

博士論文

新しい架橋中員環構築法の開発とタキソール合成への応用

嶋田 祐美

奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科 博士後期課程
反応制御科学講座

論文業績リスト

Yumi Shimada, Makoto Nakamura, Toshimasa Suzuka, Junji Matsui, Ryo Tatsumi,
Tsumoru Morimoto, Ken Tsutsumi, Hideo Kurosawa and Kiyomi Kakiuchi,
“A New Route for the Construction of the AB-Ring Core of Taxol,” *Tetrahedron Lett.*
2003, *44*, 1401.

目次

論文リスト

序論 1

第1章 メチレンビスクロ[4.2.0]ケトン類の骨格転位反応による架橋中員環形成反応の開発

1.1 序論 3

1.2 結果と考察

種々の酸を用いた 6-置換メチレンビスクロ[4.2.0]ケトン類の酸触媒転位反応 5

1.3 実験項 10

1.4 参考文献と注釈 19

第2章 架橋中員環形成反応を利用した抗がん活性タキソールの合成研究

2.1 序論 22

2.2 結果と考察

2.2.1 メチレンビスクロ[3.2.0]ケトンの転位反応による架橋 7 員環の形成 24

2.2.2 還元的 SmI_2 ラジカル環化を鍵反応とするタキソール AB 環の合成 26

2.2.3 分子内鈴木カップリングを鍵反応とするタキソール AB 環の合成 29

2.2.4 タキソール C 環形成を想定した B 環部への官能基の導入及び変換 35

2.3 実験項 39

2.4 参考文献 68

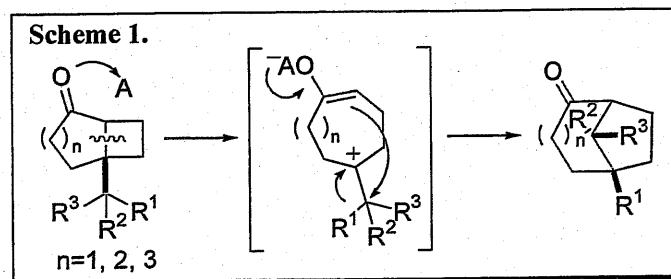
総括 70

謝辞 71

序論

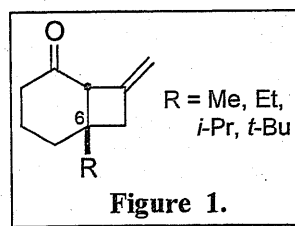
生物活性を示す天然物の多くは、その需要に反して天然からの供給量が極めて少ない。また、天然のものより高い活性を示す化合物や、活性を弱めず副作用を抑えた新規化合物の探索研究には、その誘導体化が必須となる。これらの観点から、化学合成による天然物および、その誘導体の供給が望まれる。このような生物活性を示す天然物の中でも、生体二次代謝産物であるテルペン系化合物は、特に注目されており、その中には架橋された中員環(8~10 員環)を中心骨格として持つものが多い。しかし、この架橋中員環を効率よく構築する合成手法は少なく¹⁾、それゆえ効率よい架橋中員環形成法の確立が期待されている。

既に垣内らは、この架橋中員環を構築する新しい手法を開発した²⁾。縮環型ケトンに酸を作用させると架橋中員環を形成する。すなわち、ビシクロ[n.2.0]化合物のカルボニル基に酸が作用し、中心結合の開裂、中員環カチオン中間体を経由し、置換基 R^1 の移動、続く分子内環化により、架橋中員環化合物を高収率で与える (Scheme 1)。



しかし、本法を、生物活性化合物およびその誘導体の合成に利用するためには、多官能性基質への適用が必要となる。そこで本研究では、さらなる化学変換の足がかりとしてエキソメチレンを導入したビシクロ[4.2.0]オクタノンの骨格転位反応について検討し、本転位反応により得られる架橋化合物を天然物合成に応用した。

第 1 章では、6 位にアルキル基を持つ 8-メチレンビシクロ[4.2.0]オクタノン類 (Figure 1) の酸触媒転位反応について、6 位の置換基と作用させる酸について系統的に実験を行った。結果、架橋 8 員環を選択的に導く手法を見出し、その興味深い転位反応機構について詳しく述べる。



第 2 章では、本転位反応を応用し、メチレンビシクロ[3.2.0]ヘプタノンからイソプロピリデン架橋 7 員環化合物を得た。これを利用して、複雑な炭素骨格で知られるタキソールの AB 環骨格となるビシクロ[5.3.1]ウンデカン誘導体を合成し、さらに C 環形成を想定した官能基導入について述べる。

参考文献

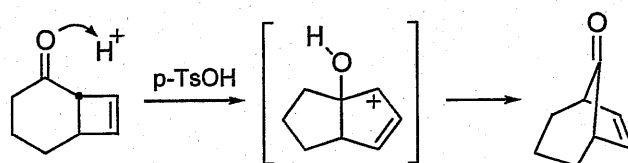
- 1) (a) Winkler, J. D.; Bowen, C. M.; Liotta, F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003. (b) Mehta, G.; Singr, V. *Chem. Rev.* **1999**, *98*, 881. (c) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820.
- 2) Kakiuchi, K.; Fukunaga, K.; Matsuo, F.; Ohnishi, Y.; Tobe, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6742.

第1章 メチレンビスクロ[4.2.0]オクタノン類の骨格転位反応による架橋中員環形成反応の開発

1.1 序論

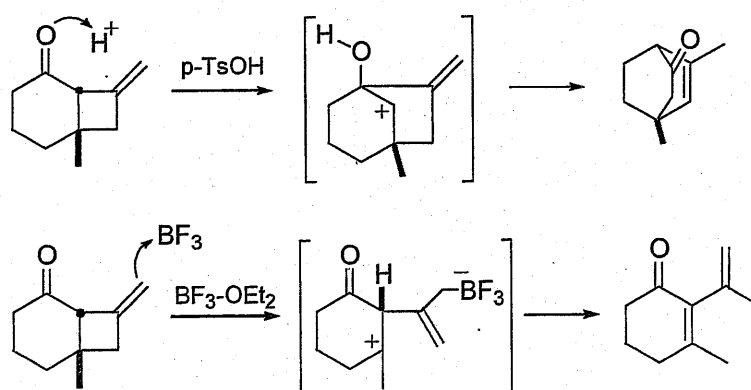
4 員環の歪みの開放を反応の駆動力とした結合移動、続く転位を伴う骨格変換は、種々の多環式化合物の合成法として広く研究されてきた。Cargill らは、Scheme 1 に示す 6-4 縮環化合物に *p*-TsOH を作用すると、中心結合の移動を経由して架橋化合物を与える転位反応を報告している¹⁾。

Scheme 1.



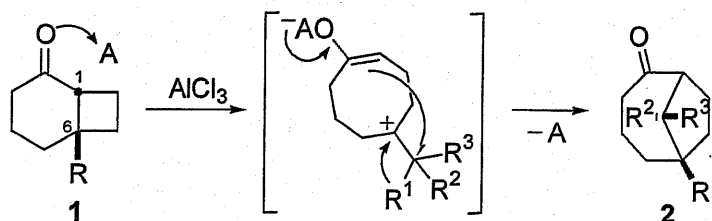
また Fetizon らは、Scheme 2 に示すエキソメチレンを有する化合物に *p*-TsOH を作用すると、結合の移動を経由して二炭素架橋化合物を与え²⁾、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いるとシクロブタン環が開裂した生成物を与えることを明らかにしている³⁾。

Scheme 2.



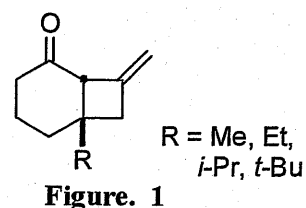
既に、垣内らは上記類似化合物から架橋中員環構築の新規手法を見出している⁴⁾。シクロヘキセノンとエチレンとの[2+2]光付加環化反応により、容易に合成できるビスクロ[4.2.0]オクタノン 1 から架橋 8 員環オクタノン 2 を与える。この反応は、酸がカルボニル基へ作用し、C1-C6 中心結合が開裂、8 員環カチオンを生成、橋頭位置換基 R^1 の移動、酸の脱離に伴う分子内環化により、架橋 8 員環化合物 2 を構築する (Scheme 3)。

Scheme 3.



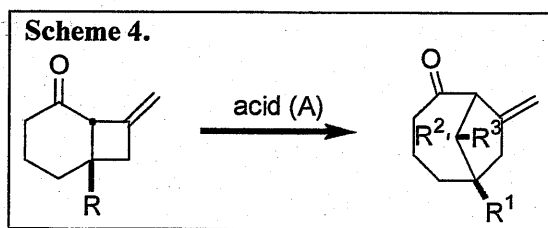
また、化合物 **2** のようなイソプロピリデン架橋を有する中員環を効率よく合成する方法は、これまでにあまり報告されていない。本反応では一段階で架橋化合物を効率よく合成でき、新しい架橋化合物の形成反応としての応用が期待できる。

本反応を複雑な高次構造化合物合成の新規手法として確立するためには、さらなる化学変換を考慮し、多官能性基質への適用が必要となる。そこで、エキソメチレン基を導入したメチレンビスクロ[4.2.0]オクタノン類 (Figure. 1) の転位反応を計画した。



メチレンビスクロ[4.2.0]オクタノン類は、シクロヘキセノン類とアレンの[2+2]光付加環化反応から容易に合成できる。その分子内には、カルボニル基とエキソオレフィンという 2 種類の官能基を持ち、酸などの求電子剤に対してそれぞれが反応性を示すこと、さらに sp^2 炭素の導入による歪みエネルギーが大きく増加しているため、その転位挙動が興味深い。

本章では、メチレンビスクロ[4.2.0]オクタノン類の骨格転位反応を系統的に検討し、天然物合成への利用をふまえた架橋 8 員環化合物への新しい骨格変換法の開発を行った (Scheme 4)。

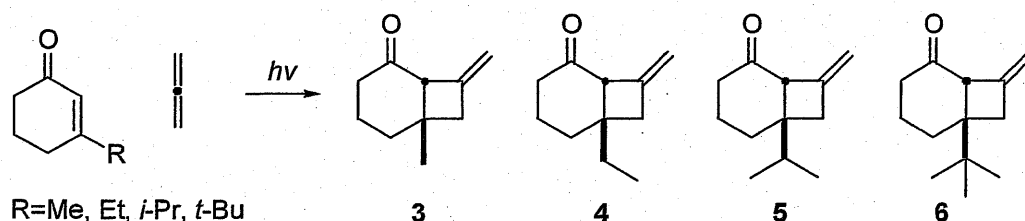


1.2 結果と考察

種々の酸を用いた 6-置換メチレンビスクロ[4.2.0]ケトン類の酸触媒転位反応

基質となるケトン **3-6** は、相当するシクロヘキセノンとアレンの[2+2]光付加環化反応により合成した (Scheme 5)。酸触媒として、種々のルイス酸 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , BCl_3) および、ブレンステッド酸 ($p\text{-TsOH}$, H_2SO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) を用いた。結果、得られる化合物から、酸が最初に作用する官能基が異なり、(1) AlCl_3 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, FeCl_3 (2) TiCl_4 , BCl_3 (3) $p\text{-TsOH}$, H_2SO_4 を用いた場合で得られる生成物が異なった。以下、これらを分類して詳細を述べる。すべての実験結果は 6 位の置換基別にまとめた⁵⁾。

Scheme 5.



(1) AlCl_3 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 FeCl_3 を用いた場合の転位反応

これらの酸を用いた場合、生成物 7-9 を与えた。AlCl₃を用いた結果を Table 1 に示す。

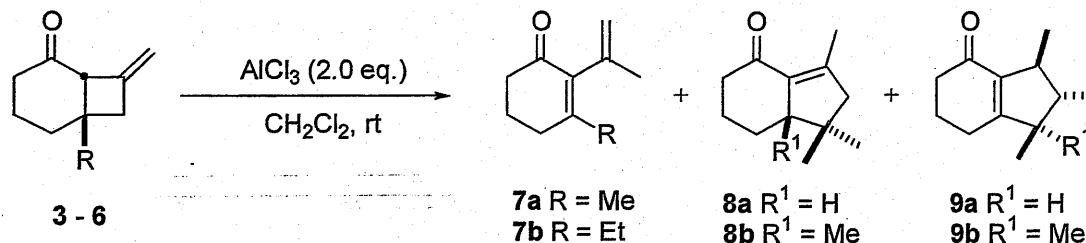
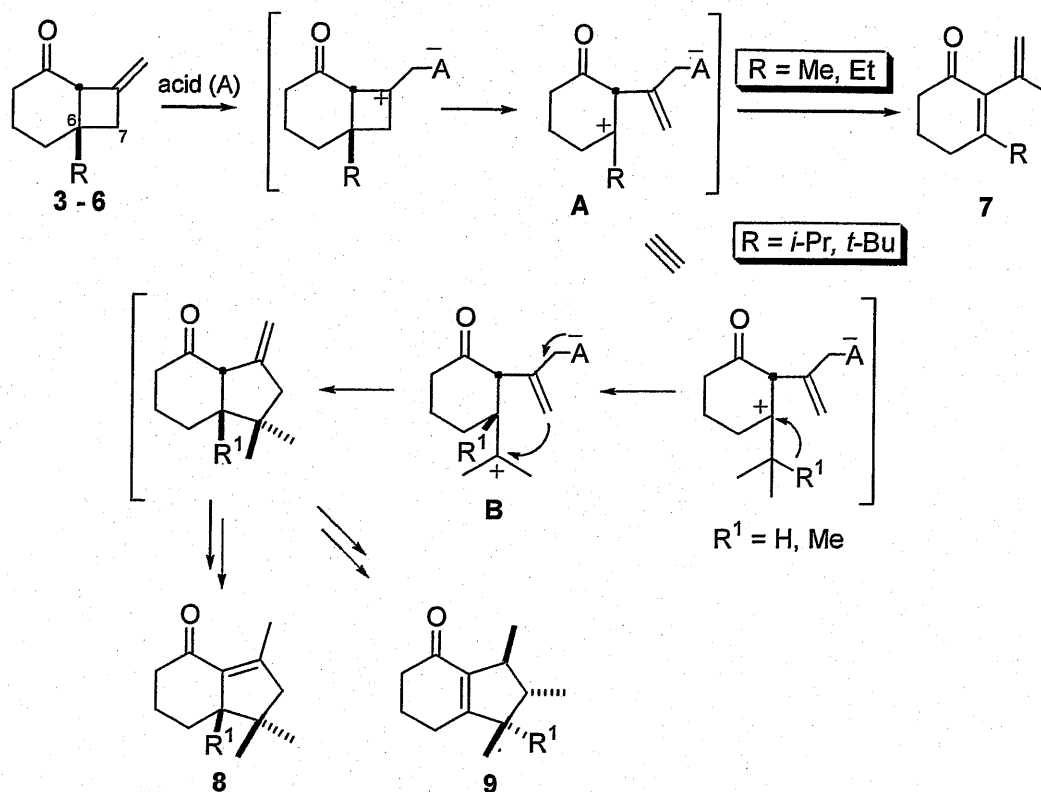


Table 1. Rearrangement Using AlCl_3

substrate	time	products	
3(R = Me)	0.3 h	7a (46 %)	
4(R = Et)	0.5 h	7b (52 %)	
5(R = <i>i</i> -Pr)	0.2 h	8a (38 %)	9a (31 %)
6(R = <i>t</i> -Bu)	1.0 h		9b (70 %)

置換基 R の違いにより、得られる生成物が異なった。考えられる反応経路を Scheme 6 に示す。まず、酸がエキソメチレン基に作用してシクロブタン環の C6-C7 結合が開裂、中間体 **A** が形成する。R が *i*-Pr、*t*-Bu 基では、**A** から R¹ の移動により安定なカチオン種 **B** が生成し、続く 5 員環の形成、異性化により 6-5 縮環化合物 **8** と **9** を得た。置換基 R が Me, Et 基では、R¹ の移動により生成するカチオンは一級もしくは二級で、中間体 **A** よりも不安定種となるために **A** からケトン **7** を与えた。

Scheme 6.



(2) TiCl_4 、 BCl_3 を用いた場合の転位反応

TiCl_4 、 BCl_3 を用いると、目的とした架橋 8 員環化合物を含む生成物 10-12 を得た。 TiCl_4 を用いた結果を Table 2 にまとめた。

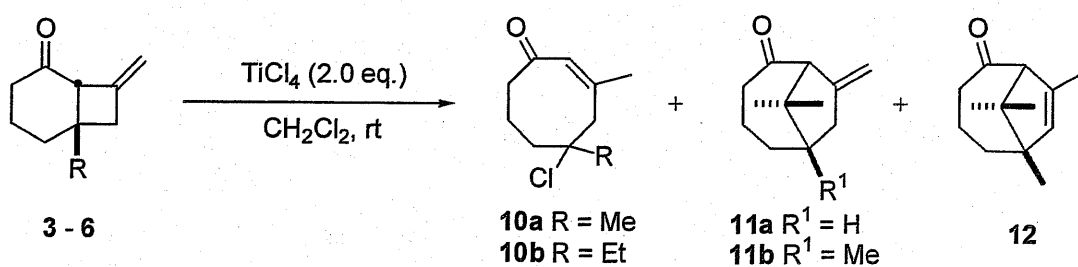


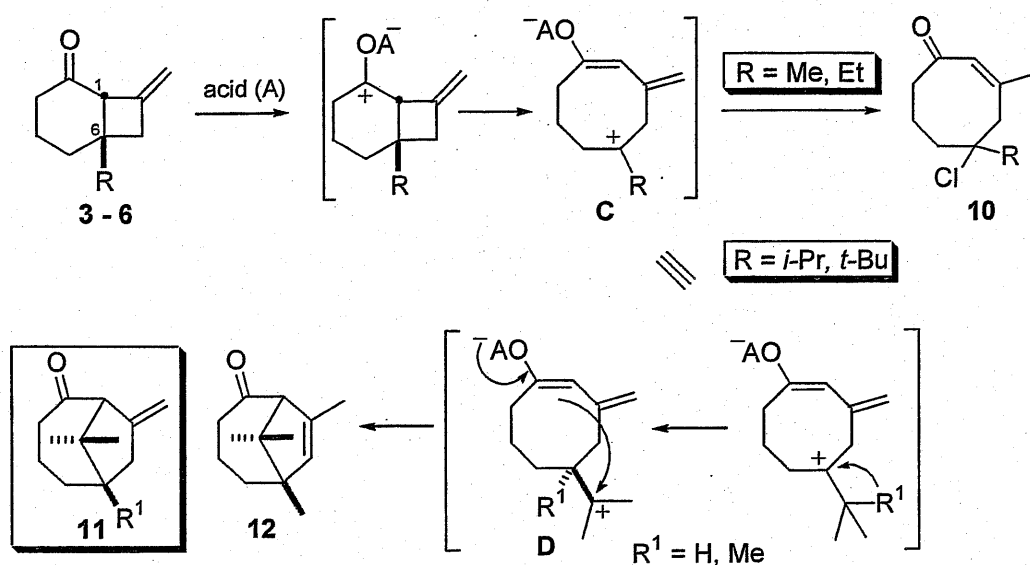
Table 2. Rearrangement Using TiCl_4

substrate	time	products	
3(R = Me)	2.5 h	10a (50 %)	
4(R = Et)	1.5 h	10b (37 %)	
5(R = <i>i</i> -Pr)	2.0 h	11a (40 %)	
6(R = <i>t</i> -Bu)	0.7 h	11b (58 %)	12 (10 %)

この場合も先と同様、置換基 R の違いにより得られる生成物が異なる。これらの生成物を導く反応経路を Scheme 7 に示す。酸がカルボニル酸素に作用し、C1-C6 中心結合の開裂

を経て、8員環カチオン中間体 **C** が生成する。置換基 R が *i*-Pr、*t*-Bu 基の場合、**C** から R^1 の移動により、安定な三級カチオン **D** を与え、続く分子内での環化により、目的とした架橋8員環化合物 **11** および、その異性体 **12** を得た。また、 R が Me, Et 基の場合、 R^1 の移動により、生成するカチオン種 **D** が **C** よりも不安定となるため、分子内での環化は起こらず、中間体 **C** から、形式上 HCl が付加した 8 員環化合物 **10** を与えた。

Scheme 7.



(3) *p*-TsOH、 H_2SO_4 を用いた場合の転位反応

ここで酸として用いた *p*-TsOH、 H_2SO_4 は酸自体に求核剤としての水が含まれている点でこれまでとは異なる転位挙動がみられた。 $AlCl_3$ の時と同じ生成物の他に、二炭素架橋化合物 **13** と形式的に水一分子が組み込まれた一炭素架橋ラクトン **14** が得られた (Table 3)。

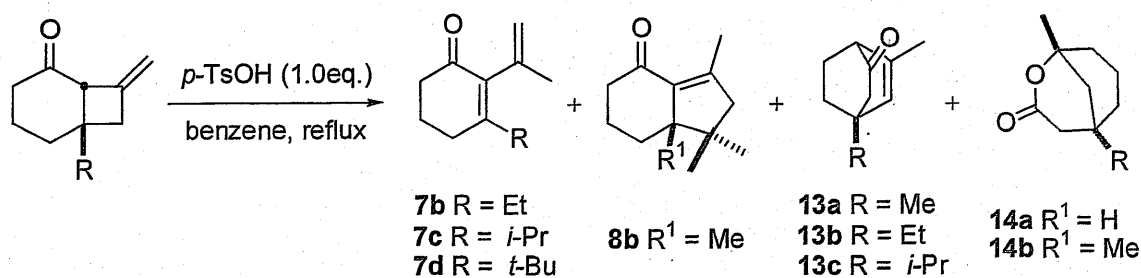
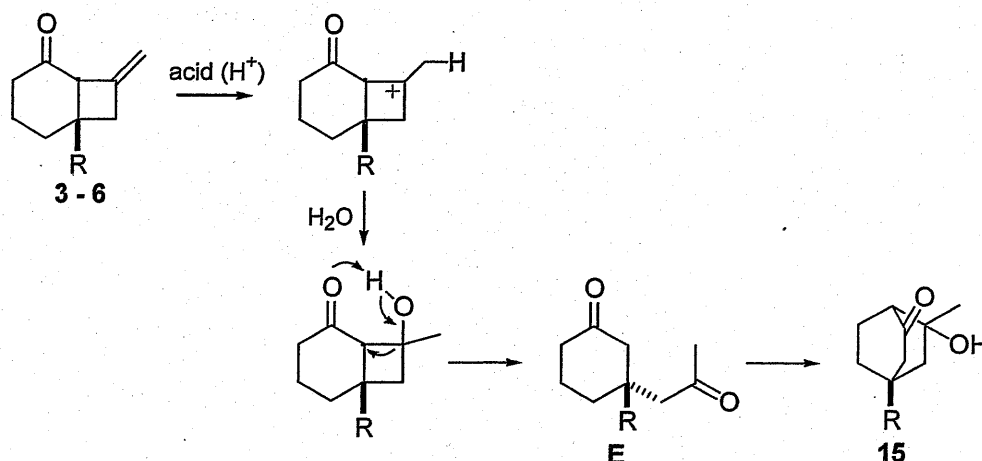


Table 3. Rearrangement Using *p*-TsOH

substrate	time	products		
3(R = Me)	4 h	7b (12 %)	13a (14 %)	14a (23 %)
4(R = Et)	9 h		13b (16 %)	14a (23 %)
5(R = <i>i</i> -Pr)	10 h	7c (37 %)	8b (16 %)	13c (17 %)
6(R = <i>t</i> -Bu)	5 h	7d (30 %)		

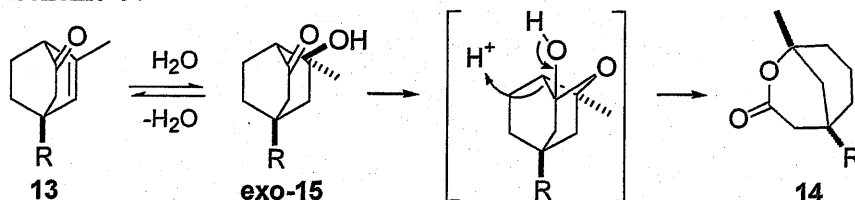
架橋化合物 **13** と **14** を与えた反応経路を Scheme 8 に示す。ここで得られたラクトン **14** は、垣内らによって報告されている $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ を作用させた生成物と同じであることから、同様の経路で反応が進行していると考えた⁶⁾。すなわち、エキソオレフィンへの水和、逆アルドール反応によるシクロブタン環の開裂を経て、中間体 **E** を形成する。続いて、酸性条件下で再び **E** から分子内アルドール反応が進行し、アルコール **15** を導く。

Scheme 8.



