

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	(2, 5)エン環化反応の開発とその複素環合成への応用
Title(English)	
著者(和文)	大村浩文
Author(English)	
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第5012号, 授与年月日:2002年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第5012号, Conferred date:2002/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

G200
O

(2, 5) エン環化反応の開発と その複素環合成への応用

東京工業大学大学院
理工学研究科 応用化学専攻
三上研究室
99D09020 大村浩文

Abbreviations

Ac	acetyl	LN	lithium naphthalenide
aq.	aqueous	LUMO	lowest unoccupied
Bn	benzyl		molecular orbital
bp	boiling point	m	multiplet
bs.	broad singlet	Me	methyl
Bu	butyl	min	minute(s)
Bz	benzoyl	MS	molecular sieves
cat.	catalytic amount	NOE	nuclear Overhauser effect
COSY	two-dimension correlated spectroscopy	P	protecting group
d	doublet	Ph	phenyl
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene	PPTS	pyridinium <i>p</i> - toluenesulfonate
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride	Pr	propyl
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	q	quartet
DMAD	dimethylacetylene- dicarboxylate	quant.	quantitative
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine	R	alkyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	s	singlet
DMSO	dimethyl sulfoxide	sat.	saturated
dppp	1,3-bis (diphenylphosphino) propane	<i>Si</i>	silyl group
eq.	equivalent	sept.	septet
Et	ethyl	sub	substrate
ether	diethyl ether	t	triplet
GC	gas chromatography	<i>t_R</i>	retention time
h	hour(s)	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
HOMO	highest occupied molecular orbital	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
HPLC	high-performance liquid chromatography	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
IR	infrared spectrometry	TDS	dimethylhexylsilyl
L _n	ligand(s)	Tf	triflyl
L.A.	Lewis acid		trifluoromethanesulfonyl
LAH	lithium aluminum hydride	THF	tetrahydrofuran
		TIPS	triisopropylsilyl
		TLC	thin-layer chromatography
		TMS	trimethylsilyl
		Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
		UV	ultraviolet

目次

第1章	緒論	
1-1	エン環化反応	1
1-2	(2, 5)エン環化反応の開発	6
1-3	エン環化反応による8員環合成	14
1-4	本論文の構成	16
	引用文献	19
第2章	(2, 4)エン環化反応におけるキレーション/ノンキレーション 立体化学制御	
2-1	はじめに	23
2-2	7-(2, 4)エン環化反応のノンキレーション制御	26
2-3	エン環化体の構造決定	27
2-4	エン環化反応の遷移状態	31
2-5	(2, 5)エン型環化反応の発見	32
2-6	8-(2, 4)エン環化反応の検討	34
2-7	まとめ	38
	引用文献	40
	実験項	41
第3章	新規分子内エン反応:(2, 5)エン環化反応	
3-1	はじめに	56
3-2	均一系 Lewis 酸を用いた(2, 5)エン型環化反応	59
3-3	固体酸モンモリロナイト-K10を用いた(2, 5)エン環化反応	63
3-4	(2, 5)エン環化体のオキソラン環の開環反応	73
3-5	まとめ	75
	引用文献	76
	実験項	77
第4章	環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2, 5)エン環化反応	
4-1	はじめに	90
4-2	環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2, 5)エン環化反応	94
4-3	反応機構について	97
4-4	8員環化合物の合成	109
4-5	まとめ	110
	引用文献	112
	実験項	113

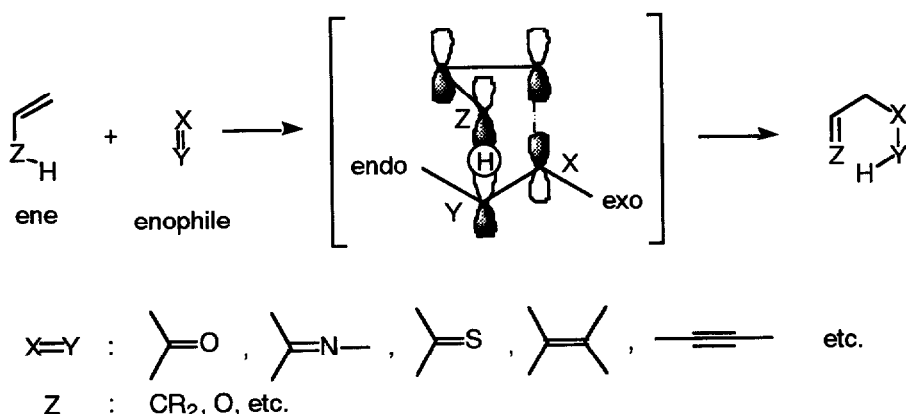
第5章	(2, 5) エン環化反応を基盤としたトロパンアルカロイドの合成	
5-1	はじめに	134
5-2	水素移動エン反応の確認	143
5-3	アセトンシリルエノールエーテルを用いたトロパンアルカロイド合成	145
5-4	反応機構について	150
5-5	シロキシアリルシランを用いたトロパンアルカロイド合成	153
5-6	まとめ	161
	トロパンアルカロイド合成の歴史	164
	引用文献	172
	実験項	176
第6章	カルボニリリド及びイソベンゾフランの新規発生法	
6-1	はじめに	184
6-2	酸と塩基の逐次添加によるイソベンゾフランの発生法の検討	192
6-3	パラジウム触媒を用いたイソベンゾフランの発生法の開発	194
6-3	金属フッ化物を用いたイソベンゾフランの発生法の開発	198
6-4	まとめ	203
	引用文献	205
	実験項	207
第7章	結論	216
	謝辞	223

第1章 緒論

1-1 エン環化反応

炭素-炭素結合生成反応は、有機化合物の炭素骨格構築法として最も基本的かつ重要な反応である。その開発研究の成果は、医薬品、機能性材料など、我々の生活を支える重要な有機化合物の効率的な合成に応用されている。しかしながら、多種多様な有機化合物を合成する上では未だ充分とは言えず、さらなる炭素骨格構築法の開発が望まれている。本研究では、近年その潜在的有用性が再評価されているエン反応¹に着目し、新規な分子内エン反応^{2,3}の開発を検討することにした。エン反応とは、アリル水素を有するオレフィン（エン体）と電子不足多重結合成分（親エン体）との、[1, 5]水素移動を伴う協奏的付加反応の総称であり、 $[4\pi + 2\sigma]$ 電子の関与するペリ環状反応の一つである (Scheme 1-1)。

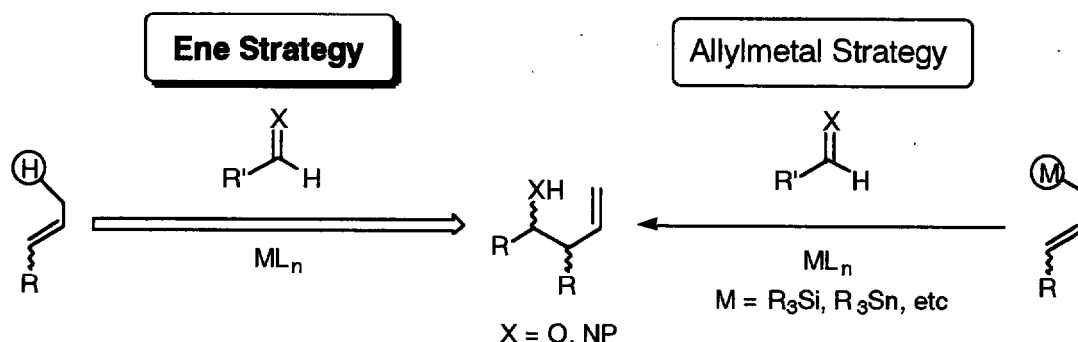
Scheme 1-1



エン反応は、最も優れた炭素骨格構築法の1つとされるアリル金属の付加反応⁴と、合成的に等価な反応である。しかし、エン反応ではオレフィン自身を求核種とするため、アリル金属などの活性な反応剤を新たに調製する必要がないという利点がある。さらに、エン反応は反応の前後において、エン体、親エン体の構成原子を全く失うことがなく、原子の経済性 (atom economy)⁵の点から優れた炭素骨格構築法として注目されている (Scheme 1-2)。

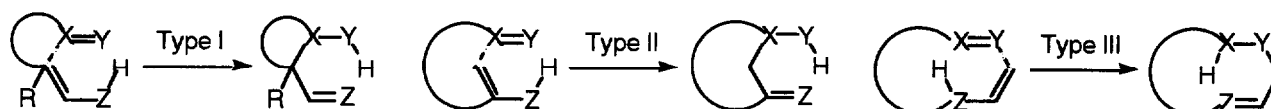
i. Trost は、反応する基質 (substrate)、及び試薬 (reactant) を構成する原子がどれくらい生成物 (product) 中に取り込まれるか、という反応 (効) 率を atom economy⁵と呼んでいる。つまり、atom economy の観点からすれば、理想の反応は試薬 (基質) の全原子が生成物に取り込まれている反応ということになる。

Scheme 1-2



エン反応は $[4\pi + 2\pi]$ 電子の関与する Diels-Alder 反応と機構的に類似した反応であるが、活性化エネルギーが高く、高い反応温度を必要とするため、有機合成への応用はこれまで極めて限られていた。しかし、Lewis 酸を促進剤として用いることにより低温で反応を行えるようになり、⁶エン反応の合成的有用性は高まってきている。エン反応は、エン体と親エン体がそれぞれ別の分子である分子間反応と、両者が同一分子中に含まれている分子内反応に大別できる。このうち、分子内エン反応（以下、エン環化反応）は有用な環形成反応として注目されている。分子間反応と比較して、その遷移状態が規定されることから、より高い位置及び立体選択性が期待できる。

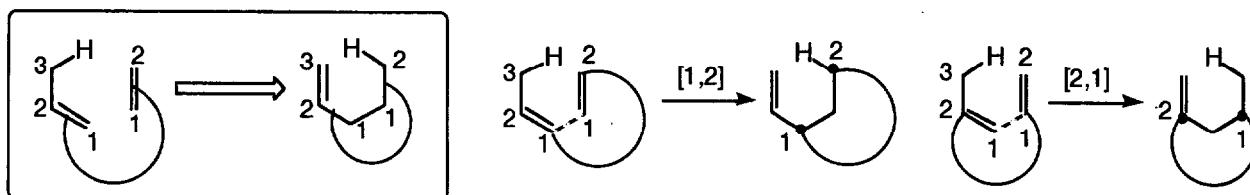
Oppolzer は、1970年代までに報告されたエン環化反応を、親エン体とエン体との結合位置によって分類している。^{2b} すなわち、親エン体が、エン体のオレフィン末端に結合しているもの (Type I)、中心原子に結合しているもの (Type II)、アリル位に結合しているもの (Type III)、以上の3種類に分類することを提唱している (Scheme 1-3)。

Scheme 1-3 Oppolzer *et al.*

しかし、分子鎖の結合箇所は、エン体で3カ所、親エン体で2カ所あるので、概念的には6つに分類されるべきであり、また実際に上記3つのタイプ以外のエン反応もその後報告されてきている。そこで、Snider らは、エン体のオレフィン末端を1としてエン体に1～3と番号を振り、親エン体には水素の移動する原子を2として1、2と番号をつけることにより6つ分類することを提唱している (Scheme 1-4)。⁷これに従うと Oppolzer の定義による Type I, II, III はそれぞれ $[1, 1]$ 、 $[2, 1]$ 、 $[3, 2]$ となる。しかしながら、それではエン体と親エン体とを個別に扱って番号付けすることによる混乱 ($[1, 2]$ 対 $[2, 1]$ 、さらに $[1, 2]$ 転移との混同も生じる) が生まれる。

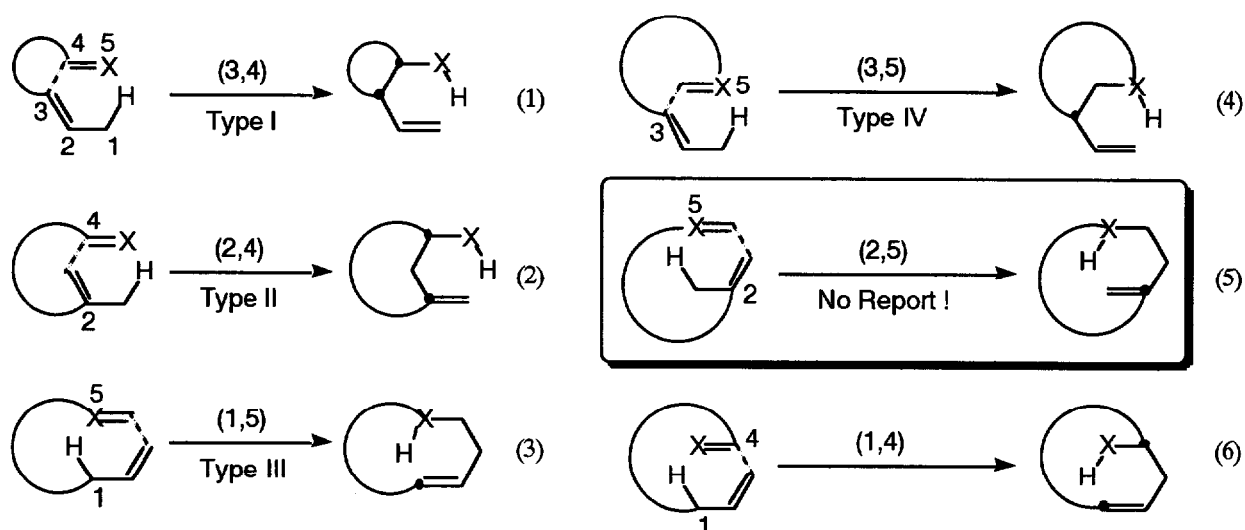
Scheme 1-4 Snider *et al.*

Example: [1,2] and [2,1]

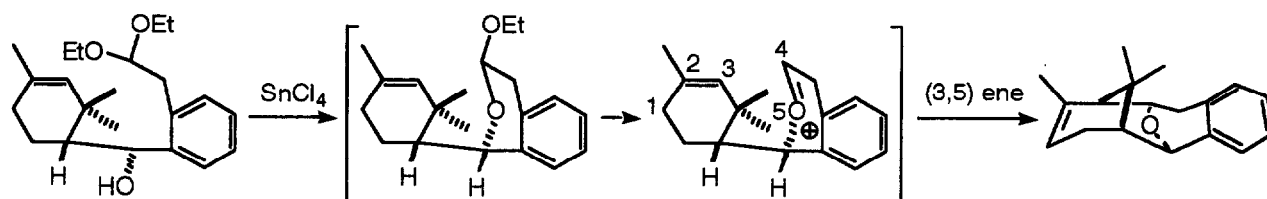


そこで、当研究室ではエン体と親エン体を統一的に扱った、新たな分類法を提唱している (Fig. 1-1)。^{3a} まず、エン体の3つの炭素と親エン体の2つの原子に、[1, 5] 水素移動に基づいて1から5と番号をつける。そして、エン体と親エン体をつなぐ最短の鎖が結合しているそれぞれの原子の番号 m, n を用いて、 $l-(m, n)$ ($m = 1, 2$ or 3 ; $n = 4$ or 5) という様式で6つに分類する。^{8,ii,9} ここで、 l は新たに形成される環員数を表す。この分類法によりエン体、親エン体をそれぞれ区別して、しかも統一的に整理することができる。そのうち、(3, 4)、(2, 4)、(1, 5) のエン環化反応は既に良く知られており、先ほど述べた Oppolzer らによる分類法では、それぞれ Type I, II, III に分類される。

Fig. 1-1

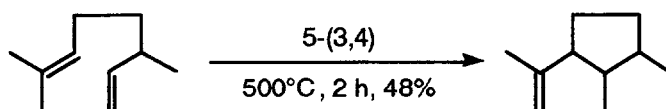


ii. エン体と親エン体をつなぐ最短の鎖が2本存在したときには、炭素—炭素結合を行う位置を優先する。例えば、以下の反応では、(1, 5)とも(3, 5)ともとれるが、結合生成を行う3位アルケン炭素を優先し(3, 5)と分類する。⁹

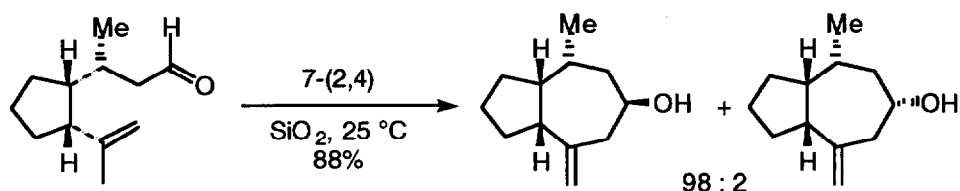


以下、Fig. 1-1 の6つのエン環化反応形式について、これまでに報告されているエン環化反応を例に概説する。

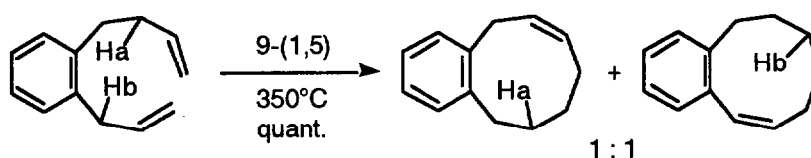
(3, 4) エン環化反応¹⁰は、5、6員環形成に用いられており、7員環以上の環形成は難しいとされている。Huntsman らは、3, 7-ジメチル-1, 6-オクタジエンを 500 °C に加熱することで、5員環生成物を得ている (Scheme 1-5)。^{10a}

Scheme 1-5 Huntsman *et al.*

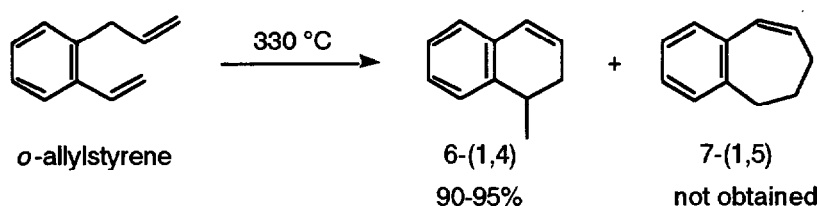
(2, 4) エン環化反応¹¹は6、7員環形成に主に利用されており、5員環形成は難しい (Scheme 1-6)。Marshall らは、アルケン部位を有するアルデヒドをシリカゲルで処理することにより (2, 4) エン環化反応が進行し、ヒドロアズレン化合物が得られることを報告している。^{11a}

Scheme 1-6 Marshall *et al.*

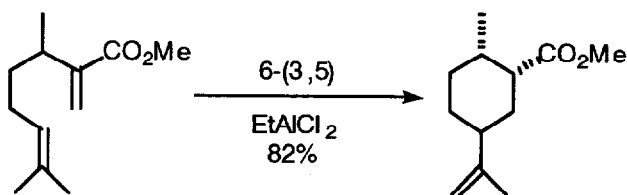
(1, 5) エン環化反応¹²の反応例は、これまで中員環合成に限られている (Scheme 1-7)。これは、小員環、普通環形成においては、(1, 5) エン環化反応に必要な協奏的遷移状態を取るのが立体電子的に困難であるためとされている。^{12a} 例えば、オルトアリルスチレンの熱的エン環化反応では、6-(1, 4) エン環化生成物が高収率得られるものの、7-(1, 5) エン環化生成物は全く得られない (Scheme 1-8)。^{12a}

Scheme 1-7 Lambert *et al.*

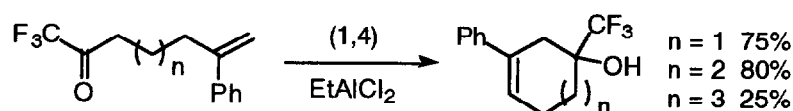
Scheme 1-8



(3, 5) エン環化反応は向山、¹³Mayer、¹⁴Snider⁸により報告されている (Scheme 1-9)。これらの反応では、親エン体がエノンである基質が用いられている。向山、Mayer らは、いずれも協奏的機構で反応が進行しているという確証は得ていないものの、生成物がエン型生成物であるため、エン反応であると分類している。一方、Snider らは協奏的な機構を経由するエン環化反応であると報告している。

Scheme 1-9 Snider *et al.*

さらに、(1, 4) エン環化反応が Bégué、Delpon らによって報告された。¹⁵親エン体としてトリフルオロメチルケトンを用い、Lewis 酸として EtAlCl₂ を用いることにより 6, 7 員環のみならず 8 員環化合物の合成も行っている (Scheme 1-10)。彼らは、新しいタイプのエン環化反応であるとしている。

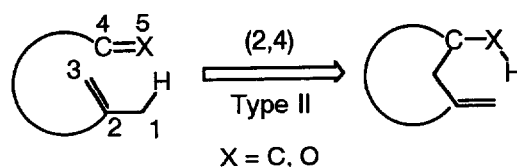
Scheme 1-10 Bégué-Delpon *et al.*

一方、(2, 5) エン環化反応についてはこれまで報告例はない。この (2, 5) エン環化反応は、ヘテロ原子が環内に取り込まれるため種々の複素環天然物、8 員環化合物を含め、新規な環状化合物合成法になりうると期待される。そこで、本研究では (2, 5) エン環化反応の開発を研究目的とし、さらに、エン環化反応を用いた 8 員環合成についても検討を行った。

1-2 (2, 5) エン環化反応の開発

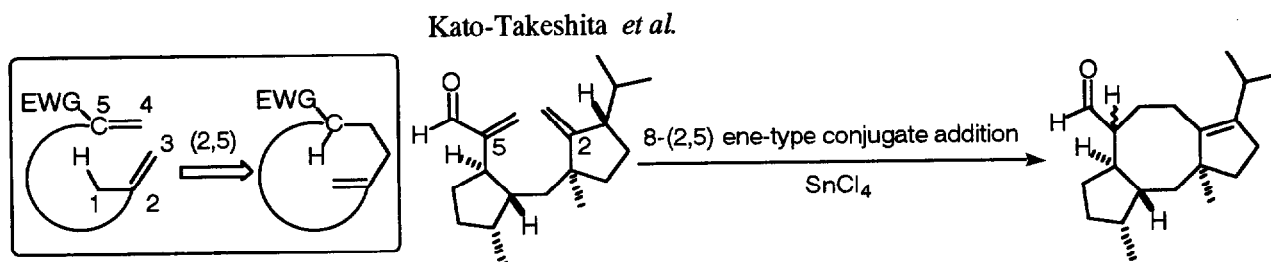
(2, 5) エン環化反応の開発にあたっては、親エン体の選択が重要になってくる。カルボニル基あるいはオレフィンを用いた場合、良く知られた Oppolzer の Type II 分子内エン反応である (2, 4) エン環化反応が進行してホモアリルアルコールを生成してしまうと予想される (Fig. 1-2)。^{iii, 7, 16, 17}

Fig. 1-2

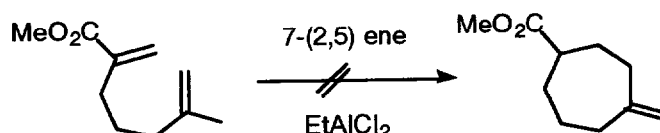


そこで、筆者らは、親エン体として、反応性の高いと考えられるオキシニウムイオン、イミニウムイオン（あるいはイミン）を用いることを考えた (Fig. 1-3)。^{iv, 18} これらの基質は電子不足であり活性化された親エン体であるばかりか、その陽電荷が炭素上に偏って

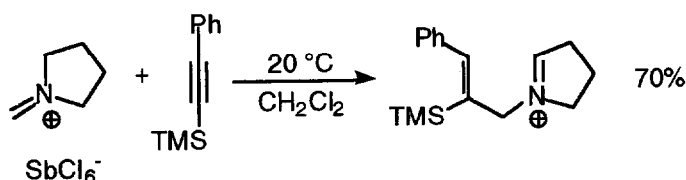
iii. 電子吸引基を導入する位置によっては形式的に (2, 5) エン環化反応を起こさせることも可能と考えられる。Kato、Takeshita らは、エノン基質を用いて 8 員環合成を行っている。^{16, 17} この反応では、アリル水素が協奏的に [1, 5] 移動するのは立体電子的に困難であると考えられる。実際、Snider らも同様な 7- (2, 5) エン環化反応を試みたが、成功には至っていない。⁷



Snider *et al.*

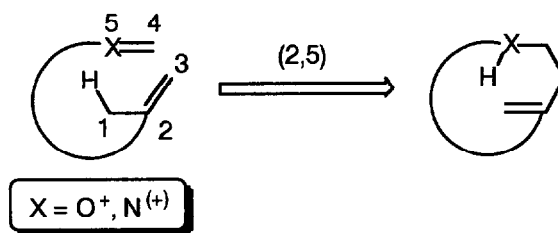


iv. 一方、イミニウム塩をエン体として用いる興味ある例が、Mayr らにより報告されている。彼らは、求核性のない SbCl_6^- を対アニオンとして用いることによりイミニウム-エン反応を行っている。¹⁸

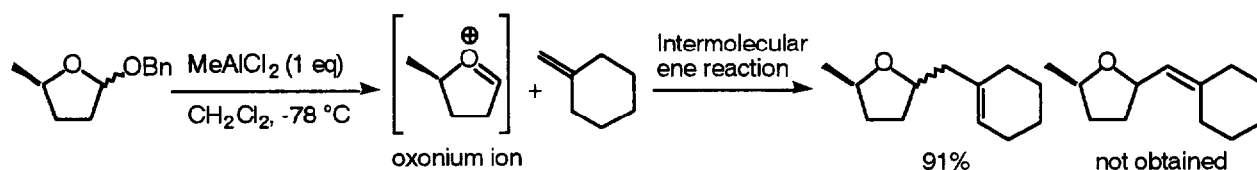


おり炭素末端での結合生成、すなわち (2, 5) エン環化反応を進行させることが可能であると考へた。こうした電子不足親エン体としてオキシニウムイオンを用いた分子間エン反応の例が当研究室の Loh、岸野により報告されており、¹⁹彼らはこれを分子間オキシニウム-エン反応と呼んでいる。すなわち、ラクトール及びそのベンジルエーテルよりオキシニウムイオンを発生させ、これを親エン体として分子間エン反応を行っている (Scheme 1-11)。^{v,20,21}

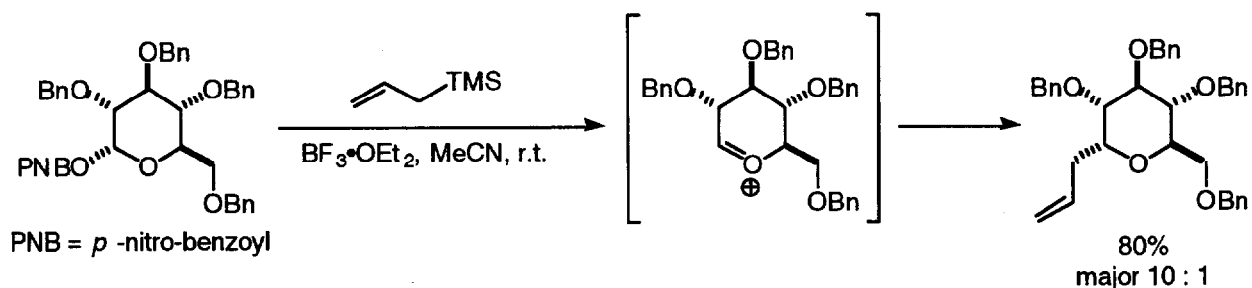
Fig. 1-3 Strategy for (2,5) Ene Cyclization



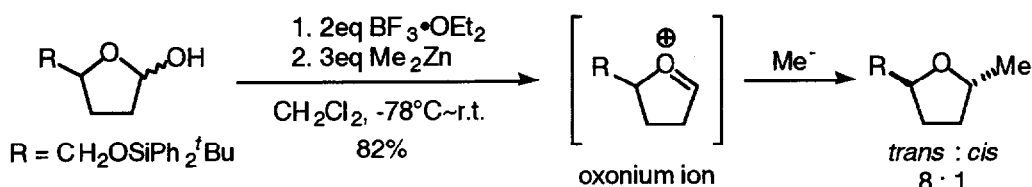
Scheme 1- 11



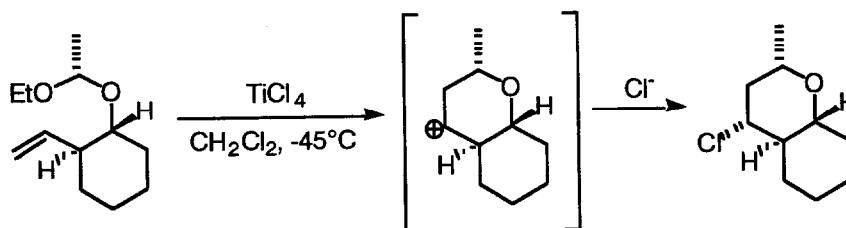
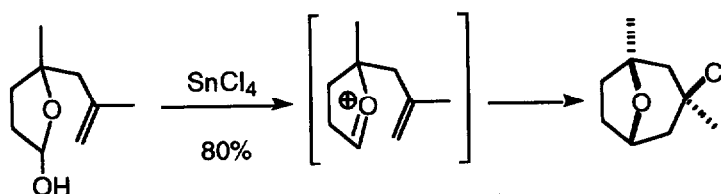
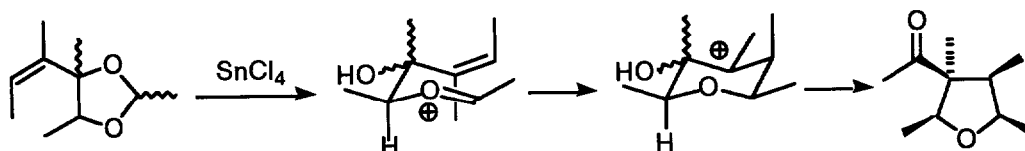
v. オキシニウムイオンのアリルシランによるアリル化反応として、岸らによる立体選択的 C-グリコシル化がある。²⁰



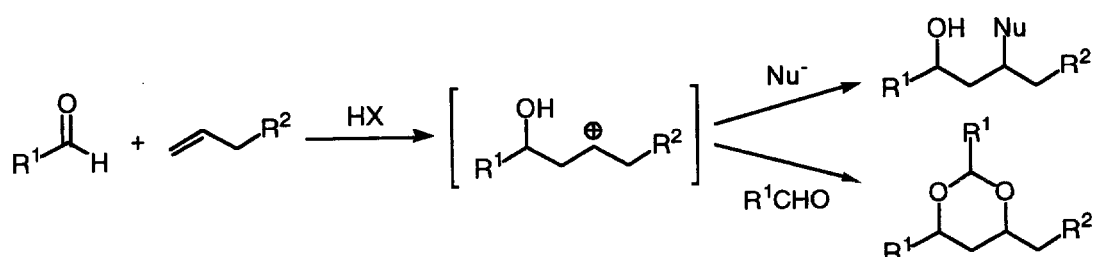
ラクトール由来のオキシニウムイオンのメチル化が、友岡、鈴木、土橋らにより報告されている。²¹



一般にオキソニウムイオンは求電子性が高いのでオレフィンとの反応においては、カルボカチオン中間体を経由する段階的な反応も進行しやすい。反応系中に求核剤が存在する場合には、生成したカチオン中間体がこれを捕捉し Prins 反応^{vi, 1e., 22, 23}が進行する可能性がある。こうした例としては、カルボカチオン中間体を塩素で捕捉した Melany ら²⁴(Scheme 1-12)、Marson ら²⁵(Scheme 1-13)の環化反応、カルボカチオン中間体に対してアルキル基が転位した Overman らの環化反応²⁶ (Scheme 1-14)が挙げられる。Overman らは、この環化反応を Prins-type cyclization と呼んでいる。

Scheme 1-12 Melany *et al.*Scheme 1-13 Marson *et al.*Scheme 1-14 Overman *et al.*

vi. Prins 反応^{1e, 22, 23}とは、一般に Brønsted 酸を用いたアルデヒドとオレフィンとの付加反応であり、中間体としてカルボカチオンを生成する。さらに、このカルボカチオン中間体に対してハロゲンや水、もう一分子のアルデヒドが求核攻撃した生成物を与える反応である (Merck Index)。



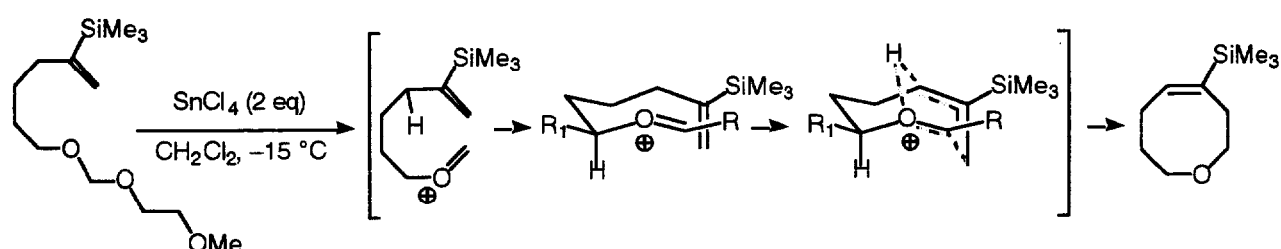
このような Prins 型反応を抑え、収率及び選択性良くエン反応生成物を得るためには、1) [1, 5] 水素移動が優位な幾可配置に分子配座を制御する、2) 反応系中に求核試薬が存在しない、3) カルボカチオン中間体の安定化が起こらない、^{vii,27}ことが重要な条件となる。例えば、Lewis 酸としては、求核性のない対アニオンを持つものを選び、協奏的な反応を行うべく非極性溶媒中で行うことが必要と考えられる。

以上、エン環化基質について述べてきたが、使用する酸触媒の選択も重要である。オキソニウムイオンを発生させる酸は Lewis 酸と Brønsted 酸に大別される。本研究ではその両者を用いた。数ある酸触媒の中でも、特に固体 Brønsted 酸触媒であるモンモリロナイト-K10^{28,29,30}、及びイオン交換樹脂-Amberlyst® 15E³¹に注目した。

モンモリロナイト^{32,33,34,35,36}とは層状構造を持つスメクタイト粘土鉱物の一種である。その結晶構造は、アルミナ八面体シートを2枚のシリカ四面体シートが挟み込んでできあがった層を基本単位層とする。このモンモリロナイトの単位層は、厚さ約 10Å、広さ 0.1~1 μm の薄片状であり、この単位層が数枚重なって1つの鉱物粒子を構成している。八面体シートの3価の中心陽イオンの Al³⁺が、一部2価の Mg²⁺などに置き換わっており、そのために不足する正電荷を補うべく、その層間には層間カチオンと呼ばれる金属カチオンが入り込んでいる。層間カチオンは様々な金属カチオンで置き換えることができるが、Fe³⁺などの多価金属カチオンに置き換えた場合、層間に存在する水がこれに配位することで強酸性を発現する。今回使用したモンモリロナイト-K10は Na-モンモリロナイトを硫酸処理したものであるが、硫酸処理をするとアルミニウムイオンが一部抜け落ちることにより層状構造が破壊され3次元のメソ多孔質構造となる。そのメソ孔の大きさは 30~50Å 前後であり、K10が形成するナノ空間は酸機能を有する微小な反応容器と見なすことができる。メソ孔中に取り込まれた分子は、反応空間が制限されるために、遷移状態において取りうる配座の自由度が制限されると考えられる。その結果、オキソニウム-エン環化反応が進行する際、側鎖のアルケン末端がオキソニウムイオンの反応点に接近しやすくなると期待される。つまり、エントロピー的、立体電子的に[1, 5]水素移動に適した配座を取りやすくなり、(2, 5)エン環化反応が促進される可能性がある。同時に、高い位置、立体選択性も期待できる。

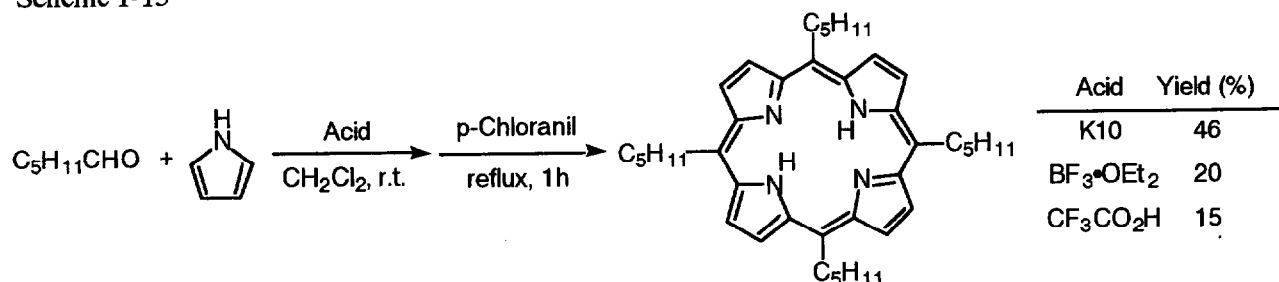
vii. カルボカチオン中間体の生成を抑制した分子内オキソニウム-エン反応の例としては、Overman らによる(1, 5)エン環化反応を用いた8員環エーテル合成がある。α-シリルカチオンは不安定であり、シリル基の導入によりカチオンの生成を抑えている。²⁷

Overman *et al.*



こうしたK 1 0の構造的特徴を活用した例に、Onaka、Izumi らのポルフィリン合成^{28a}がある。K 1 0特有のメソ孔は反応促進に十分な高い酸性を持ち、しかもメソ-テトラベンチルポルフィリンの分子径は約 18Å であるので非環状前駆体からの環形成を有利にする反応場として適したサイズを持つ (Scheme 1-15)。

Scheme 1-15



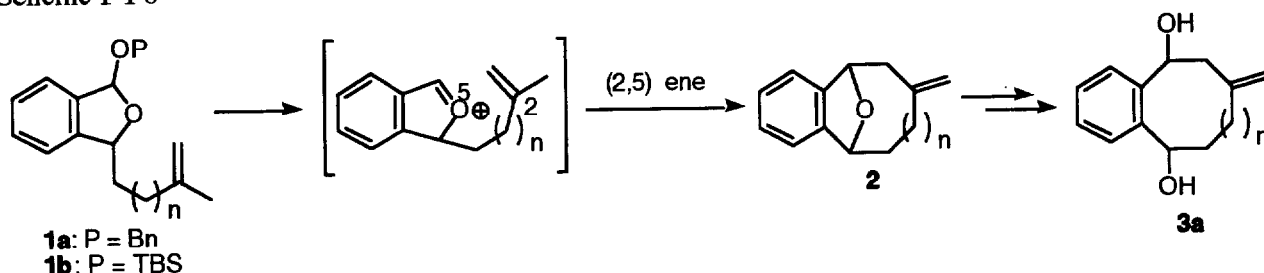
モンモリロナイト-K 1 0の強酸性は、構造中のシリコンやアルミニウムのカチオンに水が配位することにより生じたプロトンによる。このことは含水率により酸強度が変化しうることを意味し、含水率による酸触媒作用の変化についても興味が待たれる。

さらに、異なる種類のメソ多孔質固体酸触媒として、イオン交換樹脂である Amberlyst® 15E にも着目した。Amberlyst® 15E は、非極性溶媒中でも使用可能な触媒として開発されたスチレン系イオン交換樹脂である。酸官能基として、高分子母体のベンゼン環一個あたりおよそ一個のスルホン酸基をベンゼン環上に有し、その配向は主に *p* である。また、乾燥状態においても”Macro Reticular”構造（巨大網目構造）をとっており、その平均孔径は 240 Å である。すなわち、メソ多孔質構造を有しているわけである。

固体酸触媒による反応は、一般に後処理が濾過のみと簡便なことに加え、回収再利用可能である。さらに、モンモリロナイト-K 1 0などの粘度鉱物、Amberlyst® 15E などのイオン交換樹脂はそれ自体の毒性が極めて低く、取り扱い容易であり、しかも安価である。まさに理想的な触媒と言えるであろう。

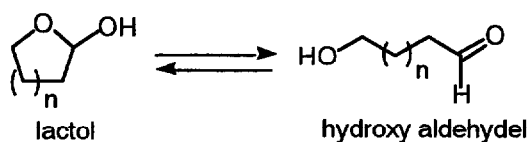
以上のことを考慮し、エン部位を側鎖に有するラクトール、及びそのベンジルエーテル **1** を基質とした (Scheme 1-16)。ここで得られるエン環化反応生成物 **2** は、オキソラン環を有する環状化合物であり、開環することにより酸素官能基を有する8員環 **3a** などの中員環合成が可能である。

Scheme 1-16



ラクトールは、鎖状構造であるヒドロキシアルデヒドのアルデヒド部位とヒドロキシ基の間で生じる環状ヘミアセタールである。糖類に代表されるように、鎖状構造のヒドロキシアルデヒドと環状構造のラクトールとの間で平衡が存在している (Scheme 1-17)。ラクトールが開環してアルデヒドが発生した場合、親エン体として機能しうると考えられる。

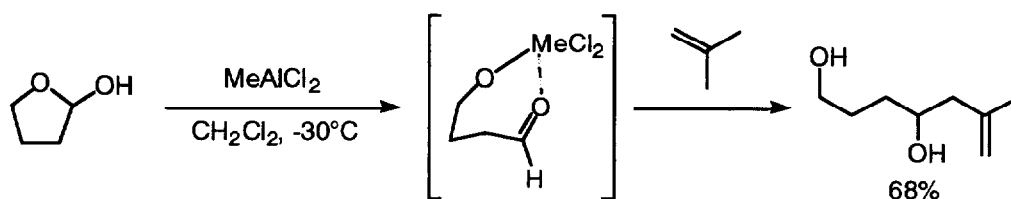
Scheme 1-17



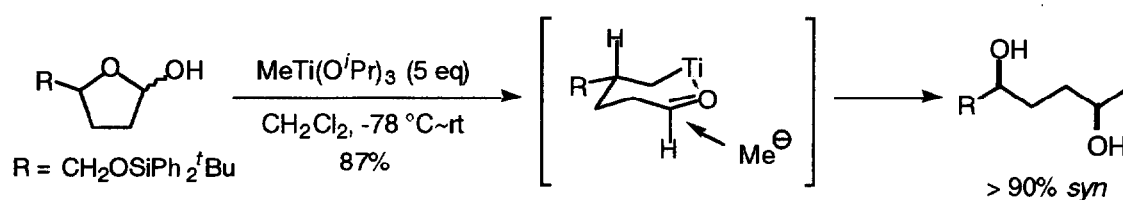
実際に、当研究室の Loh、岸野らは、Lewis 酸によりγ-ラクトールを開環してヒドロキシアルデヒドとし、これを親エン体として分子間エン反応を行っている (Scheme 1-18)。

^{37,viii,38}Loh、岸野らは、この反応をラクトール-エン反応と呼んでいる。

Scheme 1-18

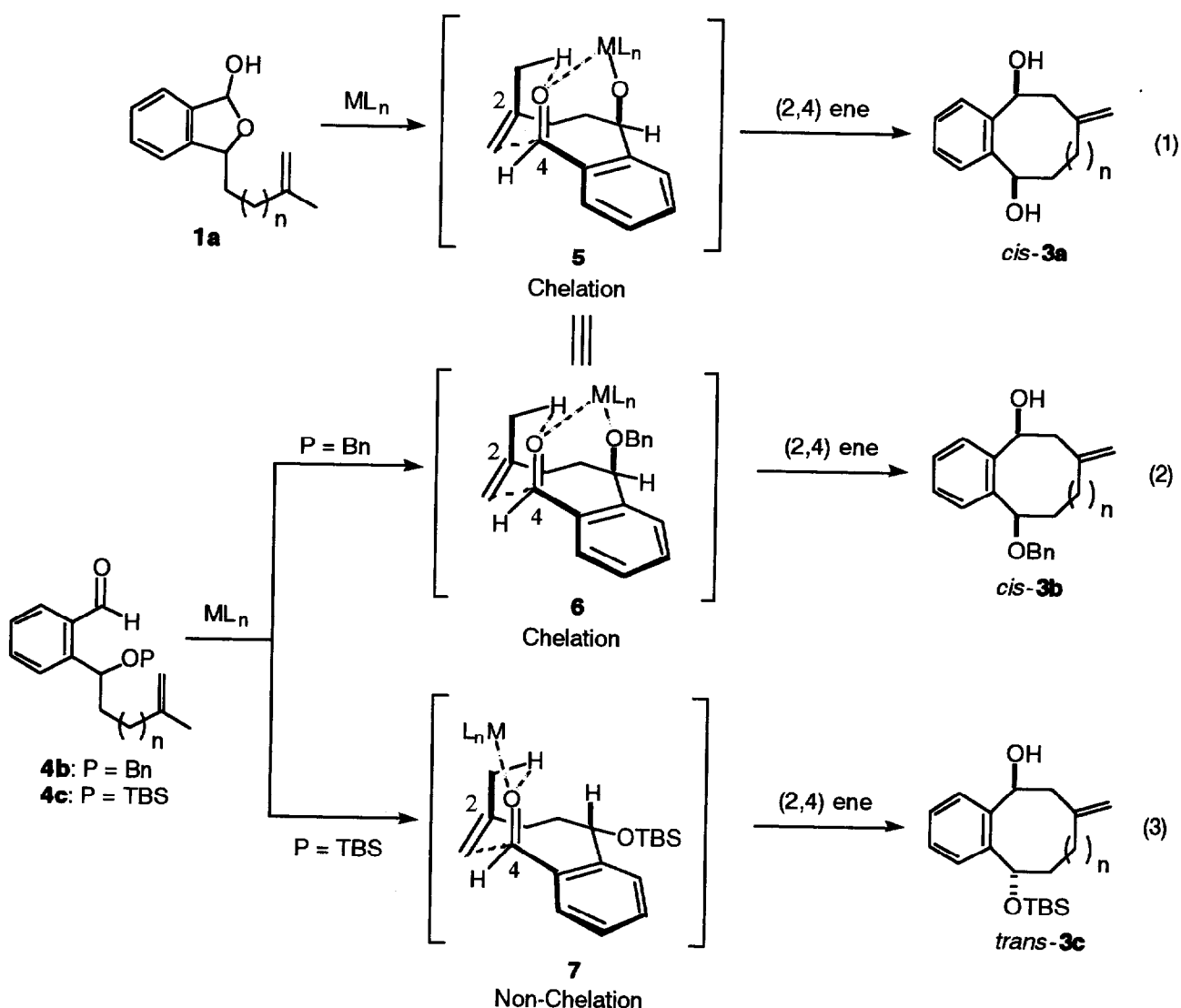


viii. 友岡、鈴木、土橋らは、γ-ラクトールに対するメチル化反応において、ラクトールが開環してアルデヒドを発生し、これに対してメチル基が求核付加反応した生成物（1, 4 ジオール体）を得ている。³⁸



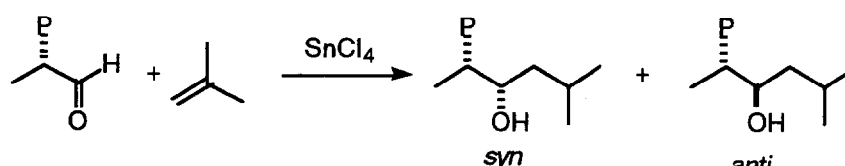
ラクトール **1a** を基質として用いた場合、ラクトール部位が開裂してヒドロキシア aldehid **5** を生成し、ついでエン環化反応が進行するならば、先の (2, 5) オキシニウム-エン環化反応生成物 **2** のオキソラン環部位を開環したものと同一中員環 **3a** が一段階で得られることになる (Scheme 1-19 (1))。さらに、ヒドロキシア aldehid **5** と合成的に等価な、ベンジルオキシア aldehid **4b** のエン環化反応により、同様にして一段階で中員環を合成できる可能性がある (Scheme 1-19 (2))。

Scheme 1-19



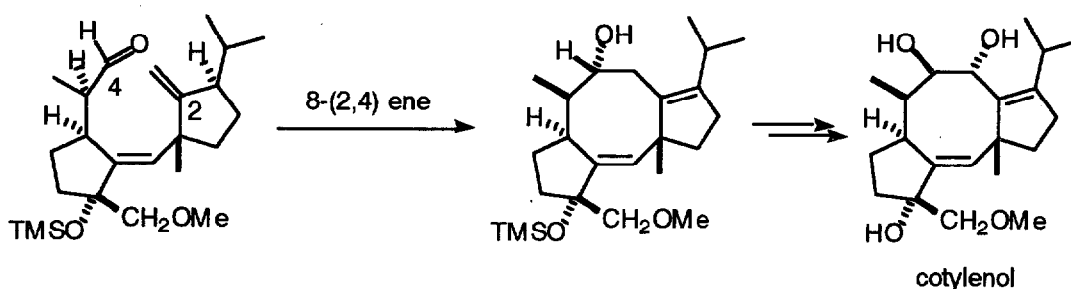
Scheme 1-19 のエン環化反応は (2, 4) エン環化反応に分類できる。(2, 4) エン環化反応は主に 6, 7 員環合成に用いられており、^{3a} 8 員環など中員環合成への応用は立体電子的要因により困難とされてきた。^{3a, ix, 39} しかし、キレーション制御によりエン反応の遷移状態を規定することで、8 員環合成が可能になるのではないかと期待できる。そこで、キレーション可能なベンジルオキシアルデヒド **4b** を基質に用いた 8 - (2, 4) エン環化反応の検討を行うことを計画した。**4b** を基質に用い、キレーション制御によって反応の遷移状態を規定する場合、Scheme 1-19 (2) に示した遷移状態により *cis* 体が主に得られると期待できる。一方、ノンキレーションの場合、(2, 4) エン環化反応が進行するのか否か、得られるエン環化体の相対立体化学はどうなるのか興味を持たれる。そこで、保護基も検討した。すなわち、キレーション可能なベンジルオキシアルデヒド **4b** と、ノンキレーション型のシリルオキシアルデヒド **4c** を基質に用いて検討を行った (Scheme 1-19 (2) vs. (3))。保護基によるキレーション制御エン反応の例として、当研究室の Loh らによる鎖状化合物の立体化学制御がある (Table 1-1)。^{19, 40} Loh らは、保護基としてキレーション型のベンジル基、ノンキレーション型の TBS 基を用いて比較検討を行った。その結果、キレーション型保護基では *syn* 体が、ノンキレーション保護基では *anti* 体が選択的に得られることを見いだしている。

Table 1-1 Chelation and non-chelation controlled ene reaction



	R	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
Chelation	OBn	97	>99 : <1
non-Chelation	OTBS	85	16 : 84

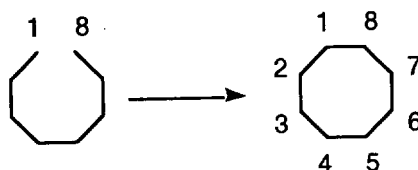
ix. (2, 4) エン環化反応による 8 員環合成の数少ない例が、Kato、Takeshita らにより報告されている。彼らは、この反応を Cotylenol の骨格形成の鍵反応として用いている。³⁹



1-3 エン環化反応による8員環合成

前節でエン環化反応による8員環合成について言及したが、一般に、8員環合成には大きく分けて3種類の戦略がある。⁴¹それらは、1) 分子内炭素—炭素結合生成反応による方法、2) フラグメンテーションによる方法、3) 環拡大による方法、である。ベンジルオキシアルデヒド **4b** の8-(2, 4)エン環化反応は分子内炭素—炭素結合生成反応による方法 (Scheme 1-20)に分類されるものである。

Scheme 1-20



分子内炭素—炭素結合生成反応による8員環合成においては、一般的な炭素—炭素結合生成反応が適用できない場合も多い。⁴²そのため、8員環構築のために様々な手法がこれまでに開発されてきた。^{41x,43}本研究において、キレーション制御8-(2, 4)エン環化反応が8員環構築のための有力な手法を提供できると考え検討を行った。

一方(2, 5)エン環化生成物 **2** のオキソラン環部位の開環による8員環合成は、フラグメンテーションによる方法に分類されるものである。フラグメンテーション法は、2環性化合物の橋かけの結合を切断することにより、8員環を構築する方法である。この方法の利点は、最初に行う環化反応がより構築が容易な普通環であるため、直接8員環を構築する場合に比べ、渡環的な立体反発がなく、エントロピー的にも有利である、ということである。この手法はさらに、C1-C5、C1-C6、C1-C7で結合切断を行うものに細分化することができ、オキソラン環部位の開環による8員環合成は、これらのうち、ビシクロ[4.2.1]ノナンの C1-C6 間の結合切断反応によるものである (Fig. 1-2)。

x. Takahashi らは、有効な分子内炭素—炭素結合生成反応の一つであるシアノヒドリン法を用いてタキソール B 環構築を行った。⁴³

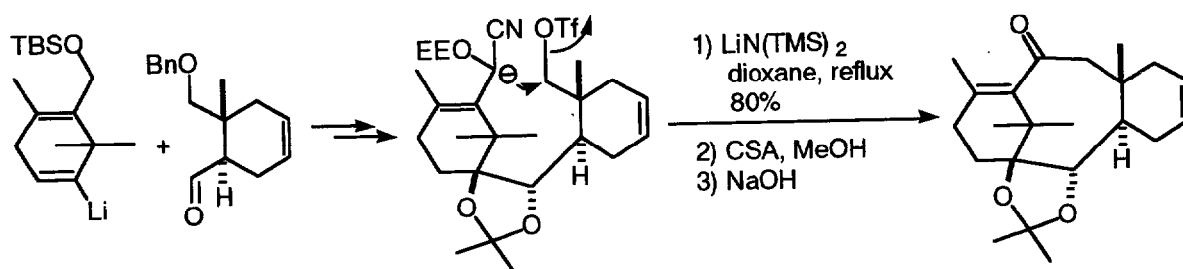
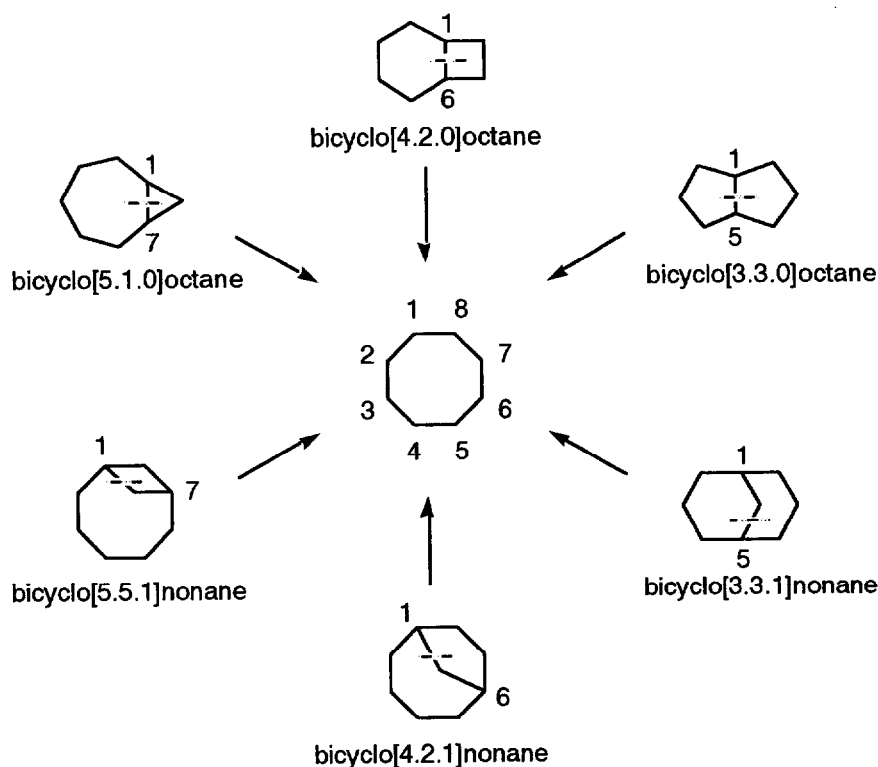
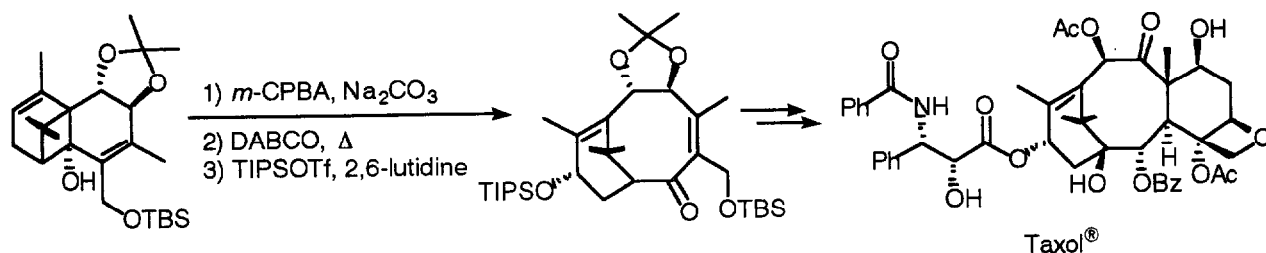


Fig. 1-2 Fragmentation Strategy

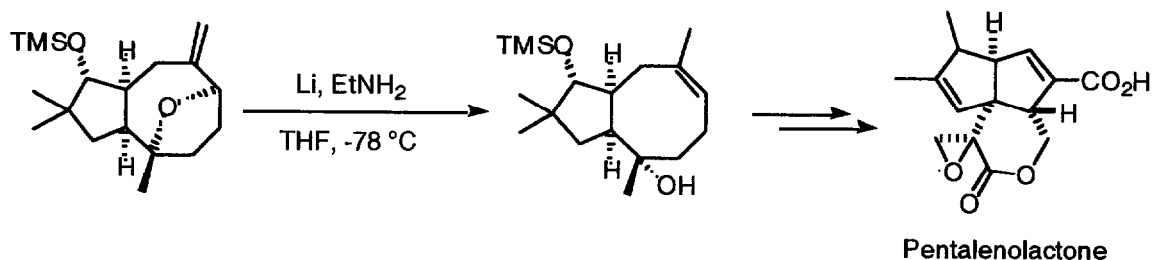


(2, 5) エン環化生成物からの 8 員環合成は、このビシクロ[4.2.1]ノナンの C1-C6 間の結合切断反応による 8 員環合成の中でも、橋頭位が酸素原子であるオキソラン環の開環による 8 員環構築である。^{xi, 44} このオキソラン環の開環による数少ない 8 員環構築の例が、Matsumoto らにより報告されている。⁴⁵ 彼らは、還元的条件下でアリル位のオキソラン環を開環することにより 8 員環の構築を行っており、得られた 8 員環生成物を用いて Pantalenolactone の形式的全合成に成功している (Scheme 1-21)。同様な手法での 8 員環合成は、Harmata らなどによる反応が数例知られているのみである。⁴⁶ (2, 5) エン環化反応を用いた手法は有用な 8 員環構築法となりうる可能性を秘めており、本論文において、種々検討を行った結果について述べる。

xi. 一方、ビシクロ[4.2.0]オクタン C1-C6 結合切断による 8 員環構築の例として、Wender らによる研究がある。彼らは、この手法をタキソール全合成の鍵反応として用いている。⁴⁴



Scheme 1-21

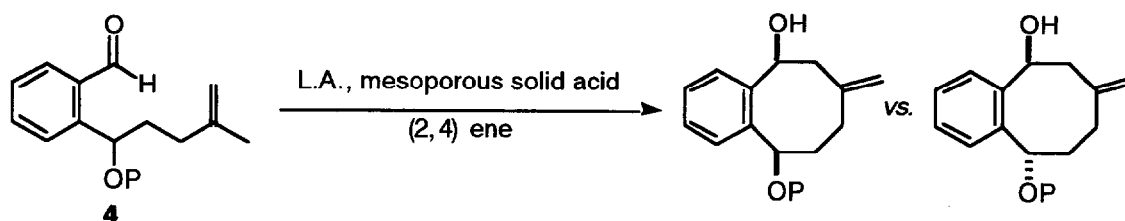


1 - 4 本論文の構成

以上、本研究は、新規分子内エン反応である（2，5）エン環化反応の開発を目的としたものである。さらに（2，5）エン環化反応による8員環合成、アルカロイド合成も研究対象とした。

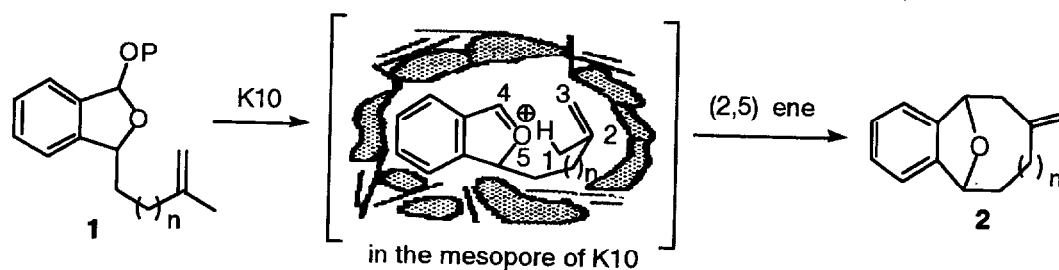
第2章「（2，4）エン環化反応におけるキレーション／ノンキレーション立体化学制御」では、基質としてキレーション型のベンジルオキシ基とノンキレーション型のシリルオキシ基をそれぞれ有するベンズアルデヒド **4** を用いて（2，4）エン環化反応による中員環合成、さらにその立体化学制御を試みた結果について述べる (Scheme 1-22)。また、その過程において、新規分子内エン反応である（2，5）エン環化反応を見いだした結果についても述べる。

Scheme 1-22



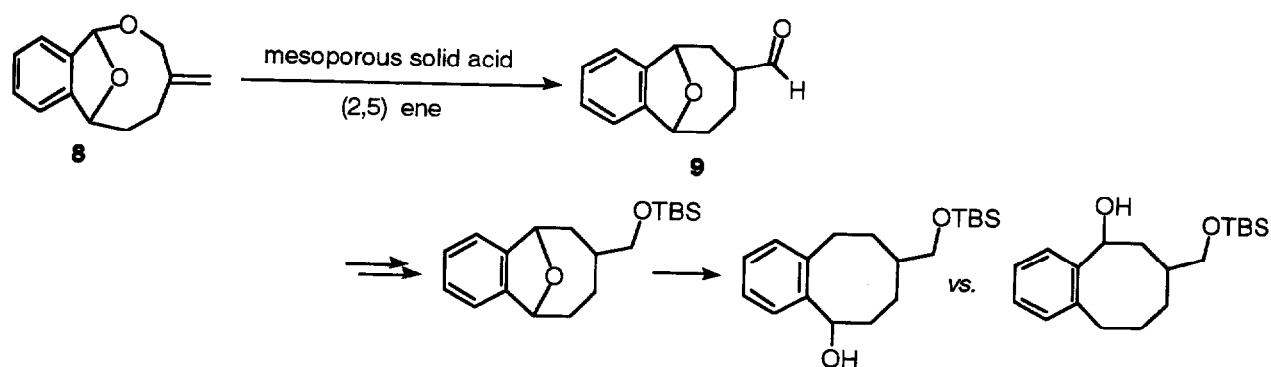
第3章「新規分子内エン反応：（2，5）エン環化反応」では、基質としてアリル、またはホモアリル側鎖を有するラクトール、またはそのベンジルエーテルを用いて、新規分子内エン反応である（2，5）エン環化反応の開発を行った結果について述べる (Scheme 1-23)。特に、メソ多孔質固体酸触媒を用いた検討を中心に述べる。

Scheme 1-23



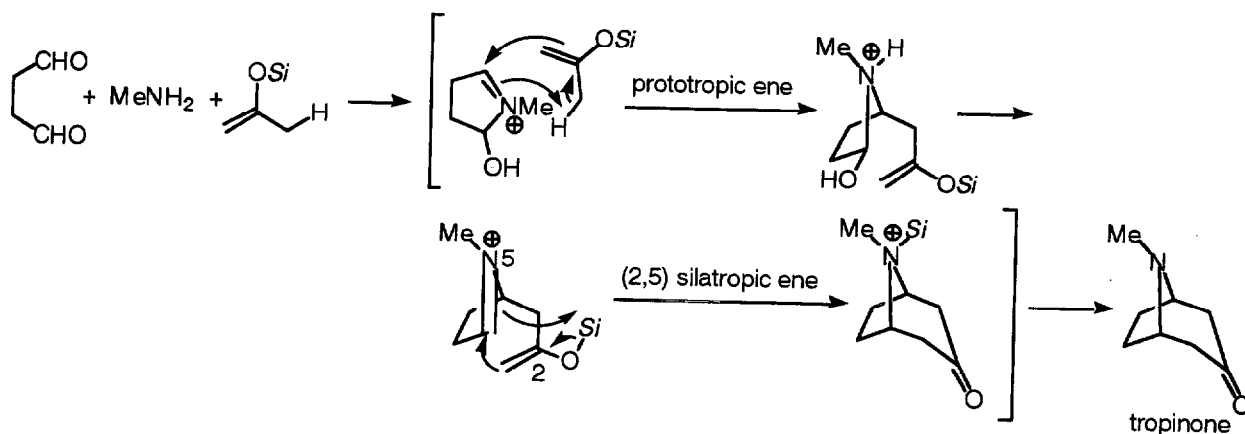
第4章「環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2, 5)エン環化反応」では、環状アリルラクトールエーテル **8** を基質として用いて(2, 5)エン環化反応を行った結果について述べる (Scheme 1-24)。得られた環化体 **9** からの、8員環合成についても述べる。

Scheme 1-24



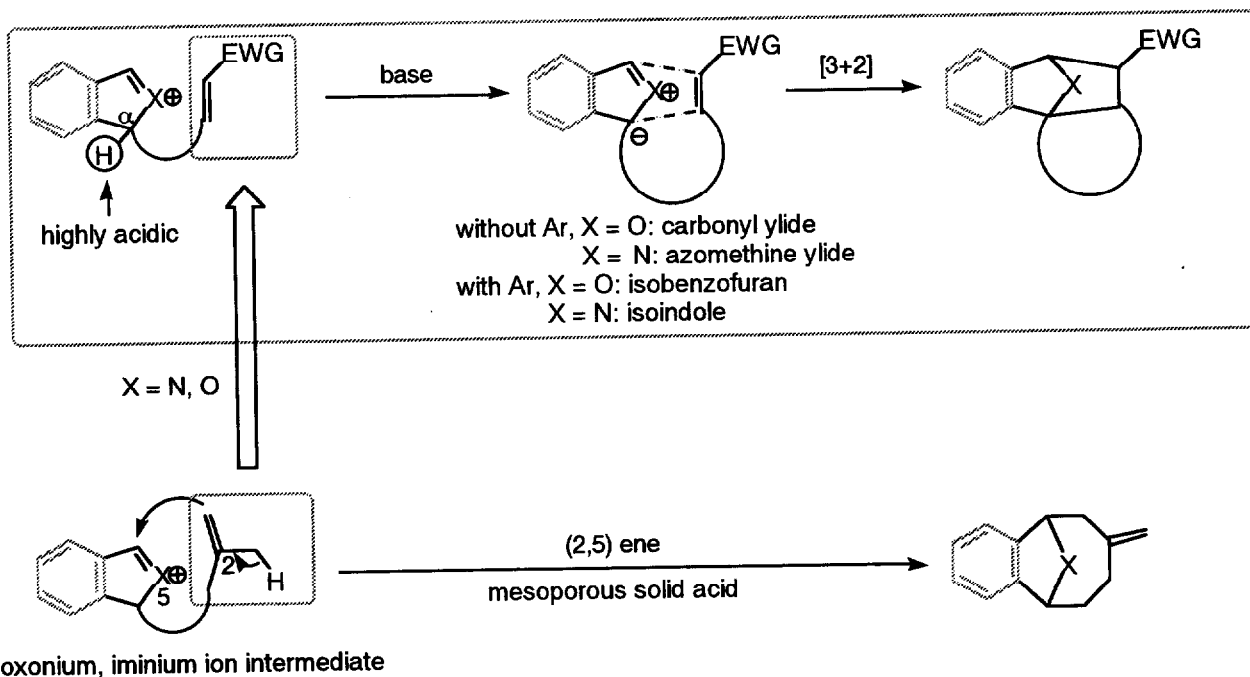
第5章「(2, 5)エン環化反応を基盤としたトロパンアルカロイドの合成」では、(2, 5)エン環化反応をトロパンアルカロイドの合成に応用した結果について述べる (Scheme 1-25)。

Scheme 1-25



第6章「カルボニリド及びイソベンゾフランの新規発生法」では、オキソニウムイオンからのカルボニリド、及びイソベンゾフランの新規発生法について研究を行った結果について述べる (Scheme 1-26)。

Scheme 1-26



以上、「(2, 5) エン環化反応の開発とその複素環合成への応用」と題する本研究は、新規分子内エン反応である(2, 5)エン環化反応の開発を検討し、モンモリロナイト-K10を始めとする種々のメソ多孔質固体酸触媒によりこの反応が進行することを明らかにしたものである。さらに、(2, 5)エン環化反応を用いることで、8員環化合物及び、トロパンアルカロイドの合成が行えることも明らかにした。以下、本研究の成果を5章に分けて述べる。

References for Chapter 1

1. Excellent and comprehensive reviews of ene reaction: (a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 556. (b) Fujita, Y.; Suzuki, S.; Kanehira, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1983**, 41, 1152. (c) Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 426. (d) Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 1, 1. (e) Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 2, 527.
2. Excellent and comprehensive reviews of intramolecular ene reactions (ene cyclizations): (a) Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis* **1975**, 1. (b) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 476. (c) Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*; Springer Verlag: Berlin, **1984**.
3. l-(m,n) Terminology: (a) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021. (b) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 1403.
4. For reviews: (a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 555. (b) Sakurai, H. *Pure & Appl. Chem.* **1982**, 54, 1. (c) Yamamoto, Y. *Aldrichimica Acta* **1987**, 20, 45. (d) Majetich, G. In *Organic Synthesis-theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, **1989**, vol. 1, 173. (e) Roush, W. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. and Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 2, 1. (g) Fleming, I. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. and Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 2, 563. (f) Yamamoto, Y.; Aso, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.
5. Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471.
6. Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 426.
7. Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 183.
8. ene cyclizations base on l-(m,n) Terminology: (a) ref 3. (b) Mikami, K.; Osawa, A.; Isaka, A.; Sawa, E.; Shimizu, M.; Terada, M.; Kubodera, N.; Nakagawa, K.; Tsugawa, N.; Okano, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3359. (c) Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6056. (d) Mikami, K.; Koizumi, Y.; Osawa, A.; Terada, M.; Takayama, H.; Nakagawa, K.; Okano, T. *Synlett* **1999**, 1899. (e) Okano, T.; Nakagawa, K.; Kubodera, N.; Ozono, K.; Isaka, A.; Osawa, A.; Terada, M.; Mikami, K. *Chem. & Biology* **2000**, 7, 173. (f) Ohmura, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6859. (g) Smyth, G. D.; Ohmura, H.; Mikami, K. *Synlett* **2001**, 509. (h) Mikami, K.; Ohba, S.; Ohmura, H.; Kubodera, N.; Nakagawa, K.; Okano, T. *Chirality* **2001**, 13, 366. (i) Sarkar, T. K.; *J. Indian. Inst. Sci.* **1994**, 74, 329. (j) Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K.; Nandy, S. K.; Mukherjee, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6903. (k) Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K.; Banerji, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6907. (l) Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K.; Nandy, S. K.; Mukherjee, B.; Banerji, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6006. (m) Sarkar, T. K.; Mukherjee, B.; Ghosh, S. K.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 3243. (n) Sarkar, T. K.; Gangopadhyay, P.; Ghorai, B. K.; Nandy, S. K.; Frang, J.-M. *Tetrahedron*

- Lett.* **1998**, 39, 8365. (o) Sarkar, T. K.; Nandy, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2411.
- (p) Sarkar, T. K.; Gangopadhyay, P.; Satapathi, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 395.
- (q) Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, 76, 693. (r) Noguchi, M.; Mizukoshi, T.; Nishimura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 2201. (s) Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Tan, K.-T.; Cheng, H.-S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2669.
9. Sonawane, H. R.; Maji, D. K.; Jana, G. H.; Pandey, G. *Chem. Commun.* **1998**, 1773.
 10. (a) Huntsman, W. D.; Curry, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2252. (b) Huntsman, W. D.; Solomon, V. C.; Eros, D. *ibid.* **1958**, 80, 5455. (c) Huntsman, W. D. *Intra-Sci. Chem. Rep.* **1972**, 6, 151. (d) Pines, H.; Hoffman, N. E.; Ipatieff, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4412.
 11. (a) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Johnson, P. C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 186. (b) Andersen, N. H.; Uh, H. S.; Smith, S. E.; Wuts, P. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 956. (c) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Schlicher, J. W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 858. (d) Andersen, N. H.; Golec Jr., F. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3783.
 12. (a) Lambert, J. B.; Napoli, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 294. (b) Lambert, J. B.; Fabricius, D. M.; Napoli, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1793. (c) Marvell, E. N.; Cheng, J. C.-P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4511. (d) Shea, K. J.; Burke, L. D.; England, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 407.
 13. Iwasawa, N.; Takebayashi, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 513.
 14. Mayer, C. F.; Crandall, J. K.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2688.
 15. Abouabdellah, A.; Aubert, C.; Bégué, J.-P.; B-Delpon, D.; Guilhem, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1397.
 16. Kato, N.; Wu, X.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1989**, 91.
 17. Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757.
 18. (a) Ofinal, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5823. (b) Ofinal, A. R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 143.
 19. (a) Loh, T.-P. 修士論文、**1989**、東京工業大学. (b) Mikami, K.; Kishino, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1843. (c) 岸野 博之、修士論文、**1996**、東京工業大学.
 20. (a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976. (b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8545.
 21. Tomooka, K.; Matsuzawa, K.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6339.
 22. Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, 16, 1510.
 23. Reviews: (a) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis*, **1977**, 661. (b) Arundale, E.; Mikeska, L. A. *Chem. Rev.* **1952**, 51, 505.
 24. Melany, M. L.; Lock, G. A.; Thompsos, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3925.
 25. Marson, C. M.; Campbell, J.; Hursthouse, M. B.; Malik, K. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1122.
 26. Hopkins, M. H.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4748.

27. (a) Overman, L. E.; Blumenkopf, T. A.; Castañede, A.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3516. (b) Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248. (c) Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañede, A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386. (d) Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399.
28. (a) Onaka, M.; Shinoda, T.; Izumi, Y.; Nolen, E. *Chem. Lett.* **1993**, 117. (b) Shinoda, T.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 493.; *ibid.* **1995**, 495. (c) Izumi, Y.; Urabe, K.; Onaka, M. *Microporous Mesoporous Mater.* **1998**, *21*, 227.
29. (a) Roudier, J.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4375.
30. (a) 戸嶋 一敦、機能材料、**1997**, *17*, 22.
31. (a) イオン交換樹脂とその技術と応用(基礎編)オルガノ株式会社, **1997**, 東京 (b) *ibid.* (応用編) オルガノ株式会社, **1997**, 東京.
32. Kellendonk, F. J. A.; Heinerman, J. J. L.; van Santen, R. A.; McKillop, A.; Clossold, D. W.; Pinnavaia, T. J.; Faucaud, A.; Adams, J. M. In *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*; Laszlo, P., Ed.; Academic Press: New York, 1987; Part 8, p. 453.
33. Balogh, M.; Laszlo, P. *Organic Chemistry Using Clays*; Springer-Verlag: New York, **1993**.
34. (a) 泉 有亮、尾中 篤、表面、**1990**, *28*, 810. (b) Onaka, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1995**, *53*, 392. (c) 日本化学会編、マイクロポーラス・クリスタル、学会出版センター, **1994**, 東京. (d) Higuchi, K.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 2016.
35. (a) Tateiwa, J.; Hashimoto, K.; Yamauchi, T.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 2361. (b) Tateiwa, J.; Kimura, A.; Takasuka, M. Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2169. (c) Tateiwa, J.; Uemura, S. 石油学会誌 **1997**, *40*, 329.
36. (a) Cativiela, C.; Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *J. Mol. Catal.* **1993**, *79*, 305.
37. Mikami, K.; Kishino, H.; Matsueda, H.; Loh, T.-P. *Synlett*, **1993**, 497.
38. Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6335.
39. Kato, N.; Okamoto, H.; Arita, H.; Imaoka, T.; Miyagawa, H.; Takeshita, H. *Synlett*, **1994**, 337.
40. (a) Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *Tetrahedron Asymm.* **1990**, *1*, 13. (b) Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 77.
41. For reviews on eight-membered ring formation, see: (a) ref. 16. (b) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881. (c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
42. Illuminati G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
43. Takahashi, T.; Iwamoto, H.; Nagashima, K.; Okabe, T.; Doi, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1319.
44. (a) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gräniche, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T.

-
- P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755. (b) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757.
45. Ohtsuka, T.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1923.
46. (a) Harmata, M.; Elahmad, S.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1241. (b) Magnus, P.; Diorazio, L.; Donohoe, T. J.; Giles, M.; Pye, P.; Tarrant, J.; Thom, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14147.

