.22-7.60 (m, 9H).

1-(4-Nitrophenyl)butan-2-one (25d)

25d は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 55% (584 mg); $R_f = 0.34$ (*n*-hexane/AcOEt = 7:2); 黄色プリズム晶; mp 47-51 °C (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 2.55 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (s, 2H), 7.37 (br-d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.19 (br-d, 2H, $J = 9.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 36.0, 48.9, 123.7 (2C), 130.4 (2C), 141.7, 147.0, 206.9; IR (CHCl_3): 1716, 1607 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 193 (M^+ , 3.4), 137 (23.6), 57 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 193.0739. Found: 193.0733.

1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one (25f)

25f は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 74% (787 mg); $R_f = 0.62$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 無色アモルファス; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.51 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 35.7, 49.1, 124.1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.6$ Hz), 125.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, 2C), 129.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 23.3$ Hz), 129.8 (2C), 138.3, 207.7; IR (CHCl_3): 1714 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 216 (M^+ , 5.0), 159 (52.5), 109 (27.7), 57 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$: 216.0762. Found: 216.0765.

1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one (25g)

25g は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 80% (2.53 g); $R_f = 0.38$ (*n*-hexane/AcOEt = 10:1); 黄色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.52 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (s, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.53 (br-d, 1H, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 35.7, 49.0, 123.8 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.2$ Hz), 124.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.0$ Hz), 126.2 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz), 129.0, 130.9 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.9$ Hz), 132.9, 135.2, 207.7; IR (CHCl_3): 1715 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 216 (M^+ , 20.7), 159 (100.0), 57 (67.6); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$: 216.0762. Found: 216.0766.

1-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one (25h)

25h は 25e と同様の方法にて合成した。

Yield: 87% (2.75 g); $R_f = 0.28$ (*n*-hexane/AcOEt = 10:1); 淡黄色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.33 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.90 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.6$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 35.6, 46.2, 124.3 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272.4$ Hz), 126.1 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz), 127.1, 128.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 29.6$ Hz), 131.8, 132.8, 132.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 1.9$ Hz), 207.3; IR (CHCl_3): 1720 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 216 (M^+ , 17.6), 159 (100.0), 57 (47.5); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$: 216.0762. Found: 216.0758.

1-Phenyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone⁵⁰ (35); クライゼン脱炭酸反応の一般操作³⁰

フレームドライした 100 mL 三口ナスフラスコにアルゴン雰囲気下 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetic

acid (200 mg, 0.980 mmol) と methyl benzoate (133 mg, 0.120 mL, 0.980 mmol) を入れ、DMF (3 mL) に溶解し、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。NaHMDS (1.1 M in THF, 3.60 mL, 3.96 mmol) を 1 分間かけてゆっくり滴下した後、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 3.5 時間攪拌した。 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10:1) で精製することで **35** (64%, 165 mg) を無色の固体として得た。

$R_f = 0.46$ (*n*-hexane/AcOEt = 5:1); $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 4.36 (s, 2H), 7.37-7.63 (m, 7H), 8.00-8.04 (m, 2H).

1-(Furan-2-yl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone (**36**)

36 は **35** と同様の方法にて合成した。

Yield: 83% (211 mg); $R_f = 0.61$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色プリズム晶; mp 120-122 $^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (s, 2H), 6.57 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.43 (br-d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (br-d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 0.8, 1.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.9, 112.6, 118.0, 124.1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 262.2$ Hz), 125.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, 2C), 129.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.2$ Hz), 129.9 (2C), 137.9, 146.8, 152.2, 185.6; IR (KBr): 1676 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 254 (M^+ , 5.3), 95 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$: 254.0554. Found: 254.0559.

1-Phenyl-2-(thiophen-2-yl)ethanone (**37**)

37 は **35** と同様の方法にて合成した。

Yield: 70% (1.00 g); $R_f = 0.59$ (*n*-hexane/AcOEt = 5:1); 黄色アモルファス; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.490 (br-s, 1H), 4.493 (br-s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H, $J = 3.2, 5.0$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J = 1.6, 5.0$ Hz), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.58 (tt, 1H, $J = 1.4, 7.6$ Hz), 8.01-8.04 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 39.4, 125.1, 126.8, 126.9, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 133.4, 135.5, 136.1, 196.0; IR (CHCl_3): 1686, 1599 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 202 (M^+ , 27.8), 105 (100.0), 97 (20.5), 77 (70.9); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$: 202.0452. Found: 202.0449.

第 3 節 Table 2, entry 6 の実験

Methyl 6-ethyl-2-oxo-5-phenyl-2H-pyran-3-carboxylate (**26a**); 5-アリーール- α -ピロン **26a-h** 合成の一般操作

フレイムドライした 100 mL 三口ナスフラスコにアルゴン雰囲気下 1-phenylbutan-2-one (**25a**, 1.00 mL, 6.68 mmol) と MS 5Å (508 mg) と DMSO (20 mL) を入れた。懸濁液に室温で sodium hydride (60% in mineral oil, 294 mg, 7.35 mmol) を一気に加え、1 時間攪拌した。Dimethyl methoxymethylenemalonate (**6**, 1.40 g, 8.02 mmol) の DMSO (10 mL) 溶液を室温に加え、さらに 18 時間攪拌した。氷冷下、1 N 塩酸水溶液を加え反応液の pH を 4 に調整後、セライト上で濾過することで MS 5Å を除去し、濾液を ether で 3 回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、粗生成物を黄色油状物 (2.27 g) として得た。得られた粗生成物を AcOH (40 mL) に溶解し、16 時間還

流した (油浴温度: 135 °C)。減圧留去を行い, 得られたオレンジ色の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1)で精製することで **26a** (80%, 1.38 g) を淡黄色油状物として得た。 $R_f = 0.41$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.60 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (s, 3H), 7.24-7.49 (m, 5H), 8.23 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.5, 52.6, 113.7, 117.9, 128.3, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 134.7, 152.6, 158.0, 164.0, 169.9; IR (CHCl_3): 1761, 1744, 1709, 1541 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 258 (M^+ , 100.0), 197 (79.4), 173 (90.2), 115 (52.3); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 258.0892. Found: 258.0901.

第 5 節 Table 2 の実験

Methyl 6-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate (26b)

26b は **26a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 73% (1.21 g, 2 steps); $R_f = 0.24$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.60 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 8.20 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.5, 52.6, 55.3, 113.6, 114.3 (2C), 117.5, 126.8, 130.0 (2C), 152.9, 158.1, 159.6, 164.1, 169.7; IR (CHCl_3): 1759, 1740, 1709, 1611, 1541 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 288 (M^+ , 85.5), 256 (35.5), 227 (100.0), 203 (57.1); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 288.0997. Found: 288.0996.

Methyl 5-(biphenyl-4-yl)-6-ethyl-2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate (26c)

26c は **26a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 57% (920 mg, 2 steps); $R_f = 0.37$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色泡状物質; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (s, 3H), 7.32-7.50 (m, 5H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.27 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.2, 25.8, 52.9, 114.0, 117.8, 127.3 (2C), 127.9 (2C), 128.0, 129.1 (2C), 129.5 (2C), 133.8, 140.3, 141.5, 152.8, 158.3, 164.3, 170.2; IR (CHCl_3): 1761, 1740, 1709, 1541 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 334 (M^+ , 91.8), 273 (100.0), 249 (32.5); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 334.1205. Found: 334.1203.

Methyl 6-ethyl-5-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate (26d)

26d は **26a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 66% (1.06 g, 2 steps); $R_f = 0.29$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色プリズム晶; mp 132-135 °C (AcOEt-*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 2.61 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.92 (s, 3H), 7.48 (dt, 2H, $J = 2.2, 9.0$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.33 (td, 2H, $J = 2.2, 9.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.7, 52.8, 114.4, 115.9, 124.2 (2C), 129.9 (2C), 141.3, 147.7, 151.2, 157.2, 163.6, 170.4; IR (KBr): 1753, 1709, 1599, 1547, 1524 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 303 (M^+ , 100.0), 275 (84.0), 260 (39.7), 218 (62.4); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: 303.0743. Found: 303.0741.

Methyl 6-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate (26e)

26e は **26a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 68% (473 mg, 2 steps); $R_f = 0.31$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.56 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (s, 3H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 8.18 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.5, 52.7, 113.8, 116.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$ Hz, 2C), 116.9, 130.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz, 2C), 130.7, 152.4, 157.9, 162.6 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247.4$ Hz), 164.0, 170.0; IR (CHCl_3): 1763, 1742, 1711, 1541 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 276 (M^+ , 100.0), 248 (46.7), 233 (42.0), 191 (92.5); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_4$: 276.0798. Found: 276.0796.

Methyl 6-ethyl-2-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyran-3-carboxylate (26f)

26f は 26a と同様の方法にて合成した。

Yield: 65% (513 mg, 2 steps); $R_f = 0.39$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 淡黄色アモルファス; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.60 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.92 (s, 3H), 7.41 (dd, 2H, $J = 0.6, 8.7$ Hz), 7.73 (dd, 2H, $J = 0.6, 8.7$ Hz), 8.20 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.6, 52.8, 114.2, 116.6, 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.5$ Hz), 126.0 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$ Hz, 2C), 129.3 (2C), 130.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.6$ Hz), 138.4, 151.8, 157.6, 163.8, 170.2; IR (CHCl_3): 1765, 1742, 1713, 1545 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 326 (M^+ , 100.0), 298 (63.3), 283 (49.6), 241 (61.8); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: 326.0766. Found: 326.0769.

Methyl 6-ethyl-2-oxo-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyran-3-carboxylate (26g)

26g は 26a と同様の方法にて合成した。

Yield: 77% (1.16 g, 2 steps); $R_f = 0.38$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.59 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.92 (s, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.61 (tt, 1H, $J = 0.8, 7.6$ Hz), 7.68-7.71 (m, 1H), 8.20 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 25.6, 52.7, 114.2, 116.6, 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.9$ Hz), 125.3 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz), 125.6 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz), 129.6, 131.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.3$ Hz), 132.2, 135.6, 151.9, 157.6, 163.8, 170.3; IR (CHCl_3): 1763, 1747, 1713, 1543 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 326 (M^+ , 100.0), 298 (55.7), 283 (41.1), 241 (54.2); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: 326.0766. Found: 326.0764.

Methyl 6-ethyl-2-oxo-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyran-3-carboxylate (26h)

26h は 26a と同様の方法にて合成した。

Yield: 41% (621 mg, 2 steps); $R_f = 0.33$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.25-2.41 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 8.06-8.07 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.1, 25.9, 52.7, 113.0, 114.6, 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272.4$ Hz), 126.7 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 5.3$ Hz), 129.3, 129.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 29.6$ Hz), 132.1, 132.3, 133.0 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 2.0$ Hz), 151.9, 157.8, 163.8, 170.3; IR (CHCl_3): 1763, 1747, 1711, 1543 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 326 (M^+ , 100.0), 298 (63.7), 283 (48.1), 241 (32.8), 57 (28.7); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: 326.0766. Found: 326.0761.