アルコール **15** は酸性条件下で脱水により二炭素架橋化合物 **13** を与え、エキソアルコール **15** からオキセタンを経てラクトン **14** を与えた (Scheme 9)。

Scheme 9.



用いる酸によって作用する官能基が異なる理由の一つとして、官能基との相互作用が考えられた。ここで用いたルイス酸は $\text{BCl}_3 > \text{TiCl}_4 > \text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の順に強く、言い換えればカルボニル基に強く配位していると言える⁷⁾。そこで実際、基質と酸の混合溶液の溶液 IR を測定した。基質と AlCl_3 , H_2SO_4 の混合溶液ではカルボニルの吸収に変化が見られなかった。それに対して、 TiCl_4 との混合溶液ではカルボニルの吸収は低波数側に約 80cm^{-1} シフトした⁸⁾。このことは TiCl_4 がカルボニル酸素に配位していることを示唆している。

以上、分子内にカルボニル基とエキソメチレンを有するメチレンビスクロ[4.2.0]オクタノン類に TiCl_4 や BCl_3 を作用させると、カルボニル基に作用して反応が進み 8 員環カチオンが形成する。さらに 6 位の置換基が *i*-Pr や *t*-Bu 基では、置換基から安定なカチオン種への 1、

2 移動を経由し、目的とする架橋 8 員環化合物を与えた。また、 AlCl_3 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 FeCl_3 はエキソメチレンに作用し、シクロブタン環の結合開裂を経由する生成物が得られた。また、ブレンステッド酸の $p\text{-TsOH}$ 、 H_2SO_4 を作用させた場合、酸自体に水が含まれていることから、その反応はエキソオレフィンに水分子が水和して反応が進行した。

1.3 実験項

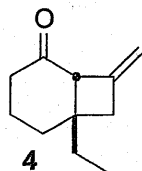
一般操作

全ての実験において外気や湿気に敏感な化合物の取り扱い、標準的な真空ライン技術により、窒素雰囲気下で行った。各反応に用いた溶媒は、標準的な精製法を用いて精製して用いた。NMR スペクトルは、JEOL JNM-ECP600NK (^1H ; 600 MHz, ^{13}C ; 150 MHz)で測定した。 ^1H のケミカルシフトは重水素化クロロホルム中の CHCl_3 (7.26 ppm)を基準とした δ 値 (ppm)で、結合定数 J は Hz 単位で、結合パターンは s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad で示した。 ^{13}C は重水素化クロロホルム中の三重線の中心 (77.0 ppm)を基準とした δ 値 (ppm)で示した。赤外吸収スペクトルは JASCO FT/IR-420 を用いて測定した。低分解能マスペクトル (MS)は JASCO GCMS-QP5000 で測定し、高分解能マスペクトル (HRMS) は JEOL JMS-700 で測定した。使用した GLC は日立製作所 G3500 gas chromatograph FFAP キャピラリーカラム (0.25 mm $\times$ 10 m)、G3000 gas chromatograph TC-1 キャピラリーカラム (0.25 mm $\times$ 15 m)をキャリアーガスにヘリウムを用いて測定した。フラッシュカラムクロマトグラフィーには silica gel は関東化学 silica gel 60N、および Merck 社 silica gel 60N を使用した。

実験手順

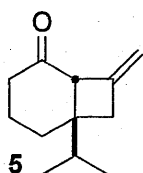
シクロヘキセノンとアレンの光付加反応の一般的実験手順

Pyrex 光反応管に 3-ethylcyclohexenon (4.00 g, 30.2 mmol)と無水塩化メチレン (170 mL)を入れ、アルミホイルで反応管を覆い、窒素を 30 分間吹き込んだ。その混合溶液を -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、アレン (40 mL)を加え、500-W 高圧水銀灯を用いて光照射した。1 時間ごとに窒素を 5 分間吹き込み、ガスクロマトグラフィーで反応追跡をし、3.5 時間光照射した。その反応混合溶液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , hexane/ether=97/3)で精製し、head-to-head 付加体 **4** (4.53 g, 86 %, 無色油状)と head-to-tail 付加体 (230 mg)を得た。



4-Ethyl-6-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one (4) head-to-head: colorless oil; ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.90 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.52 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.52 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.7 (s), 141.6 (s), 108.5 (t), 59.7 (d), 40.0 (t), 39.4 (s), 38.9 (t), 34.2 (t), 31.9 (t), 19.2 (t), 8.3 (q); IR

(cm^{-1} , neat) 1700, 1660; MS, m/e (rel intensity, %) 164 (M^+ , 14), 135 (33), 125 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ 164.1201, found 164.1178. **head-to-tail**: colorless oil; ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 4.86 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 3H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); IR (cm^{-1} , neat) 1690, 1660; MS m/e (rel intensity, %) 164 (M^+ , 50), 149 (41), 135 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ 164.1201, found 164.1229.



6-Isopropyl-8-methylene-bicyclo[4.2.0]octan-2-one (5) **head-to-head**: colorless oil; ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.90-4.87 (m, 2H), 3.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.7 (s), 141.2 (s), 108.4 (t), 59.4 (d), 42.5 (s), 40.3 (t), 38.8 (t), 37.7 (d), 27.5 (t), 18.8 (t), 16.5 (q), 16.2 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1700, 1660; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 45), 163 (83), 135(100), 107 (96); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1374. **head-to-tail**: colorless oil; ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.90-4.87 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.49 (dd, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 214.8 (s), 152.4 (s), 106.5 (t), 56.5 (s), 45.7 (d), 39.4 (t), 32.7 (t), 28.0 (t), 19.7 (t), 17.2 (q), 17.0 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1700, 1660; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 22), 163 (59), 135 (100), 107 (53); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1341.

6 置換-8-メチレンシクロブチルケトン類の酸触媒骨格転位反応の一般的実験手順

(H_2SO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, AlCl_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , BCl_3 を用いた場合)

フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン (100 mg) と無水塩化メチレン (5 mL) を入れ、室温で酸 (2.0 当量) を加え、室温で攪拌した。反応追跡は TLC で行い、原料のケトンが消失した時点で飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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で精製し、生成物を得た。

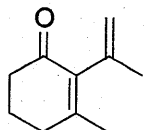
($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた場合)

フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン (100 mg) と無水ベンゼン (5 mL) を入れ、室温で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0 当量) を加え、Dean-Stark 水分離器を用いて還流し

た。反応追跡はCLCで行い、原料のケトンが消失した時点で放冷、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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で精製し生成物を得た。

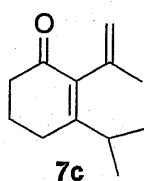
(*p*-TsOHを用いた場合)

フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン (100 mg) と無水ベンゼン (5 mL) を入れ、室温で*p*-TsOH (1.0 当量) を加え、還流した。反応追跡は TLC で行い、原料のケトンが消失した時点で放冷、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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で精製し、生成物を得た。



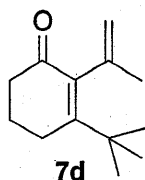
7b

3-Ethyl-2-isopropenyl-cyclohex-2-enone (7b): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.27 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.96 (tt, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 198.3 (s), 160.7 (s), 141.3 (s), 138.9 (s), 115.3 (t), 38.1 (t), 29.2 (t), 23.6 (q), 22.4 (t), 12.9 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1670, 1610; MS m/e (rel intensity, %) 164 (M^+ , 100), 149 (93), 93 (39); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ 164.1201, found 164.1203.

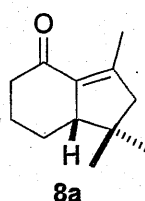


7c

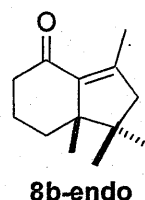
2-Isopropenyl-3-isopropyl-cyclohex-2-enone (7c): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 198.5 (s), 164.1 (s), 138.0 (s), 115.0 (t), 38.3 (t), 32.1 (d), 23.9 (q), 23.7 (t), 22.6 (t), 20.5 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1670; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 71), 163 (100), 107 (32); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1363.



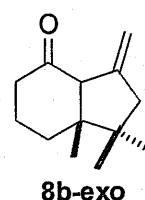
3-tert-Butyl-2-isopropenyl-cyclohex-2-enone (7d): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.50-2.27 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 199.7 (s), 164.7 (s), 141.3 (s), 138.7 (s), 116.1 (t), 38.4 (s), 38.2 (t), 29.7 (q), 29.0 (t), 24.5 (q), 22.7 (t); IR (cm^{-1} , neat) 1660; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M^+ , 64), 177 (100), 149 (37), 121 (30); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192.1515, found 192.1512.



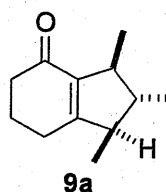
1,1,3-Trimethyl-1,2,5,6,7,7a-hexahydro-inden-4-one (8a): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 2.24 (m, 4H), 2.22 (ddd, $J = 14.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 198.3 (s), 167.4 (s), 139.6 (s), 50.2 (s), 49.4 (d), 45.1 (d), 38.4 (t), 24.8 (t), 23.5 (t), 19.3 (q), 18.0 (q), 17.5 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1670, 1630; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 100), 163 (82), 149 (56); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1356.



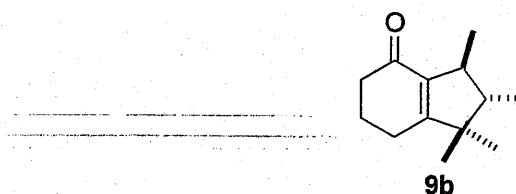
1,1,3,7a-Tetramethyl-1,2,5,6,7,7a-hexahydro-inden-4-one (8b-endo): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 2.44-2.23 (m, 4H), 2.19 (ddt, $J = 18.1, 2.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 198.9 (s), 172.3 (s), 138.1 (s), 51.9 (d), 47.8 (s); IR (cm^{-1} , neat) 1660; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M^+ , 45), 177 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192.1515, found 192.1500.



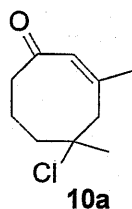
1,1,7a-Trimethyl-3-methylene-octahydro-inden-4-one (8b-exo): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.63 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 6.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (tq, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H), 1.58 (dt, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 212.1 (s), 147.8 (s), 108.4 (t), 64.5 (d), 51.0 (s), 46.0 (t), 42.9 (s), 37.7 (t), 29.8 (t), 24.7 (q), 22.5 (t), 21.5 (q), 18.0 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1700; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M^+ , 21), 177 (100), 149 (63), 121 (55); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192.1515, found 192.1491.



1,2,3-Trimethyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-inden-4-one (9a): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.38 (m, 3H), 2.18 (ddd, $J = 19.2, 13.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.33 (ddd, $J = 20.4, 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 200.4 (s), 153.0 (s), 133.6 (s), 56.4 (d), 54.9 (t), 41.3 (s), 40.9 (t), 27.3 (q), 24.4 (t), 23.8 (t), 23.7 (q), 16.6 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1670, 1610; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 80), 163 (100), 135 (35); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1369.

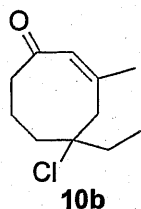


1,1,2,3-Tetramethyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-inden-4-one (9b): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.20 (ddd, $J = 18.1, 11.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00-1.66 (m, 5H), 1.38 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 201.3 (s), 150.8 (s), 139.1 (s), 52.6 (d), 51.4 (s), 44.0 (s), 41.0 (t), 29.4 (t), 26.2 (q), 22.7 (q), 21.9 (q), 20.8 (t), 16.7 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1670; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M^+ , 52), 177 (88), 149 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192.1515, found 192.1504.

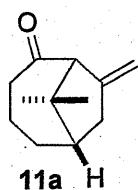


5-Chloro-3,5-dimethyl-cyclooct-2-enone (10a): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz,

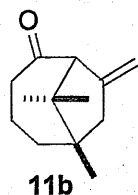
CDCl₃) δ 6.21 (s, 1H), 3.49-2.65 (br, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 201.1 (s), 151.5 (s), 134.0 (d), 70.5 (s), 48.1 (t), 39.7 (t), 38.4 (t), 32.3 (q), 29.7 (q), 20.3 (t); IR (cm⁻¹, neat) 1625, 1610; MS *m/e* (rel intensity, %) 186 (M⁺, 10), 151 (100), 143 (86), 123 (56), 109 (59), 95 (63); HRMS calcd for C₁₀H₁₅OCl 186.0812, found 186.0818.



5-Chloro-5-ethyl-3-methyl-cyclooct-2-enone (10b): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (s, 1H), 3.04 (br, 2H), 2.72 (br, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.67 (m, 6H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 201.0 (s), 151.7 (s), 134.0 (d), 75.0 (s), 46.4 (t), 39.8 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 29.8 (q), 20.1 (t), 8.6 (q); IR (cm⁻¹, neat) 1640, 1610; MS *m/e* (rel intensity, %) 200 (M⁺, 13), 171 (75), 165 (100), 157 (64), 123 (50), 109(51), 95 (65); HRMS calcd for C₁₁H₁₇OCl 200.0969, found 200.0983.

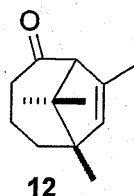


9,9-Dimethyl-8-methylene-bicyclo[4.2.1]nonan-2-one (11a): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.11 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 210.6 (s), 149.5 (s), 110.0 (t), 71.4 (d), 47.1 (d), 43.6 (s), 42.3 (t), 36.6 (t), 31.1 (q), 30.1 (t), 21.5 (q), 18.9 (t); IR (cm⁻¹, neat) 1690, 1640; MS *m/e* (rel intensity, %) 178 (M⁺, 43), 163 (54), 107 (100); HRMS calcd for C₁₂H₁₈O 178.1358, found 178.1362.

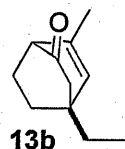


6,9,9-Trimethyl-8-methylene-bicyclo[4.2.1]nonan-2-one (11b): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.60-2.41 (m, 3H), 2.34 (ddd, *J* = 19.5, 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 211.1 (s), 147.6 (s), 110.2 (t), 73.2 (d), 45.9 (s), 45.2 (9s), 43.9 (t), 41.5 (t), 38.8 (t), 28.2 (q), 23.2 (q), 20.2 (t), 19.0 (q); IR (cm⁻¹, neat) 1690; MS *m/e* (rel intensity, %) 192 (M⁺, 61), 149 (69), 121 (100); HRMS calcd for C₁₃H₂₀O 192.1470, found 192.1470.

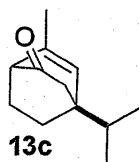
192.1515, found 192.1517.



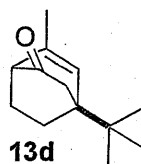
6,8,9,9-Tetramethyl-bicyclo[4.2.1]non-7-en-2-one (12): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.57-2.41 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 212.2 (s), 136.6 (d), 135.4 (s), 77.4 (d), 52.6 (s), 46.5 (s), 43.9 (t), 38.0 (t), 28.7 (q), 21.8 (t), 20.7 (q), 19.0 (q), 15.6 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1685; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M^+ , 46), 177 (100), 149 (82), 121 (96); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192.1515, found 192.1484.



4-Ethyl-6-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one (13b): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 18.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 213.5 (s), 137.0 (s), 132.5 (d), 54.2 (d), 45.3 (d), 41.1 (s), 30.4 (t), 30.0 (t), 23.3 (t), 20.0 (q), 8.6 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1720; MS m/e (rel intensity, %) 164 (M^+ , 19), 122 (100), 93 (86); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ 164.1201, found 164.1206.

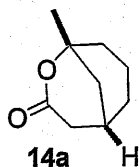


4-Isopropyl-6-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one (13c): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (s, 1H), 1.93 (dd, $J = 18.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 213.6 (s), 137.0 (s), 131.7 (d), 53.9 (d), 44.3 (s), 43.2 (t), 32.9 (d), 27.7 (t), 23.3 (t), 20.1 (q), 17.8 (q), 17.8 (q); IR (cm^{-1} , neat) 1720; MS m/e (rel intensity, %) 178 (M^+ , 9), 136 (100), 121 (43), 93 (62); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ 178.1358, found 178.1361.

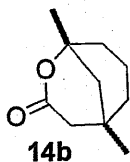


4-tert-Butyl-6-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one (13d): colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (600

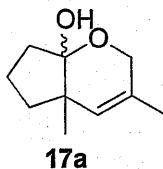
MHz, CDCl₃) δ 6.00 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.98 (dd, J = 18.0, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.96 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 213.7 (s), 136.7 (s), 130.9 (d), 53.3 (d), 47.0 (s), 41.6 (t), 32.8 (s), 25.7 (q), 25.5 (t), 23.4 (t), 20.2 (q); IR (cm⁻¹, neat) 1720; MS m/e (rel intensity, %) 192 (M⁺, trace), 150 (100), 135 (78); HRMS calcd for C₁₃H₂₀O 192.1515, found 192.1513.



1,5-Dimethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one (14a): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (dd, J = 18.4, 2.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 18.4, 1.5 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.60 (dt, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (s), 82.3 (s), 43.8 (t), 41.8 (t), 37.8 (t), 36.7 (t), 30.8 (s), 30.1 (q), 28.6 (q), 18.8 (t); IR (cm⁻¹, neat) 1720; MS m/e (rel intensity, %) 168 (M⁺, trace), 125 (100), 111 (68); HRMS calcd for C₁₀H₁₆O₂ 168.1151, found 168.1147.

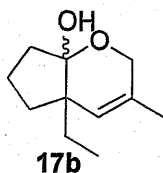


5-Ethyl-1-methyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one (14b): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (dd, J = 18.4, 2.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.7, 1.8 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (s), 81.1 (s), 41.8 (t), 39.7 (t), 37.0 (t), 35.6 (t), 35.0 (t), 33.6 (s), 28.7 (d), 18.6 (t), 6.9 (q); IR (cm⁻¹, neat) 1720; MS m/e (rel intensity, %) 182 (M⁺, trace), 153 (100), 139 (77), 125 (50); HRMS calcd for C₁₁H₁₈O₂ 182.1307, found 182.1334.



3,4a-Dimethyl-4a,5,6,7-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyran-7a-ol (17a): colorless oil; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (s, 1H), 4.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 128.9 (s), 127.3 (d), 105.1 (s), 63.9 (t), 43.2 (s), 39.0 (t), 36.3 (t), 22.5 (q), 18.6 (t), 18.3 (q); IR (cm⁻¹, neat) 3350; MS m/e (rel intensity, %) 168 (M⁺, 76), 153

(690), 109 (100), 93 (81); HRMS calcd for $C_{11}H_{18}O_2$ 168.1151, found 168.1155.

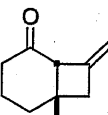


4a-Ethyl-3-methyl-4a,5,6,7-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyran-7a-ol (17b): colorless oil; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.45 (dq, $J = 7.4, 14.1$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 129.9 (s), 125.0 (d), 105.8 (s), 64.3 (t), 46.2 (s), 35.6 (t), 35.0 (t), 26.7 (t), 18.8 (t), 18.4 (q), 8.6 (q); IR (cm^{-1} , neat) 3400, 2950; MS m/e (rel intensity, %) 182 (M^+ , 71), 167 (52), 135 (97), 107 (100), 95 (82), 93 (77), 55 (66); HRMS calcd for $C_{12}H_{12}O_2$ 182.1307, found 182.1293.

1.4 参考文献と注釈

- 1) Cargill, P. L.; Crawford, J. W. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 356.
- 2) Do Khac Manh Duc; Fetizon, M.; Hanna, I.; Olesker, A.; Pascard, C.; Prange, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1209.
- 3) Duk, D. K. M.; Fetizon, M.; Hanna, I.; Lazare, S. *Synthesis*, **1981**, *22*, 139.
- 4) Kakiuchi, K.; Fukunaga, K.; Matuo, F.; Ohnishi, Y.; Tobe, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6742.
- 5) 6 位の置換基別に転位反応の生成物を次ページにまとめた。
Table A (R=Me)、Table B (R=Et)、Table C (R=*i*-Pr)、Table D (R=*t*-Bu)
- 6) Kakiuchi, K.; Horiguchi, T.; Minato, K.; Tobe, Y.; Kurosawa, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6557.
- 7) Cook, D. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 522.
- 8) 酸は基質に対して二当量加えて測定した。化合物 **2** のカルボニルの IR 吸収は 1685 cm^{-1} に現れる。酸の添加直後と 30 分後にそれぞれ測定した結果、いずれも **4** と TiCl_4 の混合溶液では 1610 cm^{-1} に低波数シフトし、 H_2SO_4 や AlCl_3 と **4** の混合溶液では、カルボニルの吸収はシフトしなかった。

Table A. Rearrangement of Methylketone 3.

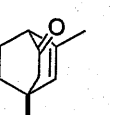


3

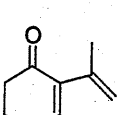
acid (2.0 eq.)