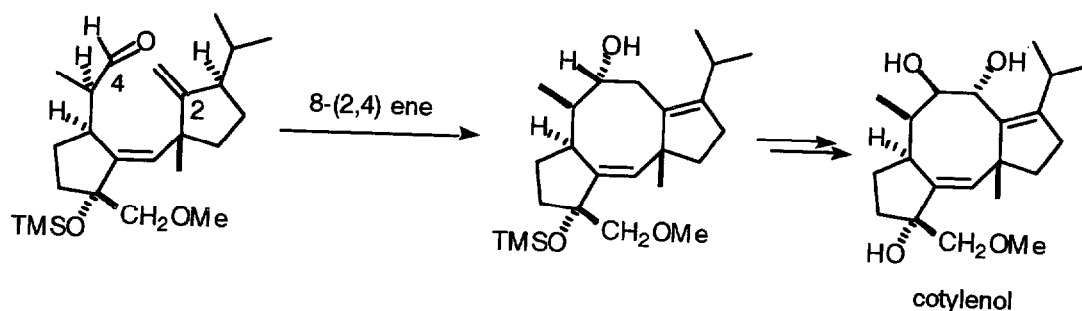
第2章 (2, 4) エン環化反応におけるキレーション/ノンキレーション立体化学制御

2-1 はじめに

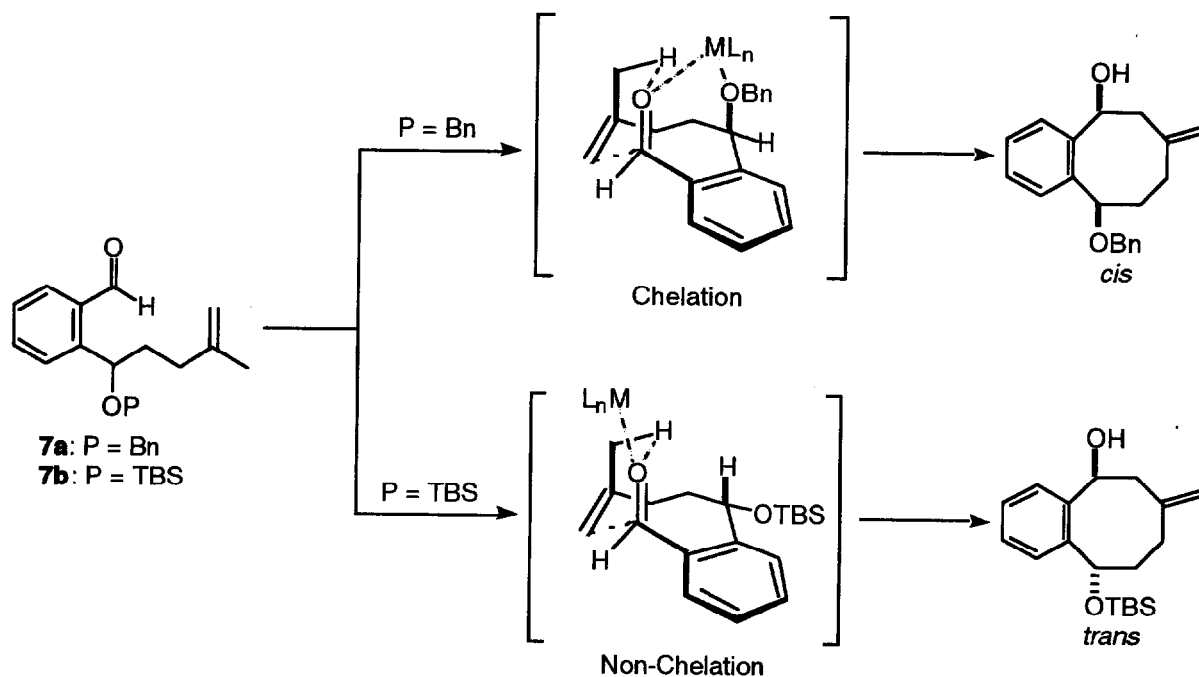
(2, 4) エン環化反応はこれまで主に6, 7員環合成に用いられており、8員環合成への応用は困難とされてきた。^{1,2}これは一般の中員環合成同様、アルキル鎖の取りうる配座の自由度が大きいために、エン反応の遷移状態が規定されにくいためであると考えられる。しかし、キレーション制御によりその遷移状態を規定しうる可能性があり、(2, 4) エン環化反応を用いる中員環合成を試みた。

基質として、キレーション可能なベンジルオキシ基をオルト位に有するベンズアルデヒドを用いて分子内カルボニル-エン反応による中員環の合成を計画した。Scheme 2-1 に示すように、キレーション能のある Lewis 酸を用いた場合、カルボニル基及びベンジルオキシ基とのキレーションにより側鎖の配向が規定され、(2, 4) エン反応の遷移状態をとりやすくなる可能性がある。この時、得られるエン環化体の相対立体化学は *cis* となると考えられる。一方キレーション能の低い、いわばノンキレーション型の Lewis 酸を用いた場合には、(2, 4) エン環化反応生成物は得られないのであろうか？得られるエン環化体の相対立体化学は、どうなるのであろうか？そこで、Lewis 酸として、キレーション型の SnCl_4 と、ノンキレーション型の MeAlCl_2 を用いて比較検討を行った。さらにノンキレーション型の基質として、嵩高い TBS 基を保護基とするシリルオキシアルデヒドも検討した (Scheme 2-1)。TBS 保護基を用いれば、ノンキレーション型の遷移状態を経由して反応が進行する。その際、立体障害を避けて、嵩高い TBS 保護基が *eq* に配置される遷移状態を取り、*trans* 体が得られると考えられる。まず、7-(2, 4) エン環化反応を検討し、次に8-(2, 4) エン環化反応を検討した。

i. (2, 4) エン環化反応による8員環合成の数少ない例が、Kato, Takeshita らにより報告されている。彼らは、この反応を Cotylenol 骨格形成の鍵反応として用いている。²

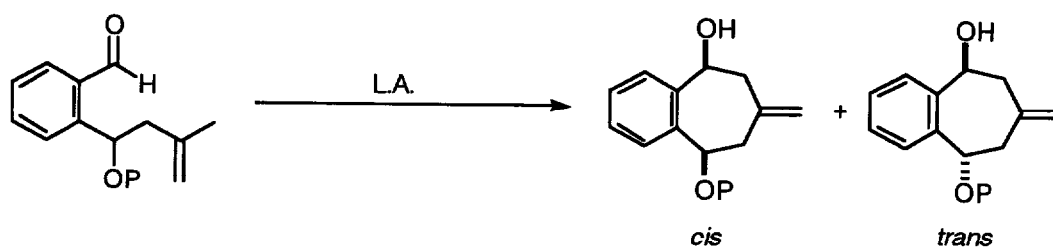


Scheme 2-1



2-2節「7-(2, 4)エン環化反応のノンキレーション制御」では、ホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒド、シリルオキシアルデヒドのエン環化反応について相対立体化学を検討した結果について述べる (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2

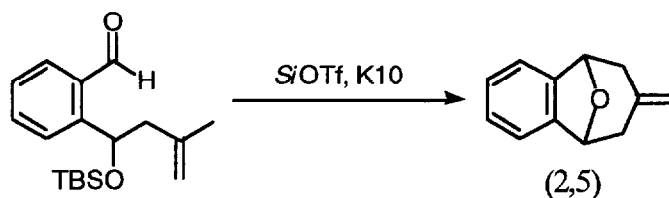


2-3節「エン環化体の構造決定」では、2-2節で得られたエン環化体の構造決定について述べる。

2-4節「エン環化反応の遷移状態」では、ホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒド及びシリルオキシアルデヒドの分子内カルボニル-エン反応の結果より、環化反応の遷移状態を考察した。

2-5節「(2, 5) エン型環化反応の発見」では、シリルオキシアルデヒドを基質に用い、シリルトリフラート及びモンモリロナイト-K10を用いたオキソニウムイオン経由の反応について述べる (Scheme 2-3)。

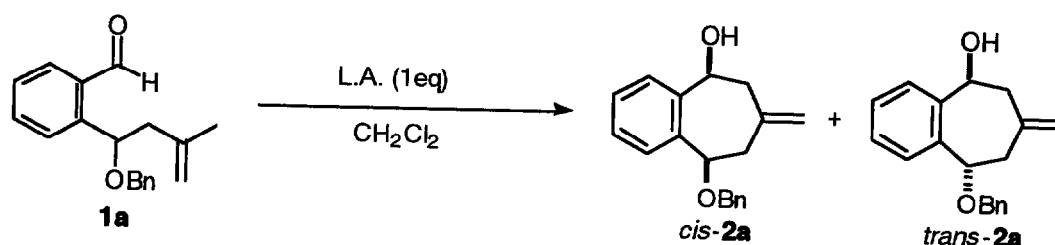
Scheme 2-3



2-6節「8-(2, 4) エン環化反応の検討」では、ビスホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒド、シリルオキシアルデヒドのエン環化反応について種々のルイス酸を用いて検討を行った結果について述べる。

2-2 7-(2, 4) エン環化反応のノンキレーション制御

まずモデル実験として、ホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒド **1a** を基質として用い、キレーション制御による 7-(2, 4) エン環化反応について検討を行った。反応は、**1a** の塩化メチレン溶液に Lewis 酸として MeAlCl_2 または SnCl_4 を滴下することにより行った (Table 2-1)。その結果、いずれの Lewis 酸を用いても、7-(2, 4) エン環化体 **2a** が得られた。生成物の相対立体化学は、 MeAlCl_2 では、*cis*、*trans* 比 68 : 32 であり、 SnCl_4 では、*cis*、*trans* 比は 78 : 22 であった。Lewis 酸としてキレーション可能な SnCl_4 と、キレーション能が低い MeAlCl_2 を用いた場合に、立体選択性が同程度であったことより、両者ともノンキレーション型で反応している可能性も考えられた。

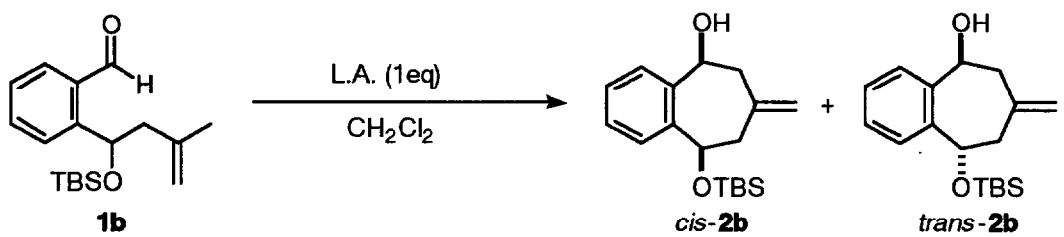
Table 2-1 7-(2,4) ene cyclization of benzyloxybenzaldehyde **1a**

Entry	L.A.	Temp. (°C)	Conc. (M)	Time (h)	Yield (%) ¹	<i>cis</i> - 2a : <i>trans</i> - 2a
1	MeAlCl_2	-30	0.1	6.5	62	68 : 32 ²
2	SnCl_4	-30	0.1	6.5	32	78 : 22 ²

1) Combined yield of *cis*-**2a** and *trans*-**2a**.

2) Determined by capirally GC.

そこで、キレーションし難い TBS 保護基のついたシリルオキシアルデヒド **1b** の環化反応を行い、その結果と比較することにした (Table 2-2)。その結果、いずれの Lewis 酸を用いても、7-(2, 4) エン環化体 **2b** が得られた。**2b** の相対立体化学は MeAlCl_2 を Lewis 酸として用いた場合は 71 : 29、 SnCl_4 では 73 : 27 であり、 MeAlCl_2 、 SnCl_4 いずれの Lewis 酸を用いても中程度の *cis* 選択性(70%程度)がみられた。

Table 2-2 7-(2,4) ene cyclization of silyloxybenzaldehyde **1b**


Entry	L.A.	Temp. (°C)	Conc. (M)	Time (h)	Yield (%) ¹	<i>cis</i> - 2b : <i>trans</i> - 2b
1	MeAlCl ₂	-78 → -30	0.01	4	34	71 : 29
2	SnCl ₄	-78 → -30	0.01	3	26	73 : 27

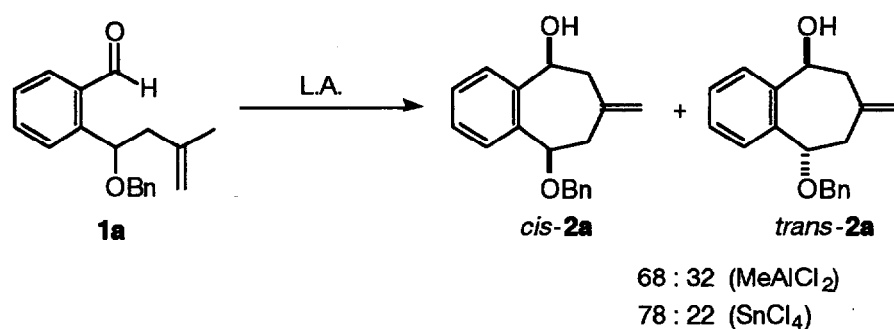
1) Combined yield of *cis*-**2b** and *trans*-**2b**.

以上、ベンジルオキシ保護基 **1a** とシリルオキシ保護基 **1b** を基質に用いた 7-(2,4) エン環化反応を行い、いずれの基質からも 7 員環生成物 **2** が得られること、及びその相対立体化学は *cis* 体が主であることを明らかにした。

2-3 エン環化体の構造決定

まず、ホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒドのエン環化反応で得られた生成物 **2a** の構造決定について述べる (Scheme 2-4)。反応で得られたエン環化生成物の *cis* 体、*trans* 体は極性が近く分離困難であった。そこで、これらのジアステレオマー混合物のまま、カップリング定数を比較することにより *cis* 体、*trans* 体の構造決定を行った。まず、*cis*-**2a**、*trans*-**2a** の混合物をベンジル化し、対称なジベンジルエーテルとした (Scheme 2-5)。得られたジベンジルエーテル **3** の構造を Fig. 2-1 に示す。

Scheme 2-4



Scheme 2-5

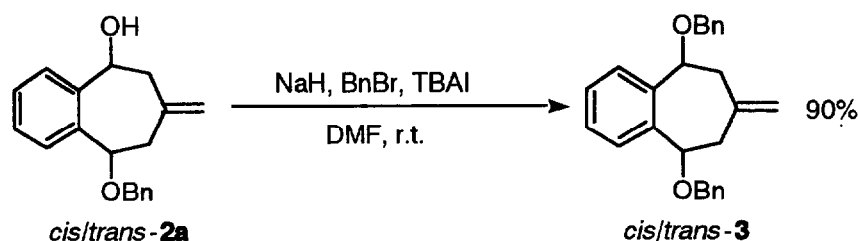
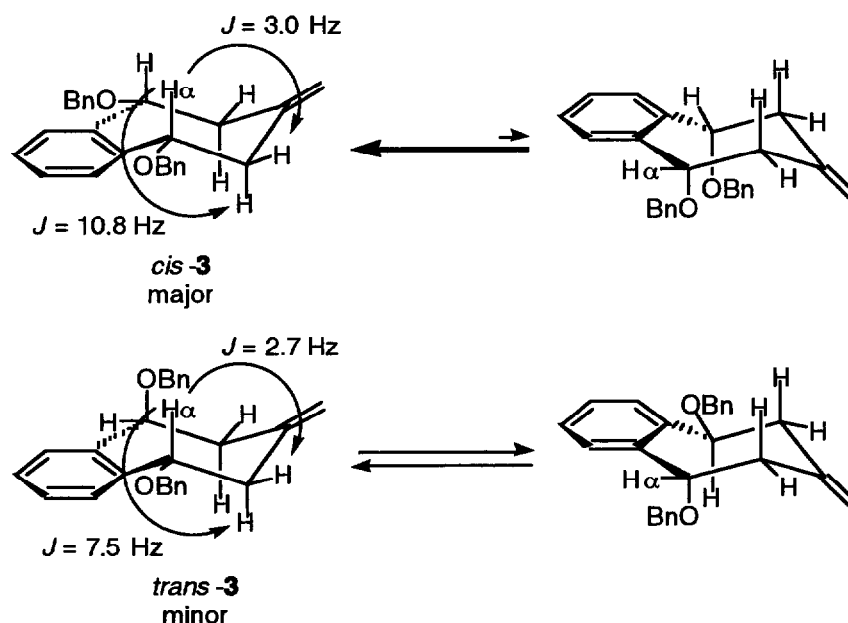


Fig. 2-1



cis-**3** については2つのベンジルオキシ基間のジアキシャル反発のため、ベンジルオキシ基が *eq* 位にある配座に平衡が偏っていると考えられる。一方、*trans*-**3** では片方のベンジルオキシ基が *eq* 位にある2つの配座間でフリッピングが起こっている(Fig. 3-1)。このために、*cis* 体と *trans* 体ではベンジルオキシ基の α 位のプロトンと隣接するメチレンプロトンとのカップリング定数がかなり違ってくる。*cis* 体の H_α は隣接するメチレン水素と *ax-ax*、*ax-eq* のカップリング定数を示すはずであり、それを示す主生成物($J = 10.8 \text{ Hz}$, 3.0 Hz)を *cis* 体であると決定した。一方、*trans* 体は、*ax-eq* のカップリング定数と *ax-ax*、*eq-eq* のカップリング定数の平均値を示すはずであり、その値を示すマイナー生成物($J = 7.5 \text{ Hz}$, 2.7 Hz)を *trans* 体であると決定した。

次に、シリルオキシアルデヒド **1b** のエン環化生成物 **2b** の構造決定について述べる(Scheme 2-6)。まず、*cis*-**2b**、*trans*-**2b** のそれぞれをカラムクロマトグラフィーにより分離した。そして、C1、C5のプロトン間の NOE 差スペクトルを測定することにより構造決定をすることとした。そのままでは C1、C5 のプロトンの化学シフトが接近しているため、C1、C5 のプロトン間の NOE の観測は困難と考え、ベンゾエート体 **4** へと誘導した。(Fig. 2-2)。ベンゾエート体への誘導化により、C1、C5 間のプロトン間には $\Delta\delta = 1 \text{ ppm}$ 程度の

化学シフト差が生じた。NOE 差スペクトルの測定の結果、主生成物には 17.3%と大きな NOE が観測されたのに対し、マイナー生成物にはほとんど観測されなかった。そこで、主生成物を *cis* 体、マイナー生成物を *trans* 体であると決定した。

Scheme 2-6

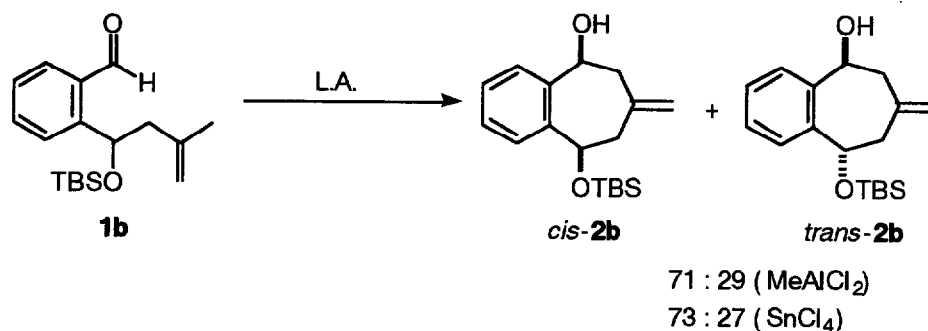
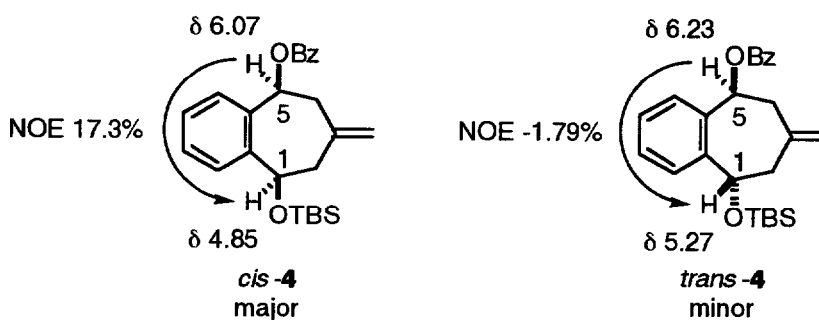
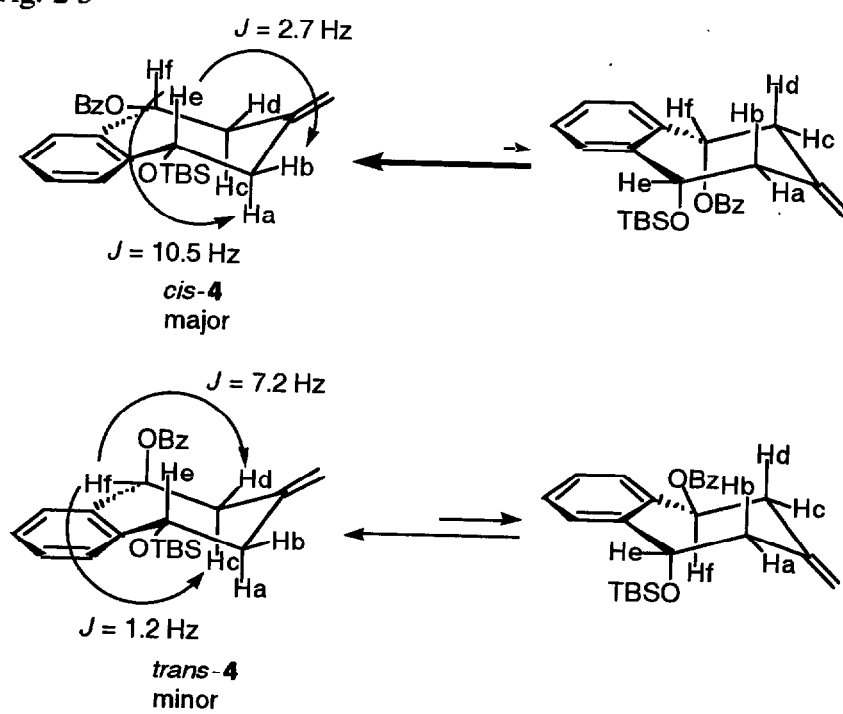


Fig. 2-2



これは、カップリング定数によっても裏付けられる。ジベンジルエーテル **3** と同様に、*cis*-4、*trans*-4 には以下のような配座平衡があると考えられる (Fig. 2-3)。*cis*-4 については TBS 基とベンゾイルオキシ基との立体障害のため両者が *eq* 位にある配座に平衡が偏っていると考えられる。NOE 差スペクトル測定で、C1、C5 位のプロトン間(H_e, H_f)で大きな NOE(17.3%)が観測されたことも、これらの配座が安定に存在することを強く支持している。このため、*cis* 体では H_e, H_f は隣接するメチレン水素と *ax-ax*、*ax-eq* のカップリング定数を示すはずであり、実際 NOE 測定の結果 *syn* 体であると推定した主生成物は、予想した通りの値を示した (*J*_{ae} = 10.5 Hz, *J*_{cf} = 10.8 Hz, *J*_{be} = 2.7 Hz, *J*_{df} = 2.7 Hz)。一方、*trans*-4 では TBS 基が *eq* 位にある左の配座に平衡が偏ってはいるが、Fig. 2-3 に示した 2 つの配座間でフリッピングが起こっているため、右の配座の示すカップリング定数の寄与が無視できない。特に、*J*_{df} は、左の配座での *eq-eq* のカップリング定数と右の配座での *ax-ax* のカップリング定数との、中間の値を示すはずである。実際、*J*_{df} = 7.2 Hz であり中程度のカップリング定数を示した。また、その他の値は *J*_{ae} = 9.9 Hz, *J*_{be} = 1.2 Hz, *J*_{cf} = 1.2 Hz であり、これらの値は Fig. 2-3 の配座平衡と一致した。従って、主生成物は *cis* 体、マイナー生成物は *trans* 体であると決定した。

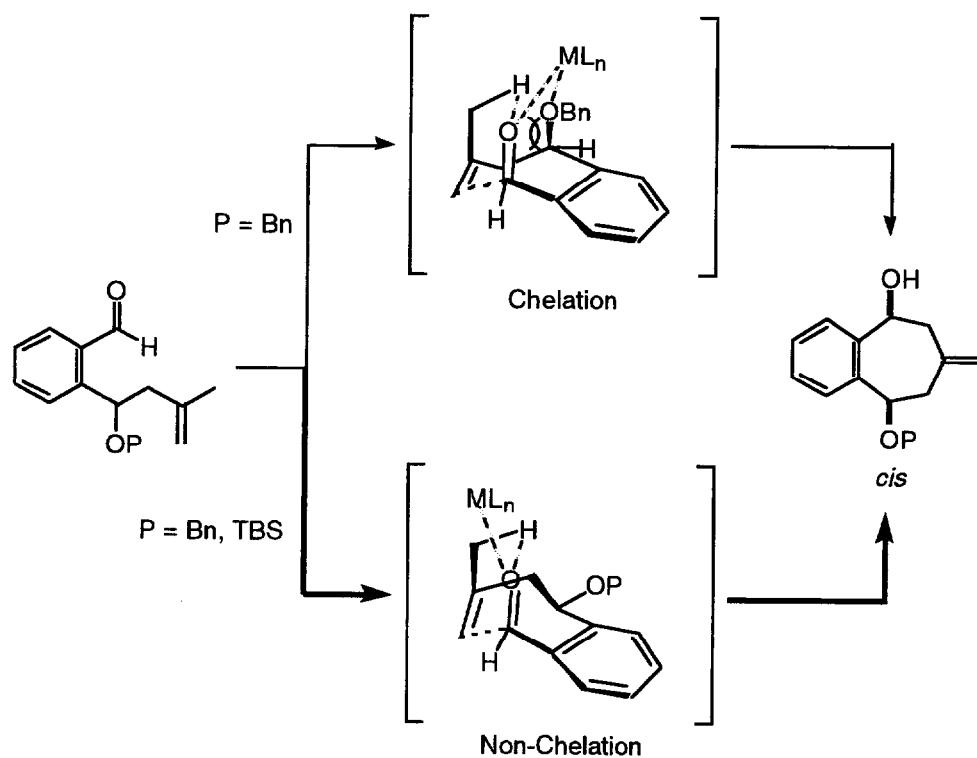
Fig. 2-3



2-4 エン環化反応の遷移状態

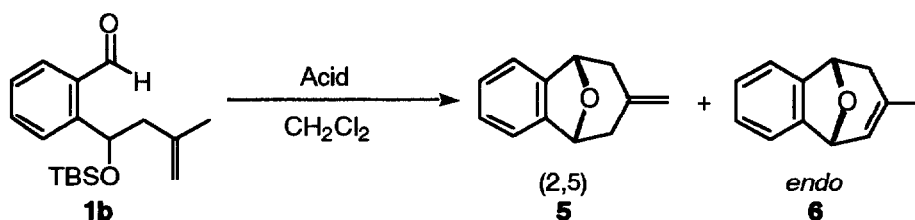
2-2節の実験結果より、キレーション可能なベンジルオキシアルデヒド **1a** と、ノンキレーション型のシリルオキシアルデヒド **1b** では MeAlCl_2 、 SnCl_4 いずれの Lewis 酸を用いても 7-(2, 4) エン環化反応が進行することが分かった。この際、主生成物はいずれの場合も *cis* 体であった。従って、いずれの場合もノンキレーション遷移状態を経由して反応が進行していると考えられた (Scheme 2-7)。キレーション遷移状態では、カルボニル基、ベンジルオキシ基、メチル基の全ての基が *ax* に立つので立体反発が大きく、キレーション経由の反応が不利になったものと考えられる。一方、ノンキレーション型では、ベンジルオキシ基またはシリルオキシ基は有利な *eq* 配座を取り、*cis* 体が主生成物として得られたと説明できる。

Scheme 2-7



2-5 (2, 5) エン型環化反応の発見

2-2節では、 SnCl_4 と MeAlCl_2 を用いた反応の結果を述べたが、本節では、シリルトリフレート、モンモリロナイト-K10^{3,4,5,6}を用いた結果について述べる。反応は、**1b** の塩化メチレン溶液に酸を添加し行った (Table 2-3)。TMSOTf を用いた場合 (entry 1)、低温において反応は速やかに進行したが、カルボニル-エン反応生成物は全く得られなかった。代わりに、予期せずして、オキソニウムイオンを経由したと考えられる (2, 5) エン型環化生成物 **5** とその異性体である *endo* 体 **6** が比較的収率良く得られた。同様な反応を、より嵩高い酸である TBSOTf を用いて行った場合 (entry 2)、反応は遅くなったものの、同程度の選択性で (2, 5) エン型環化生成物 **5** が得られた。

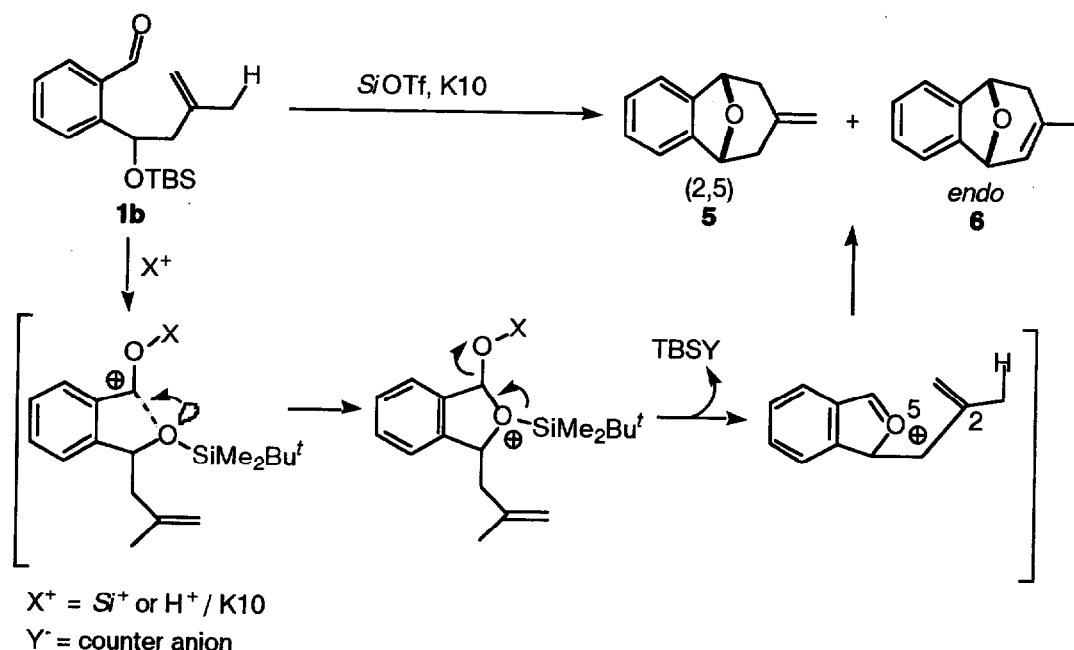
Table 2-3 Oxonium-ene reaction of silyloxyaldehyde **1b**

Entry	Acid	Concentration (M)	Temp. (°C)	Time	Yield (%) ¹	5 : 6
1	TMSOTf (1eq)	0.01	-78	5 min	54	21 : 79
2	TBSOTf (1eq)	0.01	-78	2.5 h	40	18 : 82

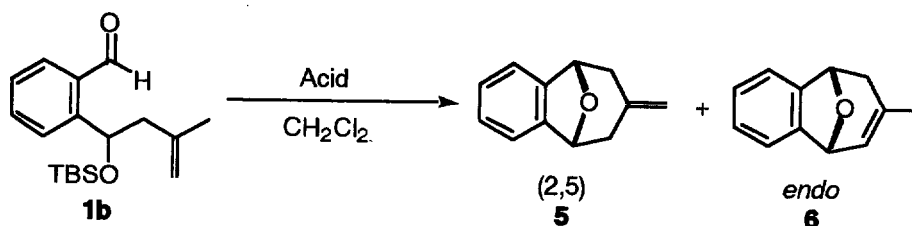
1) Combined yield of **5** and **6**.

この反応では、まず、シリルエーテルがカルボニル炭素を攻撃する (Scheme 2-8)。そして、オキソニウムイオンが生成し、エン環化反応が進行する。この時、酸としてシリルトリフレートを用いると ($\text{X}^+\text{Y}^- = \text{SiOTf}$)、反応の過程で再生するので、触媒量で反応が進行することが予想される。

Scheme 2-8



そこで0.2当量のシリルトリフラートを用いて検討した (Table 2-4, entries 1, 2)。-78 °C では反応はあまり進行しなかったが、-30 °C に昇温したところ速やかに進行し、1 当量用いた時よりも収率、選択性ともに向上した。次に、酸触媒としてメソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K10を用いて検討した。反応は乾燥したK10に **1b** の塩化メチレン溶液を加えることにより行った (entry 3)。その結果、低収率ながら (2, 5) エン型環化生成物 **5** を得ることができた。

Table 2-4 Oxonium-ene reaction of silyloxyaldehyde **1b**

Entry	Acid	Concentration (M)	Temp. (°C)	Time	Yield (%) ¹	5 : 6
1	TMSOTf (0.2eq)	0.01	-78 → -30	9 h	57	25 : 75
2	TBSOTf (0.2eq)	0.01	-78 → -30	6 h	70	24 : 76
3 ²	K10 (0.8 g / mmol)	0.1	r.t.	35 h	10	43 : 57

1) Combined yield of **5** and **6**. 2) MS 4A (1 g / mmol), Recovery of starting material = 63%

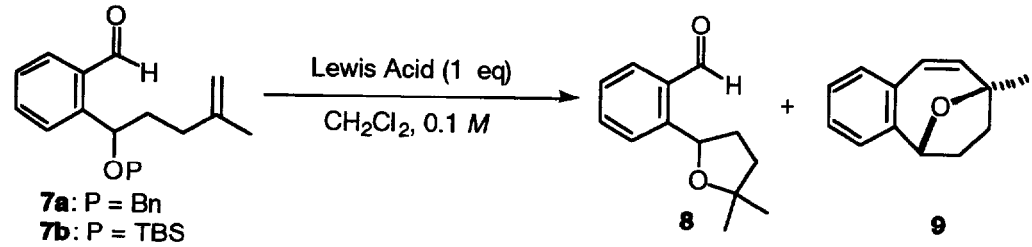
以上、基質 **1b** を用いた (2, 4) エン環化反応の検討過程において、新規なエン環化反応である (2, 5) エン型環化反応を見いだした。この新規反応については、第3章において詳細に述べる。

2-6 8-(2,4)エン環化反応の検討

2-6-1 均一系 Lewis 酸を用いた検討

次に、ビスホモアリル側鎖をオルト位に有するベンズアルデヒド **7** の 8-(2,4)エン環化反応について、均一系 Lewis 酸を用いて検討を行った。反応は、**7** の塩化メチレン溶液に Lewis 酸を滴下することにより行った。結果を Table 2-5 に示す。

まず、ベンジル保護基質 **7a** を用いて反応を行ったところ、エン環化生成物は得られなかった。代わりに、オキソラン環を有する **8** と **9** が得られた (entries 1, 2)。

Table 2-5 8-(2,4) ene cyclization of **7**


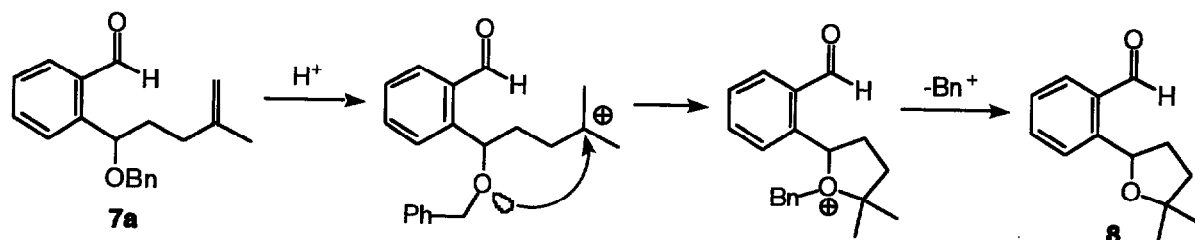
7a: P = Bn
7b: P = TBS

Entry	Substrate	Lewis Acid	Temp. (°C)	Time (h)	8 (%)	9 (%)
1	7a	MeAlCl ₂	-30	30	3	30
2		SnCl ₄		30	54	trace
3	7b	MeAlCl ₂		8	0	5
4		SnCl ₄		5.5	0	5
5		TMSOTf	-78	10 min	0	trace ¹

1) (2,5):(1,5): *endo*: **6** = 20:53:3:24

8 の生成については、以下のように考えた。まず、オレフィンがプロトン化され、生じたカチオンにベンジルエーテルが攻撃し、オキソラン環が生成したと考えている (Scheme 2-9)。

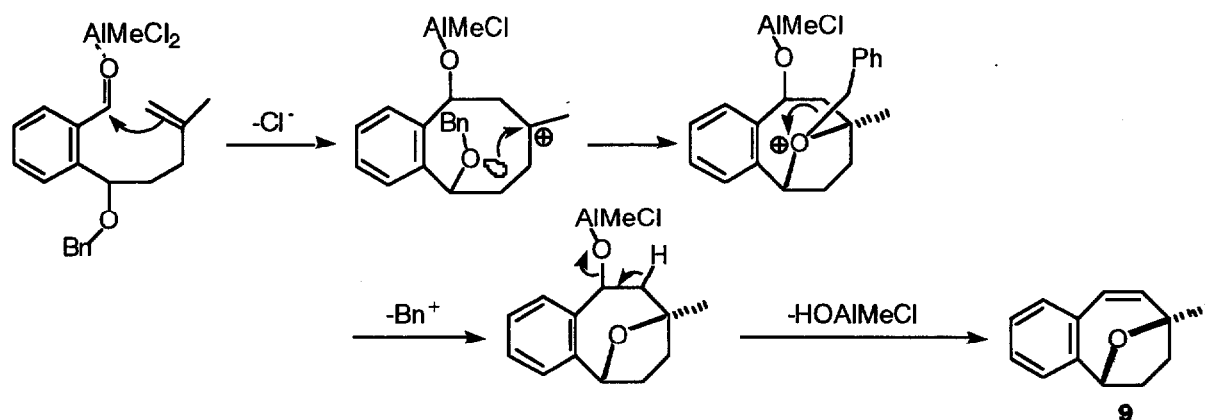
Scheme 2-9



9 の生成機構については、まず、MeAlCl₂ がカルボニル酸素に配位した後、オレフィンが求核攻撃しカルボカチオン中間体が生成する。そして、ベンジルエーテルがカチオンに求核攻撃する分子内 Prins 型反応が起きオキソラン環を形成する。ベンジルカチオンとヒ

ドロキシアルミニウムが脱離して、**9** が生成したと考えられる (Scheme 2-10)。

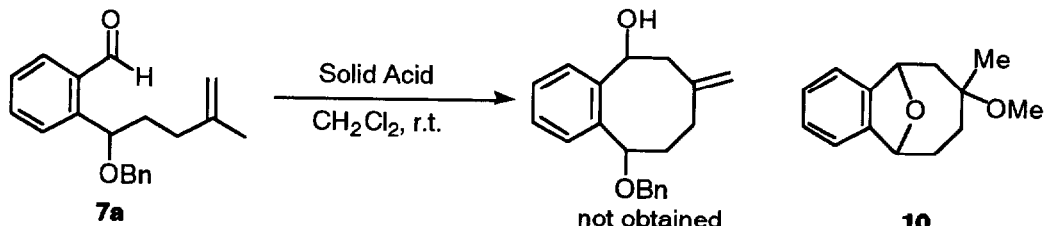
Scheme 2-10



次に、基質としてシリルオキシアルデヒド **7b** を用いて同様に反応を行った。その結果、**9** が5%得られたが、その他は分解したと思われ、確認できるような化合物は得られなかった (entries 3, 4)。この場合 **9** は、Scheme 2-8 の機構により生じたオキソニウムイオンが (2, 5) エン環化体を生成し、それが異性化して得られたと考えられる。TMSOTf を用いた場合は、オキソニウムイオンを経由して生成したと考えられる環化体が痕跡量得られたのみであり、他に確認できる化合物は得られなかった (entry 5)。

2-6-2 固体酸触媒による検討

次に、ビスホモアリル側鎖を有するベンジルオキシアルデヒド **7a** の 8-(2,4) エン環化反応について、固体酸触媒を用いて種々検討を行った。反応は、固体酸触媒に **7a** の塩化メチレン溶液を加えることにより行った (Table 2-6)。まず、K10を用いて検討したが、8-(2,4) エン環化体は得られなかった (entry 1)。この場合、K10では、カルボニル基の活性化が不十分であると考えられた。

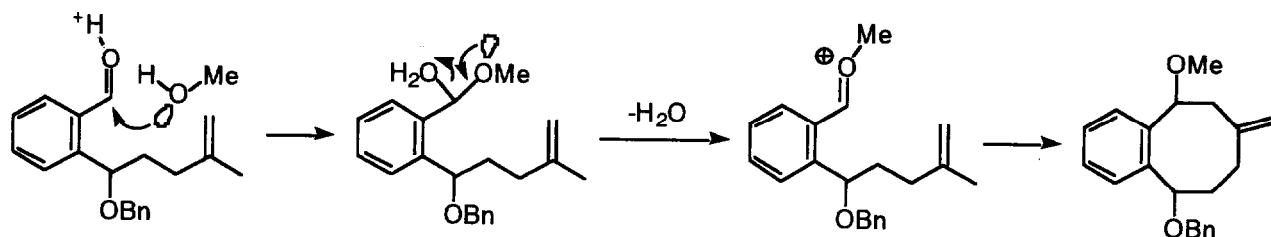
Table 2-6 Solid acid-catalyzed ene cyclization of **7a**


Entry	Solid Acid	Additive	Time (h)	Product (%)	R.S.M. ⁷ (%)
1 ¹	K10	-	3.2	-	36
2 ²		MeOH (1eq)	2.5	10 (18)	36
3 ²		MeOH (1eq), MS3A ³	21	-	28
4 ^{2,4}		-	50	-	37
5 ^{5,6}	Fe-Mont	-	4 d	-	47

1) K10 (1 g/mmol). 2) K10 (0.8 g/mmol). 3) MS 3A (1 g/mmol). 4) K10 was dried at 500°C *in vacuo* (0.05 Torr) for 10 h. 5) Fe-Mont (0.2 g/mmol). 6) Fe-Mont was dried at 250 °C *in vacuo* (0.05 Torr) for 30 min. 7) Recovery of starting material **7a**.

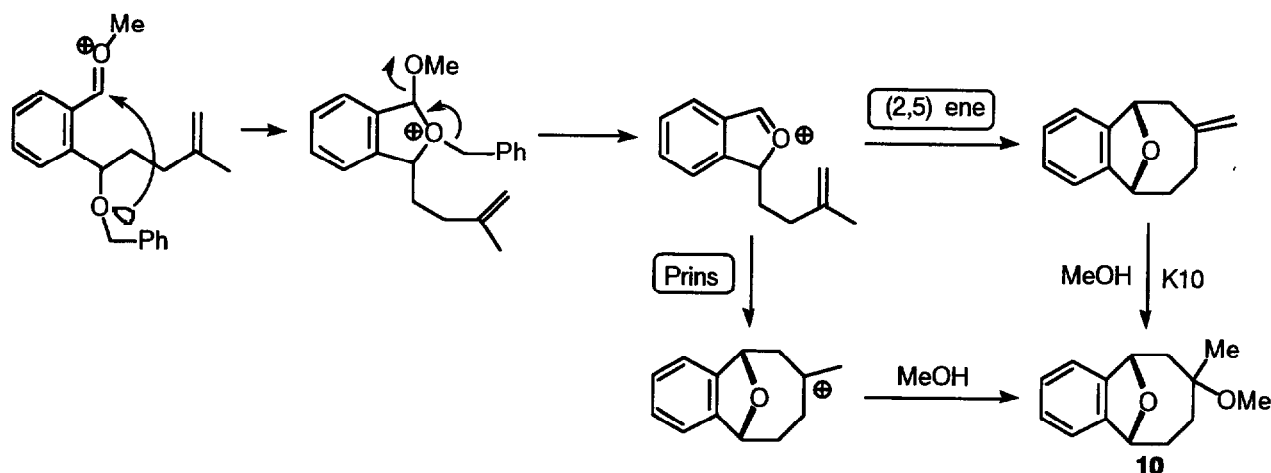
そこで、添加剤としてメタノールを入れることにした (entry 2)。メタノールを加えることでオキソニウムイオンを発生させ、オキソニウム-エン環化反応による環化が可能であると考えたからである (Scheme 2-11)。しかし、予想していた 8-(2,4) エン環化体は得られなかった。代わりに、化合物 **10** が収率 18% で得られた。

Scheme 2-11



この反応機構については以下の様に考えられる。すなわち、メタノールの添加により生じたオキソニウムイオンに、分子内のベンジルオキシ基が求核攻撃し、ついでベンジル基とメトキシ基が脱離することにより新たに別のオキソニウムイオンが生成する。次に(2,5)エン環化反応、あるいは、Prins 型反応が進行した後に末端オレフィンにメタノールが付加して、**10** が生成したものと考えられる (Scheme 2-12)。

Scheme 2-12



この反応では水が副生するが、そのためにK 10が失活してしまい、**10** の収率が低かったのではないかと考え、MS 3A を入れて反応を行った (entry 3)。しかし、**10** は全く得られなかった。Brønsted 酸では反応が進行しないと考え、Lewis 酸として機能する系を検討した。まず、K 10 が完全に乾燥していれば、Brønsted 酸として働くために必要な水がないために、Lewis 酸として働くのではないかと考え、乾燥したK 10を用いて反応を行ってみた (entry 4)。しかし、構造を確認しうるものは得られなかった。

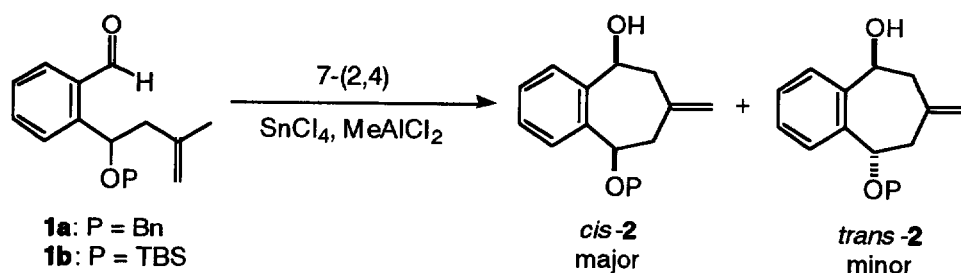
次に、カチオン交換モンモリロナイト^{3,4,5,6}である Fe-Mont を用いて検討することにした。Fe-Mont は文献に従い^{4d} Na-Mont を $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ を溶かした水に入れて攪拌、洗浄、乾燥することにより調製した。カチオン交換モンモリロナイトは層状構造をとっており、層間に存在するカチオンに水が配位することにより Brønsted 酸として働くことが知られている。そこで、完全に乾燥すれば層間に存在するカチオンが Lewis 酸として働くことができると考えて、まず、Fe-Mont の乾燥を行った。Fe-Mont を 0.05 Torr、350 °C で3時間加熱したところ、Fe-Mont の色は黄褐色から灰色へと変化し、粒子も大きくなり、構造が変化してしまったように思われた。そこで、Fe-Mont の乾燥方法を変え、加熱温度を 250 °C までゆっくりと上げていき、様子をみながら Fe-Mont の乾燥を行うことにした。30 分ほどで Fe-Mont の粒子が大きくなりはじめたので、そこで乾燥をやめ、これを反応に用いた。しかし、エン環化体は得られなかった (entry 5)。

以上、固体酸触媒を用いて8-(2,4)エン環化反応の検討を行った。目的の8-(2,4)エン環化生成物は得られなかったものの、メタノール存在下K 10で **7a** を処理することにより **10** を得た。

2-7 まとめ

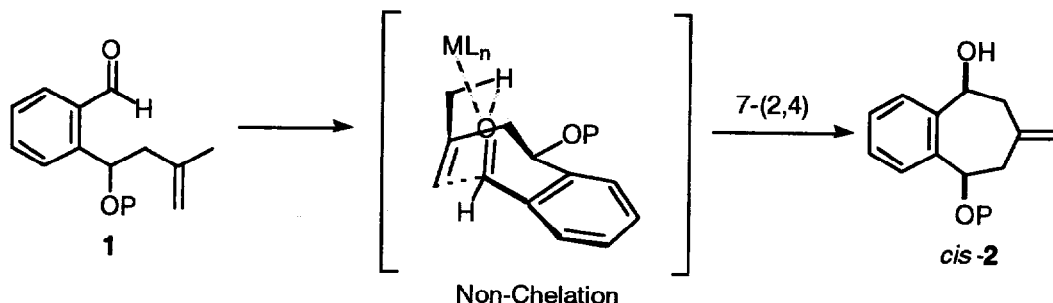
本章では、ホモアリル、ビスホモアリル側鎖をオルト位に有するベンジルオキシアルデヒドの(2, 4)エン環化反応を検討した。まず、ホモアリル側鎖をオルト位に有するベンズアルデヒド **1a** の7-(2, 4)エン環化反応を検討した。Lewis 酸として SnCl_4 、 MeAlCl_2 を用いて検討を行ったところ、7員環化合物 **2** を得た (Scheme 2-13)。その際、キレーション能のある SnCl_4 と、キレーション能が低い MeAlCl_2 での反応は、共に *cis* 体が主生成物であった。選択性が同程度であったことより、いずれもノンキレーション型で反応が進行した可能性があった。そこで、キレーションが期待されない基質、TBS 保護基のついたシロキシアルデヒド基質 **1b** の環化反応を行い、その選択性と比較することにした。その結果、シロキシアルデヒド基質 **1b** の反応においても、主生成物は *cis* 体であった。

Scheme 2-13



これらの実験結果より、いずれの基質を用いてもノンキレーション型の遷移状態を優先的に経由して、反応が進行したと考えられる (Scheme 2-14)。この際、保護基が立体障害を避けて *eq* 配座をとる以下のような遷移状態を取りやすく、結果として *cis* 体が主生成物として得られたと考えている。

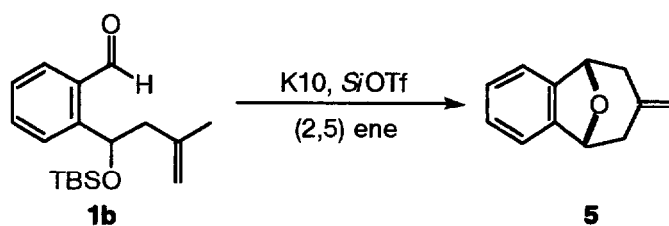
Scheme 2-14



また、ホモアリル側鎖を有するシロキシアルデヒド **1b** の反応において、酸触媒としてシリルトリフラート、及びモンモリロナイト-K10を用いると、オキソニウム-エン反応が進行し、新規なエン環化生成物、すなわち(2, 5)エン型環化生成物 **5** が得られることを明らかにした (Scheme 2-15)。この(2, 5)エン環化反応については、第3章

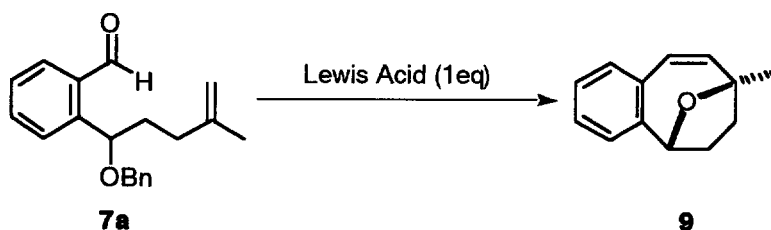
において詳細に述べる。

Scheme 2-15



次に、ビスホモアリル側鎖を有する基質 **7a** を用いて、8-(2,4)エン環化反応の検討を行った。保護基としてベンジルオキシ基、シリルオキシ基を用いたが、いずれの場合にも、(2,4)エン環化反応生成物は得られなかった。この場合、オキソニウムイオン経由で生成したと考えられる化合物 **9** が得られた (Scheme 2-16)。

Scheme 2-16



carbonyl-ene product was not obtained.

以上、(2,4)エン環化反応による8員環化合物合成はできなかったものの、7-(2,4)エン環化反応により7員環化合物を行い、その際 *cis* 体が主生成物として得られることを明らかとした。また、(2,4)エン環化の検討過程において、新規なエン環化反応である(2,5)エン型環化反応を見いだした。この反応について、続く第3章において詳細に検討した結果を述べる。

References for Chapter 2

1. Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1021.
2. Kato, N.; Okamoto, H.; Arita, H.; Imaoka, T.; Miyagawa, H.; Takeshita, H. *Synlett*, **1994**, 337.
3. Kellendonk, F. J. A.; Heinerman, J. J. L.; van Santen, R. A.; McKillop, A.; Clossold, D. W.; Pinnavaia, T. J.; Faucaud, A.; Adams, J. M. In *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*; Laszlo, P., Ed.; Academic Press: New York, 1987; Part 8, p. 453.
4. (a) 泉 有亮、尾中 篤、表面、**1990**, 28, 810. (b) 尾中 篤、有機合成化学協会誌、**1995**, 53, 392. (c) 日本化学会編、マイクロポーラス・クリスタル、学会出版センター、**1994**, 東京. (d) Higuchi, K.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 2016.
5. (a) Tateiwa, J.; Hashimoto, K.; Yamauchi, T.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69, 2361. (b) Tateiwa, J.; Kimura, A.; Takasuka, M. Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2169. (c) Tateiwa, J.; Uemura, S. 石油学会誌 **1997**, 40, 329.
6. (a) Cativiela, C.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *J. Mol. Catal.* **1993**, 79, 305.

Experimental Section for Chapter 2

General:

Melting points and boiling points were uncorrected.

^1H and ^{13}C NMR spectra were measured on a Varian GEMINI 300 (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) of ^1H NMR were expressed in parts per million down fields from tetramethylsilane as an internal standard ($\delta = 0$) or CHCl_3 within a solvent ($\delta = 7.26$). Multiplicity was indicated as bs (broad singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sept (septet), m (multiplet), and coupling constants (J) are reported in Hz. Chemical shifts (δ) of ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77$).

IR spectra were measured on a JASCO FT/IR-5000 spectrometer.

Capillary gas chromatographic (GC) analyses were carried out on a Shimadzu LC-8A instrument equipped with FID detector and capillary column coated with OV-1701 by using N_2 as a carrier gas. Peak areas were calculated by a Shimadzu C-R6A as an automatic integrator.

High-performance liquid chromatographic (HPLC) analyses were carried out on a Shimadzu LC-6A instrument equipped with Shimadzu SPD-6A instrument as an ultra violet (UV) spectrophotometric detector (254 nm). Peak areas were calculated by a Shimadzu C-R6A as an automatic integrator.

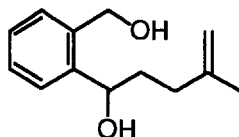
Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on a glass plate pre-coated with silica gel (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, layer thickness 0.25 and 0.2 mm). Visualization was accomplished by UV light (254 nm), anisaldehyde, potassium permanganate, phosphomolybdic acid and 2,4-dinitrophenylhydrazine.

Column chromatography was performed on Merck Kieselgel 60 or silica gel 60N (spherical, neutral, 100-210 μm) purchased from Kanto Chemical Co., Inc employing hexane-diethylether mixture as eluent, unless otherwise noted. Silver nitrate-doped silica gel was prepared by suspending silica gel in acetonitrile, adding 10% by weight of silver nitrate dissolved in acetonitrile, stirring thoroughly, and then removing the solvent *in vacuo* at 50 °C.

Molecular sieves (MS 4A, activated powder) was purchased from Aldrich Chemical Co.

All experiments were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted.

Tetrahydrofuran, diethyl ether, and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl immediately prior to use. Dichloromethane and acetonitrile were freshly distilled over CaH_2 . Diethyl ether (dehydrate), toluene (dehydrate), and dichloromethane (dehydrate) were purchased from Kanto Chemical Co., Inc.

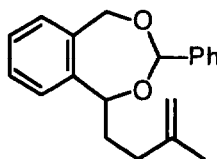
Preparation of 2-(1-Benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde (7a).**2-(4-Methyl-1-ol-4-pentenyl)-benzylalcohol.**

To a stirred suspension of lithium aluminum hydride (0.53 g, 13.86 mmol) in ether (15 ml) at room temperature was added a solution of 3-(3-methyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.27 g, 6.3 mmol) in ether (27 ml) and stirred for 2 h. To this reaction mixture was then added water (0.53 ml), 15 % sodium hydroxide (0.53 ml), water (1.59 ml) and ethyl acetate. The mixture was stirred for 1 h, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 1 : 2) to afford 1.221 g (94%) of 2-(4-methyl-1-ol-4-pentenyl)-benzylalcohol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.88-2.27 (m, 4H), 2.85 (bs, 1H), 2.93 (bs, 1H), 4.65-4.76 (m, 4H), 4.93 (dd, $J = 5.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.4, 34.4, 34.7, 63.7, 71.3, 110.4, 126.6, 127.9, 128.6, 129.9, 138.2, 142.6, 145.5.

IR (neat) 3232, 3076, 3034, 2928, 1651, 1454, 1377, 1212, 1185, 1106, 1067, 1006, 949, 888, 760 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 1-(3-Methyl-3-butenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane.**

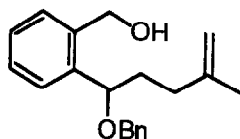
To a stirred solution of 2-(4-methyl-1-ol-4-pentenyl)-benzylalcohol (2.42 g, 11.72 mmol) and toluene (117ml) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.59 g, 2.34 mmol) and benzaldehydedimethylacetal (3.5 ml, 23.4 mmol), and stirred at 100 °C for 1 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and the aqueous phase was extracted with toluene several times. The combined organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 20 : 1) to afford 3.18 g (92%) of 1-(3-methyl-3-butenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 1.75 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.05-2.48 (m, *cis/trans*-4H), 4.68-5.30 (m, *cis/trans*-5H), 6.01 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.16-7.66 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 22.4, 22.7, 31.1, 31.8, 33.4, 33.8, 69.8, 74.1, 78.7, 99.6, 105.2, 109.7, 110.6, 125.1, 126.2, 126.3, 126.5, 126.8, 127.0, 127.1, 127.2, 127.5, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 138.4, 138.7, 139.0, 139.3, 141.6, 141.8, 145.2, 145.5.

IR (neat) 3072, 3034, 2924, 2864, 1651, 1493, 1450, 1357, 1294, 1267, 1212, 1176, 1031, 946, 888, 746, 700 cm^{-1} .

2-(1-Benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

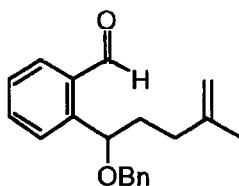


To a stirred solution of 1-(3-methyl-3-butenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane (2.98 g, 10.12 mmol) in dichloromethane (30 ml) at 0 °C was added DIBAL-H (67.5 mL of 1.5 M solution in toluene, 101.2 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 2 h and then poured into 1 N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with dichloromethane and combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 3 : 1) to afford 2.9 g (97%) of 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.52 (bs, 1H), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.64-4.75 (m, 5H), 7.28-7.56 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 34.2, 35.4, 62.8, 70.5, 78.0, 110.1, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.7, 138.2, 138.3, 140.5, 145.2.

IR (neat) 3306, 3072, 3034, 2928, 2872, 1651, 1456, 1377, 1209, 1100, 1071, 1048, 1029, 890, 762, 737, 698 cm^{-1} .

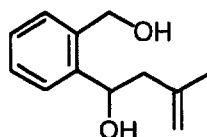
2-(1-Benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde (7a).

To a stirred solution of 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol (2.54 g, 8.56 mmol), MS 4A (8.56 g), 4-methylmorpholine N-oxide (1.5 g, 12.84 mmol) in dichloromethane (100 ml) at 0 °C was added tetra-*n*-propylammonium perruthenate (0.15 g, 0.43 mmol) and allowed to warm to room temperature. After 3 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and silica-gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 10 : 1) to afford 2.10 g (86%) of 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde **7a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (s, 3H), 1.84-2.01 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.28 (dd, *J* = 4.5, 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.90 (m, 9H), 10.33 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.5, 34.1, 36.7, 71.2, 77.2, 110.1, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 132.4, 133.7, 134.0, 138.2, 145.2, 145.7, 192.6.

IR (neat) 3072, 3034, 2922, 2864, 2740, 1690, 1651, 1601, 1576, 1454, 1193, 1096, 1073, 891, 762, 735, 698 cm⁻¹.

Preparation of 2-(1-Benzyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzaldehyde (1a).**2-(3-Methyl-1-ol-3-butenyl)-benzylalcohol.**

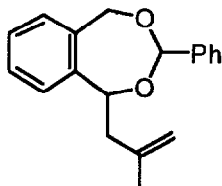
The titled compound was prepared in 96% yield from 3-(2-methyl-2-propenyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one according to the procedure described for 2-(4-methyl-1-ol-4-pentenyl)-benzylalcohol.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (s, 1H), 2.41 (dd, *J* = 4.2, 14.1 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.56 (bs, 1H), 4.54 (dd, *J* = 4.8, 12.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 5.1, 12.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.3, 46.0, 63.1, 68.6, 113.7, 126.3, 127.6, 128.2, 129.4, 137.8, 141.8, 142.3.

IR (KBr) 3344, 3280, 3072, 2972, 2914, 1651, 1441, 1352, 1194, 1111, 1051, 1009, 901, 875, 752, 677 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 1-(2-Methyl-2-propenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane.**



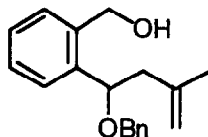
The titled compound was prepared in 98% yield from 2-(3-Methyl-1-ol-3-butenyl)-benzylalcohol according to the procedure described for 1-(3-methyl-3-butenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 1.57(s, *trans*-3H), 1.89 (s, *cis*-3H), 2.64 (dd, J = 4.5, 15.6 Hz, *trans*-1H), 2.75-2.96 (m, *cis/trans*-3H), 4.76-5.04 (m, *cis/trans*-8H), 5.24 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, *trans*-1H), 5.30 (dd, J = 3.9, 9.6 Hz, *cis*-1H), 6.11 (s, *trans*-1H), 5.97 (s, *cis*-1H), 7.12-7.59 (m, *cis/trans*-9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 22.2, 23.1, 41.5, 42.6, 69.0, 69.8, 73.9, 77.9, 98.7, 105.1, 113.0, 113.2, 125.2, 126.2, 126.5, 126.6, 126.8, 126.9, 127.1, 127.3, 127.5, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 138.4, 138.6, 138.9, 139.2, 141.7, 142.0, 142.1, 142.3.

IR (neat) 3070, 3036, 2944, 2914, 2866, 1653, 1452, 1357, 1319, 1212, 1106, 1054, 1031, 891, 745, 700 cm^{-1} .

2-(1-Benzyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzylalcohol.



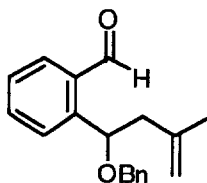
The titled compound was prepared in 79% yield from *cis/trans* mixture of 1-(2-Methyl-2-propenyl)-3-phenyl-2,4-benzodioxepane according to the procedure described for 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (s, 3H), 2.11 (bs, 1H), 2.39 (dd, $J = 4.5, 14.4$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 8.7, 14.4$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.76-4.85 (m, 3H), 7.28-7.54 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.8, 45.9, 63.0, 70.5, 77.1, 112.8, 127.3, 127.6, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.9, 138.1, 138.2, 140.5, 142.6.

IR (neat) 3312, 3072, 3032, 2920, 1651, 1456, 1091, 1073, 1029, 893, 758, 698 cm^{-1} .

2-(1-Benzyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzaldehyde (1a).



The titled compound was prepared in 77% yield from 2-(1-Benzyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzylalcohol according to the procedure described for 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde **7a**.

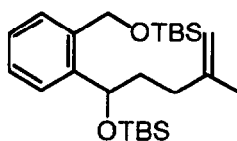
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.79 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 4.2, 14.1$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 0.9, 8.7, 14.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.48, (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 4.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.88 (m, 9H), 10.3 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7, 46.8, 71.2, 76.1, 113.0, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 132.7, 133.7, 134.0, 138.1, 142.3, 145.5, 192.7.

IR (neat) 3074, 3034, 2918, 2864, 1696, 1651, 1601, 1576, 1456, 1193, 1112, 1091, 1075, 893, 762, 737, 698 cm^{-1} .

Preparation of 2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde (7b).

1-(2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentene.



To a stirred solution of 2-(4-methyl-1-ol-4-pentenyl)-benzylalcohol (1.18 g, 5.74 mmol) in DMF (3 ml) at room temperature was added imidazole (2.34 g, 34.42 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl

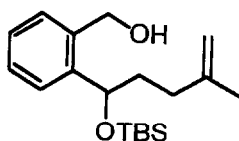
chloride (3.46 g, 22.95 mmol). The reaction mixture was stirred for 1.5 h and then poured into 1 N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether several times, and the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 20 : 1) to afford 2.32 g (93%) of 1-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentene.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.20 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 4.69-4.82 (m, 4H), 4.88 (dd, $J = 5.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -5.0, -4.6, 18.2, 18.5, 22.7, 25.8, 26.0, 34.3, 38.3, 62.8, 70.9, 109.6, 126.4, 126.7, 127.1, 136.4, 143.1, 145.8.

IR (neat) 3078, 2958, 2934, 2888, 2862, 1651, 1473, 1464, 1257, 1114, 1085, 886, 837, 777 cm^{-1} .

2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

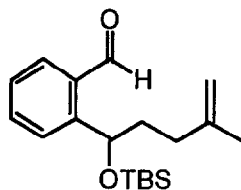


A solution of 1-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentene (2.32 g, 5.33 mmol), THF (10.7 ml), water (10.7 ml) and acetic acid (32.0 ml) was stirred for 12 h at room temperature. Then the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with ether several times, and the combined organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 2 : 1) to afford 391.7 mg (23%) of 2-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.16 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 1.79-2.21 (m, 5H), 4.68-4.72 (m, 3H), 4.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 5.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.21-7.44 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.6, 18.1, 22.6, 25.8, 34.3, 37.9, 63.3, 72.9, 109.8, 127.2, 127.6, 127.8, 128.7, 136.8, 143.3, 145.6.

IR (neat) 3292, 3078, 2958, 2934, 2860, 1651, 1473, 1464, 1257, 1087, 1006, 837, 777 cm^{-1} .

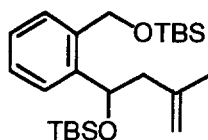
2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde (7b).

The titled compound was prepared in 79% yield from 2-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol according to the procedure described for 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde **7a**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.18 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.07 (dd, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.68-4.69 (m, 1H), 5.52 (dd, $J = 5.7, 6$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 10.35 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.7, 18.1, 22.6, 25.8, 34.0, 39.1, 71.2, 109.7, 127.2, 127.5, 132.4, 132.4, 133.6, 145.6, 148.4, 193.0.

IR (neat) 3076, 2958, 2932, 2860, 1700, 1651, 1603, 1576, 1473, 1464, 1259, 1191, 1114, 1085, 886, 835, 777 cm^{-1} .

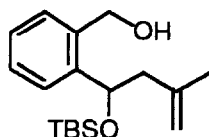
Preparation of 2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzaldehyde (1b).**1-(2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butene.**

The titled compound was prepared in 98% yield from 2-(3-Methyl-1-ol-3-butenyl)-benzylalcohol according to the procedure described for 1-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentene.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.22 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.25 (dd, $J = 3.6, 13.5$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 8.7, 13.5$ Hz, 1H), 4.73-4.86 (m, 4H), 4.99 (dd, $J = 3.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -5.1, -4.7, 18.2, 18.5, 23.0, 25.8, 26.0, 48.7, 62.7, 70.3, 113.3, 126.3, 126.8, 126.9, 127.1, 136.3, 142.6, 143.0.
 IR (neat) 3078, 2960, 2932, 2862, 1653, 1473, 1464, 1257, 1114, 1073, 1006, 938, 884, 837, 777, 756 cm^{-1} .

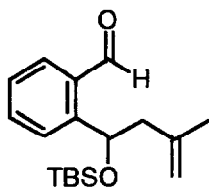
2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzylalcohol.



The titled compound was prepared in 26% yield from 1-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butene according to the procedure as described for 2-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzylalcohol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.17 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.47 (ddd, J = 0.9, 8.1, 13.2 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 4H), 5.05 (dd, J = 4.8, 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.47 (m, 4H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.7, 18.2, 23.0, 25.8, 48.6, 63.4, 72.0, 113.6, 127.2, 127.5, 127.9, 128.6, 136.7, 142.5, 143.4.
 IR (neat) 3274, 3078, 2930, 2888, 2860, 1651, 1473, 1464, 1363, 1257, 1106, 1081, 1036, 1006, 938, 832, 777, 758 cm^{-1} .

2-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzaldehyde (1b).



The titled compound was prepared in 82% yield from 2-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-methyl-3-butenyl)-benzylalcohol according to the procedure described for 2-(1-benzyloxy-4-methyl-4-pentenyl)-benzaldehyde **7a**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.20 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.32-2.35 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 5.1, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

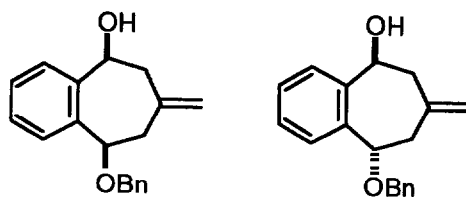
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.1, -4.9, 18.1, 23.0, 25.8, 49.4, 70.2, 113.9, 127.1, 127.5, 132.3, 132.6, 133.6, 142.2, 148.4, 193.1.

IR (neat) 3078, 2958, 2890, 1700, 1653, 1603, 1576, 1473, 1464, 1257, 1193, 1079, 938, 890 cm^{-1} .

General Procedure for the Carbonyl Ene Reactions of *o*-substituted benzaldehyde (**1** and **7**).

To a stirred solution of aldehyde **1** or **7** (0.71 mmol) in dichloromethane (7.1 ml) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ was added a 1.0 *M* hexane solution of methylaluminum dichloride (0.71 ml). After reported time in the manuscript, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the aqueous phase was extracted with dichloromethane several times. The combined organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel to afford ene products.

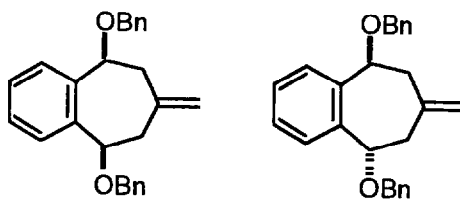
Cis/trans mixture of 5-Benzyloxy-3-methylene-benzocycloheptane-1-ol (**2a**).



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 2.41-2.58 (m, *cis*-2H, *trans*-3H), 2.65-2.74 (m, *trans*-2H), 2.91 (ddd, $J = 1.5, 6.3, 13.5$ Hz, *cis*-1H), 2.98 (ddd, $J = 1.5, 6.3, 13.5$ Hz, *cis*-1H), 4.35 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, *cis*-2H, *trans*-2H), 4.61-4.68 (m, *cis*-1H, *trans*-1H), 4.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.95 (s, *trans*-2H), 5.10 (s, *cis*-1H), 5.12 (s, *cis*-1H), 5.18 (dd, $J = 2.1, 9.3$ Hz, *trans*-1H), 7.14-7.53 (m, *cis/trans*-4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 42.0, 42.5, 44.5, 45.9, 70.1, 70.4, 71.4, 74.1, 79.6, 80.2, 116.1, 119.7, 125.5, 127.0, 127.3, 127.6, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 130.1, 130.4, 137.1, 138.3, 138.4, 140.4, 142.8, 143.1, 143.5.

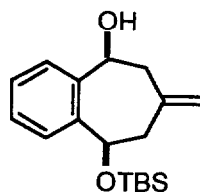
IR (neat) 3412, 3070, 3034, 2978, 2936, 2870, 1644, 1454, 1114, 1065, 1027, 903, 735, 698 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 1,5-Dibenzyloxy-3-methylene-benzocycloheptane (3).**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 2.30 (dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz, *cis*-2H), 2.63 (dd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, *trans*-2H), 2.71 (dd, $J = 2.7, 13.5$ Hz, *trans*-2H), 2.87 (dd, $J = 3.0, 13.2$ Hz, *cis*-2H), 4.48 (d, $J = 12.3$ Hz, *trans*-2H), 4.49 (dd, $J = 3, 10.8$ Hz, *cis*-2H), 4.55-4.62 (m, *cis/trans*-2H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, *cis*-2H), 4.84 (dd, $J = 2.7, 7.5$ Hz, *trans*-2H), 4.89 (s, *cis*-2H), 4.95 (s, *trans*-2H), 7.30-7.70 (m, *cis/trans*-14H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 43.2, 44.1, 70.8, 72.1, 77.6, 79.0, 115.3, 115.7, 123.8, 127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 128.4, 138.3, 138.4, 138.5, 139.7, 139.9, 143.2, 143.4.

IR (neat) 3068, 3032, 2862, 1644, 1497, 1454, 1359, 1094, 1071, 1029, 903, 735, 696 cm^{-1} .

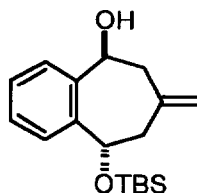
***Cis*-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methylene-benzocycloheptane-1-ol (*cis*-2b).**

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ -0.12 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 2.27 (appd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.35 (appd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 0.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 1.5, 6.6, 11.7$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.9, 18.1, 25.7, 44.7, 44.8, 74.3, 75.6, 119.7, 127.8, 128.5, 129.0, 129.9, 140.8, 141.1, 143.1.

IR (KBr) 3426, 3076, 2962, 2930, 2858, 1651, 1465, 1440, 1260, 1217, 1054, 958, 893, 832, 779, 711 cm^{-1} .

Trans-5-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methylene-benzocycloheptane-1-ol (trans-2b).

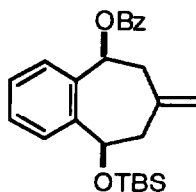


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 2.01 (bs, 1H), 2.47 (dd, $J = 9$, 13.2 Hz, 1H), 2.56-2.67 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.05 (dd, $J = 1.8$, 6.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 2.1$, 9 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, 18.3, 25.9, 44.8, 46.7, 72.9, 73.0, 116.3, 126.0, 126.7, 126.9, 127.5, 140.6, 142.8, 143.4.

IR (neat) 3368, 3078, 2932, 2900, 2860, 1647, 1473, 1464, 1452, 1257, 1077, 893, 835, 775 cm^{-1} .

Cis-5-benzyloxy-1-tert-butyldimethylsilyloxy-3-methylene-benzocycloheptane (cis-4).

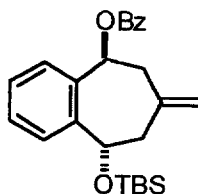


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 2.32 (dd, $J = 10.5$, 12.9 Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 10.8$, 12.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 2.7$, 12.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 2.7$, 12.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 2.7$, 10.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.07 (dd, $J = 2.7$, 10.8 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.63 (tt, $J = 1.2$, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -4.8, 18.4, 25.9, 43.4, 47.6, 71.4, 72.6, 116.0, 122.5, 124.1, 126.9, 127.3, 128.5, 129.8, 130.2, 133.2, 136.9, 141.9, 142.3, 165.3.

IR (KBr) 3074, 2930, 2858, 1731, 1645, 1466, 1453, 1272, 1109, 1080, 906, 838, 779, 710 cm^{-1}

Trans-5-benzyloxy-1-tert-butyldimethylsilyloxy-3-methylene-benzocycloheptane (trans-4).

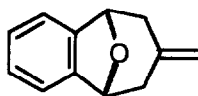


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 9.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.57 (appd, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 1.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.2, 14.1$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.27 (dd, $J = 1.2, 9.9$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.53-7.63 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.9, 18.4, 25.9, 41.5, 47.5, 72.4, 76.1, 116.4, 125.5, 126.9, 128.3, 128.3, 128.4, 129.6, 130.4, 132.9, 136.0, 142.6, 144.1, 165.3.

IR (neat) 3078, 2956, 2932, 2860, 1723, 1647, 1464, 1454, 1267, 1110, 1079, 1027, 897, 878, 837, 777, 710 cm^{-1} .

(1*S,5*R**)-3-Methylene-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane (5).**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (app d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.81~2.86 (m, 2H), 4.50 (app t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.15~7.22 (m, 4H).

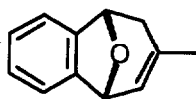
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 39.8, 78.8, 113.7, 120.0, 127.1, 140.0, 143.3.

IR (neat) 3078, 3030, 2944, 2898, 1649, 1462, 1417, 1357, 1243, 1141, 1011, 986, 890, 855, 754, 725, 661 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 173$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}$ 173.0967, found 173.0956 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

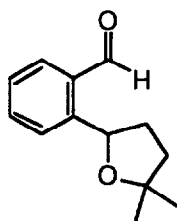
(1*S,5*R**)-3-Methyl-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane-1-ene (6).**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (app s, 3H), 1.80 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.79 (ddq, $J = 17.7, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.91 (dq, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1H),

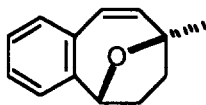
7.13~7.31 (m, 4H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7, 34.8, 75.9, 77.3, 117.8, 120.9, 125.7, 126.3, 126.6, 130.4, 142.6, 149.0.
 IR (KBr) 3076, 3038, 2966, 2904, 2854, 1656, 1463, 1439, 1350, 1267, 1154, 1054, 1009, 880, 867, 842, 758, 730, 665 cm^{-1} .
 FAB-MS m/z = 173 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
 HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}$ 173.0967, found 173.0964 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-(3,3-Dimethyl-tetrahydrofuranyl)-benzaldehyde (8).



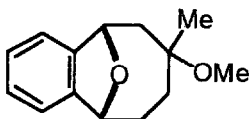
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.64-1.95 (m, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 5.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 10.2 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.0, 28.7, 35.0, 38.6, 76.6, 81.6, 125.8, 127.0, 132.5, 133.4, 134.0, 146.4, 192.7.
 IR (neat) 2974, 2932, 1698, 1603, 1576, 1454, 1367, 1193, 1145, 1054, 1038, 756 cm^{-1} .

(3*S, 6*R**)-3-Methyl-3,6-epoxy-1-benzocyclooctene (9).**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 3H), 1.87~1.98 (m, 1H), 2.02~2.14 (m, 1H), 2.30~2.48 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 12Hz, 1H), 6.32 (d, J = 12Hz, 1H), 7.08~7.24 (m, 4H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.9, 34.3, 46.7, 82.1, 84.6, 126.1, 127.0, 127.1, 128.0, 132.2, 133.4, 138.5, 144.8.
 IR (neat) 3058, 3018, 2974, 2860, 1638, 1491, 1456, 1375, 1296, 1261, 1230, 1172, 1133, 1106, 1019, 864, 843, 810, 785, 758, 731 cm^{-1} .
 Capillary GC (OV-1701, 130°C, INJ/DET 160°C) t_R = 31.9 min.
 FAB-MS m/z = 187 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 186 ($\text{M}^{\bullet}$).
 HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ 187.1124, found 187.1128 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*S,6*R**)-3-Methoxy-3-methyl-11-oxabenz[4.2.1]cyclononane (10).**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J = 0.6, 3.6, 14.4$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 5.7, 14.4$ Hz, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.45 (dd, $J = 3.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 3.3, 9.3$ Hz, 1H), 7.11-7.38 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.6, 34.0, 37.6, 44.4, 56.6, 82.0, 82.8, 82.5, 126.5, 127.5, 130.5, 137.3, 145.4.

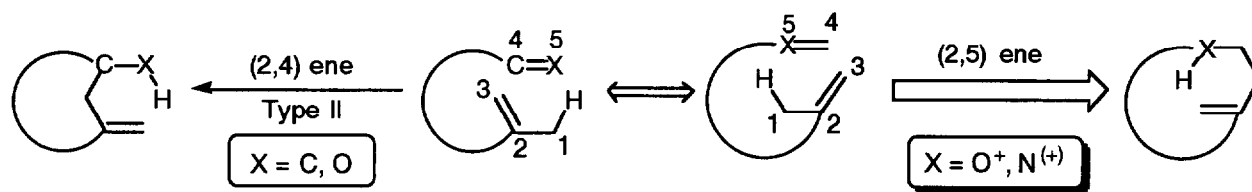
IR (neat) 3066, 3022, 2972, 2933, 2820, 1452, 1135, 1094, 1065, 1040, 1027, 762 cm^{-1} .