Methyl 6-isopropyl-2-oxo-5-phenyl-2H-pyran-3-carboxylate (26i)

26i は 26a と同様の方法にて合成した。

Yield: 90% (1.45 g, 2 steps); $R_f = 0.31$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 淡黄色泡状物質; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 3H), 8.19 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.2 (2C), 30.6, 52.6, 113.7, 116.9, 128.3, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 134.8, 152.7, 158.0, 164.0, 172.8; IR (CHCl_3): 1763, 1740, 1709, 1526 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 272 (M^+ , 66.4), 229 (100.0), 197 (65.3), 173 (71.1); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 272.1048. Found: 272.1050.

Methyl 6-butyl-2-oxo-5-phenyl-2H-pyran-3-carboxylate (26j)

26j は **26a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 79% (1.23 g, 2 steps); R_f = 0.26 (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 黄色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 2.57 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.91 (s, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 8.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 22.3, 29.6, 31.7, 52.7, 113.6, 118.4, 128.3, 128.9 (2C), 129.0 (2C), 134.8, 152.6, 158.1, 164.1, 169.3; IR (CHCl_3): 1763, 1744, 1711, 1526 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 286 (M^+ , 100.0), 229 (42.3), 215 (63.3), 197 (59.3), 173 (63.8); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 286.1205. Found: 286.1207.

Methyl 2-oxo-5,6-diphenyl-2H-pyran-3-carboxylate (38); α -pyrones 38-41 合成の一般操作

フレイムドライした 50 mL 枝付きナスフラスコにアルゴン雰囲気下 1,2-diphenylethanone (**18**, 1.00 g, 5.10 mmol) と MS 5Å (500 mg) と THF (5 mL) を入れた。懸濁液を 0 °C に冷却し, LHMDs (5.10 mL, 1.0 M in THF, 5.10 mmol) をゆっくり滴下した後, 0 °C にて 30 分間攪拌した。0 °C で Dimethyl methoxymethylenemalonate (**6**, 977 mg, 5.61 mmol) の THF (3 mL) 溶液を加え, 室温に昇温し 19 時間攪拌した。反応液を再度 0 °C に冷却し, 1 N 塩酸水溶液を加え反応液の pH を 4 に調整後, セライト上で濾過することで MS 5Å を除去し, 濾液を ether で 3 回抽出した。有機層を水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製することで **38** と反応中間体 (1.80 g, **38**:反応中間体 = 1.0:1.6) を得た。

38 と反応中間体の混合物 (1.44 g, 4.04 mmol) を AcOH (30 mL) に溶解し, 24 時間還流した (油浴温度: 135 °C)。減圧留去を行い, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製することで **38** (85%, 1.06 g, 2 steps) を黄色プリズム晶として得た。

R_f = 0.39 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp 167-170 °C (THF-*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 3H), 7.20-7.43 (m, 10H), 8.35 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 52.7, 114.2, 117.9, 128.3 (2C), 129.12 (2C), 129.14 (3C), 129.5 (2C), 131.0, 131.1, 135.3, 153.6, 157.4, 162.7, 164.0; IR (KBr): 1786, 1744, 1703, 1541, 1489 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 306 (M^+ , 100.0), 278 (46.1), 105 (29.6); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 306.0892. Found: 306.0884.

Methyl 2-oxo-6-phenyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyran-3-carboxylate (39)

39 は **38** と同様の方法にて合成した (酢酸中加熱還流を行う前のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製は行っていない)。

Yield: 77% (109 mg, 2 steps); R_f = 0.33 (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色アモルファス; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (s, 3H), 7.28-7.44 (m, 7H), 7.62 (br-d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 52.9, 114.6, 116.5, 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}}$ = 270.9 Hz), 126.1 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3.6 Hz, 2C), 128.6 (2C), 129.5 (2C), 129.6 (2C), 130.5 (q, $^2J_{\text{C,F}}$ = 32.6 Hz), 130.7, 131.5, 139.1, 152.8, 157.0, 163.5, 163.8; IR (CHCl_3): 1763, 1751,

1713, 1537, 1518 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 374 (M^+ , 87.3), 346 (81.6), 315 (16.2), 259 (17.2), 105 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: 374.0766. Found: 374.0760.

Methyl 6-(furan-2-yl)-2-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyran-3-carboxylate (40)

40 は 38 と同様の方法にて合成した（酢酸中加熱還流を行う前のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製は行っていない）。

Yield: 75% (161 mg, 2 steps); R_f = 0.53 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色プリズム晶; mp 163-166 °C (*n*-hexane-AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (s, 3H), 6.50 (dd, 1H, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 0.8, 3.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 0.8, 1.6 Hz), 7.46 (br-d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.72 (br-d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 52.8, 112.8, 113.2, 114.3, 117.8, 123.9 (q, $^1J_{\text{C,F}}$ = 230.9 Hz), 125.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3.8 Hz, 2C), 129.7 (2C), 130.7 (q, $^2J_{\text{C,F}}$ = 32.6 Hz), 138.5, 145.5, 146.6, 152.8, 153.1, 156.0, 163.7; IR (CHCl_3): 1767, 1753, 1709, 1562, 1529, 1502 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 364 (M^+ , 100.0), 336 (73.4), 95 (84.5); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5$: 364.0558. Found: 364.0563.

Methyl 2-oxo-6-phenyl-5-(thiophen-2-yl)-2H-pyran-3-carboxylate (41)

41 は 38 と同様の方法にて合成した（酢酸中加熱還流を行う前のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製は行っていない）。

Yield: 57% (515 mg, 2 steps); R_f = 0.33 (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 淡黄色針状結晶; mp 114-116 °C (*n*-hexane-AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H, J = 1.2, 3.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.42 (tt, 1H, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.37 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 52.8, 111.4, 114.1, 127.2, 127.7, 128.0, 128.4 (2C), 129.3 (2C), 131.0, 131.4, 136.1, 153.5, 157.0, 163.4, 163.8; IR (CHCl_3): 1761, 1744, 1713, 1541, 1526, 1489 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 312 (M^+ , 100.0), 284 (33.1), 105 (68.1), 77 (32.9); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$: 312.0456. Found: 312.0453.

第 2 章に関する実験

第 2 節 Scheme 13 の実験

5,6,7,8-Tetrahydro-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (49)

49 は文献の方法に従い合成した。⁴⁰ フレームドライした 20 mL 枝付きナスフラスコにアルゴン雰囲気下 Me₃SiI (192 mg, 0.13 mL, 0.961 mmol) を入れ, 45a^{17,18} (200 mg, 0.961 mmol) の CHCl₃ (2 mL) 溶液を加えた後, 22 時間還流した。反応液を室温まで冷却し, 水 (1 mL) を加え 10 分間攪拌した後, CHCl₃ (5 mL) と 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えさらに 20 分間攪拌した。CHCl₃ で 3 回抽出し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて逆抽出し, 水層に 1 N 塩酸水溶液を加え pH を 2 に調整した。生成物を水層から CHCl₃ にて抽出し, 有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去することで 49 (127 mg, 68%) を無色プリズム晶として得た。

$R_f = 0.13$ (*n*-hexane/AcOEt = 1:1); mp: 116-118 °C (diethyl ether); ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.77-1.94 (m, 4H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 21.5, 25.3, 27.9, 112.1, 115.7, 153.3, 163.1, 165.3, 166.7; IR (KBr): 1747, 1678, 1562 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 194 (M⁺, 83.8), 150 (100), 138 (71.0), 121 (89.5); HR-EIMS calcd for C₁₀H₁₀O₄: 194.0579. Found: 194.0586.

tert-Butyl 5,6,7,8-tetrahydro-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate (45c)

10 mL ナスフラスコ中の 49 (200 mg, 1.03 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液を 0 °C に冷却し, *t*-BuOH (197 mg, 0.11 ml, 1.13 mmol), DMAP (126 mg, 1.03 mmol), EDC·HCl (217 mg, 1.13 mmol) を加えた後, 室温まで昇温し 18 時間攪拌した。反応液に AcOEt を加え希釈し, 1 N 塩酸水溶液, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製することで 45c (91.4 mg, 35%) を無色のプリズム晶として得た。

$R_f = 0.56$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp: 128-129 °C (diethyl ether-*n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.56 (s, 9H), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H) 7.86 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.2, 21.8, 25.2, 27.7, 28.1 (3C), 82.0, 112.4, 115.4, 150.7, 158.5, 162.4, 165.2; IR (CHCl₃): 1763, 1703, 1631, 1551 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 250 (M⁺, 21.6), 194 (100), 150 (89.0), 57 (33.8); HR-EIMS calcd for C₁₄H₁₈O₄: 250.1205. Found: 250.1205.

Benzyl 5,6,7,8-tetrahydro-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate (45d)

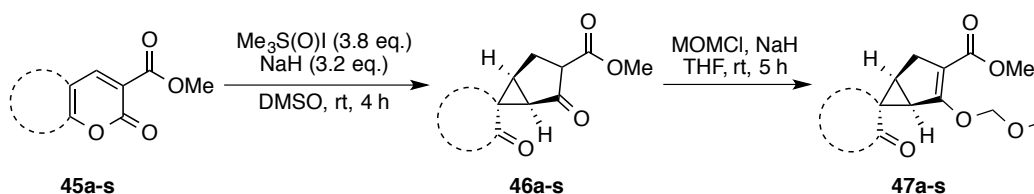
45d は 45c と同様の方法にて合成した。

Yield: 25% (18.4 mg); $R_f = 0.52$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.71-1.87 (m, 4H), 2.43-2.46 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.99 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.2, 21.8, 25.2, 27.9, 67.0, 112.7, 113.8, 128.21 (2C), 128.24, 128.6 (2C), 135.7, 151.9, 158.3, 163.4, 166.2; IR (CHCl₃): 1759, 1707, 1636, 1553 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 284 (M⁺, 4.0), 178 (32.5),

150 (90.1), 91 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₇H₁₆O₄: 284.1049. Found: 284.1041.