→

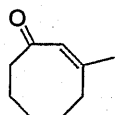
r.t



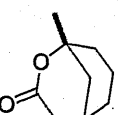
13a



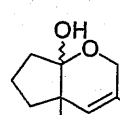
7a



10a



14a



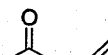
17a

acid	solvent	reaction time (h)	products (yield, %)				
			13a	7a	10a	14a	17a
TsOH	benzene ^[2]	4	14			23	
H ₂ SO ₄ ^[1]	benzene	0.5			complex results		
CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	0.7		33			17
BF ₃ -Et ₂ O	benzene ^[2]	1		49			trace
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	2.5		32			16
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0.7		46			
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	2			35		
BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	8			35		

[1] Using 1.0 eq of acid.

[2] The reaction was carried out at 80 °C.

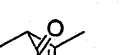
Table B. Rearrangement of Ethylketone 4.



4

acid (2.0 eq.)

r.t.



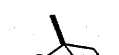
13b



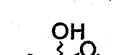
7b



10b



14b



17b

			products (yield, %)				
acid	solvent	reaction time (h)	13b	7b	10b	14b	17b
TsOH	benzene ^[2]	9	16	12		33	
H ₂ SO ₄ ^[1]	benzene	4.5		9		65	
CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	0.7		37			21
BF ₃ -Et ₂ O	benzene ^[2]	1		48			
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	3		28			24
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	1		52			
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1			36		
BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	3			44		

[1] Using 1.0 eq of acid.

[2] The reaction was carried out at 80 °C.

Table C. Rearrangement of i-Propylketone 5.

acid	solvent	reaction time (h)	products (yield, %)				
			13c	7c	8a	9a	11a
TsOH	benzene ^[2]	10	17	37			
H ₂ SO ₄ ^[1]	benzene	4	54				
CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	1.2		11	47		
BF ₃ -Et ₂ O	benzene ^[2]	1.7		21	24		
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	3.5		31			
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0.5			38	31	
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1					33
BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	3					50

[1] Using 1.0 eq of acid.

[2] The reaction was carried out at 80 °C.

Table D. Rearrangement of t-Butylketone 6.

acid	solvent	reaction time (h)	products (yield, %)					
			13d	7d	8b (exo/endo)	9b	11b (exo)	12 (endo)
TsOH	benzene ^[2]	5		31				
H ₂ SO ₄ ^[1]	benzene	10	56					
CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	1			33 (endo)			
BF ₃ -Et ₂ O	benzene ^[2]	1.7			36 (endo)			
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	23			41 (endo)			
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	1			trace (endo)	70		
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	0.7					60	4
BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	8.5			11(exo)		66	

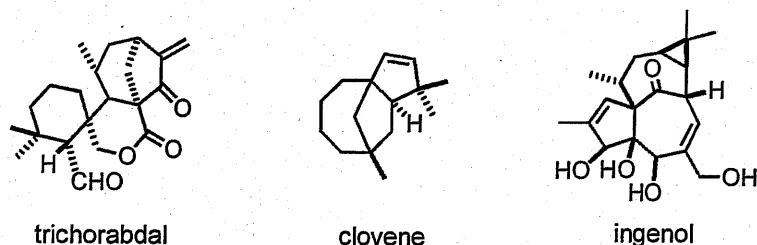
[1] Using 1.0 eq of acid.

[2] The reaction was carried out at 80 °C.

第2章 架橋中員環形成反応を利用した抗がん活性タキソールの合成研究

2.1 序論

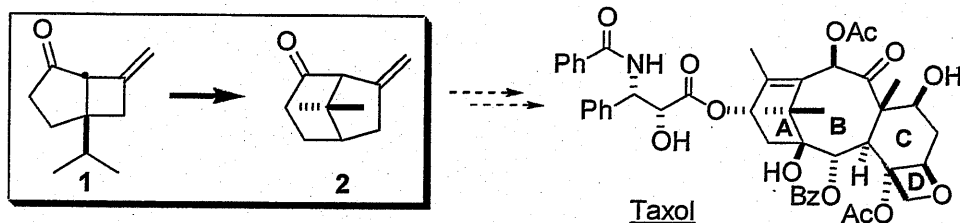
生物活性を示すテルペン系天然物の中には、一炭素で架橋された架橋中員環構造を含むものが多い。



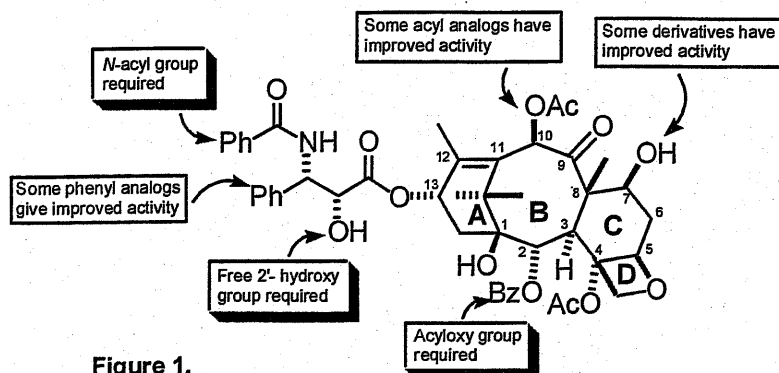
これら天然物の化学合成に応用できる架橋中員環の形成には、効率良い構築法の報告例は少ない¹⁾。そこで、第1章で述べたメチレンシクロブチルケトン類での架橋中員環の形成法を応用したテルペノイドの合成を計画した。

本反応をさらに高次構造化合物の合成へ展開するためには、多様な基質への適用が必要となる。メチレンビスシクロ[3.2.0]ヘプタノン1に本反応を適用すると、生成物2としてイソプロピリデン架橋を持つ7員環が得られる。この架橋構造を抗がん活性タキソール²⁾の合成に応用することを計画した (Scheme 1)。

Scheme 1.



強い抗がん作用を示すことが知られているタキソールは、イチイの樹皮から単離されたジテルペノイドで、1971年に Wallらにより、その構造が決定された³⁾。すでにタキソールは臨床に用いられているが、天然からの供給が少なく、その強い副作用や水溶性に欠けるなどの問題点がある。また、これまでの研究から、タキソール特有のチューブリン重合促進作用は C2 位の酸素官能基と C13 位のイソセリン側鎖が活性発現基であるとされ、D 環の存在に関わらず、その活性に影響のないことが明らかにされた。加えて官能基を誘導体化すると、その活性を高められる可能性があり、多くの誘導体新薬創出が期待される (Figure 1)^{2b)}。これらのことから、多くの研究者が合成に取り組んできた。



しかし、中心骨格となる AB 環は、イソプロピリデン架橋 10 員環構造で、橋頭位に二重結合を持つ歪んだ炭素骨格から形成されている。これまでの化学全合成例においても⁴⁻⁹⁾、この架橋部を含む AB 環の形成は鍵とされ、それぞれ独自の手法で形成しているが、いずれも効率よい構築法ではない。

以上の観点から本研究では、開発した転位反応により、架橋 7 員環化合物を導き、この構造を利用して効率よくタキソール AB 環骨格を形成した。さらに、C 環構築を想定した B 環部への官能基導入、及び変換を行った。

2.2 結果と考察

2.2.1 メチレンビスクロ[3.2.0]ケトンの転位反応による架橋 7 員環の形成

架橋 8 員環の形成反応の開発に基づき、5 位にイソプロキル基、7 位にエキソメチレン基を有するビスクロ[3.2.0]ヘプタノン **1** からビスクロ[3.2.1]ヘプタノン **2** への転位反応を検討した。化合物 **1** はシクロペンテンオン誘導体 **3**^[10] とアレンの光付加反応によって得ることができた。酸として BCl₃、TiCl₄、AlCl₃、H₂SO₄ を作用させると、期待した通り TiCl₄ を用いたときにイソプロピリデン架橋を有する 7 員環化合物を得た (Table 1)。

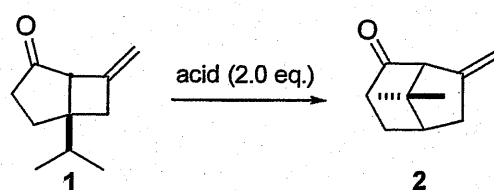
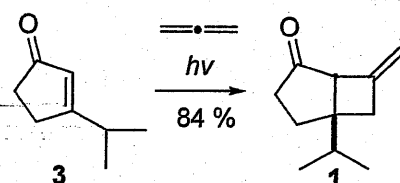


Table 1. Rearrangement with Acids

acid	time	product
H ₂ SO ₄ ^[1]	1h	complex results
AlCl ₃ ^[2]	2h	3%
TiCl ₄ ^[2]	4h	38%
BCl ₃ ^[2]	12h	12%

[1] The reactions were carried out in benzene at roomtemperature.

[2] The reactions were carried out in CH₂Cl₂ at roomtemperature.



ここで、効率よく得るために、さらに条件検討を行った (Table 2)。反応温度が 0 °C の場合、室温に比べ転化率、収率共に低かった (entry 1、2)。

Table 2. Rearrangement with TiCl₄

entry	TiCl ₄ (eq.)	time (h)	temp. (°C)	2/1 (%) ^[1]
1	2	4	0	14/28
2	2	4	20	38/13
3	1	4	20	8/88 ^[2]
4	3	4	20	49/4
5	5	2	20	78/0
6	6	2.5	20	48/0

[1] Determined by Gas Chromatography

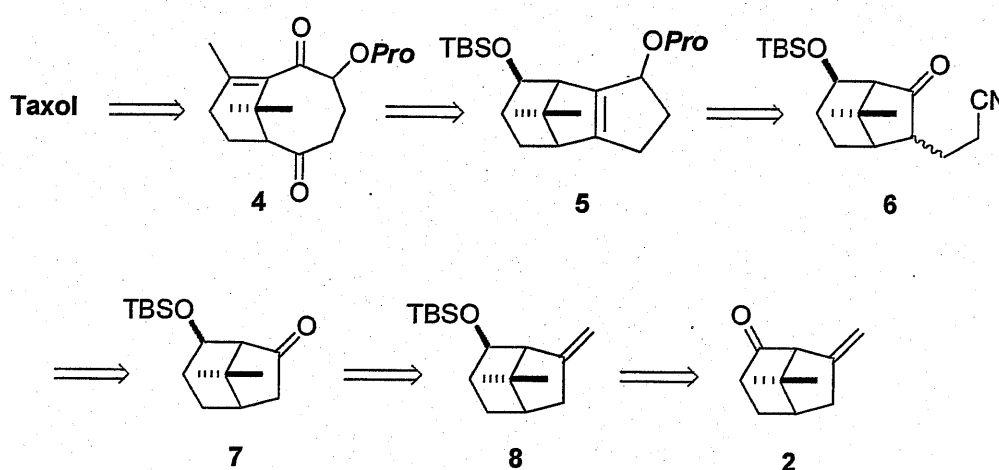
[2] product/substrate (11%/40%), 22h

そこで室温下、試薬の当量数を変えて行った。基質に対して TiCl_4 を 1 当量用いた結果、反応の進行速度は遅く、長時間反応を続けても収率の向上は見られなかった (entry 3)。基質に対して 5 当量用いたとき、最も良い結果が得られた (entry 5)。ビシクロ[3.2.0]ヘプタン **1** の TiCl_4 による転位反応により、架橋 7 員環化合物 **2** を効率よく得ることができたので、次にこの化合物 **2** から AB 環骨格合成を目指した。

2.2.2 還元的 SmI_2 ラジカル環化を鍵反応とするタキソール AB 環の合成

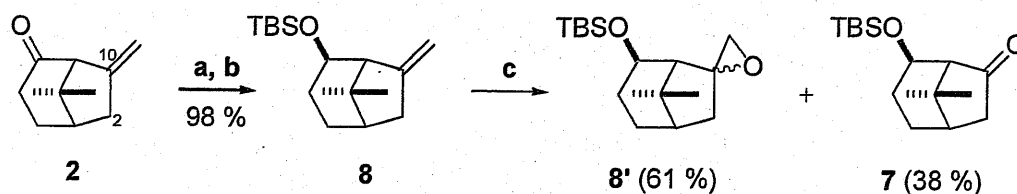
先の転位反応で得られた架橋 7 員環化合物を出発物質として、合成目的とするタキソールの AB 環骨格であるビスクロ[5.3.1]ウンデカン **4** の逆合成解析を Scheme 2 に示す。合成目的とする **4** は、三環性化合物 **5** の開裂によりビスクロ[5.3.1]ウンデカン骨格を導き、酸素官能基を変換して導くことができると考えた。三環性化合物 **5** は、鍵反応となる還元的 SmI_2 ラジカル環化反応¹¹⁾により、 γ -シアノケトン **6** から導くことができる。シアノケトン **6** はオレフィン **8** からケトン **7** へ変換し、シアノエチル基の導入により得ることとした。オレフィン **8** は、転位反応で得られる架橋 7 員環化合物 **2** の酸素官能基を変換して得ることとした。

Scheme 2. Retrosynthetic Analysis of the AB-Ring Core of Taxol



架橋 7 員環ケトン **2** に DIBALH を作用させると、反応は立体選択的に進行し、生成した単一のアルコールを TBS 基で保護、オレフィン **8** を得た。次に C2 位へのシアノエチル基の導入を考慮し、C10 位のエキソオレフィンをオゾン分解反応で、カルボニルへと変換を試みた。目的のケトン **7** は 38 %でしか得られず、エポキシド **8'** が主生成物で得られた (Scheme 3)。

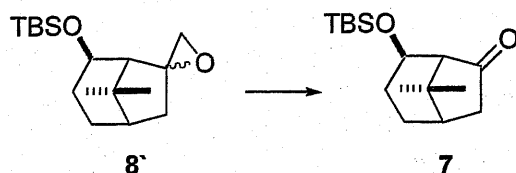
Scheme 3. Synthesis of Ketone 7-Part 1



Reagents and conditions: (a) DIBALH, Et_2O , -78°C ; (b) TBSCl, imidazole, DMF, rt; (c) O_3 , *i*-pentane, -78°C ; PPh_3 , rt.

そこでエポキシド **8'** からケトン **7** への変換を検討した (Scheme 4)。過よう素酸を用いた場合、アルデヒド体が主生成物で得られ、目的のケトン **7** は低収率であった (方法 A)。得られたアルデヒド体を Bayer-Villiger 酸化でエステル体とし、アルコールへ還元、酸化によりケトン **7** へと導いた。しかし多段階の上に変換率も悪いものであった (方法 B)。また、LiBr を用いた場合も効率の良い変換法ではないことが分かった (方法 C)¹²⁾。

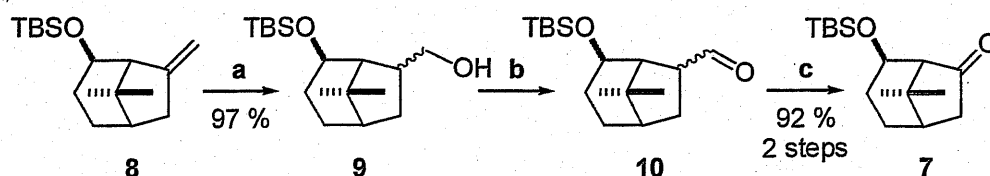
Scheme 4. Transformation of **8'** to Ketone **7**



- A) $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, THF, 0 °C, 26 %
 B) i) $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, THF, rt; ii) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C; iii) LiAlH_4 , Et_2O , -35 °C; iv) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 , 0 °C, rt, 32 % (4 steps)
 C) LiBr, HMPA, toluene, reflux, 18 %.

以上の結果から、オレフィン **8** からケトン **7** への合成ルートを次のように変更した。まず、オレフィン **8** からヒドロホウ素化-酸化反応により一級アルコール **9** へと導いた。アルコール **9** は立体異性体の混合物 (88:12) であるが、目的とするケトン **7** への合成上の影響は無いとし、そのまま先へ進めた。アルコール **9** からスワン酸化でアルデヒド **10** へと導き、続く酸素酸化によりケトン **7** を収率良く得ることができた (Scheme 5)¹³⁾。

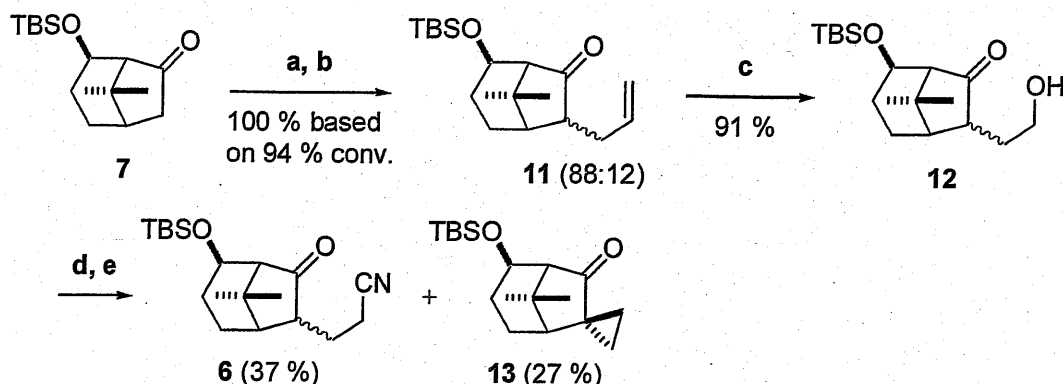
Scheme 5. Synthesis of Ketone **7**-Part 2



Reagents and conditions: (a) BH_3 -THF, rt; H_2O , NaOH, H_2O_2 , rt; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; (c) O_2 , *t*-BuOK, THF/DMSO (4/1), -20 °C, 92 % (2 steps).

続いて、ラジカル環化反応前駆体となる γ -シアノケトン **6** の合成を行なった (Scheme 6)。まず、ケトン **7** に Michael 付加によるシアノエチル基の導入を試みたが、反応が進行しなかった。そこで、アリル基を導入し、その末端をシアノエチル基へ変換する経路に変更した。よう化アリルを用いてアリル化を行ったところ、*C*-アリル体と副生成物として *C,O*-ジアリル体が得られた。

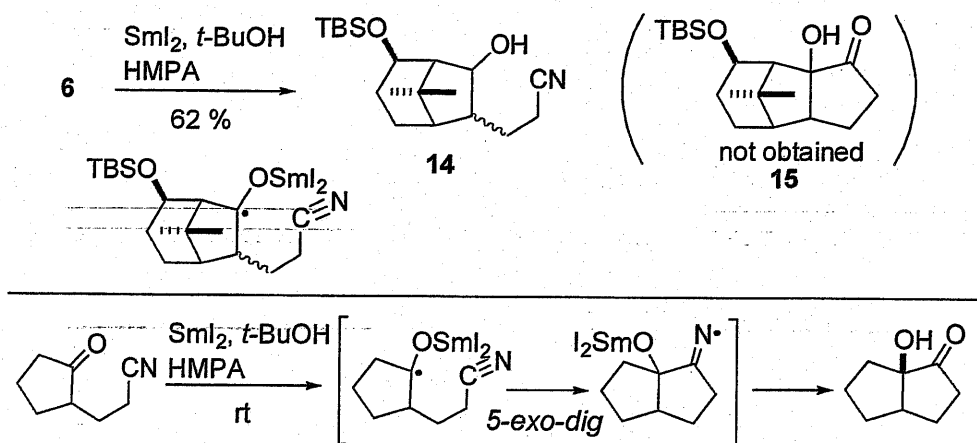
Scheme 6. Synthesis of γ -Cyanoketone 6



Reagents and conditions; (a) LDA, HMPA, allyliodide, THF, -78 °C to 0 °C; (b) AcOH, THF, H₂O, rt; (c) O₃, MeOH, -78 °C; NaBH₄, 0 °C; (d) MsCl, NEt₃, Et₂O, rt; (e) NaCN, DMSO, 30 °C.

これら生成物の精製が困難であったため、混合物を酢酸-THF-水混合溶液中で処理することで単一の C-アシルケトン **11** を得ることができた。次に、オゾン酸化で得られるオゾニドに NaBH₄ を作用させ、アルコール **12** を得た。次にアルコールをメシル化、続くシアノ化を行ったところ、目的の γ -シアノケトン **6** と副生成物としてシクロプロパン **13** が得られた。

Scheme 7. Cyclization of γ -Cyanoketone 6

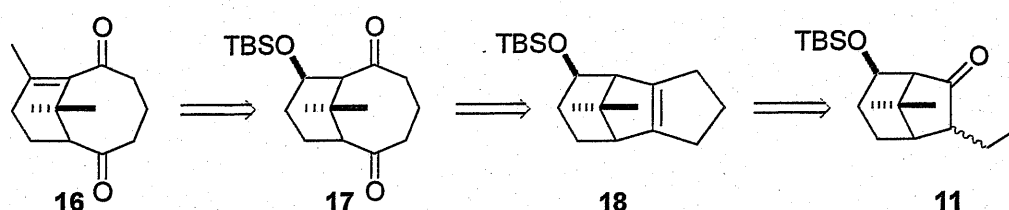


得られた γ -シアノケトン **6** から SmI₂ を用いた還元的ラジカル環化反応を試みたところ、カルボニルが還元されたアルコール **14** が生成するのみで、ケトアルコール **15** の生成は確認できなかった。発生したケチルラジカルが 5-エキソ環化する際に、シアノケトン **6** の架橋骨格が予想以上に歪んでおり、シアノエチル基がラジカル中心に接近することが困難であったため、環化が進行しなかったものと考えている (Scheme 7)。そこで当初の計画であった SmI₂ を用いた還元的ラジカル環化反応による 5 員環形成を残念して、合成経路の変更を行なった。

2.2.3 分子内鈴木カップリングを鍵反応とするタキソール AB 環の合成

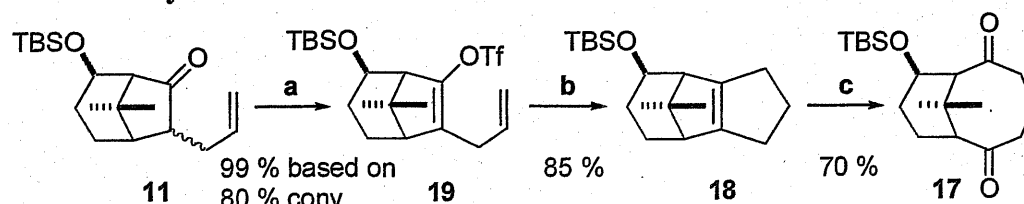
次に、エノールトリフラートを経る分子内鈴木カップリング反応¹⁴⁾による三環性化合物の形成を鍵とした逆合成計画を立てた。目的とするビシクロ[5.3.1]ウンデカン **16** は、**17** からジカルボニル基の保護、酸素官能基変換でエキソオレフィンとし、その二重結合の異性化で導くことができると考えた。ジケトン **17** は三環性オレフィン **18** のオゾン分解で導き、**18** はアリルケトン **11** の分子内鈴木カップリング反応で合成可能であると考えた。この経路では、環形成と同時にその縮環部に二重結合が導入されるので、オゾン分解による 8 員環の形成までが短段階で進められる (Scheme 8)。

Scheme 8. Retrosynthetic Analysis of the AB-Ring Core of Taxol-Part 2



まずアリルケトン **11** に KHMDS を塩基として用いてエノールトリフラート **19** を導き、続く分子内鈴木カップリング反応による 5 員環の形成を試みた。条件検討の結果、ヒドロホウ素化に用いた過剰の 9-BBN を水で失活させ、共存試薬にリン酸カリウムを用いると三環性オレフィン **18** を収率よく得た。得られた **18** の縮環部二重結合をオゾン分解により開裂、目的としたビシクロ[5.3.1]ウンデカン **17** へと導くことができた (Scheme 9)。

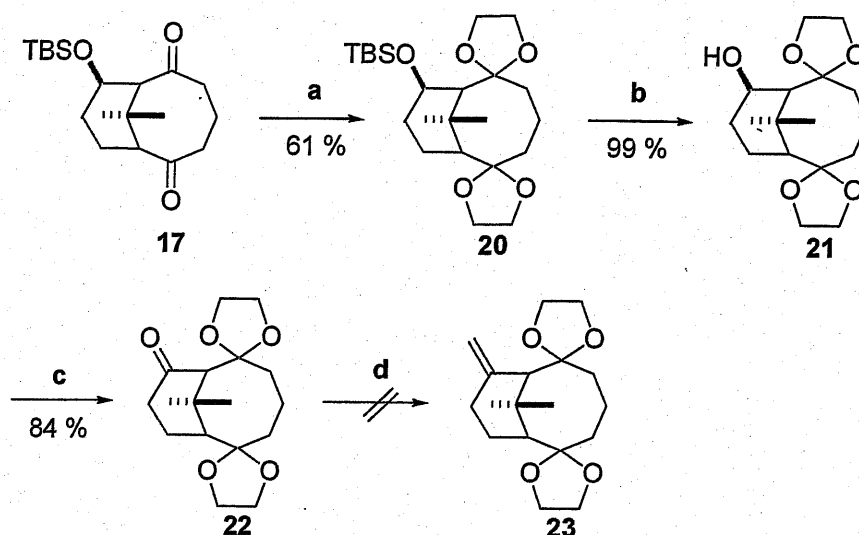
Scheme 9. Synthesis of Diketone 17



Reagents and conditions; (a) KHMDS, PhNTf₂, THF, -78 °C; (b) 9-BBN, THF, rt; H₂O, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, dioxane, 80 °C; (c) O₃, CH₂Cl₂/MeOH (1/1), -78 °C; Me₂S, rt.