第3章 新規分子内エン反応：(2, 5) エン環化反応の開発

3-1 はじめに

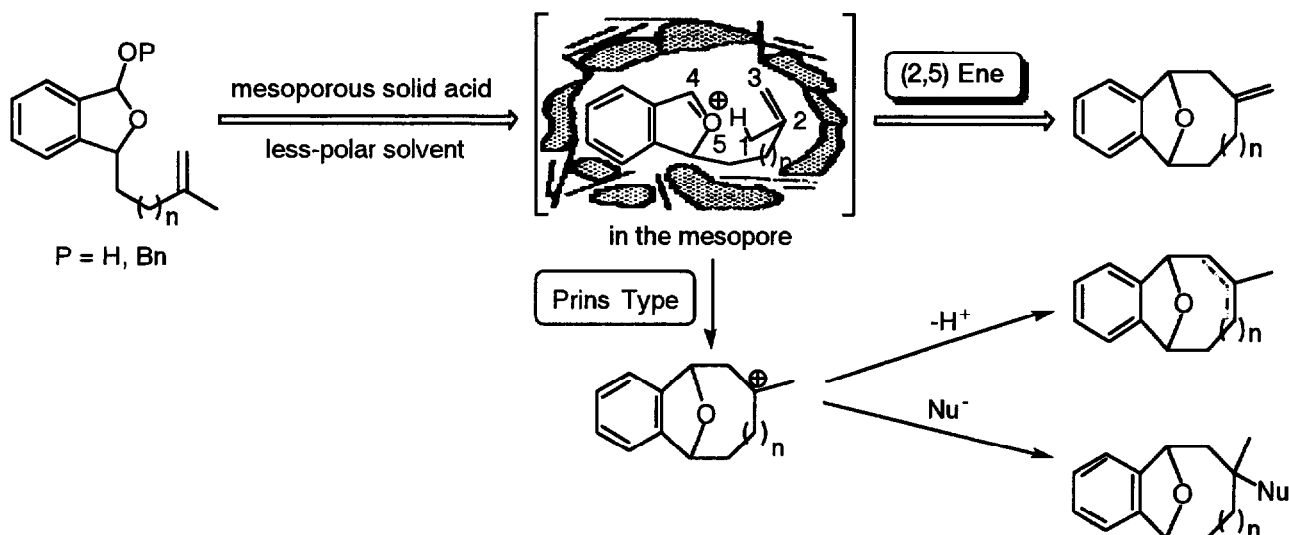
本章では、新規な分子内エン反応^{1,2}である(2, 5)エン環化反応の開発を述べる。緒論でも述べたように、(2, 5)エン環化反応を行うためには、親エン体の選択が重要である (Scheme 3-1)。カルボニル基あるいはオレフィンを用いた場合には、一般に(2, 4)エン環化反応 (Oppolzer の分類^{1b}では Type II 反応) が進行しやすい。そこで、筆者らは親エン体として、反応性の高いと考えられるオキシニウムイオン、イミニウムイオン (あるいはイミン) を用いることを考えた。これらの基質は電子不足であり活性化された親エン体であるばかりか、その陽電荷が炭素上に偏っており炭素末端での結合生成、すなわち(2, 5)エン環化反応を進行させることが可能であると考えられる。

Scheme 3-1 Strategy for (2,5) Ene Cyclization: Choice of Enophile



そこで、当研究室の岸野らの分子間オキシニウム-エン反応の研究³を参考に、ラクトール由来のオキシニウムイオンを親エン体として用いることにした。エン体としては、末端メチレンを有するアリルまたはホモアリル側鎖を選んだ。すなわち、アリルまたはホモアリル側鎖を分子内に有するラクトール及びそのベンジルエーテルを基質として選択した (Scheme 3-2)。

Scheme 3-2

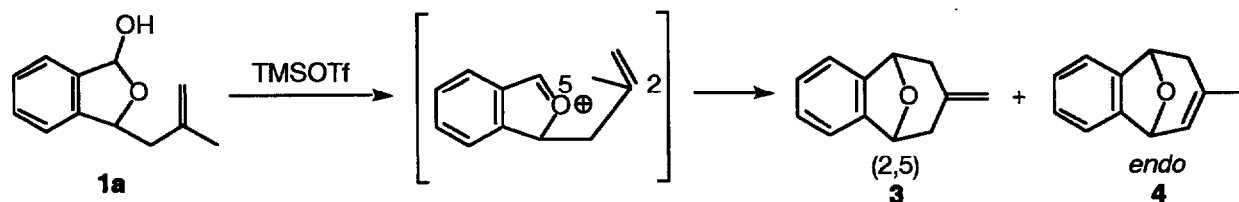


ここで、副反応が問題となってくる。オキソニウムイオンとオレフィンとの反応ではカチオン中間体を生成しやすく、これに求核剤の反応した Prins 型生成物^{2a,4}などが得られてくる可能性がある。それを避けるためには、カチオンの生成を抑えるべく非極性溶媒中で、求核性の低い対アニオンを有する Lewis 酸を用いることにより、協奏的な反応を進行させることが必要である。そこで、本研究では、まず、求核性の低いトリフラートを対アニオンとする Lewis 酸である TMSOTf や R_2AlOTf を用いて検討した。さらに、メソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K10^{5,6,7}を用いた。

モンモリロナイト-K10は Na-モンモリロナイトを硫酸処理したものであり、3次元のメソ多孔質構造をとっている。そのメソ孔の大きさは 30~50Å 前後であり、K10が形成するナノ空間は酸機能を有する微小な反応容器と見なすことができる。メソ孔中に取り込まれた分子は、速やかにオキソニウムイオンを発生すると共に、反応空間が狭いために、遷移状態において取りうる配座の自由度が制限されると考えられる。その結果、オキソニウム-エン反応が進行する際、側鎖のアルケン末端がオキソニウムイオンの反応点に接近しやすくなると考えられる。このため、エントロピー的、立体電子的に[1, 5]水素移動に適した配座を取りやすくなり、(2, 5)エン環化反応が促進されるものと考えられる。同時に、高い位置、立体選択性も期待できる。モンモリロナイト-K10の強酸性は、構造中のシリコンやアルミニウムのカチオンに水が配位することにより生じたプロトンによる。このことは含水量により酸強度が変化しうることを意味する。そこで、含水量による反応性の変化についても検討した。

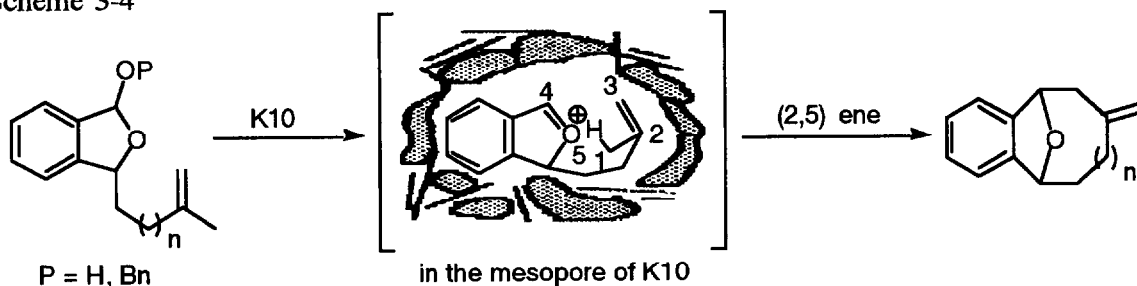
3-2節「均一系 Lewis 酸を用いた(2,5)エン型環化反応」では、主に TMSOTf、 Me_2AlOTf を用いて検討を行った結果について述べる (Scheme 3-3)。

Scheme 3-3



3-3節「固体酸モンモリロナイト-K10を用いた(2,5)エン環化反応」では、メソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K10を用いて(2,5)エン環化反応の検討を行った結果を述べる (Scheme 3-4)。また、K10の含水量による触媒活性の違い、(2,5)エン環化反応の機構についても述べる。

Scheme 3-4

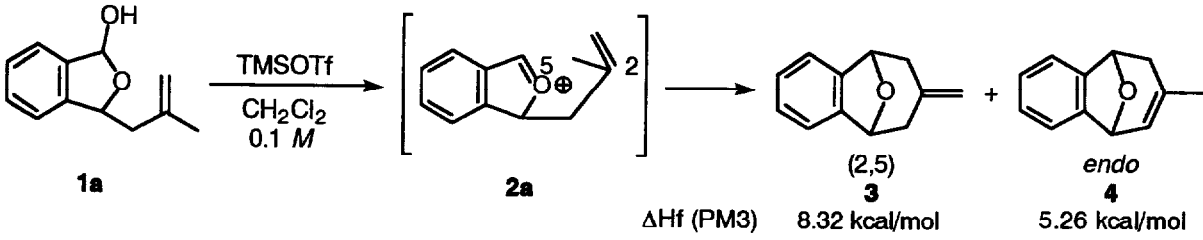


3-4節「(2,5)エン環化体のオキサラン環の開環反応」では得られたエン環化体のオキサラン環部位の開環反応について検討を行い、中員環合成を試みた結果について述べる。

3-2 均一系 Lewis 酸を用いた (2, 5) エン型環化反応

3-2-1 アリル側鎖を有する基質-TMSOTf、TBSOTf での検討

まず、アリル側鎖を有するラクトール及びそのベンジルエーテルを基質として検討を行った。種々の均一系 Lewis 酸を用いて検討したところ TMSOTf あるいは、TBSOTf を用いると反応が速やかに進行することが明らかとなった。そこで、まず、TMSOTf を用いて種々条件検討した。反応は、基質の **1a** の塩化メチレン溶液に TMSOTf を滴下することにより行った (Table 3-1)。

Table 3-1 TMSOTf-catalyzed oxonium-ene reaction using lactol **1a**


Entry	TMSOTf (eq) / base ¹ (eq)	Temp. (°C)	Time (min)	Yield ² (%)	3 : 4
1	1 / 0	-78	10	60	18 : 82
2	1 / 0	0	10	21	95 : 5
3	1 / 0	r.t.	10	19	95 : 5
4 ³	2 / 3	-78	15	42	17 : 83
5	2 / 3	0	10	81	28 : 72
6	2 / 3	r.t.	10	80	29 : 71

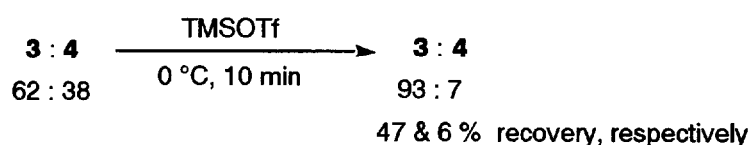
1) 2,6-di-*tert*-butylpyridine. 2) Combined yield of **3** and **4**. 3) 0.05 *M*.

その結果、熱力学的には不利と考えられる末端メチレンを有する (2, 5) エン型環化生成物 **3**、及び内部オレフィン生成物である *endo* 体 **4** が得られた。反応温度について比較検討したところ (entries 1, 2 and 3)、-78 °C では **3** と **4** の合計収率が 60%、かつ **4** が主生成物なのに対し、0 °C、室温では収率が低下し、逆に (2, 5) 選択性が著しく高くなることが分かった。次に、かさ高い塩基である 2,6-di-*tert*-butylpyridine を添加した。しかし、-78 °C においては選択性に向上は見られず、逆に収率が低下した (entry 4)。一方、0 °C、室温で同様な検討を行った場合、(2, 5) 選択性は依然低いものの、収率に著しい向上が見られた (entries 5 and 6)。

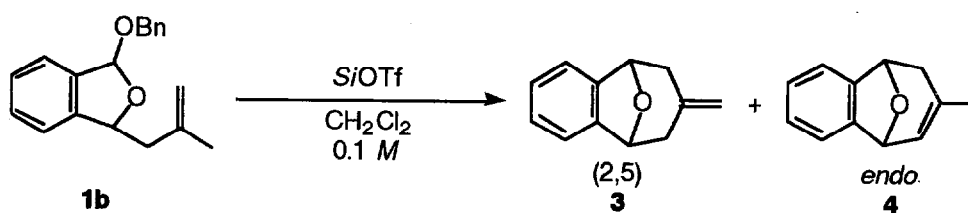
以上のことから、塩基を添加せずに室温付近で反応を行った場合、*endo* 体が優先的に分解したことが考えられた。そこで、(2, 5) エン環化生成物 **3** と *endo* 体 **4** の混合物をオキシニウム-エン反応と同じ反応条件で処理することにした (Scheme 3-5)。混合比が **3** : **4** = 62 : 38 である混合物を用いて反応を行ったところ、**3** : **4** の比が 93 : 7 となり、回収率はそれぞれ 47%、6%であった。このことより、予想通り室温付近で反応を行うと一旦

生成した *endo* 体が優先的に分解することにより、(2, 5) エン環化体の割合が結果として高くなったものと考えられる。また、2,6-di-*tert*-butylpyridine を加えた場合、これは反応で生成するトリフルオロメタンスルホン酸を塩として除くことができるので、*endo* 体 **4** の酸による分解を抑えられたと考えられる。

Scheme 3-5



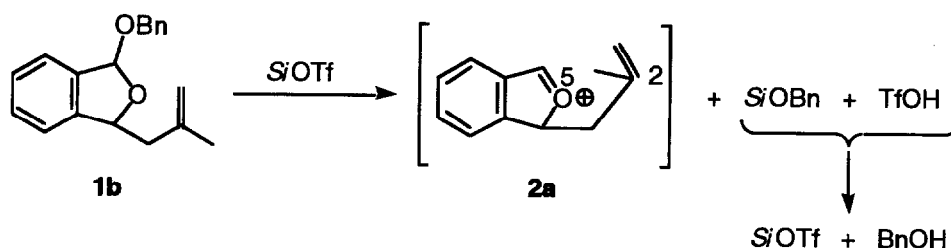
次に、アリル側鎖を有するベンジル保護基質 **1b** を用いた検討を試みた。反応はラクトール基質 **1a** を用いた場合と同様に行った (Table 3-2)。-78 °C において、TMSOTf を 1 当量用いて検討したところ、ラクトール基質 **1a** を用いた場合と同程度の選択性 (80%) で *endo* 体 **4** が得られた (entry 1)。0 °C でも、ラクトール基質 **1a** を用いた場合、同様に高い (2, 5) 選択性が認められた (entry 2)。嵩高い TBSOTf を用いて反応を行った場合には、TMSOTf を用いた時と比べ (2, 5) 選択性が低下したものの、逆に収率が向上した (entry 2 vs. 5)。この理由は、*endo* 体の分解が抑えられたためと思われる。この反応ではシリルトリフレートが再生すると考えられるので、触媒量のシリルトリフレートで反応が進行する可能性がある (Scheme 3-6)。そこで、0.2 当量のシリルトリフレートを用いて反応を行った (entries 4 and 7)。その結果、反応は速やかに進行し、1 当量用いた時に比べ収率に大幅な向上がみられた。これは、シリルトリフレートを触媒量とすることで、*endo* 体の分解が抑えられたためと推測される。

Table 3-2 Silyltriflate-catalyzed oxonium-ene reaction using Bn acetal **1b**

Entry	SiOTf (eq) / base ¹ (eq)	Temp. (°C)	Time (min)	Yield ² (%)	3 : 4
1	TMSOTf (1 / 0)	-78	10	46	17 : 83
2	(1 / 0)	0	10	24	93 : 7
3	(1 / 1)	0	10	78	30 : 70
4	(0.2 / 0)	0	10	71	30 : 70
5	TBSOTf (1 / 0)	0	10	39	51 : 49
6	(1 / 1)	0	20	72	28 : 72
7	(0.2 / 0)	0	30	68	30 : 70

1) 2,6-di-tert-butylpyridine. 2) Combined yield of **3** and **4**.

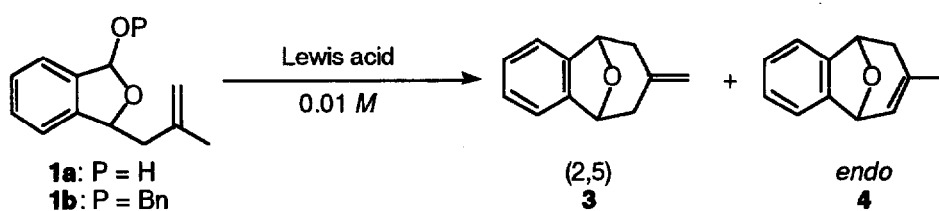
Scheme 3-6



以上、Tables 3-1、3-2 の反応においては、(2, 5) エン型環化生成物 **3** の収率は常に 20%程度であることが明らかとなった。なお、この反応では水やベンジルアルコールが副生するが、それらが求核剤として作用し生成する Prins 型生成物は数%以下であった。

3-2-2 アリル側鎖を有する基質—その他のルイス酸での検討

3-2-1 節において Lewis 酸として TMSOTf、TBSOTf を用いることにより (2, 5) エン環化反応が進行することを明らかにした。次にその他の Lewis 酸を用いた反応の結果について述べる。反応はアリル側鎖を有するラクトール及びそのベンジルエーテル **1a**、**1b** の塩化メチレンあるいはトルエン溶液に Lewis 酸を滴下することにより行った (Table 3-3)。その結果、ベンジル保護基質 **1b** を Me_2AlOTf で処理した場合に (2, 5) エン環化体 **3** が得られた (entry 4)。しかし、反応時間が長く、かつ収率及び (2, 5) 選択性が低いので、3-2-1 節のシリルトリフラートを用いる手法の方が優れている。

Table 3-3 Lewis acid-catalyzed oxonium-ene reaction using Bn acetal **1b**

Entry	P	Lewis acid (eq)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ¹	3 : 4
1	H	Me ₂ AlOTf (2)	CH ₂ Cl ₂	-78	4	0	-
2	Bn	Me ₂ AlOTf (1)	CH ₂ Cl ₂	-78 → -30	18	35	22 : 78 ²
3		Me ₂ AlOTf (1)	toluene	-78 → -30	16	0	-
4 ³		BF ₃ •OEt ₂ (1 → 3)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	10	0	-

1) Combined yield of **3** and **4**. 2) crude NMR. 3) Recovery of starting material 32%.

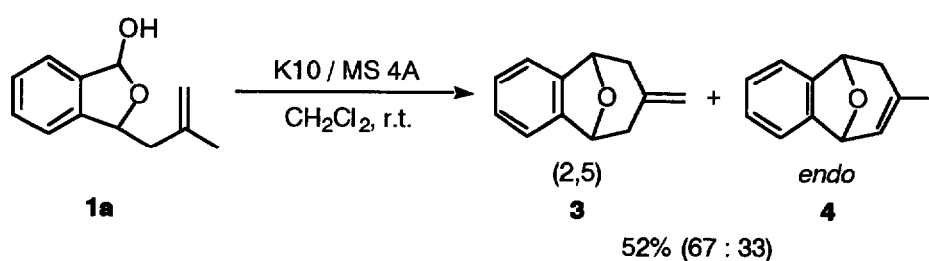
ホモアリル側鎖を有する基質についても、同様に検討を行った。しかし、(2, 5) エン環化体は得られたものの、その収率及び選択性は低く、通常の均一系 Lewis 酸を用いた反応では、(2, 5) エン環化反応の開発は難しいと結論した。

3-3 固体酸モンモリロナイト-K10を用いた(2,5)エン環化反応

3-3-1 アリル側鎖を有する基質での検討

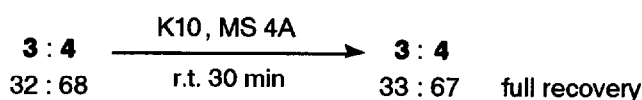
次に、その構造的特性により特異な触媒活性⁵が期待される固体酸モンモリロナイト-K10⁸を用いて反応を行った。反応は基質 **1a** とモレキュラーシーブス 4A(MS 4A)⁹の塩化メチレン溶液 (0.1 M)に乾燥したK10ⁱ (0.8 g/mmol)を入れ、室温で攪拌することにより行った。その結果、(2,5)エン環化生成物 **3** が優先的に得られた (Scheme 3-7)。

Scheme 3-7



この選択性が、**4**の分解または**4**から**3**への異性化に由来したものかどうかを確かめるために、**3**と**4**の混合物をK10で処理した (Scheme 3-8)。その結果、TMSOTfを用いた場合と異なり、分解は認められなかった。また、この反応条件では異性化は起こっていないことも分かり、Scheme 3-7に示したK10による反応は速度論的な生成比を反映していると考えられる。

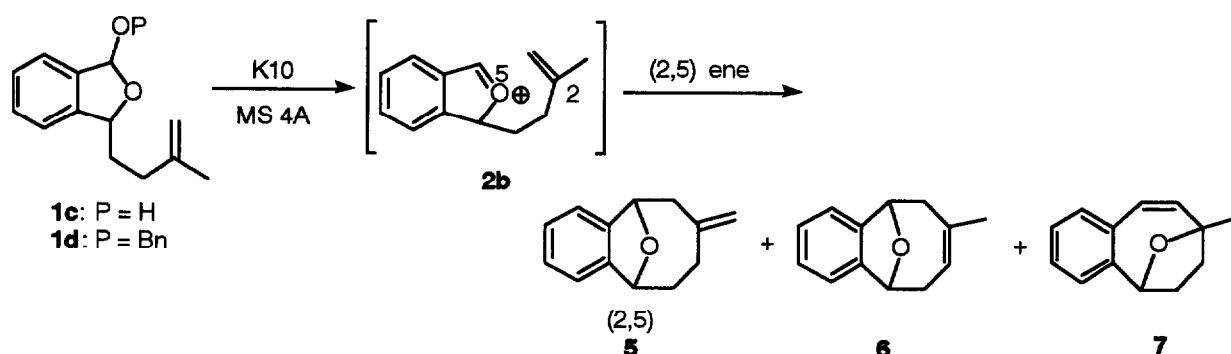
Scheme 3-8



i. K10は、減圧下、ヒートガンで加熱して用いた。

3-3-2 ホモアリル側鎖を有する基質での検討

通常の Lewis 酸ではホモアリル側鎖を有する基質から (2, 5) エン環化体はほとんど得られなかった。しかし、固体酸触媒であるモンモリロナイト-K10を用いることにより、アリル側鎖を有する基質で (2, 5) エン環化生成物が優先的に得られたので、次にこれを用いてホモアリル基質について検討を行った。反応は、基質 **1c**、**1d** とモレキュラーシーブス 4A のトルエンなどの溶液に乾燥した K10 を入れ、室温で攪拌することにより行った (Table 3-4)。

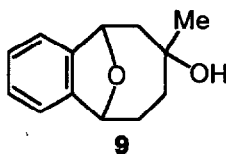
Table 3-4 Solid acid-catalyzed oxonium-ene reaction of lactol **1c** and its benzyl ether **1d**¹

Entry	P	Acid (g/mmol of 1c,d)	Solvent (M of 1c,d)	Time (min)	Yield (%) ²	5 : 6 : 7 ³
1	H	K10 (0.8)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	10	47	79 : 13 : 8
2		K10 (0.8)	1,4-dioxane (0.1)	20	58	26 : 51 : 23
3		K10 (0.8)	MeCN (0.1)	16 h	0	-
4		K10 (0.8)	toluene (0.1)	10	40	86 : 10 : 4
5		K10 (0.8)	toluene (0.01)	10	68	86 : 9 : 5
6		K10 (2)	toluene (0.01)	10	67	55 : 25 : 20
7		K10 (2)	toluene (0.01)	0.5	66	73 : 14 : 13
8		K10 (0.4)	toluene (0.01)	0.5	44	88 : 8 : 4
9	Bn	K10 (0.8)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	10	23	75 : 17 : 8
10	H	Amberlyst [®] 15E ⁴	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	10	68	37 : 44 : 19
11		Amberlite [®] IR-120B ⁴	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	23 h	0	-
12		Nafion [®] (1)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	30	trace	-
13		<i>p</i> -TsOH ⁵	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	30	trace	-

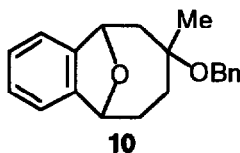
1) In the presence of MS 4A (1 g/mmol of **1c, d**). 2) Combined yield of **5**, **6**, and **7** after silica-gel chromatography. 3) Determined by capirally GC. 4) 1 g/mmol of **1c, 1d**. 5) 0.2 eq. to **1c**.

その結果、(2, 5) エン環化体 **5** を得ることに成功した。また、副生生物として **6**、そして **7** が得られた。¹⁰これらの実験より (2, 5) 選択性は溶媒にかなり依存していることが分かった。塩化メチレンやトルエンを用いた時は高い選択性で **5** が得られるが (entries 1 and 4)、1, 4-ジオキサンでは **6** が主生成物であった (entry 2)。アセトニトリ

ルを溶媒として用いると、エン環化生成物は得られなかった (entry 3)。興味深いことに、希薄溶液中 (0.01 *M*) で反応を行うと収率が向上した (entry 5)。K 10 の量を増やす (2g/mmol) と、(2, 5) 選択性が低下した (entry 6)。反応時間を 30 秒と短くすると、選択性が向上した (entry 7)。また、固体強酸である Amberlite® IR-120B や Nafion®, 有機強酸の *p*-TsOH では、環化生成物が得られなかった (entries 11, 12 and 13)。ラクトールを基質として用いた反応では水が副生するが、水が求核剤として働いて生成したと考えられる **9** は、MS 4A を入れておいたため数%以内に抑えられた。



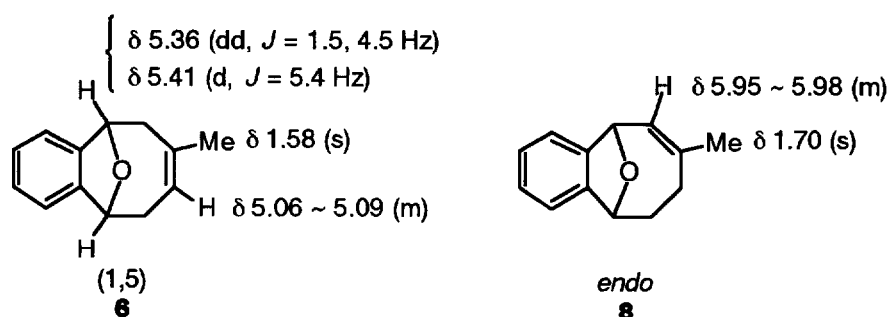
ラクトールのベンジルエーテル **1d** についても検討を行った (entry 9)。この場合、収率は 23%と低いものであった。この反応ではベンジルアルコールが副生するが、これが求核剤として働いて生成したと考えられる **10** が 28%も得られてきており、これが収率低下の原因と考えられる。また、MS 4A を入れないで反応を行うと、**9** が副生し、さらに収率が 16%と低下した。



以上、ホモアリル側鎖を有するラクトール **1c** 及びそのベンジルエーテル **1d** のオキシニウム-エン環化反応が、メソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K 10により速やかに進行することを見いだした。3-3-4、3-3-5節において、K 10の含水量による反応性の変化、及び本反応の機構について考察する。

3-3-3 構造決定について

この反応で得られる生成物は、それぞれの極性が近いため、通常のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーでは単離困難であった。そこで、構造を決定するために以下のような手法を取った。まず、(2, 5) エン環化体 **5** については、硝酸銀を担持させたシリカゲルを用いてほぼ純粋に単離することができた。また **7** については3-4節で述べる実験で単一のものを得た。**6** については、単離は困難だったので混合物のまま帰属を行うことにした。THF 溶媒で反応を行うと **6** が主生成物として得られてきたのでこれを構造決定に用いた。これらのプロトンの帰属は、 ^1H - ^1H COSY により全てのカップリングを確認することにより行った。また、 ^{13}C - ^1H COSY により芳香環と4級炭素を除く全ての炭素を帰属した。



3-3-4 K10の含水率による反応性の变化について

3-3-1、3-3-2節で用いたK10は使用する前に真空下加熱して含水率を減らして用いた。ⁱⁱK10の酸性はその金属カチオンに配位した水に基づくとしており、従ってK10の活性はその含水率に大きな影響を受けていると考えられる。そこで、一旦K10を完全に脱水した後、そこに必要な量の水を加えることによりK10の含水率を制御し、それにより活性の違いを検討することにした。まず、市販のK10⁸の含水率を調べた。K10を真空下 (0.05 Torr)、500 °Cで10時間加熱したところ、その重量変化は-6.12%であった。次に、得られた乾燥K10をさらに7時間同条件下で加熱ⁱⁱⁱしたところ、その重量変化は-0.13%であった。従って、市販のK10は、真空下(0.05 Torr)、500 °Cで10時間加熱という条件ではほぼ完全に脱水できること、及びその含水率は6%程度であることがわかった。一方、K10の含水率はどの割合が最も活性があるのか見当を付けるために、3-3-1、3-3-2節の反応で用いたK10の含水率を測定した。これは、実験誤差

ii. K10は、減圧下、ヒートガンで加熱して用いた。

iii. 10時間以上加熱した場合、K10が白色から灰色へと変わったので、10時間以上の加熱では構造が変化してしまうことが考えられた。

を考慮するため、3回行った。すると、1回目 3.65%、2回目 3.45%、3回目 3.47%、という結果が得られた。これより、反応で使用したK 1 0の含水率は 3.5%程度であったことが分かったので、その前後の含水率のK 1 0を調製して検討することにした。そこで、0.05 Torr、500 °Cで 10 時間加熱脱水したK 1 0に、所定の含水率にするために必要な量の水を加えた。ここで、K 1 0に均一に水を吸着させるために、水を水蒸気として導入することにした。すなわちK 1 0を入れた容器に、水を入れた小さなガラスの器を入れて密閉し、加熱乾燥機中に一晩置いた。このようにして種々の含水率のK 1 0を調製し、これを用いてラクトール **1c** を塩化メチレン中で処理した。結果を Table 3-5 に示す。

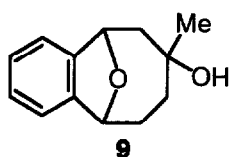
Table 3-5 Oxonium-ene reaction using K10 with various water content ¹

Entry	water content of K10 (%)			Time	Yield ² (%)	5 : 6 : 7 : 8 ³	Alcohol 9 (%)
	initial ⁴	generated ⁵	total ⁶				
1	3.4	2.2	5.6	10 min	4	64 : 36 : 0 : 0	40
2 ⁷	0	3.5	3.5	6 h	16	81 : 13 : 1 : 5	33
3 ⁸	0	1.5	1.5	2 h	27	80 : 12 : 2 : 6	16
4 ⁹	1	- ¹¹	1	11 d	22	74 : 14 : 12 : 0	0
5 ⁹	2	- ¹¹	2	6 d	25	77 : 13 : 10 : 0	0
6 ⁹	3	- ¹¹	3	4 d	30	77 : 13 : 10 : 0	0
7 ⁹	3.5	- ¹¹	3.5	5 h	33	80 : 12 : 4 : 4	3
8 ¹⁰	3.7	- ¹¹	3.7	7 h	31	79 : 13 : 5 : 3	4
9 ¹⁰	4	- ¹¹	4	4 h	37	80 : 12 : 4 : 4	3
10 ¹⁰	4.2	- ¹¹	4.2	3 h	35	79 : 12 : 4 : 5	3
11 ¹⁰	4.5	- ¹¹	4.5	2 h	32	80 : 12 : 3 : 5	2
12 ¹⁰	5	- ¹¹	5	2 h	31	81 : 11 : 3 : 5	4

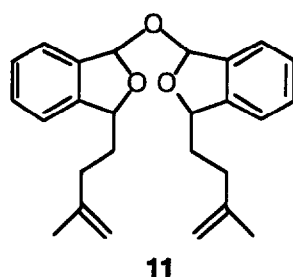
1) K10 (0.8 g/mmol of **1c**), 0.1 M in CH₂Cl₂, 2) Combined yield of **5**, **6**, and **7** after silica-gel chromatography. 3) Determined by capillary GC. 4) Initial water content of K10.

5) Water generated during the reaction. 6) Total water content of K10. 7) K10 (0.5 g/mmol of **1c**) 3.5% water generated. 8) K10 (1.2 g/mmol of **1c**) 1.5% water generated. 9) MS 4A (2 g/mmol of **1c**). 10) MS 4A (1 g/mmol of **1c**). 11) Water was supposed to be trapped by dried MS 4A.

まず、基質 **1c** の塩化メチレン溶液に含水率が 3.5%であるK 1 0を加えて反応を行った (entry 1)。1 0分で処理したところ、エン環化体混合物はわずか 4%しか得られず、アルコール体 **9** が 40%も得られた。また、二量体は痕跡量、原料はわずかに 2%回収されるのみであった。



アルコール体 **9** は、反応で生成した水により、エン環化反応後に生じたものと考えられる。そこで、完全に乾燥した K 1 0 を用い、反応で生成する水によりその含水率を 3.5% にするならば、アルコール体 **9** を副生することなく環化体を得ることができると考えた (entry 2)。しかし、収率は向上したものの、アルコール体は 33% も生成した。さらに含水率を下げたところ (entry 3) 収率の向上がみられたが、依然として **9** が得られた。そこで、モレキュラーシーブス 4 A (MS 4A) の添加が不可欠であると考え、以下の実験では MS 4A を加えて反応を行った。その結果、含水率を 3% 以下に調製した K 1 0 での反応では、MS 4A の添加によりアルコール体 **9** の生成は完全に抑えられた (entries 4, 5 and 6)。これらの反応では、TLC 上で二量体 **11** と考えられるスポットが確認された。二量体 **11** からオキソニウムイオンが発生し環化体を与える可能性があるため、そのまま長時間反応した。その結果、含水率が上がるにつれ、環化体の収率が向上することが認められた。



含水率が 3.5% 以上のものについても検討を行ってみた (entries 7~12)。これらの反応のいずれにおいても TLC 上で二量体の生成が確認されたので、そのスポットが消えるまで反応を行った。全体の傾向としては収率は含水率 4% あたりで最大となっており、これらの実験では K 1 0 の含水率に最適値があることが確認された。以上、真空下ヒートガンで加熱をした K 1 0 を用いた場合の収率 47% (Table 3-4, entry 1) を越えることはできなかったが、K 1 0 の含水率の最適値は 3.5~4% 前後にあることを明らかにした。

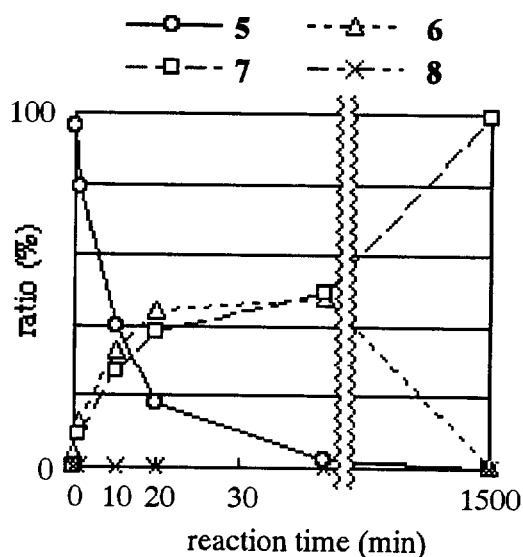
3-3-5 異性化について

3-3-2節において、K 1 0の量、濃度、そして反応時間により環化生成物の収率及び選択性に差が見られることを述べた。その理由として、反応系中で異性化が起こっていることが考えられた。そこで、**5**:**6** = 96:4である環化体混合物を2 g/mmolのK 1 0を用いて処理し、異性化が、特に**5**から他の異性体への異性化が起こるか確かめた (Table 3-6, Fig. 3-1)。

Fig. 3-1

Table 3-6 ¹ isomerization of 5	
Reaction Time	5 : 6 : 7 : 8 ²
Start	96: 4: 0: 0
0.5 min	78: 13: 9: 0
5 min	40: 33: 27: 0
10 min	18: 44: 38: 0
30 min	2: 48: 50: 0
19 h	0: 1: 99: 0

1) K10 (2 g/mmol), MS 4A (3 g/mmol), 0.1 M. 2) Determined by capirally GC.



その結果、**5**の割合は速やかに減少し、**6**そして**7**の割合が増加した。反応の前後で重量変化がみられなかったことより、明らかに(2, 5)エン環化体**5**が**6**を経て、あるいは直接**7**へ異性化することが確認された。

次にラクトール**1c**をK 1 0処理した場合の異性体生成比を詳しく観測するために、時間を追ってその異性体の比を比較した (Tables 3-7)。**5**の異性化実験と同じく2 g/mmolのK 1 0を用いてラクトール**1c**の反応での生成物の異性化を調べると、その異性化速度はTable 3-6よりは若干遅いものの、同様にして異性化していくことが明らかとなった。

Table 3-7 isomer ratio during the reaction of **1c**¹

Reaction Time	5 : 6 : 7 : 8 ²
0.5 min	78 : 12 : 10 : 0
5 min	60 : 21 : 19 : 0
10 min	50 : 28 : 22 : 0
30 min	30 : 37 : 33 : 0
24 h	1 : 39 : 60 : 0

1) K10 (2 g/mmol), MS 4A (3 g/mmol) , 0.01 M.

2) Determined by capirally GC.

K 1 0 の量により異性化速度が異なることも予想されたため、K 1 0 の使用量を変えて同様に異性化実験を行った (Table 3-8)。その結果、K 1 0 の使用量を 0.8 g/mmol、0.4 g/mmol と減らすと、異性化速度が遅くなることが分かった。特に 0.4 g/mmol の K 1 0 を用いて反応を行った場合、36 時間後でも **5** の割合がおよそ 8 割と非常に異性化速度が遅かった。以上、Table 3-7、Table 3-8 に示した結果より、K 1 0 の量により異性化速度に明らかな差違があり、K 1 0 の量が少ないと異性化速度が遅いということを確認した。

Table 3-8 isomer ratio during the reaction of **1c**¹

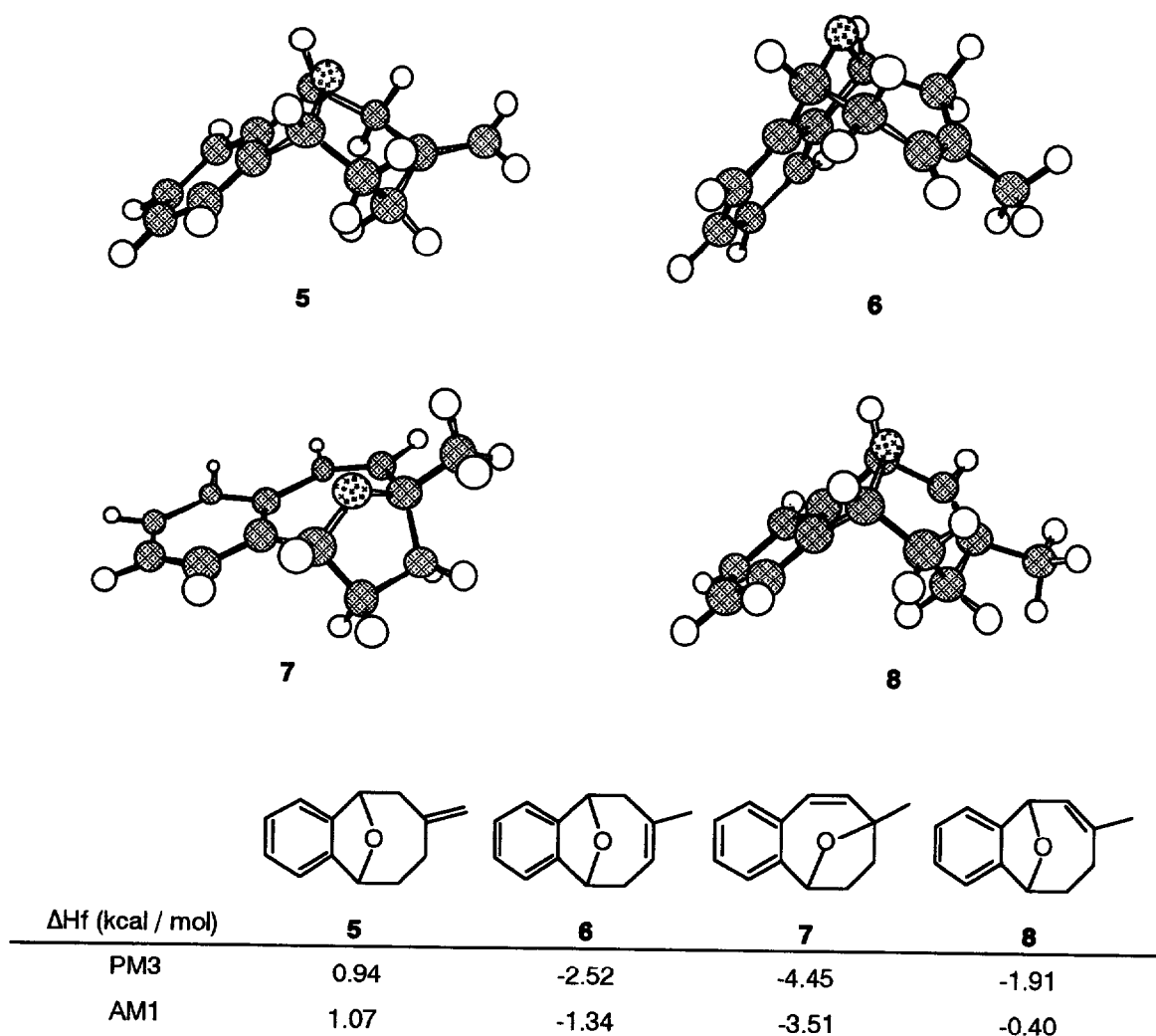
Reaction Time	K10 0.8 g/mmol ¹	K10 0.4 g/mmol ²
	5 : 6 : 7 : 8 ³	5 : 6 : 7 : 8 ³
0.5 min	83 : 9 : 6 : 2	88 : 7 : 3 : 2
5 min	81 : 11 : 7 : 1	87 : 7 : 5 : 1
10 min	80 : 11 : 7 : 2	86 : 8 : 5 : 2
30 min	80 : 11 : 8 : 1	85 : 9 : 5 : 2
36 h	66 : 19 : 15 : 0	79 : 12 : 9 : trace

1) MS 4A (1 g/mmol), 0.1 M, 19 h. 2) MS 4A (3 g/mmol), 0.01 M. 3) Determined by capirally GC.

次に、PM3 及び AM1 計算で各生成物の生成熱を求めてみると、(2, 5) エン環化体 **5** は熱力学的に最も不安定であるという計算結果が得られた。また、**7** は熱力学的に最も安定であることが計算からも裏付けられた (Fig. 3-2)。

Fig. 3-2 PM3、AM1 計算により求めた生成熱 (ΔH_f)

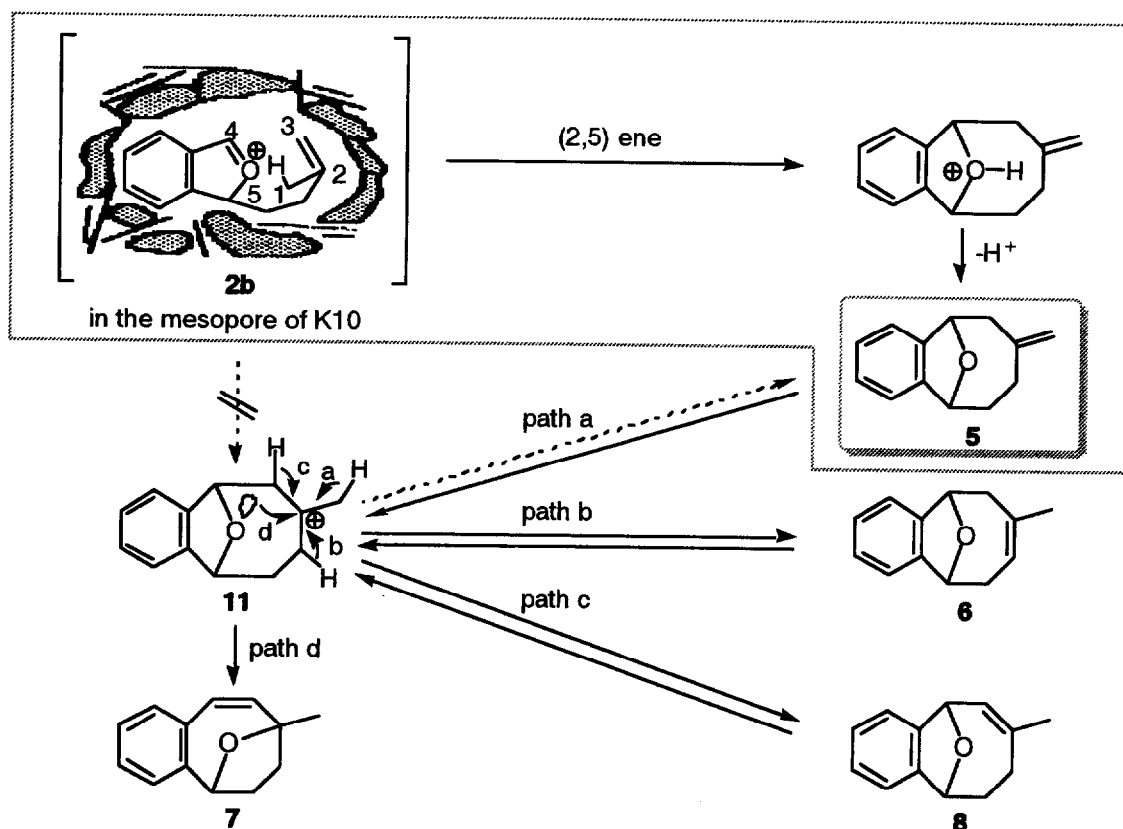
The structures were fully optimized by PM3 and AM1 calculations (MOPAC version 6.10 ran on a Tektronix CAChe®: CAChe MOPAC version 94 molecular modeling workstation)



5 が熱力学的に最も不安定であるにも関わらず、選択的に生成したため、オキソニウムイオン **2b** からの反応は、協奏的な機構の (2, 5) エン環化反応が進行したものと結論した (Scheme 3-9)。均一系 Lewis 酸では (2, 5) エン環化体 **5** がほとんど得られなかったにも関わらず、K10を用いた場合にこの反応が選択的に進行したことより、K10のメソ孔中に分子が取り込まれ、その中で環化反応が進行したことが示唆される。すなわち、空間的に狭いメソ孔中では、エントロピー的、立体電子的に、アリルまたはホモアリル側鎖のメチル基の水素が [1, 5] 移動に適した配置を取りやすくなり、(2, 5) エン環化反応が速やかに進行したものと推測される。

一方、**5** からの異性化は、熱力学的な安定性で説明できる。まず、**5** がプロトン化されてカルボカチオン中間体 **11** が生成する。次にメチレンプロトンが脱離すれば内部オレフィン **6**、**8** が生成するが (path b or c)、最終的には熱力学的に最も安定な **7** へ異性化する (path d)。これは、カルボカチオン中間体に対して酸素原子の孤立電子対が攻撃した結果生成したものと考えられる。

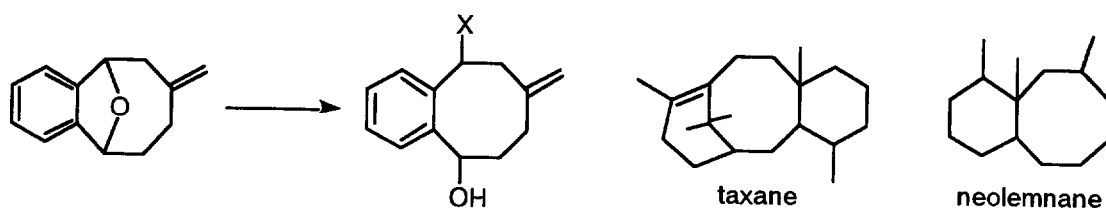
Scheme 3-9



3-4 (2, 5) エン環化体のオキソラン環の開環反応

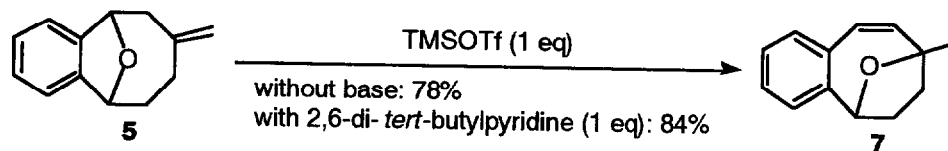
次に、得られた(2, 5)エン環化体 **5** のオキソラン環部位を開環することにより、8員環¹¹の構築について検討した。8員環は taxane 骨格、neolemnane 骨格など種々の天然物の基本骨格として知られているが (Scheme 3-10)、一般に、8員環環形成時の渡環的な立体反発、エントロピー的要因によりその構築が困難であるとされている。

Scheme 3-10



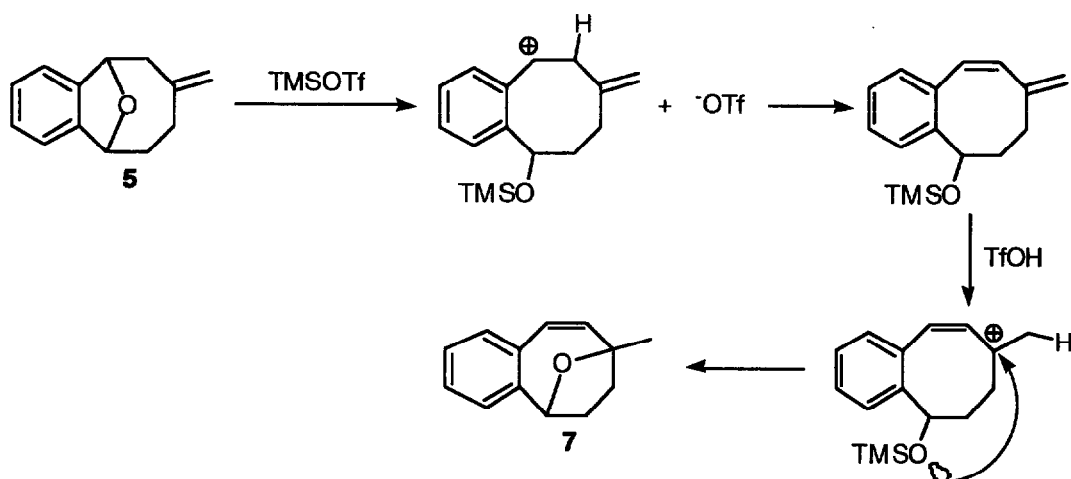
まず、Lewis 酸として TMSOTf を用いて検討を行った。反応に用いたエン環化体は **5**:**6**:**7**:**8** = 83:10:5:2 の混合物である。その結果、オキソラン環部位の開環体は得られず、**7** への異性化が収率良く進行した (Scheme 3-11)。塩基 (2,6-di-*tert*-butylpyridine) 存在下、同様に検討を行った場合も **7** のみが得られた。

Scheme 3-11



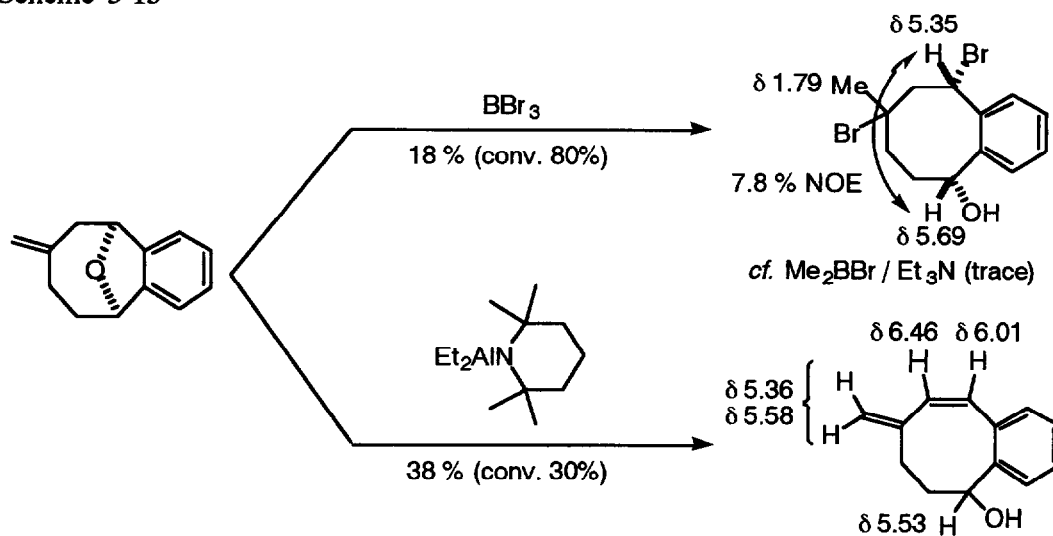
これは、次のように考えている。はじめに、TMSOTf が酸素原子に配位した後、ベンジル位にカチオンができる。プロトンが抜けて共役オレフィンが生成し、その際生じた TfOH により末端メチレンがプロトン化される。酸素原子が第3級カチオンを攻撃し、エーテル結合ができるとともに TMS が抜けることにより **7** が生成したと考えられる (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12



様々な Lewis 酸を用いて検討を行った結果、次に示す反応で開環体を得られた。しかし、これらの反応は転換率または収率が悪いので、第4章において、さらに検討を行った結果について述べる。(Scheme 3-13)。

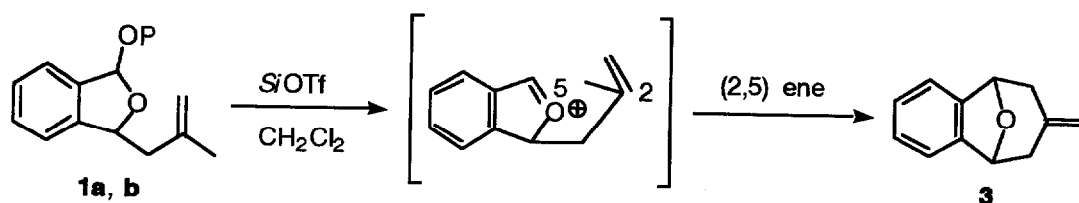
Scheme 3-13



3-5 まとめ

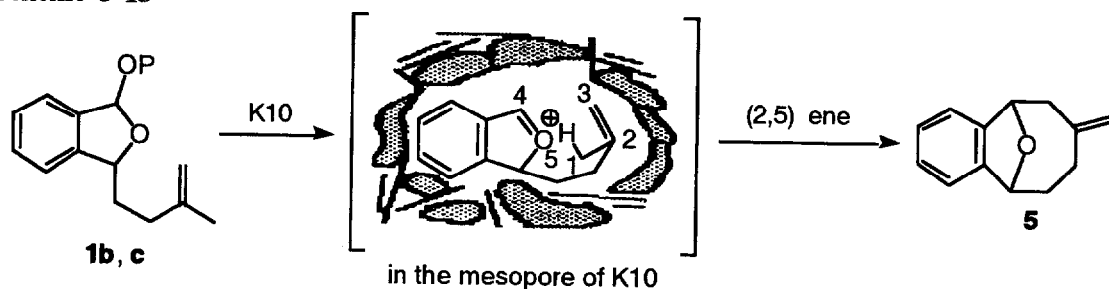
本章では、新規分子内エン反応である(2, 5)エン環化反応の開発を行った。まず、均一系 Lewis 酸として TMSOTf または TBSOTf を用いることにより、アリル側鎖を有するラクトール基質 **1a**、**1b** において、(2, 5)エン型環化生成物が得られることを明らかにした (Scheme 3-14)。一方、ホモアリル側鎖を有する基質 **1c**、**1d** の(2, 5)エン環化反応は、均一系 Lewis 酸では困難であることが分かった。

Scheme 3-14



さらに、種々酸触媒について検討を行った結果、メソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K 10を用いることで(2, 5)エン環化反応が速やかに進行することを見いだした (Scheme 3-15)。このK 10触媒存在下では、アリル側鎖を有する基質 **1a**、**1b** のみならず、ホモアリル側鎖を有する基質 **1c**、**1d** を用いた場合でも(2, 5)エン環化反応が選択的に進行することも明らかにした。

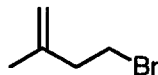
Scheme 3-15



この反応は、溶媒、濃度、モンモリロナイト-K 10の量及びその含水量、反応時間により、収率、選択性が大きく変わるので、反応条件の選択が重要であることが分かった。本章で行った研究は(2, 5)エン環化反応の最初の例である。第4章、第5章においてこの新規反応をさらに展開した結果について述べる。

References for Chapter 3

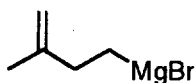
1. Excellent and comprehensive reviews of intramolecular ene reactions (ene cyclizations): (a) Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis* **1975**, 1. (b) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 476. (c) Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*; Springer Verlag: Berlin, **1984**.
2. (a) 1-(m,n) Terminology: Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021. (b) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 1403.
3. Mikami, K.; Kishino, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3705.
4. (a) Snider, B. B.; In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: London, 1991, Vol. 2. (b) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis*, **1977**, 661.
5. (a) Shinoda, T.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 493.; *ibid.* **1995**, 495. (b) Onaka, M.; Shinoda, T.; Izumi, Y.; Nolen, E. *Chem. Lett.* **1993**, 117. (c) 日本化学会編、マイクロポーラス・クリスタル、学会出版センター, **1994**, 東京.
6. (a) Roudier, J.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4375.
7. (a) 戸嶋 一敦、機能材料、**1997**, 17, 22.
8. Aldrich: Lot. No. 07812AN.
9. Aldrich: powder, <5 μ m, activated, Lot. No. 02910CR.
10. Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6056.
11. For reviews on eight-membered ring formation, see: (a) Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757. (b) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881. (c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2963.

Experimental Section for Chapter 3**Preparation of 3-(3-Methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (1c).****4-Bromo-2-methyl-1-butene.**

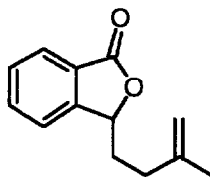
To a stirred solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (8.13 mL, 80 mmol) and triethylamine (22.3 mL, 160 mmol) in dichloromethane (150 mL) at -78°C was added a solution of methanesulfonyl chloride (7.74 mL, 100 mmol) and dry dichloromethane (40 mL). To this reaction mixture was added a solution of lithium bromide (25 g, 288 mmol) and THF (250 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was then heated to reflux for 2.5 h. Then the reaction mixture was cooled and ether (300 mL) was added. The mixture was washed with water (300 mL, 200 mL), 1 *N* hydrochloric acid (300 mL), a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (300 mL), sodium thiosulfate (300 mL), and brine (300 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The organic layer was distilled (124°C) to afford 4-bromo-2-methyl-1-butene (9.28 g, 78%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.86 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.4, 25.3, 35.4, 107.3, 137.1.

1-Methyl-3-butenylmagnesium Bromide.

A round-bottom, two-necked, 100-mL flask equipped with reflux condenser was charged with ether (50 mL) and 4-bromo-2-methyl-1-butene (7.51 g, 50.4 mmol). To this reaction mixture was added Mg (1.47 g, 60.5 mmol) and stirred for 1 h. Then the concentration of solution was checked by titration using a solution of menthol (0.15 g, 1 mmol) and 1,10-phenanthroline (4 mg) in THF. When 2.2 mL of 3-methyl 3-butenyl magnesium bromide solution was added, the color of solution turn reddish violet, so the concentration of this Grignard reagent solution was estimated to be 0.45 *M*.

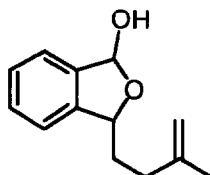
3-(3-Methyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one.

To a stirred solution of diisopropylamine (4.95 ml, 37.8 mmol) in dry THF (60 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*-BuLi (11.7 mL of 1.54 *M* solution in hexane, 17.96 mmol). The reaction mixture was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min and at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ again. To this reaction mixture was added a solution of *o*-phthalaldehydic acid (2.84 g, 18.9 mmol) in dry THF (50 mL). After 1 h, to the reaction mixture was added 3-methyl-3-butenylmagnesium bromide (50.4 mL of 0.45 *M* solution in ether, 22.68 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2.5 h and then poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate several times, and the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 3 : 1) to afford 2.72 g (71.1%) of 3-(3-methyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.51 (dd, $J = 3.0, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.9, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.5, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 0.9, 7.5, 7.8$, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.4, 32.7, 32.8, 80.7, 110.9, 121.6, 125.6, 126.1, 129.0, 133.9, 144.0, 149.8, 170.4.

IR (neat) 3080, 2976, 2942, 2884, 1763, 1651, 1615, 1601, 1466, 1348, 1288, 1214, 1060, 1015, 990, 932, 893, 756, 694 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 3-(3-Methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (1c).**

To a stirred solution of 3-(3-methyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one (659.4 mg, 3.26 mmol) and toluene (22.0 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added DIBAL-H (2.6 mL of 1.5 *M* solution in toluene, 3.91 mmol). The reaction was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.5 h and then quenched by the addition of a

saturated aqueous solution of sodium sulfate and allowed to warm to room temperature. To the mixture was added anhydrous sodium sulfate. The mixture was stirred for 1 hour, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 2 : 1) to afford 657.1 mg (99%) of *cis/trans* mixture of 3-(3-methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1c**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 1.73 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.79-2.29 (m, *cis/trans*-4H), 3.43-3.58 (bs, *cis/trans*-1H), 4.69-4.73 (m, *cis/trans*-2H), 5.17 (dd, $J = 3.8, 7.7\text{Hz}$, *trans*-1H), 5.43 (ddd, $J = 2.1, 2.4, 7.2\text{Hz}$, *cis*-1H), 6.42 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, *trans*-1H), 6.48 (dd, $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$, *cis*-1H), 7.20-7.44 (m, *cis/trans*-4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 22.5, 32.9, 33.3, 34.0, 35.5, 82.0, 82.7, 100.5, 100.6, 109.9, 110.0, 121.0, 121.1, 122.9, 123.0, 127.9, 129.1, 129.2, 139.1, 139.3, 142.2, 142.3, 145.2, 145.3.

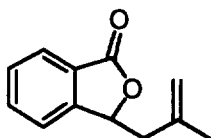
IR (neat) 3388, 3082, 2934, 1651, 1462, 1446, 1377, 1249, 1218, 1189, 1114, 1000, 888, 754 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 227$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ 227.1049, found 227.1042 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Preparation of 3-(2-Methyl-2-propenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (**1a**).

3-(2-Methyl-2-propenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one.



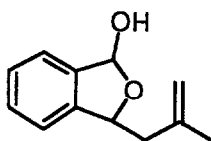
To a stirred solution of diisopropylamine (9.18 mL, 70 mmol) and dry THF (180 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added *n*-BuLi (26.1 mL of 1.54 *M* solution in hexane, 40.25 mmol). The reaction mixture was kept at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 min, and at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ again. Then the solution of phthalide (4.69 g, 35 mmol) and dry THF (90 mL) was added. The resulting solution was maintained at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 h, and 3-bromo-2-methyl-1-propene (14.18 g, 105 mmol) was added. After 3.5 h the reaction mixture was poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic phase was washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 3 : 1) to afford 4.06 g (62%) of 3-(2-methyl-2-propenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 7.5, 14.7\text{Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $J = 5.4, 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 5.4, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.9, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (ddd, $J = 0.9, 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.9, 42.8, 79.5, 114.6, 122.1, 125.6, 126.0, 129.1, 133.7, 139.7, 149.6, 170.3.

IR (neat) 3082, 2976, 2942, 2920, 1752, 1653, 1615, 1468, 1352, 1288, 1216, 1073, 1040, 984, 895, 762, 748, 696 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 3-(2-Methyl-2-propenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (1a).**



The titled compound was prepared in 96% from 3-(2-methyl-2-propenyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one yield according to the procedure described for 3-(methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1a**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 1.81 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 7.8, 14.4\text{Hz}$, *cis*-1H), 2.48-2.62 (m, *cis/trans*-3H), 3.27-3.36 (m, *cis/trans*-1H), 4.81-4.92 (m, *cis/trans*-2H), 5.33 (app t, $J = 6\text{Hz}$, *trans*-1H), 5.57 (ddd, $J = 2.1, 5.1, 7.8\text{Hz}$, *cis*-1H), 6.40 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, *trans*-1H), 6.50 (dd, $J = 2.1, 7.2\text{Hz}$, *cis*-1H), 7.22-7.44 (m, *cis/trans*-4H).

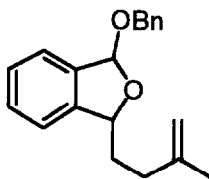
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 22.8, 23.2, 44.5, 46.2, 80.6, 81.4, 100.5, 100.8, 113.3, 113.5, 121.4, 121.5, 122.9, 123.0, 128.1, 129.1, 129.2, 139.2, 141.7, 142.0, 142.3, 142.5.

IR (neat) 3336, 3082, 2972, 2918, 1651, 1464, 1437, 1377, 1357, 1249, 1218, 1183, 1112, 994, 891, 754 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 213$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ 189.0916, found 189.0914 ($[\text{M}-\text{H}]^+$).

***Cis/trans* mixture of 1-Benzyloxy-3-(3-methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran (1d).**



A solution of sodium hydride (0.098 g, 4.09 mmol) and *cis/trans* mixture of 3-(3-methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (**1c**) in DMF (11 mL) was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 10 minutes

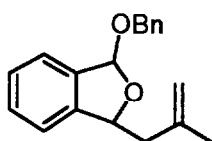
and warm to room temperature. Then benzyl bromide (0.81 mL, 6.82 mmol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (0.03 g, 0.07 mmol) was added. After 1 h the reaction mixture was poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether three times and the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 20 : 1) to afford 863.1 mg (86%) of 1-benzyloxy-3-(3-methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran (**1d**).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, *cis/trans* mixture) δ 1.75 (s, *cis/trans*-3H), 1.80-2.29 (m, *cis/trans*-4H), 4.67-4.86 (m, *cis/trans*-4H), 5.21 (dd, *J* = 2.1, 7.8 Hz, *cis*-1H), 5.44 (d, *J* = 7.5 Hz, *trans*-1H), 6.27 (s, *trans*-1H), 6.34 (d, *J* = 2.1 Hz, *cis*-1H), 7.21-7.42 (m, *cis/trans*-4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, *cis/trans* mixture) δ 22.6, 32.8, 33.7, 35.8, 68.8, 69.3, 82.3, 83.3, 105.1, 105.3, 109.9, 110.0, 120.9, 121.1, 123.0, 123.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 129.1, 129.2, 137.8, 138.1, 138.2, 143.0, 143.1, 145.3.

IR (neat) 3070, 3034, 2916, 1651, 1609, 1497, 1456, 1357, 1255, 1212, 984, 891, 735, 696 cm⁻¹.

***Cis/trans* mixture of 1-Benzyloxy-3-(2-methyl-2-propenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran (**1b**).**



The titled compound was prepared in 93% yield from *cis/trans* mixture of 3-(2-Methyl-2-propenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (**1a**) according to the procedure described for *cis/trans* mixture of 1-benzyloxy-3-(3-methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran (**1d**)

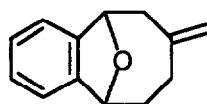
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, *cis/trans* mixture) δ 1.91 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.47-2.67 (m, *cis/trans*-2H), 4.73-4.99 (m, 4H), 5.39 (dd, *J* = 5.7, 7.8 Hz, *trans*-1H), 5.60 (ddd, *J* = 1.8, 5.4, 7.5 Hz, *cis*-1H), 6.32 (s, *trans*-1H), 6.40 (d, *J* = 1.8 Hz, *cis*-1H), 7.28-7.47 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, *cis/trans* mixture) δ 22.8, 23.0, 44.0, 46.6, 69.0, 69.1, 80.8, 81.8, 105.0, 105.2, 113.0, 113.2, 121.3, 121.4, 122.9, 123.0, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 137.7, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 141.8, 142.1, 143.1, 143.2.

IR (neat) 3070, 3034, 2972, 2880, 1651, 1497, 1456, 1363, 1253, 1214, 1069, 990, 891, 735, 698 cm⁻¹.

General Procedure for the Montmorillonite K10-Catalyzed Oxonium Ene Reaction of the 3-(Methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (1c). To a stirred solution of *cis/trans* mixture of 3-(methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1c** (113 mg, 0.55 mmol) and toluene (5.5 mL) at room temperature in the presence of MS 4A (0.55 g, 1 g / mmol) was added Montmorillonite K10 (0.44 g, 0.8 g / mmol) which was activated by heating *in vacuo*. The reaction mixture was kept at room temperature for 10 minutes and then quenched by filtration through a pad of celite, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 10 : 1) to afford the mixture of cyclized products.

(2,5) ene product: (1S*, 6R*)-3-Methylene-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (5).



The (2,5) ene product was separated by column chromatography on silver nitrate-doped silica gel and get (2,5) ene product: 96% purity by GC analysis.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64~1.74 (m, 2H), 2.06~2.23 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 0.9, 14.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.12~7.28 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.5, 36.1, 45.7, 80.3, 82.3, 114.6, 120.3, 120.4, 127.4, 127.5, 142.7, 143.5, 146.6.

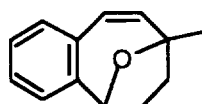
IR (neat) 3076, 2932, 1642, 1462, 1361, 1058, 1046, 893, 752 cm^{-1} .

Capillary GC (OV-1701, 130°C, INJ/DET 160°C) $t_R = 24.1$ min.

FAB-MS $m/z = 187$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ 187.1125, found 187.1121 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(3S*, 6R*)-3-Methyl-3,6-epoxy-1-benzocyclooctene (7).



To the solution of the mixture of cyclized products (91.4 mg, 0.491 mmol, **5** : **6** : **7** : **8** = 83 : 10 : 5 : 2) and dichloromethane (6 mL) at 0 °C was added TMSOTf (104 μL , 0.54 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was then heated to reflux for 7 h. The resulting mixture was cooled and was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane and the combined organic

phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane-ether 10 : 1) to afford 71.7 mg (78.4%) of pure isomerized product.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 3H), 1.87~1.98 (m, 1H), 2.02~2.14 (m, 1H), 2.30~2.48 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.7, 8.7$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.08~7.24 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.9, 34.3, 46.7, 82.1, 84.6, 126.1, 127.0, 127.1, 128.0, 132.2, 133.4, 138.5, 144.8.

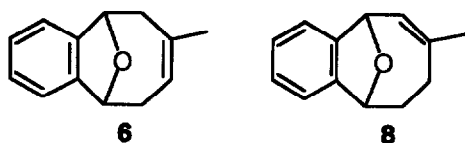
IR(neat) 3058, 3018, 2974, 2860, 1638, 1491, 1456, 1375, 1296, 1261, 1230, 1172, 1133, 1106, 1019, 864, 843, 810, 785, 758, 731 cm^{-1} .

Capillary GC (OV-1701, 130°C, INJ/DET 160°C) $t_R = 31.9$ min.

FAB-MS $m/z = 187$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 186 (M^+).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ 187.1124, found 187.1128 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*S,6*R**)-3-Methyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane-2-ene (6) and (1*S**,6*R**)-3-methyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane-3-ene (8).**



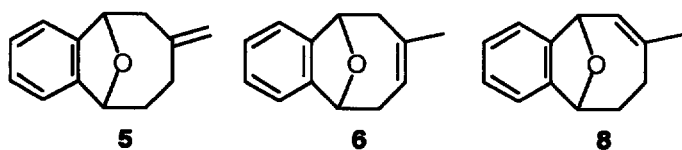
In order to deduce the structure of **6** and **8**, the ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY and ^{13}C - ^1H COSY and capillary GC were employed. The difference between **6** and **8** is the existence of the coupling between olefinic proton and methylene protons. Then the peaks for olefinic proton and the other parts of **6**, and the peaks for olefinic proton of **8** were estimated. For the mixture of **5**, **6**, **7**, **8**;

Capillary GC (OV-1701, 130°C, INJ/DET 160°C) t_R of **6** = 26.0 min. and **8** = 27.3 min.

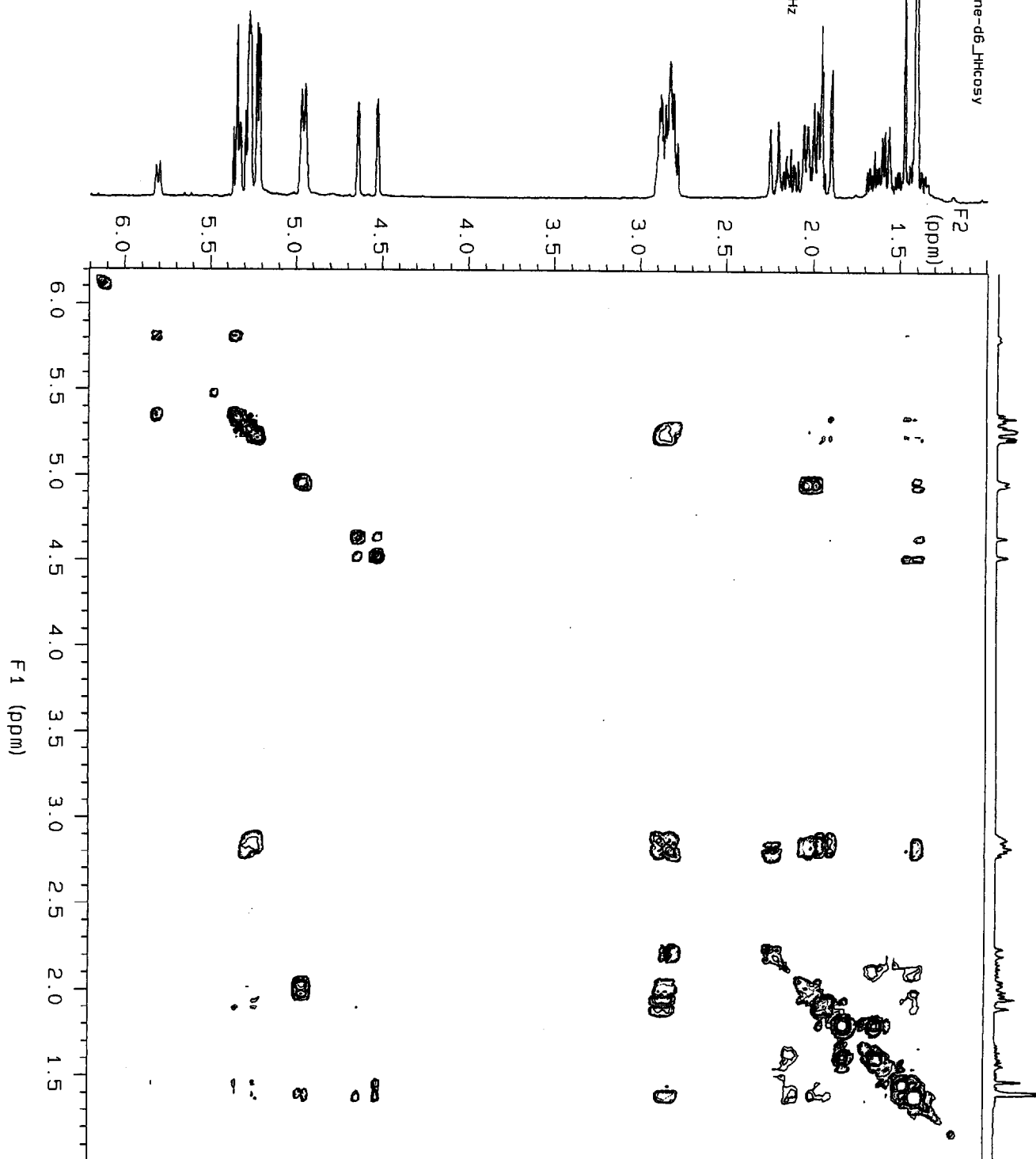
FAB-MS $m/z = 187$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ 187.1125, found 187.1121 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H - ^1H COSY



Date: May 23 98
 Solvent: Benzene
 Ambient temperature
 File: E357c01umms13-21benzene-d6_1Hcosy
 GEMINI-300 "varian_jmr"
 PULSE SEQUENCE: relayh
 Relax delay 1.000 sec
 COSY 90-90
 Acq. time 0.164 sec
 Width 1562.5 Hz
 2D Width 1562.5 Hz
 6 repetitions
 256 increments
 OBSERVE H1, 300.0868814 MHz
 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.082 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.041 sec
 FT size 512 x 512
 Total time 31 minutes

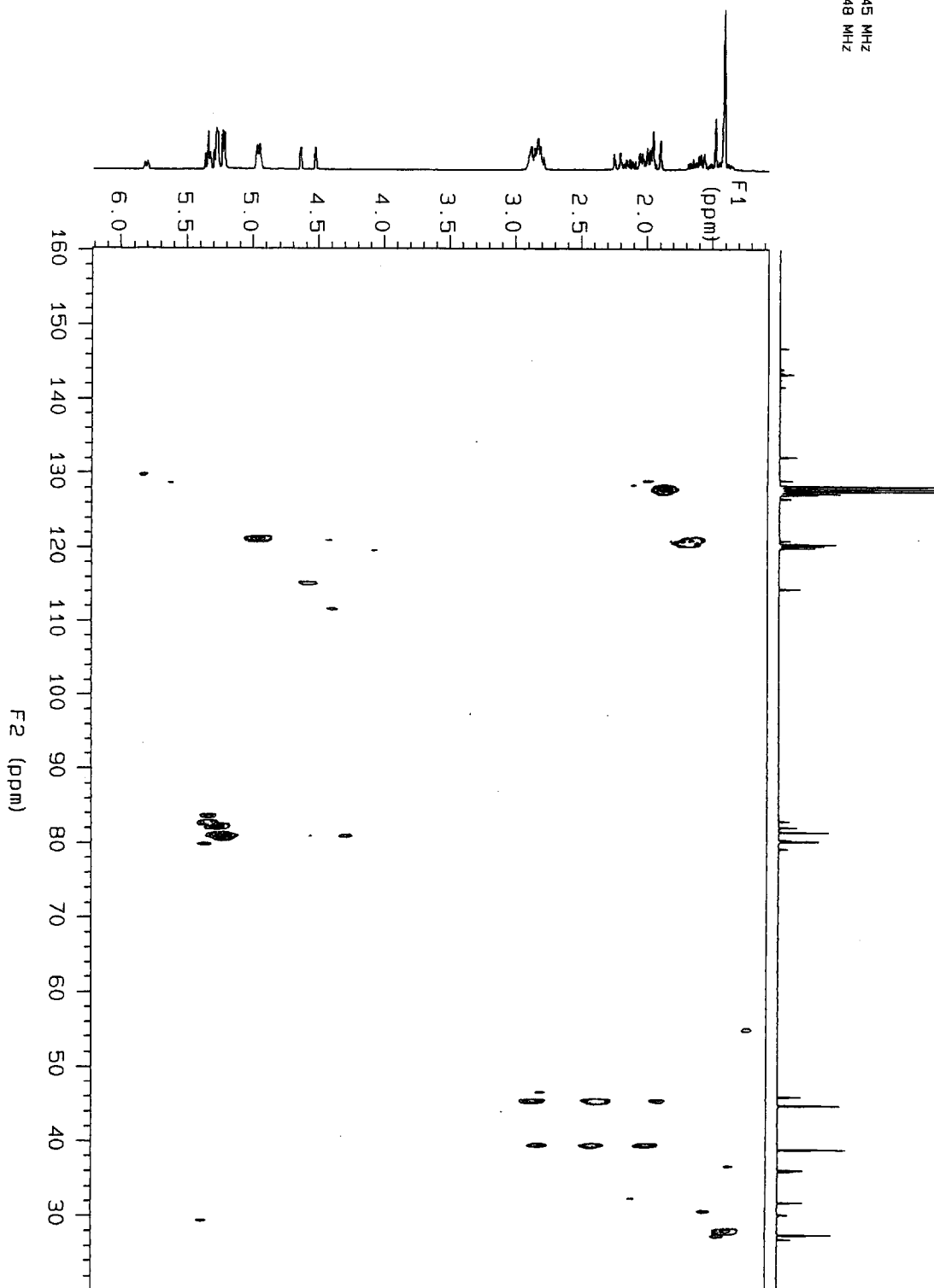
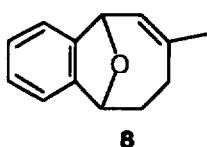
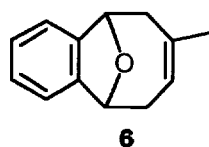
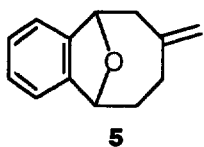


Date: May 24 98
 Solvent: Benzene
 Ambient temperature
 File: E357c01umns13-21-d6_Chicosey
 GEMINI-300 "varian_jmr"

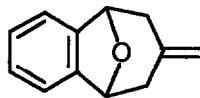
PULSE SEQUENCE: netcon
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.048 sec
 Width 10576.9 Hz
 2D width 1641.9 Hz
 128 repetitions
 256 increments
 OBSERVE C13, 75.4568245 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0879748 MHz
 Power 30 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
 Sine bell 0.024 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.021 sec
 F1 size 1024 x 256
 Total time 10.3 hours

^{13}C - ^1H COSY



(1*S,5*R**)-3-Methylene-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane (3).**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.23 (app d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.81–2.86 (m, 2H), 4.50 (app t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.15–7.22 (m, 4H).