第 1 節 Scheme 11 及び第 2 節 Table 4, entry 4 の実験

α -ピロンとジメチルスルホキソニウムメチリドから 46a-s への骨格変換反応と 47a-s へのメトキシメチル基の導入



Methyl

***rac*-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclohexane]-3-carboxylate (47a); 骨格変換反応の一般操作**

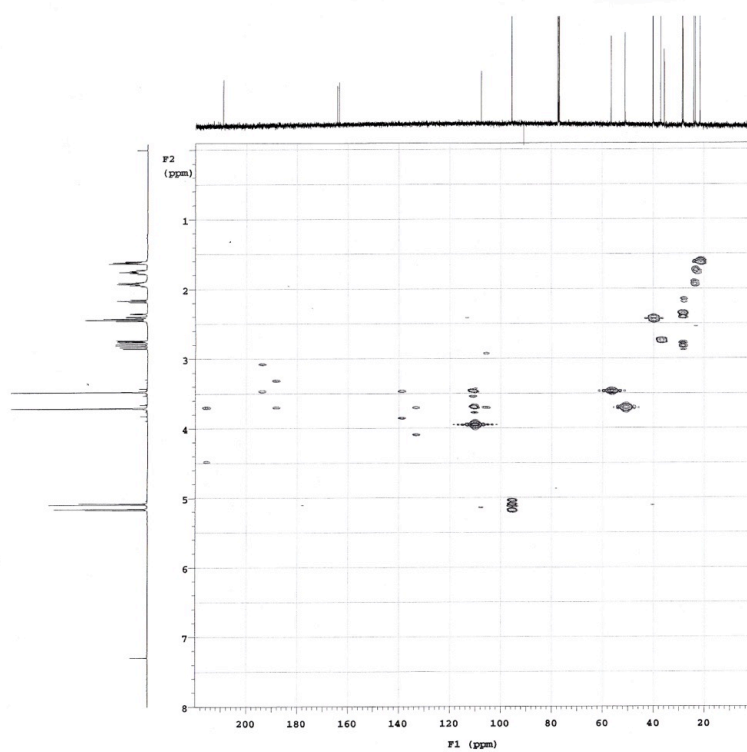
窒素雰囲気下、20 mL 枝付きナスフラスコに NaH (60% in mineral oil, 61.2 mg, 1.53 mmol) と DMSO (2 mL) を入れた。懸濁液に室温で trimethylsulfoxonium iodide (403 mg, 1.83 mmol) を一気に加え、30 分間室温で攪拌することでジメチルスルホキソニウムメチリドを調製した。この時、反応液は白色の懸濁液から無色の溶液へと変化した。ジメチルスルホキソニウムメチリド溶液に室温で 45a (100 mg, 0.480 mmol) を加え、4 時間攪拌した。氷冷下、1N 塩酸水溶液を加え反応液の pH を 4 に調整後、CHCl₃ で 3 回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製することで 46a のケト-エノール互変異性体混合物 (82.0 mg, 73%) を淡赤色の油状物として得た。

R_f = 0.38 (*n*-hexane/AcOEt = 3:1, Ferric (III) chloride); IR (CHCl₃): 3280, 1744, 1724, 1695, 1659 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 236 (M⁺, 31.5), 204 (54.6), 176 (44.1), 122 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₃H₁₆O₄: 236.1049. Found: 236.1042.

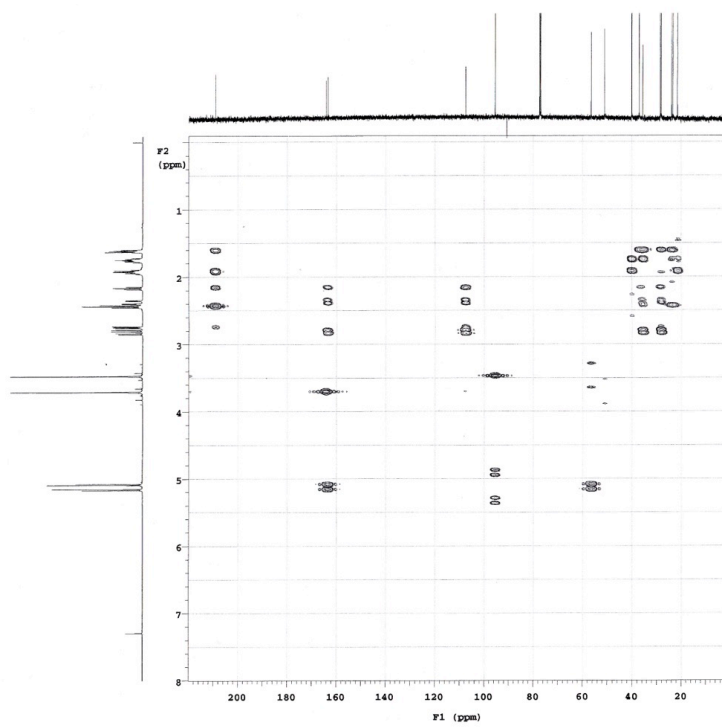
アルゴン雰囲気下、20 mL 枝付きナスフラスコ中の 46a (70.0 mg, 0.296 mmol) の THF (2 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、NaH (60% in mineral oil, 17.8 mg, 0.444 mmol) を加え、0 °C にて 30 分間攪拌した。反応液に MOMCl (33.7 μ L, 0.444 mmol) を滴下し、室温まで昇温した後に 5 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、水を加えた後、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2:1) で精製することで 47a (62.0 mg, 75%) を黄色の油状物として得た。

R_f = 0.28 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.61 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.17 (dt, 1H, J = 0.8, 7.4 Hz), 2.37 (ddd, 1H, J = 0.8, 2.8, 17.8 Hz), 2.44 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 2.4, 7.2 Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 7.6, 17.8 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 6.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.3, 23.2, 23.7, 28.1, 28.5, 35.5, 37.0, 40.0, 50.9, 56.5, 95.5, 107.6, 163.5, 164.2, 209.3; IR (CHCl₃): 1718, 1614 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 280 (M⁺, 22.5), 203 (100.0), 91 (81.0), 55 (96.1); HR-EIMS calcd for C₁₅H₂₀O₅: 280.1311. Found: 280.1315.

47a の HMQC スペクトル



47a の HMBC スペクトル



第 2 節 Table 5 の実験

Ethyl *rac*-

(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclohexane]-2'-one-3-carboxylate (47b)

47b は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 59% (46b from 45b), 70% (47b from 46b); $R_f = 0.34$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.16 (dt, 1H, $J = 0.9, 7.2$ Hz), 2.37 (ddd, 1H, $J = 1.0, 2.8, 17.8$ Hz), 2.44 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.73 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.2$ Hz), 2.82 (dd, 1H, $J = 7.2, 18.0$ Hz), 3.48 (s, 3H), 4.11-4.23 (m, 2H), 5.07 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 21.3, 23.2, 23.8, 28.2, 28.5, 35.5, 37.1, 40.0, 56.4, 59.6, 95.5, 108.1, 163.3, 163.9, 209.3; IR (CHCl_3): 1686, 1620 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 294 (M^+ , 3.3), 249 (10.9), 203 (17.4), 122 (18.8), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 294.1467. Found: 294.1460.

tert-Butyl

rac-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclohexane]-3-carboxylate (47c)

47c は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 43% (46c from 45c), 70% (47c from 46c); $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.14 (dt, 1H, $J = 0.9, 7.3$ Hz), 2.31 (ddd, 1H, $J = 0.9, 2.7, 17.8$ Hz), 2.43 (dt, 2H, $J = 1.2, 6.9$ Hz), 2.71 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.2$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J = 7.4, 17.8$ Hz), 3.47 (s, 3H), 5.05 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 23.2, 23.8, 28.0, 28.3 (3C), 28.7, 35.4, 37.3, 40.0, 56.4, 79.6, 95.4, 109.7, 162.3, 163.4, 209.5; IR (CHCl_3): 1686, 1620 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 322 (M^+ , 4.8), 266 (16.3), 221 (24.3), 204 (50.7), 57 (25.7), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 322.1780. Found: 322.1774.

Benzyl

rac-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclohexane]-3-carboxylate (47d)

47d は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 34% (46d from 45d), 36% (47d from 46d); $R_f = 0.50$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.63 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.17 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.4$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 0.8, 2.8, 17.6$ Hz), 2.43 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.75 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.4$ Hz), 2.85 (dd, 1H, $J = 7.4, 17.6$ Hz), 3.43 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 7.28-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 23.2, 23.7, 28.3, 28.4, 35.6, 37.0, 40.0, 56.5, 65.3, 95.5, 107.5, 127.77 (2C), 127.82, 128.4 (2C), 136.6, 163.6, 164.1, 209.3; IR (CHCl_3): 1689, 1618 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 356 (M^+ , 3.3), 122 (11.7), 91 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 356.1624. Found: 356.1618.

第 3 節 Table 6 の実験

Methyl

rac-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclopentane]-3-carboxylate (47e)

47e は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 75% (46e from 45e), 69% (47e from 46e); $R_f = 0.24$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.80-1.84 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.11 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, $J = 2.7, 17.7$ Hz), 2.61 (dd, 1H, $J = 2.7, 6.6$ Hz), 2.91 (dd, 1H, $J = 6.9, 17.7$ Hz), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.03 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.5, 23.1, 27.3, 29.4, 36.5, 38.5, 39.3, 50.9, 56.4, 95.4, 106.3, 164.3, 164.6, 216.3; IR (CHCl_3): 1717, 1687, 1621 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 266 (M^+ , 3.0), 190 (53.5), 189 (100.0), 108 (59.1), 55 (69.7); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 266.1154. Found: 266.1149.

Methyl

rac-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cycloheptane]-3-carboxylate (47f)

47f は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 76% (46f from 45f), 74% (47f from 46f); $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.75 (m, 8H), 2.12 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 2.0, 18.0$ Hz), 2.69-2.71 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, $J = 2.7, 7.1$ Hz), 2.83 (dd, 1H, $J = 7.3, 18.0$ Hz), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.10 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 25.1, 27.9, 29.1, 30.9, 31.0, 39.0, 39.4, 44.3, 50.9, 56.4, 95.5, 107.7, 164.2 (2C), 212.5; IR (CHCl_3): 1718, 1693, 1633, 1609 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 294 (M^+ , 11.5), 217 (28.3), 136 (100.0), 55 (80.5); HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 294.1467. Found: 294.1473.

Methyl

rac-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclooctane]-3-carboxylate (47g)

47g は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 62% (46g from 45g), 77% (47g from 46g); $R_f = 0.26$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.44 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.65-1.89 (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.13 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.45 (dd, 1H, $J = 1.8, 17.8$ Hz), 2.63 (dd, 1H, $J = 3.9, 8.1$ Hz), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 19.5, 25.5, 26.3, 27.8, 29.4, 29.5, 29.8, 36.5, 38.6, 39.7, 50.8, 56.5, 95.5, 107.0, 164.2, 164.5, 214.1; IR (CHCl_3): 1717, 1687, 1621 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 308 (M^+ , 2.2), 150 (13.2), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 308.1624. Found: 308.1628.

Methyl

***rac*-(1*R*,1'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,1'-cyclododecane]-3-carboxylate (47h) and methyl**

***rac*-(3*aR*,14*bS*)-3-hydroxy-3*a*,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,14*b*-dodecahydro-1*H*-cyclododeca[*b*]cyclopenta[*d*]furan-2-carboxylate (50)**

47h and 50 は 47a と同様の方法にて合成した。

47h: Yield: 43% (46h from 45h), 77% (47h from 46h); $R_f = 0.31$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.38 (m, 14H), 1.66-1.76 (m, 4H), 2.02 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J = 2.2, 17.4$ Hz), 2.49-2.75 (m, 3H), 2.82 (dd, 1H, $J = 7.7, 17.4$ Hz), 3.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.09 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 22.3, 23.1, 23.7, 23.8, 24.2, 24.6, 25.3, 25.9, 26.7, 29.0, 32.8, 35.1, 40.8, 50.9, 56.5, 95.6, 106.7, 164.3 (2C), 209.9; IR (CHCl_3): 1716, 1614 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 364 (M^+ , 5.3), 206 (30.8), 45 (100.0), 41 (22.5); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 364.2250. Found: 364.2246.

