

Cotlenin A の不斉全合成研究

Research on Enantioselective Total Synthesis of Cotlenin A

2017 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
化学・生命化学専攻 化学合成法研究

永谷 幸太郎
Kotaro NAGATANI

略語表

Ac	acetyl
aq	aqueous
Bn	benzyl
BOX	bisoxazoline
Bu	butyl
Bz	benzoyl
<i>t</i> -Bu	tertiary butyl
cat.	catalytic
d	days
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMP	Dess-Martin periodinane
dr	diastereomeric excess
<i>ee</i>	enantiomeric excess
equiv	equivalent
Et	ethyl
h	hour
HFIP	hexafluoroisopropanol
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
min	minute
MOM	methoxymethyl
NaBARF	sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate
N.R.	no reaction
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Np	1-naphthyl
o.v.n.	over night
PG	protecting group
Ph	phenyl
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
quant.	quantitative
RCM	ring closing metathesis
R _f	retention factor in chromatography
RT	room temperature
temp.	temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl

Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

第1章	序論	
第一節	研究背景	1
第二節	cotylenin A について	2
第三節	逆合成解析	4
第2章	α-アルキリデン β-ケトホスホネートおよび α-アルキリデン β-ケトホスフィンオキシドの新規触媒的不斉向山-Michael 反応の開発	
第一節	研究背景	5
第二節	エナンチオ選択的向山-Michael 反応の検討	7
第三節	触媒的不斉向山-Michael 反応	11
第四節	基質一般性の検討	12
第五節	絶対立体配置の決定	14
第六節	エナンチオ選択性の発現機構	15
第七節	(<i>R</i>)-homosarkomycin の不斉全合成	19
第3章	触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応を用いた cotylenin A の合成研究	
第一節	新たな逆合成解析	20
第二節	α -ジアゾ- β -オキシシランの CAIMCP の開発	22
第三節	α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP の開発	29
第4章	触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) を用いた A 環フラグメントの合成	
第一節	研究背景	35
第二節	(<i>Z</i>)-アルケンを有する基質での CAIMCP とその開環反応の検討	36
第三節	(<i>E</i>)-アルケンを有する基質での CAIMCP とその開環反応の検討	42
第5章	CAIMCP を用いた cotylenin A の C 環フラグメントの合成	
第一節	α -ジアゾ- β -ケトスルホンの CAIMCP を用いた合成	45
第二節	α -ジアゾ- β -ケトエステルの CAIMCP を用いた合成	48
第6章	フラグメントのカップリングと八員炭素環の構築	
第一節	フラグメントのカップリング	53
第二節	三級水酸基の導入とピナコールカップリングによる B 環の構築	54
第7章	総括	58
第8章	実験項	62
	参考文献	110

第1章 序論

第一節 研究背景

20世紀、フレミングやフローリーらによってペニシリンが発見されて以降、ペニシリンをはじめとする多くの抗生物質は、長年世界中の人々を疫病から救ってきた。しかし、それらの多くは「耐性菌」の出現により影を潜め、それ以降、天然から抽出した化合物をそのまま医薬品として用いるのではなく、化学修飾を化合物に施すことにより様々なオリジナルの化合物を医薬品として利用するようになった。また、遷移金属触媒を用いたカップリング反応や不斉触媒を用いた立体選択的反応をはじめとし、有機合成化学の著しい発展によって、複雑な構造を有する生物活性天然物の合成や、構造活性化相関に基づいた、より高活性な化合物の創出が可能となり、数多くの画期的な医薬品が次々と創出された。しかしながら、これら低分子医薬品と呼ばれる医薬品は、その分子構造の小ささから特定の生体分子に対して作用させることが難しいため、副作用が多く、作用分離にも限界があった。20世紀末になると、従来の低分子化合物による医薬品に代わり、抗原抗体反応を利用した「抗体医薬」が出現する。これらは、抗体そのものを医薬品として用いるため、従来の低分子医薬品が苦手とするある特定の分子を狙い撃ちすることが可能であり、抗体医薬品の発明によりターゲットとなる病の幅は更に広がり、従来不治とされていた病に対してもその効果を発揮し、現在、全医薬品中に占める抗体医薬の割合は年々増している¹⁾。しかし、抗体医薬品つまり高分子医薬品にも欠点が存在し、供給コストが低分子医薬品と比較して大幅に高いことや、注射剤による投与に限られるなど、依然として問題点は残されている。特に製造コストの高騰と高齢化に伴う医療費の肥大化は世界規模での問題である。