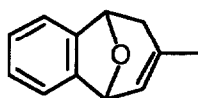
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 39.8, 78.8, 113.7, 120.0, 127.1, 140.0, 143.3.

IR (neat) 3078, 3030, 2944, 2898, 1649, 1462, 1417, 1357, 1243, 1141, 1011, 986, 890, 855, 754, 725, 661 cm⁻¹.

FAB-MS *m/z* = 173 ([*M*+*H*]⁺).

HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₂H₁₃O 173.0967, found 173.0956 ([*M*+*H*]⁺).

(1*S,5*R**)-3-Methyl-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane-1-ene (4).**



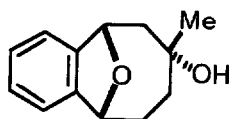
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (app s, 3H), 1.80 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.79 (ddq, *J* = 17.7, 6.3, 0.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.91 (dq, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13–7.31 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 34.8, 75.9, 77.3, 117.8, 120.9, 125.7, 126.3, 126.6, 130.4, 142.6, 149.0.

IR (KBr) 3076, 3038, 2966, 2904, 2854, 1656, 1463, 1439, 1350, 1267, 1154, 1054, 1009, 880, 867, 842, 758, 730, 665 cm⁻¹.

FAB-MS *m/z* = 173 ([*M*+*H*]⁺).

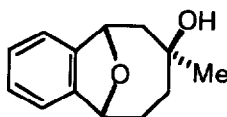
HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₂H₁₃O 173.0967, found 173.0964 ([*M*+*H*]⁺).

(1*S,3*R**,6*R**)-3-Methyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane-3-ol (9).**

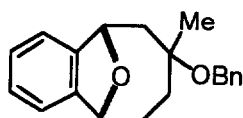
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 3H), 1.40-1.45 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.89 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.17-2.32 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.3, 31.9, 36.8, 49.9, 74.5, 79.6, 82.2, 120.5, 120.7, 127.6, 127.8, 142.7, 143.9.

IR (neat) 3372, 3030, 2924, 2860, 1462, 1367, 1098, 1050, 1009, 949, 915, 851, 752, 731 cm^{-1} .

(1*S,3*S**,6*R**)-3-Methyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane-3-ol.**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (app dd, J = 3.9, 14.1 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.65 (ddt, J = 1.5, 3.9, 14.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.42 (dddd, J = 3.9, 4.5, 13.2, 14.7 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 1.8, 8.7, 14.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 5.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.54 (app d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H).

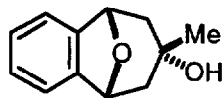
(1*S,6*R**)-3-Benzyloxy-3-methyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (10).**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.45 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.73 (m, 2H), 2.12 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 4.45 (ddd, J = 0.9, 7.8, 14.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.05-7.25 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 27.1, 31.7, 32.8, 45.9, 63.0, 79.1, 79.5, 82.6, 120.2, 120.4, 126.9, 127.0, 127.3, 128.0, 139.5, 142.4, 144.7.

IR (neat) 3030, 2928, 2862, 1460, 1381, 1359, 1272, 1241, 1096, 1064, 1046, 1029, 1011, 849, 752, 696 cm^{-1} .

(1*S,5*R**,3*S**)-3-Methyl-10-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-ol.**

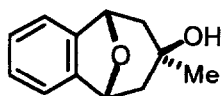


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (s, 3H), 1.85 (app d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.26 (dd, $J = 3.9, 14.4$ Hz, 2H), 5.25 (dd, $J = 0.9, 3.9$ Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 32.4, 43.3, 68.8, 77.3, 121.0, 127.9, 143.8.

IR (KBr) 3562, 3438, 3074, 3032, 2968, 2920, 1460, 1370, 1255, 1235, 1142, 1088, 1071, 1021, 986, 853, 759, 650 cm^{-1} .

(1*S,5*R**,3*r**)-3-Methyl-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane-3-ol.**

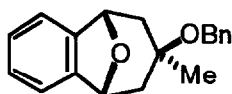


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.34 (s, 3H), 1.71 (bs, 1H), 1.84 (appd, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.25 (dd, $J = 4.5, 13.5$ Hz, 2H), 5.26 (dd, $J = 1.2, 4.5$ Hz, 2H), 7.19-7.25 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.6, 44.5, 68.3, 77.6, 120.5, 127.5, 143.2.

IR (KBr) 3308, 3052, 2952, 1463, 1360, 1337, 1250, 1119, 1084, 1025, 1001, 919, 885, 852, 768, 738, 652 cm^{-1} .

(1*S,5*R**,3*r**)-3-Benzyloxy-3-methyl-10-oxabenzobicyclo[3.2.1]octane.**

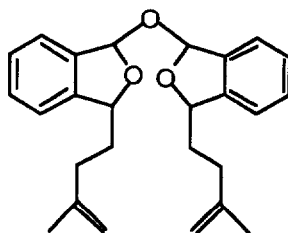


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.42 (s, 3H), 1.85 (app d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.43 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.28 (dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 7H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.1, 41.5, 62.5, 72.7, 77.6, 120.4, 127.1, 127.3, 127.5, 128.2, 139.4, 143.4.

IR (KBr) 3034, 2950, 2896, 2866, 1458, 1356, 1248, 1148, 1128, 1082, 1050, 1026, 999, 891, 856, 769, 755, 709, 665 cm^{-1} .

Dimer of 3-(3-Methyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofran-1-ol (11).



IR (neat) 3080, 3038, 2926, 1651, 1462, 1446, 1377, 1255, 1216, 1189, 1112, 961, 888, 754 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 413$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

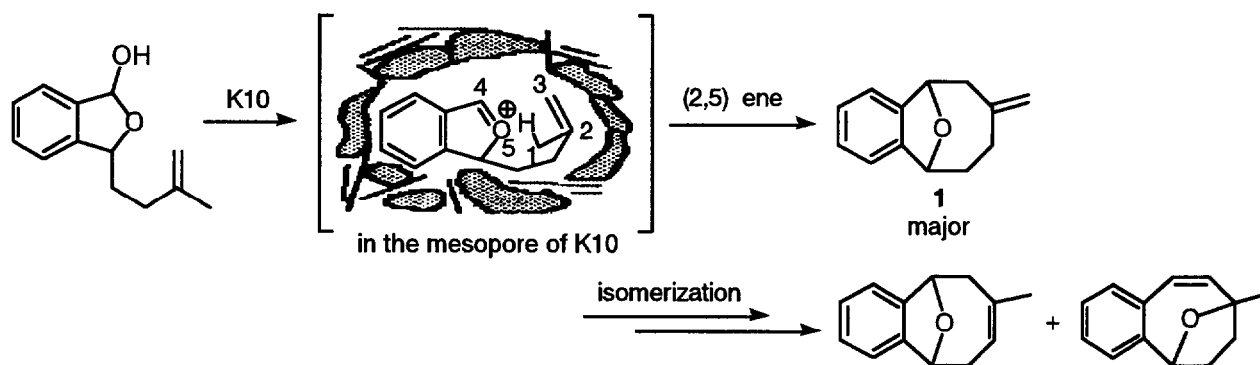
HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ 416.2094, found 413.2073.

第4章環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2, 5)エン環化反応

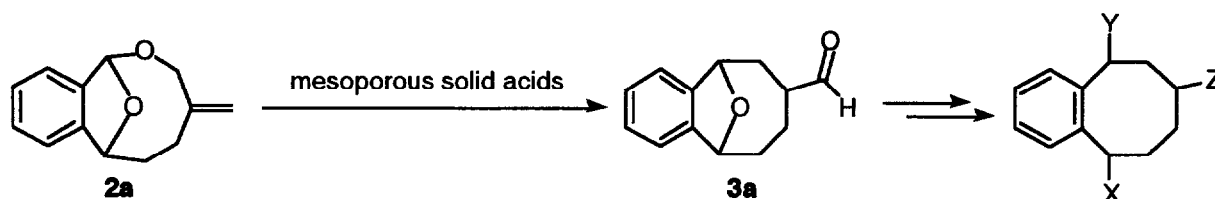
4-1 はじめに

第3章において、(2, 5)エン環化反応の開発について述べた (Scheme 4-1)。¹この反応では、生成した(2, 5)エン環化生成物 **1** が反応条件下において、オレフィンの異性化、及び骨格転位を起こすという問題点があった。本章では、こうした異性化の起こらない基質、環状アリルラクトールエーテル **2a** を用いて(2, 5)エン環化反応を検討し、さらに得られた環化体 **3a** から酸素官能基を有する8員環合成を試みた結果についても述べる (Scheme 4-2)。

Scheme 4-1

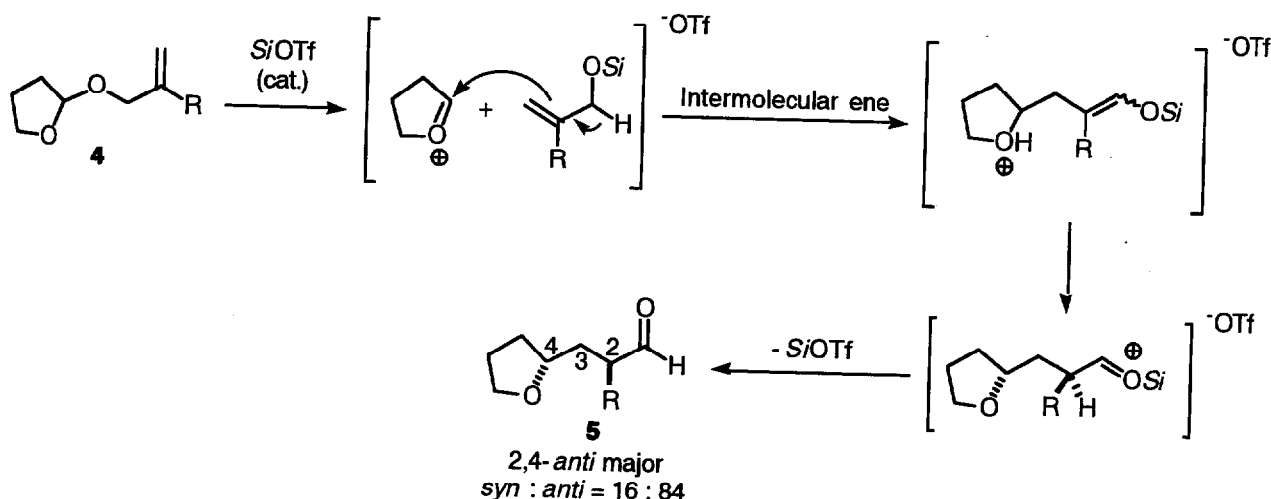


Scheme 4-2



当研究室の岸野らは、シリルトリフラート触媒によるアリルラクトールエーテル **4** の分子間オキソニウム-エン反応²を報告している (Scheme 4-3)。アリルラクトールエーテルをシリルトリフラートで処理すると、オキソニウムイオン中間体とアリルシリルエーテルが生じる。これらの中間体は、分子間オキソニウム-エン反応を行うが、その際エーテル置換基側のアリル水素が優先して[1, 5]移動し、最終的にアルデヒド **5** が得られる。

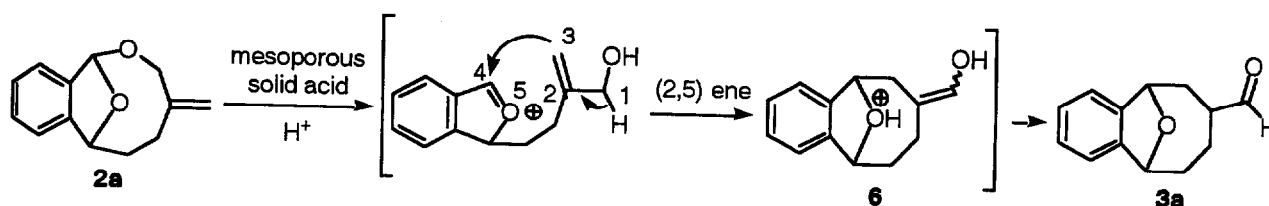
Scheme 4-3



そこでこの分子間オキソニウム-エン反応を、分子内反応に適用することを考えた。(Scheme 4-4)。環状アリルラクトールエーテル **2a** を基質として用いると、酸によりオキソニウムイオンが発生し、側鎖のエン部位との(2, 5)エン環化反応が進行し、エノール **6** が生成するはずである。**6** は速やかにアルデヒド **3a** へと互変異性化するため、オレフィンに由来する異性化は問題とならない。

反応で用いる酸触媒には、第3章での知見を基にメソ多孔質固体酸触媒³を用いることとした。具体的には、モンモリロナイト-K10を検討することとし、さらにイオン交換樹脂である Amberlyst® 15E⁴にも着目した。Amberlyst® 15E は、酸触媒として開発された、非極性溶媒中でも使用可能なスチレン系イオン交換樹脂である。高分子母体のベンゼン環一個あたりおよそ一個のスルホン酸基をベンゼン環上に有し、その配向は主に *p* である。反応基質は、非極性溶媒中においてすらメソ多孔質内(平均孔径 240 Å)に速やかに取り込まれ、環化反応が促進されるものと期待できる。

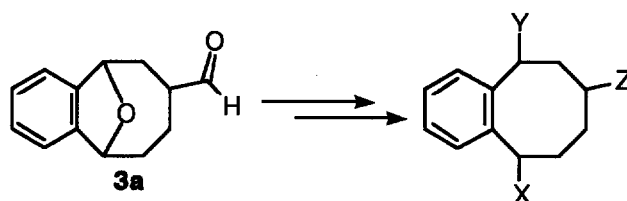
Scheme 4-4



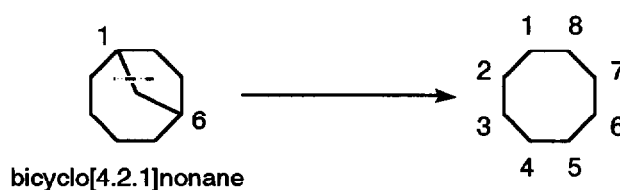
また、環状アリルラクトールエーテル **2a** の反応で得られたアルデヒド **3a** のオキソラン環部位を開環することにより、酸素官能基を有する8員環化合物が合成可能である^{5,6} (Scheme 4-5)。このオキソラン環部位の開環による方法は、フラグメンテーションによる8員環合成法に分類されるものである。フラグメンテーション法は、2環性化合物の橋かけの結合を切断することにより、8員環を構築する方法である。この方法は、最初に形成する環化体が構築が容易な普通環であるため、鎖状化合物から直接8員環を構築する場合に伴う渡環的な立体反発がなく、エントロピー的にも有利である。本章で検討する反応は、

ビスクロ[4.2.1]ノナンの橋頭位が酸素原子であるオキソラン環の C1-C6 間の結合切断反応によるものである (Scheme 4-6)。このオキソラン環の開環による 8 員環構築は、これまで数例知られているのみである。⁷そこで、アルデヒド **3a** からの 8 員環合成も検討した。

Scheme 4-5

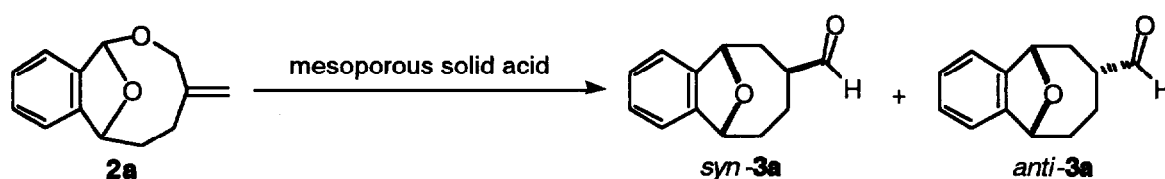


Scheme 4-6



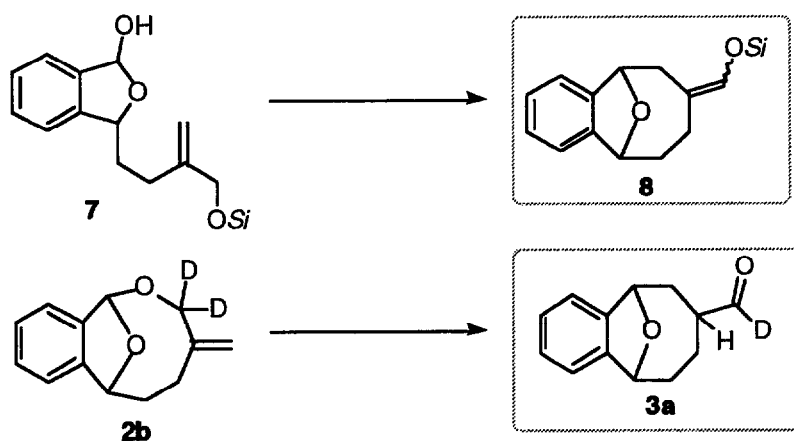
4-2 節「環状アリルラクトールエーテルを基質とする (2, 5) エン環化反応」では、環状アリルラクトールエーテル **2a** を基質として用いて (2, 5) エン環化反応を検討した結果について述べる。特に酸触媒としてメソ多孔質固体酸触媒を用いた検討を中心に述べる (Scheme 4-7)。

Scheme 4-7



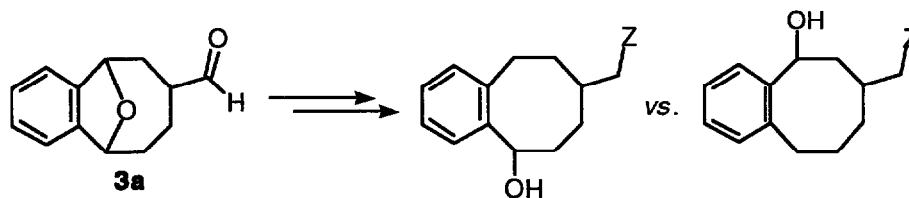
4-3節「反応機構について」では、環状アリルラクトールエーテルを基質とするエン環化反応の反応機構の考察を述べる。側鎖のアリル位にシロキシ基を有するラクトール **7** と、重水素を導入した環状アリルラクトールエーテル **2b** の二つを基質として用いて (2, 5) エン環化機構の証明を行った (Scheme 4-8)。

Scheme 4-8



4-4節「8員環化合物の合成」では、得られたアルデヒド体 **3a** のオキソラン環部位を開環することにより8員環合成を行った結果について述べる (Scheme 4-9)。

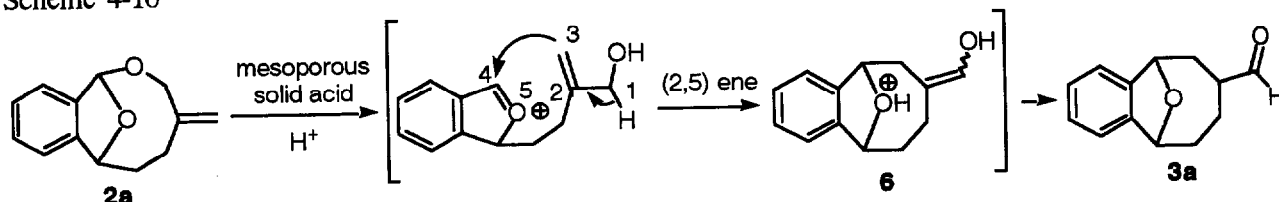
Scheme 4-9



4-2 環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2,5)エン環化反応

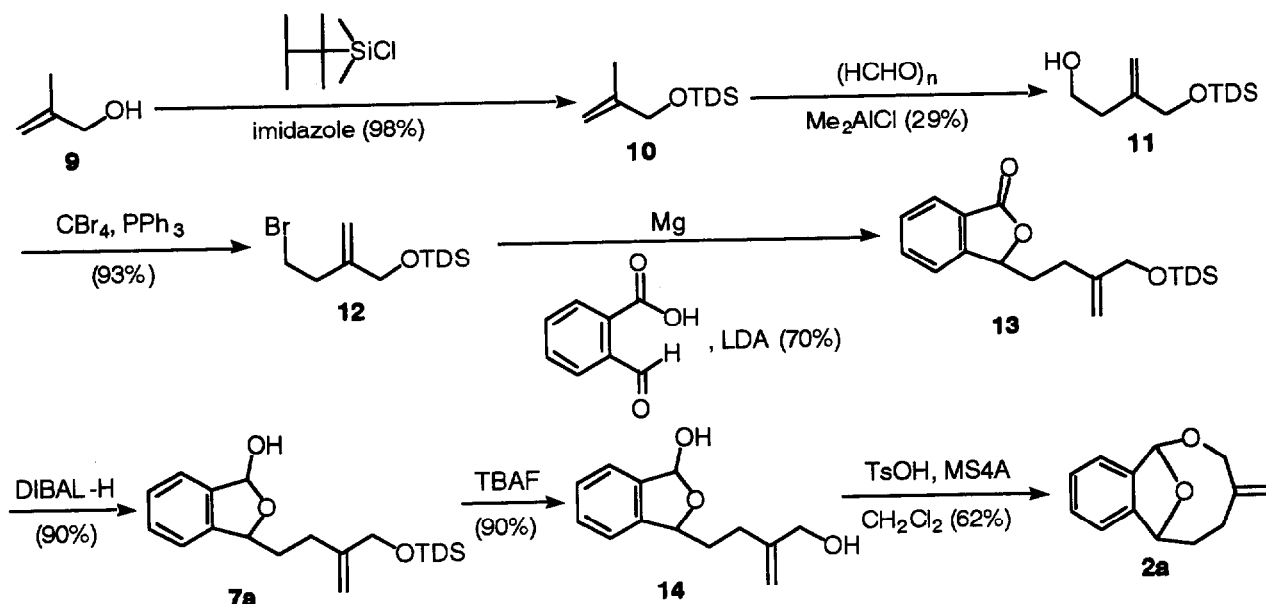
本節では、環状アリルラクトールエーテル **2a** を基質として用い、(2,5)エン環化反応を検討した結果について述べる (Scheme 4-10)。⁸

Scheme 4-10



基質の合成は以下の様に行った (Scheme 4-11)。まず、 β -メタアリルアルコール **9** のシリル保護体 **10** のホルムアルデヒド-エン反応を行い、ホモアリルアルコール **11** へと導いた。この反応では、シロキシ基の置換したメチレン側のアリル水素ではなく、メチル基のアリル水素が位置選択的(>99%)に移動することが、当研究室の清水らにより報告されており、⁹実際に望むホモアリルアルコール **11** が位置選択的に得られた。臭化物 **12** に変換後、Grignard 試薬へと導き、*o*-フタルアルデヒドのリチウム塩と反応させることによりホモアリル側鎖を有するラクトン **13** を合成した。これを DIBAL-H によりラクトール **7a** へ導いた後、脱シリル化し、得られたジオール **14** を *p*-トルエンスルホン酸で環化することにより、基質 **2a** を合成した。

Scheme 4-11



次に、基質を用いて酸性条件下、オキシニウム–エン反応の検討を行った結果について述べる。反応は、基質の塩化メチレン溶液に、室温で酸触媒を添加することにより行った (Table 4-1)。

Table 4-1 Solid acid-catalyzed cyclization

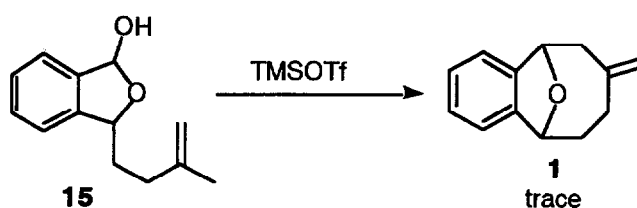
Entry	Acid (g/mmol)	Solvent (M)	Time	Yield ¹	syn : anti ²
1 ³	TMSOTf (0.1 eq)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	3 h	trace	-
2	K10 (0.8)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	96 h	21%	58 : 42
3	Amberlyst ⁴ (0.5)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	8 h	46%	54 : 46
4	Amberlyst ⁴ (0.5)	THF	78 h	43%	55 : 45
5	Amberlyst ⁴ (0.5)	toluene	11 h	39%	56 : 44
6	Amberlyst ⁴ (0.5)	CH ₂ Cl ₂ (0.3)	4 h	32%	54 : 46
7	Amberlyst ⁴ (0.5)	(0.01)	16 h	65%	55 : 45
8	Amberlyst ⁵ (0.1)	(0.1)	84 h	41%	55 : 45
9	Amberlyst ⁵ (1)	(0.1)	1.5 h	44%	54 : 46
10	Amberlyst ⁵ (1)	(0.01)	5 h	72%	54 : 46

1) Combined yield of *syn*- and *anti*-**3a**. 2) Determined by capillary GC.

3) -78 °C → rt. 4) Amberlyst[®] 15E.

まず、岸野らの分子間オキシニウム–エン反応に従って、² 均一系 Lewis 酸である TMSOTf を用いて検討を行った (entry 1)。しかし、基質 **2a** の分解が起こり、目的のアルデヒド **3a** は痕跡量しか得られなかった。オキシニウムイオンが発生しても、側鎖のとりうる自由度が大きいため (2, 5) エン環化反応に適したコンフォメーションを取りにくく、エン環化反応し難かったためと考えた。この結果は、ホモアリル側鎖を有するラクトール **15** を TMSOTf で処理した場合に (第3章)、(2, 5) エン環化生成物 **1** が痕跡量しか得られなかったことに対応している (Scheme 4-12)。

Scheme 4-12

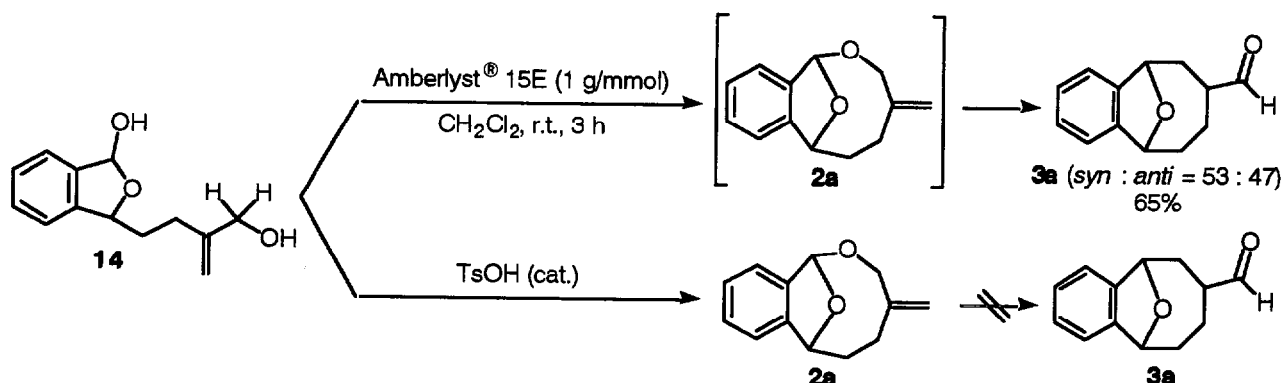


そこで、メソ多孔質構造を有する固体酸触媒の使用を検討した。第3章での知見に基づいて、まずモンモリロナイト-K10¹⁰を用いて検討を行ったところ、低収率ではあるが望むアルデヒド **3a** が得られた (entry 2)。次に Amberlyst[®] 15E を用いたところ、収率の向上がみられ、かつ、より短時間で反応が終了した (entry 3)。そこで以降の実験では、Amberlyst[®] 15E を用いて検討を行った。反応溶媒については塩化メチレンの他に、THF 及びトルエンについて検討を行ったが、収率、反応時間に関して塩化メチレン中での反応の方が優れていた (entries 3, 4 and 5)。また、高濃度で反応を行うと、反応は速いものの複雑な混合物が多く副生し、アルデヒド **3a** は低収率であった。希薄溶液中で反応を行うことにより、副生成物が減り、より高収率でアルデヒド **3a** が得られることが分かった (entries 3, 6 and 7)。酸触媒の量は、反応時間に大きく影響することも分かった (entries 8 and 9)。最終的に 1 g / mmol の Amberlyst[®] 15E を用い、濃度 0.01 M で反応を行うことにより収率 72% で目的のアルデヒド **3a** を得ることに成功した。

以上、メソ多孔質固体酸触媒を用いて、**2a** から **3a** への変換反応が行えることを明らかにした。

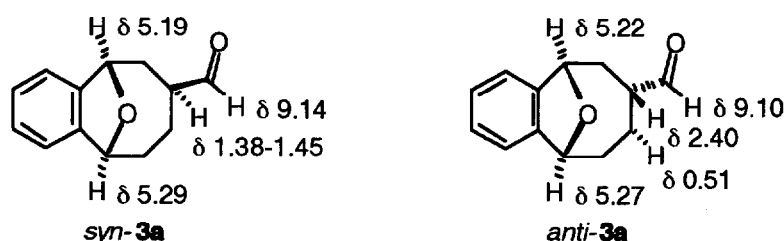
原料合成において、Amberlyst[®] 15E と同じくベンゼン環 *p* 位にスルホン酸官能基を有する Brønsted 酸、TsOH でジオール **14** から **2a** への環化反応を行った際、**3a** が全く副生しなかったことを考慮すると、メソ多孔質構造が (2, 5) エン環化反応に重要な役割を果たしていることが分かる。また、そうであれば、ジオール **14** を Amberlyst[®] 15E で処理すると、**2a** を経て直接 **3a** が得られると考えられた (Scheme 4-15)。実際に、塩化メチレン中、濃度 0.01 M、1 g/mmol の Amberlyst[®] 15E を用いて反応を行ったところ、収率 64% でアルデヒド体 **3a** を得ることができた。これは、ジオール **14** から基質 **2a** を一旦合成し、次に **2a** を Amberlyst[®] 15E で処理して **3a** を合成した時の最高の収率 (2 steps、45%) より高い。一方、TsOH では **2a** から **3a** への反応は進行しない。Amberlyst[®] 15E は、ポリスチレン母体のベンゼン環 *p* 位に置換したスルホン酸であるため、TsOH との大きな違いはそのメソ多孔質構造にある。以上のことから、本環化反応にはメソ多孔質構造が不可欠な要素であることが示唆される。

Scheme 4-13



また、本環化反応において、生成したアルデヒド **3a** は *syn* 体、*anti* 体のおよそ 1:1 の混合物であった。この理由については、4-3 節で議論する。アルデヒド **3a** の相対立体化学は ^1H NMR、 ^1H - ^1H COSY により決定した (Figure 4-1)。*syn*-**3a** については、カルボニル α 位のプロトンが 1.38~1.45 ppm と高磁場シフトしていることより、このプロトンはベンゼン環による遮蔽効果を受ける位置にあると判断し、*syn* 体であると決定した。*anti*-**3a** についてはカルボニル α 位の水素は 2.40 ppm と正常な値であった。*anti*-**3a** の特徴的なピークとしては、カルボニル β 位のプロトンが 0.51 ppm と高磁場シフトしており、このプロトンはベンゼン環の遮蔽効果を受ける位置にあると判断できる。以上の理由によって、アルデヒド **3a** の相対立体化学を決定した。

Figure 4-1

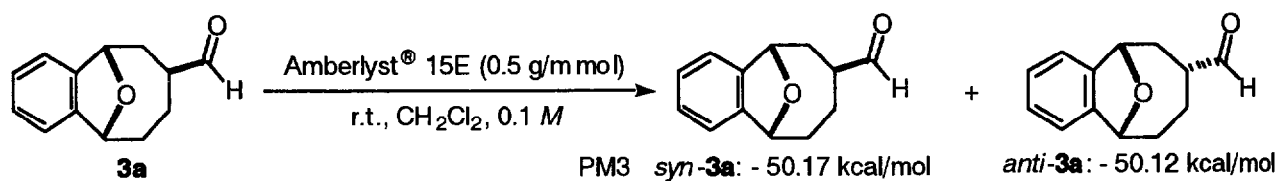


4-3 反応機構について

4-3-1 反応機構の考察

4-2 節で述べたように、今回の実験では、得られたアルデヒド **3a** の相対立体化学は *syn/anti* = 1:1 のジアステレオマー混合物であった。この理由として、1) 反応の速度論的過程で両者が共に生成した。あるいは、2) 最初に一方が選択的に生成した後、異性化して *syn/anti* = 1:1 混合物になった、という2つの可能性が考えられる。そこで、Table 4-1 の反応で観測された異性体生成比が速度論的生成比を反映しているのか、あるいは熱力学的生成比なのかを調べることにした。

まず、アルデヒド **3a** の異性化速度を調べた。*syn* 体、*anti* 体に比を傾けたサンプルをそれぞれ反応条件下で処理し、時間を追ってサンプリングしその異性体比を調べた (Table 4-2)。すると、徐々に異性化が起こり、およそ一時間で *syn/anti* = 1:1 の平衡に達することが分かった。PM3 計算¹¹によって各異性体の生成熱を求めてみたところ、ほぼ同じ値であり、Table 4-2 の実験結果を支持するものであった。

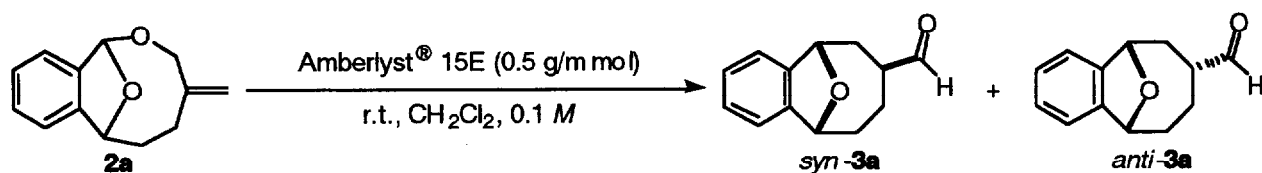
Table 4-2 Slow isomerization between *syn* and *anti* isomers

Time	<i>syn</i> : <i>anti</i> ¹	<i>syn</i> : <i>anti</i> ¹
Start	92 : 8	18 : 82
5 min	85 : 15	23 : 77
15 min	73 : 27	35 : 65
30 min	64 : 36	44 : 56
1 h	56 : 44	52 : 48
8 h	56 : 44	54 : 46

1) Determined by capillary GC.

次に、環状アリルラクトールエーテル **2a** の反応において、時間を追ってサンプリングしてジアステレオマー比の変化を調べた (Table 4-3)。その結果、反応初期から常に生成比は一定であった。

Table 4-3 Steady isomer ratio through the reaction



Time	<i>syn</i> : <i>anti</i> ¹
5 min	54 : 46
15 min	53 : 47
30 min	54 : 46
1 h	55 : 45
3 h	56 : 44
6 h	54 : 46

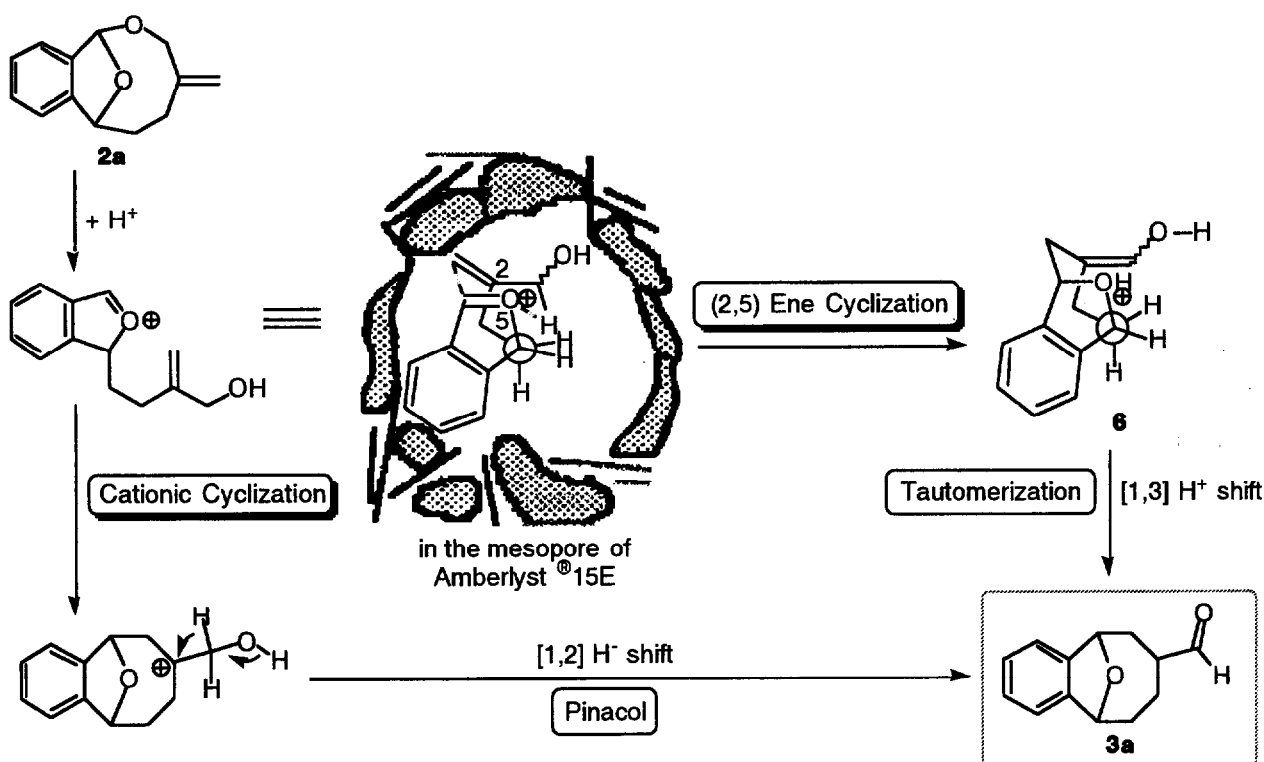
1) Determined by capillary GC.

Table 4-2、4-3 の実験より、Table 4-1 の異性体比は速度論的生成比であることが明らかとなった。この結果に基づくと、2つの反応機構が考えられる (Scheme 4-17)。

1) (2, 5) エン環化反応が進行した後、エノール水素の [1, 3] 移動 (または Amberlyst® 15E のプロトンがエノールに付加) によりアルデヒドへ互変異性化した。

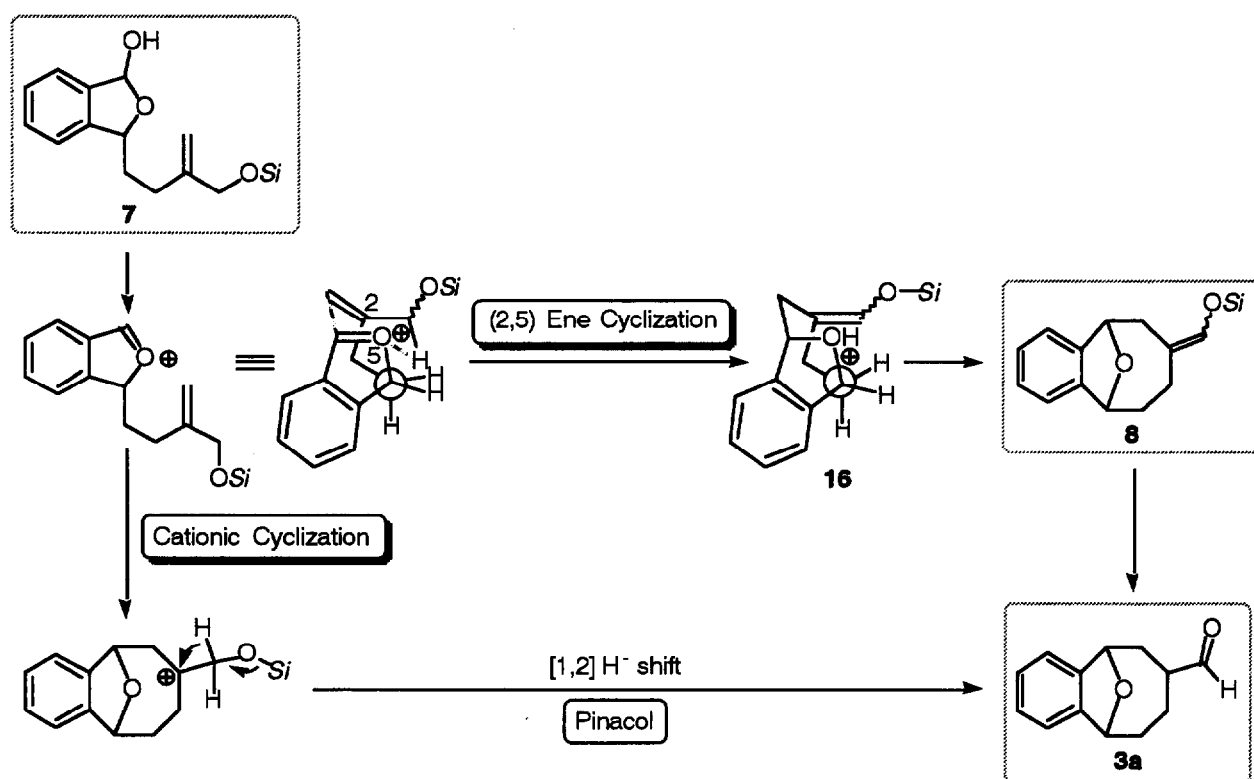
2) カチオン性環化に引き続き、ピナコール型転位¹²が起こった。すなわち、環状オキソニウムイオンとオレフィンとの求電子付加反応によりβ-ヒドロキシカチオン中間体を生成し、続いてピナコール型の転位反応 ([1, 2] ヒドリド転位) が起こりアルデヒド **3a** が生成した、という可能性が考えられる。**2a** から生じるオキソニウムイオン中間体は、アリル位に水酸基を有するためこれから生成するβ-ヒドロキシカチオン中間体の転位による安定化が起こりうるので、この寄与が無視できない可能性がある。

Scheme 4-17



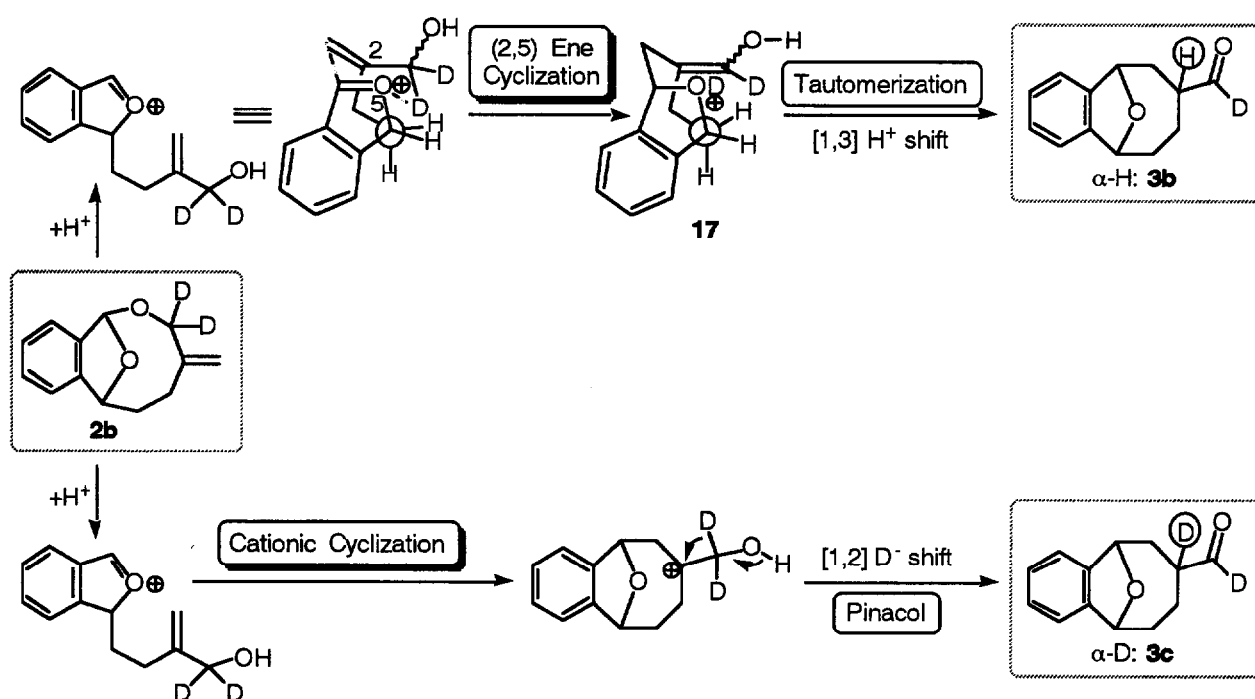
(2, 5) エン環化反応が進行したのか、カチオン性環化反応が起こったのかを判別するには次のような方法が考えられる。まず、一つは、側鎖のアリル位にシロキシ基を有するラクトール **7** を用いる反応が考えられる (Scheme 4-18)。カチオン性環化反応が進行した場合、環状オキソニウムイオンと側鎖のオレフィンとの求電子付加反応による炭素—炭素結合生成に続いて、ピナコール型の転位反応 ([1, 2] ヒドリド転位) が起こり、アルデヒド **3a** が生成すると考えられる。一方、(2, 5) エン環化反応が進行する場合、シリルエノールエーテル体 **8** を経由してアルデヒド **3a** が生成する。それ故、もし **8** が単離できれば、本反応に、少なくとも (2, 5) エン環化反応の寄与がある。

Scheme 4-18



あるいは、移動する水素を、重水素で標識した基質 **2b** を用いる方法が考えられる (Scheme 4-19)。(2, 5) エン環化反応が進行するならば、生じたエノール水素の [1, 3] 移動 (または Amberlyst® 15E のプロトンがエノールに付加) によりアルデヒドへ互変異性化するため、得られるアルデヒドの α 位には軽水素が入り **3b** が生成する。一方、カチオン性環化反応に引き続き、ピナコール型の転位反応 ([1, 2] ヒドリド転位^{i,12f,13,14}) が進行するならば、得られたアルデヒド **3** の α 位には重水素が入り **3c** が生成するはずである。それ故、得られたアルデヒド **3** の α 位の重水素化率を測定することで、どちらの反応機構で進行しているのか判断できる。4-3-2、4-3-3 節において、シリル保護基を有するラクトール **7**、及び重水素化した環状アリルラクトールエーテル **2b** を用いて反応機構の解明を試みた結果について述べる。

Scheme 4-19

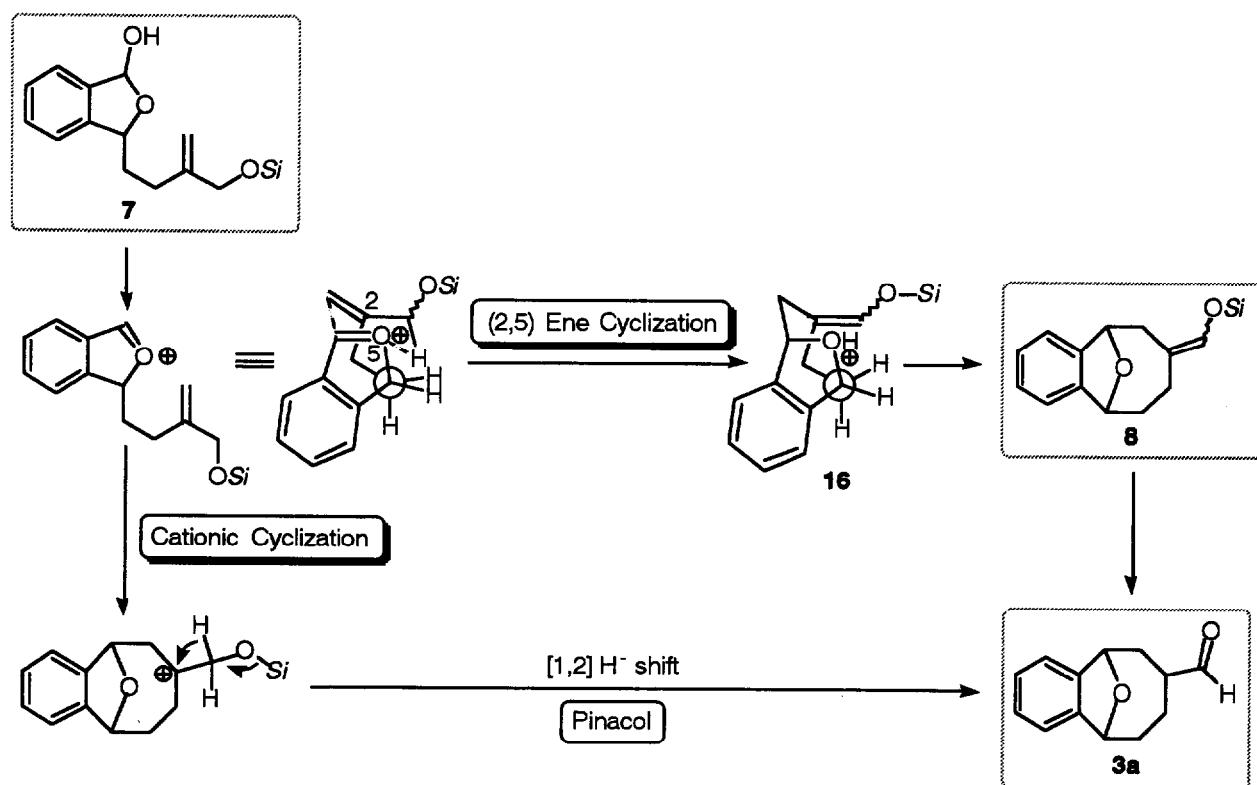


i. [1, 2] ヒドリド転位においては、H/D 同位体効果は小さいことが知られている。^{12f,13} 一方、エン反応では、顕著な H/D 同位体効果が観測されることが知られている。¹⁴ 故に、重水素化基質を用いることで、エン反応の寄与が相対的に小さくなることが予想される。

4-3-2 シロキシ保護基を有するラクトールを用いた検討

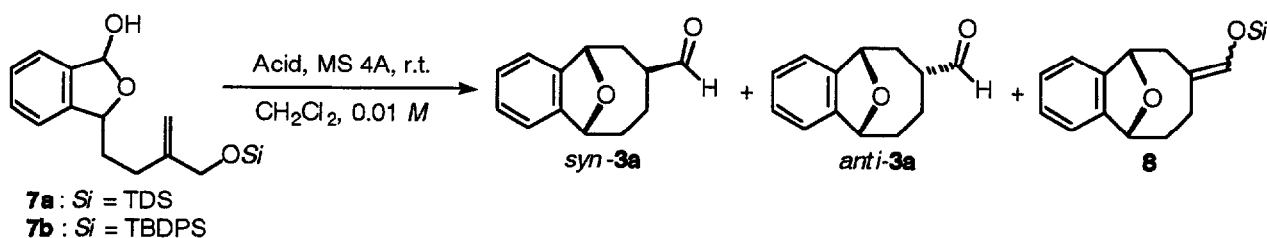
本節では、シロキシ保護基を有するラクトール **7** を用いた反応により、環状アリルラクトールエーテル **2a** における反応機構を考察した結果について述べる。4-3-1 節でも述べたが、シロキシ保護基を有するラクトール **7** を固体酸触媒で処理することでシリルエノールエーテル体 **8** が得られるならば、本反応に、少なくとも (2, 5) エン環化反応の寄与がある (Scheme 4-20)。

Scheme 4-20



反応基質であるシロキシ保護基を有するラクトール **7** は、環状アリルラクトールエーテル **2a** の合成中間体である。この基質の塩化メチレン溶液に、モレキュラーシーブス 4A (MS 4A) 存在下、室温で固体酸触媒を加えることにより反応の検討を行った (Table 4-4)。まず、シリル基として TDS 基を有するラクトール **7a** について検討を行った。酸触媒として Amberlyst® 15E を用い 20 分で反応を終了した場合、痕跡量のシリルエノールエーテルを検出できたものの、原料 **7a** の消失後(1.5 h 後)、得られたものはアルデヒド体 **3a** のみであった (entry 1)。しかし、モンモリロナイト-K10 を用いると、反応は速やかに進行し (10 分で原料消失)、低収率ながら目的のシリルエノールエーテル **8a** が得られた (entry 2)。シリルエノールエーテル **8a** の収率が低かったことについて、生成したシリルエノールエーテル **8a** が反応条件下で消費されたためではないかと考え、消費速度を抑えるために酸触媒の量を減らした。しかし、シリルエノールエーテル **8** の収率は変わらなかった (entry 3)。次に TDS 基より酸に安定な TBDPS 保護基を有する基質 **7b** を用いて検討を行うことにし

た。その結果、Amberlyst® 15E を用いた場合でも 8%ではあるが、目的のシリルエノールエーテル **8** を得ることができた (entry 4)。さらに K10 を用いることにより、最高 16% にまで収率が向上した。なお、以上の反応で得られたシリルエノールエーテル **8** は *E/Z* mixture であった。

Table 4-4 Solid acids-catalyzed cyclization of **7a** and **7b**

Entry	Substrate	Acid (g/mmol)	Time	Yield ¹ of 3 (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i> ²	Yield ³ of 8 (%)
1	7a	Amberlyst ⁴ (1)	1.5 h	64	52 : 48	0 ⁵
2		K10 (0.8)	10 min	65	58 : 42	9
3		K10 (0.2)	1.5 h	37	58 : 42	9
4	7b	Amberlyst ⁴ (1)	3 h	73	53 : 47	8
5		K10 (0.8)	10 min	60	67 : 33	16

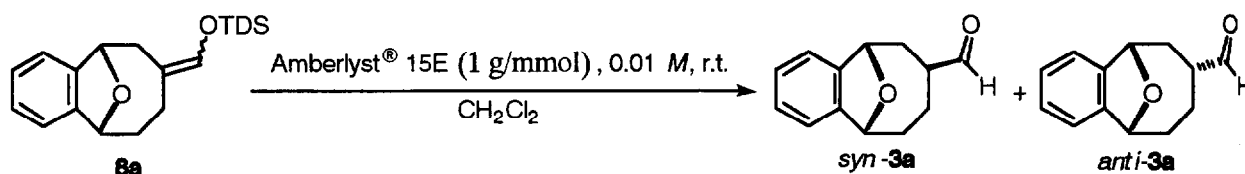
1) Combined yield of *syn*- and *anti*-isomers of **3a**.

2) Determined by capillary GC.

3) Combined yield of *Z/E* mixture of **8**. 4) Amberlyst® 15E.

5) Trace amount of **8a** was detected by quenching the reaction in 20 min.

次に、単離したシリルエノールエーテル **8a** を Amberlyst® 15E で処理して、アルデヒド **3a** が得られるか確認することとした。同時に、速度論的な異性体生成比を調べるため、時間を追ってサンプリングした (Table 4-5)。その結果、**8a** は 30 分で消費され、アルデヒド **3a** が生成した。異性体比については、反応初期は *anti* 体が主生成物であり、徐々に異性化して一時間半後には *syn/anti* = 1:1 混合物になることが確認された。この実験より、(2, 5) エン環化反応生成物であるシリルエノールエーテル **8a** からアルデヒド **3a** への変換が起こることを確認した。以上 Table 4-4、4-5 の実験より、少なくとも本反応に (2, 5) エン環化反応が関与していることは明らかとなった。それ故、環状アリルラクトールエーテル **1a** を基質に用いた場合においても、(2, 5) エン環化反応の寄与があるものと結論した。

Table 4-5 Conversion of silyl enol ether **8a** to aldehyde **3a**¹

Time	<i>syn</i> : <i>anti</i> ²
1 min	22 : 78
5 min	24 : 76
10 min	27 : 73
20 min	32 : 68
40 min	38 : 62
1.5 h	49 : 51

1) **8a** was consumed in 30 min.

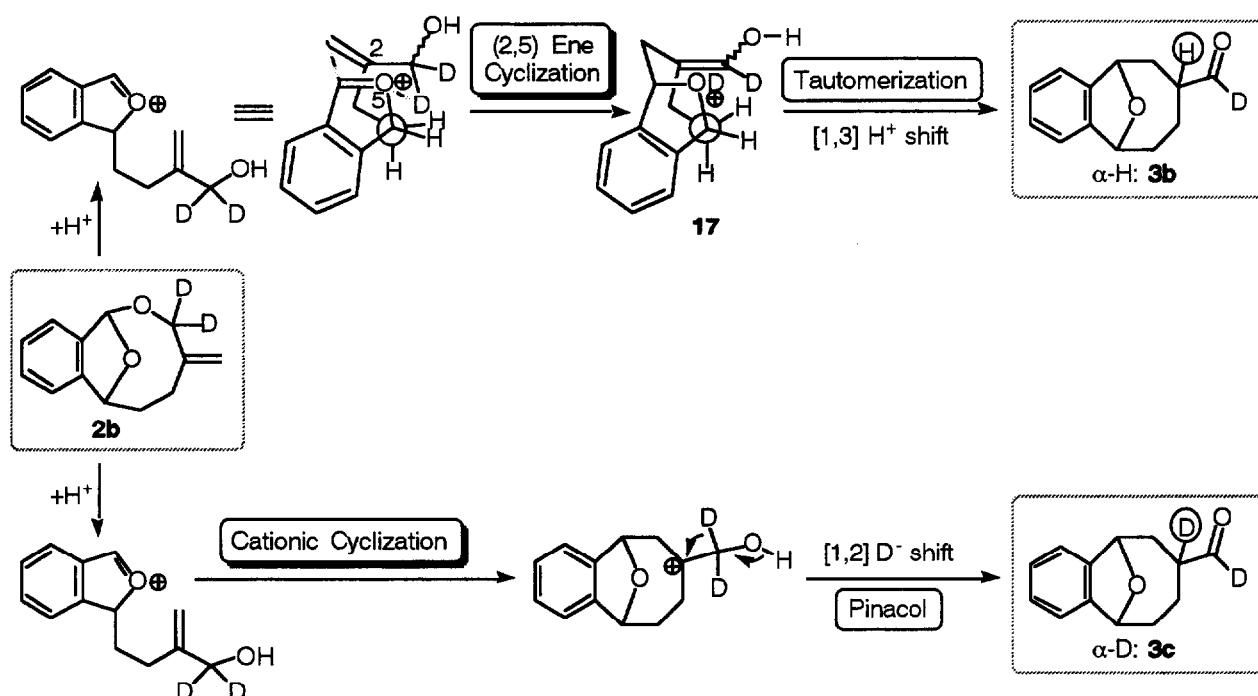
2) Determined by capillary GC.

しかし、シロキシ保護基を有するラクトール **7** の反応においては、(2, 5) エン環化反応及びカチオン性環化反応共に同じ生成物 (アルデヒド **3a**) を生成するので、カチオン性環化反応の寄与があるのか判断がつかない。そこで、重水素で標識した環状アリルラクトールエーテル **2b** を用いた反応を検討することとした。つまり、重水素化実験では得られるアルデヒド **3** の重水素化率がエン環化反応とカチオン性環化反応とで異なるため、カチオン性環化反応の関与を明らかにすることができる。

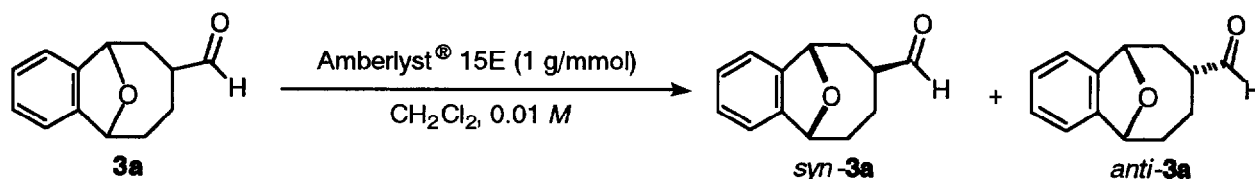
4-3-3 重水素標識した環状アリルラクトールエーテルを用いた検討

重水素標識した環状アリルラクトールエーテル **2b** を用いた検討を行った (Scheme 4-21)。基質 **2a** の酸素の置換している側のアリル水素を重水素で標識した基質 **2b** を用いて反応を行うと、(2, 5) エン環化反応が進行するならば、アルデヒドの α 位が軽水素化された **3b** が得られる。一方、カチオン性環化反応に引き続き、ピナコール型の転位反応 ([1, 2] ヒドリド転位) が進行するならば、アルデヒドの α 位が重水素化された **3c** が得られる。それ故、得られたアルデヒドの α 位の重水素化率を測定することで、カチオン性環化反応の関与を明らかにすることができる。

Scheme 4-21



この反応を行うにあたっては、短時間で反応を終了することが必要である。なぜなら、生成物であるアルデヒド **3a** の異性化実験において、**3a** はおよそ一時間で、*syn/anti* = 1:1 のジアステレオマー混合物へ異性化してしまうことがわかっているからである (Table 4-3)。最高の収率を与えた条件 (Table 4-1, entry 10; 0.01 M, Amberlyst® 15E (1 g/mmol), 72%)においても異性化速度を調べた (Table 4-6)。すると、異性化の速度は Table 4-3 の条件よりも遅いことが見いだされ、5分程度であれば、異性化の影響がほとんどないことがわかった。そこで、より異性化速度が遅く収率も良かった条件下 (Table 4-1, entry 10; 0.01 M, Amberlyst® 15E (1 g/mmol)) で重水素化した環状アリルラクトールエーテル **2b** を基質として用いて反応を行うことにした。

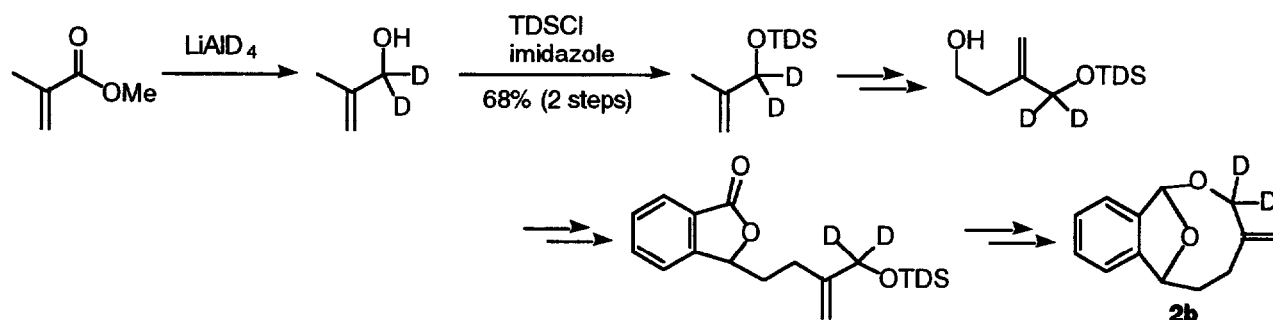
Table 4-6 Isomerization of *syn* and *anti* isomer

Time	<i>syn</i> : <i>anti</i>	<i>syn</i> : <i>anti</i> ¹
Start	89 : 11	14 : 86
5 min	90 : 10	16 : 84
15 min	85 : 15	22 : 78
30 min	79 : 21	29 : 71
1 h	69 : 31	40 : 60
5 h	53 : 47	53 : 47

1) Determined by capillary GC.

なお、重水素化基質 **2b** は、メタクリル酸メチルを LiAlD_4 で還元することで重水素化した β -メタアリルアルコールを調製した後、軽水素化体の基質 **2a** と同様 (Scheme 4-11) にして合成した (Scheme 4-23)。

Scheme 4-22

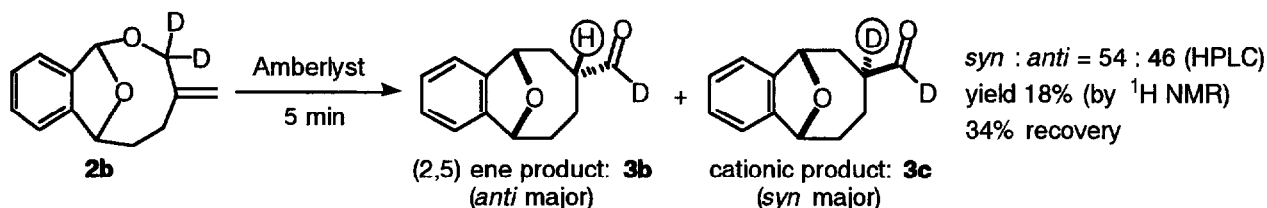


また、分析は次のように行うことにした。まず、得られたアルデヒドの *syn* 体、*anti* 体を完全に分離する。そして、*syn* 体、*anti* 体それぞれについて、 α 位水素が軽水素のアルデヒド、 α 位水素が重水素のアルデヒドの分子イオンピークの比 (α 位に軽水素が置換しているなら分子量 203、 α 位に重水素が置換しているなら分子量 204) を比較することで、アルデヒド α 位がどの程度重水素化されているのか否かを調べる。それにより、軽水素置換体 **3b** が得られれば (2, 5) エン環化反応が、重水素置換体 **3c** が得られればカチオン性環化反応が進行したと判定できる。

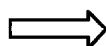
実際に反応を行ったところ、収率 18%ではあるが目的のアルデヒド体を得ることができた (Scheme 4-23)。次にアルデヒド *syn*、*anti* 異性体の分離をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで試みたが、*syn* 体、*anti* 体を完全に分離することは困難であった。そこで、

LCMS によって *syn*、*anti* 異性体の分離、及び分子量測定を行った。結果を Table 4-7a に示す。

Scheme 4-23

Table 4-7a **3b** : **3c** ratio in *syn*, *anti* isomer

	<i>syn</i>	:	<i>anti</i>
	(3b / 3c)		(3b / 3c)
(Na-salt)	54	:	46
	(31 / 69)		(71 / 29)
(K-salt)	54	:	46
	(24 / 76)		(63 / 37)

Table 4-7b *syn* : *anti* ratio in **3b**, **3c**

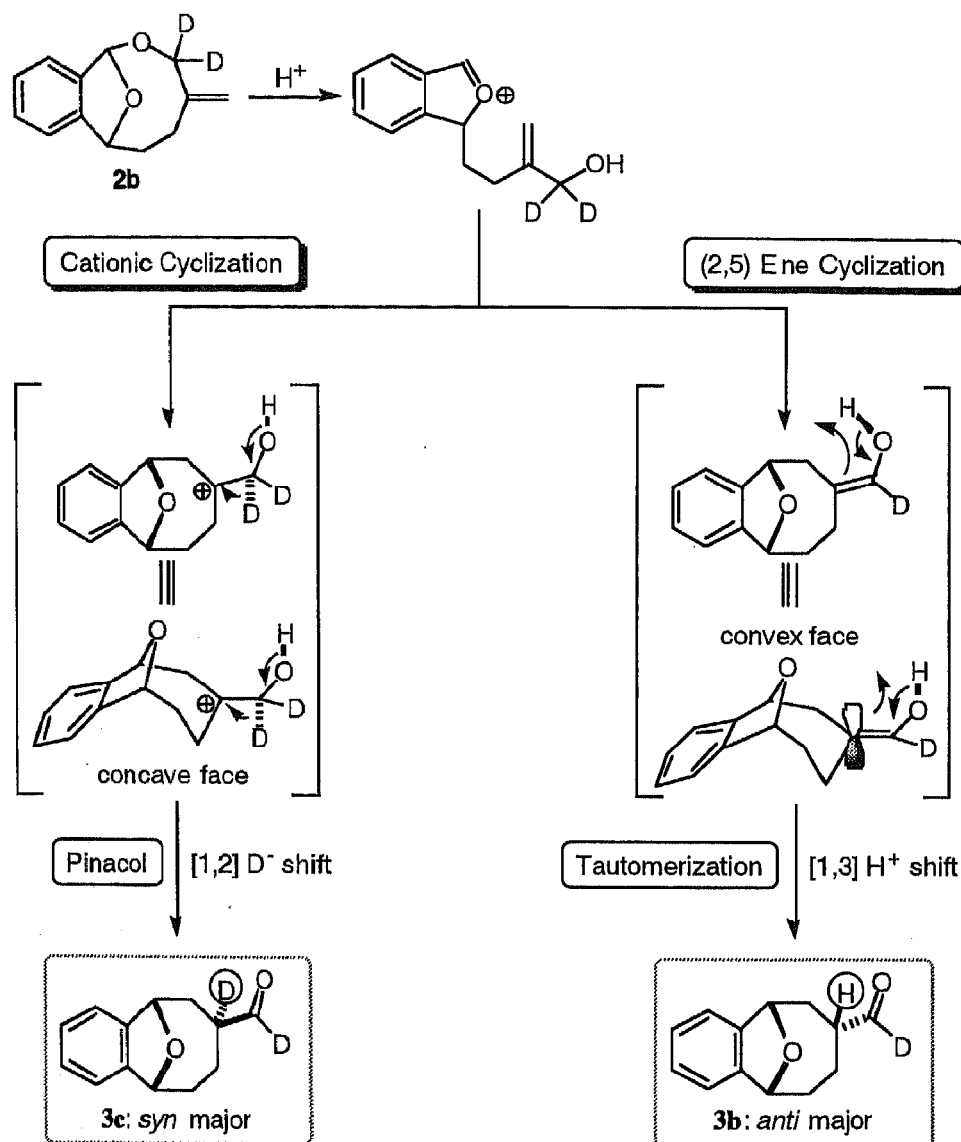
	3b	:	3c
	(<i>syn</i> / <i>anti</i>)		(<i>syn</i> / <i>anti</i>)
(Na-salt)	49	:	51
	(34 / 66)		(74 / 26)
(K-salt)	42	:	58
	(31 / 69)		(71 / 29)

測定の結果、分子イオンピークは極微量しか検出されず、サンプル管のガラスに由来すると思われるナトリウム、カリウム塩イオンのピークとして観測された。そこで、アルデヒドのナトリウム、カリウム塩イオンのピークの強度を比較することにより、 α 位に水素が置換しているのか重水素が置換しているのかを判断することにした。すると、Table 4-7a に示したように、*syn* 体では α 位に重水素が置換しているアルデヒド **3c** が約7割と主生成物であり、*anti* 体では α 位に軽水素が置換しているアルデヒド **3b** が約7割と主生成物であった。このデータから、**3b**、**3c** の比を換算したところ、およそ 1:1 であった (Table 4-7b)。**3b**、**3c** それぞれの *syn*、*anti* 比は、**3b** は *anti* 体が主生成物であり、**3c** は *syn* 体が主生成物であった。

以上、**3b**、**3c** がおよそ 1:1 で得られたことより、本反応には (2, 5) エン環化反応に加え、カチオン性環化反応の寄与があることが明らかとなった。また、同時に (2, 5) エン環化反応では *anti* 体が主生成物であること、そしてカチオン性環化反応では *syn* 体が主生成物であることも明らかとなった。この知見を基に、反応機構について次のように考察した (Scheme 4-25)。重水素化体 **3c** において *syn* 体が主に生成したことについては、カチオン性環化反応で説明できる。すなわち、オキソニウムイオンと側鎖のオレフィンとの求電子付加反応による炭素—炭素結合生成に続いて、ヒドロキシメチル基の重水素が分子の *concave* 面から [1, 2] シフトし (ピナコール型転位反応)、 α 位に重水素の置換した *syn*-**3c** が主に生成したと考えられる。一方、軽水素化体 **3b** において *anti* 体が主に生成したことについては、(2, 5) エン環化反応が進行して生じたエノール水素の、分子の *convex* 面からの [1, 3] 移動 (及び Amberlyst® 15E のプロトンが *convex* 面からエノールへ付加) によって互変異性化し、 α 位に軽水素の置換した *anti*-**3b** を主に生成したと考

えられる。これらの反応中間体について PM3 計算を行い、分子のコンフォメーションを解析した結果、以上考えた中間体が最安定構造をとることが示され、計算によっても上記の考察が裏付けられた。

Scheme 4-24

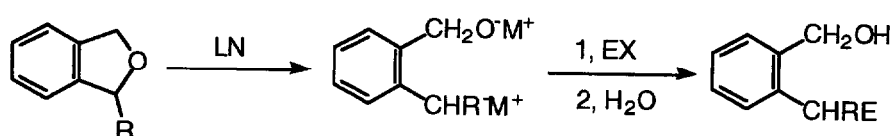


以上の検討より、重水素化基質 **2b** の反応において、(2, 5) エン環化反応に加えてカチオン性環化の寄与があることが明らかとなった。それ故、基質 **2a** の反応においても(2, 5) エン環化反応に加えてカチオン性環化の寄与があると結論した。この理由として、本反応では、オキソニウムイオン中間体がアリル位に水酸基を有するため、これから生じる β -ヒドロキシカチオン中間体の転位による安定化が起こりうるためにカチオン性環化反応が進行しやすくなったためと考えられる。

4-4 8員環化合物の合成

次に、得られたアルデヒド体のオキソラン環部位の開環反応を試みた。これにより、合成困難な8員環の構築が可能となる。オキソラン環部位の開環は、アルデヒドあるいはその誘導体を還元的条件下¹⁵で処理することにより可能であると考えられ、これにより酸素官能基を有する8員環を得ることができる。反応条件は、Azzena らの報告¹⁶を参考にした。すなわち、ナフタレン存在下リチウムにより、ベンジル位オキソラン環を還元的に開裂するという方法を用いた (Scheme 4-25)

Scheme 4-25

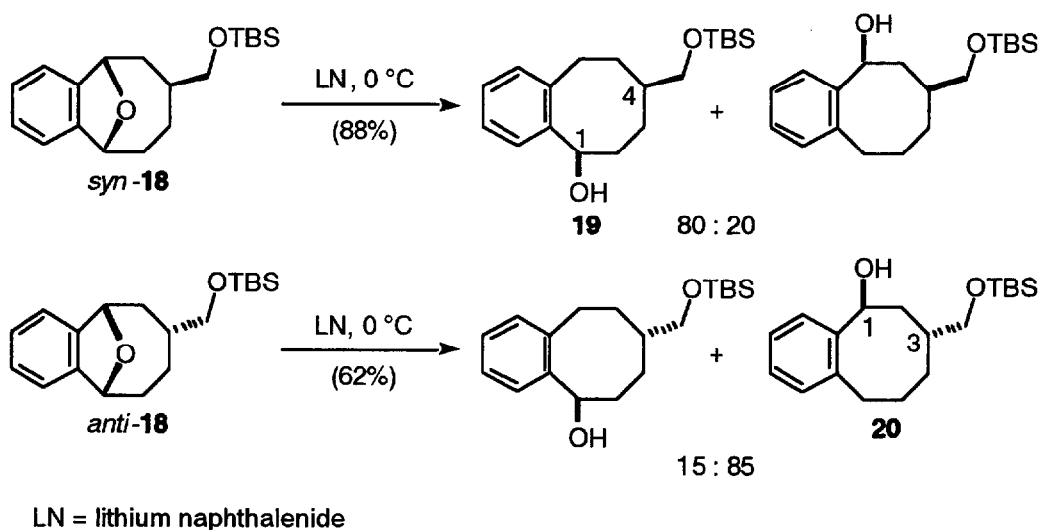


LN = lithium naphthalenide

まず、得られたアルデヒド体 **3a** を *syn* 体、*anti* 体に単離した後、DIBAL-H で還元し、アルコールに導いたものを基質として用いた。これは、*syn* 体を用いた場合には、アルコールに結合したリチウムカチオンがオキソラン酸素にキレート可能であるのに対し *anti* 体ではキレート効果が期待できないため、両者で開環生成物の位置選択性が異なると考えられたからである。しかし、反応開始後2日後の時点でも、原料がおよそ半分残っており、ごく少量の開環体と思われるものが得られたのみであった。そこで、アルコールをシリル保護したものを基質として用いることにした。まず、得られたアルデヒド体 **3a** を *syn* 体、*anti* 体に単離した後、還元し、シリル保護体 **18** へと導きこれを基質とした。次に、基質 **18** を THF 中、触媒量のナフタレン存在下、リチウムにより還元した (Scheme 4-26)。また、反応後処理には水を用いた。その結果、反応は速やかに進行し、望む8員環生成物が得られた。その際、開環の位置選択性¹⁷がシリルオキシメチル基の相対立体化学によって決定された。すなわち、*syn* 体からは 1,4-*syn* 体 **19** が、*anti* 体からは 1,3-*anti* 体 **20** がそれぞれ優先的に生成した。

以上、(2, 5) エン環化反応が8員環合成に利用可能であることを明らかにした。

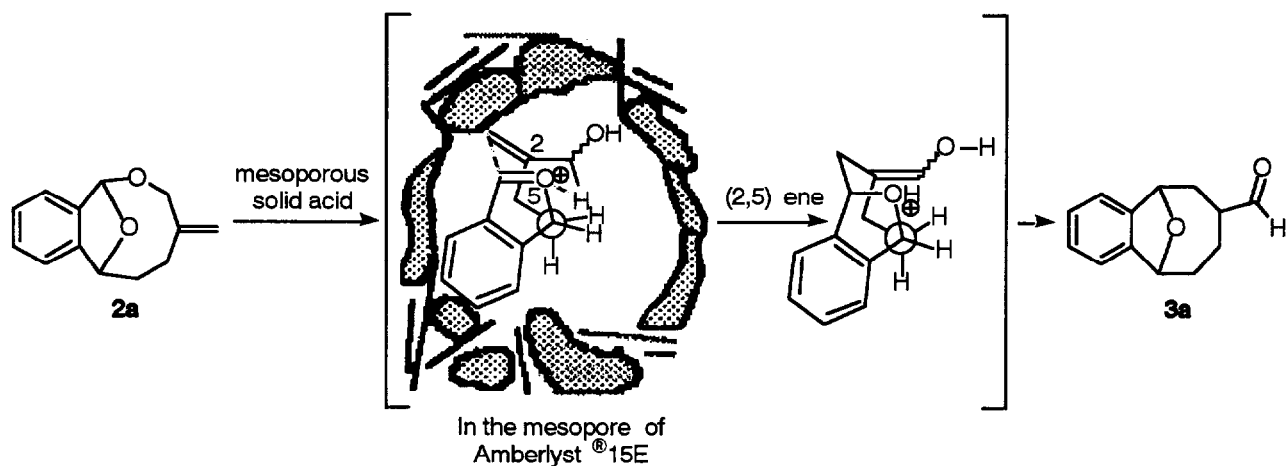
Scheme 4-26



4-5 まとめ

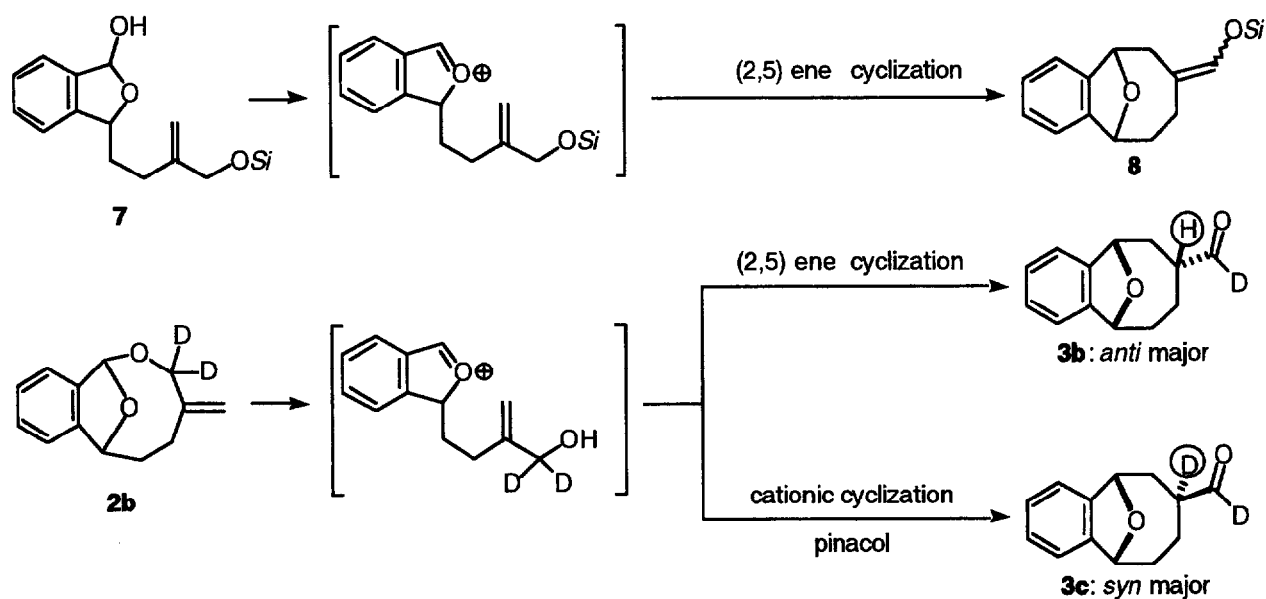
本章では、環状アリルラクトールエーテル **2a** を用いた (2, 5) エン環化反応について検討した。種々条件検討した結果、メソ多孔質固体酸触媒を用いた場合に、アルデヒド体 **3a** が得られることを見いだした (Scheme 4-28)。

Scheme 4-28



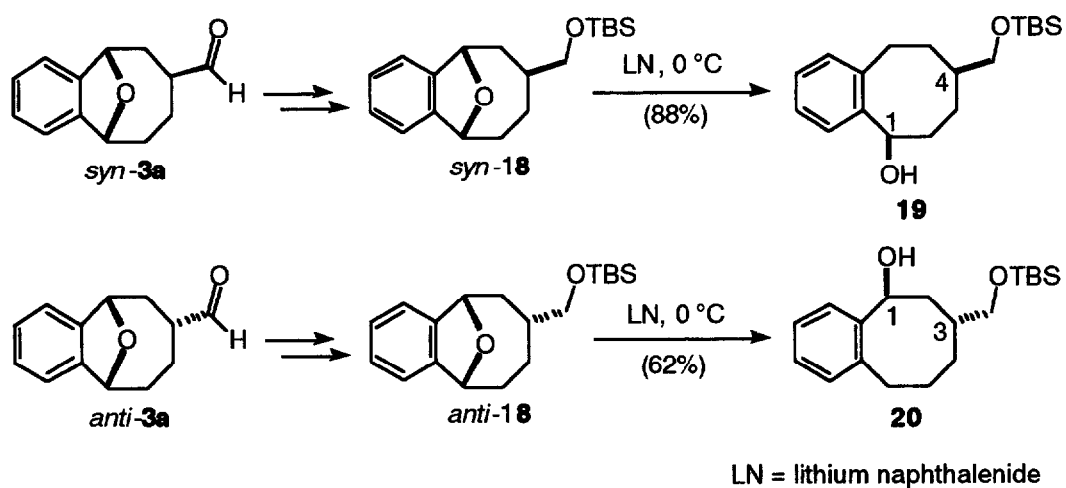
上記の反応の機構について種々検討を行った。**3b**、**8** が得られたことより、(2, 5) エン環化反応の寄与があることが明らかとなった (Scheme 4-29)。

Scheme 4-29



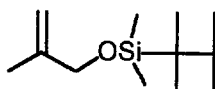
次に、得られたアルデヒド体 **3a** のオキソラン環部位を開環し、8員環合成を試みた。その結果、還元的条件下でオキソラン環部位が開環し、8員環生成物を得ることができた。これにより、(2, 5) エン環化反応が8員環合成に利用可能であることを明らかにした (Scheme 4-30)。

Scheme 4-30



References for Chapter 4

1. Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6056.
2. Mikami, K.; Kishino, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3705.
3. (a) 日本化学会編、マイクロポラス・クリスタル、学会出版センター, **1994**, 東京. (b) Onaka, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1995**, *53*, 392.
4. (a) イオン交換樹脂とその技術と応用(基礎編)オルガノ株式会社, **1997**, 東京 (b) *ibid.* (応用編) オルガノ株式会社, **1997**, 東京.
5. For reviews on eight-membered ring formation, see: (a) Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757. (b) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881. (c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
6. For eight-membered ring formation by the intramolecular carbonyl-ene reaction: see, Kato, N.; Okamoto, H.; Arita, H.; Imaoka, T.; Miyagawa, H.; Takeshita, H. *Synlett*, **1994**, 337.
7. (a) Ohtsuka, T.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1923. (b) Harmata, M.; Elahmad, S.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1241. (c) Magnus, P.; Diorazio, L.; Donohoe, T. J.; Giles, M.; Pye, P.; Tarrant, J.; Thom, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14147.
8. Ohmura, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6859.
9. Mikami, K.; Shimizu, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2952.
10. Aldrich: Lot. No. 07812AN.
11. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.
12. For a mechanistic discussion of internal hydride migration, see: (a) Mislow, K.; Siegel, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1060. (b) Ley, J. B.; Vernon, C. A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2987. (c) Collins, C. J.; Rainey, W. T.; Smith, W. B.; Kaye, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 460. (d) Smith, W. B.; Bowman, R. E.; Kmet, T. *ibid.* **1959**, *81*, 997. (e) Nakamura, K.; Osamura, Y. *ibid.* **1993**, *115*, 9112. (f) Wennerberg, J.; Frejd, T. *Acta, Chem. Scand.* **1998**, *52*, 95.
13. Westheimer, F. H. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 265.
14. (a) Snider, B. B.; Eyal, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8160. (b) Singleton, D. A.; Hang, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 895.
15. Reductive opening of oxolane rings: (a) Otsuka, T.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1923. (b) Harmata, M.; Elahmad, S.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1241.
16. Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4913.
17. Reviews on remote stereocontrol: (a) Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2917. (b) Sailes, H.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1785. (c) Thomas, E. J. *Chemtracts-Org. Chem.* **1994**, *7*, 207. (d) Mikami, K.; Shimizu, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 3.