50: Yield: 19% (35.0 mg); $R_f = 0.70$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色プリズム晶; mp 99-101 °C (AcOEt-*n*-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.46 (m, 12H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 3H), 2.18-2.38 (m, 3H), 2.45 (td, 1H, $J = 1.5, 14.6$ Hz), 2.60 (dd, 1H, $J = 8.4, 14.6$ Hz), 3.50 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.77 (s, 3H), 5.31 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 9.90 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 22.0, 22.2, 22.6, 24.2 (2C), 24.4, 24.5, 24.55, 24.63, 30.2, 42.4, 51.4, 83.7, 101.5, 109.7, 149.9, 169.7, 170.1; IR (CHCl_3): 1721, 1667, 1627 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 320 (M^+ , 26.9), 288 (37.3), 81 (41.0), 55 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 320.1987. Found: 320.1981.

Methyl

***rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-5'-methoxy-2-(methoxymethoxy)-1'-oxo-1',3'-dihydrospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,2'-inden]-2-ene-3-carboxylate (47i)**

47i は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 62% (46i from 45i), 68% (47i from 46i); 黄色アモルファス; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 2.7, 17.7$ Hz), 2.87 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 2.7, 6.6$ Hz), 2.96 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz), 3.05 (dd, 1H, $J = 6.6, 17.9$ Hz), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.05 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 27.4, 28.0, 30.2, 35.6, 38.8, 50.9, 55.6, 56.5, 95.6, 105.8, 109.8, 115.1, 124.9, 130.4, 155.4, 164.4, 165.0, 165.5, 201.3; IR (CHCl_3): 1684, 1627, 1600 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 344 (M^+ , 10.4), 299 (18.0), 267 (27.0), 186 (54.9), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$: 344.1260. Found: 344.1254.

Methyl

***rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-1'-oxo-3',4'-dihydro-1'*H*-spiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,2'-naphthalen]-2-ene-3-carboxylate (47j)**

47j は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 75% (46j from 45j), 47% (47j from 46j); 無色プリズム晶; mp 105-106 °C (AcOEt-*n*-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.93 (dt, 2H, $J = 2.1, 6.6$ Hz), 2.38 (dt, 1H, $J = 0.9, 6.6$ Hz), 2.49 (ddd, 1H, $J = 0.9, 6.6,$

24.0 Hz), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.09 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.48 (dt, 1H, $J = 1.5, 7.2$ Hz), 7.97 (dd, 1H, $J = 0.9, 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.1, 28.0, 29.0, 29.1, 34.6, 37.6, 51.0, 56.4, 95.6, 107.7, 126.7, 127.2, 128.4, 132.7, 133.4, 143.8, 163.9, 164.2, 196.6; IR (CHCl_3): 1686, 1661, 1615 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 328 (M^+ , 8.4), 251 (12.0), 170 (37.5), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 328.1311. Found: 328.1305.

Methyl

rac-(1*R*,5*S*,6*R*)-2'-(methoxymethoxy)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydrospiro[benzo[7]annulene-6,6'-bicyclo[3.1.0]hexan]-2'-ene-3'-carboxylate (47k)

47k は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 89% (46k from 45k), 60% (47k from 46k); $R_f = 0.17$ (n -hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.96 (m, 4H), 2.44 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (dd, 1H, $J = 2.7, 18.0$ Hz), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.15 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 18.3, 24.5, 30.1, 30.9, 31.5, 36.9, 38.8, 50.9, 56.5, 95.6, 107.3, 126.8, 127.5, 128.6, 132.0, 138.5, 140.0, 164.2, 164.4, 206.9; IR (CHCl_3): 1686, 1655, 1615 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 324 (M^+ , 4.0), 297 (6.4), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 342.1467. Found: 342.1461.

Methyl

rac-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-4'-oxodispiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,3'-cyclohexane-1',2''-[1,3]dioxolan]-2-ene-3-carboxylate (47l)

47l は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 62% (46l from 45l), 77% (47l from 46l); $R_f = 0.27$ (n -hexane/AcOEt = 1:1); 無色プリズム晶; mp 117-119 °C (AcOEt- n -hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (m, 2H), 2.07 (dd, 1H, $J = 1.8, 6.8$ Hz), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.26 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (dd, 1H, $J = 2.8, 18.0$ Hz), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H, $J = 2.6, 7.1$ Hz), 2.83 (dd, 1H, $J = 7.2, 17.9$ Hz), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.88-3.99 (m, 4H), 5.04 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.32 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 27.4, 28.5, 29.6, 32.3, 33.6, 37.1, 38.2, 50.8, 56.5, 64.3, 64.6 (2C), 95.6, 107.7, 163.5, 164.1, 207.5; IR (CHCl_3): 1663, 1613 cm^{-1} ; LR-MS m/z : 338 (M^+ , 12.6), 293 (14.9), 99 (44.6), 45 (100.0); HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 338.1366. Found: 338.1371.

1'-Ethyl

3-methyl

rac-(1*R*,3'*R*,5*S*)-2-(methoxymethoxy)-4'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6,3'-piperidine]-1',3-dicarboxylate (47m)

47m は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 44% (46m from 45m), 84% (47m from 46m); $R_f = 0.25$ (n -hexane/AcOEt = 1:1); 黄色油状物; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.21 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.54-2.69 (m, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.56-3.76 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.08-4.23 (m, 2H), 5.01 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 28.8, 28.9, 35.7, 36.9, 38.7, 38.8, 41.0, 50.9, 56.5, 61.7, 95.5, 128.7, 130.8, 155.2, 163.8, 206.0; IR (CHCl_3): 1688, 1617 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 353 (M^+ , 2.8), 308

(100.0), 277 (98.1), 45 (8.4); HR-EIMS calcd for C₁₇H₂₃O₇N: 353.1474. Found: 353.1477.

Methyl

***rac*-(1*R*,3*R*,5'*S*)-2'-(methoxymethoxy)-4-oxospiro[2*H*-1-benzopyran-3(4*H*)-6'-bicyclo[3.1.0]hex-2'-ene]-3'-carboxylate (47n)**

47n は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 58% (46n from 45n), 84% (47n from 46n); 黄色油状物; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.52-2.57 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.4, 28.6, 32.6, 36.9, 51.0, 56.4, 64.7, 95.7, 107.1, 118.0, 121.4, 121.6, 127.0, 135.9, 161.6, 162.5, 163.9, 190.8; IR (CHCl₃): 1660, 1614 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 330 (M⁺, 7.2), 253 (7.9), 121 (7.1), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₈H₁₈O₆: 330.1103. Found: 330.1097.

Methyl

***rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-(methoxymethoxy)-4'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,3'-thiochroman]-2-ene-3-carboxylate (47o)**

47o は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 65% (46o from 45o), 81% (47o from 46o); 黄色油状物; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.52-2.60 (m, 2H), 2.95-3.16 (m, 2H), 3.11 (t, 2H, *J* = 18.8 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.12 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 5.28 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.18-7.42 (m, 3H), 8.04 (dd, 1H, *J* = 1.2, 9.2 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 25.3, 29.0, 30.0, 35.0, 38.5, 51.1, 56.6, 96.0, 107.3, 125.5, 128.0, 129.6, 131.7, 133.1, 141.3, 163.5, 164.0, 193.1; IR (CHCl₃): 1716, 1693, 1656, 1614 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 346 (M⁺, 4.0), 301 (10.0), 269 (15.4), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₈H₁₈O₅S: 346.0875. Found: 346.0882.

Methyl *rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-6-benzoyl-2-(methoxymethoxy)-6-methylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene-3-carboxylate (47p)

47p は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 66% (46p from 45p), 63% (47p from 46p); *R_f* = 0.43 (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 淡黄色油状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (s, 3H), 2.30 (dt, 1H, *J* = 1.2, 7.2 Hz), 2.59 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 3.5, 17.6 Hz), 2.87 (dd, 1H, *J* = 3.5, 7.2 Hz), 2.95 (dd, 1H, *J* = 7.2, 17.6 Hz), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.17 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 5.31 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.53 (tt, 1H, *J* = 1.4, 7.2 Hz), 7.81-7.83 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 10.3, 25.6, 28.5, 33.5, 33.6, 51.0, 56.5, 95.5, 107.8, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 132.2, 137.1, 164.1, 164.4, 201.8; IR (CHCl₃): 1697, 1674, 1622 cm⁻¹; LR-EIMS *m/z*: 316 (M⁺, 14.1), 271 (18.5), 158 (100.0), 105 (50.4), 45 (33.0); HR-EIMS calcd for C₁₈H₂₀O₅: 316.1310. Found: 316.1312.

Methyl *rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-6-methyl-6-propionylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene-3-carboxylate (47q)

47q は 47a と同様の方法にて合成した。

Yield: 55% (**46q** from **45q**), 62% (**47q** from **46q**); $R_f = 0.39$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (s, 3H), 2.10 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.4$ Hz), 2.39 (ddd, 1H, $J = 0.8, 2.8, 17.6$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.4$ Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 7.4, 17.6$ Hz), 3.46 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.04 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.8, 7.9, 28.8, 29.2, 33.5, 33.6, 37.4, 50.9, 56.4, 95.4, 107.6, 164.2, 164.3, 210.4; IR (CHCl_3): 1751, 1728, 1697, 1655, 1603 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 268 (M^+ , 5.4), 135 (15.1), 110 (35.1), 95 (29.1), 57 (33.1), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 268.1310. Found: 268.1313.

Methyl *rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-6-ethyl-6-butyrylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene-3-carboxylate (**47r**)

47r は **47a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 48% (**46r** from **45r**), 66% (**47r** from **46r**); $R_f = 0.50$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 0.97 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.56-1.69 (m, 4H), 2.14 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.3$ Hz), 2.42 (ddd, 1H, $J = 0.8, 2.8, 17.9$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.3$ Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 7.3, 17.9$ Hz), 3.49 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.1, 13.7, 15.1, 17.5, 27.3, 29.0, 35.7, 40.5, 41.1, 50.9, 56.5, 95.5, 107.2, 164.2, 164.3, 209.0; IR (CHCl_3): 1751, 1730, 1693, 1622 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 296 (M^+ , 6.8), 138 (47.2), 109 (38.9), 71 (32.9), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 296.1624. Found: 296.1621.

Methyl *rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-6-propyl-6-valeryl bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-3-carboxylate (**47s**)

47s は **47a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 42% (**46s** from **45s**), 49% (**47s** from **46s**); $R_f = 0.26$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 4H), 2.12 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.2$ Hz), 2.41 (ddd, 1H, $J = 1.2, 3.0, 18.0$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.69 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.2$ Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 7.6, 17.6$ Hz), 3.49 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 14.6, 21.1, 22.4, 24.4, 26.2, 27.3, 29.1, 35.5, 38.9, 39.6, 51.0, 56.5, 95.5, 107.1, 164.2, 164.3, 209.2; IR (CHCl_3): 1693, 1620 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 324 (M^+ , 5.2), 166 (23.4), 85 (21.0), 57 (28.1), 45 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 324.1937. Found: 324.1936.