次に得られたジケトン **17** のカルボニル基の保護によりジケタール **20** へと導き、脱 TBS 化、二級アルコールを PCC 酸化し、ケトン **22** を得た。このケトンから Wittig 反応によるオレフィン **23** への変換を試みたが反応は進行しなかった (Scheme 10)。これは、gem-ジメチル基とアセタールの水素が立体障害となり、Wittig 試薬の接近を妨げているためだと考えられる。

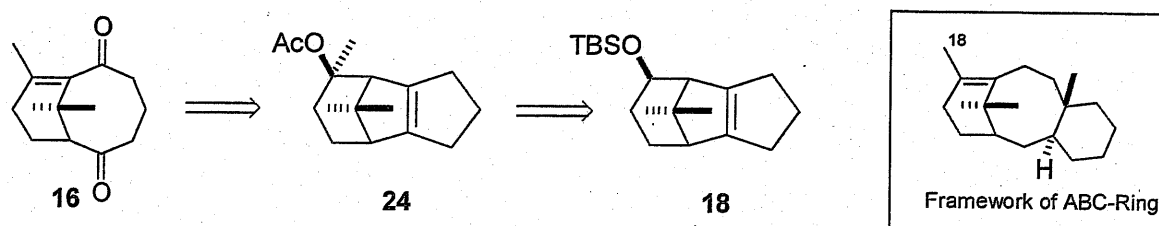
Scheme 10. Approach to Olefin 23



Reagents and conditions; (a) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$, (+)-CSA, CH_2Cl_2 , rt; (b) TBAF, THF, rt; (c) PCC, NaOAc, MS4A, CH_2Cl_2 , rt; (d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, NaNH_2 , toluene, reflux.

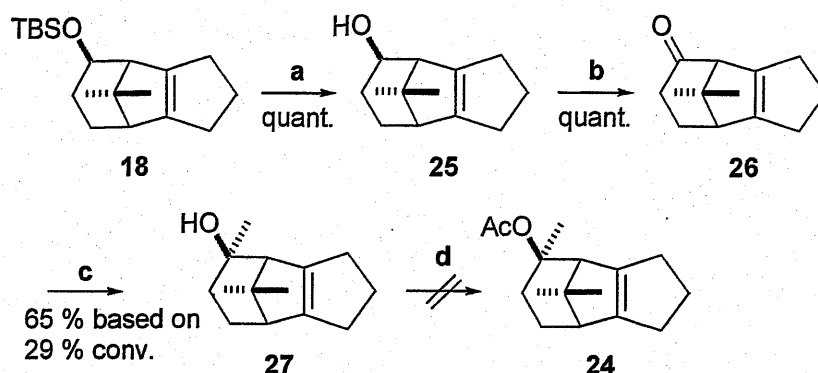
そこで先に合成できた三環性オレフィン **18** から、C18 となる一炭素を導入、脱離基となる官能基を組み込み、縮環部を開裂して 8 員環を誘導、脱離により橋頭位への二重結合を導入する合成経路に変更した。目的のジケトン **16** はオゾン分解、脱離により二重結合が導入できるアセテート **24** から導き、アセテート **24** はオレフィン **18** の酸素官能基を変換して得ることとした (Scheme 11)。

Scheme 11. Retrosynthetic Analysis of the AB-Ring Core of Taxol-Part 3



まず、三環性オレフィン **18** から脱保護、TPAP を用いた触媒的酸化¹⁵⁾によりケトン **26** を得た。Grignard 反応により一炭素導入したアルコール **27** を導いた。次に塩基を作用させた脱酢酸による橋頭位二重結合の導入を想定し、アセテート **24** としてからオゾン分解を予定したが、架橋部のメチル基が立体障害になるためか、三級アルコールのアセチル化は進行しなかった (Scheme 12)。

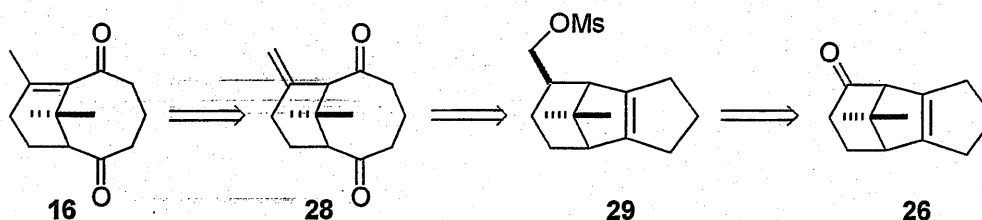
Scheme 12. Approach to Acetate 24



Reagents and conditions; (a) TBAF, THF, rt; (b) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, rt; (c) MeMgBr, Et₂O, rt; (d) Ac₂O, pyridine, DMAP, 0 °C.

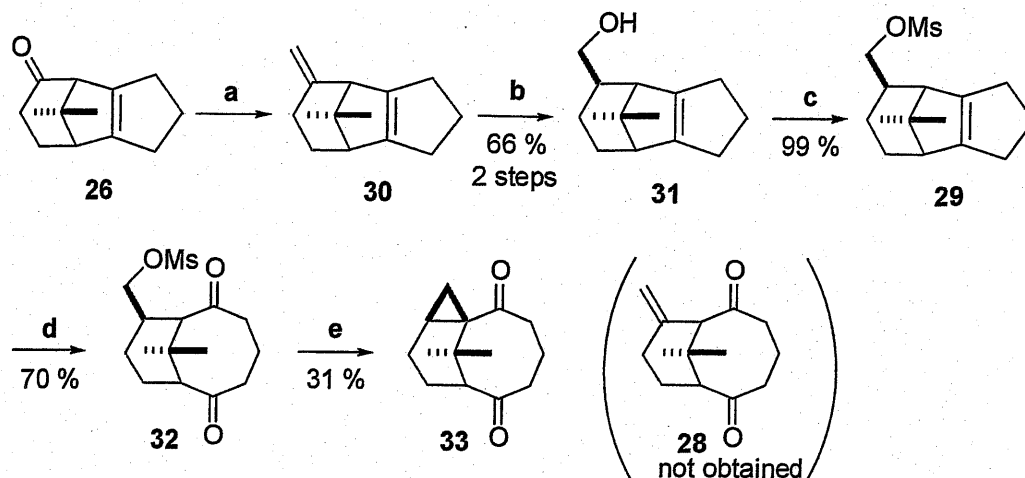
次に、予想する架橋部メチル基の立体障害の軽減を考慮した合成ルートへ変更した。すなわち、目的のジケトン **16** へはオレフィン **28** のエキソオレフィンの異性化により導くことにした。オレフィン **28** は三環性メシレート **29** をオゾン分解後、脱離することで得ることができると考えた。メシレート **29** は、**18** から定量的に導くことができるケトン **26** を Wittig 反応でエキソオレフィンとし、ヒドロホウ素化－酸化で得られるアルコールをメシル化して得ることとした (Scheme 13)。

Scheme 13. Retrosynthetic Analysis of the AB-Ring Core of Taxol-Part 4



まず、ケトン **26** から Wittig 反応によりエキソメチレン **30** を導き、続くヒドロホウ素化－酸化により単一のアルコール **31** を得た。アルコールのメシル化、オゾン分解によりメシレート **32** を合成することができた。次にアミン性強塩基である DBU を用いた脱離によるジケトン **28** への変換を行ったところ、分子内求核置換反応で生成するシクロプロパン **33** が 31% の収率で得られるのみで、ジケトン **28** は得られなかった (Scheme 14)。

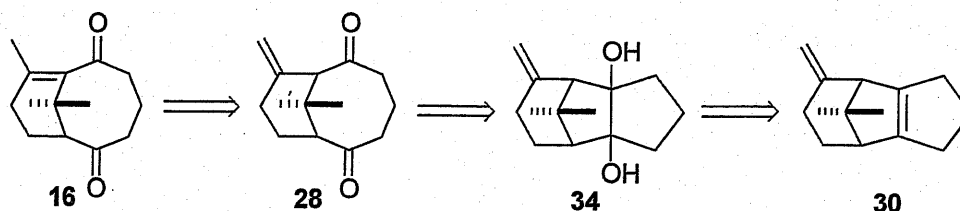
Scheme 14. Approach to Diketone 28



Reagents and conditions; (a) $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$, NaNH_2 , toluene, reflux; (b) BH_3 , THF, NaOH , H_2O_2 , rt; (c) MsCl , pyridine, CH_2Cl_2 , rt; (d) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1); PPh_3 , rt; (e) DBU , toluene, reflux.

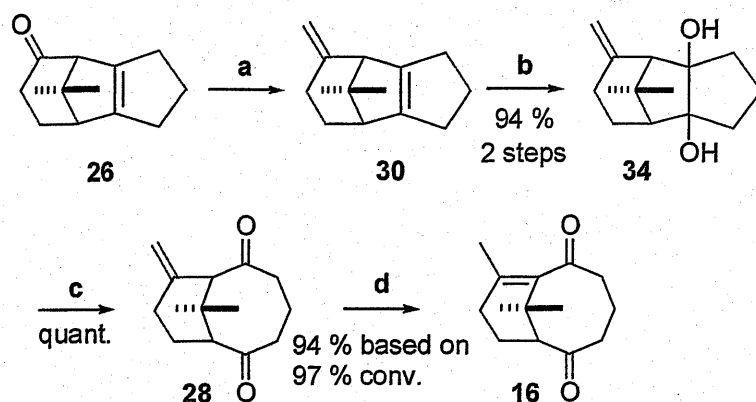
これまでの結果から、ビスクロ[5.3.1]ウンデカン骨格としてからエキソオレフィンを導入するのが困難であったため、オレフィン 30 のエキソオレフィン部を残したまま開裂する経路へと変更した。オレフィン 30 の縮環部の二重結合を選択的に酸化して、ジオール 34 を導き、ジオールの酸化的開裂によりオレフィン 28 を得ることができる。得られた 28 のエキソオレフィンを異性化して、ジケトン 16 へと導く計画である (Scheme 15)。

Scheme 15. Retrosynthetic Analysis of the AB-Ring Core of Taxol-Part 5



オレフィン 30 から Sharpless らの方法¹⁶⁾を用いて、四置換二重結合を選択的に酸化してジオール 34 へと変換した。次に過ヨウ素ナトリウムを用いてジオール 34 の酸化的開裂を試みたが、目的のエキソオレフィン 28 への反応は遅く、低収率であった。そこで四酢酸鉛を用いたところ、反応は短時間で進行し、定量的にエキソオレフィン 28 を得ることができた (Scheme 16)。

Scheme 16. Synthesis of Diketone 16



Reagents and conditions; (a) $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{Br}$, NaNH_2 , toluene, reflux; (b) OsO_4 (cat.), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , MsNH_2 , quinuclidine, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, rt; (c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzene, rt; (d) $t\text{-BuOK}$, DMSO/DMF (1/1), -10°C .

次に、エキソオレフィン **28** から橋頭位へ二重結合の異性化を試みた (Table 3)。 $p\text{-TsOH}$ を用いた酸性条件では、C11-C12 への二重結合の異性化ではなく、C12-C13 へ異性化した生成物 **35** が定量的に得られた (entry 1)。そこで塩基性条件での異性化を行った。DBU では反応は進行しなかった (entry 2)。室温で DMSO 中、 $t\text{-BuOK}$ を作用させると¹⁷⁾、目的のジケトン **16** と副生成物で **35** が得られた (entry 3, 4)。そこで 0°C で $t\text{-BuOK}$ を作用させたところ、副生成物の生成を抑えることができた (entry 6, 7)。さらに反応温度を下げるためには DMSO だけでは融点が高く、単独で使うことができない。そこで、DMSO/DMF 混合溶媒を用いて -10°C で反応を行なったところ、最も良い結果が得られた (entry 8)¹⁸⁾。異性化条件を確立し、橋頭位に二重結合を導入したタキソール AB 環骨格に相当するジケトン **16** を合成することができた。

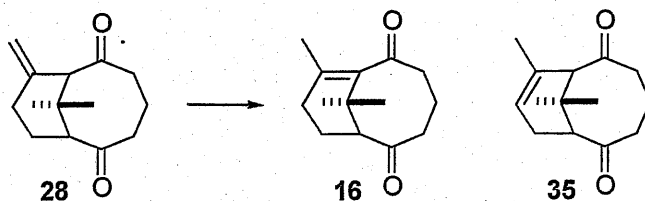


Table 3. Isomerization of Diketone 28

entry	reagent	solvent	time (h)	temp. ($^\circ\text{C}$)	products (yield, %)		
					28	16	35
1	$p\text{-TsOH}$ (1 eq.)	benzene	45	80			100
2	DBU (1 eq.)	toluene	24	r.t.	100		
3	$t\text{-BuOK}$ (1 eq.)	DMSO	0.5	r.t.	1	56	17
4	$t\text{-BuOK}$ (1 eq.)	DMSO	5 (min)	r.t.	16	70	7
5	$t\text{-BuOK}$ (1 eq.)	DMF	1	r.t.	>99		
6	$t\text{-BuOK}$ (1 eq.)	DMSO/DMF (7/3)	0.5	0	30	62	
7	$t\text{-BuOK}$ (1 eq.)	DMSO/DMF (1/1)	1.25	-10	51	37	
8	$t\text{-BuOK}$ (2 eq.)	DMSO/DMF (1/1)	0.25	-10	3	94	

The reaction scheme illustrates the synthesis of taxol from a bicyclic ketone. The starting material is a bicyclic ketone with a vinyl group. It undergoes a series of transformations:

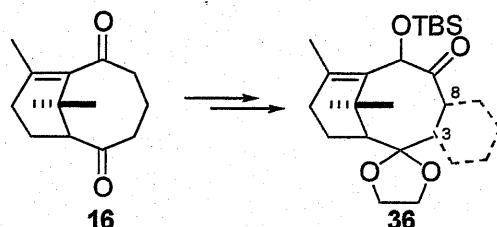
- Reductive radical cyclization:** The starting material is converted to a bicyclic ketone with a TBSO group and a vinyl group. This intermediate is then converted to a bicyclic ketone with a TBSO group and a cyano group. This step is labeled "reductive radical cyclization".
- Suzuki-Miyaura coupling:** The intermediate is converted to a bicyclic ketone with a TBSO group and an OTf group. This step is labeled "Suzuki-Miyaura coupling".
- Oxidative cleavage:** The intermediate is converted to a bicyclic ketone with a TBSO group and a hydroxyl group. This step is labeled "oxidative cleavage".
- Isomerization:** The intermediate is converted to a bicyclic ketone with a TBSO group and a hydroxyl group. This step is labeled "isomerization".

The final product is taxol, a complex polycyclic structure with multiple stereocenters and functional groups, including a TBSO group, a hydroxyl group, and an acetoxy group.

2.2.4 タキソール C 環形成を想定した B 環部への官能基の導入及び変換

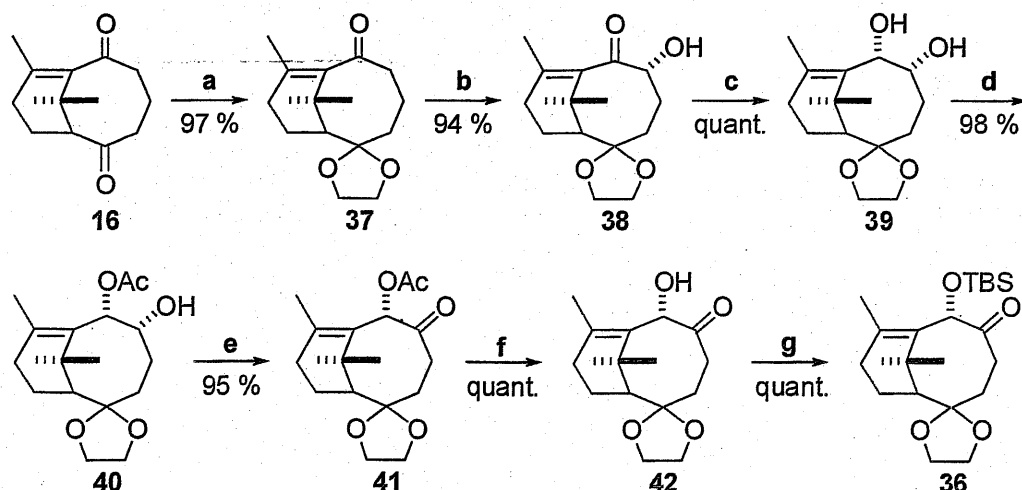
AB 環形成の効率よい合成経路を確立したので、新規化合物の創成と C 環形成を想定して C 環融着部である C3 と C8 位への立体選択的な官能基導入について検討した。まず、官能基導入を検討するために化合物 **36** を設計、合成した (Scheme 17)。

Scheme 17.



化合物 **36** の合成は Scheme 18 に示す経路で合成を行った。まず、ジケトン **16** の非共役ケトンを保護し、モリブデン化合物を用いた酸化反応¹⁹⁾でケトオール **38** を得た。続いて水素化ホウ素還元でジオール **39** を定量的に導いた。このジオールの立体は X 線結晶構造解析により、どちらの水酸基も α 配置であることを決定した。ここで *cis*-ジオールが得られるのは CeCl_3 が隣接位のヒドロキシル基の酸素、およびカルボニル基と配位することで α 面からの還元剤の攻撃を防ぎ、選択的に還元されたものであると考えている。次にアリルアルコールを選択的にアセチル化²⁰⁾して **40** を導き、触媒的ルテニウム酸化でアセテート **41** を得た。後の塩基性条件での反応を考慮し、アセテートから TBS 基保護へ変換²¹⁾、ケトン **36** を収率良く得ることができた。

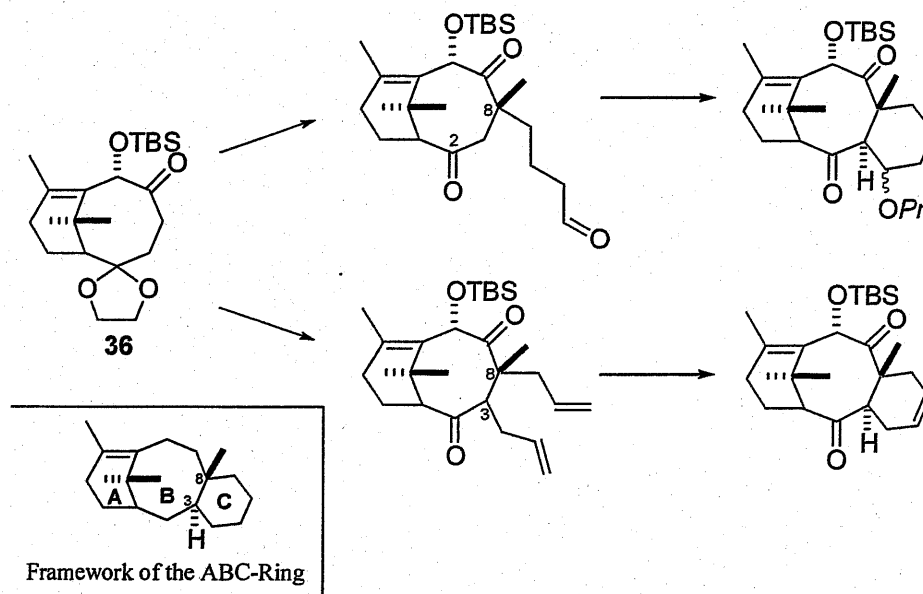
Scheme 18. Synthesis of Ketone 36



Reagents and conditions; (a) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$, (+)-CSA, CH_2Cl_2 , rt; (b) LDA, MoOPH, THF, -20°C ; (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, rt; (d) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , rt; (e) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , rt; (f) K_2CO_3 , MeOH, rt, (g) TBSOTf, 2,6-Lutidine, rt.