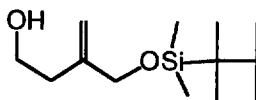
Experimental Section for Chapter 4**Preparation of (1*R*',7*R*')-4-Methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane (2a).****3-Dimethylthexylsilyloxy-2-methylpropene (10).**

To a stirred solution of hexyldimethylsilyl chloride (27.4 g, 153.1 mmol) and dry DMF (70 mL) was added a solution of β -methallyl alcohol **9** (9.2 g, 127.6 mmol) in DMF (50 mL) and imidazole (22 g, 323 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h and then poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether several times, and then the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled (85°C, 7 mmHg) to afford 26.9 g (98%) of 3-dimethylthexylsilyloxy-2-methylpropene **10**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.98 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -3.5, 18.5, 19.0, 20.3, 25.3, 34.2, 66.6, 109.1, 144.7.

IR (neat) 2962, 2870, 1464, 1253, 1116, 1087, 847, 832, 777 cm⁻¹.

3-(Dimethylthexylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol (11).

To a stirred solution of 3-dimethylthexylsilyloxy-2-methylpropene **10** (32.3 g, 150.6 mmol), paraformaldehyde (4.5 g, 150.6 mmol) and dry dichloromethane (350 mL) in the presence of MS 4A, was added dimethylaluminum chloride (145 mL of 1.04 *M* solution in hexane, 151 mmol) at -78°C. The reaction temperature was gradually raised to room temperature and stirred for 10 h. To the reaction mixture was then added a saturated aqueous solution of sodium sulfate and ether. After 12 h, to the mixture, was added anhydrous sodium sulfate. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel

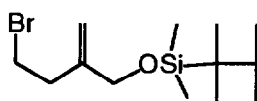
(hexane/ether = 2 : 1) to afford 10.7 g (29%) of 3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol **11**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.63 (set, J = 6.9 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.10 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.5, 18.4, 20.2, 25.2, 34.1, 36.8, 61.3, 66.2, 112.6, 145.5.

IR (neat) 3338, 2962, 2870, 1657, 1466, 1255, 1083, 1050, 832, 777 cm^{-1} .

1-Bromo-3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene (**12**).



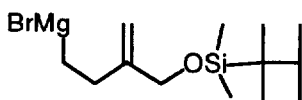
To a stirred solution of 3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol **11** (6.9 g, 28.3 mmol) in dry dichloromethane (190 mL) was added triphenylphosphine (8.9 g, 33.9 mmol) and carbontetrabromide (14.1 g, 42.45 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min and then poured into saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 several times, and then the combined organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 10 : 1) to afford 8.1 g (93%) of 1-bromo-3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene **12**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.64 (set, J = 6.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.5, 18.5, 20.3, 25.2, 31.0, 34.1, 36.3, 65.5, 111.5, 145.7.

IR (neat) 2962, 2868, 1466, 1255, 1089, 832, 777 cm^{-1} .

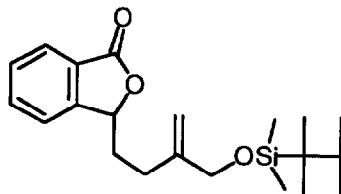
3-(Dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butenylmagnesium bromide.



A round-bottom, two-necked, 100 mL flask equipped with reflux condenser was charged with magnesium (1.8 g, 74 mmol) and iodide, and stirred for 12 h. To this reaction vessel was added THF (2 mL) and a solution of 1-bromo-3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene **12** (7.3 g, 23.6

mmol) 1,2-dibromoethane in THF (22 mL) dropwise and stirred for several hours.

3-(3-Dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3H)-one (13).

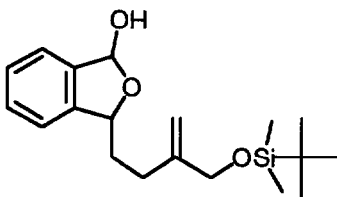


To a stirred solution of diisopropylamine (1.9 mL, 14.3 mmol) in dry THF (70 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*-BuLi (6.2 mL of 1.5 *M* solution in hexane, 9.3 mmol). The reaction mixture was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min and at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ again. To this mixture was added a solution of *o*-phthalaldehydic acid (1.4 g, 9.5 mmol) in dry THF (27 mL). The resulting solution was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and 3-(dimethylhexylsilyloxymethyl) butenylmagnesium bromide (THF solution, 23.6 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 3 h and then poured into 1 *N* HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate several times, and the combined organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 3 : 1) to afford 2.4 g (70 %) of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3H)-one **13**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H), 0.85 (s, 6H), 0.87 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H), 1.62 (sept, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.50 (dd, $J = 3.3, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.2, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.5, 18.5, 20.3, 25.2, 27.9, 33.1, 34.1, 65.8, 80.8, 109.6, 121.68, 125.7, 126.2, 129.1, 134.0, 147.1, 149.8, 170.5.

IR (neat) 2962, 1769, 1466, 1253, 1079, 833 cm^{-1} .

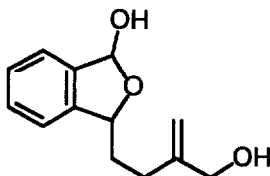
***cis/trans*-mixture of 3-(3-Dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (7a).**

To a stirred solution of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one **13** (2.4 g, 6.6 mmol) in dry dichloromethane (36.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added DIBAL-H (7.7 mL of 0.95 *M* solution in toluene, 7.3 mmol). The reaction was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2.5 h and then quenched by addition of saturated aqueous solution of sodium sulfate and allowed to warm to room temperature. To the mixture was added anhydrous sodium sulfate and ether. The mixture was stirred for 1 h, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 3:1) to afford 2.2 g (90%) of *cis/trans*-mixture of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **7a**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , *cis/trans* mixture) δ 0.09 (s, 12H), 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 0.94 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H), 0.95 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H), 1.58-2.07 (m, 6H), 2.14-2.36 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.03 (dd, $J = 3.9, 7.5\text{ Hz}$, *trans*-1H), 5.20 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.31-5.35 (m, *cis*-1H), 6.36 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, *trans*-1H), 6.43 (dd, $J = 1.8, 7.2\text{ Hz}$, *cis*-1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.23-7.26 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ -3.3, 18.8, 20.6, 25.5, 28.4, 28.7, 34.5, 34.6, 36.0, 66.1, 82.1, 82.8, 101.1, 108.9, 121.1, 121.3, 123.3, 123.4, 129.1, 129.2, 140.2, 140.5, 142.8, 142.9, 148.6, 148.7.

IR (neat) 3364, 2960, 1464, 1253, 1112, 832 cm^{-1} .

***cis/trans*-mixture of 3-(4-Hydroxy-3-methylenebutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (14).**

To a stirred solution of *cis/trans*-mixture of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **7a** (2.2 g, 6.0 mmol) and dry THF (70 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added tetrabutylammonium fluoride (6.6 mL of 1.0 *M* solution in THF, 6.6 mmol). The reaction was kept at room temperature for 2 h and then quenched by addition of water. The aqueous phase was

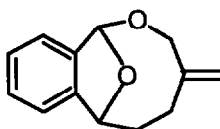
extracted with ether, and the combined organic phase was rinsed with brine, dried anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 1 : 3) to afford 1.1 g (85 %) of *cis/trans*-mixture of 3-(4-hydroxy-3-methylenebutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **14**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 1.75-2.01 (m, 2H), 2.04-2.34 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.21 (dd, $J = 3.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.46 (dt, $J = 2.1, 7.2$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3 , *cis/trans* mixture) δ 28.1, 28.3, 33.9, 35.2, 65.8, 82.0, 82.7, 100.6, 100.7, 109.8, 110.0, 121.0, 121.1, 123.0, 123.1, 128.0, 128.1, 129.2, 129.3, 139.2, 139.3, 142.0, 142.1, 148.3, 148.5.

IR (neat) 3294, 2922, 1657, 1441, 1249, 1017, 903, 758 cm^{-1} .

(1*R,7*R**)-4-Methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane (2a).**



To a stirring solution of *cis/trans*-mixture of 3-(3-methylene-4-hydroxybutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **14** in dry dichloromethane (500 mL) (1.1 g, 5.1 mmol) at r.t. in the presence of MS 4A (2.3 g) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (97 mg, 0.51 mmol). The reaction was kept at rt for 15 min, and poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane/ether = 6 : 1) to afford 637 mg (62 %) of (1*R**,7*R**)-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane **2a**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.48 (dt, $J = 3.6, 12.6$ Hz, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.95 (dt, $J = 4.5, 13.2$ Hz, 1H), 2.24 (ddt, $J = 4.2, 12.9, 14.4$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.15 (t, $J = 3.3$, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 30.6, 38.0, 67.6, 82.6, 104.7, 117.2, 121.4, 123.4, 128.0, 129.5, 136.9, 143.1, 148.6.

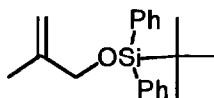
IR (neat) 2932, 1640, 1462, 1255, 1087, 915 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 202$ ($\text{M}^+\bullet$).

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found, 202.0997 ($\text{M}^+\bullet$).

Preparation of cis/trans-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (7b).

3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropene.



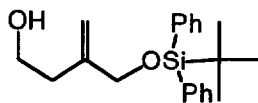
To a stirred solution of β -methallyl alcohol **9** (7.3 g, 100.7 mmol) in DMF (50 mL) was added *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (30.2 g, 110.0 mmol) and imidazole (13.6 g, 200 mmol) at 0°C. The reaction mixture was warm to room temperature and stirred for 7 h, and then poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether several times, the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane/ether = 20 : 1) to afford 31.2 g (100%) of 3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropene.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.71-7.76 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.0, 19.3, 26.8, 67.3, 109.1, 127.6, 129.6, 133.7, 135.5, 144.2.

IR (neat) 3052, 2962, 1429, 1114, 702 cm^{-1} .

3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol.

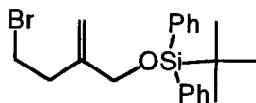


The titled compound was prepared in 40% yield from 3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropene according to the procedure described for 3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol **11**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 2.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.67-7.70 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.0, 26.8, 36.6, 61.1, 66.7, 112.5, 127.7, 129.8, 133.2, 135.5, 144.8.

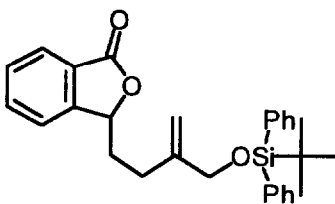
IR (neat) 3328, 2962, 1742, 1429, 1243, 1112, 704 cm^{-1} .

1-Bromo-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-3-butene.

The titled compound was prepared in 87% yield from 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol according to the procedure described for 1-bromo-3-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-3-butene **12**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 9H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.98 (dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 6H), 7.69-7.74 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.2, 26.8, 30.8, 36.4, 66.2, 111.9, 127.7, 129.7, 133.4, 135.5, 145.0.
IR (neat) 2934, 1429, 1114, 702 cm^{-1} .

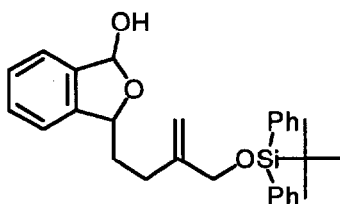
3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-3-butenyl)1,3-dihydro-2-benzofuran-1-(3*H*)-one.

The titled compound was prepared in 43% yield from *o*-phthalaldehydic acid according to the procedure described for 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one **13**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 1.73-1.92 (m, 1H), 2.07-2.30 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 7H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 5H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.2, 26.8, 28.0, 33.1, 66.4, 80.6, 110.0, 121.7, 125.7, 126.1, 127.7, 129.1, 129.7, 133.4, 133.9, 135.5, 146.5, 149.8, 170.7.
IR (neat) 2934, 1769, 1473, 1429, 1288, 1112, 704 cm^{-1} .

cis/trans-mixture of 3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (**7b**).



The titled compound was prepared in 92% yield from 3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-3-butenyl)1,3-dihydro-2-benzofuran-1-(3*H*)-one according to the procedure described for *cis/trans*-mixture of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **7a**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , *cis/trans*-mixture) δ 1.16 (s, 18H), 1.57-1.95 (m, 4H), 2.09-2.30 (m, 4H), 3.58 (bs, 1H), 3.65 (bs, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.93-4.99 (m, 3H), 5.24-5.28 (m, 1H), 5.35-5.37 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 4H), 7.19-7.23 (m, 14 H), 7.75-7.80 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6 , *cis/trans*-mixture) δ 19.5, 27.0, 28.5, 28.8, 34.5, 36.1, 66.8, 81.9, 82.6, 101.0, 109.1, 109.2, 121.1, 121.3, 123.3, 123.4, 127.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.1, 130.0, 140.1, 140.4, 142.8, 142.9, 148.1.

IR (neat) 3364, 2934, 1657, 1464, 1112, 704 cm^{-1} .

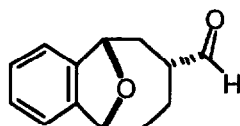
General Procedure for the Solid Acid-Catalyzed Oxonium Ene Reaction of the (1*R,7*R**)-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane (**2a**).**

To a stirred solution of **2a** (49 mg, 0.24 mmol) in dichloromethane (24 mL) at room temperature was added solid acid. The reaction was kept at room temperature for reported time and then filtered through Celite, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ether = 3 : 1) to afford the aldehyde (**3**).

General Procedure for the Solid Acid-Catalyzed Oxonium Ene Reaction of the *cis/trans*-mixture of 3-(3-Dimethyltexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (7a) and *cis/trans*-mixture of 3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (7b).

To a stirring solution of **7** and dichloromethane at room temperature in the presence of MS 4A was added solid acid. The reaction was kept at room temperature for reported time and then filtered through celite, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ether = 3 : 1) to afford the aldehyde **3**.

(1*S, 3*R**, 6*R**)-3-Formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-3a).**



^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.51 (dddd, $J = 3.0, 10.5, 12.3, 14.1$ Hz, 1H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.68 (dddd, $J = 3.3, 4.2, 11.7, 13.8$ Hz, 1H), 2.27 (dddd, $J = 1.2, 5.7, 8.4, 13.8$ Hz, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H), 9.10 (s, 1H).

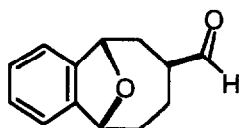
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 21.3, 35.5, 36.4, 50.6, 79.5, 83.4, 120.5, 120.7, 127.6, 127.8, 141.1, 146.1, 201.5.

IR (neat) 2930, 1723, 1462, 1367, 1249, 1069, 1002, 756 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 202$ ($\text{M}^+\bullet$), HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found 202.0998 ($\text{M}^+\bullet$).

capillary GC (OV-1701, 170°C, INJ/DET 200°C). $t_R = 21.1$ min.

(1*S, 3*S**, 6*R**)-3-Formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (*syn*-3a).**



^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.20 (dddd, $J = 0.9, 5.1, 9.6, 14.1$ Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.59 (dt, $J = 5.1, 9.9$ Hz, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J = 5.7, 9.6, 14.1$ Hz, 1H), 2.10 (ddt, $J = 5.1, 7.5, 14.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 9.14 (s, 1H).

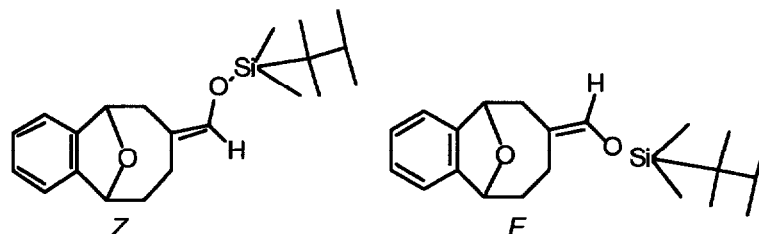
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 24.2, 33.5, 37.5, 46.8, 81.1, 81.5, 120.5, 120.7, 127.5, 127.8, 142.2, 145.4, 202.2.

IR (neat) 2966, 2910, 1725, 1412, 1263, 1062, 1013, 801 cm^{-1} .

EI-MS m/z = 202 ($M^{+\bullet}$), HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found 202.0989 ($M^{+\bullet}$).

capillary GC (OV-1701, 170°C, INJ/DET 200°C). t_R = 21.8 min.

(*Z/E*)-(1*S*^{*}, 6*R*^{*})-3-(Dimethylhexylsilyloxymethylene)-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (7a).



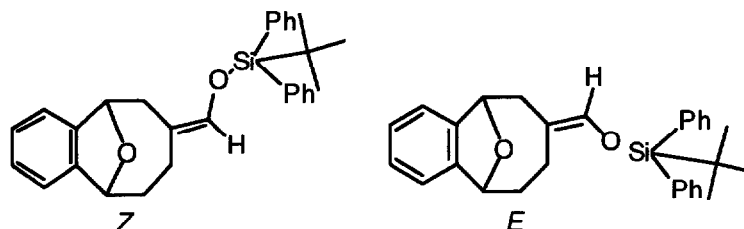
The assignments of *E/Z* isomers were performed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY and ^{13}C - ^1H COSY.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , *E/Z* mixture) δ -0.15 (s, E-3H), -0.07 (s, Z-3H), -0.06 (s, E-3H), -0.01 (s, Z-3H), 0.73 (s, E-3H), 0.75 (s, E-3H), 0.82 (s, Z-6H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, E-6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, Z-6H), 1.39-1.67 (m, *E/Z*-5H), 1.95 (d, J = 13.8 Hz, E-1H), 1.96-2.18 (m, *E/Z*-3H), 2.28-2.43 (m, E-2H), 2.57 (dt, J = 1.2, 14.7 Hz, Z-1H), 2.63 (ddd, J = 1.5, 5.7, 13.8 Hz, E-1H), 3.07 (ddd, J = 1.2, 6.6, 14.7 Hz, Z-1H), 5.35 (appd, J = 6.3 Hz, *E/Z*-3H), 5.41 (d, J = 6.0 Hz, Z-1H), 5.61 (s, E-1H), 5.96 (s, Z-1H), 6.72-7.03 (m, *E/Z*-8H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6 , *E/Z* mixture) δ -3.5, -3.3, 18.8, 18.9, 20.2, 20.3, 23.6, 25.3, 25.4, 27.6, 33.9, 34.4, 36.5, 37.6, 42.2, 81.4, 81.9, 82.0, 82.3, 116.6, 117.6, 120.3, 120.4, 120.7, 120.9, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 136.2, 136.3, 143.6, 144.1, 144.3, 145.1.

IR (neat) 2960, 1667, 1462, 1255, 1143, 835 cm^{-1} .

(*Z/E*)-(1*S*^{*}, 6*R*^{*})-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethylene)-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (7b).



The assignments of *E/Z* isomers were performed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY and ^{13}C - ^1H COSY.

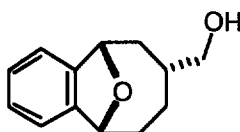
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , *E/Z* mixture) δ 1.05 (s, *E*-9H), 1.11 (s, *Z*-9H), 1.27-1.37 (m, *Z*-1H), 1.49-1.57 (m, *Z*-1H), 1.73 (dddd, $J = 1.2, 5.7, 9.3, 13.2$ Hz, *E*-1H), 1.81 (d, $J = 13.8$ Hz, *E*-1H), 1.90-2.02 (m, *Z*-2H), 2.26 (ddt, $J = 5.4, 7.2, 13.2$ Hz, *E*-1H), 2.48-2.64 (m, *E*-3H), 2.89 (dt, $J = 1.2, 14.4$ Hz, *Z*-1H), 3.11 (ddd, $J = 1.2, 5.7, 14.4$ Hz, *Z*-1H), 5.30 (d, $J = 5.4$ Hz, *E*-1H), 5.37 (d, $J = 5.7$ Hz, *Z*-1H), 5.41 (d, $J = 6.9$ Hz, *E*-1H), 5.50 (d, $J = 5.7$ Hz, *Z*-1H), 5.78 (s, *E*-1H), 6.04 (s, *Z*-1H), 6.67-7.75 (m, *Z/E*-28H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6 , *E/Z* mixture) δ 19.3, 19.4, 23.9, 26.6, 26.7, 27.6, 33.7, 36.7, 37.2, 41.8, 81.7, 81.8, 81.9, 82.3, 116.8, 117.5, 120.4, 120.6, 120.9, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 128.1, 130.0, 130.1, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 135.6, 135.7, 135.9, 136.8, 136.9, 143.4, 143.9, 144.7, 145.2.

IR (neat) 2932, 1667, 1429, 1141, 1114, 702 cm^{-1} .

Preparation of (1*S, 6*R**)-3*R**-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-18).**

(1*S, 6*R**)-3*R**-Hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane.**

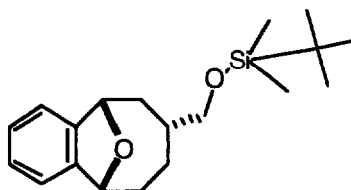


To a stirred suspension of lithium aluminum hydride (17.1 mg, 0.45mmol) in ether (3 mL) at room temperature was added (1*S**, 6*R**)-3*R**-formyl-11-oxabenzobicyclo[4,2,1]nonane (*anti*-3a) (75.4 mg, 0.37 mmol) in ether (1 mL) and stirred for 40 min. To this reaction mixture was then added water (0.026 mL), 15% sodium hydroxide (0.026 mL), water (0.078 mL) and ethyl acetate. The mixture was stirred for 1 h, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 1 : 2) to afford 71.7 mg (94%) of (1*S**, 6*R**)-3*R**-hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.49-0.63 (m, 1H), 1.15 (dd, $J = 11.7, 13.2$ Hz, 1H), 1.39 (dt, $J = 3.3, 14.1$ Hz, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.92 (tt, $J = 3.6, 12.9$ Hz, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.27 (dddd, $J = 0.6, 5.7, 8.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 6.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 36.8, 38.4, 40.6, 68.1, 79.8, 83.7, 120.3, 120.4, 127.3, 127.6, 140.8, 146.3.

IR (neat) 3348, 2924, 1462, 1367, 1067, 1006, 756 cm^{-1} .

(1*S, 6*R**)-3*R**-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-18).**

To a stirred solution of (1*S**, 6*R**)-3*R**-hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (67.4 mg, 0.33 mmol) in DMF (0.3 ml) at room temperature was added imidazole (71.5 mg, 1.1 mmol) and *tert*-butyldimethylsilylchloride (106.0 mg, 0.7 mmol). The reaction mixture was immersed for 2 h and then poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether several times, and the combined organic phase was washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 20 : 1) to afford 103.1 mg (98%) of (1*S**, 6*R**)-3*R**-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-18).

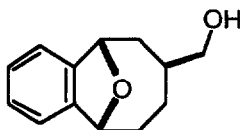
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.47-0.64 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (ddd, *J* = 0.6, 11.4, 13.5 Hz, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.75 (dddd, *J* = 1.8, 3.0, 4.2, 14.1 Hz, 1H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.47 (dddd, *J* = 1.5, 5.7, 8.7, 13.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 7.2, 9.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 5.7, 9.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.90-7.12 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.8, 17.8, 24.2, 25.5, 36.4, 38.1, 40.1, 67.7, 79.6, 83.4, 119.8, 119.9, 126.7, 127.0, 140.5, 146.1.

IR (neat) 2930, 1473, 1255, 1110, 853 cm⁻¹.

Preparation of (1*S, 6*R**)-3*S**-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (syn-18).**

(1*S, 6*R**)-3*S**-Hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane.**



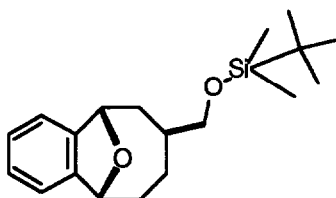
The titled compound was prepared in 94% yield from (1*S**, 3*S**, 6*R**)-3-formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (*syn*-3a) according to the procedure described for (1*S**, 6*R**)-3*R**-hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 0.85-1.04 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 28.4, 34.5, 36.9, 41.2, 67.9, 80.9, 82.8, 120.5, 120.6, 127.3, 127.6, 142.4, 146.7.

IR (neat) 3366, 2926, 1462, 1079, 1006, 843, 748 cm⁻¹.

(1*S, 6*R**)-3*S**-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (Syn-18).**



The titled compound was prepared in 98% yield from (1*S**, 6*R**)-3*S**-hydroxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane according to the procedure described for (1*S**, 6*R**)-3*R**-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.06 (m, 3H), -0.05 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.98-1.12 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.74 (ddd, *J* = 4.5, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 5.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.51 (dd, *J* = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H).

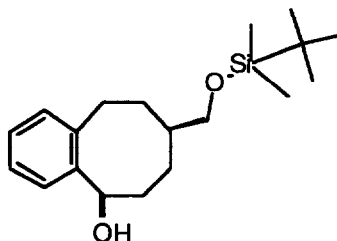
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.4, 18.2, 25.9, 28.1, 34.1, 36.2, 41.0, 68.2, 80.8, 82.8, 120.2, 120.4, 127.1, 127.4, 141.5, 146.2.

IR (neat) 2930, 1473, 1257, 1106, 837 cm^{-1} .

General Procedure for the Reductive Cleavage of the Oxolane Ring of *tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-oxabicyclo[4.2.1]nonane (18).

Li metal (83.5 mg of 30% wt. dispersion in mineral oil, 10 equiv.) was placed under Ar in a two-necked flask equipped with glass coated magnetic stirrer, washed with THF (1 mL $\times$ 3), and suspended in 1 mL of THF. 2.3 mg of naphthalene was added to the suspension of the metal, and the mixture was stirred until a dark green color appeared. The mixture was chilled to 0°C, and a solution of **7** (0.361 mmol) in 1 mL of THF was added. After stirring for 2 h, the reaction was quenched by a slow and dropwise addition of water. The resulting mixture was extracted with ether. The organic phase was rinsed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 3:1) to afford the 8-membered ring product.

(5*R, 8*S**)-6,7,9,10-Tetrahydro-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-hydroxy-benzocyclooctene (19).**



The assignment of the regioisomers were performed by ^1H NMR and ^1H - ^1H COSY.

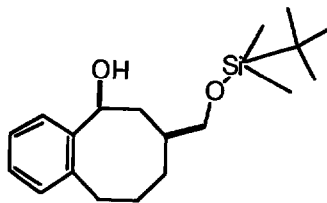
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 6H), 0.52 (ddt, J = 4.2, 6.6, 13.8 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.96-1.09 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 3.6, 4.5, 14.4 Hz, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.79 (dt, J = 2.4, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 3.3, 6.0, 14.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 7.8, 9.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 6.6, 9.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 5.4, 10.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 1.5, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.4, -5.3, 18.3, 25.9, 26.9, 33.1, 35.4, 39.6, 42.4, 69.0, 69.4, 123.8, 126.7, 127.2, 129.3, 140.3, 142.3.

IR (neat) 3302, 2932, 1464, 1257, 837 cm^{-1} .

FAB-MS m/z = 359 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiK}$ 359.1810, found 359.1826 ($[\text{M}+\text{K}]^+$).

(5*S, 7*S**)-6,8,9,10-Tetrahydro-7-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-hydroxy-benzocyclooctene.**



The assignment of the regioisomers was performed by ^1H NMR and ^1H - ^1H COSY.

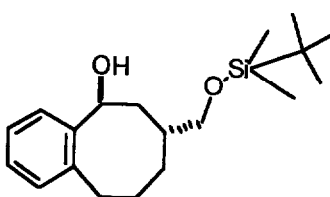
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.57-0.65 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 1.16-1.31 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 3H), 2.25 (dt, $J = 2.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 2.4, 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 6.3, 12.9$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.4, -5.3, 18.3, 25.9, 26.5, 29.0, 30.9, 38.7, 44.3, 68.8, 71.1, 123.5, 126.6, 127.1, 128.6, 137.8, 144.2.

IR (neat) 3318, 2932, 1464, 1452, 1257, 1100, 911, 837, 735 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 359$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$), HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiK}$ 359.1810, found 359.1815 ($[\text{M}+\text{K}]^+$).

(5*S, 7*R**)-6,8,9,10-Tetrahydro-7-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-hydroxy benzocyclooctene (20).**



The assignment of the regio isomers was performed by ^1H NMR and H-H COSY.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.87-0.93 (m, 1H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.83 (dt, $J = 5.7, 12.3$ Hz, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 6.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 6.3, 9.6$ Hz, 2H), 5.25 (dd, $J = 5.4, 10.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H).

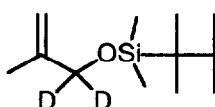
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.4, 18.2, 25.9, 31.3, 32.1, 34.4, 38.4, 43.6, 68.6, 68.7, 123.8, 126.7, 127.2, 129.3, 140.0, 142.9.

IR (neat) 3324, 2930, 1464, 1255, 1102, 837 cm^{-1} .

FAB-MS $m/z = 359$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$), HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiK}$ 359.1810, found 359.1807 ($[\text{M}+\text{K}]^+$).

Preparation of (1*R*',7*R*')-3-Dideuterated-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane (2a).

3-Dideuterated-3-dimethylhexylsilyloxy-2-methylpropene.



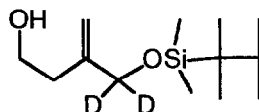
To a stirred suspension of lithium aluminum deuteride (4.5 g, 107.2 mmol) and ether (450 ml) at -78°C was added methyl methacrylate (10.5 g, 104.9 mmol) in ether (50 mL) and reaction temperature was gradually warmed up to room temperature. To this reaction mixture was then added water (4.6 mL), 15% sodium hydroxide (4.6 mL), water (13.8 mL) and ethyl acetate. The mixture was stirred for 1 h, then filtered and concentrated. The crude product obtained (8.1 g) was subjected to next treatment without purification.

To a stirring solution of crude product (8.1 g) and dry DMF (40 mL) was added dimethylhexylsilyl chloride (20.6 g, 136.6 mmol) in DMF (15 mL) and imidazole (14.3 g, 210 mmol) at 0°C . The temperature of reaction mixture was warmed to room temperature and immersed for 3 h and then poured into 1 *N* hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with ether several times, and then the combined organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 50 : 1) to afford 15.4 g (68%, 2 steps) of 3-dideuterated-3-dimethylhexylsilyloxy-2-methylpropene.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.64 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.97 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.4, 18.5, 19.0, 20.3, 25.3, 34.2, 109.2, 144.7.

IR (neat) 2962, 1659, 1466, 1253, 1139, 1118, 830 cm^{-1} .

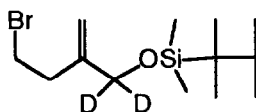
3-(Dimethylthexylsilyloxy-dideuteratedmethyl)-3-butene-1-ol.

The titled compound was prepared in 32% yield from 3-dideuterated-3-dimethylthexylsilyloxy-2-methylpropene according to the procedure described for 3-(dimethylthexylsilyloxymethyl)-3-butene-1-ol **11**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.63 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.12 (bs, 1H), 2.33 (dt, $J = 0.9, 6.3$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.93 (dt, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.4, 18.5, 20.3, 25.3, 34.1, 36.9, 61.3, 112.8, 145.5.

IR (neat) 3322, 2962, 1653, 1466, 1255, 1120, 1046, 832 cm^{-1} .

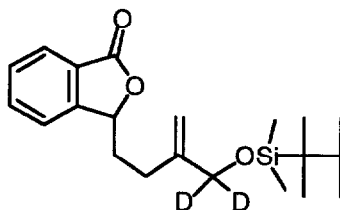
1-Bromo-3-(dimethylthexylsilyloxy-dideuteratedmethyl)-3-butene.

The titled compound was prepared in 85% yield from 3-(dimethylthexylsilyloxy-dideuteratedmethyl)-3-butene-1-ol according to the procedure described for 1-bromo-3-(dimethylthexylsilyloxymethyl)-3-butene **12**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.63 (set, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 0.6, 7.5$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.5, 18.5, 20.3, 25.2, 30.9, 34.1, 36.3, 111.7, 145.6.

IR (neat) 2962, 1653, 1466, 1255, 1114, 1042, 830 cm^{-1} .

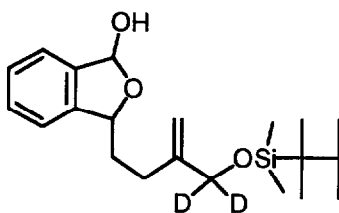
3-(3-Dimethylhexylsilyloxy-dideuteratedmethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3H)-one.

The titled compound was prepared in 61% yield from *o*-phthalaldehydic acid according to the procedure described for 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3H)-one **13**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.62 (set, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.50 (dd, $J = 3.3, 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 0.9, 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (tt, $J = 0.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.4, 18.5, 20.3, 25.2, 27.9, 33.0, 34.1, 80.8, 109.8, 121.7, 125.8, 126.2, 129.1, 134.0, 147.0, 149.8, 170.5.

IR (neat) 2960, 1769, 1466, 1253, 1120, 1035, 832 cm^{-1} .

***Cis/trans*-mixture of 3-(3-Dimethylhexylsilyloxy-dideuteratedmethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol.**

The titled compound was prepared in 96% yield from 3-(3-dimethylhexylsilyloxy-dideuteratedmethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3H)-one according to the procedure described for *cis/trans*-mixture of 3-(3-dimethylhexylsilyloxymethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **7a**.

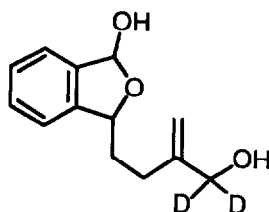
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , *cis/trans*-mixture) δ 0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.58-1.89 (m, 4H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 1.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 1.5, 3.3$ Hz,

¹H), 5.03 (dd, $J = 3.6, 7.8$ Hz, *trans*-1H), 5.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 2.1, 6.9$ Hz, *syn*-1H), 6.32 (d, $J = 7.5$ Hz, *trans*-1H), 6.39 (dd, $J = 2.1, 7.5$ Hz, *cis*-1H), 6.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆, *cis/trans*-mixture) δ -3.8, 18.4, 20.2, 25.1, 28.0, 28.4, 34.1, 34.2, 35.7, 81.8, 82.6, 101.0, 101.1, 108.9, 121.1, 121.2, 123.3, 123.4, 129.1, 129.2, 140.4, 140.6, 143.0, 143.1, 148.6, 148.7.

IR (neat) 3362, 3038, 2960, 1653, 1464, 1253, 1118, 1036, 830 cm⁻¹.

***Cis/trans*-mixture of 3-(4-dideuterated-4-hydroxy-3-methylenebutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol.**

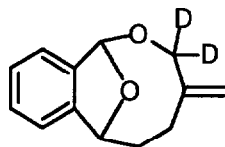


The titled compound was prepared in 98% yield from *cis/trans*-mixture of 3-(3-dimethylhexylsilyloxy-dideuteratedmethyl-3-butenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol according to the procedure described for *cis/trans*-mixture of 3-(4-hydroxy-3-methylenebutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **14**.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 1.60-1.72 (m, 1H), 1.80-2.02 (m, 3H), 2.11-2.35 (m, 4H), 4.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.99-5.04 (m, 3H), 5.37 (dt, $J = 2.4, 7.5$ Hz, *cis*-1H), 6.42 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 28.3, 28.4, 34.0, 35.4, 81.9, 82.7, 100.9, 101.0, 109.6, 109.8, 121.1, 121.3, 123.3, 123.4, 129.0, 129.1, 140.2, 140.4, 142.9, 149.1, 149.4.

IR (neat) 3292, 2934, 1651, 1110, 1009 cm⁻¹.

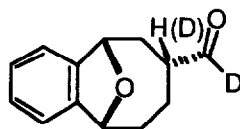
(1*R*',7*R*')-3-dideuterated-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane (2b).

The titled compound was prepared in 64% yield from *cis/trans*-mixture of 3-(4-dideuterated-4-hydroxy-3-methylenebutyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol according to the procedure described for (1*R*',7*R*')-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane **2a**

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 1.47 (dt, *J* = 3.0, 13.2 Hz, 1H), 1.65 (ddt, *J* = 3.0, 5.1, 14.4 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 2.24 (ddt, *J* = 4.2, 12.9, 14.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 30.5, 38.0, 82.5, 104.8, 116.1, 121.5, 123.4, 129.3, 138.2, 143.6, 149.3.
IR (neat) 3074, 2930, 1634, 1371, 1255, 1094, 1009 cm⁻¹.

Mixture of (1*S*',3*R*',6*R*')-12-deuterated-3-formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-3b) and (1*S*',3*R*',6*R*')-3,12-dideuterated-3-formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (*anti*-3c).



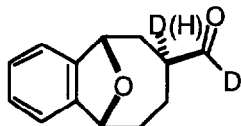
The titled compound was synthesized according to the general procedure described for the solid acid-catalyzed oxonium ene reaction of the (1*R*',7*R*')-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane **2a**.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 0.52 (dddd, *J* = 3.0, 10.5, 12.3, 14.4 Hz, 1H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 4.2, 12.3, 13.8 Hz, 1H), 2.27 (dddd, *J* = 1.2, 6.0, 8.4, 13.8 Hz, 1H), 2.35-2.44 (m, 0.7H), 5.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 21.2, 21.3, 35.4, 35.5, 36.4, 50.3, 50.4, 79.5, 83.4, 120.5, 120.7, 127.6, 127.8, 141.1, 146.1.

IR (neat) 3030, 2928, 1711, 1462, 1064, 1006 cm⁻¹.

Mixture of (1*S, 3*S**, 6*R**)-12-deuterated-3-formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (syn-3b) and (1*S**, 3*S**, 6*R**)-3,12-dideuterated-3-formyl-11-oxabenzobicyclo[4.2.1]nonane (syn-3c) .**



The titled compound was synthesized according to the general procedure described for the solid acid-catalyzed oxonium ene reaction of the (1*R**, 7*R**)-4-methylene-2,12-dioxabenzobicyclo[5.2.1]decane **2a**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.20 (dddd, $J = 1.2, 5.1, 9.9, 14.4$ Hz, 1H), 1.38-1.51 (m, 1.3H), 1.59 (dt, $J = 5.4, 9.9$ Hz, 1H), 1.62-1.68 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.10 (ddt, $J = 5.1, 7.5, 14.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 0.9, 5.4$ Hz, 1H), 6.67-6.79 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 24.1, 24.2, 33.6, 37.3, 37.4, 46.6, 81.1, 81.5, 120.5, 120.7, 127.5, 127.8, 142.2, 145.4.

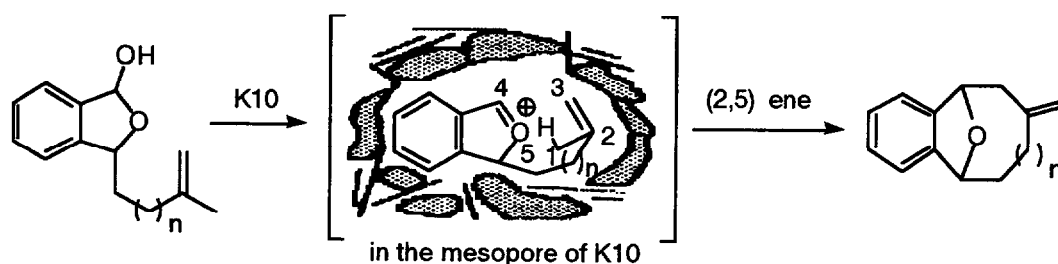
IR (neat) 3030, 2928, 1711, 1462, 1071, 1007 cm^{-1} .

第5章 (2, 5) エン環化反応を基盤としたトロパンアルカロイドの合成

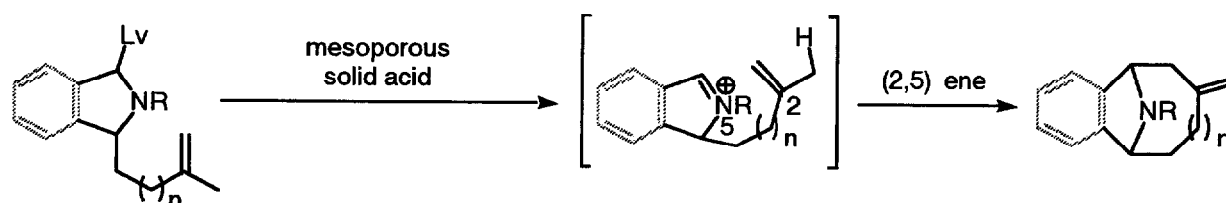
5-1 はじめに

第3章、4章において、オキソニウムイオンを用いた(2, 5)エン環化反応の開発を述べた (Scheme 5-1)。この反応は、環状エーテル化合物の合成に非常に有用である。同様に、ヘテロ原子として窒素を用いることにより、イミニウムイオンの(2, 5)エン環化反応により環状アルカロイドの合成を行うことができると考えられる (Scheme 5-2)。

Scheme 5-1

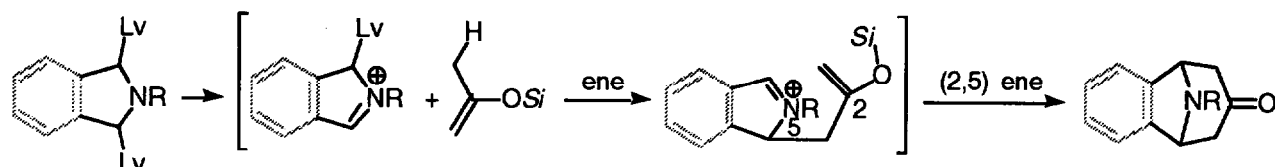


Scheme 5-2



さらに、脱離基を二つ有するヘテロ環状化合物とシリルエノールエーテルの分子間反応を経て、双環性アルカロイドが一挙に合成可能であると考えられる (Scheme 5-3)。つまり、イミニウムイオンとシリルエノールエーテルが、エン反応によって2回炭素—炭素結合生成を行い、双環性アルカロイドが合成できるのではないかと考えられる。

Scheme 5-3



本章では、Scheme 5-3 の考えに基づいて、トロパンアルカロイドの(2, 5)エン環化反応による新規合成法、特にトロピノンの新規合成法の開発を行った結果を述べる。

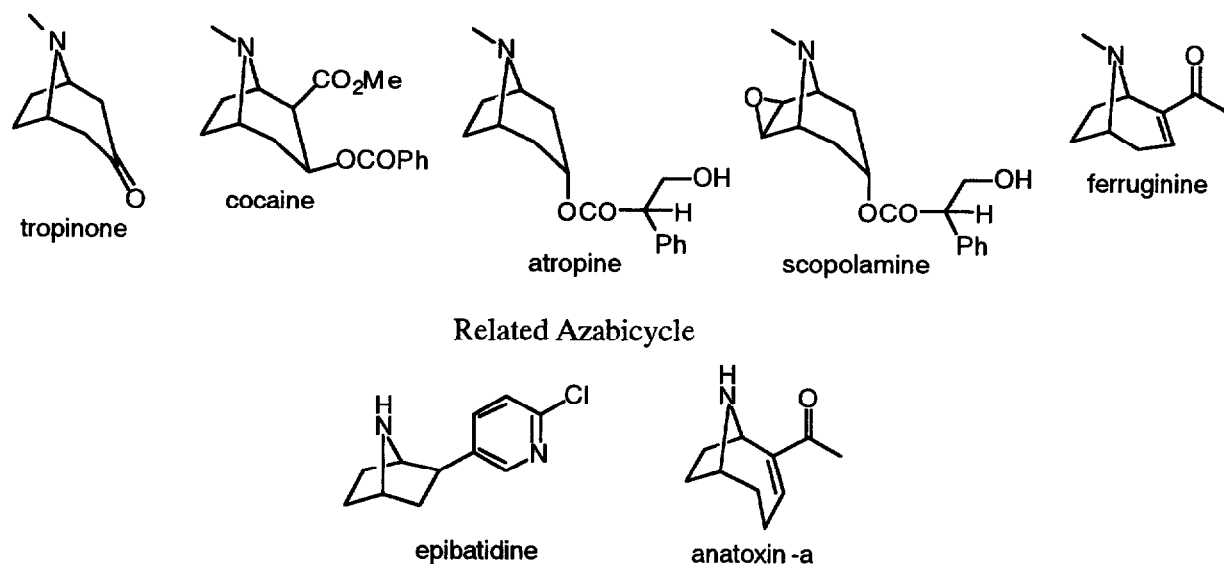
トロパンアルカロイド^{1,2,3}は、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を基本骨格として持つ (Fig. 5-1)。一般に、C-3、C-6、C-7 位に水酸基などの酸素官能基、C-2、C-4 位に側鎖を持つ。

Fig. 5-1



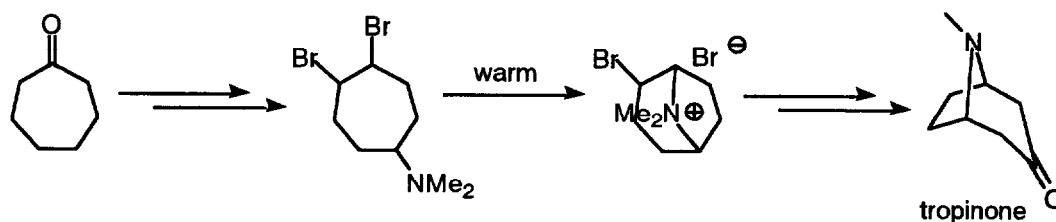
トロパンアルカロイドは、ナス科(*Solanaceae*)、コカ科(*Erthroxylaceae*)などに属する植物から単離されている。これまでに知られているトロパンアルカロイドは200種類以上あり、そのうち30%が光学活性化合物である。代表的なトロパンアルカロイドには、cocaine、atropine、scopolamine 等がある。関連してトロパン類似化合物として有名なものに、epibatidine や anatoxin-a 等があり鎮痛剤として最近注目されている。代表的なトロパンアルカロイドの構造を以下に示す (Fig. 5-2)。

Fig. 5-2 Tropane Alkaloids

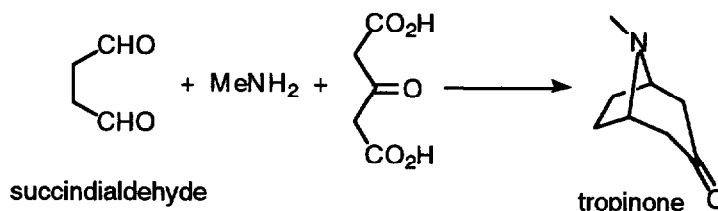


トロパンアルカロイドは多様で顕著な生理活性を有し、古くから薬、毒、あるいは麻薬として用いられてきた。⁴その著しい生理活性と特有の構造が多く有機合成化学者を魅了し、これまでに多くの合成研究が行われてきた。トロパンアルカロイド合成の歴史については、本章の終わりにまとめたので参照されたい。

トロピノン、トロパンアルカロイドに分類される化合物である。トロピノンの最初の全合成は、Willstätter らによって行われた。⁵これがトロパンアルカロイドの化学合成研究の幕開けとなった。彼らは、トロパン骨格に必要な炭素をすべて有しているシクロヘプタノンを出発原料として用いている。しかし、この合成法は多段階を要し、かつ直線型合成であり、他のトロパンアルカロイド及びその誘導体の合成へ応用することは難しい (Scheme 5-4)。

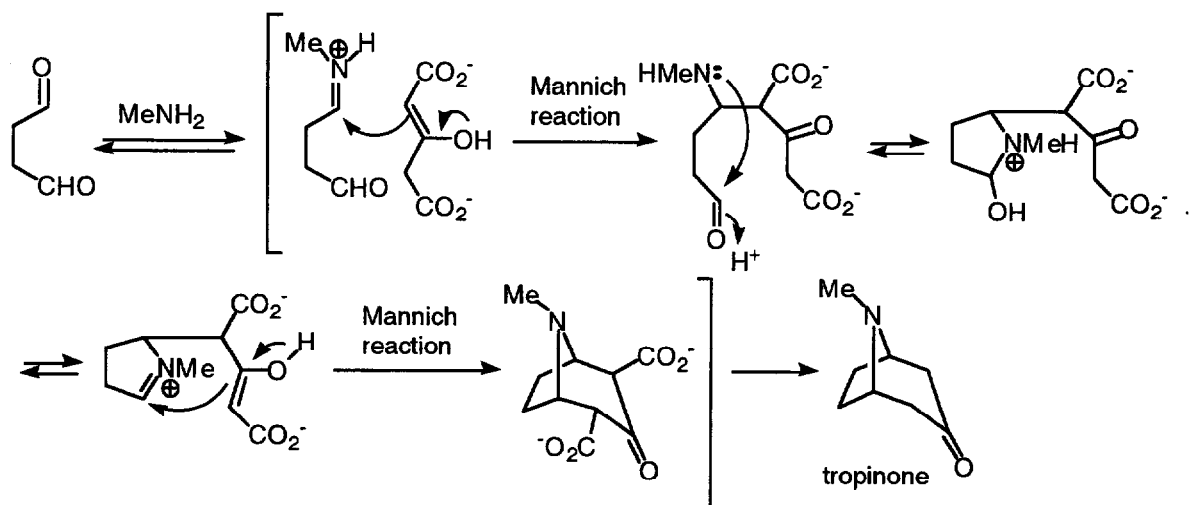
Scheme 5-4 Willstätter *et al.*

その後まもなく、Robinson により、エレガントで実用的な合成法が報告された (Scheme 5-5)。⁶ⁱこの合成は生合成ルートに基づいて考案され、スクシンジアルデヒドとメチルアミン、そしてアセトンジカルボン酸を反応させることにより一段階で行われた。

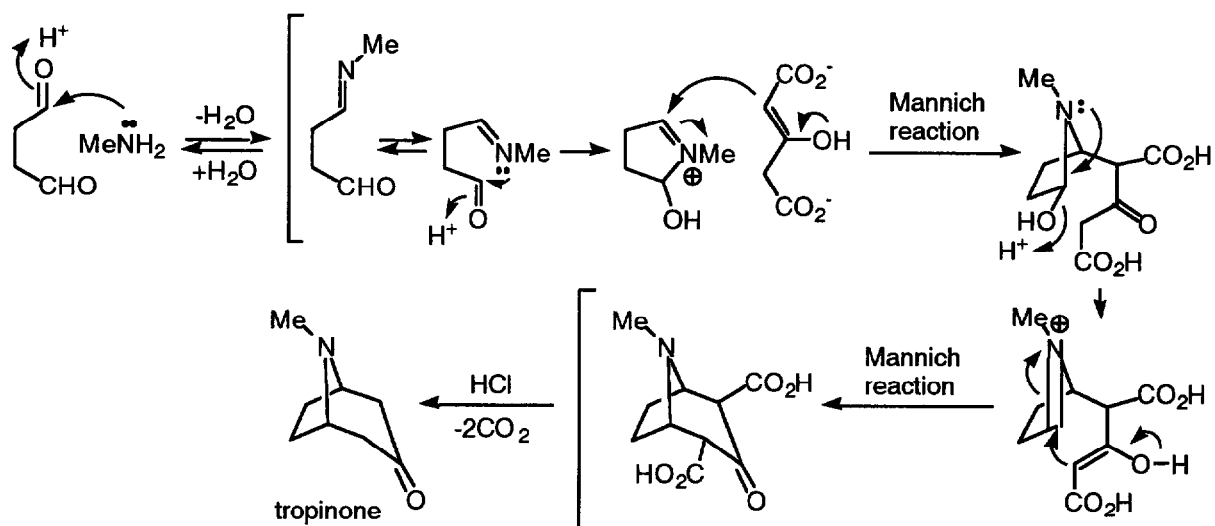
Scheme 5-5 Robinson *et al.*

その反応機構は double Mannich 反応で進行しているとされている。しかし、詳細な反応機構については明らかでない。Fleming は Robinson のトロピノン合成を以下に示す反応機構で説明している (Scheme 5-6)。⁷まず、スクシンジアルデヒドとメチルアミンから生成した鎖状イミンとアセトンジカルボン酸が1回目の Mannich 反応を行う。その後、再びイミニウムイオンが発生し、分子内で2回目の Mannich 反応を行い、トロピノンが生成すると説明している。

i. 当初、この反応の収率は中程度であったが、後に Schöpf らによって改良がなされ、バッファー溶液を用いることで 93%にまで収率が向上された。^{6b}

Scheme 5-6 Fleming *et al.*

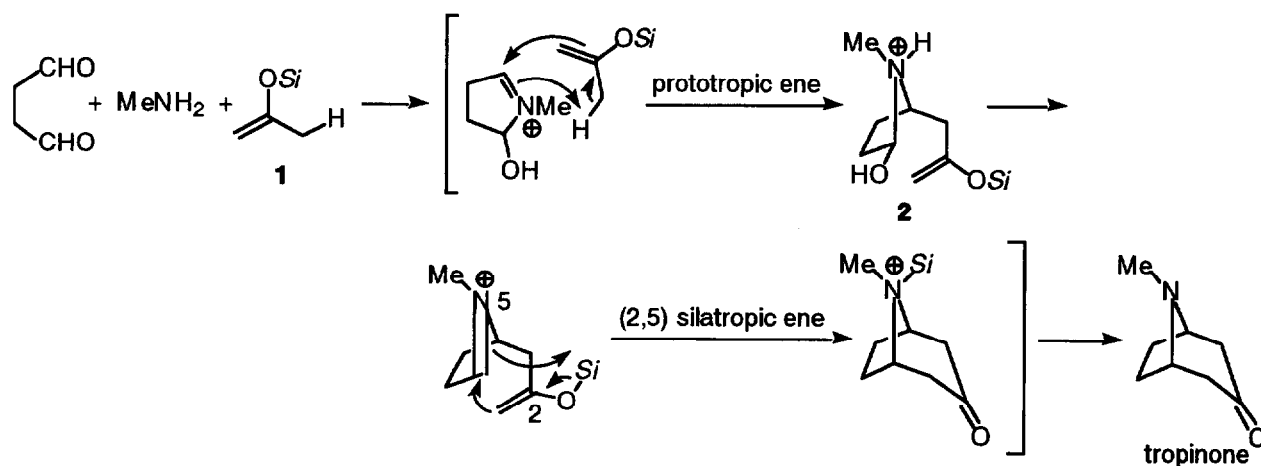
一方、Nicolaou らはこの反応を以下の様に説明している (Scheme 5-7)。⁸ 最初のステップはイミン形成であり、これが分子内でカルボニル炭素に求核付加しイミニウムイオン中間体を生じる。次に分子間で1回目の Mannich 反応が起こり、生じたアミナルからイミニウムイオン中間体が生じると共に、分子内で2回目の Mannich 反応が起こってトロパン骨格を形成する。次に酸性条件下で加熱することにより脱炭酸が起こり、トロピノンが生成する。

Scheme 5-7 Nicolaou *et al.*

以上述べてきた Robinson によるトロピノン合成の手法は、Tandem(Domino)反応^{ii, 9, 10}の典型例であり、効率の良い合成手法である。また、他のトロパンアルカロイドの合成への応用が可能であり、実際に様々なトロパンアルカロイド誘導体の合成に用いられている。有機化学の歴史に残る合成であると言える。

筆者らは、この Robinson のトロピノン合成を参考にして、連続的エン反応を基盤とした新規トロパンアルカロイド合成反応を設計した (Scheme 5-8)。すなわち、アセトンシリルエノールエーテル **1** を用いることを考えた。

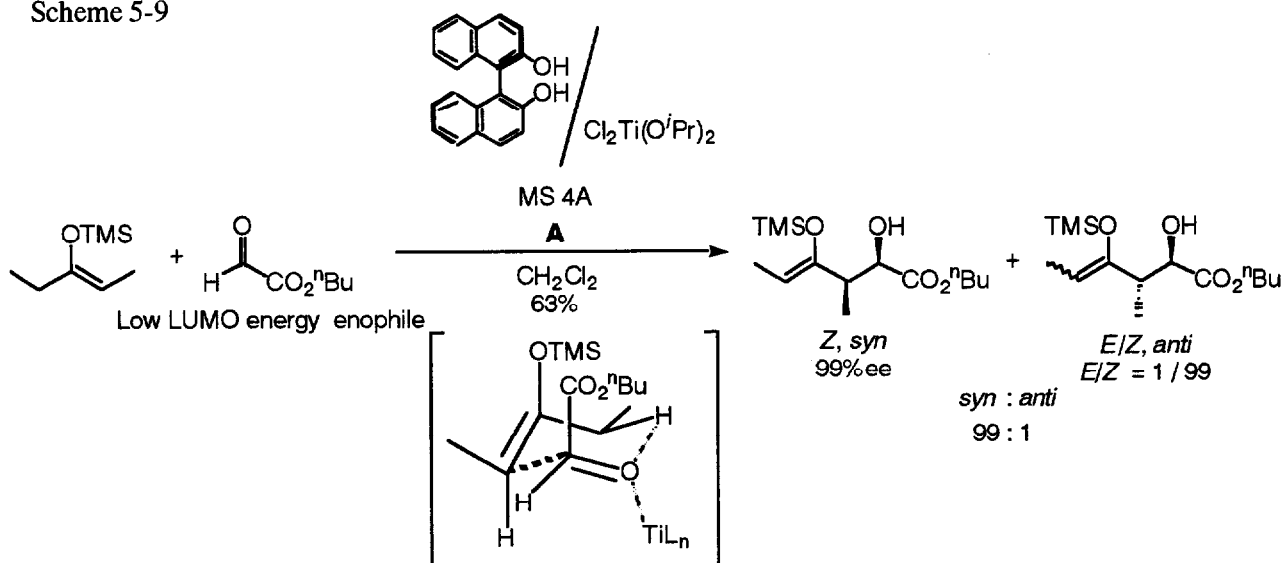
Scheme 5-8



シリルエノールエーテルの反応に関しては当研究室の松川らによる興味深い研究がある。松川らは、アリル水素を有するシリルエノールエーテルと、低い LUMO エネルギーレベルにあるアルデヒドとの反応において、水素移動エン反応が進行することを明らかにしている (Scheme 5-9)。¹¹

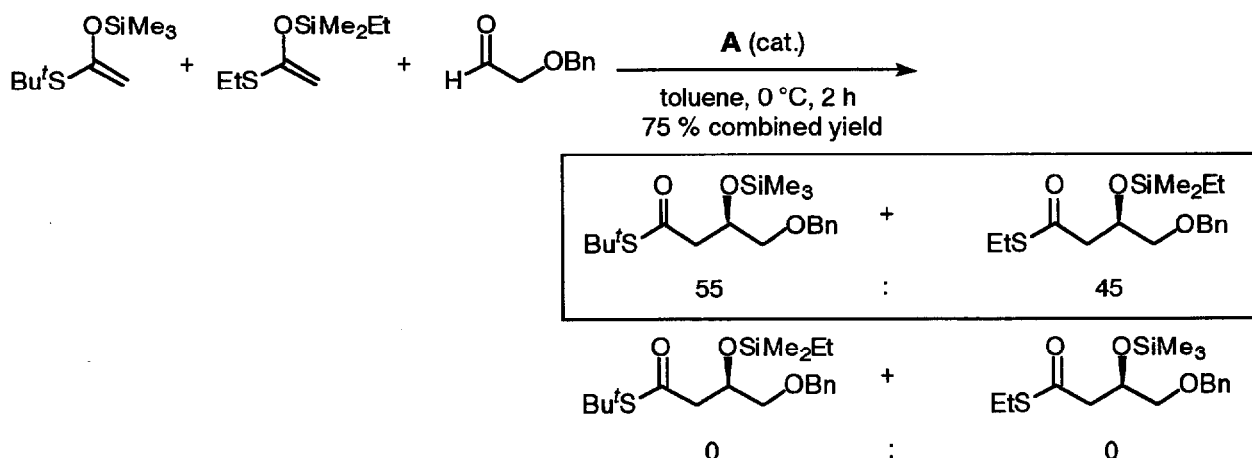
ii. Tandem(Domino)反応⁹は新たに試薬を加えたり反応条件を変えることなく、また中間体を単離することなく、複数の変換反応を行う反応を指す。それ故、原子の経済性¹⁰に優れ、複雑な分子骨格を一挙に構築可能な効率のよい反応であるとされている。

Scheme 5-9



さらに彼らは、ケイ素移動エン型反応¹²を報告している。彼らは、2種類の異なるシリル基を有するシリルエノールエーテルの混合溶液にアルデヒドを加え向山アルドール反応を行うという競争実験をし、生成物はシリル基が分子内的に[1, 5]移動したもののみであることを明らかにしている (Scheme 5-10)。さらに、*ab-initio* 分子軌道計算からも、シリル基が分子内的に[1, 5]移動可能であることを確認している。このシリル基が分子内的に[1, 5]移動する向山アルドール反応を彼らはケイ素移動エン型反応と呼んでいる。これに従い、本章では、ケイ素の移動を伴う Mannich 反応をケイ素移動エン型反応として議論を進める。

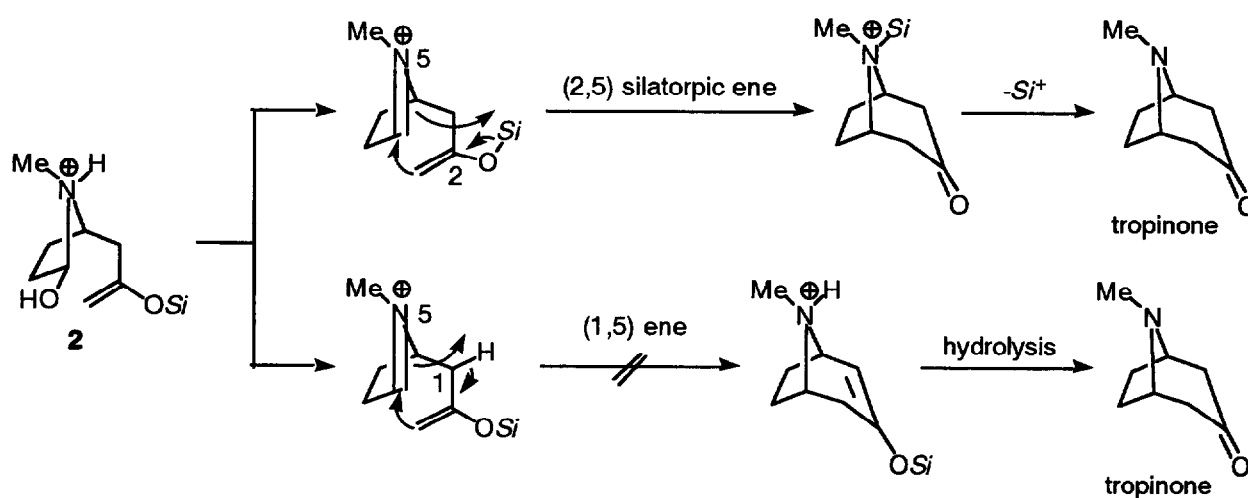
Scheme 5-10



松川の報告に従えば、アセトン由来のシリルエノールエーテルを用いた場合、低い LUMO エネルギーレベルにあるイミニウムイオンとの反応では、水素移動エン反応が進行する可能性がある (Scheme 5-8)。つまり、1回目の炭素—炭素結合形成の際、水素移動エン反応が進行し、シリルエノールエーテル中間体 **2** を生成すると考えられる。この中

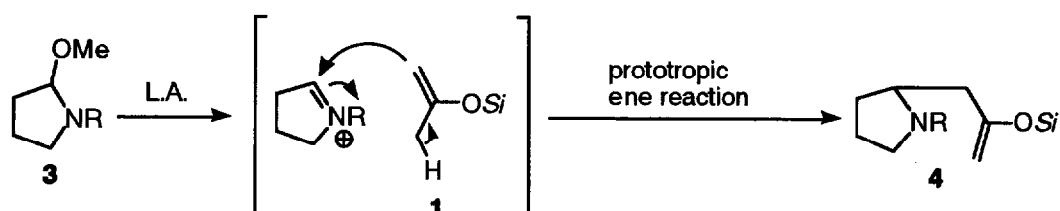
間体 **2** からイミニウムイオンが発生し、2 回目の炭素—炭素結合形成が起こる。この際、ケイ素が [1, 5] 移動するケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応と、水素移動 (1, 5) エン環化反応^{13,14,15} の2通りの経路が考えられる。しかし、これまでの研究より、(1, 5) エン環化反応は立体電子的な要因により中員環合成に限られるとされており、^{16,17} この段階はケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応が進行することが期待される (Scheme 5-11)。これによりトロピノンが得られるのではないかと考え、検討を行った。

Scheme 5-11



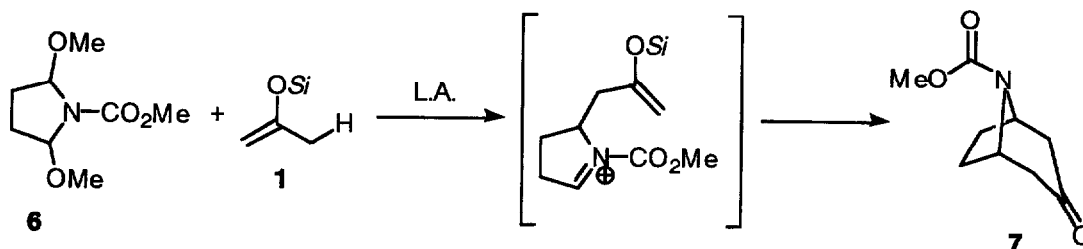
5-2節「水素移動エン反応の確認」では、イミニウムイオンとシリルエノールエーテル **1** との反応形式についての検討結果を述べる。水素移動エン反応で進行することを確かめるべく、モノメトキシピロリジン **3** を基質として用い、シリルエノールエーテル中間体 **4** の単離を試みた (Scheme 5-12)。

Scheme 5-12



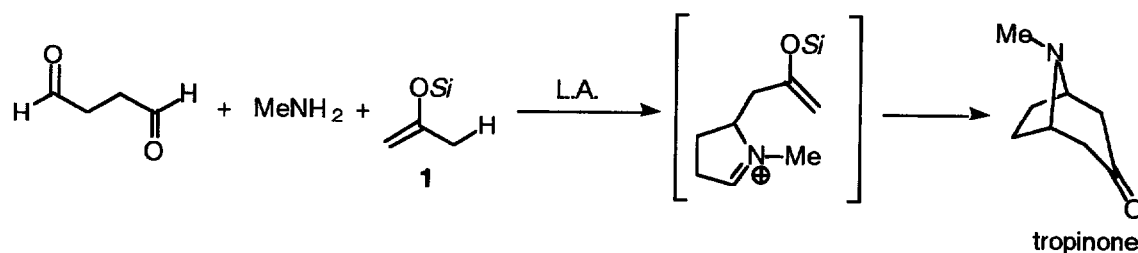
5-3節「アセトンシリルエノールエーテルを用いたトロパンアルカロイド合成」では、まず、ジメトキシピロリジン **6** を用いて、シリルエノールエーテル **1** との連続的エン反応によるトロパンアルカロイド **7** の合成を検討した結果について述べる (Scheme 5-13)。

Scheme 5-13



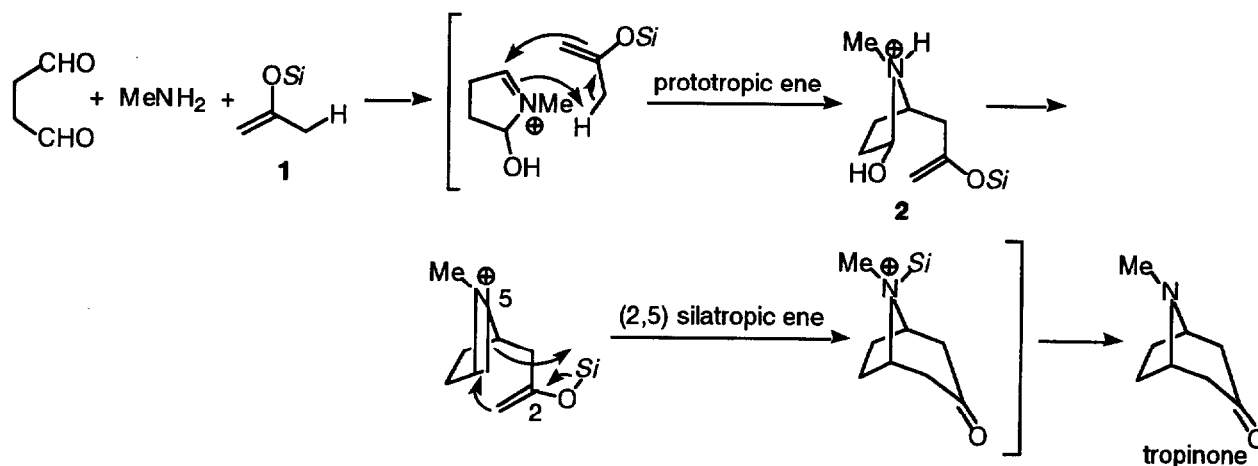
次に、スクシンジアルデヒドとメチルアミン、シリルエノールエーテル **1** の反応により、ワンポットでトロピノンの合成を行った結果について述べる (Scheme 5-14)。

Scheme 5-14



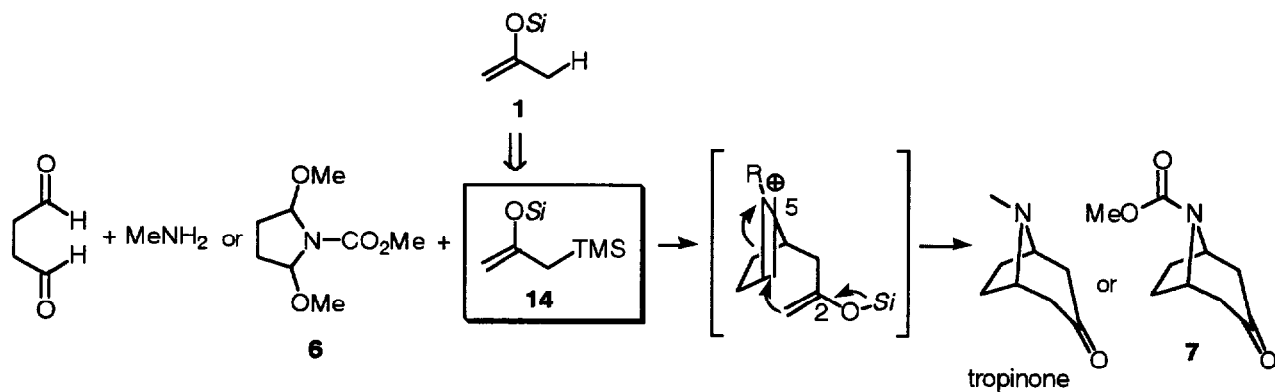
5-4節「反応機構について」では、5-3節で述べたシリルエノールエーテル **1** を用いるトロパンアルカロイド合成において、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応の関与を明らかにするために、種々検討を行った結果について述べる (Scheme 5-15)。

Scheme 5-15



5-5節「シロキシアリルシランを用いたトロパンアルカロイド合成」では、シリルエノールエーテル **1** の代わりに、反応性の高いシロキシアリルシラン **14** を用いて検討を行った。シロキシアリルシラン **14** を用いることで、ケイ素移動（2，5）エン型環化反応によるトロパンアルカロイド合成の収率向上を期待した (Scheme 5-16)。

Scheme 5-16

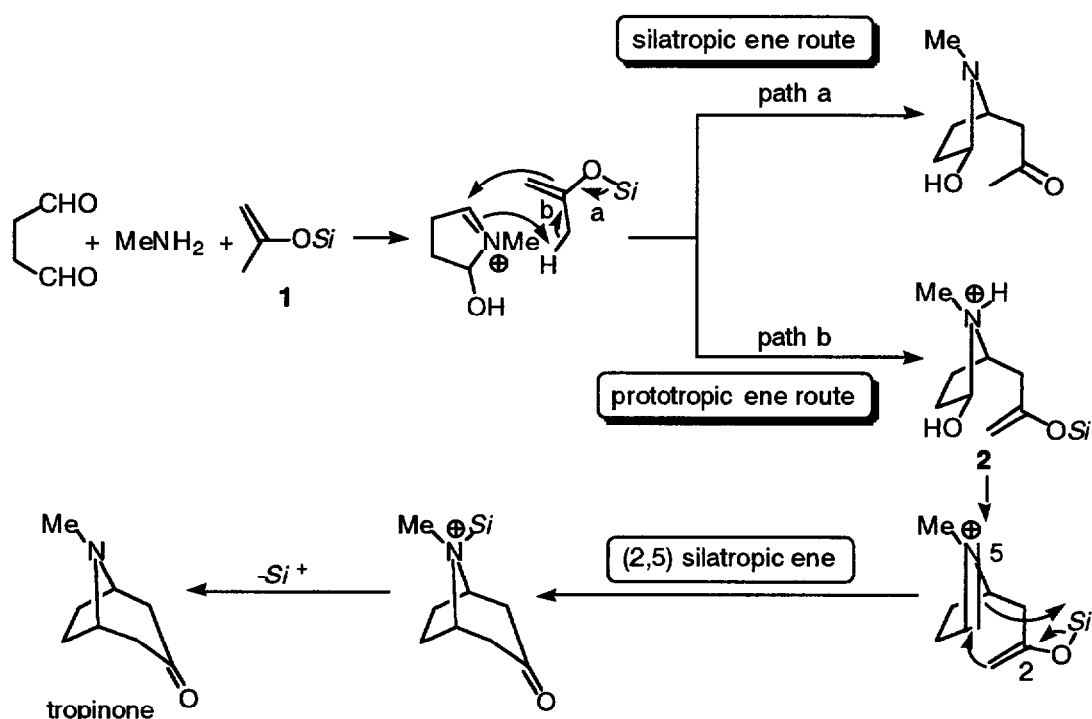


最後に、トロパンアルカロイド合成の歴史について概説した。

5-2 水素移動エン反応の確認

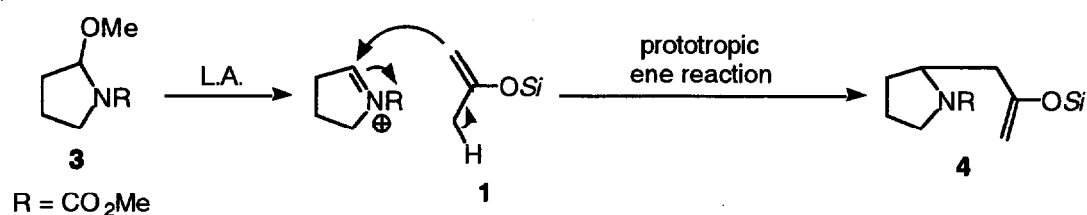
イミニウムイオンとシリルエノールエーテル **1** との反応によるトロパンアルカロイド合成においては、1回目の炭素—炭素結合生成反応が水素移動エン反応で進行する可能性と、ケイ素移動エン型反応で進行する可能性の2通りが考えられる (Scheme 5-17)。水素移動エン反応で進行した場合、2回目の炭素—炭素結合生成はケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応で進行することが期待される。そこで、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応によりトロパン骨格の構築を行うにあたっては、1回目の炭素—炭素結合生成反応が水素移動エン反応で進行することを確認する必要がある。

Scheme 5-17



そこで、モノメトキシピロリジン **3**¹⁶を基質として検討を行うことにした (Scheme 5-18)。この基質は、アミンの α 位にメトキシ基が一つ置換しており、これを Lewis 酸で処理することにより、イミニウムイオンを発生させることができる。これとシリルエノールエーテル **1** の反応で、シリルエノールエーテル体 **4** が得られるかどうか検討した。

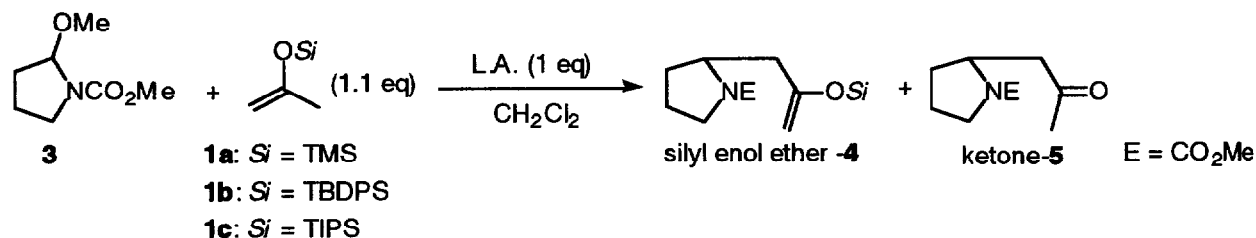
Scheme 5-18



反応に用いる溶媒の選択も重要である。Robinson-Schöpf 反応⁶においてしばしば用いられるアルコール性溶媒では、シリルエノールエーテル **1** は分解してしまう。さらに、Prins 反応などの副反応を抑えてエン反応に有利な条件にするために、非極性溶媒、特に塩化メチレンを反応溶媒として選択した。反応は、モノメトキシピロリジン **3** とシリルエノールエーテル **1** の塩化メチレン溶液に Lewis 酸を滴下することにより行った (Table 5-1)。

TMS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1a** を用い、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理した場合、ケトン **5** が収率 82% で得られたのみであり、目的生成物 **4a** は得られなかった (entry 1)。これは、シリル基が小さいため、反応後処理時に生成物 **4a** が分解して生じたものと考え、次に嵩高い TBDPS 保護基、TIPS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1b**、**1c** を用いることとした。Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、TMSOTf を用いて検討を行ったが、ケトン **5** が得られたのみであった (entry 3, 4, 5)。目的生成物 **4** が NaHCO_3 水溶液により分解したものと考え、トリエチルアミンを加え反応後処理を行うことにした。その結果、目的のシリルエノールエーテル体 **4c** のみが得られ、ケトン **5** は得られなかった (entry 6)。Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合にも、目的のシリルエノールエーテル体 **4c** のみが得られた (entry 7)。さらに注目すべきことに、トリエチルアミンで反応後処理を行った場合には、TMS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1a** を用いた場合にも、目的のシリルエノールエーテル体 **4a** のみが得られた (entry 2)。

Table 5-1



Entry	silyl enol ether	L.A.	Temp.(°C)	Time (h)	quench	4 (%) ¹	5 (%)
1	1a	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_3$	-78~0	2	NaHCO_3	-	82
2	1a	TMSOTf	-78	0.5	Et_3N	73 ²	-
3	1b	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_3$	-78~r.t.	3	NaHCO_3	-	82
4	1b	TMSOTf	-78	0.75	NaHCO_3	-	87
5	1c	TMSOTf	-78	0.5	NaHCO_3	-	98
6	1c	TMSOTf	-78	0.5	Et_3N	75 ³	trace
7	1c	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_3$	-78	0.5	Et_3N	40	trace

1) Yield was determined by ¹H NMR of the crude sample using trichloroethylene as an internal standard. 2) isolated yield. 3) 14% isolated yield.