第 1 節 Scheme 12 の実験

Methyl

rac-(1*R*,1'*R*,3*S*,5*S*)-3-(4-bromobenzyl)-2,2'-dioxospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,1'-cyclohexane]-3-carboxylate (**48**)

窒素雰囲気下, 30 mL 枝付きナスフラスコ中の **46a** (200 mg, 0.847 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を 0 °C に冷却し, NaH (60% in mineral oil, 51 mg, 1.27 mmol) を加え, 0 °C で 30 分間攪拌した。0 °C で *p*-Bromobenzylbromide (254 mg, 1.02 mmol) を加えた後, 室温に昇温し, 22 時間攪拌した。再び 0 °C に冷却し, 反応液に水を加え, CHCl_3 にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(*n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製することで **48** (231 mg, 67%) を無色の針状結晶として得た。

$R_f = 0.34$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp 121-123 °C (diisopropyl ether); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72-1.93 (m, 6H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.31-2.53 (m, 5H), 3.00 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.76 (s, 3H), 7.02 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.9, 23.4, 24.9, 26.9, 31.2, 39.7, 40.1, 40.5, 42.5, 52.7, 65.0, 121.5, 131.55 (2C), 131.62 (2C), 134.4, 169.6, 205.8, 207.4; IR (KBr): 1775, 1734, 1690 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 406 (3.0), 404 (M^+ , 2.9), 203 (19.5), 175 (23.2), 122 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$: 404.0623. Found: 404.0630; *Anal.* calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$: C, 59.27, H, 5.22. Found: C, 59.34, H, 5.25.

48 の X 線結晶構造解析

A. Crystal Data

Empirical Formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$
Formula Weight	405.29
Crystal Color, Habit	colorless, platelet
Crystal Dimensions	0.300 X 0.250 X 0.100 mm
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	$a = 7.1334(8) \text{ \AA}$ $b = 11.084(2) \text{ \AA}$ $c = 12.679(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 65.718(4)^\circ$ $\beta = 84.358(3)^\circ$ $\gamma = 78.742(4)^\circ$ $V = 896.0(2) \text{ \AA}^3$
Space Group	P-1 (#2)
Z value	2
D_{calc}	1.502 g/cm^3
F000	416.00
$\mu(\text{MoK}\alpha)$	23.221 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 100mA

Temperature	23.0°C
Detector Aperture	280 x 256 mm
Data Images	44 exposures
ω oscillation Range ($\chi=45.0$, $\phi=0.0$)	130.0 - 190.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
ω oscillation Range ($\chi=45.0$, $\phi=180.0$)	0.0 - 160.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	54.9°
No. of Reflections Measured	Total: 8892 Unique: 4068 ($R_{\text{int}} = 0.0607$)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.626 - 0.793) Secondary Extinction (coefficient: 1.27600e-002)

第 4 節 Scheme 14 の実験

Methyl

rac-(1*R*,5*S*,6*R*)-2-(methoxymethoxy)-2'-oxospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,1'-cyclohexan]-2-ene-3-carboxylate-1,4,4-*d*₃ (**52**)

52 は tri(methyl-*d*₃)sulfoxonium iodide を用いて **47a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 49% (**51** from **46a**), 49% (**52** from **51**); $R_f = 0.29$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.60-1.63 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 0.17H), 2.43 (dt, 2H, $J = 0.8, 6.8$ Hz), 2.72-2.77 (m, 0.18H), 2.79-2.85 (m, 0.19H), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.3, 23.1, 23.2, 23.5-23.7 (m), 27.7-28.0 (m), 35.4, 36.8-37.1 (m), 40.0, 50.9, 56.4, 95.5, 107.3-107.6 (m), 163.4-163.6 (m), 164.2, 209.2; IR (CHCl₃): 1686, 1616 cm⁻¹; LR-EIMS m/z : 283 (M^+ , 67.0), 239 (47.9), 207 (63.8), 124 (100.0); HR-EIMS calcd for C₁₅H₁₇D₃O₅: 283.1499. Found: 283.1496.

第 4 節 Scheme 16 の実験

5,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-chromen-2-one (**55**)⁵¹

30 mL ナスフラスコに **45a** (500 mg, 2.40 mmol) を入れ, AcOH-H₂O-H₂SO₄ (15 mL, 4:2:1) に溶解し, 27 時間還流した。反応液を室温まで冷却し, 水で希釈した後, CHCl₃ で 3 回抽出した。有機層を水で

洗淨し，無水硫酸ナトリウムで乾燥後，溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4:1) で精製することで **52** (130 mg, 36%) を無色の固体として得た。

$R_f = 0.45$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.85 (m, 4H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz).

第 3 章に関する実験

第 2 節 Table 11, entry 2 の実験

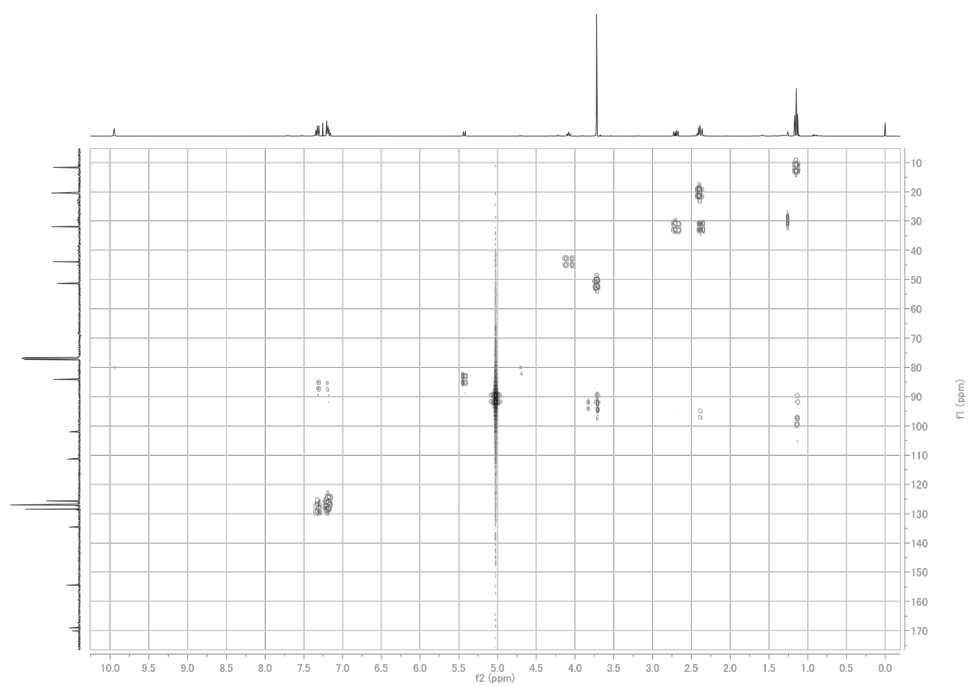
Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)-2-ethyl-6-hydroxy-3-phenyl-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66*a*) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2-oxo-6-phenyl-6-propionylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67*a*);
5-アリアルール- α -ピロン骨格変換反応の一般操作

フレイムドライした 20 mL 枝付きナスフラスコにアルゴン雰囲気下 NaH (60% in mineral oil, 37.2 mg, 0.929 mmol) と DMF (3 mL) を入れた。懸濁液に室温で trimethylsulfoxonium iodide (204 mg, 0.929 mmol) を一気に加え、30 分間室温で攪拌することでジメチルスルホキソニウムメチリドを調製した。この時、反応液は白色の懸濁液から無色の溶液へと変化した。ジメチルスルホキソニウムメチリドの溶液を 0 °C に冷却し、**45a** (100 mg, 0.480 mmol) の DMF (2 mL) 溶液をゆっくり加え、0 °C で 4 時間攪拌した。0 °C で 1N 塩酸水溶液を加え反応液の pH を 4 に調整後、ether で 3 回抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10:1 to 4:1) で精製することで、**66a** (51%, 57.0 mg) を無色のプリズム晶として、**67a** (8%, 9.3 mg) を無色の針状結晶としてそれぞれ得た。

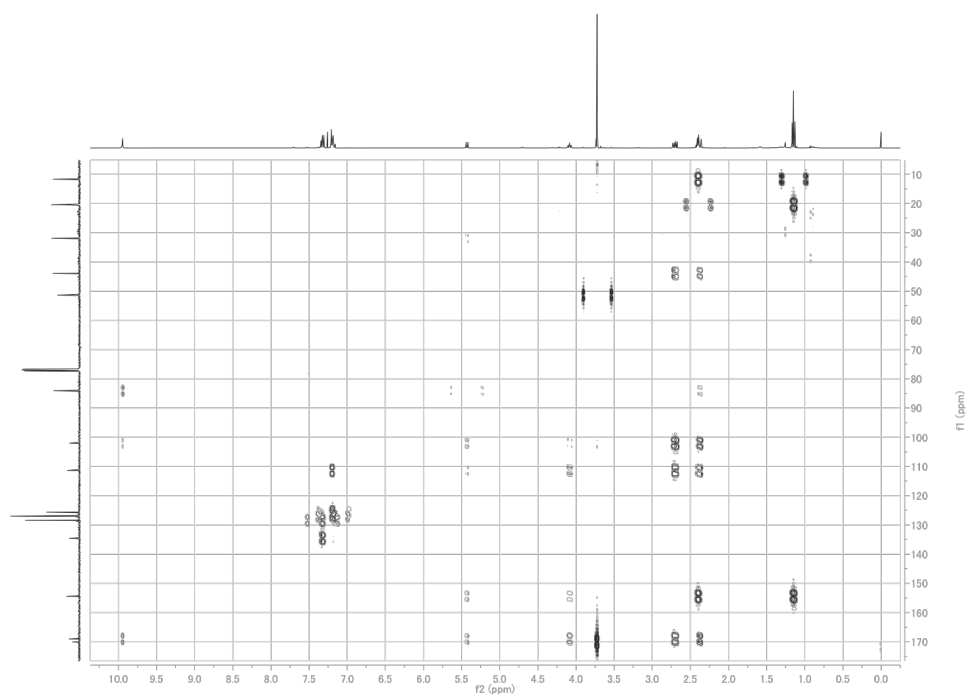
66a: $R_f = 0.73$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp 114-115 °C (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.35-2.43 (m, 3H), 2.70 (dd, 1H, $J = 7.8, 14.6$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.06-4.11 (m, 1H), 5.43 (dd, 1H, $J = 1.2, 9.4$ Hz), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30-7.38 (m, 2H), 9.95 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.7, 20.4, 31.9, 43.9, 51.4, 84.1, 102.0, 111.4, 125.7, 127.0 (2C), 128.5 (2C), 134.6, 154.4, 169.0, 170.1; IR (KBr): 3267, 1680, 1645 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 286 (M^+ , 81.6), 254 (100), 172 (98.3), 57 (57.0). HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 286.1205. Found: 286.1196.

67a: $R_f = 0.41$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); mp 120-122 °C (diisoprpyl ether); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.83 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.15-2.32 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.24-7.42 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 25.5, 35.5, 35.6, 43.6, 46.8, 52.0, 52.6, 128.7 (2C), 130.8 (3C), 133.4, 169.0, 205.8, 206.5; IR (KBr): 1747, 1724, 1701 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 286 (M^+ , 33.0), 197 (35.4), 172 (100.0), 157 (35.9), 141 (45.2), 129 (43.2), 115 (47.5), 57 (72.5). HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 286.1205. Found: 286.1201.