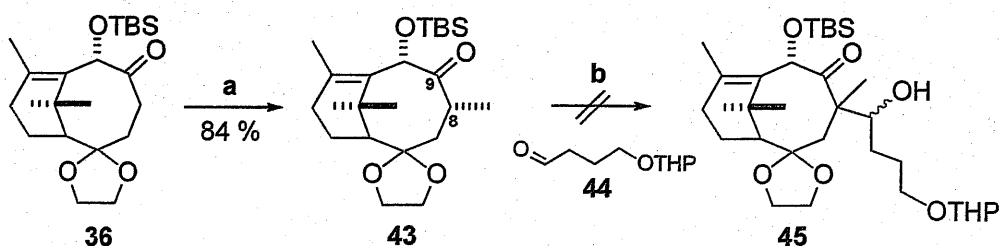
次に C 環形成において、C8 位にアルキル基を導入し、C2 位のカルボニル基を足がかりに六員環を形成する経路と、C3 位と C8 位にアリル基を導入して閉環メタセシス反応で六員環を形成する経路を計画した (Scheme 19)。

Scheme 19. Synthetic Route to the ABC-Ring Compounds



まず、ケトン **36** の C8 位へのメチル基の導入を行ったところ、目的のケトン **43** が得られた。得られた **43** は単一で、導入したメチル基は単一で NOESY スペクトル測定により α 配置であることを決定した。次に化合物 **43** へのアルデヒド **44** の導入を種々検討したが、反応は進行しなかった (Scheme 20)。

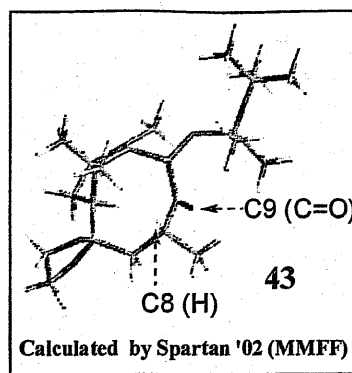
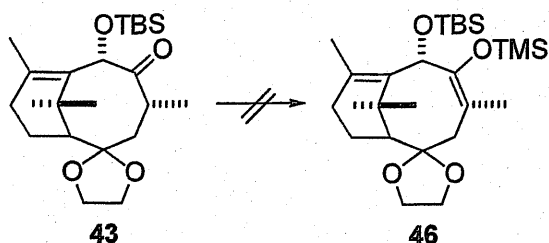
Scheme 20. Approach to Ketone 45.



Reagents and conditions; (a) LDA, HMPA, MeI, THF, rt; (b) LDA, HMPA, **44**, THF, rt.

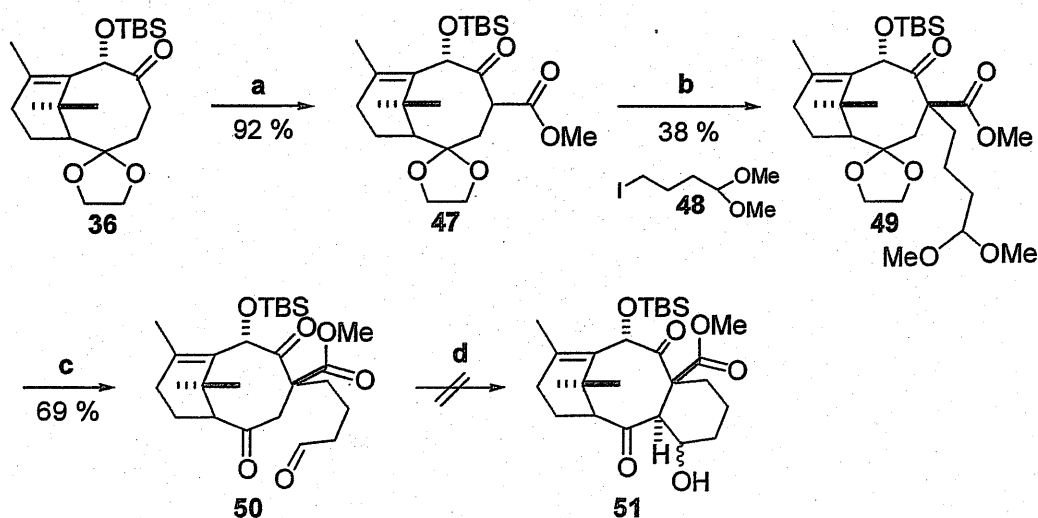
C8 位の水素が脱プロトン化されているか確を認めるために、**43** からエノールシリルエーテル **46** の合成を試みたが、反応は進行しなかった。そこで化合物 **43** の分子力場計算を行ったところ、C8 位のプロトンは C9 位のカルボニルとほぼ平行する配座であることがわかった。この結果より、カルボニルの π 軌道からの寄与が無く、脱プロトン化されにくくなっていることが、反応の進行しなかった理由として考えられる (Scheme 21)。

Scheme 21. Approach to Enolsilylether 46.



そこで、フリーなカルボニル基を持つために α 位の脱プロトン化を促進させることが期待でき、さらにメチル基に変換できるエステルを導入した。得られたエステル **47** は単一で、別途合成したヨウ化物 **48** を付加させると、低収率ではあるがケトン **49** が単離できた。酸性条件で脱保護して、分子内にカルボニルとアルデヒドを導いた。次にナトリウムメトキシドを用いて化合物 **50** のアルドール反応を試みたところ、NMR からアルデヒドのプロトンが消失したことは確認できたが、複雑な結果となった。(Scheme 22)。

Scheme 22. Approach to the ABC-Ring Compound 51.

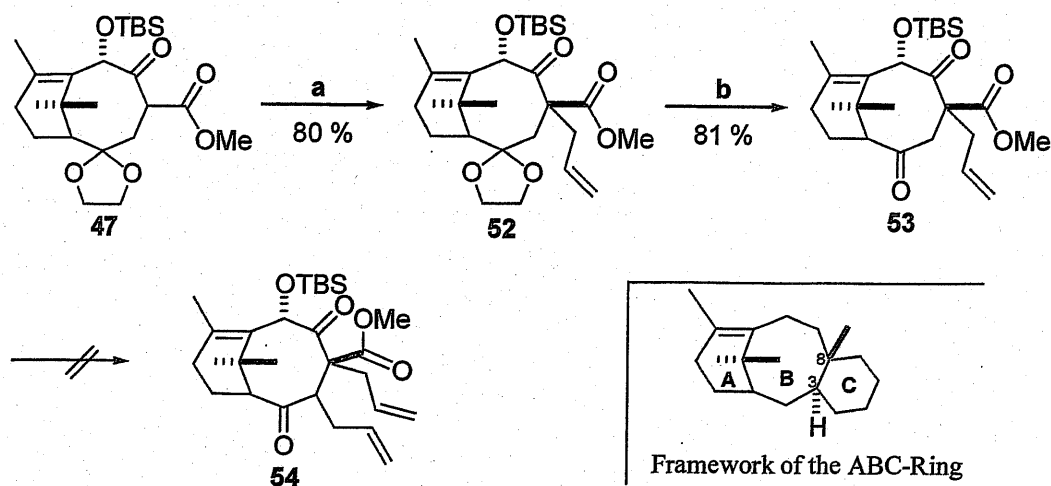


Reagents and conditions; (a) LDA, HMPA, NCCO_2Me , THF, 0°C ; (b) NaH, $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ **48**, THF, 0°C ; (c) *p*-TsOH, acetone/ H_2O (15/1), 65°C , (d) NaOMe, MeOH, 40°C .

次に閉環メタセシス反応による C 環形成を想定し、その前駆体となる C3, 8 位へのアリル基の導入を試みた。エステル **47** の α 位へのアリル基の導入は容易に進行し、化合物 **52** が得られた。得られた **52** のアリル基は、NOE スペクトル測定から α 面にあることを決定した。ここでメチル基へと変換可能なメチルエステルが β 面にあることからタキソール C8 位にあるメチル基の立体通りに導入することができた。次に脱保護、得られたケトン **53** のカルボニルを

足がかりに、C3 位へのアリル基の導入を試みたが、目的のジアリル体 **54** を得ることができなかった (Scheme 23)。ここでも化合物 **53** からエノールシリルエーテル合成を試みたが、反応は進行せず、脱プロトン化がされにくいことが考えられる。

Scheme 23. Approach to the ABC-Ring Compound 54.



Reagents and conditions; (a) NaH, allylbromine, THF, rt; (b) *p*-TsOH, acetone/H₂O (15/1), 65 °C.

以上、骨格転位反応を応用してビシクロ[3.2.0]ヘプタノンから架橋 7 員環化合物を導くことができた。増炭一分子内カップリング反応により三環性ケトンへと導き、中心結合の開裂でビシクロ[5.3.1]ウンデカン骨格を構築した。さらにエキソメチレンの異性化により橋頭位へ二重結合を導入し、タキソール AB 環骨格の効率よい合成経路を確立した。さらに、高度に歪んだ B 環への C 環構築を想定した立体選択的官能基の導入を行なった。

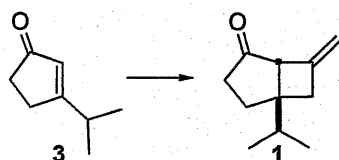
2.3 実験項

一般操作

全ての実験において外気や湿気に敏感な化合物の取り扱い、標準的な真空ライン技術により窒素雰囲気下で行った。各反応に用いた溶媒は、標準的な精製法を用いて精製し用いた。NMR スペクトルは JEOL JNM-EX270 (^1H ; 270 MHz, ^{13}C ; 67 MHz), JNM-LA-400 (^1H ; 400 MHz, ^{13}C ; 100 MHz), and JNM-ECP-500 (^1H ; 500 MHz, ^{13}C ; 125 MHz) で測定した。 ^1H のケミカルシフトは重水素化クロロホルム中の CHCl_3 (7.26 ppm) を基準とした δ 値 (ppm) で、結合定数 J は Hz 単位で、結合パターンは s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad で示した。 ^{13}C は重水素化クロロホルム中の三重線の中心 (77.0 ppm) を基準とした δ 値 (ppm) で示した。赤外吸収スペクトルは JASCO FT/IR-420 を用いて測定した。低分解能マススペクトル (MS) は Jasco GCMS-QP5000 で測定し、高分解能マススペクトル (HRMS) は JEOL JMS-700 で測定した。使用した GLC は日立製作所 G3500 gas chromatograph FFAP キャピラリーカラム (0.25 mm $\times$ 10 m)、G3000 gas chromatograph TC-1 キャピラリーカラム (0.25 mm $\times$ 15 m) をキャリアーガスにヘリウムを用いて測定した。フラッシュカラムクロマトグラフィーには silica gel は関東化学 silica gel 60N、および Merck 社 silica gel 60N を使用した。

実験手順

7-Methylene-5-iso-propylbicyclo[3.2.0]heptan-2-one (1).

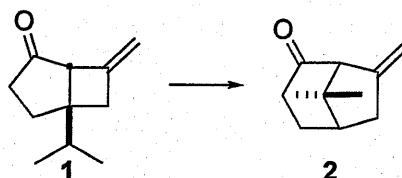


Pyrex 光反応管にエノン 3 (2.50 g, 20.2 mmol) と無水塩化メチレン (300 mL) を入れ、アルミホイルで反応管を覆い、窒素を 30 分間吹き込んだ。その混合溶液を -78°C に冷却し、アレン (39.0 mL, 633 mmol) を加え、500-W 高圧水銀灯を用いて光照射した。1 時間ごとに窒素を 5 分間吹き込み、ガスクロマトグラフィーで反応追跡をし、10 時間光照射した。その反応混合溶液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を減圧蒸留 (3 mmHg, $100\text{--}115^\circ\text{C}$) で精製し、head-to-head 付加体 1 (2.45 g, 84 %, 無色油状) と head-to-tail 付加体 (350 mg, 12 %) を得た。

head-to-head 1: colorless oil; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.32 (dddd, $J = 18.0, 9.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H) 1.94-1.81 (m, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216.4 (s), 139.8 (s), 109.9 (t), 59.1 (d), 46.4 (s), 39.4 (t), 37.9 (t), 34.3 (d), 29.7 (t), 16.8 (q), 16.7 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2959, 1735, 1467, 1141, 879; MS m/e (rel

intensity, %) 164 (M^+ , 39), 121 (41), 107 (100), 93 (54), 79 (43); HRMS calcd for $C_{11}H_{16}O$ 164.1201, found 164.1189. **head-to-tail:** 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) characteristic signals are as follows: δ 5.93 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ 216.4 (s), 139.8 (s), 108.1 (t), 45.2 (s), 40.6 (d), 35.1 (t), 34.2 (t), 33.1 (t), 30.6 (t), 17.9 (q), 17.2 (q).

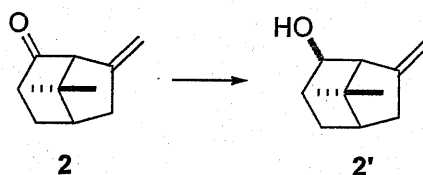
8,8-Dimethyl-7-methylenebicyclo[3.2.1]octan-2-one (2).



フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコにエノン **1** (13.5 g, 82.3 mmol) と無水塩化メチレン (620 mL) を入れ、室温で $TiCl_4$ (45 mL, 411 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウムと氷の混合物に注ぎ、反応を終了させた。その混合溶液をセライトろ過し、その水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を減圧蒸留 (6 mmHg, 75 °C) で精製し、ケトン **2** (8.48 g, 78 %) を得た。

2: colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.03 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.32 (t, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 16.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.90 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.71 (dt, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 210.9 (s), 149.0 (s), 110.2 (t), 67.0 (d), 44.9 (s), 42.7 (d), 35.6 (t), 33.2 (t), 27.6 (t), 26.6 (q), 21.6 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2936, 1713, 1654, 1461, 1415, 1176, 886; MS m/e (rel intensity, %) 164 (M^+ , 85), 149 (36), 107 (100), 93 (62), 79 (27); HRMS calcd for $C_{11}H_{16}O$ 164.1201, found 164.1207.

8,8-Dimethyl-7-methylenebicyclo[3.2.1]octan-2-ol (2').

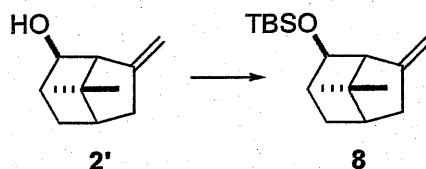


フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン **2** (202 mg, 1.23 mmol) と無水エーテル (6.4 mL) を入れ、-78 °C で DIBALH (1.6 mL, 1.0 M in hexane, 1.60 mmol) を 5 分間かけて滴下した。その反応混合溶液を -78 °C で 1 時間攪拌し、水 (1.0 mL) を加えて反応を停止させ、さらに 1N 塩酸 (2.5 mL) を加えた。その水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得

られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/AcOEt=95/5) で精製し、アルコール **2'** (198 g, 98 %) を得た。

2': white solid; mp 80-81 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.89 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.51 (dt, *J* = 3.1, 17.1 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 17.1 Hz, 2H), 2.05 (dt, *J* = 6.1, 12.8 Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.43 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.8 (s), 107.0 (t), 74.4 (d), 57.8 (d), 42.8 (d), 40.2 (s), 33.7 (t), 29.3 (q), 25.0 (t), 24.4 (t), 22.5 (q); IR (cm⁻¹, KBr) 3268, 2909, 1655, 1458, 1278, 1156, 1066, 1012, 989, 876; MS *m/e* (rel intensity, %) 166 (M⁺, trace), 151 (87), 133 (26), 122 (62), 107 (100), 91 (40); HRMS calcd for C₁₁H₁₈O 166.1358, found 166.1360.

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethyl-7-methylenebicyclo[3.2.1]octane (8**).**



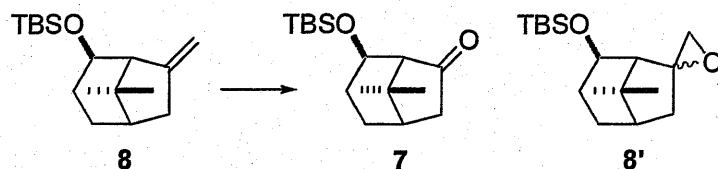
フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにアルコール **2'** (4.95 g, 29.8 mmol) と無水 DMF (30 mL) を入れ、室温でイミダゾール (5.06 g, 74.4 mmol), TBSCl (5.39 g, 35.8 mmol) を順に加え、室温で 10 時間攪拌した。その反応混合溶液を Hexane (140 mL) に入れ、その DMF 層を Hexane で抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、オレフィン **8** (198 g, 98 %) を得た。

8: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.80 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.38 (dt, *J* = 16.5, 3.1 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.31 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.41 (s, 3H), 0.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (s), 106.5 (t), 74.5 (d), 58.2 (d), 43.0 (d), 40.4 (s), 33.8 (t), 29.4 (q), 25.9 (q, 3C), 25.8 (t), 24.6 (t), 22.9 (s), 18.0 (t), -4.9 (q), -5.0 (q); IR (cm⁻¹ neat) 2929, 2857, 1461, 1253, 1077, 1046, 1028, 1001, 940, 899, 854, 835, 774; MS *m/e* (rel intensity, %) 280 (M⁺, trace), 223 (100), 147 (12), 75 (45); HRMS calcd for C₁₃H₂₃OSi (M⁺, -*t*Bu) 223.1518, found 223.1508.

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octan-7-one (7).

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylspiro[bicyclo[3.2.1]octane-7S, 2'oxirane] (8'- α).

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylspiro[bicyclo[3.2.1]octane-7R, 2'oxirane] (8'- β).

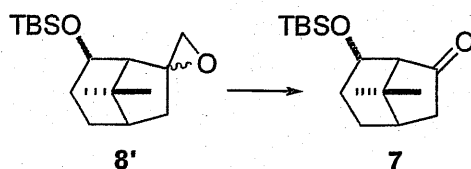


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにオレフィン **8** (51.2 mg, 0.18 mmol) と無水 *i*-ペンタン (10 mL) を入れ、-78 °C で反応系中にオゾンが過剰になるように吹き込んだ。その反応溶液に窒素を吹き込み、-78 °C で PPh₃ (112 mg, 0.43 mmol) を加え室温まで昇温した。その反応混合溶液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/Et₂O=100/1.5) で精製し、ケトン **7** (19.5 mg, 38 %) と エポキシ体 **8'**- α (14.5 mg, 27 %) と **8'**- β (18.4 mg, 34 %) を得た。

8'- α : colorless oil; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 5.3, 20.0 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 71.4 (d), 65.1 (s), 55.4 (d), 49.2 (t), 44.1 (d), 41.2 (s), 35.1 (t), 28.7 (q), 27.2 (t), 25.7 (q, 3C), 24.5 (t), 23.2 (q), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2990, 1500, 1290; MS m/e (rel intensity, %) 296 (M⁺, trace), 239 (M⁺ - ^tBu, 100), 147 (73), 131, (47), 119 (36), 105 (58), 75 (99); HRMS calcd for C₁₇H₃₂O₂Si 296.2172, found 296.2162; **8'**- β : colorless oil; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 4.9, 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 71.4 (d), 65.1 (s), 55.4 (d), 49.2 (t), 44.1 (d), 41.2 (s), 35.1 (t), 28.7 (q), 27.2 (t), 25.7 (q, 3C), 24.5 (t), 23.2 (q), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2990, 1500, 1290; MS m/e (rel intensity, %) 296 (M⁺, trace), 239 (M⁺ - ^tBu, 100), 147 (13), 131, (19), 119 (9), 105 (14), 75 (44); HRMS calcd for C₁₇H₃₂O₂Si 296.2172, found 296.2162.

Transformation into 7 from epoxy 8'.

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octan-7-one (7).



A) フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにエポキシ **8'** (111 mg, 0.37 mmol) と無水

THF (5 mL)を入れ、室温で過よう素酸 (342 mg, 1.48 mmol)を加えた。その反応混合溶液を室温で15時間攪拌し、氷水を加えて反応を停止した。その水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/Et₂O=98/2)で精製し、ケトン 7 (27.4 mg, 26 %)とアルデヒド 8'' (18.3 mg, 17 %)を得た。

8'': colorless oil; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 3.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.44 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H), 1.32-1.23 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.64 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 204.6 (d), 73.8 (d), 54.4 (d), 51.5 (d), 43.3 (q), 29.2 (q), 27.3 (t), 26.1 (t), 25.8 (q, 3C), 24.8 (t), 22.9 (q), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q).

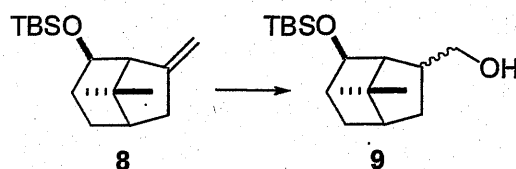
B- ii) フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにアルデヒド 8'' (1.46 g, 4.90 mmol)と無水塩化メチレン 40 mL)を入れ、0 °C で *m*-CPBA (1.82 g, 8.31 mmol)、NaHPO₄ (2.34 g, 1.66 mmol)を加え、室温で 16 時間攪拌した。その反応混合溶液に冷チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、その水層を塩化メチレンで抽出、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物 (798.4 mg, エステル)はそのまま次の反応に用いた。

B- iii) フレームドライし、窒素置換した反応フラスコに LiAlH₄ (70 mg, 2.10 mmol)と無水エーテル (50 mL)を入れ、-78 °C でエステル (798.4 mg)の無水エーテル (30 mL) 溶液を滴下した。その反応混合溶液を-78 °C で 3 時間攪拌後、10 % 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物 (502.3 mg, アルコール)はそのまま次の反応に用いた。

B- iv) フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにアルコール (502.3 mg)と無水塩化メチレン (10 mL)、MS-4A (2 g)を入れ、0 °C で酢酸ナトリウム (88 mg, 1.10 mmol)と PCC (460 mg, 2.20 mmol)を加え、0 °C で 30 分間攪拌した。その反応混合溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/Et₂O=100/1.5)で精製し、7 (49.8 mg, 18 %, 4 steps)を得た。

C) フレームドライし、窒素置換した反応フラスコに 8' (300 mg, 1.01 mmol)と無水トルエン /THF (5 mL /2.7 mL)を入れ、室温で LiBr (300 mg, 3.45 mmol)の無水 HMPA/THF (4 mL /5 mL) 溶液を加えた。その反応混合溶液を 120 °C で 17 時間攪拌した。放冷後、エーテルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/Et₂O=98/2-8/2)で精製し、ケトン 7 (49.8 mg, 18 %)とアルデヒド 8'' (90.5 mg, 31 %), アルコール (79.8 mg, 27 %)を得た。

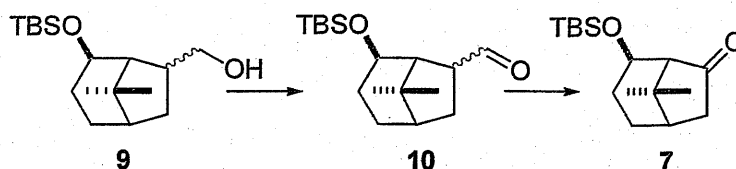
2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-7-(hydroxymethyl)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octane (9).



フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコにオレフィン **8** (10.8 g, 38.5 mmol)と無水 THF (100 mL)を入れ、0 °C で BH_3 (49 mL, 1.0 M solution in THF, 49.0 mmol)を15分間かけて滴下、0 °C で1時間攪拌後、室温で1.5時間攪拌した。その反応混合溶液を氷水で冷し、水 (2.7 mL)、3*N* 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL)、30 % 過酸化水素水 (20 mL)の順に加え、室温で3時間攪拌した。その水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , hexane/AcOEt=4/1)で精製し、アルコール **9** (43.6 g, 99 %)を得た。得られたアルコール体はジアステレオ混合 (88/12)でこれらを別けずに次の反応に進めた。スペクトルは混合物のまま決定した。

9: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (m, 0.88H), 3.79 (m, 0.12H), 3.72-3.61 (m, 2H), 2.50-2.03 (m, 0.88H), 2.09-1.95 (m, 1.12H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 6H), 1.35 (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 0.12H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.01 (dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 0.88H), 1.24-0.87 (m, 11H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) **major**: δ 69.3 (d), 63.9 (t), 50.4 (d), 43.9 (d), 42.4 (d), 41.7 (s), 29.8 (t), 28.8 (q), 26.6 (t), 25.8 (q, 3 C), 25.2 (t), 24.1 (q), 17.9 (s), -4.8 (q), -4.9 (q); **minor**: δ 74.9, 68.4, 52.0, 45.6, 40.9, 40.5, 30.6, 29.8, 26.0, 25.8 (3 C), 25.4, 24.1, 18.0, -4.8, -4.9; IR (cm^{-1} , neat) 3317, 2931, 1470, 1388, 1360, 1253, 1075, 1019, 941, 835, 774, 679; MS m/e (rel intensity, %) 298 (M^+ , trace), 241 (35), 149 (100), 131 (25), 121 (34), 107 (58), 105 (13), 93 (52), 75 (73); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+ , -*t*Bu) 241.1624, found 241.1629.

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octan-7-one (7).



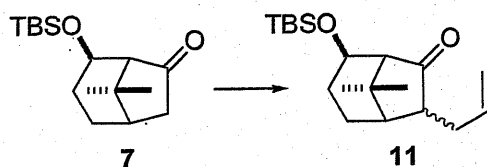
フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコに $(\text{COCl})_2$ (4.6 mL, 53.2 mmol)と無水塩化メチレン (280 mL) を入れ、-78 °CでDMSO (4.7 mL, 66.5 mmol)、アルコール **9** (7.95 g, 26.6 mmol)の無水塩化メチレン (30 mL)溶液をそれぞれ順に10分間、20分間かけて滴下した。その反応混合溶液を-40 °Cで45分間攪拌後、0 °Cまで昇温し、 Et_3N (26 mL, 186 mmol)を加え、0 °C で1.7時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶

液を入れ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたアルデヒド体 **10** (9.67 g) は不安定であるため、精製せずに次の反応に用いた。反応フラスコに **10** (9.67 g) と THF/DMSO (588 mL/150 mL) を入れ、-20 °C で酸素を吹き込んだ。その反応混合溶液に *t*-BuOK (4.47 g, 39.9 mmol) の無水 THF (12 mL) 溶液を加え、-20 °C で 1.5 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ヘキサンで抽出した。その合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=96/4) で精製し、ケトン **7** (6.94 g, 92 %) を得た。

7: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 18.9, 7.3 Hz, 1H), 2.22 (dt, *J* = 6.1, 12.2 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 15.9, 6.1 Hz, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 219.3 (s), 69.7 (d), 63.1 (d), 40.8 (d), 40.7 (t), 38.8 (s), 29.3 (q), 26.4 (t), 25.7 (q, 3C), 23.7 (t), 23.4 (q), 17.9 (s), -4.9 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2954, 1745, 1460, 1250, 1080, 1040, 840, 776; MS *m/e* (rel intensity, %) 282 (M⁺, trace), 225 (M⁺ -^tBu, 100), 133 (14), 75 (35); HRMS calcd for C₁₅H₂₇O₂Si (M⁺, -CH₃) 267.1780, found 267.1782.

Synthesis of **11**.

6-Allyl-2-(tert-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octane-7-one (**11**).



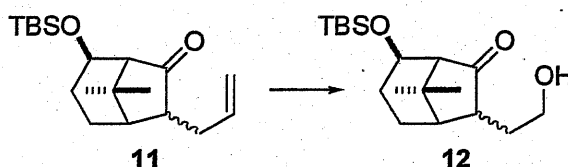
フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにジイソプロピルアミン (16 mL, 113 mmol)、無水 THF (130 mL)、HMPA (50 mL) を入れ、-78 °C で *n*-BuLi (68 mL, 1.6 M solution in hexane, 109 mmol) を 30 分間かけて滴下し、その混合溶液を -10 °C で 1 時間攪拌した。その混合溶液に -78 °C で ケトン **7** (4.93 g, 17.5 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を 30 分間かけて滴下後、-40 °C で 1 時間攪拌した。その反応混合溶液に -78 °C でよう化アリル (17 mL, 186 mmol) を 20 分間かけて滴下後、室温まで昇温し、15 時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物 (7.17 g) は *C*-アリル体と *C, O*-ジアリル体の混合であり、これらは精製せずに次の反応に進めた。

反応フラスコにアリル体 (7.17 g) と THF/H₂O (50 mL/50 mL) を入れ、室温で酢酸 (100 mL) を加え、室温で 85 時間攪拌した。その反応混合溶液を冷した 3*N* 水酸化ナトリウム水

溶液 (100 mL) に注いだ。その水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=99/1) で精製し、アリルケトン **11** (5.04 g, 98 %) とケトン **6** (0.43 g) を得た。また、C, O-ジアリル体は Mass spectra MS *m/e* (rel intensity, %) 362 (M⁺, trace), 347 (18), 305 (31), 263 (100), 249 (15), 223 (21), 207 (23), 191 (30). により決定した。

11: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.76 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73 (tdd, *J* = 3.7, 14.7, 1.8 Hz, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 12.2, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.57 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 220.5 (s), 137.3 (d), 115.6 (t), 69.0 (d), 64.8 (d), 51.0 (d), 44.4 (d), 38.3 (s), 37.5 (q), 30.7 (t), 26.8 (t), 25.7 (q, 3C), 25.4 (q), 24.3 (t), 17.8 (s), -4.8 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2953, 2857, 1740, 1253, 1081, 911, 835, 776; MS *m/e* (rel intensity, %) 322 (M⁺, trace), 265 (100), 224 (13), 173 (14), 131 (15), 109 (21), 75 (33); HRMS calcd for C₁₅H₂₅O₂Si (M⁺, -*t*Bu) 265.1624, found 265.1623.

2-(tert-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethyl-6-hydroxyethylbicyclo[3.2.1]octane-7-one (**12**).

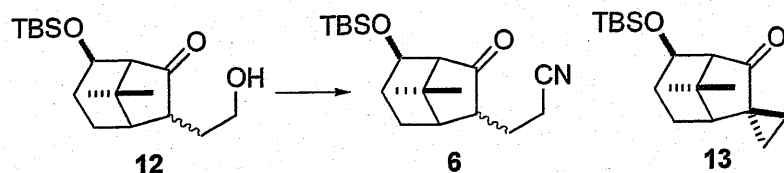


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにアリルケトン **11** (0.50 g, 1.55 mmol) と無水メタノール (40 mL) を入れ、-78 °C で反応系中にオゾンが過剰になるように吹き込んだ。その反応溶液に窒素を吹き込み、-78 °C で NaBH₄ (586 mg, 15.5 mmol) を加え、0 °C で 6 時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/ether=7/3-6/4) で精製し、アルコール **12** (460 mg, 91 %) を得た。

12: colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 222.9 (s), 69.3 (d), 64.8 (d), 62.5 (t), 49.6 (d), 47.3 (d), 38.5 (s), 37.2 (t), 30.6 (q), 26.8 (t), 25.7 (q, 3C), 25.3 (t), 24.2 (q), 17.9 (s), -4.9 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, neat) 3200 (br), 2900, 1720, 1260, 1070, 830, 770; MS *m/e* (rel intensity, %) 326 (M⁺, trace), 269 (100), 251 (58), 177 (49), 109 (39), 75 (81); HRMS calcd

for $C_{18}H_{33}O_3Si$ 326.2277, found 326.2255.

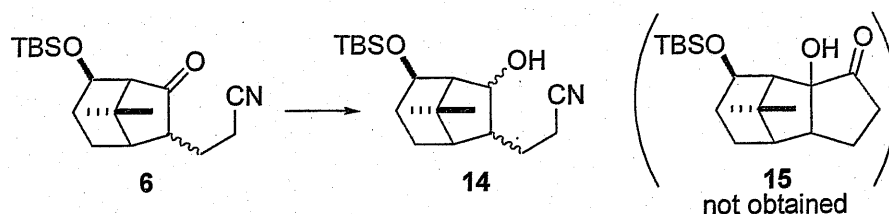
2-(tert-Butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethyl-6-cyanoethylbicyclo[3.2.1]octane-7-one (6).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにアルコール **12** (160 mg, 0.49 mmol)と Et_3N (0.34 mL, 2.46 mmol)と無水エーテル (14 mL)を入れ、 $-30\text{ }^{\circ}C$ で $MsCl$ (0.14 mL, 1.48 mmol)を加え、 $-30\text{ }^{\circ}C$ で1時間攪拌した。その反応混合溶液を室温で4時間攪拌後、冷しながら水を加えた。その水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留分 (252.5 mg)は精製せずに次の反応に進めた。フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに残留分 (252.5 mg)と無水 DMSO (10 mL)を入れ、室温で $NaCN$ (34 mg, 0.68 mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。その反応混合溶液に冷しながら水を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , hexane/ether=100/0-4/1)で精製し、シアノケトン **6** (57.7 mg, 37 %)とシクロプロパン体 **13** (40.8 mg, 27 %)を得た。

6: colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 220.1(s), 69.4 (d), 64.1 (d), 48.0 (d), 43.8 (d), 37.3 (s), 29.3 (q), 27.1 (t), 25.7 (q, 3C), 23.4 (t), 19.2 (t), 17.9 (s), 16.5 (t), -4.9 (t), -5.2 (q).

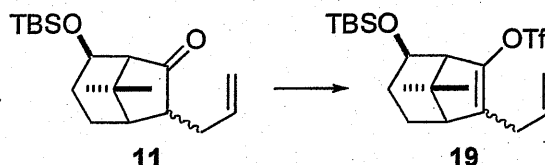
Reaction of 6 with SmI_2 .



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにシアノケトン **6** (97.4 mg, 0.29 mmol)と無水 THF (12 mL)を入れ、室温で HMPA (1.52 mL, 7.8 mmol)、 t -BuOH (0.09 mL, 0.78 mmol)、 SmI_2 (14.5 mL, 0.1 M solution in THF, 1.45 mmol)を加えた。その反応混合溶媒を室温で18時間攪拌後、水を加え、室温で1時間攪拌、酢酸を加えて更に室温で2時間攪

拌した。その水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/ether=85/15) で精製し、アルコール **14** (39.4 mg, 62%)を得た。

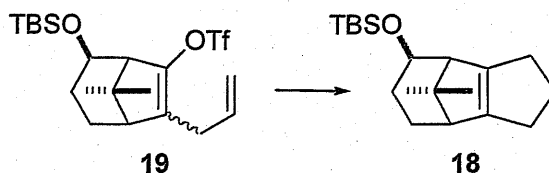
6-Allyl-2-(tert-butyldimethylsiloxy)-8,8-dimethylbicyclo[3.2.1]octane-7-yltrifluoromethanesulfonate (19)



フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコにアリルケトン **11** (4.02 g, 12.5 mmol)と無水 THF (160 mL)を入れ、-78 °C で KHMDS (25 mL, 0.5 M solution in toluene, 12.5 mmol) を 15 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。その反応混合溶液に、-78 °C で *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.32 g, 16.0 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane) で精製し、トリフラート **19** (4.48 g, 99 %)と原料 **11** (0.79 g)を得た。

19: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76-5.68 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 15.3, 6.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (s), 132.6 (d), 132.3 (s), 117.7 (t), 118.4 (q, *J* = 138.6 Hz), 65.0 (d), 55.7 (d), 48.6 (d), 42.6 (s), 30.4 (t), 28.2 (q), 26.6 (t), 25.7 (q, 3C), 23.3 (q), 18.2 (t), 17.8 (s), -5.1 (q), -5.2 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2956, 2858, 1685, 1640, 1463, 1424, 1210, 1143, 1079, 868, 775, 617; MS *m/e* (rel intensity, %) 454 (M⁺, trace), 440 (28), 439 (100), 401(18); HRMS calcd for C₂₀H₃₃F₃O₄SSi 454.1821, found 454.1815.

8-(tert-Butyldimethylsiloxy)-11,11-dimethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2(6)-ene (18)



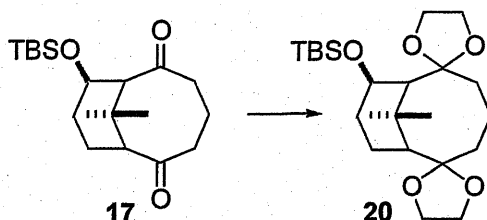
フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコにトリフラート **19** (4.97 g, 10.9 mmol)と無水

18: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1H). 2.25-2.19 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 12.8, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.34 (dd, $J = 14.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.26-1.20 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.3 (s), 146.7 (s), 66.9 (d), 53.8 (d), 48.0 (s), 47.1 (d), 29.5 (q), 29.0 (t), 28.5 (q), 27.7 (t), 26.9 (t), 25.8 (t), 23.8 (q, 3C), 19.0 (t), 18.0 (s), -4.8 (q), -5.0 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2928, 1462, 1385, 1280, 1253, 1077, 835; MS m/e (rel intensity, %) 306 (M^+ , trace), 249 (96), 174 (100), 159 (87), 135 (83), 75 (50); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{OSi}$ 306.2379, found 306.2372.

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **18** to compound **17**. Compound **18** is a bicyclic enone with a TBSO group. Compound **17** is a bicyclic ketone with a TBSO group. The reaction is indicated by an arrow.

17: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (m, 1H), 3.04-2.98 (dt, $J = 2.6, 12.8$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (dt, $J = 2.6, 12.8$ Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.92 -1.85 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 215.3 (s), 212.8 (s), 66.1 (d), 65.5 (d), 57.4 (d), 41.9 (t), 42.9 (t), 35.0 (q), 33.9 (s), 29.5 (q), 25.7 (q, 3C), 25.6 (t), 24.0 (t), 17.9 (s), 16.8 (t), -5.1 (q, 2C); IR (cm^{-1} , neat) 1686; MS m/e (rel intensity, %) (CI) 339 (M^+ , +H), 321, 281, 263, 207; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ 338.2277, found 338.2267.

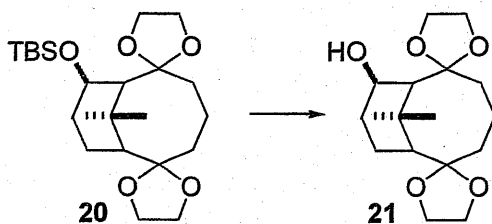
8-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,2,6,6-bis(ethylenedioxy)-11,11-dimethylbicyclo[5.3.1]undecane (20)



フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにジケトン **17** (129.1 mg, 0.38 mmol)と無水塩化メチレン (13 mL)を入れ、室温でエチレングリコール (4.20 mL, 76.0 mmol)、オルトギ酸トリメチル (5.70 mL, 0.60 mmol)、CSA (26.0 mg, 0.11 mmol)を加え、室温で46時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液入れ、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=89/11)で精製し、ジケタール **20** (101.9 mg, 61%)とC2位のみが保護された化合物 (53.5 mg, 37%)を得た。

20; white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (s, 1H), 3.93-3.81 (dd, *J*=11.7, 6.1 Hz, 4H), 3.79-3.74 (m, 4H), 2.09-1.39 (m, 12 H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 114.4 (s), 113.4 (s), 69.0 (d), 65.2 (t, 2C), 63.4 (t), 63.4 (t), 56.4 (d), 49.4(d), 39.8 (q), 37.9 (t), 37.6 (t), 35.4 (s), 32.3 (q), 28.7 (t), 26.1 (q, 3C), 18.1 (s), 18.0 (t), 17.2 (t), -4.5 (q), -4.8 (q); IR (cm⁻¹, KBr) 3044, 2954, 2929, 2883, 1742, 1461, 1360, 1286, 1223, 1193, 1135, 1074, 1050; MS *m/e* (rel intensity, %) 426 (*M*⁺, 10), 369 (100), 313 (19), 311 (18), 249 (11), 239 (13), 233 (18), 207 (42), 185 (35), 161 (59), 147 (25), 123 (16), 99 (57), 74 (34).

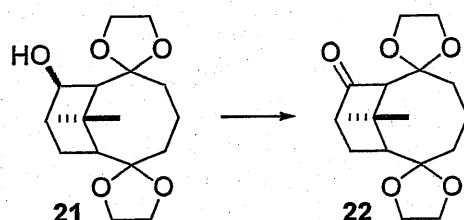
2,2,6,6-Bis(methylenedioxy)-11,11-dimethylbicyclo[5.3.1]undecan-8-ol (21).



フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにジケタール **20** (73.0 mg, 0.17 mmol)と無水THF (3.0 mL)を入れ、室温でTBAF (1.70 mL, 1.0 M solution in THF, 1.70 mmol)を加え、50℃で105時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液入れ、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=4/1)で精製し、アルコール **21** (52.5 mg, 99%)を得た。

21: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 8H), 2.10-1.48 (m, 13H), 1.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 113.9 (s), 113.7 (s), 68.9 (d), 65.0 (t, 2C), 63.0 (t), 62.9 (t), 57.2 (d), 48.8 (d), 39.9 (q), 36.7 (t), 36.6 (t), 35.2 (s), 31.6 (q), 27.3 (t), 18.5 (t), 16.8 (t); IR (cm^{-1} , KBr) 3560, 2958, 2885, 1673, 1461, 1400, 1370, 1294, 1194, 1173, 1138, 1105, 1072, 1031, 997, 911, 881, 835, 784; MS m/e (rel intensity, %) 312 (M^+ 40), 267 (25), 250 (10), 185 (21), 99 (100), 85 (16), 55 (10); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 312.1936, found 312.2140.

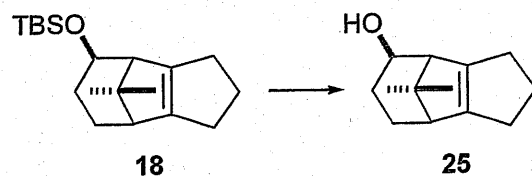
2,2,6,6-bis(methylenedioxy)-11,11-dimethylbicyclo[5.3.1]undecan-8-one (22).



フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにアルコール **21** (53.5 mg, 0.12 mmol) と無水塩化メチレン (2.0 mL) を入れ、室温で MS4A (30 mg)、NaOAc (20.9 mg, 0.26 mmol)、PCC (55.0 mg, 0.26 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。その反応混合溶液にエーテルを加え、室温で 30 分間攪拌後、セライトろ過、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をラムクロマトグラフィー (SiO_2 , hexane/AcOEt=3/1) で精製し、ケトン **22** (53.0 mg, 100 %) を得た。

22: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05-3.92 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.39-1.64 (m, 10H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.5 (s), 113.2 (s), 110.2 (s), 67.8 (d), 65.3 (t), 65.0 (t), 63.7 (t), 63.1 (t), 48.4 (d), 40.1 (s), 38.2 (t), 38.2 (t), 37.6 (q), 37.1 (t), 29.5 (q), 23.7 (t), 16.4 (t); IR (cm^{-1} , neat) 2928, 1706, 1457, 1399, 1296, 1192, 1112, 1070, 1023, 950, 895; MS m/e (rel intensity, %) 310 (M^+ , 30), 267 (100).

11,11-Dimethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2(6)-en-8-ol (25).

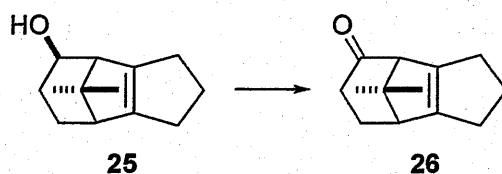


フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにオレフィン **18** (3.24 mg, 10.6 mmol) と無水 THF (30 mL) を入れ、室温で TBAF (42 mL, 1.0 M solution in THF, 42.0 mmol) を加え、22 時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液入れ、酢酸エチルで

抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=4/1) で精製し、アルコール **25** (2.05 g, >99 %) を得た。

25: colorless solid; mp 76-82 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.44 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (s), 146.5 (s), 67.0 (d), 53.6 (d), 47.7 (s), 46.9 (d), 29.2 (q), 29.0 (t), 28.5 (t), 26.9 (t), 26.8 (t), 23.4 (q), 18.9 (t); IR (cm⁻¹, KBr) 3370, 2926, 2838, 2360, 1701, 1460, 1362, 1278, 1207, 1020, 975; MS *m/e* (rel intensity, %) 192 (M⁺, trace), 174 (36), 159 (34), 145 (15), 133 (15), 131 (100), 119 (41), 117 (37), 91 (43); HRMS calcd for C₁₃H₂₀O 192.1514, found 192.1510.

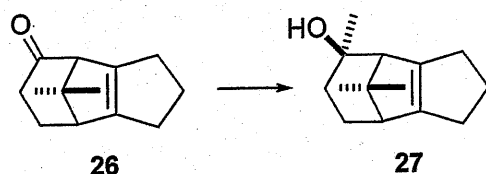
11,11-Dimethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2(6)-en-8-one (26).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに TPAP (41.5 mg, 0.12 mmol)、NMO (1.64 g, 14.0 mmol)、無水塩化メチレン (25 mL) を入れ、室温でアルコール **25** (0.73 g, 3.81 mmol) の無水塩化メチレン (25 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。その反応混合溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=9/1) で精製し、ケトン **26** (0.72 g, >99 %) を得た。

26: colorless solid; mp 67-70 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.53 (s, 1H), 2.30 (q, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 6H), 2.08 (dd, *J* = 17.3, 7.3 Hz, 2H), 1.91 (dt, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 1.68 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 211.1 (s), 152.7 (s), 144.7 (s), 65.1 (d), 52.8 (s), 46.4 (d), 34.1 (t), 29.0 (t), 28.6 (t), 27.1 (t), 26.7 (q), 22.0 (q), 21.5 (t); IR (cm⁻¹, KBr) 2932, 1713, 1558, 1507, 1457; MS *m/e* (rel intensity, %) 190 (M⁺, 23), 175 (64), 147 (86), 134 (100), 106 (68); HRMS calcd for C₁₃H₁₈O 190.1357, found 190.1362.

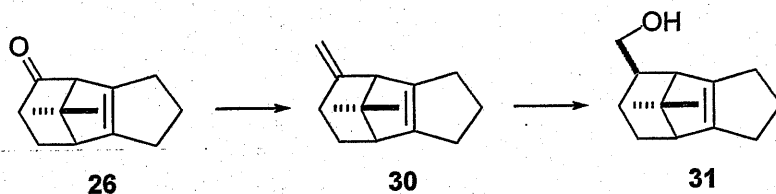
8,11,11-Dimethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2(6)-en-8-one (26).



フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン **26** (21.2 mg, 0.11 mmol) と無水エーテル (1.0 mL) を入れ、0 °C で MeMgBr (0.33 mL, 3.0 M solution in THF, 0.99 mmol) を加えた。その反応混合溶液を室温で 6 時間攪拌後、0 °C でメタノールを加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/ether=98/2) で精製し、アルコール **27** (6.6 mg, 65 % based on conversion) を得た。

27: colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32-2.29 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.95 (1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.59-1.43 (m, 3H), 1.36 (1.29 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.7 (s), 147.8 (s), 71.9 (d), 58.6 (t), 51.3 (s), 46.7 (t), 33.6 (d), 33.2 (t), 31.5 (s), 29.5 (q), 27.1 (q), 24.3 (t), 19.4 (q); IR (cm⁻¹, KBr) 3381 (br), 2922, 1475, 1199, 1100.

11,11-Dimethyl-8-hydroxymethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-2(6)-ene (31).



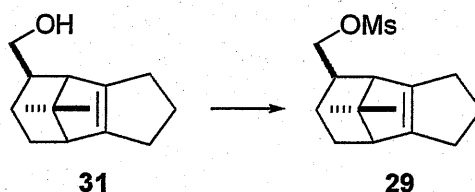
フレームドライし、窒素置換した反応フラスコに Ph₃PCH₃Br (479.2 mg, 10 mmol)、NaNH₂ 390.1 mg, 10 mmol)、無水トルエン (60 mL) を入れ、110 °C で 2 時間攪拌すると山吹色の混合溶液を得た。その反応混合溶液にケトン **26** (479.2 mg, 2.5 mmol) を加え、110 °C で 2 時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、ペンタンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を注意深く減圧蒸留留去した。得られた粗生成物エキソオレフィン **30** (8.4 g, トルエン含重さ) は精製せずに次の反応に進めた。

フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにエキソオレフィン **30** (8.4 g in toluene) と無水 THF を入れ、0 °C で BH₃ (4.50 mL, 1.0 M solution in toluene, 4.50 mmol) を加えた。その反応混合溶液を室温で 2 時間攪拌後、水 (1.4 mL), 3N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL)、30 % H₂O₂ (1.4 mL) を加えた。その反応混合溶液を室温で 6 時間攪拌し、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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

(SiO₂, hexane/ether=4/1)で精製し、アルコール **31** (365.2 mg, 71 % 2 steps)を得た。

31: colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 5H), 2.02 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.71-1.62 (s, 2H), 1.35-1.31 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (s), 146.7 (s), 67.5 (t), 49.5 (d), 47.8 (s), 46.8 (d), 36.4 (d), 29.4 (q), 28.6 (t), 28.0 (t), 26.8 (t), 23.2 (q), 19.3 (t), 19.1 (t); IR (cm⁻¹, neat) 3333, 2932, 1464, 1381, 1361, 1034, 1016; MS *m/e* (rel intensity, %) 206 (M⁺, trace), 175 (61), 147 (100), 133 (39); HRMS calcd for C₁₄H₂₂O 206.1670, found 206.1350.

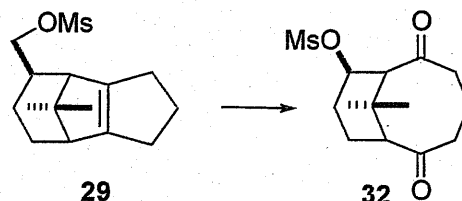
8-(Methanesulfoxyethyl)-11,11-dimethyltricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-2(6)-ene (29).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにアルコール **31** (53.6 mg, 0.26 mmol)、ピリジン (63 μL, 0.78 mmol)、無水塩化メチレン (10 mL)を入れ、室温でメタンスルホンクロライド (60 μL, 0.78 mmol)、DMAP (13.3 mg, 78 μmol) を加えた。この反応混合溶液を室温で 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムを入れエーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=4/1)で精製し、メシラート **29** (73.2 mg, 99 %)を得た。

29: yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.17-1.07 (m, 13H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.7 (s), 147.5 (s), 74.3 (t), 49.2 (d), 47.7 (d), 46.4 (d), 37.4 (q), 32.5 (q), 29.7 (q), 28.6 (s), 27.9 (t), 26.8 (t), 23.2 (t), 19.0 (t), 18.7 (t); IR (cm⁻¹, neat) 2927, 1726, 1464, 1357, 1259, 1176, 1075, 971, 945, 856; MS *m/e* (rel intensity, %) 284 (M⁺, 82), 270 (32), 189 (64), 188 (83), 175 (58), 174 (57), 147 (84), 154 (100), 135 (52), 133 (82), 117 (82), 105 (78), 78 (83), 76 (65); HRMS calcd for C₁₅H₂₄O₃S 284.1446, found 284.1426.

8-(Methanesulfoxymethyl)-11,11-dimethylbicyclo[5.3.1]undecan-2,6-dione (32).

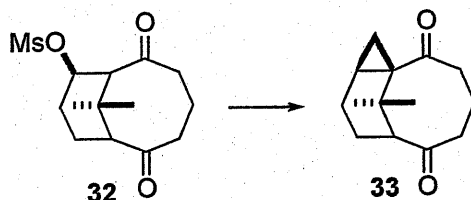


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにメシラート **29** (73.1 mg, 0.25 mmol)と無水メタノール/無水塩化メチレン (3.0 mL/3.0 mL)を入れ、-78 °C で反応系中にオゾンが過剰

になるように吹き込んだ。その反応混合溶液に窒素を吹き込み、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で PPh_3 (327.8 mg, 1.25 mmol)を加えた。その反応混合溶液を室温で12時間攪拌後、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 (SiO_2 , hexane/AcOEt=2/1)で精製し、ジケトン **32** (52.2 mg, 66 %)を得た。

32: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.70-1.64 (m, 8H), 1.21 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 214.5 (s), 213.0 (s), 72.6 (t), 59.9 (d), 56.9 (d), 41.1 (t), 40.4 (t), 37.6 (d), 35.8 (q), 34.0 (s), 33.9 (q), 29.4 (q), 23.6 (t), 18.6 (t), 18.5 (t); IR (cm^{-1} , neat) 2925, 2856, 1681, 1456, 1352, 1173, 951, 822; MS m/e (rel intensity, %) 316 (M^+ , 14), 282 (10), 206 (37), 167 (24), 161 (33), 149 (90), 125 (33), 121 (100), 111 (34), 109 (40), 97 (76), 83 (51), 80 (47), 55 (91).

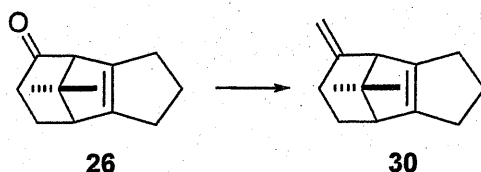
11,11-Dimethyltricyclo[5.4.1.0^{1,10}]undeca-2,6-dione (**33**).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにジケトン **32** (52.2 mg, 0.16 mmol)、無水トルエン (10 mL)、DBU (0.24 mL, 1.60 mmol)を入れ、 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウムを入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , hexane/AcOEt=4/1)で精製し、シクロプロパン **33** (11.2 mg, 50 μmol , 32 %)を得た。

33: white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.22-1.22 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 216.1 (s), 212.2 (s), 58.2 (d), 42.5 (t), 37.7 (t), 35.4 (s), 32.2 (q), 31.6 (s), 29.0 (q), 22.3 (t), 19.0 (t), 18.3 (d), 17.7 (t), 17.1 (t); IR (cm^{-1} , film) 2925, 2855, 2361, 1685, 1456, 1375; MS m/e (rel intensity, %) 220 (M^+ , 66), 177 (71), 164 (100), 151 (63), 149 (95), 135 (62), 123 (73), 122 (61), 121 (77), 108 (68), 95 (58); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, found 220.1424.

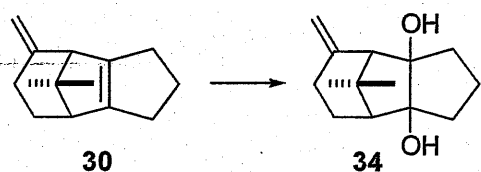
11,11-Dimethyl-8-methylenetricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2(6)-ene (30).



フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコに $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (18.2 g, 50.9 mmol)、 NaNH_2 (1.99 g, 50.9 mmol)、無水トルエン (60 mL) を入れ、110 °C で2時間攪拌すると山吹色の反応溶液を得た。その反応混合溶液にケトン **26** (2.42 g, 12.7 mmol) の無水トルエン (8 mL) 溶液を加え、110 °C で3時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、ペンタンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を注意深く減圧蒸留留去した。得られた粗生成物 **32** (3.63 g, トルエン含重さ) は精製せずに次の反応に進めた。スペクトルは更に注意深く溶媒除去後、少量の溶媒を含んだサンプルで解析した。

30: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (ddd, $J = 4.3, 2.5, 1.8$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.28-2.01 (m, 6H), 1.97 (s, 1H), 1.96 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.33 (td, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.4 (s), 147.8 (s), 147.0 (s), 107.4 (t), 58.2 (d), 49.9 (s), 47.1 (d), 28.8 (t), 28.4 (t), 27.6 (q), 27.2 (t), 26.7 (t), 22.5 (q), 21.2 (t); IR (cm^{-1} , neat) 2924, 2854, 1457, 1260, 1457, 1095, 1021, 801; MS m/e (rel intensity, %) 188 (M^+ , 100), 173 (634), 145 (75), 134 (34), 105 (19); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}$ 188.1565, found 188.1557.

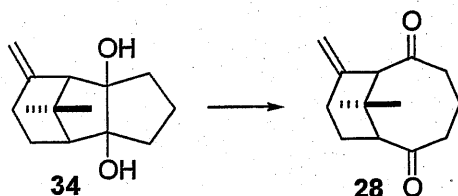
11,11-Dimethyl-8-methylenetricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undeca-2,6-diol (34).



フレーマドライし、窒素置換した反応フラスコに $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (12.6 g, 38.2 mmol)、 K_3CO_3 (5.28 g, 38.2 mmol)、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (1.21 g, 12.7 mmol)、quinuclidine (14 mg, 0.13 mmol)、 $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (36 mL/66 mL) を入れ、0 °C で OsO_4 (32.2 mg, 0.13 mmol) を加えた。その混合溶液を0 °C で30分間攪拌し、エキソオレフィン **30** (3.63 g) の $t\text{-BuOH}$ (30 mL) 溶液を加え、室温で21時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を入れ、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , hexane/ AcOEt =3/1) で精製し、ジオール **34** (2.68 g, 94 %, 2 steps) を得た。

34: white solid; mp 80-81 °C, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.60 (br, 1H), 3.58 (br, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.36 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.9 (s), 110.4 (t), 91.3 (s), 90.9 (s), 64.4 (d), 51.6 (d), 46.7 (s), 37.4 (t), 36.8 (t), 28.8 (q), 26.7 (q), 25.9 (t), 24.9 (t), 23.8 (t); IR (cm^{-1} , KBr) 3406, 2939, 1712, 1363, 1223, 1103, 952, 883; MS m/e (rel intensity, %) 222 (M^+ , trace), 204 (10), 189 (53), 167 (36), 166 (100), 151 (60), 133 (29), 123 (95), 121 (77), 109 (68), 96 (79), 90 (51), 55 (63).

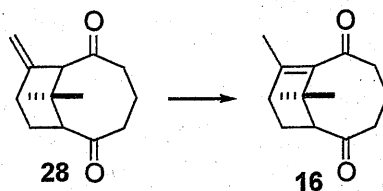
11,11-Dimethyl-8-methylenebicyclo[5.3.1]undeca-2,6-dione (28).



フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにジオール **34** (30 mg, 2.83 mmol) と無水ベンゼン (15 mL) を入れ、0 °C で $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.71 g, 3.84 mmol) を加えた。その反応混合溶液を室温で 2 時間攪拌後、セライトろ過し、ろ液をベンゼンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , hexane/AcOEt=9/1) で精製し、エキソオレフィン **28** (622 mg, 99 %) を得た。

28: white solid; mp 130-131 °C, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.06 (dt, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.91 (dt, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.65 (dd, $J = 17.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.97 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.82 (q, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.05 (s 3H), 0.99 (s 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 215.5 (s), 212.6 (s), 141.1 (s), 117.1 (t), 67.5 (d), 56.2 (d), 41.2 (t), 41.1 (t), 37.8 (s), 31.9 (q), 27.3 (q), 26.8 (t), 25.5 (t), 21.1 (t); IR (cm^{-1} , KBr) 2976, 1696, 1686, 1682, 1674, 1460, 1444, 1370, 1146, 1045, 929, 667; MS m/e (rel intensity, %) 220 (M^+ , 100), 164 (46), 161 (14); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, found 220.1452.

8,11,11-Trimethylbicyclo[5.3.1]undeca-7(8)-ene-2,6-dione (16).

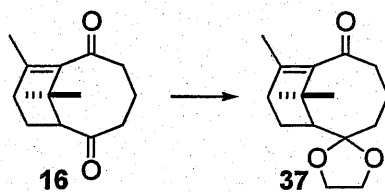


フレームドライし、窒素置換した反応フラスコにエキソオレフィン **28** (513 mg, 2.33 mmol) と無水 DMF/無水 DMSO (25 mL/25 mL) を入れ、-10 °C で $t\text{-BuOK}$ (522 mg, 4.66 mmol)

を加え、-10 °C で15 分間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, hexane/AcOEt=9/1) で精製し、ジケトン **16** (467 mg, 94 %)と **28** (15.6 mg, 3 %)を得た。

16: colorless solid; mp 116-118 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.68 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 215.1 (s), 210.0 (s), 140.4 (s), 133.5 (s), 61.8 (d), 44.8 (t), 38.3 (t), 35.7 (s), 28.3 (q), 26.5 (q), 26.0 (t), 23.1 (t), 22.2 (q), 19.3 (t); IR (cm⁻¹, KBr) 2937, 1688, 1652, 1559, 1506, 1456, 1432; MS *m/e* (rel intensity, %) 220 (M⁺ 11), 211 (77), 200 (40), 185 (56), 181 (56), 174 (24); HRMS calcd for C₁₄H₂₀O₂ 220.1412, found 220.1421.

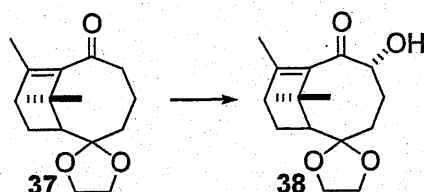
8-methyl-2,2-Bis(ethylenedioxy)-11,11-dimethyl-7(8)-bicyclo[5.3.1]undecen-6-one (37).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに、ジオン **16** (0.16 g, 0.72 mmol)と無水塩化メチレン (20 mL)を入れ、室温で(CH₂OH)₂ (8.1 mL, 0.15 mol)、CH(OCH₃)₃ (7.9 mL, 0.07 mol)、(+)-CSA (84 mg, 0.36 mmol)を順次加え 48 時間後攪拌した。その反応混合溶液に冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れ、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane/AcOEt=9/1) で精製し、モノケタール **37** (019 g, 97 %)を得た。

37: colorless solid; mp 103-104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.83 (s, 4H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.29-1.66 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 0.8 Hz 3H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.0 (s), 141.2 (s), 131.3 (s), 113.8 (s), 64.9 (t), 62.8 (t), 52.6 (q), 45.1 (t), 35.2 (s), 33.5 (t), 31.0 (q), 27.0 (q), 26.1 (t), 21.7 (d), 19.9 (t), 19.8 (t); IR (cm⁻¹, film) 3750, 3668, 2991, 1683, 1652, 1558, 1506, 1457, 10046, 944; MS *m/e* (rel intensity) 264 (M⁺, 53), 249 (20), 164 (28), 149 (33), 121 (27), 115 (100), 113 (37), 105 (18); HRMS calcd for C₁₆H₂₄O₃ 265.1440, found 265.1479.

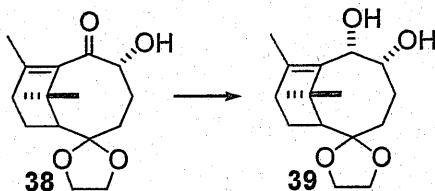
(5R*)-2,2-(Ethylenedioxy)-5-hydroxy-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-7-en-6-one (38).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに、無水 THF (8.3 mL)、ジイソプロピルアミン (0.39 mL, 2.81 mmol) を入れ、-40 °C に冷し、*n*-BuLi (1.76 mL, 1.6 M solution in hexane, 2.81 mmol) を 5 分間かけて滴下した。その反応混合溶液を 0 °C で 1 時間攪拌後、-40 °C まで冷却し、モノケタール **37** (185.9 mg, 0.70 mmol) の無水 THF (21 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。その反応混合溶液に -40 °C で MoOPH (2.43 g, 5.62 mmol) を加え、-20 °C で 17 時間攪拌後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane/AcOEt=4/1) で精製し、ケトオール **38** (184.7 mg, 94 %) を得た。

38: colorless solid; mp 118-122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.82 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.75 (d, *J*=3.4, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=0.8, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.08 (m, 1H), 1.13 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.9 (s), 140.7 (s), 137.8 (s), 114.1 (s), 74.6 (d), 65.2 (t), 62.9 (t), 51.4 (q), 35.4 (s), 31.5 (q), 30.6 (t), 28.9 (t), 28.8 (t), 26.8 (q), 21.1 (d), 20.3 (t); IR (cm⁻¹, KBr) 3477, 2897, 1685, 1637, 1543, 1509, 1458, 1105, 1046, 1004, 945; MS *m/e* (rel intensity) 280 (M⁺, 59), 265 (20), 203 (24), 175 (33), 149 (37), 145 (36), 133 (21), 123 (30), 101 (37), 98 (100), 85 (42); HRMS calcd for C₁₆H₂₄O₃ 280.1675, found 280.1661.

(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-7-ene-5,6-diol (39).

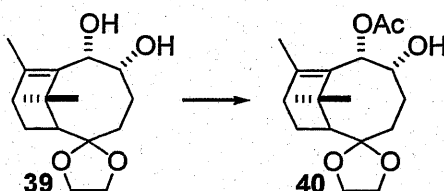


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにケトオール **38** (421.2 mg, 1.50 mmol)、無水メタノール (21 mL)、塩化セリウム 7 水和物 (700 mg, 1.80 mmol) 入れ、0 °C に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (70.1 mg, 1.80 mmol) を加えた。その反応混合溶液を室温で 30 分間攪拌、蒸留水を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, Hexane:AcOEt=2:1) で精製し、ジオール **39** (426.5 mg,

>99 %)を得た。

39: colorless solid; mp 134-136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.87-4.82 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.75 (d, $J=3.4$, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.66 (d, $J=0.8$, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.08 (m, 1H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.9 (s), 140.7 (s), 137.8 (s), 114.1 (s), 74.6 (d), 65.2 (t), 62.9 (t), 51.4 (q), 35.4 (s), 31.5 (q), 30.6 (t), 28.9 (t), 28.8 (t), 26.8 (q), 21.2 (d), 20.3 (t); IR (cm^{-1} , KBr) 3439, 2935, 2877, 1655, 1467, 1449, 1389, 1364, 1271, 1121, 1070, 953, 795; MS m/e (rel intensity) 281 (m^+ -H), 129 (41), 112 (14), 109 (10), 105 (15), 99 (100), 95 (11), 93 (12), 91 (17), 87 (16), 86 (24), 85 (23), 81 (14), 79 (17), 77 (16), 69 (10), 67 (14), 65 (10), 57 (17), 55 (52), 53 (10), 45 (15), 44 (10), 43 (31), 42 (11), 41 (33); HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 282.1831, found 282.1827.

(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-6-acetoxy-7-ene-5-ol (40).

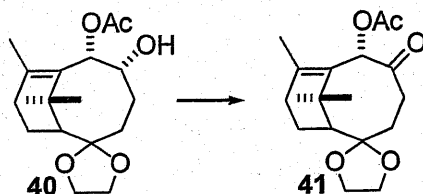


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにジオール **39** (426.5mg, 1.51mmol)と無水塩化メチレン (175 mL)を入れ、室温で4,4-ジメチルアミノピリジン (283.1 mg, 2.32 mol)を加え、次に無水酢酸 (0.21 mL, 2.27 mmol)を5分間かけて滴下した。その反応混合溶液を室温で3.5時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れ、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , Hexane/AcOEt=1/1)で精製し、モノアセテート **40** (480.8 mg, 98 %)を得た。

40: colorless solid; mp 138-140 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.34 (d, $J=3.5$, 1H), 4.08 (t, $J=4.0$, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.75 (dd, $J=14.0$, 7.5, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 6H), 2.01-1.90 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 1H), 1.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (s), 136.5 (s), 130.1 (s), 114.2 (s), 75.1 (d), 71.6 (t), 64.8 (t), 62.6 (t), 53.1 (d), 37.3 (s), 30.8 (q), 29.9 (t), 28.9 (t), 26.1 (t), 25.6 (q), 22.9 (q), 21.09 (d), 19.8 (t); IR (cm^{-1} , film) 3453, 3036, 3006, 2967, 2891, 1737, 1372, 1238, 1191, 1112, 1072, 1021, 984, 887, 837; MS m/e (rel intensity) 324 (M^+ , trace), 249 (10), 145 (12), 135 (11), 129 (56), 127 (10), 123 (10), 119 (10), 112 (13), 107 (14), 105 (16), 99 (100), 93 (14), 91 (22), 87 (19), 86 (24), 85 (19), 83 (23), 81 (10), 79 (18), 77 (17), 73 (10), 69 (11), 67 (16), 60 (16), 57 (11), 55 (56), 53 (13), 45 (37), 43 (93), 42 (15), 41 (36); HRMS

calcd for $C_{18}H_{28}O_5$ 324.1937, found 324.1921.

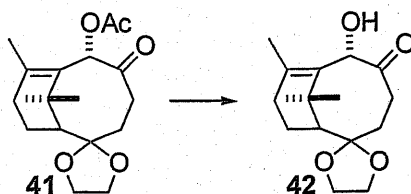
(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-6-acetoxy-7-ene-5-one (41).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに TPAP (14.0 mg, 0.04 mmol)、NMO (280.1 mg, 2.39 mmol)と無水塩化メチレン (5.0mL)を入れた。その混合溶液に室温でモノアセタート **40** (253.1 mg, 0.78 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (2.0 mL)にを加えた。その反応混合溶液を室温で 6 時間攪拌後、反応溶液をセライトろ過、ろ液を減圧留去した後に酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , Hexane/AcOEt=2/1)で精製し、ケトン **41** (239.5 mg, 95 %)を得た。

41: colorless solid; mp 151-155 °C; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.75 (dd, $J=14.3, 6.8$, 1H), 2.83 (dd, $J=14.3, 9.3$, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 3H), 1.83 (d, $J=8.0$, 1H), 1.72 (dd, $J=15.0, 11.5$, 1H), 1.63, (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 200.3 (s), 169.9 (s), 141.4 (s), 127.9 (s), 113.1 (s), 75.9 (d), 65.2 (t), 62.9 (t), 53.2 (d), 36.8 (s), 36.1 (t), 34.6 (q), 29.9 (q), 29.1 (q), 28.9 (t), 20.9 (q), 20.4 (t), 19.6 (t); IR (cm^{-1} , KBr) 2955, 2892, 1742, 1717, 1440, 1382, 1243, 1137, 1075, 1036, 978, 851, 747, 659; MS m/e (rel intensity) 322 (M^+ , trace), 247 (11), 175 (10), 155 (10), 149 (20), 145 (15), 129 (12), 101 (20), 100 (14), 99 (100), 91 (11), 87 (19), 86 (12), 83 (10), 67 (10), 55 (51), 43 (53), 41 (17); HRMS calcd for $C_{18}H_{26}O_5$ 322.1780, found 322.1780.