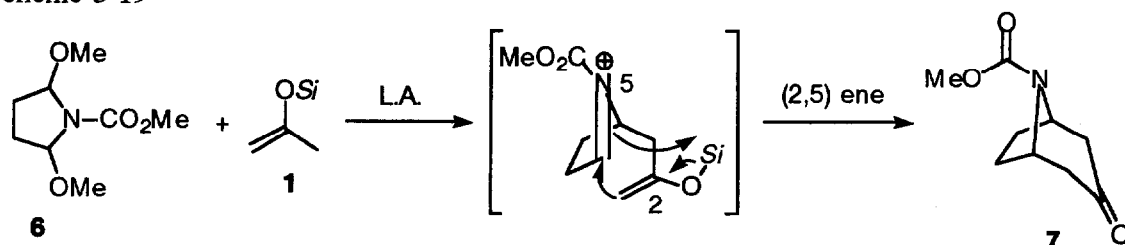
entries 2、5、6 の実験で、ケトン **5** が得られずに、シリルエノールエーテル体 **4** が得られたことより、イミニウムイオンとシリルエノールエーテル **1** との反応は水素移動エン反応であると結論した。

5-3 アセトンシリルエノールエーテルを用いたトロパンアルカロイド合成

5-3-1 ジメトキシピロリジン基質からのトロパンアルカロイド合成

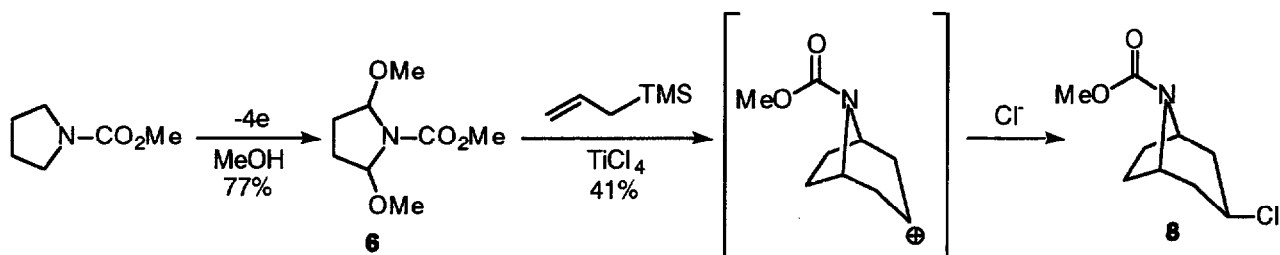
5-2節において、1回目の炭素—炭素結合生成反応は水素移動エン反応であることが確認された。この知見を基にトロパンアルカロイドの合成を検討した。基質として脱離基を2つ有するジメトキシピロリジン **6**ⁱⁱⁱ¹⁷を用いることを考えた (Scheme 5-19)。基質 **6** はアミンの α 位に脱離基としてメトキシ基を2つ有しており、これを Lewis 酸で処理することによりイミニウムイオンを2回発生させることが可能である。生じたイミニウムイオンがシリルエノールエーテル **1** と分子間、および分子内で2回エン反応することにより環化し、トロパンアルカロイド **7** を構築できるものと期待できる。

Scheme 5-19

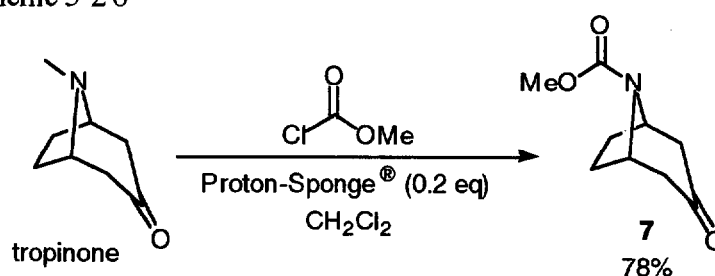


まず、目的生成物であるトロパンアルカロイド **7** の標準物質の合成を行った (Scheme 5-20)。合成は、Gubert らの方法¹⁸を参考にして、トロピノンとクロロギ酸メチルを反応させることにより行った。構造決定は、¹H NMR、¹³C NMR、IR、GCMS により行い、得られたスペクトルデータは文献記載のスペクトルデータと一致した。^{16,19}

iii. Matsumura らは、基質 **6** を Lewis 酸存在下アリルシランと反応させることにより、トロパンアルカロイド **8** の合成を行っている。¹⁷



Scheme 5-20



反応は、ジメトキシピロリジン **6** とシリルエノールエーテル **1** の塩化メチレン溶液に種々の Lewis 酸を加えることにより行った。そして、Scheme 5-20 により合成した **7** の標品と比較することで、目的の環化生成物の有無を調べた (Table 5-2)。まず、TMS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1a** を用いて検討を行った (entry 1)。この場合、目的のトロパンアルカロイド **7** は得られずに、ジケトン体 **9** が得られた。次に、嵩高いシリル基である TIPS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1c** で反応を検討した (entries 2, 3)。Lewis 酸として、 TiCl_4 、TMSOTf を用いて検討を行った結果、微量ではあるが **7** を得ることができた。しかし、この場合にもジケトン体 **9** が得られた。TBDPS 体 **1b** の反応では、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、Amberlyst[®] 15E を用いた場合に微量の **7** が得られた (entries 5 and 6)。

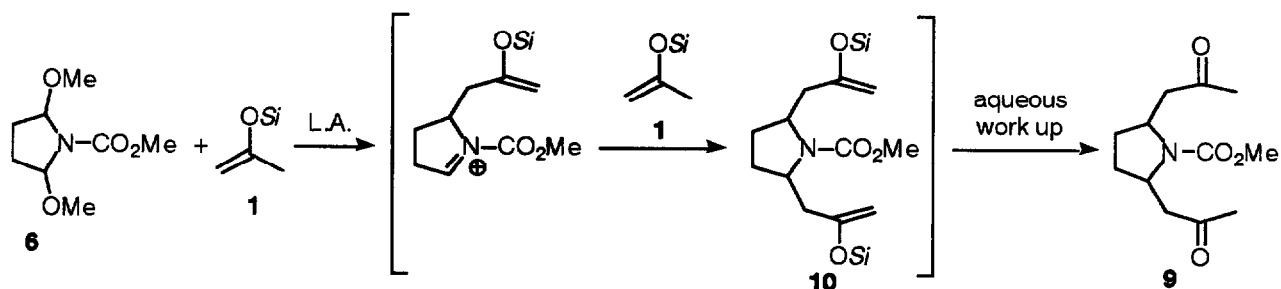
Table 5-2

Entry	silyl enol ether	L.A.	Time (h)	Temp. (°C)	7 (%)	9 (%)
1	1a (2 eq)	TiCl_4 (2 eq)	24	r.t.	0	60
2	1c (1.6 eq)	TiCl_4 (2 eq)	18	r.t.	9	23
3	1c (1.2 eq)	TMSOTf (2 eq)	2	-78~0	8	34
4	1b (1.1 eq)	TMSOTf (2 eq) ¹	2	-78	0	n.d. ³
5	1b (1.1 eq)	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1 eq)	24	-78~r.t.	trace	n.d. ³
6	1b (1.1 eq)	Amberlyst [®] 15E ²	3	r.t.	trace	trace

1) 2,6-di-*tert*-butylpyridine (3 eq.) was added. 2) 1 g/mmol of substrate. 3) **9** was detected.

これらの反応において、ジケトン体 **9** が得られた理由は、次の様に考えている (Scheme 5-21)。まず、2 回目の炭素—炭素結合生成反応の際、シリルエノールエーテル **1** との分子間エン反応が、分子内エン反応に優先して進行し 2 置換シリルエノールエーテル体 **10** が生成し、 NaHCO_3 水溶液による反応後処理時に、ジケトン体 **9** が得られたと考えられる。

Scheme 5-21

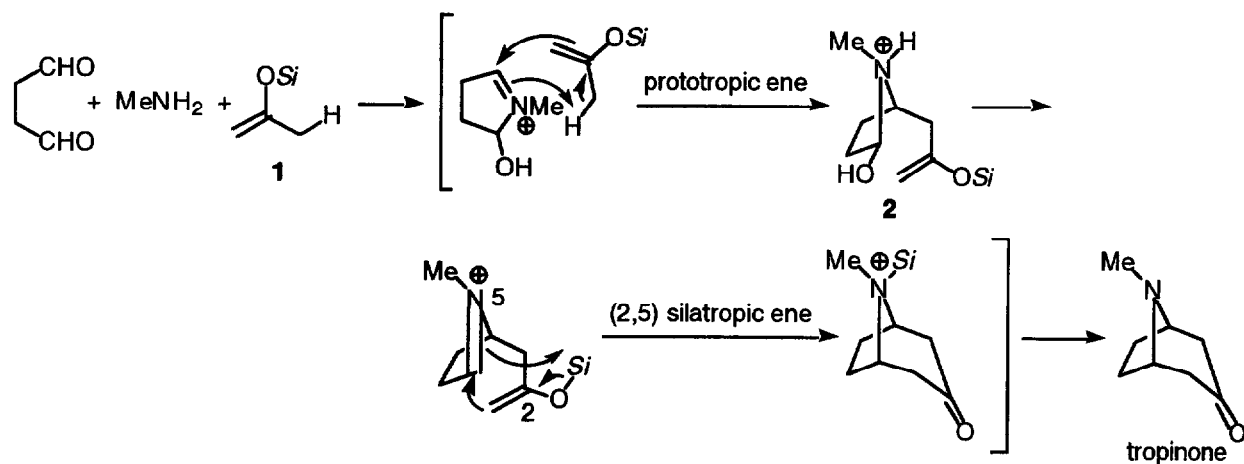


以上、アセトン由来のシリルエノールエーテル **1** をエン体とするエン反応により、少量ではあるが、トロパンアルカロイド **7** を得ることができた。

5-3-2 トロピノン合成

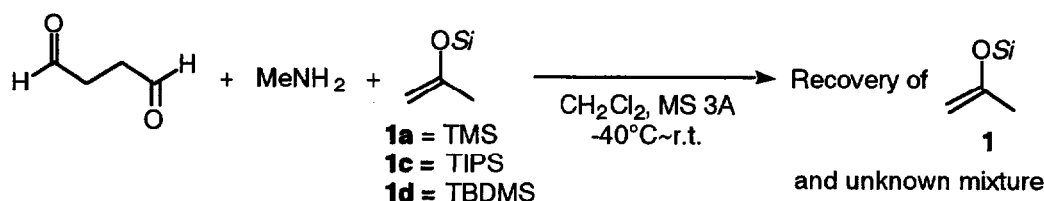
5-1 節で述べたトロピノン合成計画では、まずスクシンジアルデヒドとメチルアミンから発生したイミニウムイオンと、シリルエノールエーテル **1** が水素移動エン反応を行い炭素—炭素結合が生成する (Scheme 5-22)。その結果生成するシリルエノールエーテル中間体 **2** からイミニウムイオンが再度発生し、2 回目の炭素—炭素結合形成が分子内で起こる。この時、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応が起こってトロピノンが生成すると期待した。

Scheme 5-22



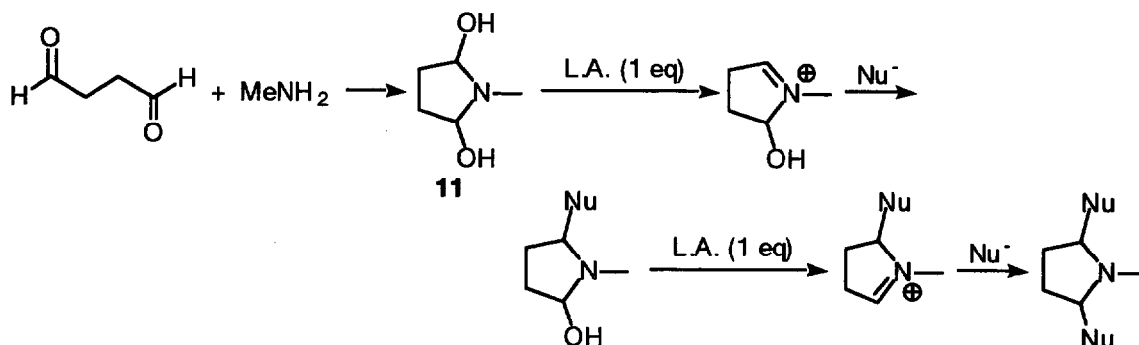
一般に用いられている Robinson-Schöpf 反応⁶においては Lewis 酸の添加は必要がないため、まず、スクシンジアルデヒド²⁰とメチルアミン、シリルエノールエーテル **1** との反応を検討した。しかし、目的のトロピノン⁶は全く得られず、シリルエノールエーテル **1** が一部回収されると共に、構造未知の複雑な混合物が得られたのみであった。(Scheme 5-23)。

Scheme 5-23



非極性溶媒を用いる本反応条件下では、スクシンジアルデヒドとメチルアミンとのイミニウムイオン中間体がほとんど生成していない、求核剤が反応しにくいことも考えられた。つまり、ほとんどアミナール中間体 **11** として存在していると考えられる。反応性の高い求核剤はそれでも反応するが、シリルエノールエーテル **1** はイミニウムイオンが十分発生していないと反応しないのではないかと考えた。そこで、中間体 **11** からイミニウムイオンを発生させるために、Lewis 酸を添加することを考えた (Scheme 5-24)。その際、形式上アミナール中間体 **11** の存在を考えるのであれば、イミニウムイオンを発生させるには Lewis 酸が 2 当量必要である。そこで、2 当量の Lewis 酸を用いることを考えた。

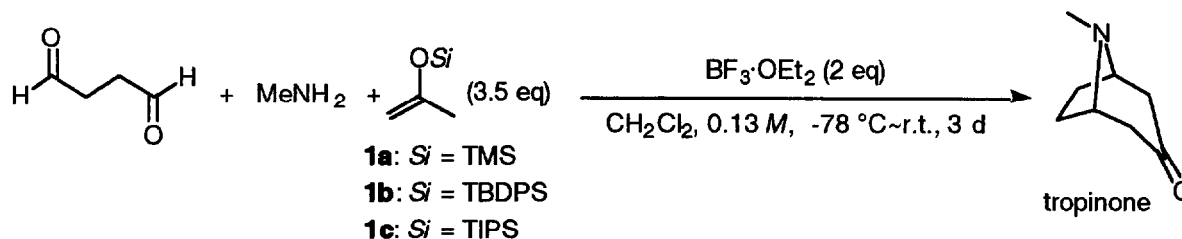
Scheme 5-24



Lewis 酸としては、求核性の低い配位子を有する $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いることを考えた。また、反応の進行に伴って水が副生し、生じた水によって、シリルエノールエーテル **1** が反応する前に分解することも予想された。そこで、分子間でシリルエノールエーテル **1** が 2 回イミニウムイオンと反応してしまう懸念はあったものの、シリルエノールエーテル **1** を過剰量用いることにした。反応は、以下の様に行った。まず、メチルアミンの塩化メチレン溶液を、スクシンジアルデヒドに -30°C で加えて 20 分攪拌した後、 -78°C においてシリルエノールエーテル **1** を 3.5 当量加えた。ついで $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 2 当量加えた後、徐々

に室温まで昇温し、3 日間攪拌することにより反応を行った (Table 5-3)。

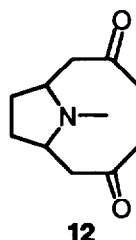
Table 5-3



Entry	silyl enol ether	Yield ¹ (%)
1	1a	40
2	1b	36
3	1c	18

1) Yield was estimated by ¹H NMR by using trichloroethylene as an internal standard after column chromatographic purification.

その結果、TMS 保護をしたシリルエノールエーテル **1a** を用いた場合に、トロピノンが収率 40%^{iv}で得られた (entry 1)。より嵩高い保護基として TBDPS-**1b** 及び TIPS-**1c** を用いた場合にも、トロピノンが生成した。シリルエノールエーテル **1** が 2 分子反応して生成するジケトン体 **12** の生成に関しては、確認していない。



以上より、予想通りこの反応には Lewis 酸が必要であることが分かった。メチルアミンが過剰量存在しているにも関わらず Lewis 酸による反応が進行したことについては、メチルアミンと $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の錯体においては配位解離平衡において、N-B 結合は比較的弱く BF_3 を容易に解離することができ、アミナルの活性化を行うことができたためと考えている。シリル保護基による反応性の差については、5-4 節において議論する。

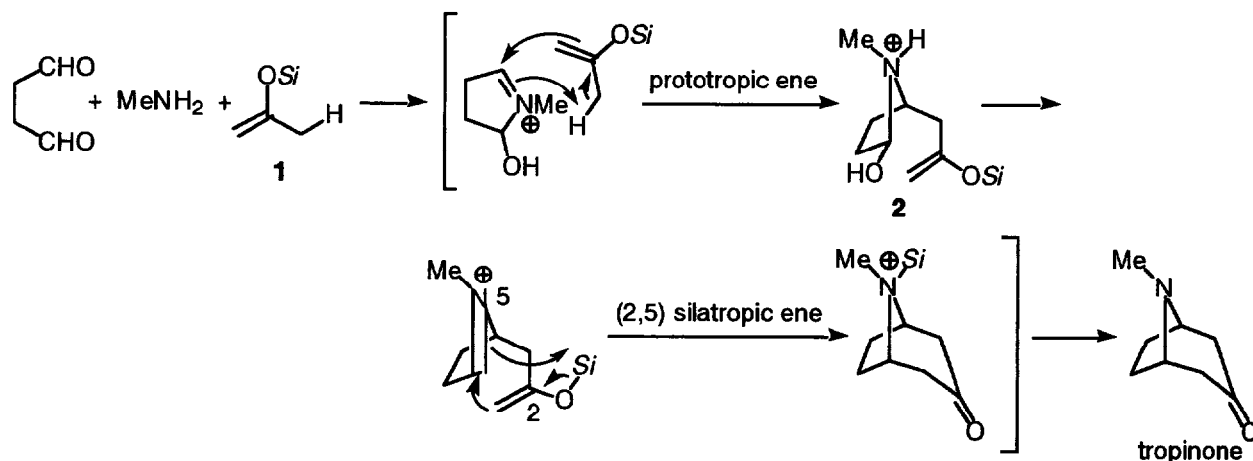
以上、スクシンジアルデヒドとメチルアミン、シリルエノールエーテル **1** を原料に用いて Lewis 酸存在下、非極性溶媒中で反応を行い、ワンポットでトロピノンを合成することに成功した。

iv. トロピノンの収率は内部標準としてトリクロロエチレンを用いて、NMR の積分値より算出した。

5-4 反応機構について

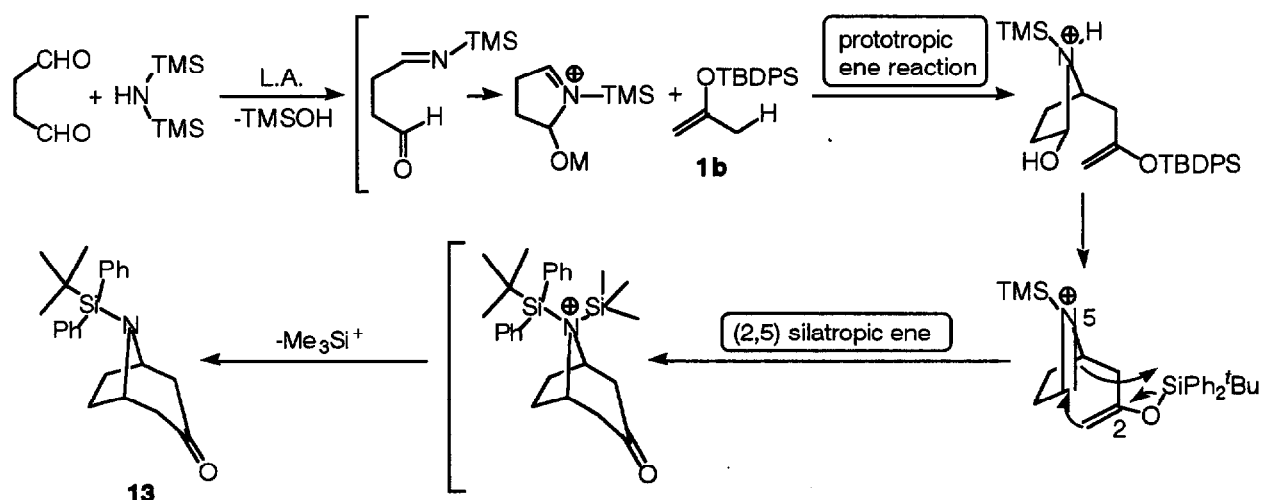
次に、トロパン骨格合成におけるケイ素移動（2，5）エン型環化反応の寄与について考察した (Scheme 5-25)。

Scheme 5-25



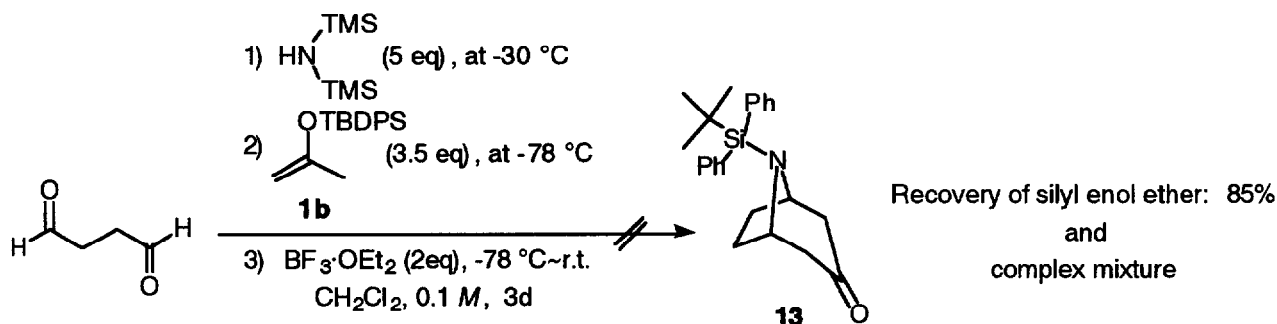
ケイ素移動（2，5）エン型環化反応の関与を明らかにするために、次の様な嵩高いシリル基を有するエノールエーテルとジアルデヒド及びジシラザンの反応を考えた (Scheme 5-26)。ジシラザンがジアルデヒドとイミンを形成し、それが分子内でアルデヒドに求核攻撃することでイミニウムイオンが形成される。これが嵩高いシリル基を有するシリルエノールエーテル **1b** と水素移動エン反応を行うことで、一回目の炭素—炭素結合生成反応を行う。この際生成する中間体 **2** から、Lewis 酸の作用によりイミニウムイオンが生成し、側鎖のシリルエノールエーテル部位とケイ素移動（2，5）エン型環化反応を行って二回目の炭素—炭素結合生成反応を行う。この時、エン環化反応に伴って側鎖のシリルエノールエーテル部位の嵩高いシリル基が N 上に移動する。その結果、N 上にシリル基が二つ置換した中間体が生成することになる。この中間体から立体的に小さい TMS 基が脱離すると考えられるので、結果として N 上に嵩高いシリル基が置換したトロパンアルカロイド **13** が得られる。従って、**13** が得られれば、トロパン骨格合成反応におけるケイ素移動（2，5）エン型環化反応の寄与が明らかとなる。

Scheme 5-26



そこで、実際にメチルアミンの代わりにヘキサメチルジシラザンを用いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、TBDPS 保護基を有するシリルエノールエーテル **1b** との反応を行った (Scheme 5-27)。その結果、原料のシリルエノールエーテル **1b** が回収されたのみであり、目的生成物 **13** は確認されなかった。

Scheme 5-27

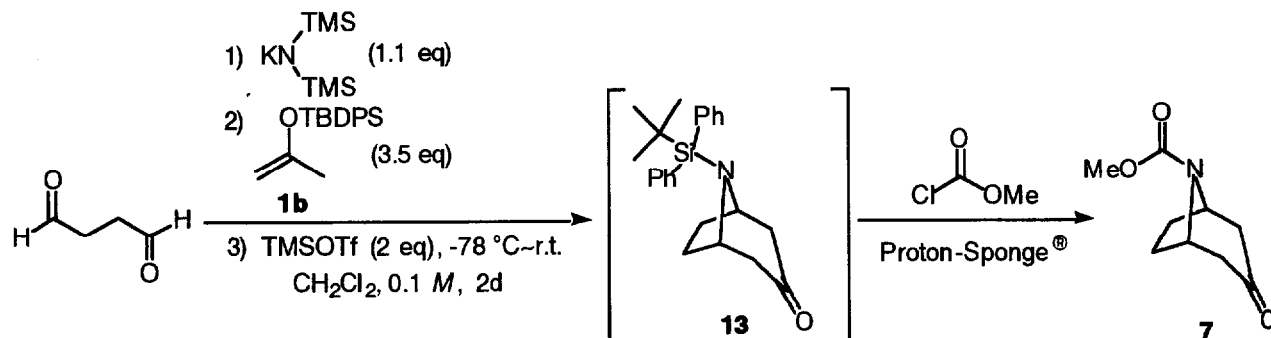


反応が進行しなかった理由として、アミンとして立体的に嵩高いヘキサメチルジシラザンを用いているために、最初のステップのイミニウムイオンの生成が起こらなかった可能性、及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いているために、生成した **13** からシリル基が脱離しやすくなっていたためではないかと考えた。そこで、ヘキサメチルジシラザンの代わりに KHMDS を用い、かつ Lewis 酸として TMSOTf を用いることにした (Scheme 5-28)。

反応を検討した結果、TLC により **13** と考えられる生成物が確認された。しかし、副生成物が多く単離が困難であったため GCMS による分析を行った。その結果、**13** の分子量に対応する 364 にピークが観測された。さらに、上記の反応の粗生成物をクロロギ酸メチルで処理することにより **7** として **13** の生成を確認した。**7** の標品と比較したところ、 ^1H NMR、GCMS によりトロパンアルカロイド **7** の生成を確認できた。これにより Scheme 5-28 の反応においてトロパン骨格を有する化合物が得られていることが確認された。以上

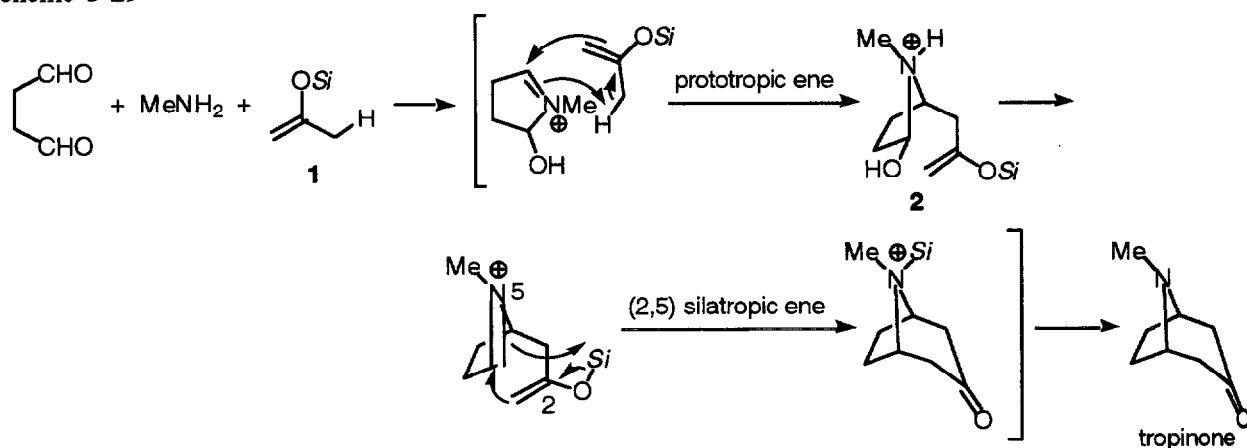
の結果は、本反応においてケイ素移動（2，5）エン型環化反応が進行していることを支持するものである。

Scheme 5-28



次に、以上の結果に基づいて、トロピノン合成におけるシリル保護基による収率の差について以下のように考察した。一回目の炭素—炭素結合生成は水素移動エン反応であり、この場合に、シリル基による反応性の差はあまりないものと考えられる。二回目の炭素—炭素結合生成においては、シリル基が移動するので、この段階でシリル基による反応性の違いがでるものと考えられる。立体障害の小さい TMS 基はより移動しやすいので比較的収率良くトロピノンが得られ、嵩高い TIPS 基は移動しにくいのでトロピノンの収率が低かったものと考えられる (Scheme 5-29)。

Scheme 5-29

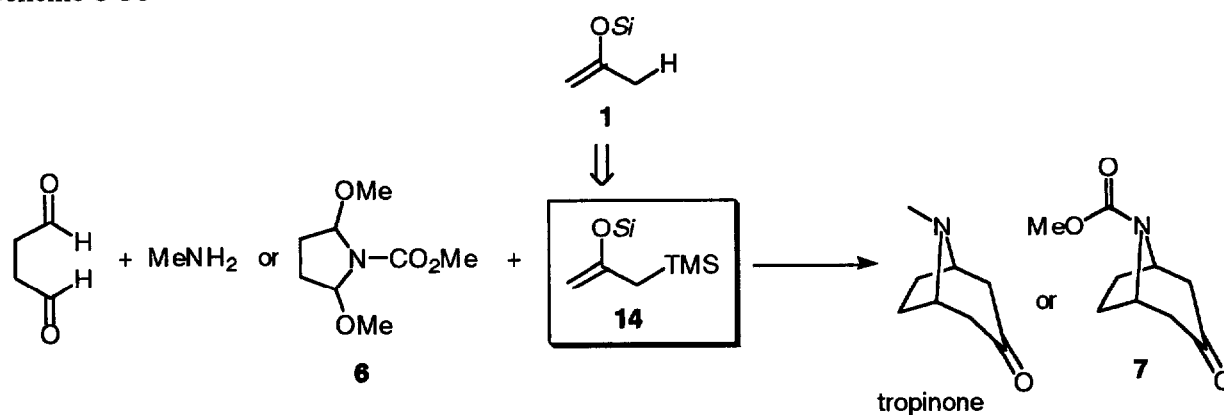


5-5 シロキシアリルシランを用いたトロパンアルカロイド合成

5-5-1 シリルエノールエーテルからシロキシアリルシランへの変更

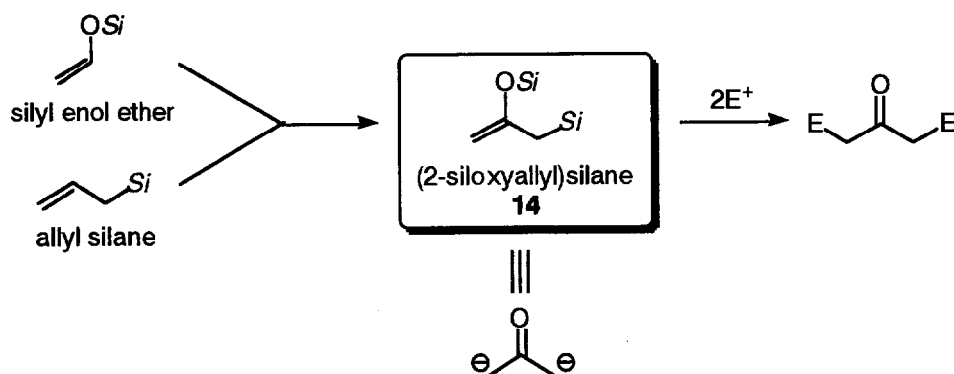
5-4節でシリルエノールエーテル **1** を用いてトロパンアルカロイド合成を行い、トロパンアルカロイド **7**、及びトロピノンを得ることができたが、その収率は中程度であった。本節では、シリルエノールエーテル **1** の代わりに、反応性の高いと考えられるシロキシアリルシラン **14**^{v,21}を用いたトロパンアルカロイド合成を行い、収率向上を検討した結果について述べる (Scheme 5-30)。

Scheme 5-30

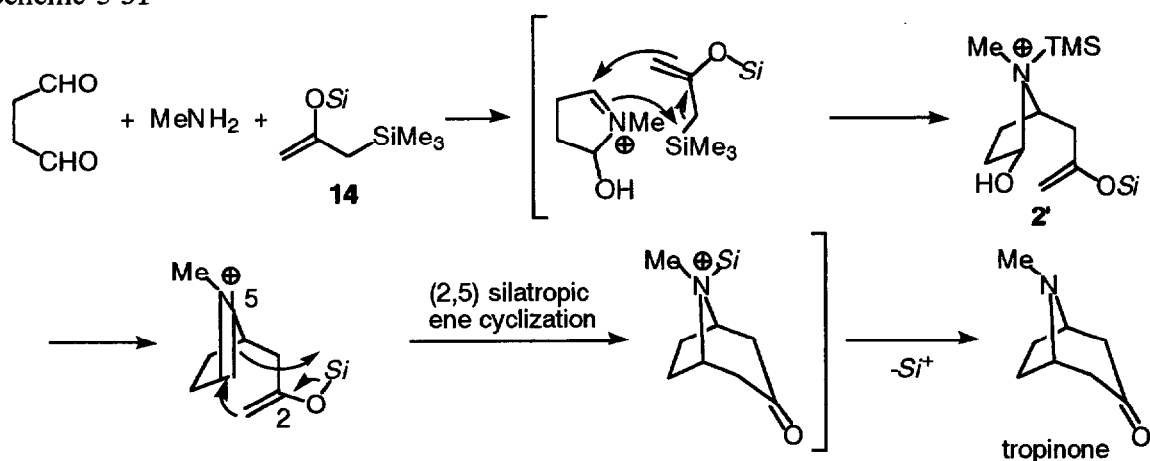


シロキシアリルシラン **14** を用いれば、一段階目はアリルシラン部位が反応し、二段階目にシリルエノールエーテル部位が反応に関与して、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応によりトロピノンを生成すると考えられる (Scheme 5-31)。以下、シロキシアリルシラン **14** を用いて、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応によるトロピノンの合成研究を行った結果について述べる。

v. このシロキシアリルシラン誘導体 **14** については、Hosomi らによる研究がある。^{21a}Hosomi らによると、シロキシアリルシラン **14** はシリルエノールエーテルとアリルシランの両者を併せもつ構造をしており、アセトンの α, α' -ジアニオン等価体と見なせ、求電子剤 (アルキル化剤) と2回反応できると説明されている。



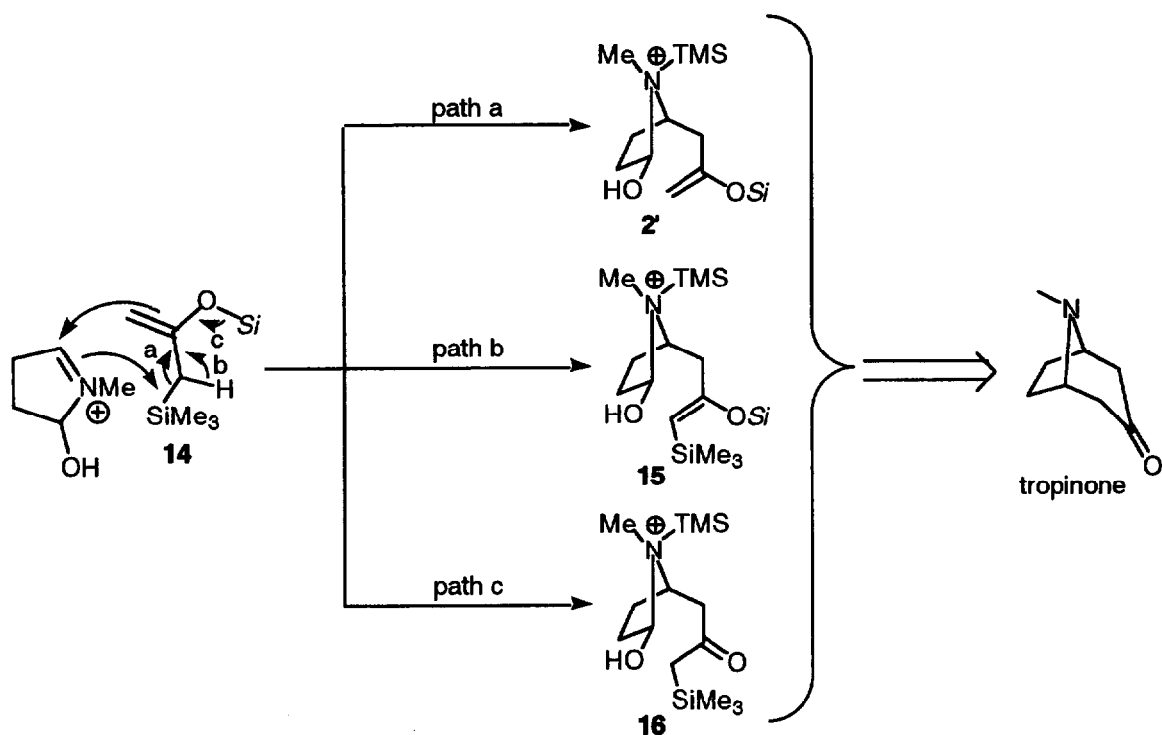
Scheme 5-31



5-5-2 ケイ素移動エン反応の確認

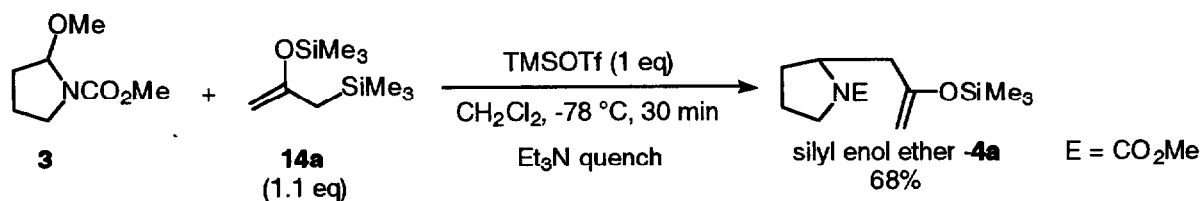
イミニウムイオンとシロキシアリルシラン **14** との反応においては、以下の3つの反応が考えられる (Scheme 5-32)。すなわち、1) アリルシラン側でケイ素移動エン型反応が進行し **2'** を与える反応 (path a)、2) 水素移動エン反応として反応し **15** を与える反応 (path b)、3) シリルエノールエーテル側でケイ素移動エン型反応が進行し **16** を与える反応 (path c) が考えられる。いずれの機構で進行しても最終的にトロピノンが生成する可能性がある。

Scheme 5-32



そこで、いずれの反応が進行するのか確かめるべく、モノメトキシピロリジン **3** を基質として検討を行うこととした。反応は、モノメトキシピロリジン **3** と TMS 基を有するシロキシアリルシラン **14a**^{vi} の塩化メチレン溶液に TMSOTf を添加することにより行い、後処理はトリエチルアミンを加えることにより行った (Scheme 5-33)。その結果、シリルエノールエーテル **4a** が得られた。この結果より、イミニウムイオンとシロキシアリルシラン **14** との反応は、アリルシラン側でケイ素移動エン型反応が進行することが明らかとなった。^{vii}

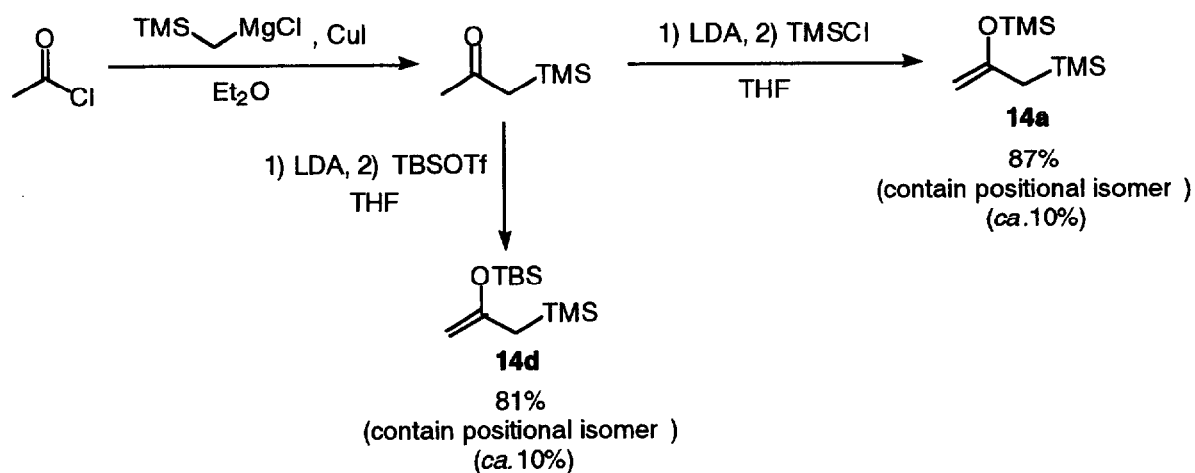
Scheme 5-33



5-5-3 トロピノン合成

5-5-2 節で得られた知見を基に、次にシロキシアリルシラン **14a** を用いて、実際にトロピノン合成を試みた (Scheme 5-34)。反応は、スクシンジアルデヒドとシロキシアリルシラン **14a** の塩化メチレン溶液に、-78 °C でメチルアミンの塩化メチレン溶液を加えた後 Lewis 酸を添加し、0 °C までゆっくりと昇温することで行った。その結果、Lewis 酸

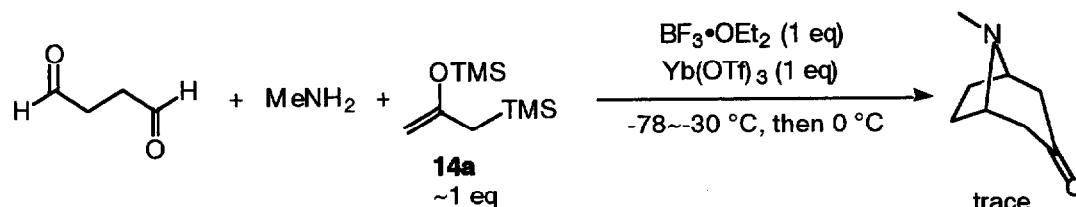
vi. TMS 基を有するシロキシアリルシラン **14a** の合成は Hosomi らの報告²¹に従って以下の様にして行った。TBS 保護基を有する基質 **14d** については細見らの方法を修正して合成した。



vii. なおこの結果は、Hosomi らによるシロキシアリルシラン **14a** の double alkylation の反応機構^{21a}を否定するものである。

を添加しない場合にはトロピノンを得られなかったが、Lewis 酸を 1 当量添加することで痕跡量ながらトロピノンが得られた。

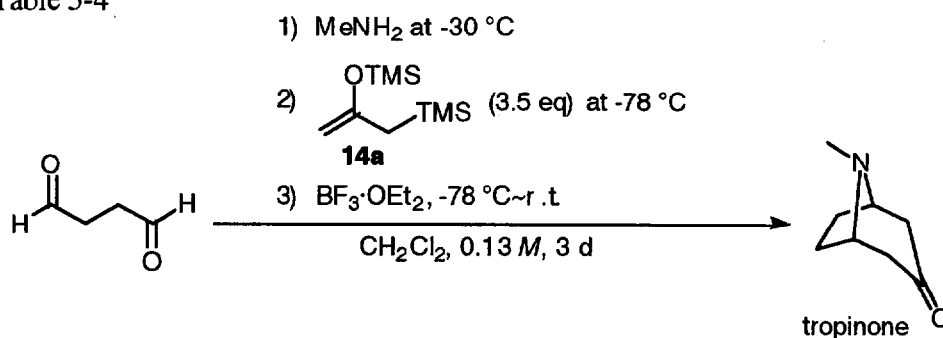
Scheme 5-34



これらの反応ではスクシンジアルデヒドとメチルアミンからイミンを生じる時に水が出るが、それによりシロキシアリルシラン **14a** が分解していることが予想された。そこで、分子間でシロキシアリルシラン **14a** が2回反応してしまう懸念はあったものの、シロキシアリルシラン **14a** を過剰量用いることにした。また、5-4-2節と同様、形式上アミナル中間体の存在を想定し (Scheme 5-24)、この中間体からイミニウムイオンを発生させるために、まず、2当量の Lewis 酸を用いて検討することにした (Table 5-4)。

反応は、次のように行った。まず、メチルアミンの塩化メチレン溶液を、スクシンジアルデヒドに-30 °Cで加えて20分攪拌した後-78 °Cに冷却し、シロキシアリルシラン **14a** を3.5当量加えた。引き続きBF₃•OEt₂を2当量加えた後、徐々に室温まで昇温し、3日間攪拌した (Entry 1)。その結果、トロピノンが46%という収率で得られた。ここでトロピノンの収率は、カラム精製後、内部標準としてトリクロロエチレンを入れ、NMRの積分値を比較することにより算出した。また、この反応では水が副生するが、これによりシロキシアリルシラン **14a** の他にBF₃•OEt₂もまた活性を失っている可能性が考えられた。そこで、BF₃•OEt₂の当量を4当量にして再度反応を行った (Entry 2)。しかし、収率は41%と若干低下した。次にメチルアミンの加え方を変更し、-30 °Cでスクシンジアルデヒドの塩化メチレン溶液に、メチルアミンガスを吹き込むことにより行った (Entry 3)。その結果、収率は42%と若干低下したものの同程度であった。メチルアミンの加え方は、いずれもそれほど差がないことが分かった。本反応では水が生じるので、脱水剤の添加により反応が促進されるのではないかと考え、次に硫酸ナトリウムを加えて反応を行った (Entry 4)。その結果、収率は38%に低下した。この理由として、脱水剤の存在下では、生じたトロピノンとメチルアミンとでイミンを生じやすくなり、結果としてトロピノンの収率が低下したことが考えられる。

Table 5-4



Entry	Method	Additive	eq. of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	Yield ¹ (%)
1	A		2	46
2	A		4	41
3	B		2	42
4	A	Na_2SO_4	2	38

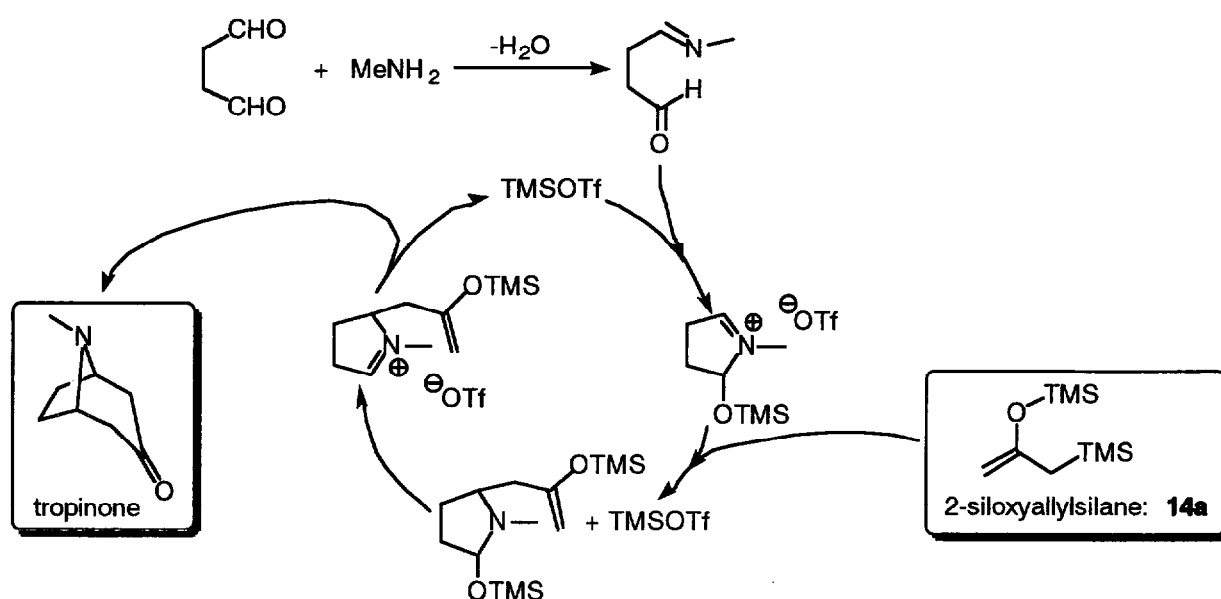
Method A: MeNH_2 was added as CH_2Cl_2 solution.

Method B: MeNH_2 was added as gas by bubbling at -30°C .

1) Yield was determined by ^1H NMR using trichloroethylene as an internal standard after column chromatography purification.

次に Lewis 酸として TMSOTf の使用を考えた。このとき、触媒量の TMSOTf で反応が進行する可能性が考えられた (Scheme 5-35)。つまり、イミニウムイオンの発生過程において TMSOTf が必要であるが、これはシロキシアリルシラン **14a** の求核攻撃後に再生する。続く2回目のイミニウムイオンの発生時に消費される TMSOTf も、次の分子内環化の際に再生され、結果として TMSOTf が触媒として働く可能性がある。結果を Table 5-5 に示す。

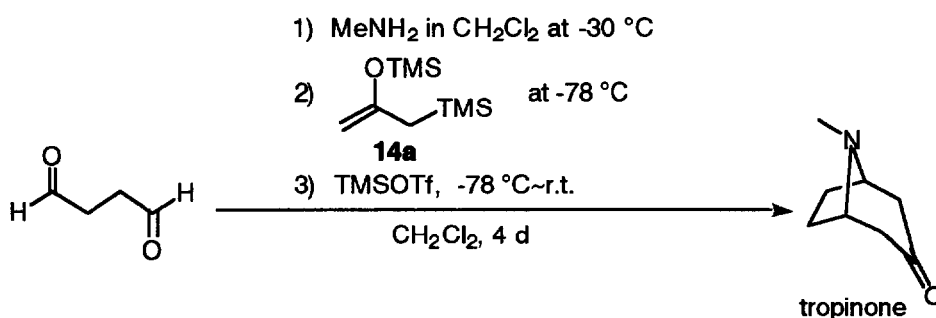
Scheme 5-35



まず、シロキシアリルシラン **14a** を 3.5 当量用いて反応を行った (entry 1)。その結果、収率 36% でトロピノンを得ることができた。次にシロキシアリルシラン **14a** の当量を 1.2 当量に落として反応を行った (entry 2)。その結果、収率は 27% に低下した。次に、Lewis 酸の当量を 2 当量に増やして検討を行った (entry 3)。その結果、収率が 11% までに低下した。

entry 1 での触媒作用については、10 mol% の TMSOTf を用いたので、3.6 回分触媒として働き、そこで TMSOTf が水により完全に失活したものと考えられる。また、その時生じたであろう TfOH は、反応系中に過剰に存在するメチルアミンと塩を作って失活したと考えられる。entry 2 で収率が低下したことについては、反応で発生した水等により、シロキシアリルシラン **14a** が分解したためであると推測される。

Table 5-5

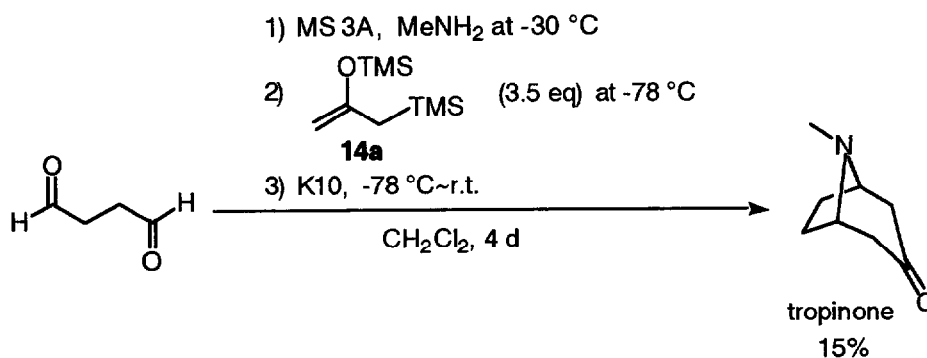


Entry	eq. of 14a	eq. of TMSOTf	Yield ¹ (%)
1	3.5	0.1	36
2	1.2	0.1	27
3	3.5	2	11

1) Yields were determined by ¹H NMR using trichloroethylene as an internal standard after column chromatography purification.

次に、メソ多孔質構造を有するモンモリロナイト-K 10 を用いて検討を行った (Scheme 5-36)。反応は、次の様に行った。まず、MS 3A 存在下、スクシンジアルデヒドの塩化メチレン溶液にメチルアミンを -30 °C で加えた後、-78 °C に冷却し **14a** を 3.5 当量加えた。次にモンモリロナイト-K 10 を加え、徐々に室温まで昇温した。反応後処理は、反応液を濾過したのち、濾別した固体を塩化メチレン中で超音波をかけて抽出し、それらを合わせて濃縮することにより行った。その結果、トロピノンの収率は 15% と、それほど高くはなかった。メソ多孔質固体酸であるモンモリロナイト-K 10 は、環化反応に有利な触媒であるので収率の向上が期待されたが、Brønsted 酸であるため、トロピノンの様なアミン化合物の反応には適していなかったものと考えられる。

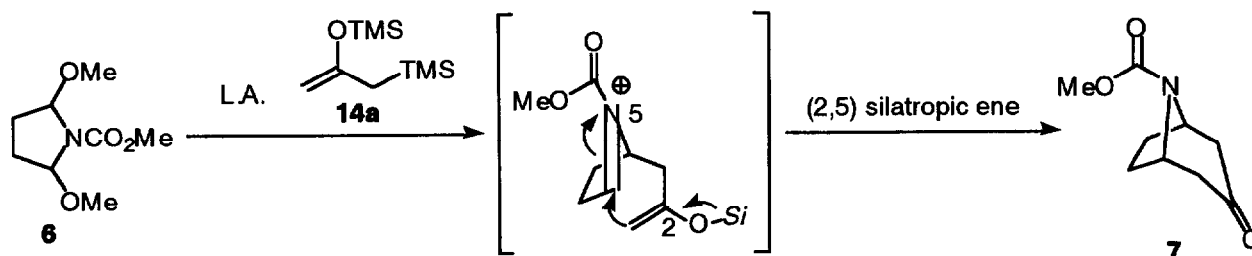
Scheme 5-36



5-5-4 ジメトキシピロリジン基質からのトロパンアルカロイド合成

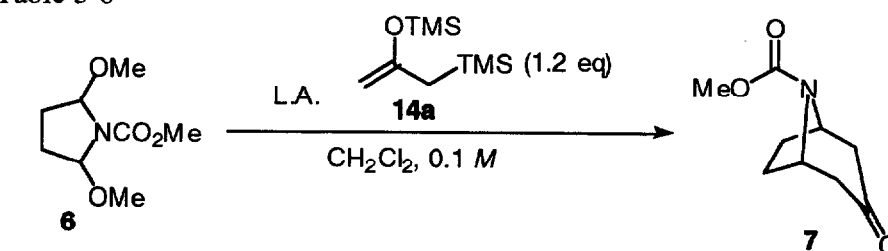
本節では、ジメトキシピロリジン **6** を基質に用いて検討を行った結果について述べる (Scheme 5-37)。シロキシアリルシラン **14a** を用いることにより、5-5-3 節と同様にケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応でトロパンアルカロイド **7** の合成を行えると考えられた。さらに、収率の向上も期待し、検討を行った。

Scheme 5-37



種々の Lewis 酸を用いて反応を行い、得られた生成物を **7** の標品と比較することで目的の反応を検証した (Table 5-6)。その結果、Lewis 酸として TMSOTf、TiCl₄ を用いた時に痕跡量ながら目的物 **7** を得ることができた。

Table 5-6

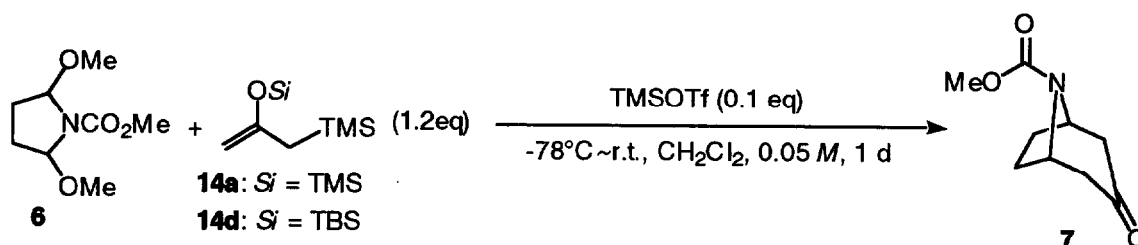


Entry	L.A. (eq)	Time (h)	Temp.	Yield (%)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	21	$-78^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$	- ¹
2	TMSOTf (2)	20		trace
3	TiCl_4 (2)	23	$-78 \sim 0^\circ\text{C}$	trace
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1)	20		RSM ²

1) Complex mixture . 2) Recovery of starting material **6**.

収率が低い理由として、反応で生成した **7** が Lewis 酸により分解していることが考えられた。反応機構を考察すると、Scheme 5-35 と同様にして Lewis 酸として TMSOTf を用いた場合には触媒化が可能であると予想された。そこで、触媒量の Lewis 酸で反応を行うことを考えた。結果を Table 5-7 に示す。

Table 5-7



Entry	silyl enol ether	Yield ¹ (%)
1	14a	84 ² (67) ³
2	14d	-(47) ³

1) Yield was determined by ^1H NMR using trichloroethylene as an internal standard. 2) Yield was estimated by crude ^1H NMR. 3) Yield after column chromatography purification.

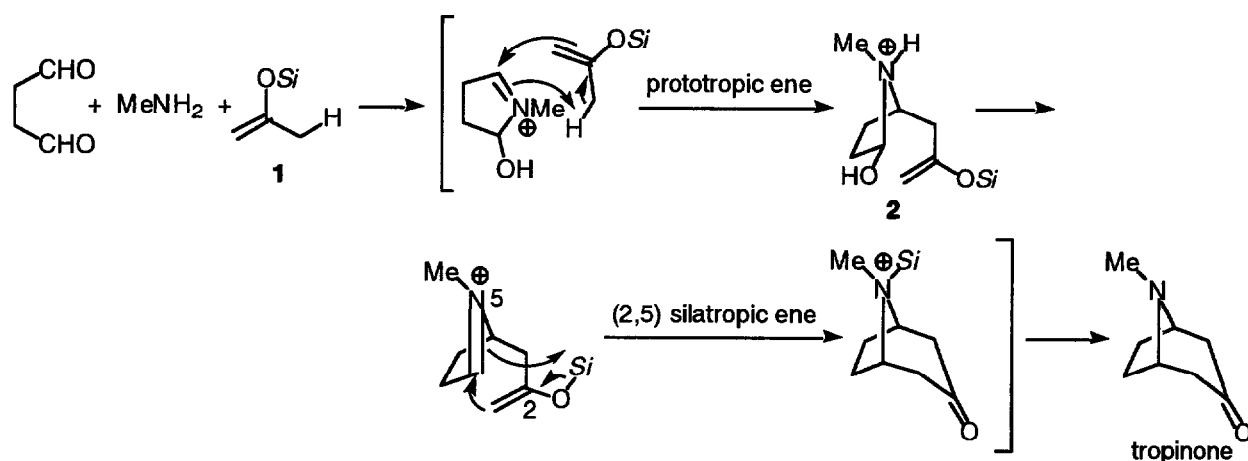
TMS 基を有するシロキシアリルシラン **14a** を 1.2 当量用いて反応を行ったところ、粗生成物の ^1H NMR からトリクロロエチレンを内部標準として算出した収率で 84%、目的物が得られた。この化合物をカラム精製後、 ^1H NMR において内部標準（トリクロロエチレン）を基に収率を出すと 67%であった。シリル基として TBS 基を有するシロキシアリルシラン **14d** を用いた場合は、副生成物が多かったため粗生成物の段階では収率が出せなかった。そこで、カラム精製後、 ^1H NMR において内部標準（トリクロロエチレン）を基に収率を出したところ、47%であった。

以上、シロキシアリルシラン **14** を用いて、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応により、最高 84% の収率でカーバメート保護基を有するトロパンアルカロイド **7** の合成に成功した。

5-6 まとめ

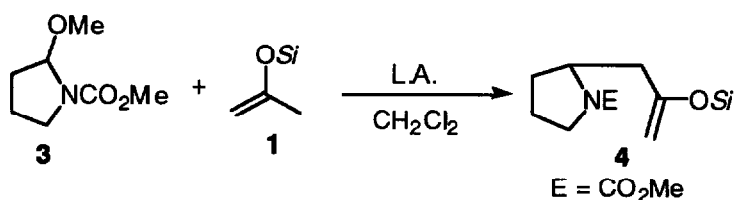
本章では、ケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応によるトロピノン、トロパンアルカロイド **7** の合成研究について述べた。過去、トロパンアルカロイドは多くの合成研究がなされてきたが、エン環化反応による手法はこれまで例がない (Scheme 5-38)。

Scheme 5-38



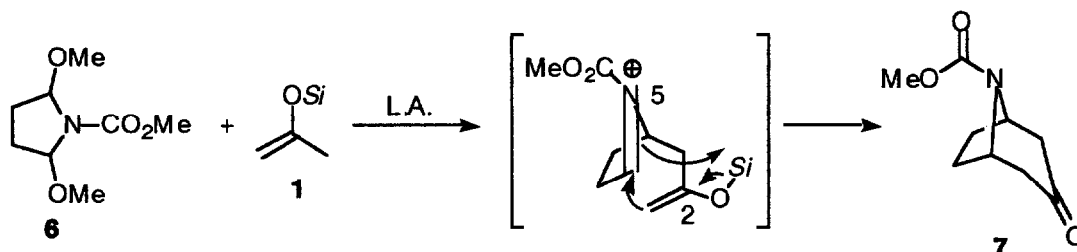
まず、モノメトキシピロリジン誘導体 **3** とシリルエノールエーテル **1** との反応により、生成物としてシリルエノールエーテル部位を有する化合物 **4** を得た (Scheme 5-39)。これによりイミニウムイオンとシリルエノールエーテル **1** との反応はエン反応であることが明らかとなった。

Scheme 5-39



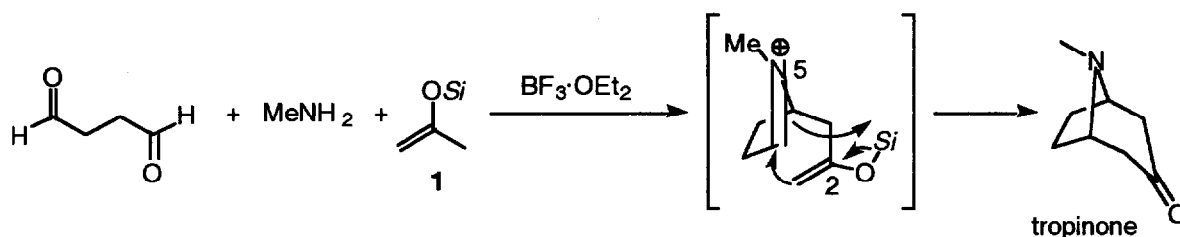
この知見を基に、ジメトキシピロリジン **6** とシリルエノールエーテル **1** との反応を行い、微量ではあるが、トロパンアルカロイド **7** を得た (Scheme 5-40)。

Scheme 5-40



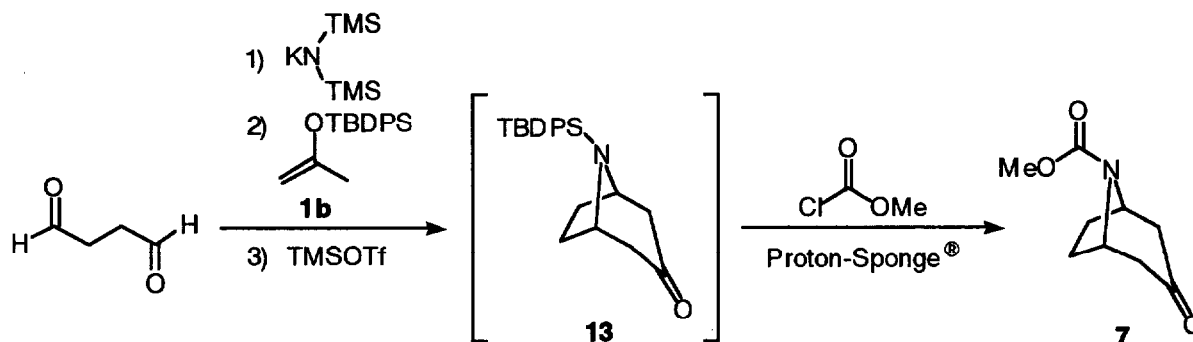
次に、(2, 5) エン環化反応によるトロピノン合成を検討した。種々検討を行った結果、塩化メチレン中、Lewis 酸存在下、スクシンジアルデヒドとメチルアミンそしてシリルエノールエーテル **1** との反応によりトロピノンを合成できることを見いだした (Scheme 5-41)。

Scheme 5-41



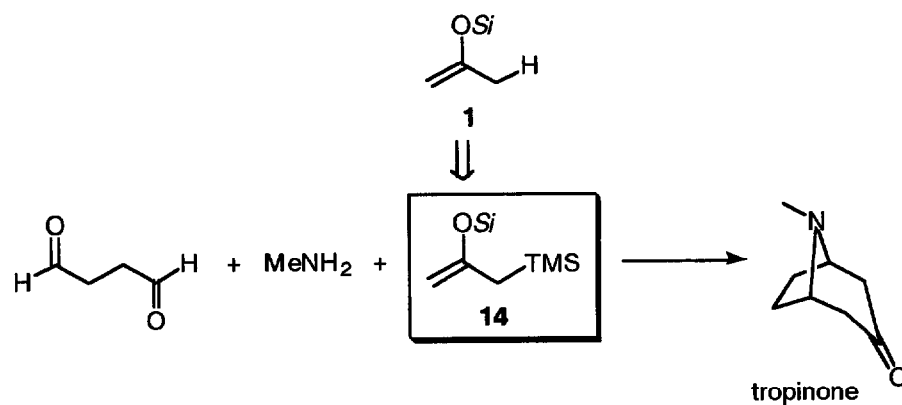
上記の反応がケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応であるのか確認するために、**13** の合成を試みた (Scheme 5-42)。その結果、**13** の生成について確実な証拠は得られなかったものの、反応粗生成物より N 上にカーバメート保護基を有するトロパンアルカロイド **7** を合成することができた。これらの結果は、本反応においてケイ素移動 (2, 5) エン型環化反応が進行していることを支持するものである。

Scheme 5-42



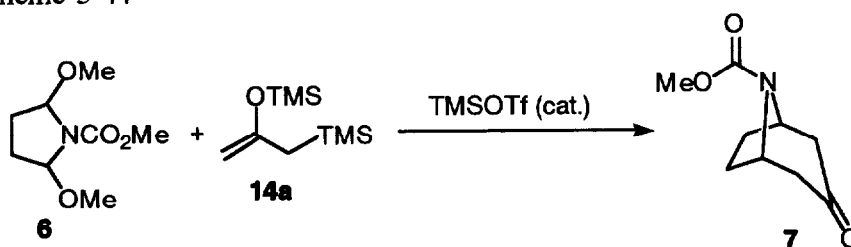
次に、シリルエノールエーテル **1** の代わりにシロキシアリルシラン **14** を用いて検討を行った。その結果、シロキシアリルシラン **14** を用いた場合にも、シリル移動（2，5）エン型環化反応によりトロピノン合成できることを明らかにした (Scheme 5-43)。

Scheme 5-43



さらに、ジメトキシピロリジン **6** を基質として用いて検討を行った。その結果、本反応が触媒量の TMSOTf により進行し、高収率でトロパンアルカロイド **7** を合成できることを明らかにした (Scheme 5-44)。

Scheme 5-44

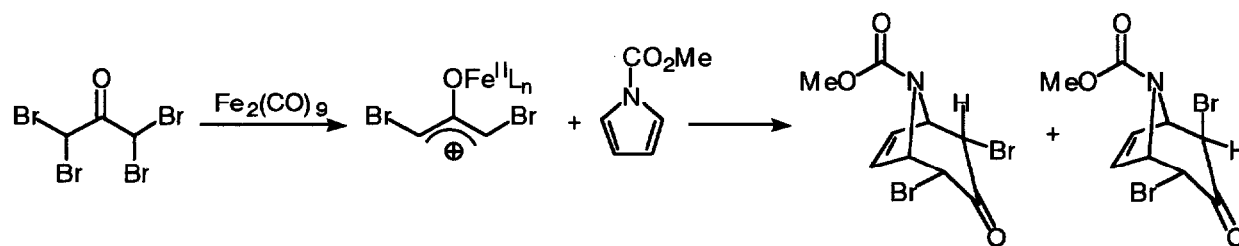


トロパンアルカロイド合成の歴史

トロパンアルカロイドの合成は過去に多くの化学者によって研究が行われており、それらを比較することは興味深い。そこで、Robinson のトロピノン合成以後のトロパンアルカロイド合成の歴史について、反応タイプ別に概説した。

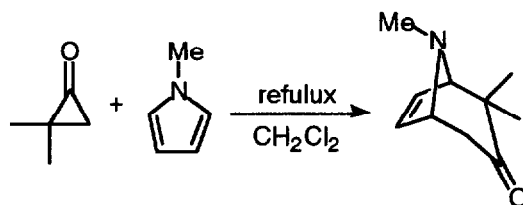
○ 付加環化反応

まず特筆すべきなのが、野依らによる[4+3]付加環化反応である。¹⁹ これは、鉄カルボニル錯体を用いてポリブロモケトンからオキシアリルカチオンを発生させ、これとピロール誘導体との付加環化反応によりトロパン骨格を一挙に構築する反応である (Scheme 5-45)。

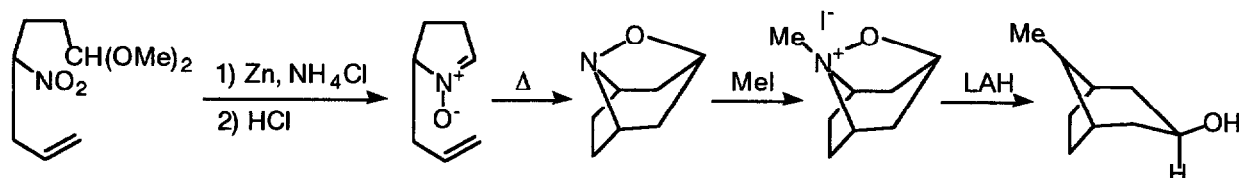
Scheme 5-45 Noyori *et al.*

この反応により得られた付加体から種々のトロパンアルカロイド誘導体が合成可能であり、優れたな反応である。同様な反応を Hoffmann らが NaI/Cu を用いて²²、また Mann らが Et_2Zn を用いて²³行っておりトロパンアルカロイド誘導体の合成に成功している。

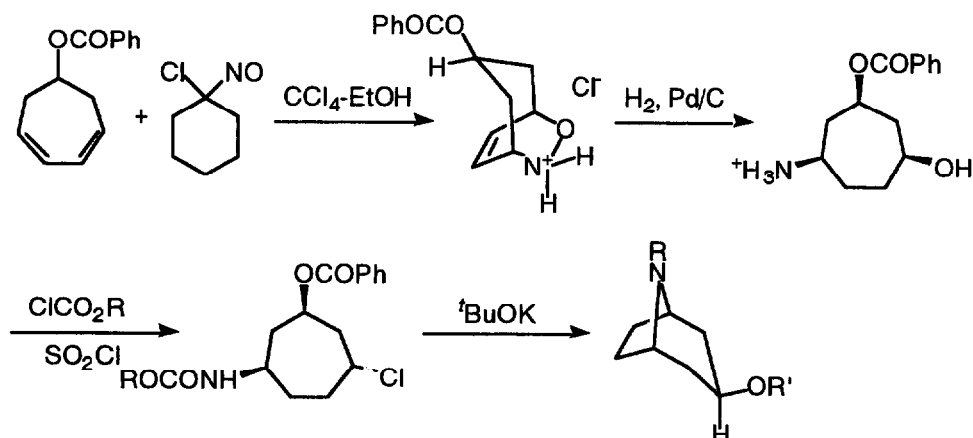
シクロプロパノン化合物とピロール誘導体との付加環化反応も報告されている (Scheme 5-46)。²⁴ この反応では、シクロプロパン環とピロール誘導体との付加環化反応により一挙にトロパンアルカロイド骨格を合成している。