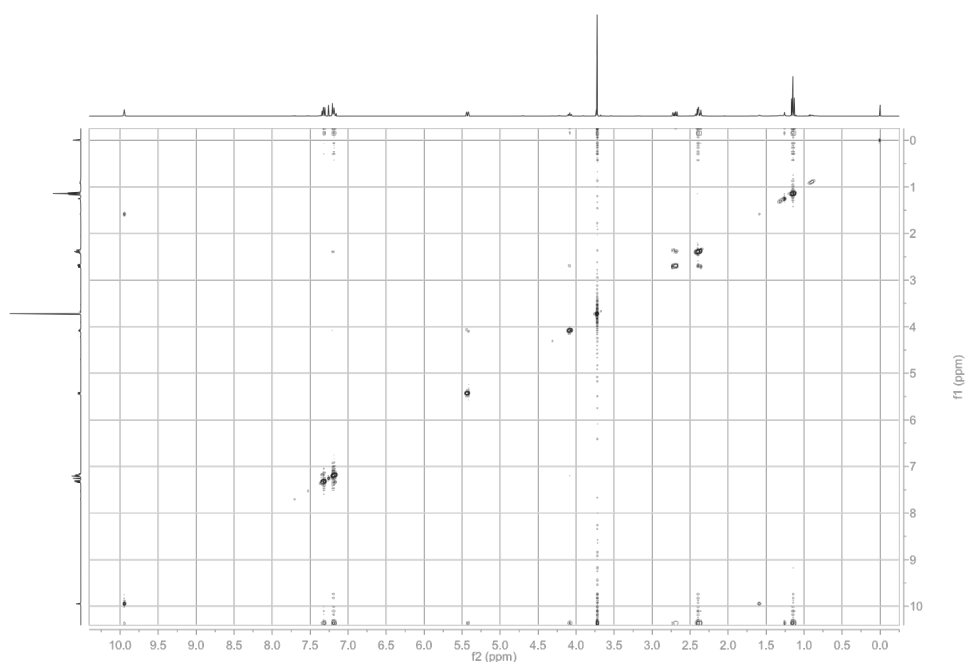
66a の HMQC スペクトル



66a の HMBC スペクトル



66a の NOESY スペクトル



66a の X 線結晶構造解析

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{17}H_{18}O_4$
Formula Weight	286.33
Crystal Color, Habit	colorless, needle
Crystal Dimensions	0.400 X 0.250 X 0.100 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	$a = 19.0458(17) \text{ \AA}$ $b = 4.9570(4) \text{ \AA}$ $c = 16.8190(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.0000^\circ$ $\beta = 108.739(2)^\circ$ $\gamma = 90.0000^\circ$ $V = 1503.7(3) \text{ \AA}^3$
Space Group	P 1 21/c 1 (#14)
Z value	4

D _{calc}	1.265 g/cm ³
F ₀₀₀	608.00
μ(MoKα)	0.089 cm ⁻¹

B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID
Radiation	MoKα (λ = 0.71075 Å) graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 100mA
Temperature	23.0°C
Detector Aperture	280 x 256 mm
Data Images	44 exposures
ω oscillation Range (χ=45.0, φ=0.0)	130.0 - 190.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
ω oscillation Range (χ=45.0, φ=180.0)	0.0 - 160.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
2θ _{max}	54.9°
No. of Reflections Measured	Total: 13322 Unique: 3434 (R _{int} = 0.0394)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.615 - 0.991) Secondary Extinction (coefficient: 1.27600e-002)

67a の X 線結晶構造解析

A. Crystal Data

Empirical Formula	C ₁₇ H ₁₈ O ₄
Formula Weight	286.33
Crystal Color, Habit	colorless, needle
Crystal Dimensions	0.300 X 0.200 X 0.200 mm
Crystal System	monoclinic

Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 8.4850(8) Å b = 9.0703(8) Å c = 19.7135(18) Å α = 90.0000 ° β = 94.442(3) ° γ = 90.0000 ° V = 1512.6(3) Å ³
Space Group	P 1 21/n 1 (#14)
Z value	4
D _{calc}	1.265 g/cm ³
F ₀₀₀	608.00
μ (MoK α)	0.089 cm ⁻¹

B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID
Radiation	MoK α (λ = 0.71075 Å) graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 100mA
Temperature	23.0°C
Detector Aperture	280 x 256 mm
Data Images	44 exposures
ω oscillation Range (χ =45.0, ϕ =0.0)	130.0 - 190.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
ω oscillation Range (χ =45.0, ϕ =180.0)	0.0 - 160.0°
Exposure Rate	120.0 sec./°
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	54.9°
No. of Reflections Measured	Total: 14125 Unique: 3430 (R_{int} = 0.0333)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.797 - 0.982) Secondary Extinction (coefficient: 1.27600e-002)

Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)

-2-ethyl-6-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66*b*) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-propionylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67*b*)

66*b* と 67*b* は 66*a* と 67*a* と同様の方法にて合成した。

66*b*: Yield: 40% (43.9 mg); $R_f = 0.47$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 無色針状結晶; mp 99-100 °C (*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.67 (dd, 1H, $J = 7.6, 14.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.6$ Hz), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 9.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.7, 20.3, 31.8, 44.1, 51.4, 55.3, 84.0, 102.0, 110.9, 114.0 (2C), 127.0, 128.3 (2C), 153.2, 157.7, 169.2, 170.1; IR (CHCl_3): 1732, 1672, 1632, 1609 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 316 (M^+ , 59.7), 284 (100.0), 202 (71.6), 187 (32.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 316.1310. Found: 316.1309.

67*b*: Yield: 16% (18.0 mg); $R_f = 0.29$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 無色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.90 (dt, 1H, $J = 0.8, 8.4$ Hz), 2.20-2.31 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.85-6.94 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 25.5, 35.5, 35.6, 43.7, 46.0, 52.1, 52.6, 55.3, 115.0 (2C), 125.1, 131.9 (2C), 159.7, 169.1, 206.0, 207.1; IR (CHCl_3): 1745, 1724, 1699 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 316 (M^+ , 77.1), 284 (56.1), 227 (44.5), 202 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 316.1310. Found: 316.1307.

Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)

-3-(biphenyl-4-yl)-2-ethyl-6-hydroxy-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66*c*) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-6-propionylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67*c*)

66*c* と 67*c* は 66*a* と 67*a* と同様の方法にて合成した。

66*c*: Yield: 47% (50.7 mg); $R_f = 0.51$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 淡黄色プリズム晶; mp 138-140 °C (diisopropyl ether); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.41-2.48 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H, $J = 7.8, 14.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.09-4.14 (m, 1H), 5.45 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33 (tt, 1H, $J = 1.4, 7.2$ Hz), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 4H), 9.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.7, 20.6, 32.0, 43.8, 51.4, 84.2, 102.1, 111.1, 126.8 (2C), 127.1 (3C), 127.3 (2C), 128.8 (2C), 133.6, 138.3, 140.7, 154.8, 169.0, 170.1; IR (CHCl_3): 1672, 1634, 1601 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 362 (M^+ , 79.3), 330 (100.0), 248 (70.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 362.1518. Found: 362.1515.

67*c*: Yield: 6% (6.3 mg); $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.96 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.21-2.39 (m, 3H), 2.83-2.92 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 7.31-7.67 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 25.5, 35.6, 43.7, 46.5, 52.1, 52.6, 127.0 (3C), 127.8 (2C), 128.9 (3C), 131.2 (2C), 132.3, 139.8, 141.5, 169.0, 205.9, 206.5; IR (CHCl_3): 1745, 1724, 1701 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 378 (M^+ , 16.0), 362 (87.3), 330 (44.1), 248 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 362.1518. Found: 362.1512.

Methyl

***rac*-(3a*R*,6a*S*)-2-ethyl-6-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66d)**

66d は 66a と同様の方法にて合成した。

Yield: 52% (56.9 mg); $R_f = 0.50$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色プリズム晶; mp 156-161 °C (AcOEt-*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.34 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.48 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.80 (ddd, 1H, $J = 0.4, 7.4, 14.8$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 5.51 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.30-7.31 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 2H), 9.95 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.3, 21.0, 32.1, 43.4, 51.5, 84.7, 102.2, 110.8, 124.0 (2C), 126.7 (2C), 141.9, 145.0, 159.0, 168.3, 169.8; IR (CHCl_3): 1674, 1638, 1593, 1508 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 331 (M^+ , 88.9), 299 (100.0), 217 (83.7), 57 (83.7); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: 331.1056. Found: 331.1053.

Methyl *rac*-(3a*R*,6a*S*)

-2-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-hydroxy-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66e)

66e は 66a と同様の方法にて合成した。

Yield: 40% (44.1 mg); $R_f = 0.44$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色針状結晶; mp 114-115 °C (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.31-2.38 (m, 3H), 2.68 (ddd, 1H, $J = 0.4, 8.0, 14.8$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.00-4.06 (m, 1H), 5.43 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.6$ Hz), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 9.94 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.6, 20.3, 31.8, 44.1, 51.4, 84.1, 101.9, 110.5, 115.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.2$ Hz, 2C), 128.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.2$ Hz, 2C), 130.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz), 154.2, 161.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 244.4$ Hz), 169.0, 170.0; IR (KBr): 1672, 1634, 1510 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 304 (M^+ , 82.2), 272 (100.0), 190 (92.1), 175 (57.9); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_4$: 304.1111. Found: 304.1106.

Methyl *rac*-(3a*R*,6a*S*)

-2-ethyl-6-hydroxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66f)

66f は 66a と同様の方法にて合成した。

Yield: 54% (58.7 mg); $R_f = 0.59$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 赤色プリズム晶; mp 101-103 °C (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.34 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.42 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $J = 7.8, 14.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.13 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 9.95 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.5, 20.6, 31.9, 43.6, 51.5, 84.4, 102.1, 110.7, 124.3 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.1$ Hz), 125.4 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, 2C), 126.9 (2C), 127.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.2$ Hz), 138.4, 156.6, 168.7, 169.9; IR (KBr): 3136, 1674, 1655, 1634, 1614 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 354 (M^+ , 93.6), 322 (100.0), 265 (49.2), 240 (92.0), 225 (52.0), 57 (65.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 354.1079. Found: 354.1075.

Methyl

(3a*R*,6a*S*)-2-ethyl-6-hydroxy-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66g) and methyl

***rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2-oxo-6-propionyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67g)**

66g と 67g は 66a と 67a と同様の方法にて合成した。

66g: Yield: 51% (54.8 mg); $R_f = 0.65$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色針状結晶; mp 90-92 °C (*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 2.33 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.40 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.73 (dd, 1H, $J = 7.6, 14.8$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.08-4.13 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.34-7.44 (m, 4H), 9.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.5, 20.5, 31.8, 43.7, 51.5, 84.4, 102.0, 110.5, 122.3 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.8$ Hz), 123.4 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.7$ Hz), 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}}=270.9$ Hz), 128.9, 130.1, 130.9 (q, $^2J_{\text{C,F}}=31.9$ Hz), 135.5, 156.0, 168.7, 170.0; IR (KBr): 1672, 1634 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 354 (M^+ , 91.4), 322 (100.0), 265 (37.4), 240 (69.5), 225 (30.4), 57 (55.7); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 354.1079. Found: 354.1082.