(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-6-acetoxy-7-ene-5-one (42).

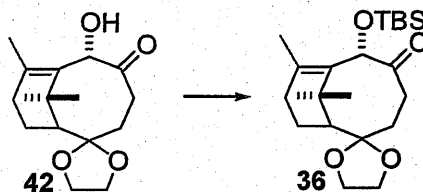


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにケトン **41** (239.5 mg, 0.74 mmol)と無水メタノール (40 mL)を加えた。その混合溶液に室温で炭酸カリウム (155 mg, 1.12 mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。その反応混合溶液に蒸留水を入れ、エーテルで抽出した。

その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去、真空乾燥してケトール **42** (216.8 mg, >99 %)を得た。

42: colorless solid; mp 97-99 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.97 (s, 1H), 3.96-3.85 (m, 3H), 3.77 (dd, $J=14.0$, 7.5, 1H), 3.77-3.45 (br s, 1H), 2.85 (dd, $J=14.5$, 9.5, 1H), 2.47 (dd, $J=14.8$, 11.8, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82 (br d, $J=8.0$, 1H), 1.73 (dd, $J=15.0$, 11.5, 1H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.8 (s), 138.9 (s), 130.1 (s), 113.2 (s), 74.6 (d), 65.2 (t), 63.0 (t), 53.3 (d), 36.8 (s), 35.4 (t), 34.4 (t), 30.3 (q), 29.7 (q), 29.5 (t), 20.2 (q), 19.6 (t); IR (cm^{-1} , KBr); 3489, 2890, 2854, 1696, 1474, 1434, 1377, 1300, 1102, 1080, 1032, 976, 955, 923, 861, 826, 670; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 280.1675, found 280.1675.

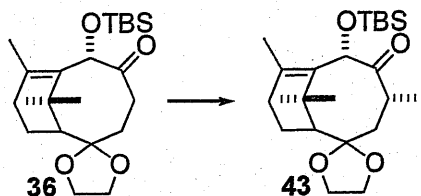
(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-6-(tert-butylidimethylsiloxy)-7-ene-5-one (36).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコにケトール **42** (31.5 mg, 0.11 mmol)と無水塩化メチレン (5.0 mL)を入れた。その混合溶液に室温で 2,6-Lutidine (25.6 μL , 0.22 mmol), TBSOTf (27.8 μL , 0.12 mmol)を順に加え、室温で 1.5 時間攪拌後、蒸留水を入れ、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , Hexane/ $\text{AcOEt}=4/1$)で精製し、ケトン **36** (42.6 mg, >99 %)を得た。

36: colorless oil; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.94 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 3H), 3.76 (dd, $J=9.3$, 6.8, 1H), 2.71 (dd, $J=14.0$, 9.0, 1H), 2.26 (dd, $J=15.0$, 11.5, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.79 (br d, $J=7.0$, 1H), 1.71 (dd, $J=15.3$, 11.8, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.55 (dd, $J=15.0$, 8.5, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 204.5 (s), 139. (s), 130.9 (s), 113.5 (s), 75.4 (d), 65.1 (t), 62.9 (t), 53.4 (d), 36.7 (s), 35.9 (t), 34.4 (t), 30.8 (q), 29.6 (q), 28.9 (t), 25.8 (q, 3C), 20.4 (q), 19.7 (t), 18.3 (s), -4.7 (q), -4.9 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2954, 2883, 2852, 1717, 1470, 1389, 1364, 1252, 1104, 1080, 1033, 979, 838, 775, 670; MS m/e (rel intensity) 394 (M^+ , 26), 351 (17), 338 (16), 337 (59), 321 (14), 268 (19), 267 (84), 224 (14), 223 (12), 203 (30), 129 (22), 101 (83), 99 (70), 75 (68), 73 (100), 59 (18), 57 (21), 55 (41), 45 (12), 43 (12), 41 (17); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ 394.2539, found 394.2524.

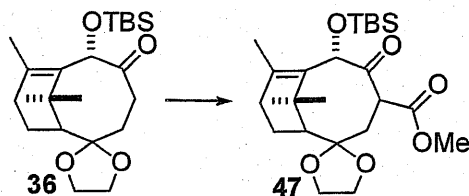
(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-4,8,11,11-tetramethylbicyclo[5.3.1]undec-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7-ene-5-one (43).



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに LDA (0.11 mL, 1.5M solution in cyclohexane, 1.63 mmol)、無水 THF (8.0 mL)を加え、反応溶液を-78 °Cに冷却した後、ケトン **36** (128.6 mg, 0.32 mmol)の無水 THF (5.5 mL)溶液を加えた。その反応混合溶液を-78 °Cで0.5時間攪拌した後、-78 °Cで HMPA (0.28 mL, 1.63 mmol)を加え、0 °Cで1時間攪拌した。その反応混合溶液に0 °Cでヨードメタン (0.20 mL, 3.25 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。その反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane:AcOEt=6:1)で精製し、ケトン **43** (109.8 mg, 84 %)、および原料のケトン **36** (11.4 mg, 9%)を得た。

43: colorless solid; mp 63-64 °C; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 4.89 (s, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.86 (q, *J*=6.7, 1H), 3.77 (q, *J*=6.7, 1H), 2.84 (t, *J*=6.7, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.77 (d, *J*=7.3, 1H), 1.70 (dd, *J*=15.3, 7.33, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.26 (d, *J*=15.3, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (d, *J*=6.7, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 206.5 (s), 139.8 (s), 131.0 (s), 113.6 (s), 76.1 (d), 65.3 (t), 62.9 (t), 53.4 (d), 44.1 (t), 37.2 (d), 36.8 (s), 30.9 (q), 29.6 (q), 29.1 (t), 25.8 (q), 20.5 (q), 20.2 (q), 19.8 (t), 18.2 (s), -4.8 (q), -5.0 (q); IR (cm⁻¹, film) 2928, 1721, 1470, 1251, 1105, 1035, 1004, 960, 836, 776; MS *m/e* (rel intensity, %) 408 (M⁺, 29), 380 (45), 365 (52), 337 (100), 335 (60), 249 (29), 233 (40), 203 (33), 143 (34); HRMS calcd for C₂₂H₄₀O₄Si 408.2696, found 408.2692.

(5R*,6S*)-2,2-(Ethylenedioxy)-6-(*tert*-butyl-dimethylsiloxy)-8,11,11-5-oxo-trimethylbicyclo[5.3.1]undec-7(8)-ene-4-carboxylic acid methyl ester (47).

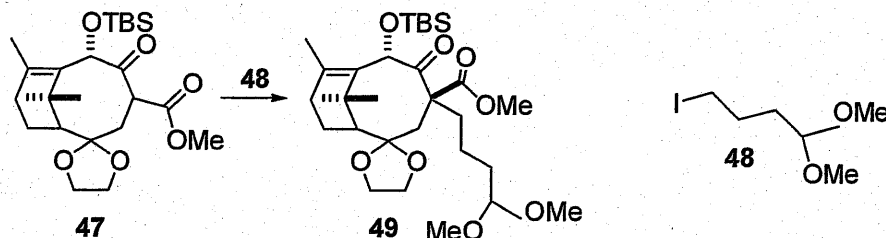


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに無水 THF (9.0 mL)、LDA (0.84 mL, 1.5 M in cyclohexane: 1.25 mmol)を入れ、-78 °Cまで冷した。その混合溶液にケトン **36** (98.9 mg

0.25 mmol) の無水 THF (3.5 mL) 溶液を加え、続けて HMPA (0.22 mL, 1.25 mmol) を加えた。その反応混合溶液を 0 °C で 30 分間攪拌、その後 -78 °C まで冷却し、シアノギ酸メチル (0.20 mL, 2.5 mmol) を加えた。その反応混合溶液を 0 °C で 1 時間攪拌後、H₂O を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane/AcOEt=6/1) で精製し、メチルエステル **47** (104.2 mg, 92 %) を得た。

47: colorless solid; mp 93-95 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 4.89 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 200.2 (s), 171.8 (s), 141.6 (s), 129.9 (s), 112.8 (s), 76.2 (d), 65.3 (t), 62.9 (t), 53.6 (d), 52.4 (q), 50.6 (d), 36.8 (s), 36.7 (t), 31.0 (q), 29.6 (q), 29.2 (t), 25.7 (q, 3C), 20.4 (q), 19.6 (t), 18.2 (s), -4.8 (q), -5.2 (q); IR (cm⁻¹, KBr) 2953, 2890, 2855, 1752, 1724, 1470, 1439, 1251, 1104, 1047, 837; MS *m/e* (rel intensity, %) 452 (M⁺, trace), 424 (23), 379 (15), 337 (35), 159 (100), 157 (16); HRMS calcd for C₂₄H₄₀O₆Si 452.2594, found 452.2588.

6-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-4-(4,4-dimethoxy-butyl)-8,11,11-trimethyl-2,5-dioxo-bicyclo [5.3.1]undec-7(8)-ene-4-carboxylic acid methyl ester (49**).**

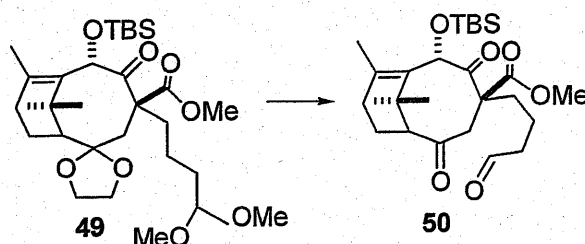


フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに NaH 13.2 mg (0.55 mmol, ヘキサン洗浄し、減圧乾燥したもの)、無水 THF (3.5 mL) を入れ、氷水で冷し、化合物 **48** (134.8 mg, 0.55 mmol) を加えた。その混合溶液にメチルエステル **47** (25.0 mg, 0.055 mmol) の無水 THF (2.0 mL) を加え、室温で 18.5 時間攪拌した。その反応混合溶液を氷水で冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, Hexane/AcOEt=6/1) で精製し、ケトン **49** (12.0 mg, 38 %) を得た。

49: colorless oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.13 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.08 (dt, *J* = 4.3, 12.8 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.79 (dt, *J* = 4.3, 12.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (s,

9H), 0.15 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 203.4 (s), 173.6 (s), 138.5 (s), 132.8 (s), 113.9 (s), 104.3 (d), 75.6 (d), 66.1 (t), 62.4 (t), 59.9 (s), 54.4 (d), 53.9 (q), 52.5 (q), 51.8 (q), 46.2 (t), 41.8 (t), 36.9 (s), 33.0 (t), 30.1 (q), 28.9 (t), 28.6 (q), 25.9 (q, 3C), 20.6 (q), 20.3 (t), 19.8 (t), 18.3 (s), -4.4 (q), -5.1 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2926, 2854, 1726, 1462, 1113, 836; MS m/e (rel intensity, %) 568 (M^+ , trace), 508 (31), 337 (100), 243 (49), 225 (35), 211 (46), 199 (56), 17 (50), 157 (54); HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Si}$ 568.3431, found 568.3439.

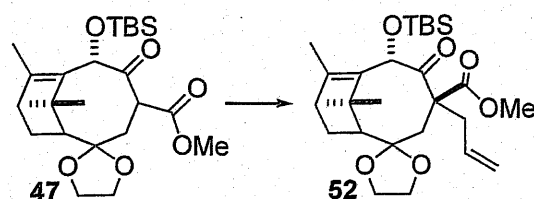
6-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-8,11,11-trimethyl-2,5-dioxo-4-(4-oxo-butyl)-bicyclo[5.3.1]undec-7(8)-ene-4-carboxylic acid methyl ester (50).



窒素置換した反応フラスコにケトン **49** (26.4 mg, 0.046 mmol)、アセトン/ H_2O (4.6 mL/0.3 mL)を入れ、室温で *p*-TsOH (11.4 mg, 0.06 mmol)を加えた。反応混合溶液を室温で3時間攪拌し、40 $^\circ\text{C}$ で7時間加熱した。その反応混合溶液を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加え、エーテル、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO_2 , Hexane/AcOEt=2/1)で精製し、アルデヒド **50** (15.4 mg, 69 %)を得た。

50: colorless oil; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.8 (s), 202.1 (d), 201.9 (s), 171.7 (s), 141.2 (s), 133.0 (s), 75.2 (d), 62.2 (d), 61.0 (s), 52.5 (q), 45.4 (t), 44.1 (t), 37.9 (t), 36.7 (s), 28.7 (t), 28.2 (q), 27.6 (q), 25.8 (q, 3C), 20.8 (q), 19.7 (t), 18.2 (q), 17.6 (t), -4.5 (q), -5.2 (q); IR (cm^{-1} , neat) 2929, 2855, 1723, 1691, 1462, 1257, 837.

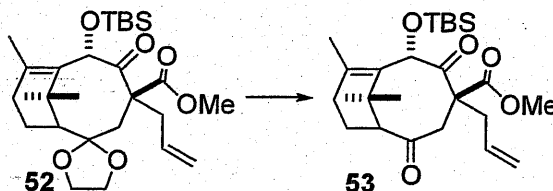
4-Allyl-(5*R,6*S**)-2,2-(ethylenedioxy)-2-(*tert*-butyl-dimethylsiloxy)-8,11,11-trimethyl-5-oxo-bicyclo[5.3.1]undec-7(8)-ene-4-carboxylic acid methyl ester (52).**



フレイムドライし、窒素置換した反応フラスコに NaH (13.7 mg, 0.57 mmol; ヘキサン洗浄し、減圧乾燥したもの)、無水 THF (3.2 mL) を入れ、氷水で冷した。その混合溶液にエステル **47** (25.8 mg, 0.057 mmol) の無水 THF (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。その反応溶液氷水で冷し、臭化アリル (0.05 mL, 0.57 mmol) をゆっくり加え、室温で 5 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、エーテルで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane/AcOEt=6/1) で精製し、アリル体 **52** (22.5 mg, 80 %) を得た。

52: colorless solid; mp 91-93 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.73-5.65 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.99 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.87 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.6 (s), 173.3 (s), 138.7 (s), 134.6 (d), 132.7 (s), 118.7 (t), 114.0 (s), 75.6 (d), 66.1 (t), 62.5 (t), 59.7 (s), 54.3 (d), 51.9 (q), 46.5 (t), 46.0 (t), 36.9 (s), 30.1 (q), 28.8 (t), 28.6 (q), 25.9 (q, 3C), 25.9 (q), 20.5 (q), 19.7 (t), 18.3 (s), -4.4 (q), -5.1 (q); IR (cm⁻¹, film) 2953, 1731, 1469, 1224, 1984, 836; HRMS calcd for C₂₇H₄₄O₆Si 492.2907, found 492.2910.

4-Allyl-6-(*tert*-butyl-dimethylsiloxy)-8,11,11-trimethyl-2,5-dioxo-bicyclo[5.3.1]undec-7(8)-ene-4-carboxylic acid methyl ester (53**).**



窒素置換した反応フラスコに、アリル体 **52** (29.2 mg, 0.06 mmol)、アセトン/ H₂O (10.5 mL/0.7 mL) を入れ、室温で *p*-TsOH 14.6 mg (0.077 mmol) を加えた。その反応混合溶液を 65 °C で 3 時間加熱し、放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加えた。その水層をエーテル、塩化メチレンで抽出した。その合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (SiO₂, Hexane/AcOEt=7/1) で精製し、ジケトン **53** (21.1 mg, 81 %) を得た。

53: colorless oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.69 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 211.8 (s), 201.9 (s), 171.8 (s), 140.8 (s), 133.7 (d), 132.7 (s), 119.4

(s), 75.3 (d), 62.4 (t), 60.7 (s), 52.4 (q), 46.3 (s), 43.4 (t), 36.7 (t), 28.6 (t), 27.9 (q), 27.6 (q), 25.8 (q, 3C), 20.8 (q), 19.3 (t), 18.2(s), -4.5 (q), -5,2 (q); IR (cm⁻¹, neat) 2927, 2855, 1725, 1691, 1462, 1436, 1257, 1146, 1070, 837; HRMS calcd for C₂₅H₄₀O₅Si 448.2645, found 448.2650.

2.4 参考文献

- 1) Kakiuchi, K.; Nakamura, I.; Matuo, F.; Nakata, M.; Ogura, M.; Tobe, Y.; Kurosawa, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3318.
- 2) (a) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15. (b) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867.
- 3) Wani, M. C.; Wall, M. E.; Coggon, P.; Mcphail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- 4) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C. L.; Vu, P.; Tang, S. H.; Zhang, P. S.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599 and preceding paper.
- 5) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D. S.; Marquess, D. G.; MacGran, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757 and preceding paper.
- 6) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J.-J.; Nanternet, P. G.; Yang, Z.; Rebaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653 and preceding papers.
- 7) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadera, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 121 and preceding papers.
- 8) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Cobrun, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843 and preceding paper.
- 9) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811 and preceding papers.
- 10) Fanta, I. W.; Erman, F. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1656.
- 11) Kakiuchi, K.; Fujioka, Y.; Yamamura, H.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kurosawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7595.
- 12) Rickborn, B.; Gerkin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1693.
- 13) Wender, P. A.; Glass, T. E.; Krauss, N. E.; Muhlebach, M.; Peachke, B.; Rawlins, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7662.
- 14) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
- 15) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- 16) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*,

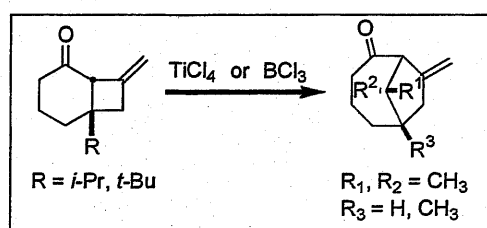
2768.

- 17) Wojtowicz, J. A.; Polak, R. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2061.
- 18) Shimada, Y.; Nakamura, M.; Suzuka, T.; Matsui, J.; Tatsumi, R.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kurosawa, H.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1401.
- 19) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Teschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188.
- 20) Reich, H.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- 21) Corey, E. J.; Che, H.; Rucker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *23*, 3455.

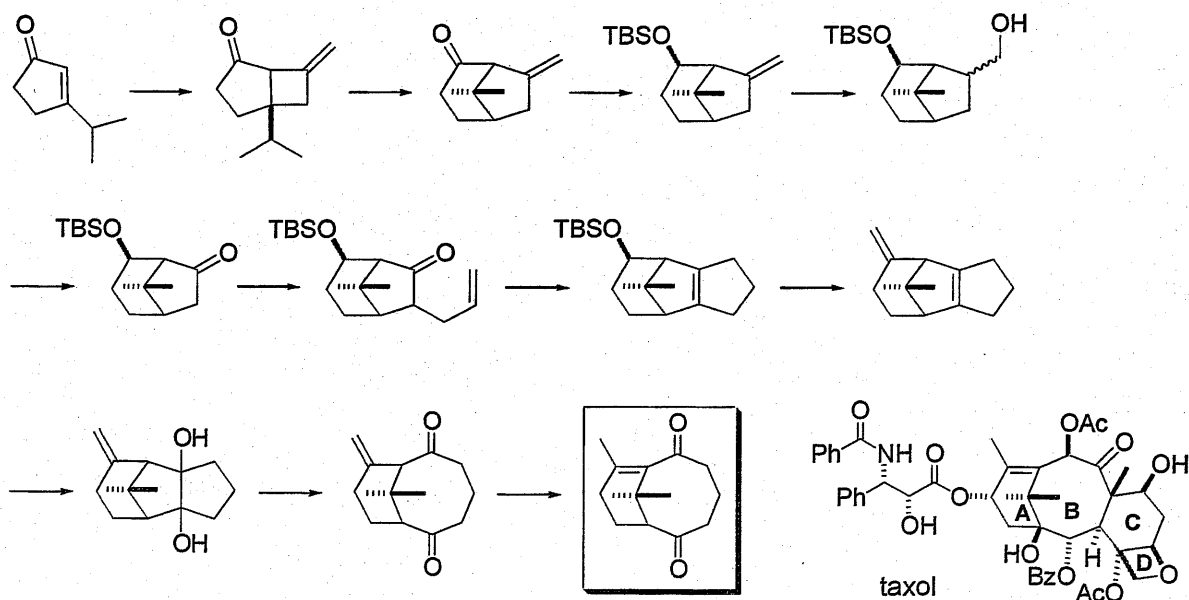
総括

本研究では、酸触媒を用いた新しい骨格転位による架橋中員環形成反応について検討した。また、天然物合成への利用を考慮し、反応基質に官能基を導入、その基質特異性を制御した効率よい変換反応を開発した。

第1章では、6-4縮環化合物の酸触媒転位反応について述べた。本反応では、分子内の置換基と作用させる酸を選択することで、架橋8員環化合物へと導くことができた。



第2章では、第1章で確立した架橋中員環構築法を展開し、上記方法で合成したイソプロピリデン架橋を持つビシクロ[3.2.1]ヘプタノン誘導体から、タキソール AB 環骨格に相当するビシクロ[5.3.1]ウンデカン誘導体の合成について述べ、確立した合成経路を下に示した。さらにこの炭素骨格への立体選択的な官能基導入についても述べた。



本研究で開発した架橋中員環構築法は、架橋化合物を形成する新しい方法であり、同時にイソプロピリデン架橋を組み込んで形成することから、テルペン系天然物合成への応用が期待できる。また、本反応で得た架橋7員環化合物から、タキソール AB 環骨格合成経路の確立により、新規タキソール誘導体の創出へ応用できると考えている。

謝辞

本研究は、奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 反応制御科学講座において行われたものであり、研究を行うにあたり、終始御助言、御指導をくださいました垣内喜代三教授に深く感謝いたします。常に直接御指導、御助言をいただきました森本 積助手に心から深く感謝いたします。適切な御助言をいただきました中野 環助教授、堤 健助手に深く感謝いたします。また、本研究において御協力いただいた大阪大学大学院工学研究科 黒澤英夫教授に感謝いたします。最後に大阪大学工学研究科 堀口智之氏、中村 誠氏、奈良先端科学技術大学院大学 鈴鹿俊雅氏、松井淳治氏、西浦嘉子技官、研究生活を共に過ごし、色々と力になってくれた辰巳 亮君、竹内育代さん、加藤 了君、國友克弥君をはじめ、反応制御科学講座の皆様に深く感謝いたします。

2003 年 嶋田 祐美