Scheme 5-46 Turru *et al.*

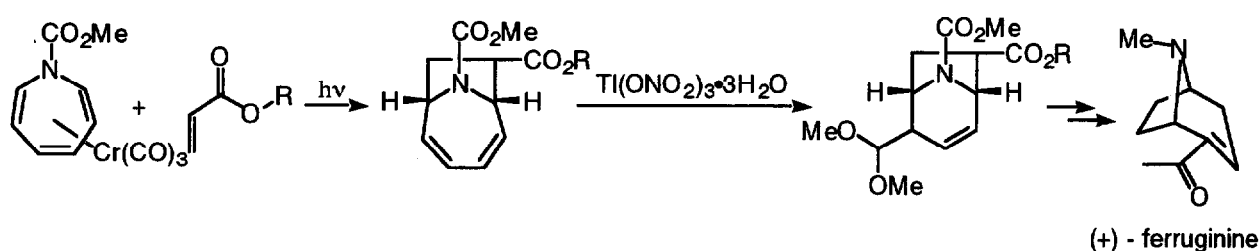
Nitrone を用いた付加環化によってトロパン骨格を構築する手法が Tufariello らによって開発された (Scheme 5-47)。²⁵この反応では、Nitrone とオレフィンとの付加環化によって得られた付加体の N-O 結合を還元的条件下で切断することにより立体特異的にトロパン骨格を構築できる。

Scheme 5-47 Tufariello *et al.*

Kibayashi らは、ジエンとニトロソ化合物との Diels-Alder 反応をトロパン骨格構築に応用している (Scheme 5-48)。²⁶生じた付加体の N-O 結合を切断した後、分子内 C-N 結合形成によりトロパン化合物の合成に成功している。

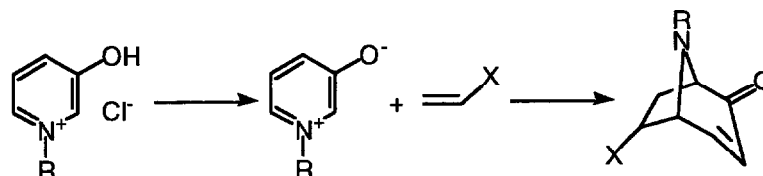
Scheme 5-48 Kibayashi *et al.*

Rigby らは $[6\pi+2\pi]$ 付加環化と酸化的転位反応を組み合わせることで(+)-ferruginine の合成に成功している (Scheme 5-49)。²⁷

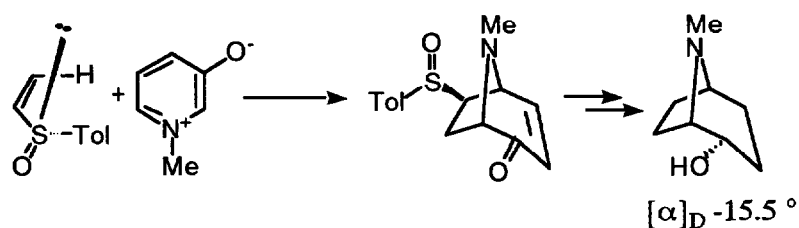
Scheme 5-49 Rigby *et al.*

○ 1,3-双極付加反応

1,3-双極付加反応を用いたアプローチが、Katritzky らにより報告されている (Scheme 5-50)。²⁸

Scheme 5-50 Katritzky *et al.*

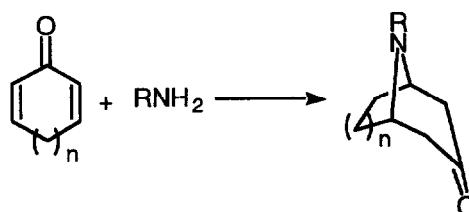
この 3-オキシピリジニウムベタインは様々な不飽和結合化合物と付加環化反応を行い、トロパン骨格を有する多様な化合物を生成する。それ故、様々なトロパンアルカロイドの合成に応用可能であり、その一つに Koizumi らにより報告された不斉 1,3-双極付加反応がある (Scheme 5-51)。²⁹彼らは、キラルなスルホキシドを用いてベタインとの反応を行い、2-トロパノールをエナンチオ選択的に得ている。

Scheme 5-51 Koizumi *et al.*

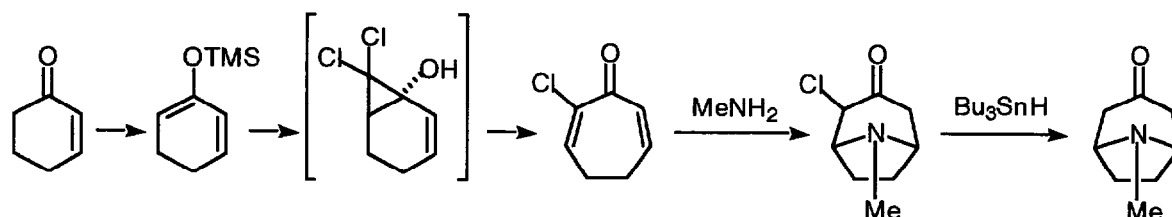
○ 共役付加反応

共役付加反応によるアプローチは、Robinson によって提唱され、後に複数の研究者らによって実践された。^{6a,30}環状ジエノンと一級アミンとの反応によってトロパン骨格が容易に構築できる (Scheme 5-52)。

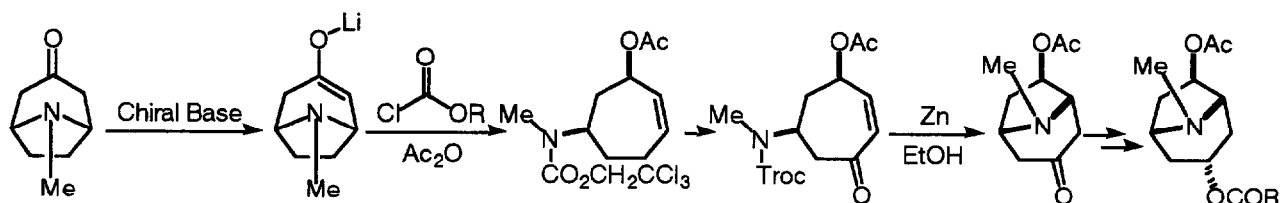
Scheme 5-52 conjugate addition



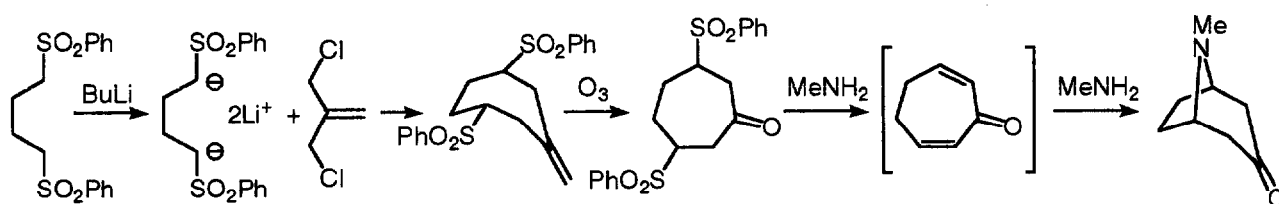
Macdonald らによる、環拡大反応を経由したルートも興味深い (Scheme 5-53)。³¹シクロヘキセノン由来のシリルエノールエーテルをジクロロシクロプロパン化した後、酸加水分解することによって 2-クロロシクロヘキサジエノンが得られる。これにメチルアミンを反応させると、共役付加反応が 2 回起こってトロパン骨格を有する化合物が得られる。これをトリブチルスズで処理することにより、トロピノンを得ている。

Scheme 5-53 Macdonald *et al.*

トロピノンのエナンチオ選択的開環反応を利用して光学活性なトロパンアルカロイド合成を行っている例が、Majewski らにより報告されている (Scheme 5-54)。^{3a}キラルなリチウムアミドを塩基として用いてトロピノンを脱プロトン化し、生じたキラルなエノラートにクロロギ酸アルキルを作用させると、C-N 結合が切れて開環した 7 員環アミンが最高 96% ee で得られる。亜鉛でカーバメートを除去すると、引き続き共役付加が起こりトロパン骨格を形成する。これによってキラルなトロパンアルカロイドを合成している。

Scheme 5-54 Majewski *et al.*

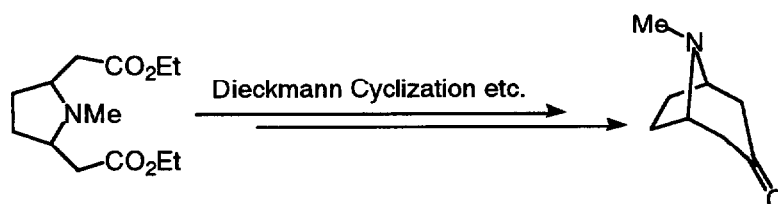
スルホニルジアニオンを用いた興味深い反応が Lansbury らによって報告されている (Scheme 5-55)。³²1,4-dibenzenesulphonylbutane を 2 当量のブチルリチウムで処理することによりジアニオンを発生させ、これとメタアリルクロライドを反応させることにより 7 員環化合物を得る。オレフィンを経由してケトンにした後メチルアミンを作用させるとスルホン基が脱離し、生じたジエノンにメチルアミンが分子間及び分子内で共役付加を 2 回行うことにより、トロピノンを始め種々のトロパンアルカロイドが合成されている。

Scheme 5-55 Lansbury *et al.*

○ Dieckmann 環化反応

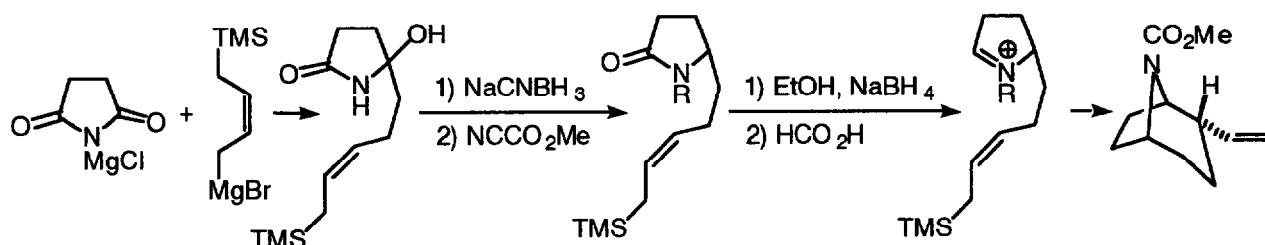
Dieckman 環化反応による合成も報告されている (Scheme 5-56)。³³ピロリジンジエステルを基質として用いることにより、容易にトロパン骨格を構築できる。

Scheme 5-56 Dieckmann Cyclization

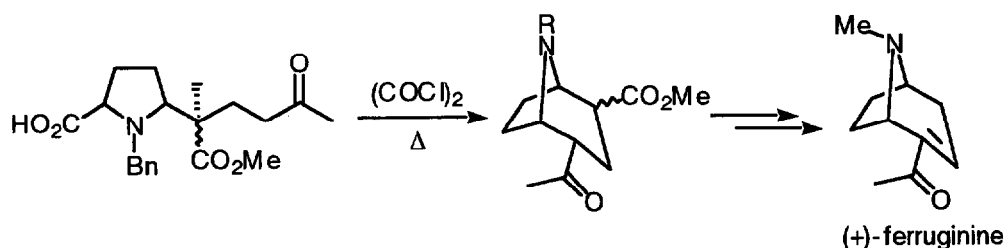


○ イミニウム環化反応

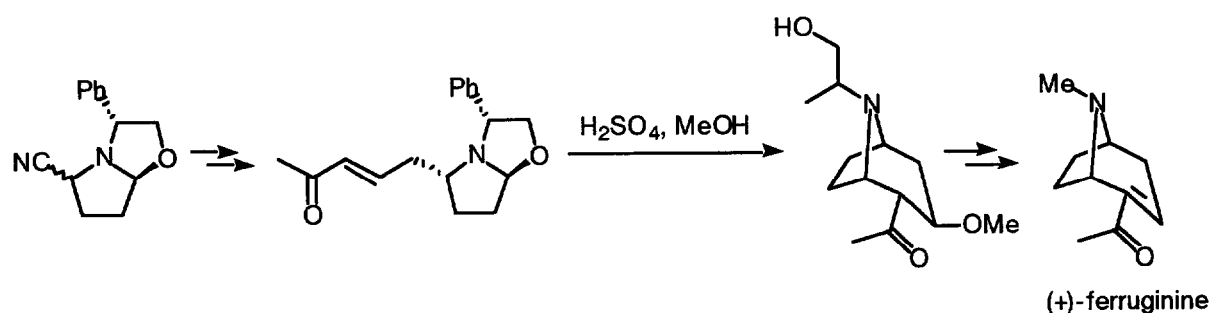
イミニウムイオンによるアプローチを最初に行ったのは Speckamp らである (Scheme 5-57)。³⁴ MgCl 保護されたスクシンイミドに Grignard 試薬を付加させて得られたアルコールを還元しピロリジノンとする。これを、 NaBH_4 還元した後、ギ酸で処理することによりイミニウムイオンが生じ、引き続き環化反応が起こってトロパン骨格を構築できる。

Scheme 5-57 Speckamp *et al.*

Rapoport らはイミニウム環化反応を用いて(+)-ferruginine の合成を行っている (Scheme 5-58)。³⁵ケト酸から脱カルボキシルによりイミニウムイオンを発生させて環化反応を行い、トロパン骨格を構築できる。得られた環化体は(+)-ferruginine に導くことができる。

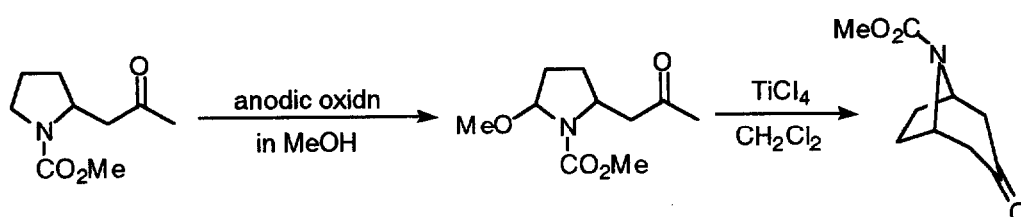
Scheme 5-58 Rapoport *et al.*

Royer、Husson らもイミニウム環化反応を用いて(+)-ferruginine の合成を行っている (Scheme 5-59)。³⁶

Scheme 5-59 Royer and Husson *et al.*

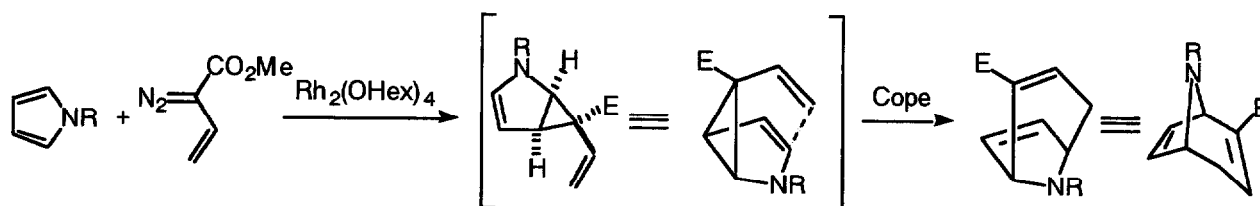
○ 電気化学的合成

電気化学的手法を用いた興味深いアプローチが Shono、Matsumura らによって報告されている (Scheme 5-60)。³⁷アノード酸化により、ウレタン誘導体の窒素の α 位にメトキシ基を導入することができる。これを応用して、ピロリジン誘導体をアノード酸化することで窒素の α 位にメトキシ基を導入し、これを酸処理してイミニウムイオンを発生させ環化を行い、トロパンアルカロイドの合成に成功している。

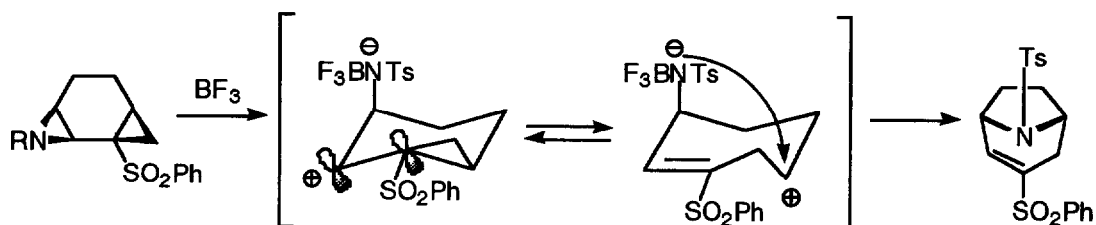
Scheme 5-60 Shono and Matsumura *et al.*

○ 転位反応

Davies らは、シクロプロパン化と Cope 転位を組み合わせた合成法を開発した (Scheme 5-61)。³⁸ ビニルジアゾメタンをロジウム触媒で処理することで生じたカルベンによりピロール誘導体をシクロプロパン化すると、引き続き Cope 転位がおこりトロパンアルカロイドへ導くことができる。

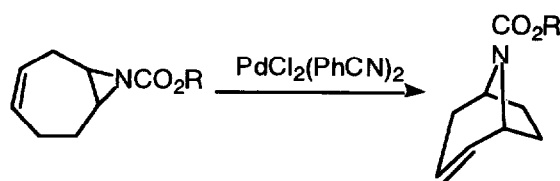
Scheme 5-61 Davies *et al.*

シクロプロパン環を有するアジリジンを用いた転位反応が Bäckvall らによって行われている (Scheme 5-62)。³⁹ BF₃ を用いて極性溶媒中で反応を行うことによって転位反応がおき、トロパン骨格を構築することができる。

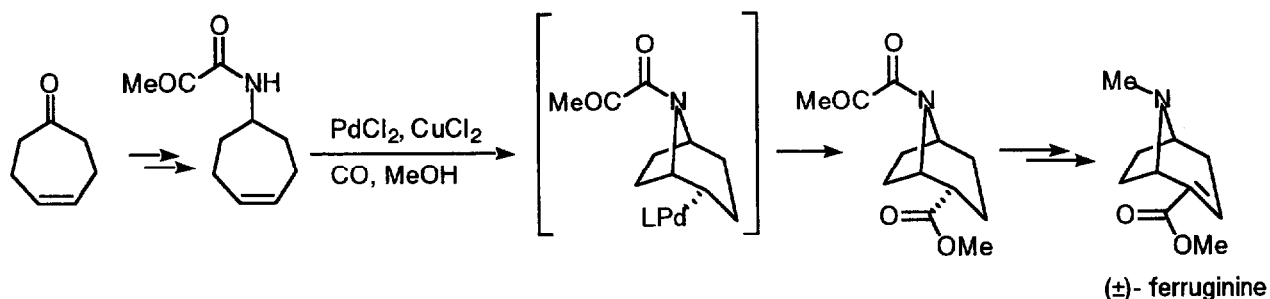
Scheme 5-62 Bäckvall *et al.*

○ 遷移金属触媒反応

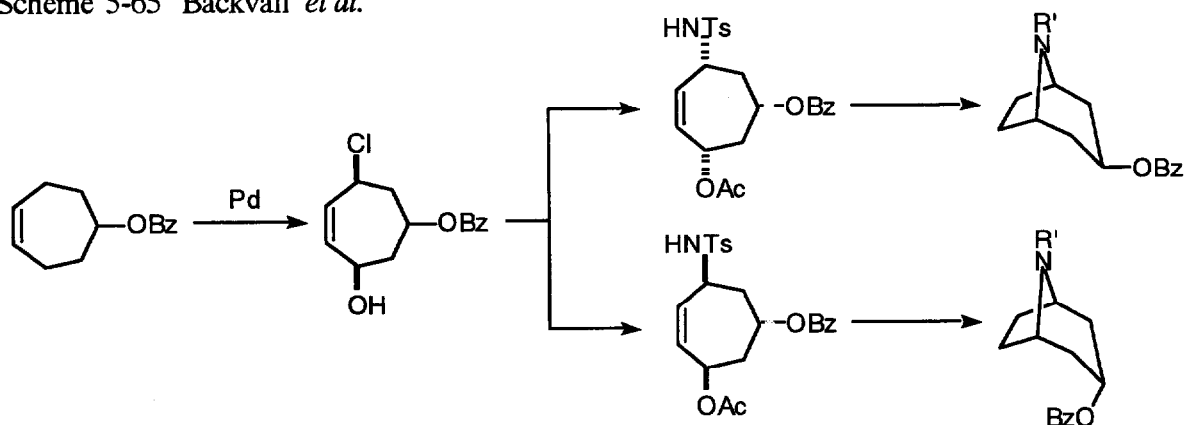
遷移金属を用いた反応としては、パラジウム触媒による環化反応が Rettig らによって報告されている。⁴⁰ 彼らは、アジリジン環化合物をパラジウムで処理することによりトロパン骨格を構築している (Scheme 5-63)。

Scheme 5-63 Rettig *et al.*

また Ham らは、パラジウムを用いたアミノカルボニル化反応によって環化を行い、ferruginine を得ている (Scheme 5-64)。⁴¹

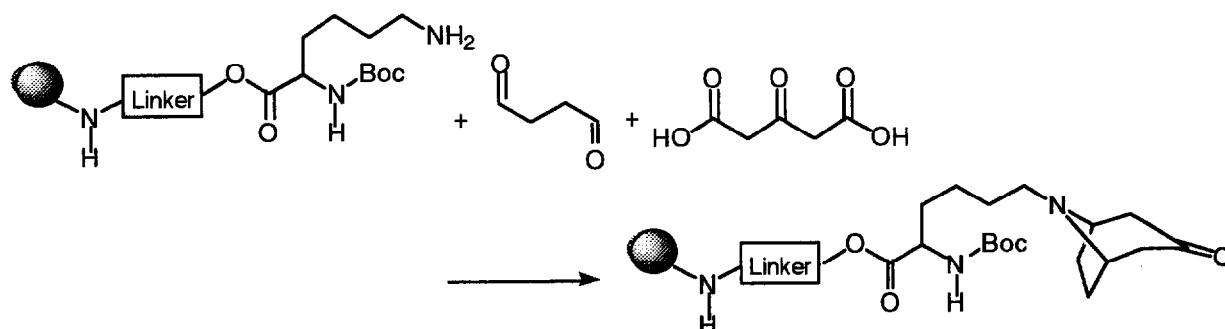
Scheme 5-64 Ham *et al.*

Bäckvall らは、パラジウムを用いてシクロヘプタジエンの 1,4-クロロアセトキシ化を行った後、塩素を立体保持あるいは反転で置換することにより、立体配置のちがうトロパン骨格を作り分けている (Scheme 5-65)。⁴²最後の環化のステップは Kibayashi らと同様な方法¹³を取っている。

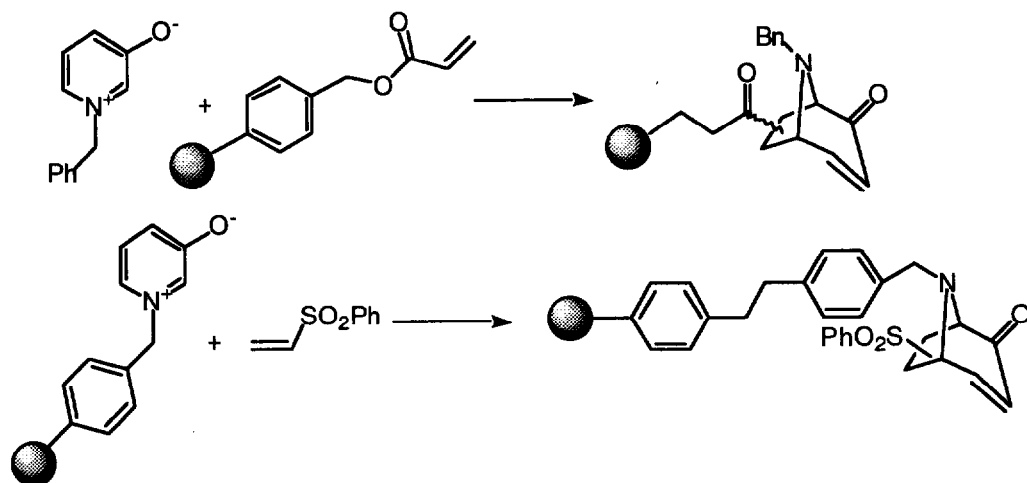
Scheme 5-65 Bäckvall *et al.*

○ 固相合成

最近、固相合成によるトロパンアルカロイド合成が報告された。Undén らは、Robinson のトロピノン合成を固相合成に応用した (Scheme 5-66)。⁴³彼らは、一級アミンを固相上に担持して反応を行い、トロピノン誘導体の合成を行っている。

Scheme 5-66 Undén *et al.*

また Hanna らは、Katritzky らによって開発されたオキシピリジニウムベタインとアルケンとの 1,3-双極付加反応を固相合成に応用している (Scheme 5-67)。⁴⁴この場合、ベタイン側を固相上に担持したものと、アルケン側を固相上に担持したものを試みているが、いずれも反応は進行し、トロパンアルカロイドの合成に成功している。

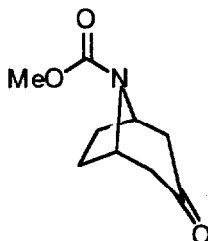
Scheme 5-67 Hanna *et al.*

References for Chapter 5

1. Reviews: (a) *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1971, Vol XIII, p. 351. (b) Dharanipragada, R.; Fodor, G. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 182. (c) Dharanipragada, R.; Fodor, G. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 67. (d) Dharanipragada, R.; Fodor, G. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 539. (e) Dharanipragada, R.; Fodor, G. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 603. (f) Dharanipragada, R.; Fodor, G. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 199. (g) O'Hagan, D.; *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 637.
2. (a) Saxton, J. E. In *A Specialist Periodical Report The Alkaloids*; The Chemical Society: London, **1972**, vol. 2, chap. 3, 54. (b) Saxton, J. E. *ibid.*; The Chemical Society: London, **1973**, vol. 3, chap. 3, 67. (c) Saxton, J. E. *ibid.*; The Chemical Society: London, **1975**, vol. 5, chap. 3, 69. (d) Fodor, G. *ibid.*; The Chemical Society: London, **1976**, vol. 6, chap. 3, 65. (e) Fodor, G. *ibid.*; The Chemical Society: London, **1977**, vol. 7, chap. 3, 47. (f) Fodor, G.; Butterick, J. *ibid.*; The Chemical Society: London, **1979**, vol. 9, chap. 3, 46. (g) Fodor, G.; Butterick, J. *ibid.*; The Royal Society of Chemistry: London, **1981**, vol. 10, chap. 3, 41. (h) Fodor, G.; Dharanipragada, R. *ibid.*; The Royal Society of Chemistry: London, **1981**, vol. 11, chap. 3, 36. (i) Fodor, G.; Dharanipragada, R. *ibid.*; The Royal Society of Chemistry: London, **1982**, vol. 12, chap. 3, 45. (j) Fodor, G.; Dharanipragada, R. *ibid.*; The Royal Society of Chemistry: London, **1983**, vol. 13, chap. 3, 55.
3. (a) Majewski, M.; Lazny, R.; Ulaczk, A. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 754.
4. 舟山信次、アルカロイドー毒と薬の宝庫、**1998**、共立出版株式会社
5. Willstätter, R. *Ber.* 1901, 34, 129. and 3163.; *ibid.* 1986, 29, 936.
6. (a) Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 762. (b) Schopf, C. *Angew. Chem. Int.* **1937**, 50, 779.
7. Fleming, I. *Selected Organic Synthesis, A Guide Book for Organic Chemists*; John Wiley & Sons: New York, 1973; pp17-23.
8. Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
9. Reviews: (a) Nakai, T.; Mikami, K. *Kagaku no Ryoiki* **1982**, 36, 661 [*Chem. Abst.* **1982**, 96, 16001]. (b) Ziegler, F. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 5, 875. (c) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York; **1992**. (d) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. (e) *Chem. Rev.* **1996**, 96. Especially; Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
10. Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471.
11. Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7039.
12. Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
13. Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021. ref. 197-200.
14. (a) Lambert, J. B.; Napoli, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 294. (b) Lambert, J. B.; Fabricius, D. M.; Napoli, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1793. (c) Marvell, E. N.; Cheng, J. C.-P. *J.*

- Org. Chem.* **1980**, *45*, 4511. (d) Shea, K. J.; Burke, L. D.; England, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 407.
15. (1,5) Oxonium-ene cyclizations (Oppolzer's type III): (a) Overman, L. E.; Blumenkopf, T. A.; Castañede, A.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3516. (b) Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248. (c) Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañede, A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386. (d) Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399.
 16. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172.
 17. Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Kobayashi, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3245.
 18. Gubert, S.; Braojos, C.; Sacristán, A.; Ortiz, J. A. *Synthesis* **1991**, 318.
 19. Hayakawa, Y.; Baba, Y.; Makino, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1786.
 20. (a) Okawara, T.; Okamoto, Y.; Ehara, S.; Yamasaki, T.; Furukawa, M. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2487. (b) Node, M.; Nishide, K. private communication.
 21. (a) Hosomi, A.; Hayashida, H.; Tominaga, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3254. (b) Yamamoto, Y.; Ohdoi, K.; Nakatani, M.; Akiba, K. *Chem. Lett.* **1984**, 1967.
 22. (a) Hoffmann, H. M. R.; Joy, D. R.; Suter, A. K. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 57. (b) Fierz, G.; Chidgey, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 444.
 23. (a) Mann, J.; de A. Barbosa, L.-C. *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. 1* **1992**, 787. (b) A. P. Cowling; Mann, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1978**, 4564. Also see: Cookson, R. C.; Nye, M. J.; Subrahmanyam, G. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 473.
 24. Turro, N. J.; Edelson, S. S.; Williams, J. R.; Darling, T. R.; Hammond, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2283.
 25. Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435.
 26. Iida, H.; Watanabe, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1818.
 27. Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7392.
 28. Katritzky, A. R.; Dennis, N. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 827.
 29. Takahashi, T.; Fujii, A.; Sugita, J.; Hagi, T.; Kitano, K.; Arai, Y.; Koizumi, T. *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 1379.
 30. (a) Bottini, A. T.; Gal, J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1718. (b) Sato, T.; Sato, K.; Mukai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1708.
 31. Macdonald, T. L.; Dolan, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4973.
 32. Lansbury, P. T.; Spagnuolo, C. J.; Zhi, B.; Grimm, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3965.
 33. (a) Willstätter, R.; Pfannenstiel, M. *Annalen* **1921**, *422*, 15. (b) Parker, W.; Raphael, R. A.; Wilkinson, D. I. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2433.
 34. Esch, P. M.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. et al. *Heterocycles* **1987**, *26*, 75

-
35. Hernández, A. S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 314.
 36. Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6704.
 37. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172.
 38. Davies H. M. L.; Saikali, E.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5696.
 39. Löfström, C. M. G.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3371.
 40. Wiger, G. R.; Rettig, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4168.
 41. Ham, W.-H.; Jung, Y. H.; Lee, K.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 3247.
 42. Bäckvall, J.-E.; Renko, Z. D.; Bystrom, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4199.
 43. Jönsson, D.; Molin, H.; Undén, A. *Tetrahedron lett.* **1998**, 39, 1059.
 44. Caix-Haumesser, S.; Hanna, I.; Lallemand, J.-Y.; Peyronel, J.-F. *Tetrahedron lett.* **2001**, 42, 3721.

Experimental Section for Chapter 5**Preparation of authentic sample of 8-Methoxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-one (7).**

The titled compound was prepared according to the modified procedure described in reference 18.

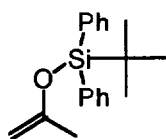
To a stirred solution of tropinone (1.19 g, 8.56 mmol) and dry dichloromethane (40 mL) was added Proton-Sponge® (734 mg, 3.4 mmol) and methyl chloroformate (4.2 mL, 54.4 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Then, the reaction mixture was charged on silica-gel directly (dichloromethane /methanol = 100 : 1) to afford 1.57 g (100%) of 8-methoxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-one **7**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (dd, *J* = 7.5, 14.7 Hz, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 15.9 Hz, 2H), 2.62 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.52 (bs, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 28.6, 48.8, 52.6, 53.0, 154.1, 207.8.

IR (neat) 2962, 1702, 1452, 1394, 1346, 1199, 1112, 1007 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* = 183 (*M*⁺).

2-(*tert*-Butyl diphenylsilyloxy) propene (1b).

To a stirred solution of diisopropylamine (6.2 mL, 47.3 mmol) in dry THF (35 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (26.0 mL of 1.56 M solution in hexane, 40.6 mmol). The reaction mixture was kept at -78 °C for 20 minutes and at 0 °C for 30 minutes, and then cooled to -78 °C again. To this mixture was added a solution of *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (10.7 g, 38.9 mmol) and hexamethylphosphoric triamide (68 mL) in dry THF (10 mL) followed by the addition of acetone (1.96 g, 33.8 mmol). The resulting solution was kept at -78 °C for 30 min and then warm to room temperature. After 4 h, the reaction mixture was poured into a solution of hexane (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous

magnesium sulfate, filtered and concentrated in *vacuo*. The residue was distilled (110 °C, 0.03 mmHg) to afford 7.2 g (72%) of 2-(*tert*-Butyl diphenylsilyloxy) propene **1b**.

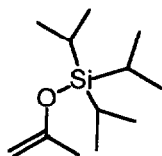
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 6H), 7.75-7.83 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.2, 22.7, 26.5, 92.4, 127.6, 129.7, 133.3, 135.5, 155.7.

IR (neat) 3076, 2934, 1636, 1431, 1276, 1116, 700 cm^{-1} .

2-(Triisopropylsilyloxy) propene (**1c**).

The titled compound was prepared in 46% yield from acetone according to the procedure as described for 2-(*tert*-Butyl diphenylsilyloxy) propene **1c**.



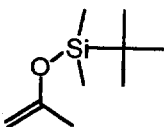
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 18H), 1.14-1.25 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.06 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.6, 18.0, 22.7, 90.5, 156.3.

IR (neat) 2950, 1659, 1466, 1280, 1054 cm^{-1} .

b.p. 80 °C / 6 mmHg

2-(*tert*-Butyl dimethylsilyloxy) propene (**1d**).



To a stirring solution of diisopropylamine (3.3 mL, 25.2 mmol) and dry THF (30 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (14.0 mL of 1.5 M solution in hexane, 21.0 mmol). The reaction mixture was maintained at -78 °C for 20 minutes and at 0 °C for 30 minutes and cooled to -78 °C again. Then to a reaction mixture, the solution of acetone (1.1 g, 19.1 mmol) and THF (5 mL) was added. After stirring for 1 h, *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (5.3 mL, 23.0 mmol) was added. The resulting solution was maintained at -78 °C for 30 min and then at 0 °C for 4 h. Then, the reaction mixture was poured into a solution of hexane (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with water and brine and dried over MgSO_4 , and concentrated in *vacuo*. The residue was distilled (60 °C, 31 mmHg) to afford 1.4 g (43%) of 2-(*tert*-Butyl

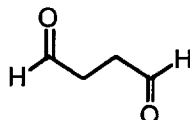
dimethylsilyloxy) propene **1d**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.16 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 4.04 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.6, 18.0, 22.7, 25.7, 91.2, 156.2.

IR (neat) 2962, 1638, 1464, 1278, 1050, 839 cm^{-1} .

Succinedialdehyde

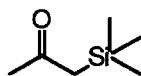


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.75 (s, 4H), 9.76 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 35.9, 199.6.

IR (neat) 2960, 1721 cm^{-1} .

Trimethylsilylacetone.



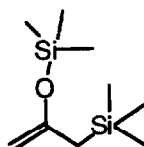
The titled compound was prepared according to the procedure described in reference 21.

To a stirring solution of acetyl chloride (6.2 g, 79 mmol) and dry ether (80 mL) and copper(I) iodide (16.6 g, 87 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added (trimethylsilylmethyl)magnesium chloride (95 mL of 1.0 M solution in ether, 95 mmol). The reaction mixture was maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2.5 h and warmed up to room temperature. After 2 h, the reaction mixture was quenched by the addition of 1 eq of saturated aqueous ammonium chloride at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 30 min and then filtered. The resulting solution was dried over MgSO_4 , and concentrated in *vacuo* to afford crude trimethylsilylacetone (11.9 g, contaminated by 20 w/w% of ether, 92%). The crude trimethylsilylacetone was pure enough for further use.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 1.2, 31.7, 39.4, 207.5.

IR (neat) 2960, 1696, 1253, 855 cm^{-1} .

3-Trimethylsilyl-2-(trimethylsilyloxy) propene (14a).

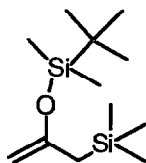
The titled compound was prepared according to the procedure described in reference 21.

To a stirred solution of diisopropylamine (13.2 mL, 101 mmol) in dry THF (110 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*-BuLi (54 mL of 1.59 M solution in hexane, 86.5 mmol). The reaction mixture was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes and at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ again. To this reaction mixture was added a solution of crude trimethylsilylacetone (11.74 g, contaminated by 20 w/w% of ether, 72.1 mmol) in THF (15 mL). After stirred for 30 min, trimethylsilyl chloride (12.8 mL, 101 mmol) was added. The resulting solution was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. Then the reaction mixture was warmed up to room temperature and poured into a solution of hexane (200 mL) and water (100 mL). The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled ($53\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 mmHg) to afford 7.9 g (63%, containing 18% of regioisomer) of 3-trimethylsilyl-2-(trimethylsilyloxy) propene **14a**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 9H), 0.20 (s, 9H), 1.53 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.85 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -1.4, 0.08, 27.6, 87.2, 158.3.

IR (neat) 2962, 1644, 1253, 1122, 1015, 845 cm^{-1} .

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-trimethylsilyl propene (14b).

The titled compound was prepared according to the modifying procedure described in reference 21.

To a stirring solution of diisopropylamine (3.0 mL, 22.5 mmol) in dry THF (30 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*-BuLi (13.2 mL of 1.59 M solution in hexane, 21.0 mmol). The reaction mixture was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes and at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ again. To this mixture was added a solution of trimethylsilylacetone (2.1 g, 16.1 mmol) in THF (6 mL). After stirring for 30 min, *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (4.8 mL, 20.9 mmol). The resulting solution was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min and then warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h, the reaction mixture was poured into a solution of hexane (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled to afford 3.2 g (81%, containing ca. 10% of regioisomer) of 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-trimethylsilyl propene **14b**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 9H), 0.17 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.52 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.87 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.6, -1.4, 18.0, 25.8, 27.6, 87.5, 158.5.

IR (neat) 2960, 1644, 1464, 1255, 841 cm^{-1} .

General Procedure for Tropinone Synthesis.

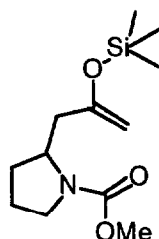
To a stirred solution of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (183 mg, 1.38 mmol) and water (1.6 mL) was added concentrated hydrochloric acid (0.6 mL) at room temperature. After 20 min the reaction mixture was neutralized with potassium carbonate, then generated methanol was evaporated under reduced pressure. The residue was charged on Extrelut[®] (Merck) in a column, then eluted with chloroform to extract the product (succindialdehyde) from water. The eluate was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, then evaporated under reduced pressure to give crude succindialdehyde (caution: succindialdehyde has a low boiling point). (Also see reference 20) A crude succindialdehyde was replaced in a two necked flask with ether and solvent was evaporated under reduced pressure and Ar was charged into reaction flask. To this flask was added dry dichloromethane (6.5 mL) and cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, then was added a solution of methylamine and

dichloromethane and stirred for 20 min. Then to the reaction mixture was added a solution of silyl enol ether **1** or **14** (1.25 g, purity 83%, 4.8 mmol) and dichloromethane (2 mL), and then $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.32 mL, 2.6 mmol) and the mixture was gradually warmed up to room temperature. After 3 day, the reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane several times, and then the combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (dichloromethane /methanol = 100 : 1), and eluate was concentrated *in vacuo*. To this purified product (which contain some solvent) was added trichloroethylene (127.9 mg, 0.94 mmol) as an internal standard, and the yield of tropinone was estimated by ^1H NMR (0.63 mmol, 46%).

General Procedure for Tropane Alkaloid Synthesis:
8-methoxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-one (7).

To a stirred solution of 2,5-dimethoxy-1-(methoxycarbonyl)-pyrrolidine (91 mg, 0.48 mmol), and dry dichloromethane (8 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added a solution of silyl enol ether **1** or **14** (141 mg, purity 83%, 0.58 mmol) and dichloromethane (2 mL) follow by the addition of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (9 μL , 0.048 mmol). After stirred for 6 h, the mixture was warmed up to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then gradually up to room temperature and immersed further 17 h. Then the reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane several times, and then the combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. To the crude product was added trichloroethylene (83.3 mg, 0.63 mmol) as an internal standard, and the yield of tropinone derivative was estimated by ^1H NMR (0.41 mmol, 84%).

1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-trimethylsilyloxy-2-propenyl)-pyrrolidine (4a).



To a stirred solution of 1-(methoxycarbonyl)-2-methoxypyrrolidine **3** (166 mg, 1.0 mmol) and 2-(trimethylsilyloxy) propene (149 mg, 1.14 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.19 mL, 1.0 mmol). After stirred for 30 min, to

the reaction mixture was added triethylamine (0.18 mL, 1.35 mmol) and filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (dichloromethane - methanol 100 : 1) to afford 196 mg (73%) of 1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-trimethylsilyloxy-2-propenyl)-pyrrolidine (**4a**).

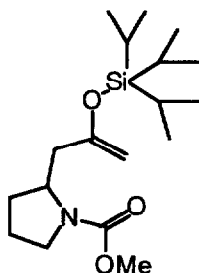
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.20 (s, 9H), 1.79-1.97 (m, 5H), 2.46 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.5H), 2.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 3.39 (bs, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.00 (bs, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.08 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -0.05, 22.6, 23.5, 29.0, 29.7, 39.9, 41.0, 46.2, 46.5, 51.9, 55.2, 56.0, 92.2, 155.5, 156.7, 156.8.

IR (neat) 2960, 1707, 1452, 1386, 1255, 1021, 851 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 257$ ($\text{M}^+\bullet$).

1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-triisopropylsilyloxy-2-propenyl)-pyrrolidine (4c).



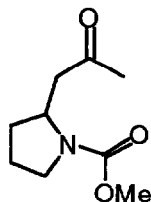
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 18H), 1.11-1.29 (m, 3H), 1.78-1.92 (m, 5H), 2.52 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.5H), 2.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.5H), 3.38 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.08 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 12.3, 17.4, 17.7, 22.4, 23.3, 28.8, 29.3, 40.0, 41.2, 46.2, 46.4, 51.8, 51.9, 55.2, 56.1, 91.0, 155.6, 155.9, 157.3, 157.5.

IR (neat) 2948, 2870, 1688, 1460, 1388, 1025, 884 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 342$ ($\text{M}^+\bullet$).

1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-oxopropenyl)-pyrrolidine (5).



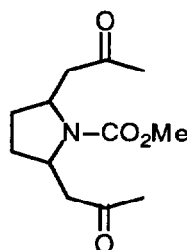
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (ddt, $J = 3.3, 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 0.5 H), 3.09-3.14 (m, 0.5H), 3.32 (bs, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0, 23.8, 30.5, 31.1, 31.9, 46.5, 46.9, 47.9, 48.8, 52.4, 53.5, 54.2, 156.0, 208.1.

IR (neat) 2962, 2884, 1702, 1454, 1388, 1195, 1108 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 185$ ($\text{M}^+\bullet$).

***Cis/trans* mixture of 2,5-Bis-(2-propanonyl)-1-methoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydropyrrole (9).**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.70 (m, 2H-major/minor), 2.00-2.05 (m, 2H- major/minor), 2.12 (s, 6H-major), 2.14 (s, 6H-minor), 2.27-2.49 (m, 2H- major/minor), 2.84 (dd, $J = 2.7, 16.5$ Hz, 1H- major/minor), 3.18 (dd, $J = 2.7, 16.5$ Hz, 1H- major/minor), 3.64 (s, 3H-minor), 3.65 (s, 3H-major), 4.19 (bs, 2H-major/minor).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 27.5, 28.5, 30.1, 30.2, 30.3, 46.2, 47.5, 52.0, 52.1, 53.1, 53.7, 154.2, 155.2, 206.8, 207.1.

IR (neat) 2960, 1694, 1452, 1377, 1122 cm^{-1} .

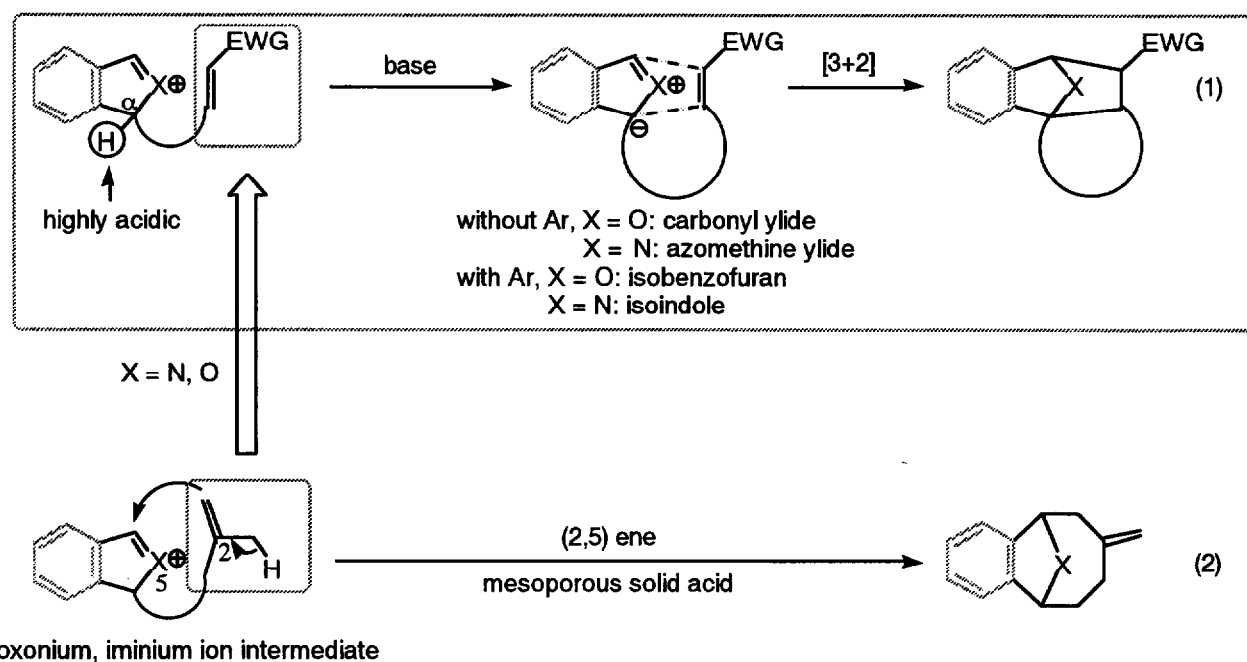
EI-MS $m/z = 241$ ($\text{M}^+\bullet$).

第6章 カルボニリド及びイソベンゾフランの新規発生法

6-1 はじめに

第3, 4章において、ラクトール誘導体から発生させたオキシソニウムイオンを親エン体として、メソ多孔質固体酸触媒存在下、(2, 5)エン環化反応が速やかに進行することを明らかにした (Scheme 6-1 (2))。¹さらに第5章において、イミニウムイオンとシリルエノールエーテルとの連続的エン反応によりトロパンアルカロイドの合成に成功した。これらの反応の際に生じるオキシソニウムイオン、イミニウムイオン中間体の α 位のプロトンは、酸性度が高くなっていると予想され、この中間体を塩基で処理することによりイリドを発生できるのではないかと考えた (Scheme 6-1 (1))。この手法を用いれば、例えばラクトール誘導体から発生させたオキシソニウムイオンよりカルボニリド²を発生でき、適切な親双極子が側鎖にあれば、分子内[3+2]反応が進行すると期待できる。

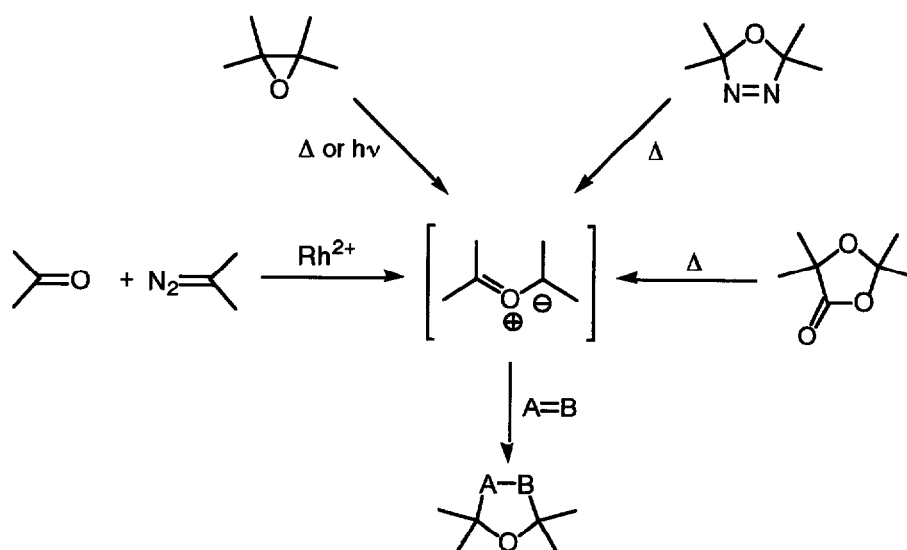
Scheme 6-1



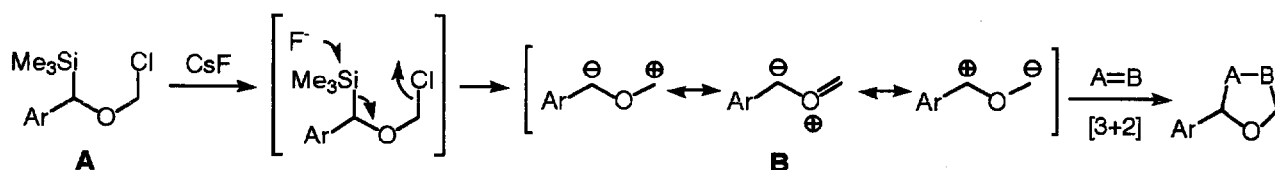
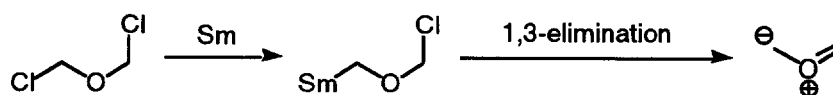
そこで、カルボニリドの新規発生法の開発を検討した。一般にカルボニリドは不安定であり、双極子中心にフェニル基やエステル基などの電子吸引性基や共鳴安定化基を必要とする場合が多い。^{2a}そこで、安定化基としてフェニル基の導入を考え、フタライド由来のラクトールからオキシソニウムイオンが容易に発生することを考慮し (第3, 4章)、Scheme 6-1 (1)に示した位置にフェニル基を導入することとした。これはすなわちイソベンゾフラン³であり、本章では新規なイソベンゾフラン発生法の検討を行った結果について述べる。

一般に、カルボニリド及びイソベンゾフランは、不安定中間体であるが、一段階で複素環化合物の合成ができるので非常に有用であり、過去に多くの研究がなされてきた。このうち、カルボニリドを 1,3-双極子反応剤⁴として用いた[3+2]反応は、オキシラン環の有用な合成法として最近注目されている。^{2a} これまでに開発されたカルボニリドの発生法は、オキシランの熱及び光による分解⁵、オキサジアゾリンやジオキシラン化合物の熱的分解によるもの、⁶カルベン、カルベノイドのカルボニル基との反応⁷に大別される (Scheme 6-2)。

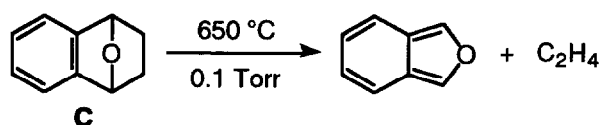
Scheme 6-2



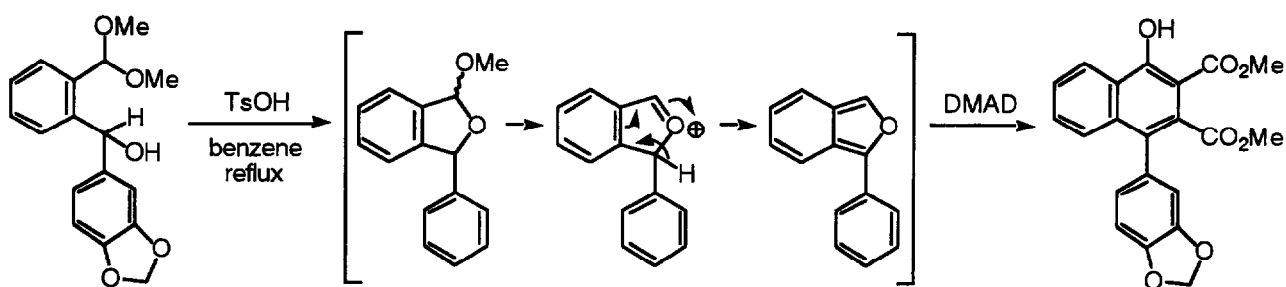
これらの反応においては、反応基質の選択に制限がある。例えば、オキシランの熱及び光による分解、オキサジアゾリンやジオキシラン化合物の熱的分解によるものは、ある限られた種類のカルボニリドの生成にしか用いられていない。カルベノイドのカルボニル基との反応によるカルボニリドの発生法では、カルボニリド発生時に用いたカルボニル化合物と反応を起こす可能性があり、扱いにくいという欠点がある。さらに、安定化置換基を有しない、非安定化カルボニリドの発生はこれまで困難であるとされ、カルボニリドのより一般的な発生法の開発が望まれていた。最近、Hosomi らによって、カルボニリドの新規発生法が報告された。⁸Hosomi らは、有機ケイ素化合物を用い、一般的なカルボニリド発生法の研究を行っている (Scheme 6-3)。彼らの方法では、化合物 **A** をフッ化セシウムで処理することにより、フッ化物イオンによるトリメチルシリル基とクロロ基の 1, 3-脱離反応が効率的に起こり、他の方法では得難いカルボニリド **B** を発生できる。さらに別法として、ビス(クロロメチル)エーテルにサマリウムを作用させることによって、無置換の非安定化カルボニリドを発生できることも明らかにしている (Scheme 6-4)。

Scheme 6-3 Hosomi *et al.*Scheme 6-4 Hosomi *et al.*

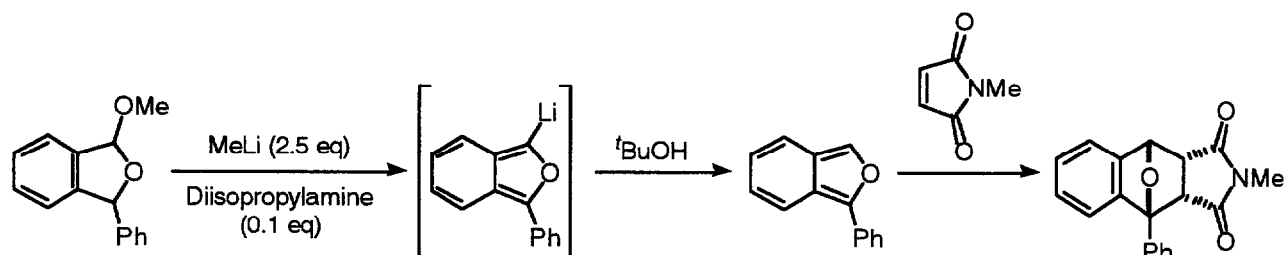
一方、イソベンゾフランは、1964 年に初めてその存在が確認されて以来⁹数多くの研究がなされてきた。³初期に開発されたイソベンゾフラン発生法として retro Diels-Alder 反応による方法がある。Wiersum らは、化合物 **C** の Flash-vacuum thermolysis により、retro Diels-Alder 反応生成物であるイソベンゾフランを定量的に得ることに成功している (Scheme 6-5)。¹⁰

Scheme 6-5 Wiersum *et al.*

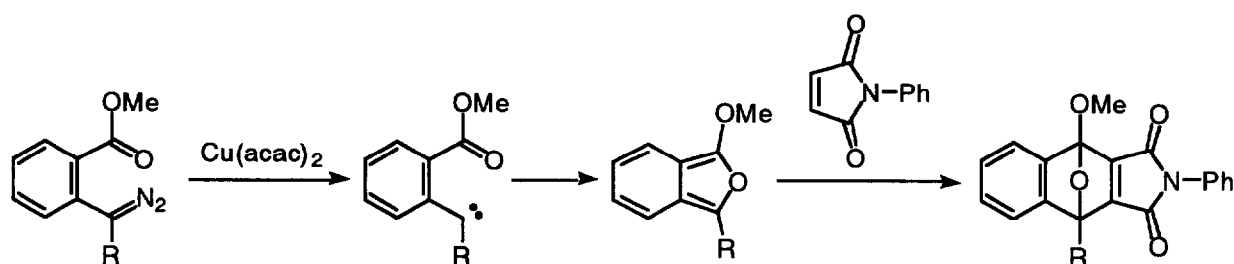
また、Rodrigo らは、ヒドロキシジメチルアセタールを酸性条件下で処理することでイソベンゾフランの発生を行っている。¹¹この反応ではまず、ヒドロキシジメチルアセタールが、酸触媒によりラクトールのメチルエーテル体を形成し、引き続きメトキシ基が脱離することによりオキソニウムイオンを生じる。これは、自発的に脱プロトン化してイソベンゾフランを与え、反応系中に存在する DMAD と反応して付加体が生成する (Scheme 6-6)。

Scheme 6-6 Rodrigo *et al.*

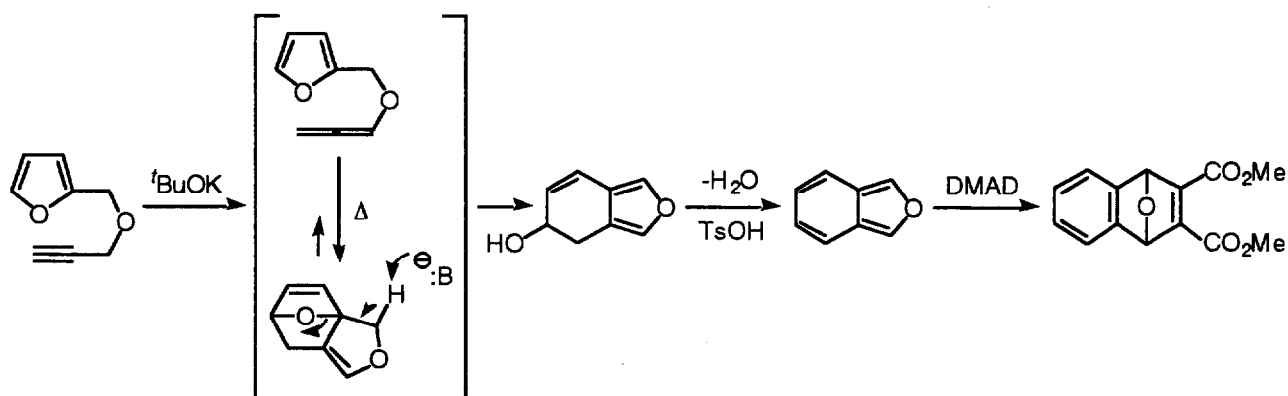
また、Rickborn らは、LDA を用いたイソベンゾフラン発生法を報告している。¹²彼らは、メチルリチウムと触媒量のジイソプロピルアミンにより LDA を発生させ、ラクトールのメチルエーテル体を処理することで、ベンジル位のメトキシ基、及びプロトンをも、1, 4-脱離させイソベンゾフランを発生している (Scheme 6-7)。

Scheme 6-7 Rickborn *et al.*

Ibata らは、ジアゾ化合物を用いた手法を開発している。¹³オルトカルボメトキシジアゾ化合物を $\text{Cu}(\text{acac})_2$ で処理することによりカルベンを発生させ、これを分子内のカルボニル基で捕捉し、イソベンゾフランを発生させている (Scheme 6-8)。

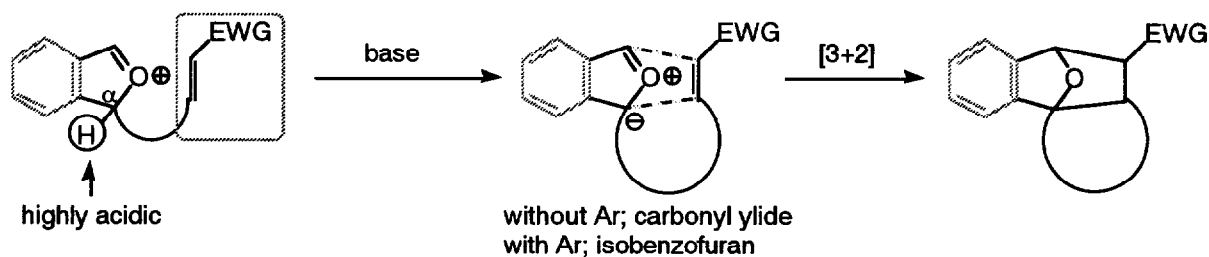
Scheme 6-8 Ibata *et al.*

Kanematsu らは、フランを用いたユニークな手法を開発した。¹⁴まず、分子内 Diels-Alder 反応を行い、ついで塩基を作用させフラン環を再生させる、いわばフラン環移動を行った。次にこれを酸処理することにより、イソベンゾフランを発生させている (Scheme 6-9)。

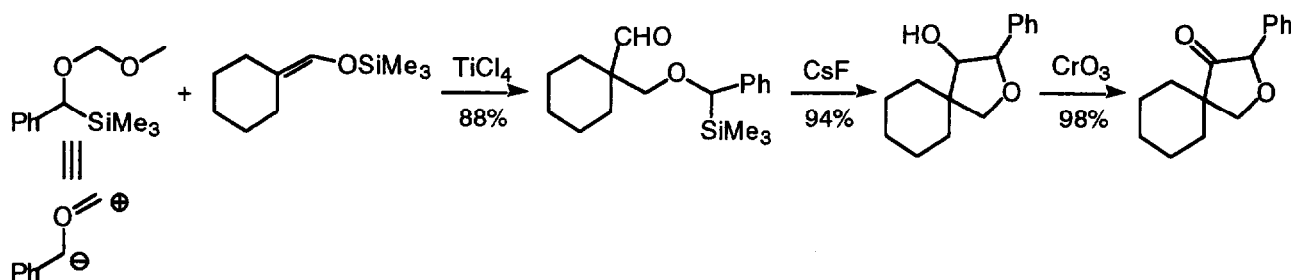
Scheme 6-9 Kanematsu *et al.*

以上述べてきた合成法は、現在イソベンゾフランの発生法として広く用いられている。しかし、基質によっては、上記の発生法が必ずしも適用できるわけではない。より一般的な、あるいは上記の発生法を補う新規イソベンゾフラン発生法の開発が望まれている。本節の冒頭で述べたオキシニウムイオンからのカルボニリド、イソベンゾフラン発生法は、上記に述べてきた反応例とは異なるアプローチでの発生法である (Scheme 6-10)。オキシニウムイオンは比較的調製が容易であり、そのオキシニウムイオンからカルボニリド、イソベンゾフランを発生できれば、より簡便で一般的なカルボニリド、イソベンゾフラン発生法となりうると期待される。^{i,15}

Scheme 6-10

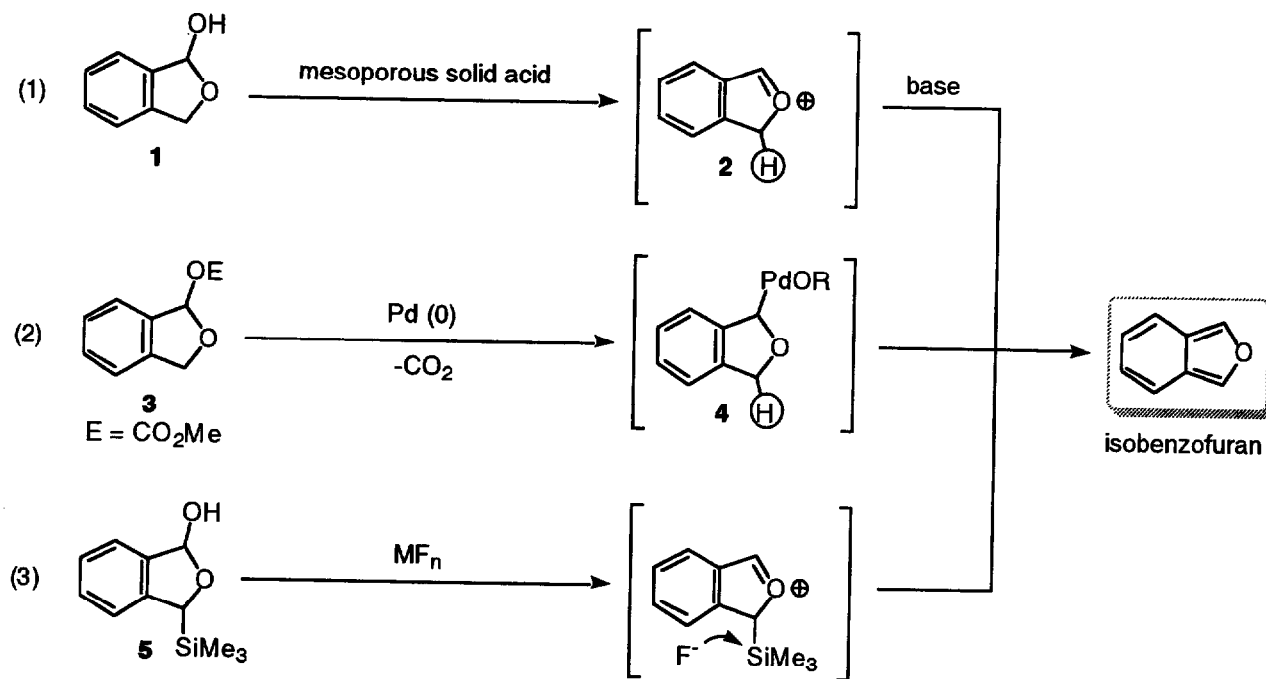


i. Linderman らは、(α -アルコキシアルキル) トリアルキルシランからオキシニウムイオンを発生させ向山アルドール反応を行っている。得られた生成物は CsF で処理することにより THF 環を生成する。この反応では、段階的にオキシニウムイオンとアニオンを発生させており、結果として、カルボニリドとシリルエノールエーテルの付加と見なせる。



このオキソニウムイオンからのプロトン引き抜きによるカルボニルイリド、イソベンゾフランの発生というコンセプトから、双極子の新規発生法として以下の3通りの反応を設計した (Scheme 6-11)。

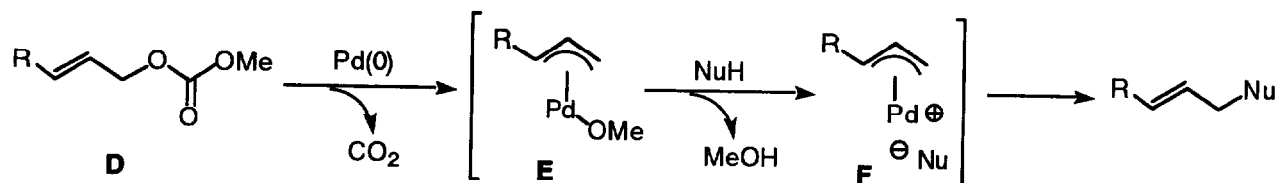
Scheme 6-11



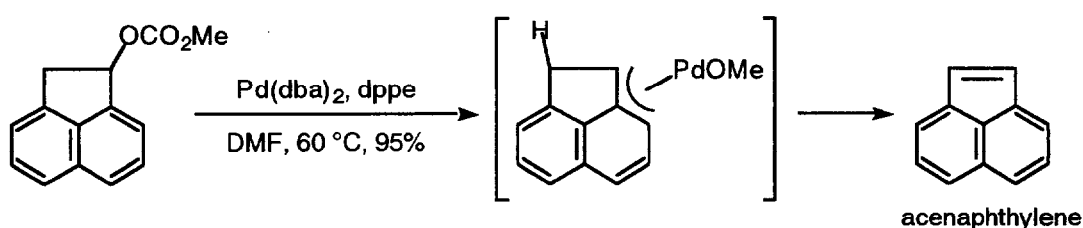
第1の方法として、酸処理によりラクトール **1** からオキソニウムイオン **2** を発生させた後、引き続き塩基を用いてベンジル位プロトンを引き抜くことで、イソベンゾフランの発生を行うことを考えた (Scheme 6-11 (1))。

第2の方法として、パラジウム触媒反応を検討した (Scheme 6-11 (2))。辻らは、炭酸エステル **D** を0価パラジウム(Pd(0))によって処理すると、Pd(0)への酸化的付加の後、容易に脱炭酸して π -アリルパラジウムメトキシド中間体 **E** が生成すると報告している (Scheme 6-12)。¹⁶パラジウム上のメトキシドは塩基として働くことができ、マロン酸エステルなどの pronucleophile (NuH)からプロトンを引き抜き **F** を生成するので、アリル化が中性条件下で進行することを見いだしている。¹⁷

Scheme 6-12



そこでラクトール由来の炭酸エステル **3** を用いて、イソベンゾフランの発生を行うことができるのではないかと考えた。まず、炭酸エステル **3** を 0 価パラジウムで処理することによりアルキルパラジウム種 **4** を発生させる。パラジウム上のアルコキシ基は塩基として働くので、**4** のベンジル位プロトンを引き抜いて、イソベンゾフランが発生できると予想される。こうした炭酸エステル基質によるパラジウムアルコキシドの発生は、ベンジル化合物でも報告例があるものの、アリル化合物に比べるとその数は少ない。Legros らは、ナフチルカーボネートを 0 価パラジウムで処理することにより、 β -水素脱離生成物である acenaphthylene を高収率で得ている (Scheme 6-13)。¹⁸

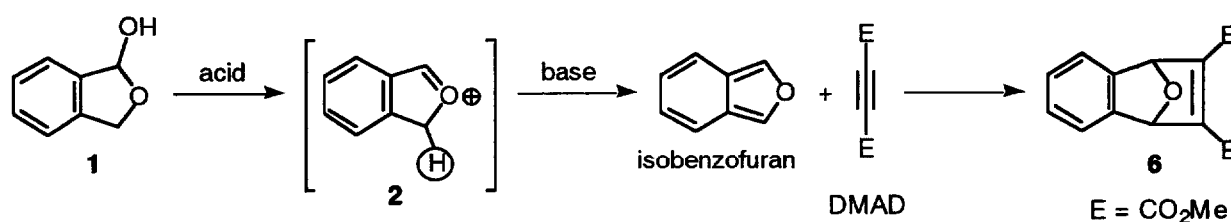
Scheme 6-13 Legros *et al.*

第3の方法は、シリル基を有するラクトール **5** を、金属フッ化物で処理するというものである (Scheme 6-11 (3))。金属フッ化物は電気陰性度の高いフッ素を有するため、Lewis 酸性を持っている。フッ素には脱シリル化能もあり、Lewis 酸による水酸基の脱離と脱シリル化を組み合わせることにより、金属フッ化物を用いてイソベンゾフランを発生させることができると考えられる。

本章では、「オキシニウムイオンから”プロトン”を引き抜くことによりカルボニリド、イソベンゾフランを発生させる」という考えに基づき、新規イソベンゾフランの発生法の開発を行った結果について述べる。

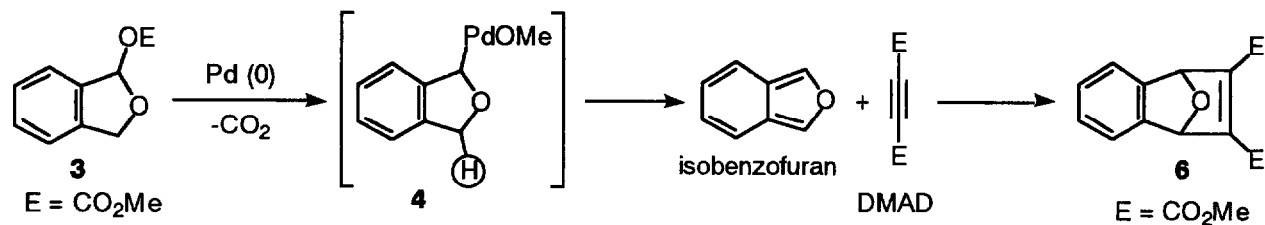
6-2 節「酸と塩基の逐次添加によるイソベンゾフランの発生法の検討」では、フタライド由来のラクトール **1** を酸、及び塩基で処理することにより、イソベンゾフランの新規発生法の開発を検討した結果について述べる (Scheme 6-14)。

Scheme 6-14



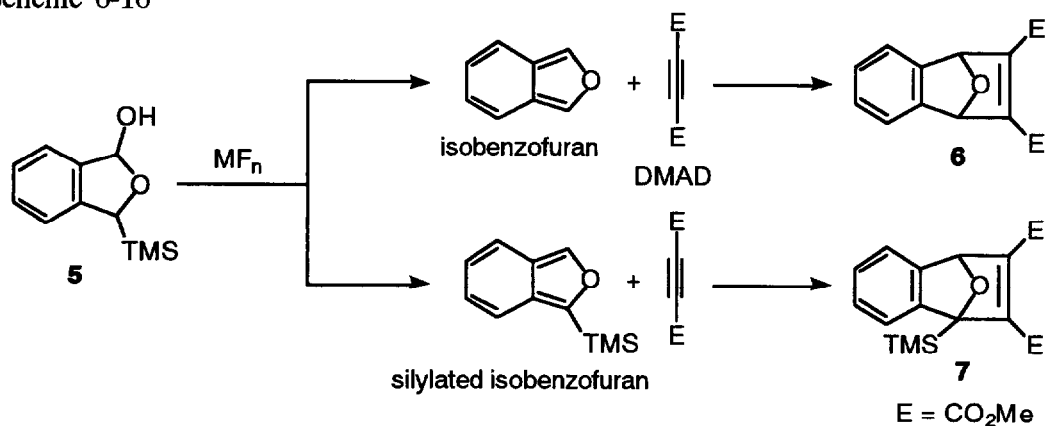
6-3節「パラジウム触媒を用いたイソベンゾフランの発生法の開発」では、パラジウム触媒を用いて新規イソベンゾフラン発生法を開発した結果について述べる (Scheme 6-15)。

Scheme 6-15



6-4節「金属フッ化物を用いたイソベンゾフランの発生法の開発」では、シリル基を有するフタライド由来のラクトール **5** を金属フッ化物で処理することにより新規イソベンゾフラン発生法を開発した結果について述べる。イソベンゾフランは DMAD (アセチレンジカルボン酸ジメチル) 付加体として捕捉したが、予想した付加体 **6** の他に、シリル基置換イソベンゾフラン由来と思われる付加体 **7** も得られた (Scheme 6-16)。

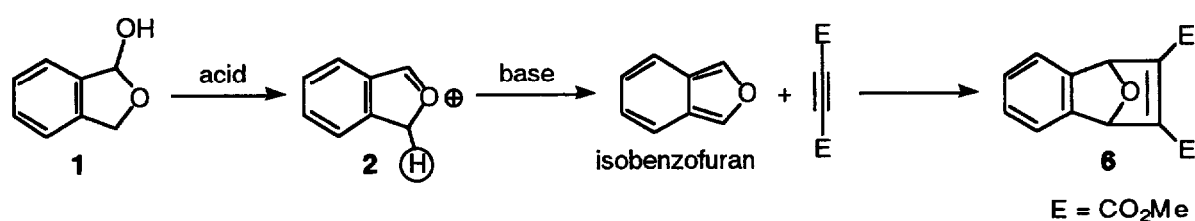
Scheme 6-16



6-2 酸と塩基の逐次添加によるイソベンゾフランの発生法の検討

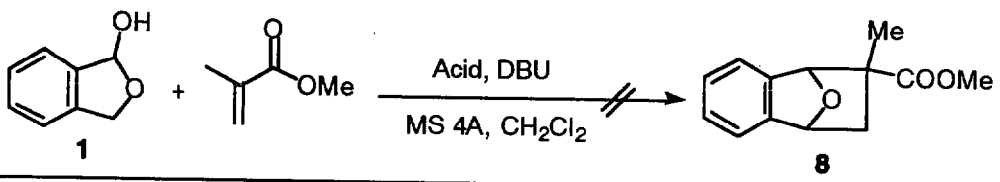
カルボニリドを安定化する目的でフェニル基を導入することにし、フタライド由来の基質を用いた検討を行うことにした。これにより発生するものは、イソベンゾフランであり、本手法は新規イソベンゾフラン発生法となりうる。イソベンゾフランの発生は、6-1節で述べた3通りの方法で検討することとし (Scheme 6-11)、このうち本節では、ラクトールに酸と塩基を逐次加えることによりイソベンゾフランを発生させる方法について検討した結果を述べる (Scheme 6-17)。

Scheme 6-17

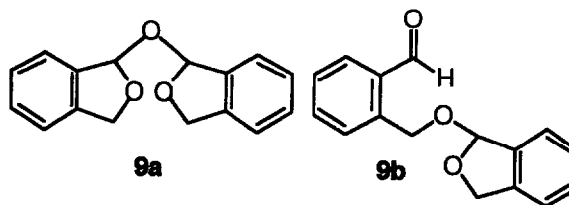


この場合、求核性の乏しい塩基を用いることにより、オキソニウムイオン中間体に求核攻撃することなくプロトン引き抜きを行わなくてはならない。そこで、まず、塩基として DBU を選択した。反応基質には、フタライド由来のラクトールを用いることとした。反応は、種々の酸存在下、塩基として DBU を用いてラクトールを処理し、生じたイソベンゾフランを捕捉するために受容体としてメタクリル酸メチルを共存させることで行った (Table 6-1)。

Table 6-1 Isobenzofuran generation from lactol **1** by consecutive addition of acid and base

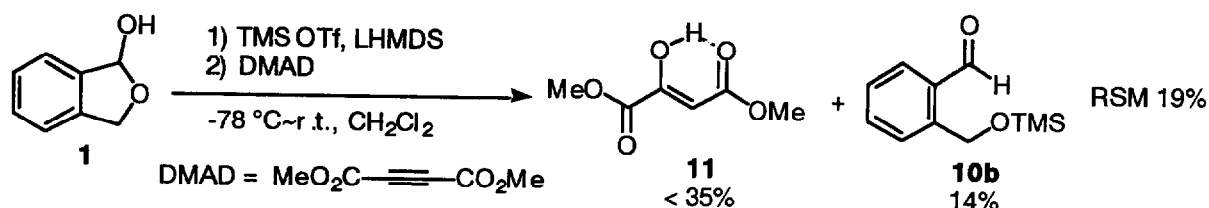
		
Acid	Temp	Result
K10	r.t.	RSM ¹ , Dimer ²
TMSOTf (2.2 eq)	-78 °C	RSM ¹ 21%, Dimer ² 14%
Amberlyst® 15E	0 °C	RSM ¹ 18%, Dimer ² 27%

1) RSM = Recovery of starting material

2) Dimerized substrates were **9a**, **9b**.