67g: Yield: 5% (4.9 mg); $R_f = 0.47$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 黄色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.77 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 2.11-2.25 (m, 3H), 2.86-2.94 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.47-7.71 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 25.3, 29.7, 35.6, 35.7, 43.6, 51.9, 52.7, 125.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=4.0$ Hz), 127.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.9$ Hz), 120.9 (q, $^2J_{\text{C,F}}=40.0$ Hz), 129.4 (q, $^1J_{\text{C,F}}=300.0$ Hz), 129.8, 134.2, 134.7, 168.7, 205.1, 211.9; IR (KBr): 1745, 1726, 1703 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 354 (M^+ , 88.3), 325 (37.1), 265 (40.1), 240 (100.0), 57 (58.1); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 354.1079. Found: 354.1083.

Methyl

***rac*-(3*aR*,6*aS*)-2-ethyl-6-hydroxy-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66h) and methyl**

***rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2-oxo-6-propionyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67h)**

66h と 67h は 66a と 67a と同様の方法にて合成した。

66h: Yield: 16% (17.2 mg); $R_f = 0.65$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色油状物; mp ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.99 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 2.50 (dd, 1H, $J = 8.4, 14.6$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.92 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.12 (br-s, 1H), 7.40 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (dt, 1H, $J = 0.4, 7.6$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 9.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.2, 19.9, 30.5, 45.3, 51.5, 85.0, 101.5, 109.1, 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.4$ Hz), 126.4, 127.3, 131.6, 131.7 (q, $^2J_{\text{C,F}}=39.3$ Hz), 133.4, 134.1, 155.4, 169.2, 170.2; IR (CHCl_3): 1672, 1632 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 354 (M^+ , 100.0), 322 (20.2), 240 (68.2), 225 (30.9); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 354.1079. Found: 354.1074.

67h: Yield: 44% (47.8 mg); $R_f = 0.48$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色プリズム晶; mp 135-137 °C (diisopropyl ether); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.98 (dt, 1H, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 2.09-3.00 (m, 3H), 2.56 (dd, 1H, $J = 0.4, 6.0$ Hz), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.26 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.66 (s, 3H), 7.41-7.63 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.7, 24.7, 34.8, 35.3, 44.7, 52.2, 52.7, 101.5, 127.8 (q, $^3J_{\text{C,F}}=4.9$ Hz), 128.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}=4.9$ Hz), 129.4, 130.5 (q, $^1J_{\text{C,F}}=261.4$ Hz), 131.0 (q, $^2J_{\text{C,F}}=30.3$ Hz), 133.2, 133.3, 168.8, 204.6, 206.1; IR (CHCl_3): 1745, 1724, 1709 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 354 (M^+ , 52.0), 322 (28.9), 240 (100.0), 57 (34.3); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 354.1079. Found: 354.1073.

第 4 節 Table 13 の実験

Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)

-6-hydroxy-2-isopropyl-3-phenyl-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66i) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-isobutyryl-2-oxo-6-phenylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67i)

66i と 67i は 66a と 67a と同様の方法にて合成した。

66i: Yield: 63% (69.1 mg); $R_f = 0.42$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色プリズム晶; mp 125-127 °C (*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.34 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.66 (ddd, 1H, $J = 0.6, 8.0, 14.8$ Hz), 2.82-2.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.03-4.08 (m, 1H), 5.38 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.6$ Hz), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 9.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.8, 20.5, 26.1, 31.6, 44.1, 51.4, 83.9, 101.8, 110.1, 125.7, 127.4 (2C), 128.4 (2C), 134.8, 157.5, 169.2, 170.2; IR (CHCl_3): 1672, 1632, 1599 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 300 (M^+ , 97.7), 268 (100.0), 197 (53.3), 186 (69.7), 171 (94.1); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 300.1362. Found: 300.1366.

67i: Yield: 14% (15.3 mg); $R_f = 0.32$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 淡黄色アモルファス; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.83 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.66-2.89 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.7, 19.1, 25.6, 35.6, 37.1, 43.6, 46.5, 52.1, 52.6, 128.7 (2C), 131.0 (3C), 133.2, 169.0, 206.0, 209.9; IR (CHCl_3): 1744, 1724, 1693 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 300 (M^+ , 65.7), 257 (44.3), 197 (63.9), 186 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 300.1362. Found: 300.1360.

Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)-2-butyl-6-hydroxy-3-phenyl-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66j) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2-oxo-6-phenyl-6-valerylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67j)

66j と 67j は 66a と 67a と同様の方法にて合成した。

66j: Yield: 61% (66.4 mg); $R_f = 0.62$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色針状結晶; mp 83-85 °C (*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 3H), 2.70 (ddd, 1H, $J = 0.4, 7.6, 14.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 1H), 5.42 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30-7.38 (m, 2H), 9.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 22.5, 26.8, 29.2, 31.9, 43.9, 51.4, 84.0, 102.0, 111.9, 125.6, 127.1 (2C), 128.5 (2C), 134.6, 153.5, 169.1, 170.1; IR (CHCl_3): 1672, 1634, 1599 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 314 (M^+ , 75.3), 282 (100.0), 200 (73.0), 157 (69.8); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 314.1518. Found: 314.1513.

67j: Yield: 5% (5.5 mg); $R_f = 0.24$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 黄色油状物; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.77 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.08-1.17 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.83 (dt, 1H, $J = 1.2, 8.4$ Hz), 2.21-2.28 (m, 3H), 2.79-2.89 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.24-7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 22.0, 25.5, 25.6, 35.5, 41.5, 43.6, 47.0, 52.0, 52.6, 128.7 (2C), 130.8 (3C), 133.4, 169.0, 205.9, 206.0; IR (CHCl_3): 1744, 1724, 1697 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 314 (M^+ , 53.2), 200 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 314.1518. Found: 314.1514.

Methyl *rac*-(3*aR*,6*aS*)-6-hydroxy-2,3-diphenyl-3*a*,6*a*-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66k) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-benzoyl-2-oxo-6-phenylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67k)

66k と **67k** は **66a** と **67a** と同様の方法にて合成した。

66k: Yield: 61% (66.0 mg); $R_f = 0.49$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色針状結晶; mp 121-122 °C (*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 0.4, 8.0, 14.8$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.17-4.22 (m, 1H), 5.56 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.6$ Hz), 7.16-7.31 (m, 8H), 7.40-7.46 (m, 2H), 10.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.6, 45.8, 51.4, 84.0, 102.2, 113.4, 126.4, 128.0 (2C), 128.16 (2C), 128.18 (2C), 128.5 (2C), 128.7, 131.0, 134.4, 149.2, 168.9, 170.0; IR (KBr): 3281, 1676, 1639, 1445 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 334 (M^+ , 100.0), 302 (79.3), 220 (80.4), 105 (50.8); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 334.1205. Found: 334.1208.

67k: Yield: 5% (5.0 mg); $R_f = 0.26$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 黄色アモルファス; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (dt, 1H, $J = 0.8, 8.6$ Hz), 2.28 (dd, 1H, $J = 8.6, 14.0$ Hz), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, $J = 0.8, 6.0$ Hz), 3.11 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.68 (s, 3H), 7.23-7.43 (m, 8H), 7.65-7.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.4, 33.1, 41.0, 47.2, 52.6, 52.6, 128.1 (2C), 128.5, 128.8 (2C), 129.3 (2C), 131.0 (2C), 132.3, 132.7, 136.3, 169.1, 196.6, 205.9; IR (CHCl_3): 1739, 1724, 1672 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 334 (M^+ , 24.8), 220 (52.8), 105 (100.0); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 334.1205. Found: 334.1208.

Methyl *rac*-(3a*R*,6a*S*)

-6-hydroxy-2-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66l)

66l は **66a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 55% (59.5 mg); $R_f = 0.65$ (*n*-hexane/AcOEt = 2:1); 無色針状結晶; mp 118-120 °C (diisopropyl ether); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J = 8.0, 14.8$ Hz), 3.75 (s, 3H), 4.21-4.26 (m, 1H), 5.60 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.6$ Hz), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.40-7.49 (m, 4H), 10.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.7, 45.3, 51.5, 84.5, 102.3, 112.2, 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.1$ Hz), 125.4 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, 2C), 128.0 (2C), 128.2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.3$ Hz), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.4, 130.6, 138.2, 151.5, 168.6, 169.9; IR (KBr): 3273, 1680, 1641, 1634, 1614 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 402 (M^+ , 73.9), 370 (62.1), 288 (100.0), 105 (68.6); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 402.1079. Found: 402.1075.

Methyl

rac-(3a*R*,6a*S*)-2-(furan-2-yl)-6-hydroxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66m) and methyl

rac-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-(furo-2-yl)-2-oxo-6-phenylbicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67m)

66m と **67m** は **66a** と **67a** と同様の方法にて合成した。

66m: Yield: 56% (33.5 mg); $R_f = 0.38$ (*n*-hexane/AcOEt = 5:1); 無色アモルファス; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (td, 1H, $J = 1.6, 14.0$ Hz), 2.76 (ddd, 1H, $J = 0.4, 7.6, 14.0$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 5.60 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 6.41 (dd, 1H, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.63 (br-d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 0.4, 1.6$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 7.57 (dd, 2H, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 9.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.6, 45.4, 51.5, 84.6, 102.3, 111.2, 111.5, 112.6, 124.1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.1$ Hz), 125.1 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, 2C), 128.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.3$ Hz), 128.5 (2C), 137.3, 141.9, 143.1, 145.3, 168.1, 169.7; IR (CHCl_3): 1670, 1636, 1614 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 392 (M^+ , 60.9), 360 (62.4), 278 (100.0), 95 (35.9); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5$:

392.0872. Found: 392.0869.

67m: Yield: 4% (2.7 mg); $R_f = 0.26$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.94 (dt, 1H, $J = 0.4, 8.4$ Hz), 2.27 (dd, 1H, $J = 8.4, 14.4$ Hz), 2.82-3.10 (m, 2H), 3.17 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 3.68 (s, 3H), 6.26 (dd, 1H, $J = 0.4, 3.6$ Hz), 6.36 (dd, 1H, $J = 1.4, 3.6$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 0.8, 1.4$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.2, 34.5, 42.5, 45.6, 52.4, 52.8, 112.4, 120.5, 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}=270.9$ Hz), 126.4 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.8$ Hz, 2C), 131.2 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.6$ Hz), 131.9 (2C), 136.8, 147.1, 150.8, 168.7, 182.5, 205.2; IR (CHCl_3): 1747, 1726, 1651, 1618 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 392 (M^+ , 39.2), 360 (23.2), 278 (100.0), 95 (83.3); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5$: 392.0872. Found: 392.0869.

Methyl

***rac*-(3a*R*,6a*S*)-6-hydroxy-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate (66n) and methyl *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*S*)-6-benzoyl-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (67n)**

66n and **67n** は **66a** と **67a** と同様の方法にて合成した。

66n: Yield: 69% (74.8 mg); $R_f = 0.44$ (*n*-hexane/AcOEt = 5:1); 無色アモルファス; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (td, 1H, $J = 1.6, 14.8$ Hz), 2.85 (dd, 1H, $J = 7.8, 14.8$ Hz), 3.77 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.6$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J = 3.6, 5.4$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 1.2, 5.4$ Hz), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 9.98 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.5, 46.2, 51.5, 84.6, 102.4, 108.1, 123.8, 124.8, 127.0, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 129.3, 130.5, 136.7, 150.2, 168.5, 169.9; IR (CHCl_3): 1676, 1634, 1601 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 340 (M^+ , 70.0), 308 (100.0), 226 (61.3), 105 (73.4); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$: 340.0769. Found: 340.0767.

67n: Yield: 8% (9.1 mg); $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/AcOEt = 3:1); 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (dt, 1H, $J = 0.4, 8.4$ Hz), 2.53 (dd, 1H, $J = 8.8, 14.0$ Hz), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H, $J = 3.4, 5.2$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.4$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.44-7.49 (d, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.8, 34.1, 41.5, 41.8, 52.6, 52.7, 127.4, 127.6, 128.2 (2C), 128.9 (2C), 130.5, 132.7, 135.2, 135.7, 169.1, 195.0, 205.2; IR (CHCl_3): 1745, 1724, 1678 cm^{-1} ; LR-EIMS m/z : 340 (M^+ , 25.8), 308 (27.8), 226 (35.9), 105 (100.0), 77 (25.3); HR-EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$: 340.0769. Found: 340.0764.

第 5 節 Scheme 19 の実験

Methyl

***rac*-(3a*R*,6a*S*)-2-ethyl-6-hydroxy-3-phenyl-3a,6a-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-5-carboxylate-4,4,6a-*d*₃ (68)**

68 は tri(methyl-*d*₃)sulfoxonium iodide を用いて **66a** と同様の方法にて合成した。

Yield: 57% (128 mg); $R_f = 0.53$ (*n*-hexane/AcOEt = 4:1); 無色針状結晶; mp 101-102 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 2.34 (dq, 2.47H, $J = 1.4, 7.4$ Hz), 2.68 (d, 0.13H, $J = 8.0$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 5.43 (d, 0.11H, $J = 9.2$ Hz), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 9.95 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$

(100 MHz, CDCl₃) δ : 11.7, 20.4, 29.7, 43.6, 51.4, 84.1, 101.9, 111.4, 125.7, 127.0 (2C), 128.5 (2C), 134.6, 154.5, 169.1, 170.1; IR (CHCl₃): 1670, 1631 cm⁻¹; LR-EIMS m/z : 289 (M⁺, 84.7), 257 (100.0), 200 (32.7), 173 (75.1); HR-EIMS calcd for C₁₇H₁₅D₃O₄S: 289.1393. Found: 289.1391.

参考文献・注記

1. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. In *Molecules that changed the world*; Wiley-VCH, 2008.
2. 大石義孝, 太田俊作, 野出學 著, "薬品製造学 第5版", さんえい出版, 1999.
3. Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40-49.
4. (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.*, **2003**, 551-564. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (c) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. (d) Hall, N. *Science* **1994**, *266*, 32-34. (e) 柴崎正勝, *Wako Organic Square* **2000**, *6*, 1-3.
5. (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1363. (c) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372.
6. Kürti, L.; Czakó, B. In *Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis*; Elsevier Inc., 2005; pp102-103. and references cited therein.
7. Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Lysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609-2651.
8. (a) Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5603-5606. (b) Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawajiri, T.; Takada, A.; Inagaki, Y.; Nakano, H.; Tomiyama, M.; Ohnaka, A.; Terayama, I.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1497-1505. (c) 山下正行, 太田俊作, *有機合成化学協会誌*, **2008**, *66*, 63-75.
9. Yu, M.; Pangenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347.
10. Carson, A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060.
11. (a) Yamashita, M.; Ohta, N.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1359-1362. (b) Yamashita, M.; Ohta, N.; Shimizu, T.; Matsumoto, K.; Mastuura, Y.; Kawasaki, I.; Tanaka, T.; Maezaki, N.; Ohta, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1216-1224.
12. Arimitsu, K.; Nomura, S.; Iwasaki, H.; Ozeki, M.; Yamashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7046-7048.
13. Goel, A.; Ram, V. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865-7913.
14. Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; Tommasi, R. A.; Aristoff, P. A.; Johnson, P. D.; Skulnick, H. I.; Dolak, L. A.; Seest, E. P.; Tomich, P. K.; Bohanon, M. J.; Horng, M.-M.; Lynn, J. C.; Chong, K.-T.; Hinshaw, R. R.; Watenpaugh, K. D.; Janakiraman, M. N.; Thaisrivongs, S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3467-3476.
15. (a) Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6295-6298. (b) Hirano, K.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Mizuguchi, J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4868-4871.
16. (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634. (b) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Agarwal, N.; Sharon, A.; Maulik, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1953-1959.
17. (a) Boger, D. L.; Mullican, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4551-4554. (b) Boger, D. L.; Mullican, M. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4033-4044.
18. Boger, D. L.; Mullican, M. D. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 98.
19. (a) Schotten, T.; Janowski, F.; Schmidt, A.; Hinrichsen, K.; Ammenn, J. *Synthesis* **2003**, 2027-2032. (b) Ammenn, J.; Paal, M.; Ruether, G.; Schotten, T.; Stenzel, W. PCT Int. Appl. WO 0078724, **2000**; Chem

- Abstr. **2001**, *134*, P 56669c.
20. (a) Fuson, R. C.; Parham, W. E.; Reed, L. S. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 194-198. (b) Milata, V. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 20-27.
 21. Boger と Mullican は **6** を Fluka Chemical Corporation から購入し、再結晶 (ether, 2×) にて精製してから使用しているが、本研究では東京化成工業 (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) より購入したものを精製することなく用いた。
 22. Ceglia, S. S.; Kress, M. H.; Nelson, T. D.; McNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1731-1734.
 23. Whitney, J. G.; Gregory, W. A.; Kauer, J. C.; Roland, J. R.; Snyder, J. A.; Benson, R. E.; Hermann, E. C. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 254-260.
 24. Kim, S. J.; Lee, H. S.; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1069-1072.
 25. Buchner, E.; Schroder, H. *Ber.* **1902**, *35*, 782-790.
 26. (a) Arndt, F. *Org. Synth.* **1940**, 26-29. (b) Tanyeli, C.; Demir, A. S.; Özdemir, Ö.; Mecidoğlu, İ.; Tarhan, O. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1705-1710.
 27. 参考文献 17, 18, 19 において、一部 *p*-トルエンスルホン酸存在下加熱条件での縮合環化がなされている。
 28. トルエン中での加熱条件や DMAP 存在下トルエン中での加熱条件を検討したが、未環化体 **27** と **28** からは α -ピロン体 **26a** は得られなかった。
 29. (a) Negishi, E.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F.-T.; Miller, J. A.; Stoll, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184. (b) Maggiotti, V.; Wong, J.-B.; Razet, R.; Cowley, A. R.; Gouverneur, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1789-1798.
 30. Wu, G.; Yin, W.; Shen, H. C.; Huang, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 580-585.
 31. Recent examples: Shi, J.; Manolikakes, G.; Yeh, C.-H.; Guerrero, C. A.; Shenvi, R., A.; Shigehisa, H.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014-8027. (b) Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500-8503.
 32. Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 187-208.
 33. (a) Yamashita, M.; Okuyama, K.; Ohhara, T.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 708-710. (b) Yamashita, M.; Okuyama, K.; Ohhara, T.; Kawasaki, I.; Sakai, K.; Nakata, S.; Kawabe, T.; Kusumoto, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2075-2081. (c) 奥山 和典, 京都薬科大学, 博士学位論文, **1998**.
 34. (a) Kaiser, C.; Trost, B. M.; Besson, J.; Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3972-3975. (b) Landor, S. R.; Punja, N. *J. Chem. Soc.* **1967**, 2495-2500.
 35. Takasu, K.; Nagamoto, Y.; Takemoto, Y. *Chem, Eur. J.* **2010**, *16*, 8427-8432.
 36. Liu, X.; Sturla, S. *J. Mol. BioSyst.* **2009**, *5*, 1013-1024.
 37. Boatman, P. D.; Schrader, T. O.; Kasem, M.; Johnson, B. R.; Skinner, P. J.; Jung, J. K.; Xu, J.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Semple, G.; Sage, C. R.; Knudsen, J.; Chen, R.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Richman, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2797-2800.
 38. Monn, J. A.; Massey, S. M.; Valli, M. J.; Henry, S. S.; Stephenson, G. A.; Bures, M.; Herin, M.; Catlow, J.; Giera, D.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Andis, S. L.; Kingston, A.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **2007**,

- 50, 233-240.
39. (a) Vash, D.; Hung, H. H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911-6914. (b) Tang, J.-M.; Bhunia, S.; Sohel, S. M. A.; Lin, M.-Y.; Liao, H.-Y.; Datta, S.; Das, A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15677-15683.
40. Posner, G. H.; Cho, C. G.; Anjeh, T. E. N.; Johnson, N.; Horst, R. L.; Kobayashi, T.; Okano, T.; Tsugawa, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4617-4628.
41. Doria, G.; Romeo, C.; Forginone, A.; Sberze, P.; Tibolla, M.; Coro, L.; Cadelli, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1981**, *16*, 367-372.
42. Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Rösenthaller, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2857-2859.
43. 化合物 **66** と **67** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能である。
44. (a) Roy, A.; Saraf, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 191-201. (b) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795-819.
45. For recent examples and references cited therein: (a) Kalopgiannaki, D.; Martini, C.-I.; Nikopoulou, A.; Nyxas, J. A.; Pantazi, V.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1566-1575. (b) Wu, M.-Y.; Wang, M.-Q.; Li, K.; Feng, X.-W.; He, T.; Wang, N.; Yu, X.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 679-683. (c) Riveria, M. J.; Gayathri, C.; Navarro-Vázquez, A.; Tasrevsky, N. V.; Gil, R. R.; Mischne, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3170-3175. (d) Zhong, C.; Liao, T.; Tuguldur, O.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2064-2067. (e) Kim, E. S.; Kim, K. H.; Park, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4648-4652. (f) Curti, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 200-205. (g) Chuang, C.-P.; Chen, K.-P.; Hsu, Y.-L.; Tsai, A.-I.; Liu, S.-T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7511-7516.
46. Successful examples of addition of Lewis acid about Corey-Chykovsky reaction, see: (a) Manai, A.; Madalegoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009-9014. (b) Kakei, H.; Sone, T.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13410-13411. (c) Mondal, M.; Ho, H.-J.; Peraino, N. J.; Gary, M. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4587-4593.
47. α -ピロン体 **45a** に対し Table 11, entry 2 の条件を用いて反応を検討しても対応するジヒドロフラン体は得られずにビシクロヘキサン **46a** のみが得られた。
48. Ghosh, U.; Ganessunker D.; Stattiger, V. J.; Carlson, K. E.; Mortensen, D. J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 629-657.
49. Knobloch, E.; Brückner, R. *Synthesis* **2008**, 2229-2246.
50. Crawford, S. M.; Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6042-6050.
51. Mandal, A. K.; Jawalkar, D. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2364-2369.