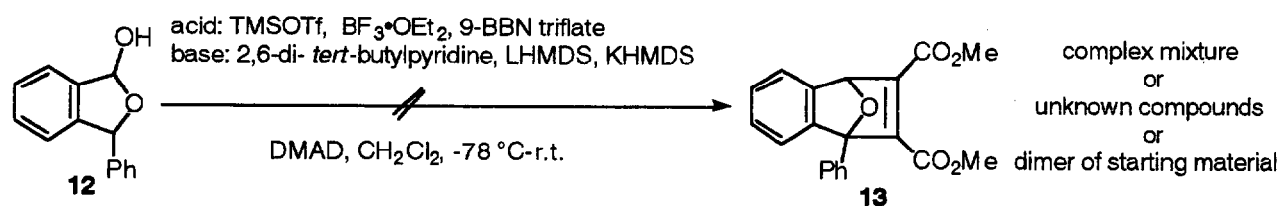
その結果、いずれの場合も、目的の付加体 **8** は得られず、原料の二量体 **9a**、**9b** 及びシリル化されたもの **10a**、**10b** が得られたのみであった。塩基によるオキソニウムからのプロトン引き抜きが不十分であると考え、より強い塩基として LHMDS を用いることにし、さらに受容体としてより反応性の高い DMAD (アセチレンジカルボン酸ジメチル) を用いて検討を行った (Scheme 6-18)。しかし、DMAD 由来の生成物 **11** と原料 **1** のシリル化体 **10b** が得られたのみであった。

Scheme 6-18



反応が進行しない原因が、オキソニウムイオンのベンジル位プロトン脱離が起こっていないことに起因していると考え、**1** のベンジル位にさらにフェニル基を導入した基質 **12** を用いた。これにより、オキソニウムイオンのベンジル位の水素の酸性度が上がるため、水素の脱離が容易になり、イソベンゾフランが発生しやすくなると期待できる。反応は、シリルトリフラート、ボロントリフラートと種々の塩基を組み合わせを行い、さらに反応容器に導入する順番も検討した (Scheme 6-19)。しかしながら、いずれの場合も原料が二量化するか、複雑な混合物を与えたのみで目的の付加体 **13** は得られなかった。

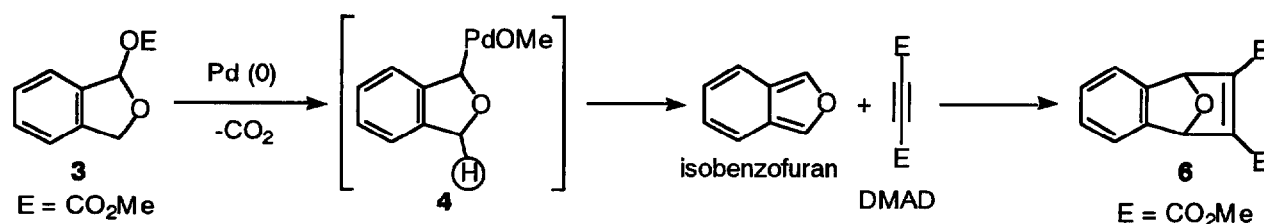
Scheme 6-19



6-3 パラジウム触媒を用いたイソベンゾフランの発生法の開発

第3章、4章で得られたエン反応の知見から、酸触媒条件下でラクトールからオキソニウムイオンが生成することが分かっている。従って、6-2節の一連の反応が進行しない原因は、次のステップのベンジル位水素の脱離が起こらなかったためと考えた。つまり、基質に対して酸、塩基を逐次加える方法においては、短寿命のオキソニウムイオン中間体からの塩基によるプロトン引き抜きは難しいと判断した。そこで、炭酸エステル **3** を0価パラジウムで処理してイソベンゾフランを発生させる反応を検討した (Scheme 6-20)。

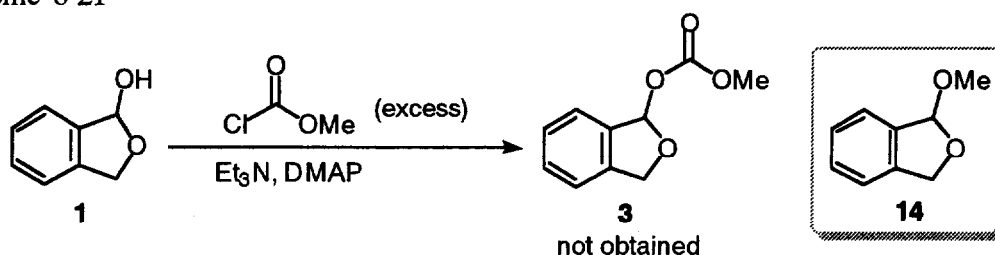
Scheme 6-20



炭酸エステル **3** を0価パラジウムで処理すると、 $\text{Pd}(0)$ への酸化的付加の後、容易に脱炭酸してパラジウムメトキシド中間体 **4** が生成する。パラジウム上のメトキシドは塩基として働くことができ、このメトキシ基が、分子内あるいは分子間反応でベンジル位のプロトンを引き抜き、イソベンゾフランが生じると期待される。この反応は中性条件下で行えるために有用である。

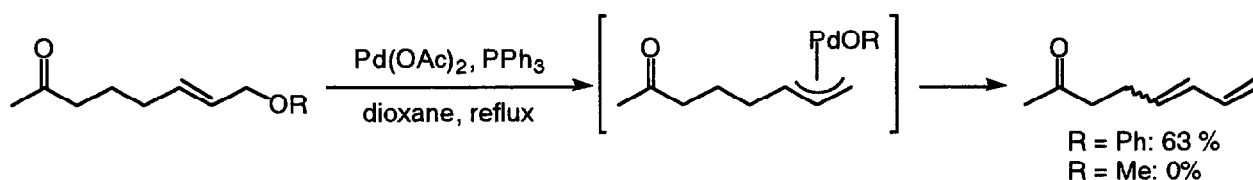
基質 **3** の合成は、フタライド由来のラクトール **1** を塩基存在下、過剰量のクロロギ酸メチルを添加することにより行った (Scheme 6-21)。その結果、炭酸エステル **3** は得られずに、脱炭酸して生成したと考えられるメチルアセタール化合物 **14** が得られた。

Scheme 6-21

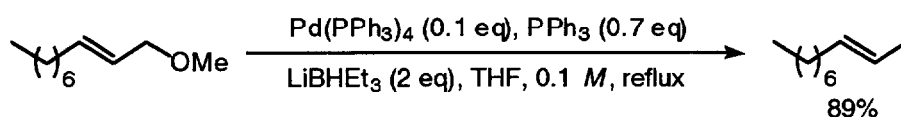


そこで、得られたメチルアセタール化合物 **14** を基質に用いて検討を行った。^{ii,19,20}使用する0価パラジウム種として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{dppp}^{\text{iii}}$ を、反応溶媒としては塩化メチレン、ベンゼン、アセトニトリル、THF を選択し、条件検討を行うことにした。反応は、基質 **14** の溶液に3当量の DMAD 及び触媒量の0価パラジウムを加え加熱することにより行い、DMAD 付加体 **6** としてイソベンゾフランを検出することにした。結果を Table 6-2 に示す。

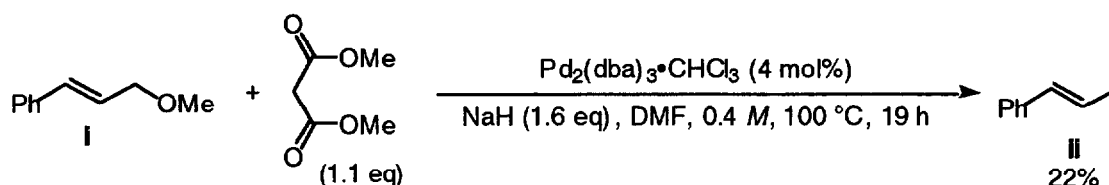
ii. 一般に π -アリルパラジウムはアセテートやトリフラートが置換したアリル化合物では生成しやすいが、アルコキシ基の置換したアリル化合物では生成しにくい。辻らによる研究では、フェノキシ基では0価パラジウムの酸化的付加が起こるが、メトキシ基では酸化的付加が起こらないと報告されている。¹⁹



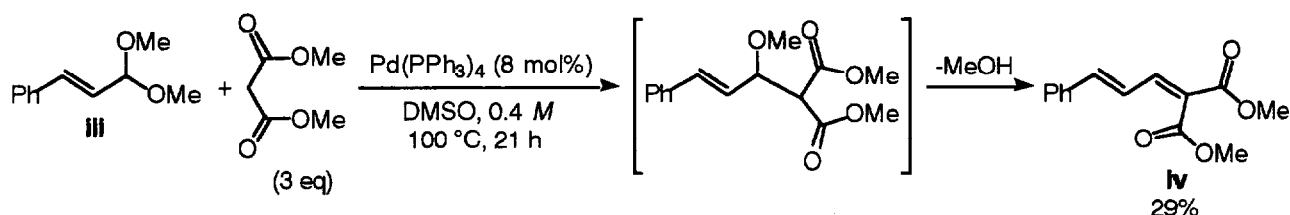
一方 Hutchins らは、アリルメチルエーテルを $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 LiBHET_3 で処理することによりその還元体を得ている。この反応では、0価パラジウムがアリルメチルエーテルへ酸化的付加したとされている。²⁰



そこで、シンナミルアルコールのメチルエーテル **i** をマロン酸ジメチル、及び NaH 存在下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ で処理したところ、還元体 **ii** が得られた。これは、Hutchins らの報告と同様に酸化的付加が起こり π -アリルパラジウム中間体が生じた後、過剰量存在する NaH により還元されたものと考えられる。

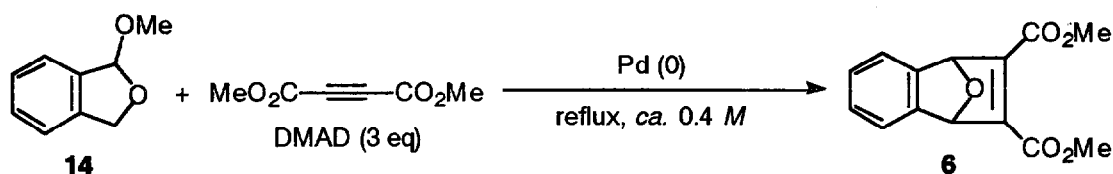


さらに、基質 **14** の analog である化合物 **iii** をマロン酸ジメチル存在下 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で処理すると、 π -アリルパラジウム中間体にマロン酸ジメチルが反応した後、メタノールが脱離したと考えられる共役ジエン **iv** が得られた。一方、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いた場合には反応は起こらなかった。これは、0価パラジウムがアリルメチルエーテルに酸化的付加したことを示唆する結果である。



iii. 1,3-bis(diphenylphosphino)propane

Table 6-2 Choice of Pd(0) complex



Entry	Pd (0)	Solvent	Time	Yield (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (8 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1 d	nr
2		C ₆ H ₆	1 d	nr
3		CH ₃ CN	4 d	17 (30) ²
4		THF	1.5 d	nr
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (4 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1.5 d	nr
6		C ₆ H ₆	20 h	0 ³
7		CH ₃ CN	1 d	30 ³
8		CH ₃ CN ¹	3 d	21 (45) ⁴
9		THF	20 h	0 ³
10	Pd(OAc) ₂ (4 mol%), dppp (8 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1 d	nr
11		C ₆ H ₆	2 d	0 ⁵
12		CH ₃ CN	2 d	27 ⁶
13		THF	2 d	<10 (<20) ⁷

1) dppp (16 mol%) was added. 2) Based on recovery of starting material **14**: 46%.

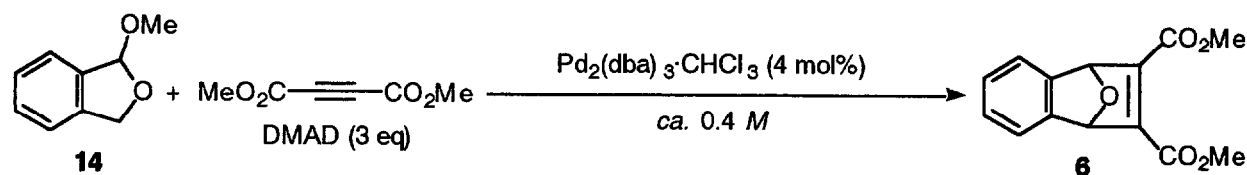
3) All starting material **14** was consumed. 4) Based on recovery of starting material **14**: 54%.

5) Product was detected by TLC after 1 d. 6) Recovery of starting material **14**: 66%. 7) Based on recovery of starting material **14**: 48%.

その結果、塩化メチレン、ベンゼン、THF を溶媒として用いた場合には、反応が全く進行しない、または、目的の付加体 **6** が低収率で得られたのみであった。しかし、アセトニトリル中で反応を行った場合、0 価パラジウムの種類によらず反応が進行し、**6** が中程度の収率で得られた。中でも、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を用いて反応を行った場合に最も収率、転化率良く付加体を得ることができた (entry 7)。^{iv}しかし、この Pd₂(dba)₃·CHCl₃ にホスフィン配位子として dppp を添加して反応を行うと、収率、反応性が低下した。(entries 7, 8)。その理由として、本反応が、立体障害に影響され易いためであると考えている。つまり、パラジウム上のメトキシ基が分子内あるいは分子間でベンジル位プロトンを引き抜くため、パラジウムにホスフィンが配位していると、立体障害によりプロトン引き抜きが妨げられるためと考えている。そこで、ホスフィン配位子を添加せずに、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を用いてさらに種々条件検討した。結果を Table 6-3 に示す。

iv. DMSO 溶媒中 100 °C において、パラジウムを加えずに反応を行った場合、付加体 **6** はわずか 1% 得られたのみであった。従って、本反応におけるパラジウムの触媒作用は明らかである。

Table 6-3 Effect of solvent



Entry	Solvent	Temp.	Time	Yield (%) ²
1	CH_3CN	reflux	1 d	30
2	CH_3CN^1	reflux	1d	37
3	DMSO	100	15 min	71
4	DMSO	100	45 min	65
5	DMSO	100	1.5 h	53
6	DMA	100	2.5 h	68
7	DMA	100	13 h	52
8	DMF	100	7 h	46
9	1,4-dioxane	100	7 h	0

1) 9 eq of DMAD was used. 2) All starting material **14** was consumed.

まず、イソベンゾフラン受容体として用いる DMAD を大過剰(9 eq)用いたところ、大幅な収率の向上は見られなかった (entries 1, 2)。これは、反応で発生したイソベンゾフランは DMAD により速やかに捕捉されること、従って **6** の収率はイソベンゾフランの発生量を反映していることを表している。次に、DMAD の量を 3 当量に固定し、溶媒、反応時間について検討を行った。その結果、用いる溶媒により反応性が大きく異なることが明らかとなった。最適な溶媒は DMSO であり、反応が 15 分で終了し、最高 71% で **6** が得られた (entry 3)。しかし、反応時間を長くすると、収率が低下し、生じた **6** が反応条件下で徐々に分解したと推測される (entries 4, 5)。その他、DMA、DMF を溶媒に用いた時にも比較的収率良く **6** が得られたが (entries 6~8)、この場合も長時間反応させると、収率が低下した (entries 6, 7)。1, 4-ジオキサン中では原料は消費されたものの、**6** は全く得られなかった (entry 9)。

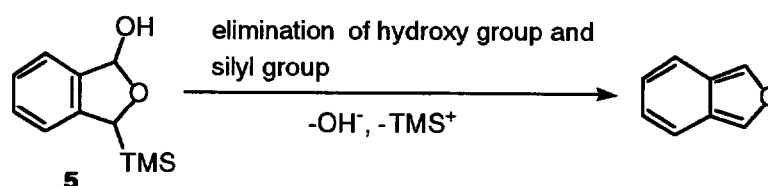
Table 6-3 の結果を見ると、全体的に、極性溶媒中で反応を行った場合に収率が高いという結果が得られた。この理由は、極性溶媒は π -アリルパラジウム中間体または反応の遷移状態を安定化することができ、さらにメトキシ基の解離が極性溶媒中で有利となるため、メチルエーテルへの酸化的付加が促進され、またメトキシ基の塩基としての働きが高められたためであると推測される。

以上、パラジウム触媒を用いた新規イソベンゾフラン発生法の開発を行った。これらの反応では、メチルエーテルに 0 価パラジウムが酸化的付加した可能性が示唆される。

6-4 金属フッ化物を用いたイソベンゾフランの発生法の開発

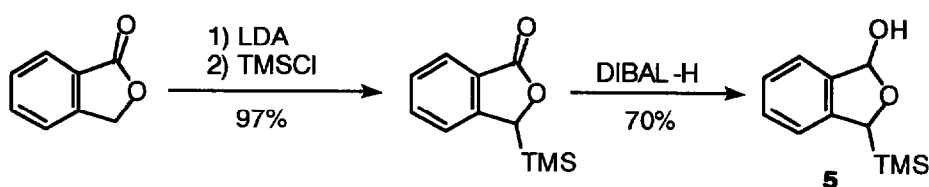
6-2節で述べた反応が進行しない原因について、オキシニウムイオンからのプロトン脱離が起こっていないことに起因していると考えた。そこで、6-3節でパラジウムを用いた反応を検討し、新規なイソベンゾフラン発生法を開発した。本節ではさらに別の新規イソベンゾフラン発生法の開発を行った結果を述べる。すなわち、オキシニウムイオンからベンジル位プロトンを脱離させる代わりに、シリル基を脱離させることにより、イソベンゾフランを発生させることを考えた (Scheme 6-22)。そこで、基質 **5** を用いることを計画した。

Scheme 6-22



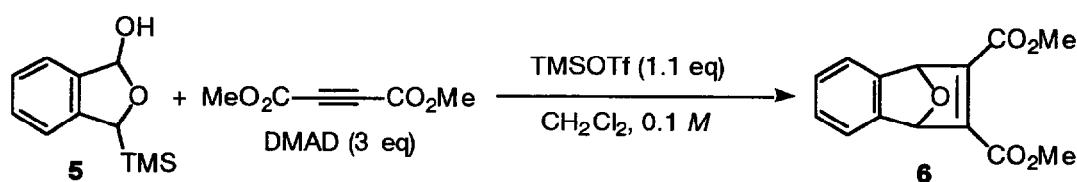
反応基質のシリルラクトール **5** は、フタライドにトリメチルシリル基を導入した後、DIBAL-H で還元することにより合成した (Scheme 6-23)。得られた基質 **5** は比較的不安定であったので、合成後すぐに反応に用いた。

Scheme 6-23



まず、均一系 Lewis 酸である TMSOTf で水酸基を活性化すると共に、種々の脱シリル化剤で処理することでイソベンゾフランを発生させることを考えた。反応は、シリルラクトール **5** の塩化メチレン溶液に、TMSOTf、ついで脱シリル化剤を加えることにより行った (Table 6-4)。シリルトリフラートとセシウムフロライドの組み合わせで反応を行ったところ、室温では複雑な混合物になってしまった (entry 1)。しかし、-78 °C で反応を行った場合、目的の付加体 **6** を 8% ながら得ることに成功した (entry 2)。TMSOTf と HF/pyridine の組み合わせでは **6** は得られなかった (entry 3)。

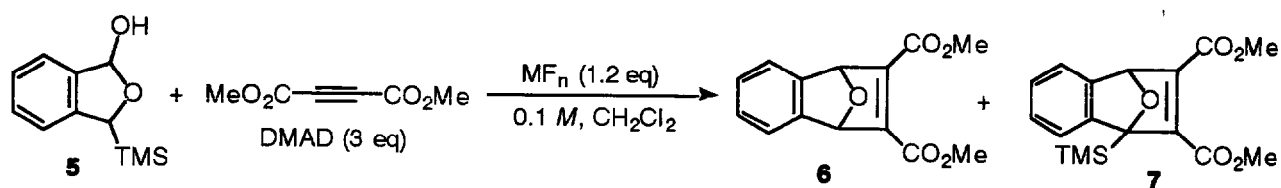
Table 6-4 Isobenzofuran generation by a consecutive addition of TMSOTf and desilylation reagent



Entry	Desilylation reagent	Temp (°C)	Time (h)	yield (%)
1	CsF (1.2 eq)	r.t.	0.8	0
2	CsF (1.1 eq)	-78	2.4	8
3	HF/pyridine (2.2 eq)	r.t.	0.3	0

これらの反応では、まず水酸基の脱離を行うため TMSOTf を先に加え、ついで脱シリル化剤を加えている。この場合、先に発生するオキソニウムイオンの寿命が非常に短いために、脱シリル化剤が働く前に分解、副反応等によりオキソニウムイオンが消費され、イソベンゾフランが発生しなかった可能性がある。そこで、より効率的に水酸基とシリル基の脱離を行うべく、Lewis 酸性、及び脱シリル化能を併せ持つ金属フッ化物を使用することにした。反応は、シリル化されたラクトール **5** の塩化メチレン溶液に DMAD、及び金属フッ化物を加えることにより行った (Table 6-5)。金属フッ化物について種々条件検討を行った結果、目的生成物である **6** を得ることに成功した。同時に、予期せぬシリル基を保持した **7** が副生した。これらの化合物のスペクトルデータは、文献記載の値と一致した。²¹Table 6-5 に、**6** が主生成物として得られた反応条件についてまとめた。まず、典型金属のマグネシウム、ホウ素、アルミニウムの金属フッ化物について述べる。MgF₂ では、**6** は低収率であったが (entry 1)、AlF₃ を用いた場合、収率 55% で **6** が得られた (entry 4)。また、BF₃・OEt₂ では全く付加体 **2** が得られなかったが、アート型錯体である LiBF₄ では **6** が得られた (entries 2, 3)。遷移金属の金属フッ化物については、最も収率よく **6** が得られたのは MnF₃ を用いた場合であり、収率は 61% であった (entry 12)。代表的な遷移金属の一つであるチタンの金属フッ化物、TiF₄ を用いた場合には、14% と低収率であった (entry 5)。ZrF₄ を用いた場合には、58% の収率で **6** が選択的に得られた (entry 6)。全体的に、ハードな前周期遷移金属の金属フッ化物を用いた場合に **6** が主生成物として得られる、という傾向が見られた。

Table 6-5 Metal fluoride mediated isobenzofuran generation: main product- 6



Entry	MF_n	Temp ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	Yield 6 (%)	Yield 7 (%)	Yield 6+7 (%)
1	MgF_2	-78~reflux	28	21	13	34
2	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	-78	0.5	0	0	0
3	LiBF_4	-78~0	1	29	8	37
4	AlF_3	-78~reflux	5.5	55	10	65
5	TiF_4	-78~0	2	14	4	18
6	ZrF_4	-78~0	2	58	trace	58
7	HfF_4	-78~r.t.	4	47	16	63
8	VF_4	-78~0	2	trace	trace	trace
9	VF_3	-78~reflux	4.5	42	5	47
10	NbF_5	-78~0	2.5	7	0	7
11	TaF_5	-78	0.5	0	0	0
12	MnF_3	-78~r.t.	2.5	61	7	68
13	FeF_3	-78~0	3	53	10	63
14	CoF_3	-78~reflux	22.5	17	trace	17
15	SbF_3	-78~r.t.	1.5	30	trace	30

次に、**7**が比較的収率良く得られた反応条件について Table 6-6 にまとめた。

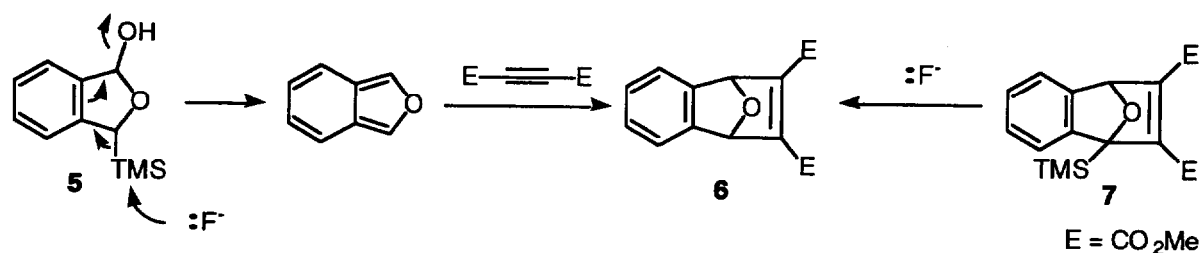
アルカリ金属の金属フッ化物を用いた場合は、低収率ながら **6** と同等かそれ以上の **7** が得られた (entries 1, 2)。チタンについては、4価よりも3価を用いた方が **7** の収率が良く、さらに $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$ を用いた場合に **7** が 53% で得られた (entries 6, 7 and 8)。また、ランタノイドの金属フッ化物を用いた場合も比較的収率良く **7** が得られた (entries 3, 4 and 5)。銅、ニッケルの金属フッ化物を用いた場合にも **7** が得られたが (entries 9 and 10)、特に銅を用いた場合には、**6** が主生成物であるものの **7** との合計収率が 79% と、最高の収率であった (entry 10)。Lewis 酸性のほとんどない TBAF を用いた場合にも **6** が得られた (entry 11)。

Table 6-6 Metal fluoride mediated isobenzofuran generation: main product- 7

Entry	MF _n	Temp (°C)	Time (h)	Yield 6 (%)	Yield 7 (%)	Yield 6+7 (%)
1	KF	-78~reflux	24	5	16	21
2	CsF	-78~reflux	19	11	10	21
3	ScF ₃	-78~reflux	20	22	46	68
4	YF ₃	-78~reflux	19	27	25	52
5	LaF ₃	-78~reflux	19	21	41	62
6	TiF ₄	-78~0	2.3	14	4	18
7	TiF ₃	-78~0	1	8	19	27
8	(NH ₄) ₂ TiF ₆	-78~reflux	19	13	53	66
9	NiF ₂	-78~reflux	18	30	44	74
10	CuF ₂	-78~reflux	18.5	54	25	79
11	TBAF	-78~rt	1.5	31	5	36

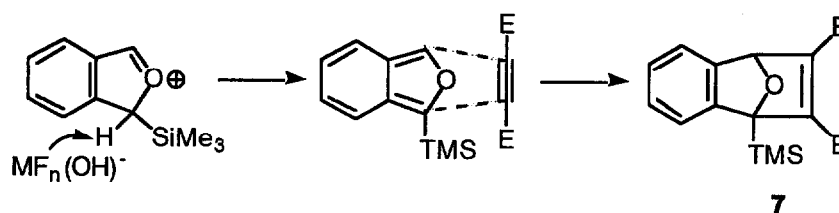
TBAFを用いた時に**6**が生成した理由としては、TBAF由来のフッ化物イオンによりTMS基が脱離し、それに伴って水酸基が脱離した可能性と、TMS置換体**7**が先に生成し、それからシリル基が脱離した可能性が考えられる (Scheme 6-24)。

Scheme 6-24



上記の反応において、**7**が生成したことは、興味深い。これは、オキソニウムイオン中間体の酸素原子α位プロトンの酸性度が非常に高まっているために、弱い塩基であるフッ化物イオンでも脱プロトン化を行うことができ、TMS基を有するイソベンゾフランを発生したものと考えられる (Scheme 6-25)。つまり、当初計画していたオキソニウムイオンからのプロトン脱離によるイソベンゾフラン生成反応が進行したことを示唆している。

Scheme 6-25



次に、**6**の生成に関して考えてみる。これは、基質**5**から直接生成した可能性、反応系中で発生したフッ化物イオンにより**7**を経由して生成した可能性、及びその両方から生成している可能性がある。そこで得られた**7**をフッ素化合物で処理して**6**が得られるか検討を行った (Table 6-7)。

Table 6-7 Transformation of **7** to **6** in the presence of fluoride source

Entry	MF _n	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	ZrF ₄	-78~reflux	4	NR
2	ZrF ₄ /H ₂ O (1.2~3.2 eq)	0~reflux	5	NR
3	TBAF	r.t.	0.8	23

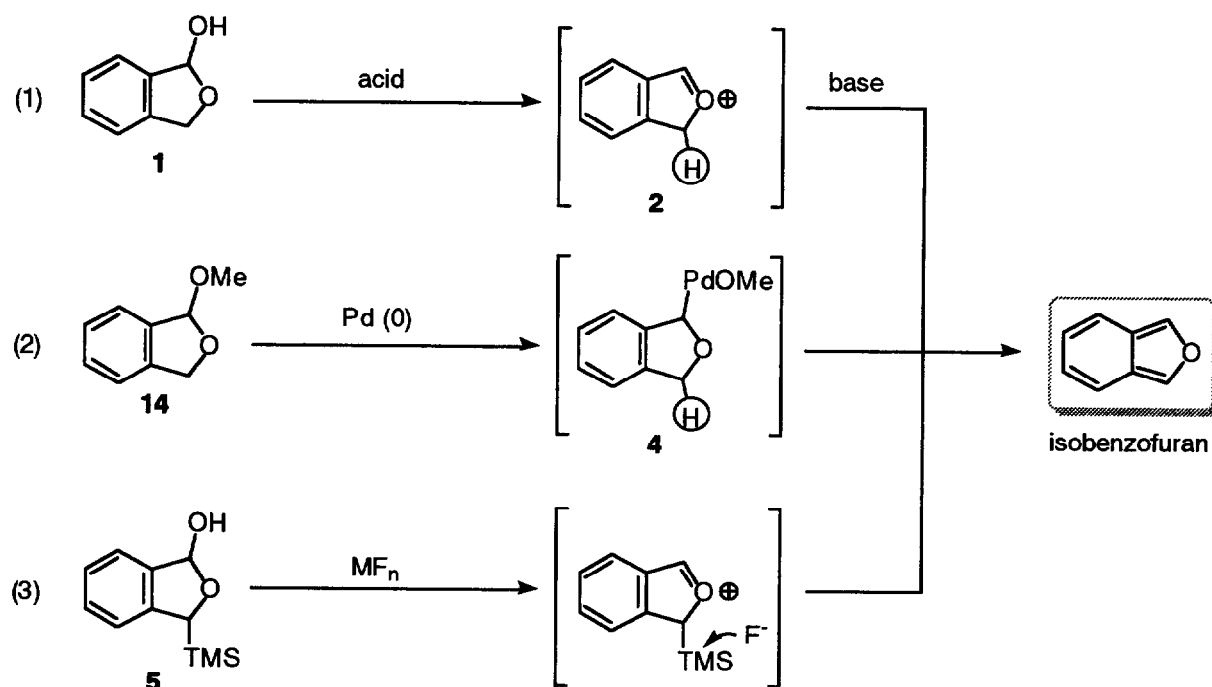
まず、**6**が選択的に、かつ比較的収率良く得られた ZrF₄を用いて検討を行った (entry 1)。しかし、脱シリル化反応は全く起こらなかった。実際の反応では水が生成すると考えられるので次に水を添加して検討したが、反応は全く起こらなかった (entry 2)。これらの反応では、フッ化物イオンが発生していない可能性が考えられ、フッ化物イオン源として TBAF を用いて検討した。その結果、収率は低いものの、予想通り **6** を得ることができた。以上の実験から、フッ化物イオンにより **7** から **6** への変換が起こりうるが、ZrF₄ 自体では **7** から **6** への変換が起こらないということが分かった。

以上、金属フッ化物を用いてイソベンゾフランの新規発生法を開発した。

6-4 まとめ

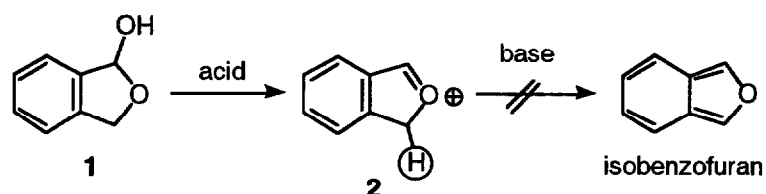
本章では、オキソニウムイオンからのプロトン脱離によりカルボニルイリド、イソベンゾフランの新規発生法の開発を行う、というコンセプトを基に研究を行った結果について述べた。一般にカルボニルイリドは不安定であり、双極子中心にフェニル基やエステル基などの電子吸引性基や共鳴安定化基を必要とすることが多い。そこで、安定化基としてフェニル基を導入した基質、すなわちフタライド由来の基質 **1**、**5**、**14** を用いて検討を行った。フェニル基の導入により、生じるものはすなわちイソベンゾフランとなる。本章ではイソベンゾフランの新規発生法として以下の3通りの方法を検討した結果について述べた (Scheme 6-26)。

Scheme 6-26



まず、フタライド由来のラクトール **1** を酸処理しオキソニウムイオン **2** を発生させ、ついで塩基を作用させることによりイソベンゾフランを発生させようと試みた (Scheme 6-27)。しかし、この方法ではイソベンゾフランを発生させることはできなかった。

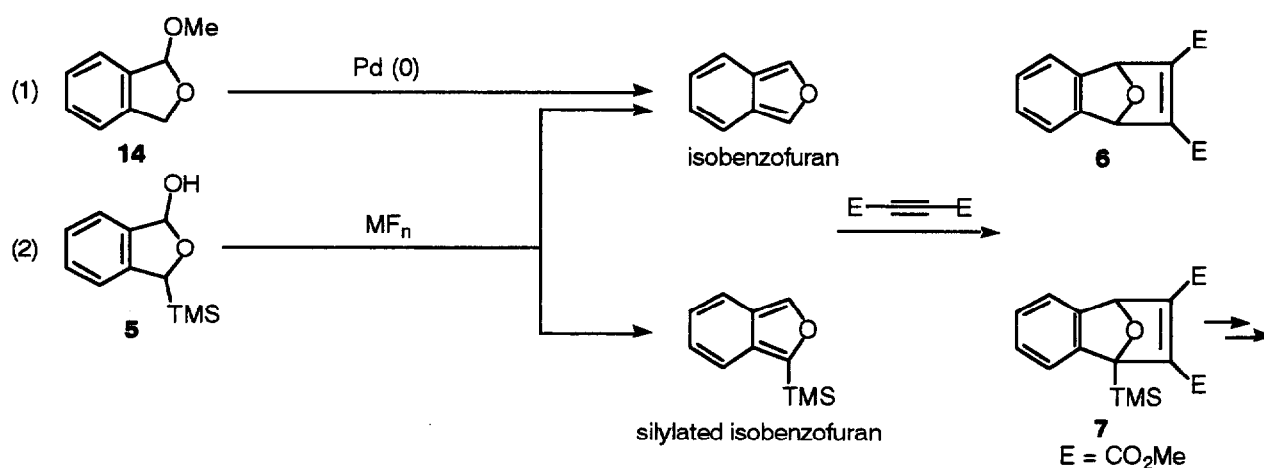
Scheme 6-27



次に、フタライド由来のラクトールのメチルエーテル体 **14** をパラジウムで処理することによって、イソベンゾフランを発生することを試みた (Scheme 6-29 (1))。その結果、反応は速やかに進行し、目的のイソベンゾフランの DMAD 付加体 **6** が最高 71%の収率で得られた。

また、シリル基を有するフタライド由来のラクトール **5** を金属フッ化物で処理することによる、新規イソベンゾフラン発生法の開発も行った (Scheme 6-28 (2))。この反応においては、シリル基を保持した付加体 **7** も得られた。**7** は、フッ化物イオンが塩基として働き、シリル基の代わりにベンジル位プロトンを引き抜いたために生成したと考えている。シリル基などの官能基を有するので、得られた生成物をさらなる変換反応に用いることができ、応用が期待される。これらの発生法は、過去に例のない新規な方法であり、イソベンゾフラン発生への新たなルートを提供するものである。

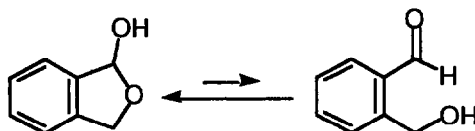
Scheme 6-28



References for Chapter 6

1. (a) Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6056. (b) Ohmura, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6859.
2. Rewies: (a) Padwa, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed. Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol. 4, 1089-1093. (b) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem Rev.* **1991**, *91*, 263. (c) Ye, T.; Mckerverey, M. A. *ibid.* **1994**, *94*, 1091. (d) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *ibid.* **1996**, *96*, 223. (e) Oku, A.; Mori, T.; Sawada, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 934.
3. Rewies: (a) Haddadin, M. J. *Heterocycles* **1978**, *9*, 865. (b) Friedrichsen, w. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1980**, *26*, 135. (c) Wiersum, U. E. *Aldrichim. Acta.* **1981**, *14*, 53. (d) Rodrigo, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093.
4. (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565; 633. (b) *idem.* *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.
5. (a) Griffin, G. w.; Padwa, A. In *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Buchart, O., Ed. Wiley, New York, 1976, Chap. 2, 41. (b) Das, P. K.; Griffin, G. W. *J. Photochem.* **1985**, *27*, 317.
6. (a) Bekhazi, M.; Smith, P. J.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1646. (b) Warkentin, J. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 343. (c) Bekhazi, M.; warkentin, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 289. (d) Shimizu, N.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4260. (e) Hoffmann, R. W.; Luthardt, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3861.
7. (a) De March, P.; Huisgen, R. *J. Am. Chem Soc.* **1982**, *104*, 4952. (b) L'esperance, R. P.; Ford, T. M. Jones, M. *ibid.* **1988** *110*, 209. (c) Padwa, A. Carter, S. P. Nimmesgern, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4417. (d) Padwa, A. Carter, S. P. Nimmesgern, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2894. (e) Padwa, A.; Fryxell, G. E.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2875. (f) Ibata, T.; Motoyama, T.; Hamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2298. (g) Ibata, T. Toyoda, J. *Chem. Lett.* **1983**, 1453. (h) Ibata, T.; Toyoda, J.; Sawada, M.; Tanaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1266. (i) Ibata, T.; Liu, M.; Toyoda, J. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, *27*, 4383. (j) Ueda, K.; Ibata, T.; Takebayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2779. (k) Ibata, T.; Jitsuhiro, K.; Tsubokura, Y. *ibid.* **1981**, *54*, 240.
8. Hosomi, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1998**, *56*, 681.
9. (a) Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2081. (b) *ibid.* *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1599.
10. Wiersum, U. E.; Mijs, W. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 347.
11. Plaumann, H. P.; Smith, J. G.; Rodrigo, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 354.
12. Tobia, D.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3849.
13. Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Chem. Lett.* **1976**, 287.
14. (a) Hayakawa, K.; Yamaguchi, Y.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2689. (b) Yamaguchi, Y.; Yamada, H.; Hayakawa, K.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2040.

-
15. Linderman, R. J.; Graves, D. M.; Kwochka, W. R.; Ghannam, A. F.; Anklekar, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7438.
 16. Reviews: (a) Tsuji, J. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1999**, *57*, 1036. (b) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140. (c) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361.
 17. (a) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809. (b) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.
 18. Legros, J.-Y.; Toffano, M.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3235.
 19. Tsuji, J.; Yamakawa, T.; Kaito, M.; Mandai, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2075.
 20. Hutchins, R. O.; Learn K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4380.
 21. For compound **6**: Sambaiah, T.; Huang, D.-J.; Cheng, C.-H. *Perkin Trans. 1*, **2000**, 195. For compound **7**: Crump, S. L.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 304.

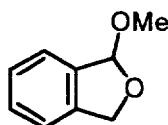
Experimental Section for Chapter 6**1,3-Dihydro-2-benzofuran-1-ol (1).**

To a stirred solution of phthalide (590 mg, 4.4 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) was added DIBAL-H (5 ml of 0.93 M solution in hexane, 4.6 mmol) at -78°C . The reaction mixture was kept for 1.5 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium sulfate and allowed to warm to room temperature. To the mixture was added anhydrous sodium sulfate. The mixture was stirred for 1 h, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether = 2 : 1) to afford 582 mg (97%) of 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 3.25 (bs, aldehyde-1H), 3.84 (bs, lactol-1H), 4.65 (d, $J = 12.6$, Hz, lactol-1H), 4.73 (d, $J = 6.6$ Hz, aldehyde-2H), 4.94 (dd, $J = 2.1, 12.6$ Hz, lactol-1H), 6.40 (dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz, lactol-1H), 6.72-7.24 (m, lactol/aldehyde-4H), 9.63 (s, aldehyde-1H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 62.9, 71.4, 121.0, 123.3, 127.5, 128.7, 128.9, 133.9, 134.1, 134.4, 139.8, 139.9, 143.5, 194.1.

IR (neat) 3302, 3040, 2874, 1692, 1464, 1007, 754 cm^{-1} .

1-Methoxy-1,3-dihydro-2-benzofuran (14).**Method 1:**

To a stirred solution of crude 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1** (2.0 g, 15 mmol) and triethylamine (4.2 mL, 30 mmol) in dry dichloromethane (60 mL) was added methyl chloroformate (10 mL, 130 mmol) at 0°C and warm to room temperature. After 4 h, the reaction mixture was poured into 0.2 N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with dichloromethane several times and the combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether 10 : 1) to afford 851 mg (37%, 2 steps from phthalide) of 1-methoxy-1,3-dihydro-2-benzofuran **14**.

Method 2:

To a two-neck flask was added sodium hydride (138 mg of sodium hydride containing 60% mineral oil, 5.8 mmol) and washed with hexane 3 times and dried *in vacuo*. To this reaction mixture was added THF (40 mL) and a solution of crude 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1** (655 mg, 4.8 mmol) and THF (4 mL) at 0 °C and stirred for 20 min. Then to this mixture was added methyl iodide (5.1 mL, 82 mmol) and reaction temperature was warmed to room temperature. After 4 h, the reaction mixture was poured into ice and water. The aqueous phase was extracted with ether several times and the combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/ether 10 : 1) to afford 600 mg (83%, 2 steps from phthalide) of 1-methoxy-1,3-dihydro-2-benzofuran **14**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.44 (s, 3H), 5.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 2.1, 12.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 54.2, 72.3, 107.5, 121.0, 122.9, 127.6, 129.1, 137.3, 139.9.

IR (neat) 2966, 1263, 1091, 1025, 801 cm^{-1} .

General Procedure for Palladium-Catalyzed Isobenzofuran Generation.

To a dry degassed DMSO (2 mL) was added 1-methoxy-1,3-dihydro-2-benzofuran (117 mg, 0.78 mmol), dimethylacetylene dicarboxylate (370 mg, 2.6 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)•chloroform adduct and heated at 100 °C for 15 min. Then, the reaction mixture was charged on the silica-gel directly (hexane/ether = 10 : 1) and purified to afford 2,3-bis(methoxycarbonyl)-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene **6**.

(3-Methoxypropenyl)-benzene (i).



To a two-neck flask was added sodium hydride (2.16 g of sodium hydride containing 60% mineral oil, 36 mmol) and washed with hexane 3 times and dried *in vacuo*. To this reaction mixture was added DMF (50 mL) and a solution of cinnamyl alcohol (4.03 mg, 30.0 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C and stirred for 20 min. Then to this mixture was added methyl iodide (2.8 mL, 45 mmol) and reaction temperature was warmed to room temperature. After 4 h, the reaction mixture was poured into ice and water. The aqueous phase was extracted with ether several times and the combined organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous

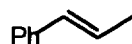
magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled (99.5 °C, 10 mmHg) to afford (3-Methoxypropenyl)-benzene **i** (4.01 g, 90%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 3H), 4.09 (dd, $J = 1.5, 6.3$ Hz, 2H), 6.28 (dt, $J = 6.3, 15.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 57.9, 73.1, 125.9, 126.4, 127.6, 128.5, 132.4, 136.7.

IR (neat) 2928, 1452, 1122, 967 cm^{-1} .

***trans*- β -methylstyrene (ii).**

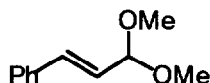


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (dd, $J = 1.5, 6.6$ Hz, 3H), 6.23 (dq, $J = 6.6, 15.6$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.5, 15.6$ Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.5, 125.7, 125.8, 126.7, 128.4, 131.0, 137.9.

IR (neat) 2920, 1497, 1444, 963 cm^{-1} .

(3,3-Dimethoxy-propenyl)-benzene (iii).

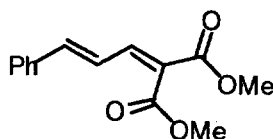


To a stirred solution of cinnamyl aldehyde (4.10 g, 31 mmol) in dry methanol (100 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (160 mg 0.84 mmol) and trimethyl orthoformate (6.8 mL, 62 mmol), and heated to reflux for 3 h. Then to the reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with ether several times and the combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled (78-79 °C, 0.12 mmHg) to afford (3,3-Dimethoxy-propenyl)-benzene **iii** (5.03 g, 91%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (s, 6H), 4.97 (dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 5.1, 16.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 52.7, 102.9, 125.7, 126.7, 128.1, 128.6, 133.6, 136.1.

IR (neat) 2938, 1682, 1452, 1352, 1131, 1054, 967 cm^{-1} .

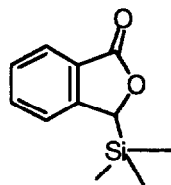
2-(3-Phenyl-allylidene)-malonic acid dimethylester (iv).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 11.7, 15.3$ Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 52.5, 123.3, 124.0, 127.9, 128.9, 129.9, 135.5, 145.1, 146.2, 165.7.

IR (neat) 2966, 1719, 1263, 1067, 801 cm^{-1} .

EI-MS $m/z = 246$ (M^+).

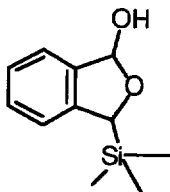
Preparation of *Syn/anti* mixture of 3-Trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (5).**3-Trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3*H*)-one.**

To a stirred solution of diisopropylamine (7.2 mL, 55 mmol) in dry THF (280 mL) at -78°C was added $n\text{-BuLi}$ (42 mL of 1.56 M solution in hexane, 65 mmol). The reaction mixture was kept at -78°C for 20 min and at 0°C for 30 min, and then cooled to -78°C again. To this mixture was added a solution of phthalide (6.7 g, 50 mmol) in dry THF (25 mL) and stirred for 30 min. Then to the reaction mixture was added a solution of trimethylsilyl chloride (19 mL, 150 mmol) and THF (15 mL). After 5 h, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous phase was extracted with ether several times, and the combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane/ether = 5 : 1) to afford 10 g (97 %) of 3-trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 9H), 5.29 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 0.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.3, 77.9, 120.7, 124.5, 125.8, 127.4, 133.5, 150.3, 171.8.

IR (neat) 3060, 2964, 1748, 1468, 1284, 1253, 1062, 847 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 3-Trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (5).**

The titled compound was prepared in 70% yield from 3-trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1(3*H*)-one according to the procedure described for 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1**.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.02 (s, 9H), 0.06 (s, 9H), 3.83 (d, J = 6.0 Hz, *anti*-1H), 3.88 (d, J = 7.8 Hz, *syn*-1H), 4.89 (s, *anti*-1H), 5.04 (d, J = 1.8 Hz, *syn*-1H), 6.47 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 2H).

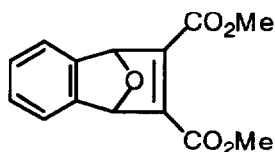
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ -4.5, -4.3, 77.2, 79.7, 101.8, 102.1, 119.8, 119.9, 123.6, 126.4, 126.5, 128.8, 128.9, 138.6, 139.2, 142.8, 143.2.

IR (neat) 3378, 2960, 1462, 1249, 996, 841 cm^{-1} .

General Procedure for the Metal Fluoride-promoted Isobenzofuran Generation.

To a stirred solution of *cis/trans* mixture of 3-trimethylsilyl-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (141 g, 0.68 mmol) and dimethylacetylene dicarboxylate (300 mg, 2.1 mmol) in dry dichloromethane (7 mL) at -78°C was added copper(II) fluoride (82 mg, 0.81 mmol). The reaction mixture was gradually warmed up to reflux temperature. After 19 h, the reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane several times, and then the combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane/ether = 10 : 1) to afford 2,3-bis(methoxycarbonyl)-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene and 2,3-bis(methoxycarbonyl)-4-trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene.

2,3-bis(methoxycarbonyl)-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (6).

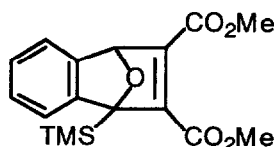


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (s, 6H), 5.97 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 52.4, 84.8, 121.5, 126.1, 146.2, 151.2, 162.8.

IR (neat) 3012, 2958, 1717, 1640, 1437, 1216, 1114 cm^{-1} .

2,3-bis(methoxycarbonyl)-4-trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (7).

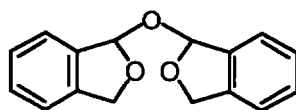


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -2.9, 52.1, 84.3, 90.2, 121.3, 121.5, 125.5, 125.7, 147.8, 148.4, 149.8, 157.9, 162.7, 165.5.

IR (neat) 2958, 1719, 1437, 1253, 1116, 847 cm^{-1} .

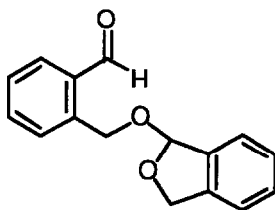
Dimer of 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (9a).



^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 4.79 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 2.1, 12.6 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 2H).

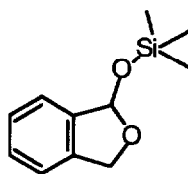
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 72.2, 104.5, 121.0, 123.5, 127.5, 128.9, 138.8, 140.5.

1-(*O*-formylbenzyloxy)-1,3-dihydro-2-benzofuran (9b).



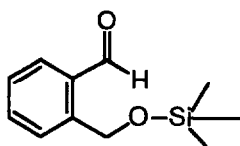
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 4.74 (dd, $J = 0.6, 12.9$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 1.5, 12.9$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 10.01 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 66.8, 72.4, 106.9, 121.2, 123.3, 127.6, 128.5, 129.2, 132.1, 133.3, 134.0, 138.3, 140.5, 141.0, 191.9.

1-Trimethylsilyloxy-1,3-dihydro-2-benzofuran (10a).

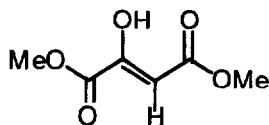


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.22 (s, 9H), 4.72 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 2.1, 12.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H).

***o*-Trimethylsilyloxymethylbenzaldehyde (10b).**



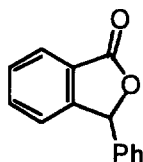
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.18 (s, 9H), 5.12 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 10.18 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -0.50, 62.3, 126.9, 127.1, 132.7, 133.2, 133.9, 143.9, 193.2.

(Z)-Dimethyl-2-butene-1,4-dicarboxylate (11).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.49 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 50.8, 53.0, 88.6, 146.1, 164.1, 170.2.

IR (neat) 3474, 3352, 2958, 1738, 1682, 1626, 1439 cm^{-1} .

Preparation of *cis/trans* mixture of 3-Phenyl-1,3-Dihydro-2-benzofuran-1-ol (12).**3-Phenyl-2-benzofuran-1(3H)-one.**

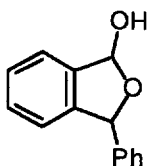
To a stirring solution of *o*-phthalaldehydic acid (7.5 g, 50 mmol) and dry THF (230 mL) at -78°C was added phenyl lithium (100 mL of 1.06 M solution in cyclohexane-ether, 106 mmol) and stirred for 1 h. Then reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 4 h, the reaction mixture was poured into saturated aqueous ammonium chloride and then pH of the solution was enhanced by adding 1 N HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate several times and the combined organic phase was rinsed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane/ether = 3 : 1) to afford 7.0 g (67 %) of 3-phenyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.41 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 7.56 (tt, $J = 0.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 82.6, 123.0, 125.7, 127.1, 129.1, 129.4, 129.5, 134.5, 136.6, 149.9, 170.8.

IR (neat) 3068, 2952, 1759, 1458, 1289, 1073, 971 cm^{-1} .

***Cis/trans* mixture of 3-Phenyl-1,3-Dihydro-2-benzofuran-1-ol (12).**



The titled compound was prepared in 89% yield from 3-phenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one according to the procedure as described for 1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol **1**

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 3.01 (d, $J = 7.2$ Hz, *syn*-1H), 3.23 (d, $J = 6.9$ Hz, *anti*-1H), 5.94 (s, *anti*-1H), 6.21 (s, *syn*-1H), 6.41 (d, $J = 6.9$ Hz, *anti*-1H), 6.53 (dd, $J = 2.1, 7.2$ Hz, *syn*-1H), 6.73-7.39 (m, *syn/anti*-9H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 84.9, 85.7, 101.5, 101.6, 122.3, 123.1, 123.2, 127.3, 127.4, 128.2, 128.6, 128.7, 129.3, 139.4, 139.9, 141.8, 142.6, 143.3, 143.5.

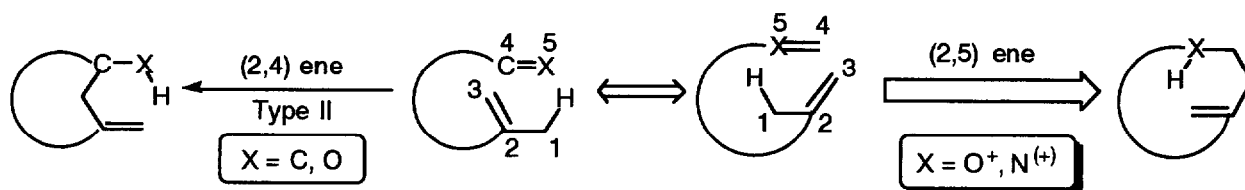
IR (neat) 3282, 3034, 2890, 1457, 1254, 960 cm^{-1} .

第7章 結論

新規炭素—炭素結合生成反応の開発は、これまで多大な労力が費やされてきたが、現在もなお、有機合成化学の最重要課題である。特にエン反応は、オレフィン自体を求核種とする簡便かつ原子の経済性に優れた炭素—炭素結合生成反応である。しかしながら、エン反応の活性化エネルギーは高く、高温条件を必要とするため、これまでその潜在的有用性が真に活用されてきた例は少ない。しかし最近、Lewis 酸を用いることにより穏和な条件でエン反応が進行することが明らかとなつて以来、その合成的価値が見直されてきている。本論文は、分子内エン反応（以下、エン環化反応）の潜在的有用性に注目し、メソ多孔質固体酸を用いて新規エン環化反応の開発を行った研究成果である。

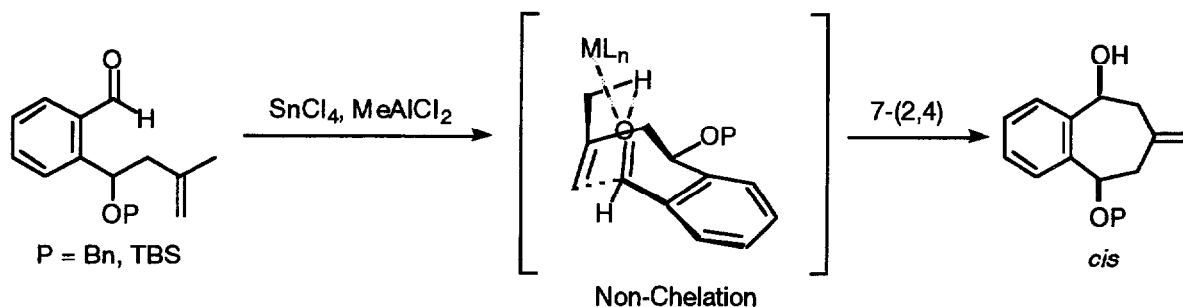
第1章「緒論」では、既存のエン環化反応の研究を概観し、新規エン環化反応である（2，5）エン環化反応の開発を行う意義と目的を述べた。次いで、（2，5）エン環化反応の開発の戦略について述べた (Scheme 7-1)。

Scheme 7-1 Strategy for (2,5) Ene Cyclization



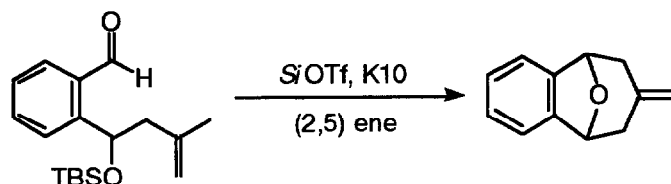
第2章「（2，4）エン環化反応におけるキレーション／ノンキレーション立体化学制御」では、基質としてオルト位に置換基を有するベンズアルデヒドを用いて（2，4）エン環化反応におけるキレーション／ノンキレーション立体化学制御を試みた。その結果、ホモアリル側鎖を有する基質では保護基によらず、*cis* 選択性を示すことが明らかとなった (Scheme 7-2)。

Scheme 7-2



また、この基質を TMSOTf、モンモリロナイト-K10 で処理すると、新規なエン環化形式である (2, 5) エン環化反応生成物が得られることを見いだした (Scheme 7-3)。

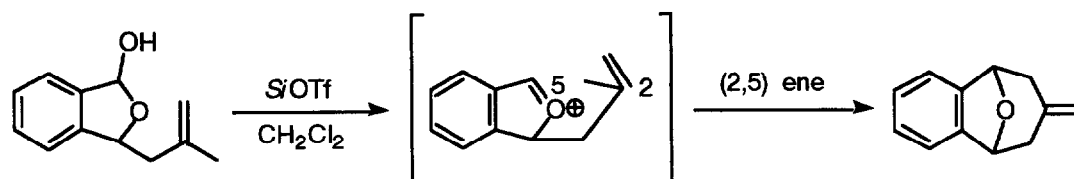
Scheme 7-3



第3章「新規分子内エン反応：(2, 5) エン環化反応」では、基質としてアリル、またはホモアリル側鎖を有するラクトール、あるいはそのベンジルエーテルを用いる (2, 5) エン環化反応の開発について述べた。

まず、均一系 Lewis 酸であるシリルトリフラートを用いて検討した。その結果、アリル側鎖を有する基質において、(2, 5) エン環化反応生成物が得られることを明らかにした (Scheme 7-4)。

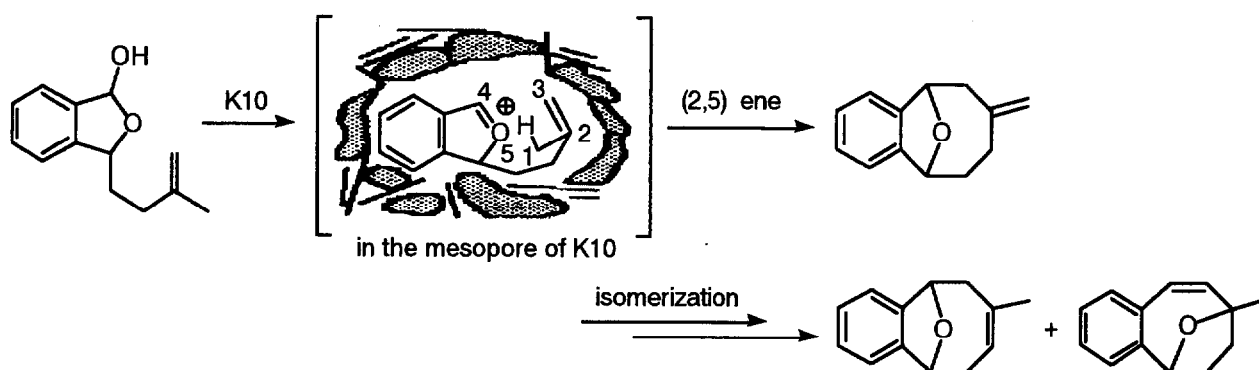
Scheme 7-4



しかし、この条件では、ホモアリル側鎖を有する基質での (2, 5) エン環化反応は困難であった。そこで種々酸触媒について検討を行った結果、メソ多孔質固体酸触媒であるモンモリロナイト-K10を用いることで (2, 5) エン環化反応が速やかに進行することを見いだした (Scheme 7-5)。

この K10 触媒存在下では、アリル側鎖を有する基質のみならず、ホモアリル側鎖を有する基質を用いた場合でも (2, 5) エン環化反応が選択的に進行することを明らかにした。

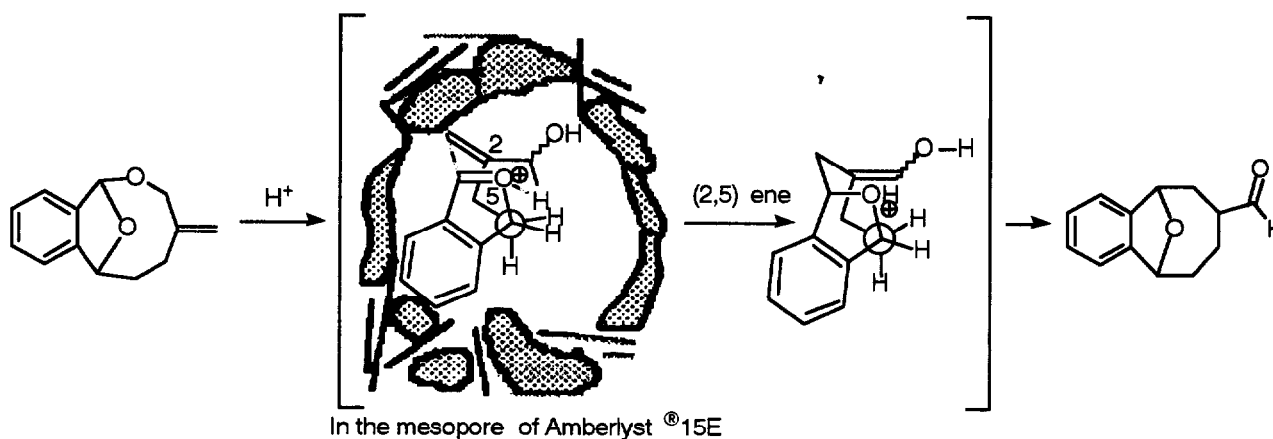
Scheme 7-5



しかしながら、本反応では、(2, 5) エン環化反応生成物が反応条件下で異性化するという問題点を伴った。

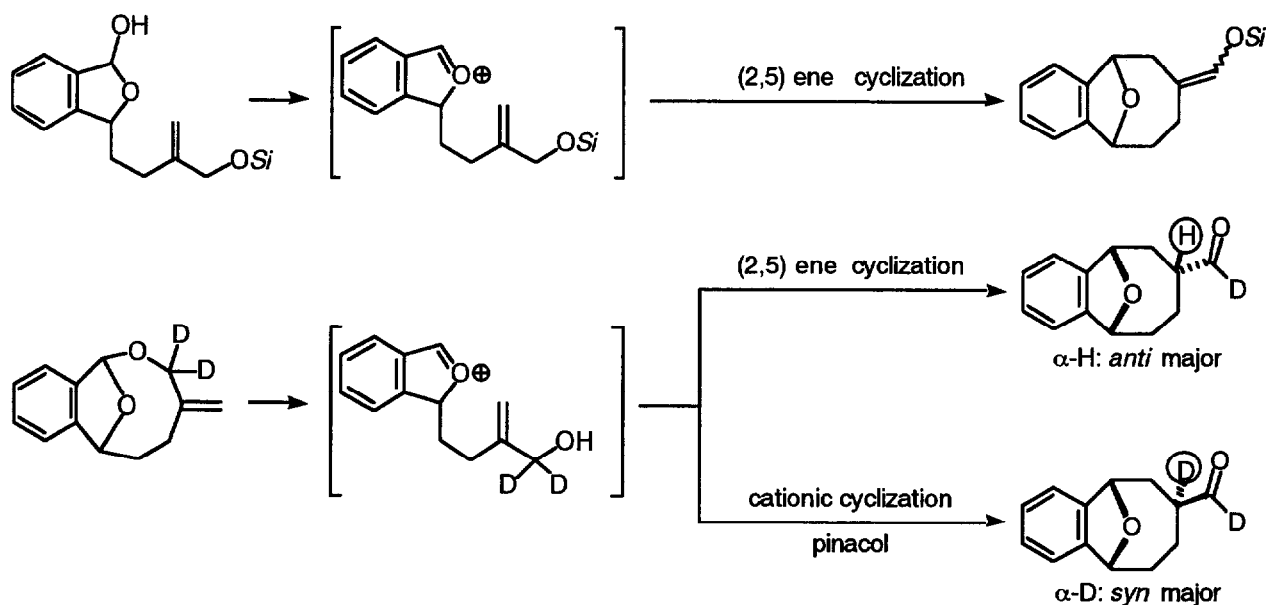
第4章「環状アリルラクトールエーテルを基質とする(2, 5) エン環化反応」では、エン環化反応生成物のオレフィンに由来する異性化が起こらない基質、環状アリルラクトールエーテルを用いて(2, 5) エン環化反応を行った結果について述べた。種々検討した結果、メソ多孔質固体酸触媒、特に Amberlyst® 15E を用いた場合に、エン環化反応生成物由来のアルデヒドが得られることを見いだした (Scheme 7-6)。

Scheme 7-6



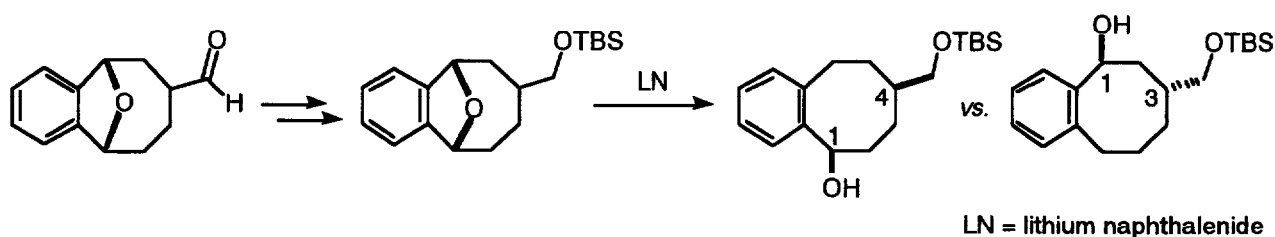
次に、本反応の機構について調べた。シロキシ側鎖を有するラクトール、及び重水素で標識した環状アリルラクトールエーテルを基質として用い、本反応に(2,5)エン環化反応の寄与があることを明らかにした (Scheme 7-7)。

Scheme 7-7



さらに、アルデヒド体のオキソラン環部位を還元的条件下で開環することにより、8員環生成物を得た (Scheme 7-8)。これにより、(2,5)エン環化反応が8員環合成に利用可能であることを明らかにした。

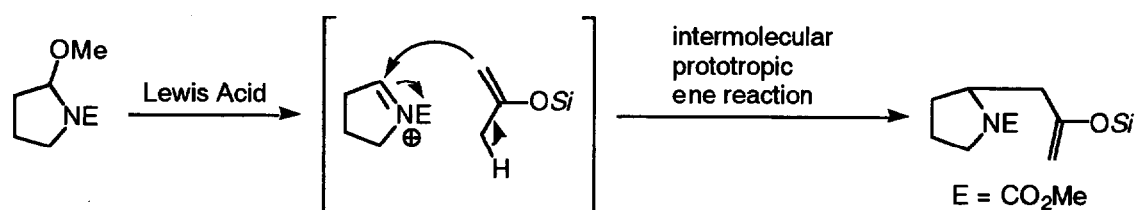
Scheme 7-8



第5章「(2, 5)エン環化反応を基盤としたトロパンアルカロイドの合成」では、(2, 5)エン環化反応による新規な合成手法によるトロパンアルカロイド合成、特にトロピノン合成を行った結果について述べた。トロパンアルカロイドは多くの合成研究がなされてきたが、エン環化反応による手法はこれまで全く例がない。

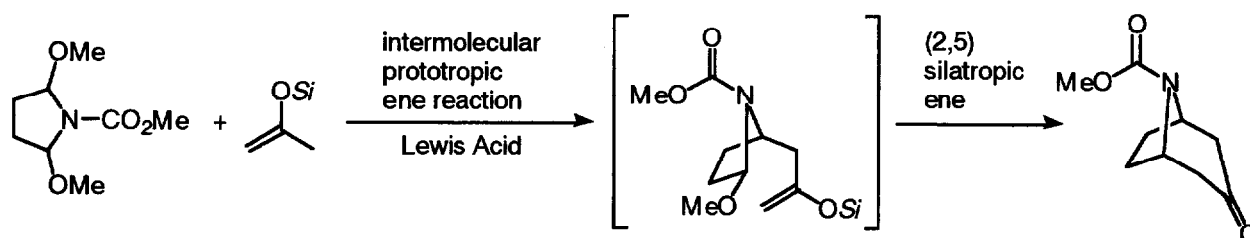
まず、イミニウムイオンとシリルエノールエーテルとの炭素—炭素結合生成の際に水素移動エン反応が進行していることを確かめた。すなわち、モノメトキシピロリジン誘導体とシリルエノールエーテルとの反応により、水素移動エン反応が進行していることを確認した (Scheme 7-9)。

Scheme 7-9



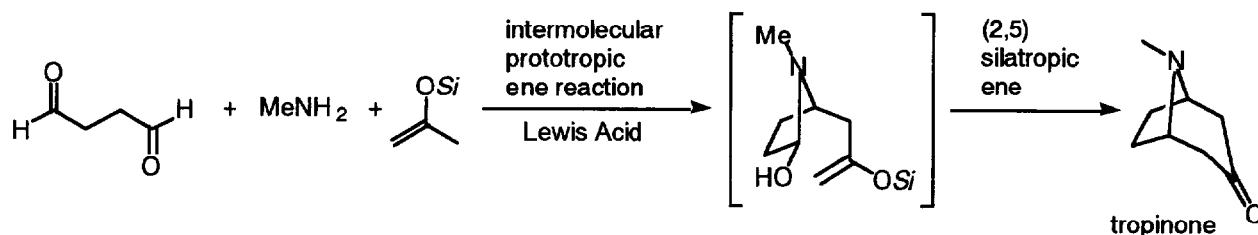
次に、ジメトキシピロリジン誘導体を基質に用いて、シリルエノールエーテルとの連続的エン反応によるトロパンアルカロイド誘導体の合成を行なった (Scheme 7-10)。

Scheme 7-10



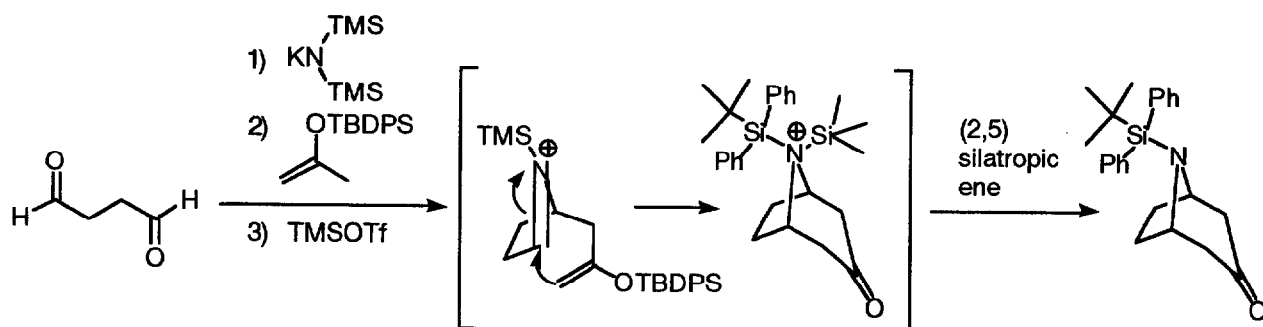
続いて、トロピノンの合成について種々検討を行った。塩化メチレン中、Lewis 酸存在下、スクシンジアルデヒドとメチルアミンそしてシリルエノールエーテルとの反応によりトロピノンのワンポット合成を行った (Scheme 7-11)。

Scheme 7-11



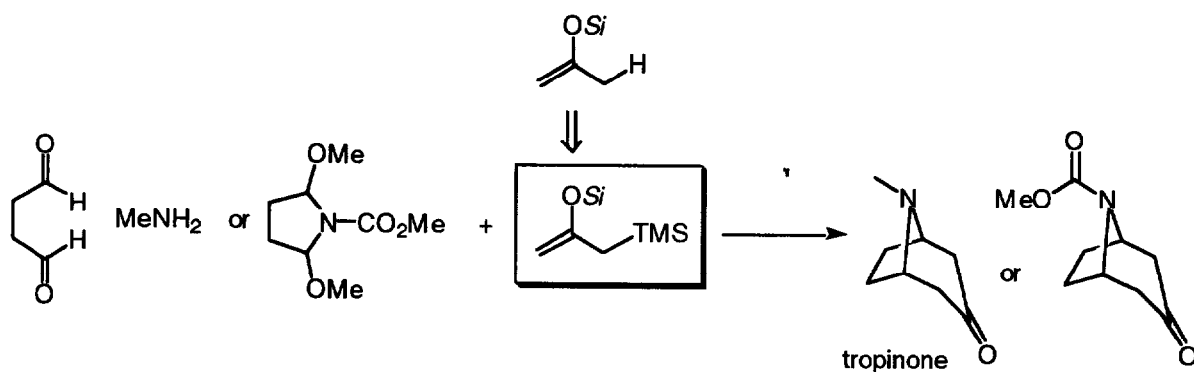
次に、ケイ素移動(2,5)エン型環化反応の寄与を確認するために、窒素上に TBDPS 保護基を有するトロパンアルカロイドの合成を試み、本反応においてケイ素移動(2,5)エン型環化反応が進行していることを支持する結果を得た (Scheme 7-12)。

Scheme 7-12



最後に、アセトン等価体として反応性の高いシロキシアリルシランを用いて検討を行い、良好な収率でトロパンアルカロイドのワンポット合成を行った (Scheme 7-13)。

Scheme 7-13

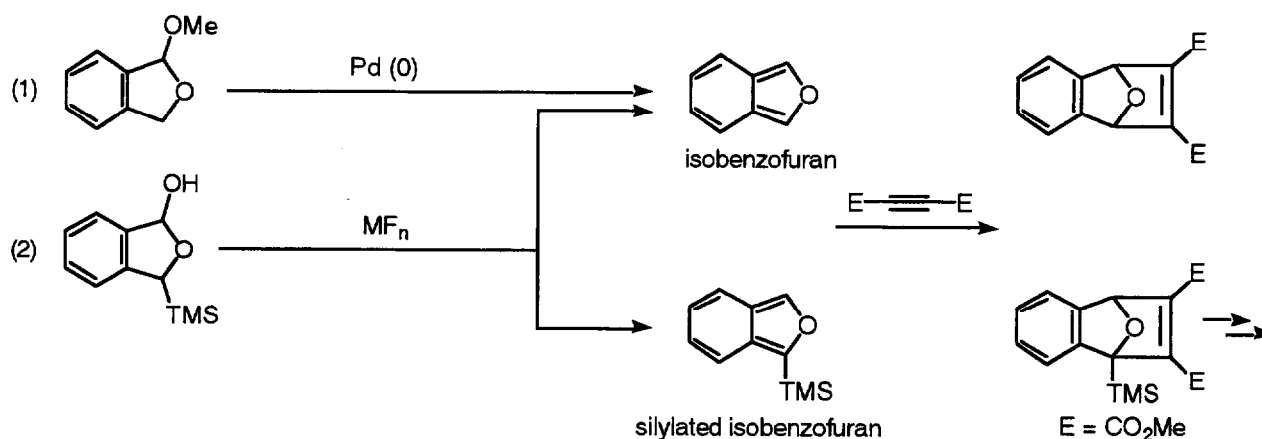


第6章「カルボニリド及びイソベンゾフランの新規発生法」では、オキシニウムイオンからのプロトン脱離によりカルボニリド、イソベンゾフランの新規発生法を開発した。

まず、フタライド由来のラクトールのメチルエーテルを0価パラジウムで処理することによって、新規イソベンゾフラン発生法の開発を行った (Scheme 7-14 (1))。

また、シリル基を有するフタライド由来のラクトールを金属フッ化物で処理することによる新規イソベンゾフラン発生法も開発した (Scheme 7-14 (2))。本反応では、シリル基を保持した付加体も得られた。この付加体はさらなる変換反応に用いることが可能であり、合成化学的にも興味を持たれる。

Scheme 7-14



以上、「(2, 5) エン環化反応の開発とその複素環合成への応用」と題する本研究は、メソ多孔質固体酸触媒を用いて新規な(2, 5) エン環化反応を開発し、この反応により8員環化合物及び、トロパンアルカロイド合成を行ったものである。さらにオキシソニウムイオンのエン反応で得られた知見を基に、イソベンゾフランの新規発生法の開発も行った。

本研究の成果は、簡便かつ効率的な炭素—炭素結合生成反応の開発が強く望まれている現代の有機合成化学に、新たな炭素—炭素結合生成反応及びその基礎的知見を提供したものであり、有機合成化学の発展に寄与するものと考えられる。

謝辞

本研究を行うにあたり、研究室所属より6年間、直接のご指導、ご鞭撻をいただきました三上 幸一助教授に心より感謝致します。

数々の有益なご指導、ご助言を頂き、また、研究に対する姿勢を親切丁寧に教えていただきました寺田 眞浩元助手（現東北大学助教授）に心から感謝致します。

本論文に関して有益なご助言をいただきました、山中 正浩助手に深く感謝致します。

事務手続き等の煩雑な仕事を快く引き受けて下さいました赤坂 雪美元事務官に深く感謝致します。

また、諸般の事務手続き等の仕事を引き受けて下さいました神崎 八重事務官に深く感謝致します。

研究の仕方の分からなかった筆者に、基本から丁寧に直接ご指導していただきましたGyles Darren Smyth 博士に心から感謝致します。

本研究の遂行に際し、有益なご助言をいただきました持田製薬株式会社、斉藤 文彦氏に心から感謝致します。

本研究の遂行に際し、種々の固体酸触媒をご提供して下さいました、東京工業大学、鈴木 榮一助教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、貴重な試料を快くご提供して下さいました、長崎大学薬学部、松村 功啓教授に深く感謝致します。

本研究の遂行に際し、有益なご助言をいただきました京都薬科大学薬品製造学教室、野出 学教授、西出 喜代治助教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、貴重なご助言をいただきました東京大学大学院総合文化研究科、尾中 篤助教授に深く感謝致します。

LCMS の測定にあたり便宜を図って下さいました、日本ウォーターズ株式会社に深くお礼申し上げます。

分子量測定を引き受けて下さいました東京工業大学 中村 義之助手に感謝いたします。

また、隣の研究室として日々の交流等、大変お世話になりました中井・友岡研究室の皆様に深く感謝致します。

私が三上研究室で過ごした6年の間、多くの方々がここで学び、また、各人それぞれの人生を歩むべく、旅だっていかれまして。幸運にも同じ場所で同じ時を共有できました諸先輩方をはじめ、日々研究に励み、喜怒哀楽を共にし、また大変お世話になりました三上研究室の皆様に心から感謝致します。

最後に、常に筆者を励まし、育てて下さいました両親に感謝致します。

2002年2月28日 大村 浩文