そこで近年、「中分子化合物」が新しい医薬品の形として注目を集めている。その理由として、低分子医薬品と高分子医薬品（抗体医薬品）の特徴を併せ持つ性質を有することが挙げられる。例えば、低分子医薬品の持つ経口投与性や細胞膜透過性、また高分子化合物の持つ副作用の少なさなどである。特に興味深い点として、種々の標的タンパク質に対して、「鍵と鍵穴」、「面と面」、もしくはその両方など、様々なモードで厳密かつ多様な分子認識が可能なことである。このように中分子化合物が新しい創薬ターゲットとして期待される一方で、中分子化合物はその構造の多様性や複雑さから探索研究や合成が問題となっている。そのため、医薬品として実用化されている中分子は、天然物誘導体やペプチドが中心であり、化合物ライブラリーの構築も未熟である。新薬創製の確立が三万分の一と言われる中、今後中分子化合物を医薬品として実用化するためには、より効率的な合成法を確立することが不可欠である。そこで筆者は中分子化合物のより効率的な合成手法の確立と新規医薬品候補化合物の創製を目標とし、cotylenin A に注目した。

第二節 cotylenin A について

cotylenin A (**1**) は 1970 年、佐々らにより糸状菌 *Cladosporium* 属の代謝産物から単離、構造決定された fusicoccan 型ジテルペン配糖体である (**Figure. 1**)^{2a,b)}。本化合物は、その類縁体である fusicoccin A (**2**) と同様に特異な植物ホルモン様活性を持つ植物成長調整因子である^{2c)}。これは 14-3-3 タンパク質と H⁺-ATPase の C 末端リン酸化部位での会合を安定化させることに起因しており、14-3-3 タンパク質は真核生物において普遍的に存在していることに加え、がん細胞の関連伝達経路の一部に含まれるということが解明されている。更に、**1** は 1997 年本間らによりヒト骨髄性白血病細胞 (HL-60) に対して分化誘導活性を示すことが明らかにされ、注目を集めた³⁾。更に **1** はインターフェロン α と併用することにより種々のヒト癌細胞に対して、強力なアポトーシス活性を示すことが報告された⁴⁾。また、ヒト肺癌細胞を移植したマウスを用いた *in vivo* での活性試験では副作用を引き起こすことなくがん細胞の増殖抑制活性を示すことが報告され、副作用の無い新規抗がん剤候補化合物として期待されるようになった。更に 2008 年には、rapamycin との併用によってヒト乳癌細胞への強い活性を示すことも明らかにされた⁵⁾。以上のように **1** は新規抗がん剤候補化合物として強い期待がされており、ペニシリンが「魔法の弾丸」と呼ばれたように、**1** を医薬品として実用化することができれば、世界中の人々を救う次世代の「魔法の弾丸」になり得る。しかし、**1** を医薬品として実用化するにあたり、供給手段の確保が問題である。なぜなら **1** の継代培養菌が死滅しており、培養による供給が不可能なためである。すなわち、有機合成による **1** の早急な量的供給が望まれており、有機合成による **1** の合成ができれば、**1** に対する更なる研究が進められるだけでなく、構造活性相関研究を行い、より高活性な化合物を探索することも可能となる。以上より、筆者は **1** の構造と生物活性に対する興味、また量的供給を可能にする効率的な **1** の合成経路と合成手法の確立を目指し、研究に着手した。

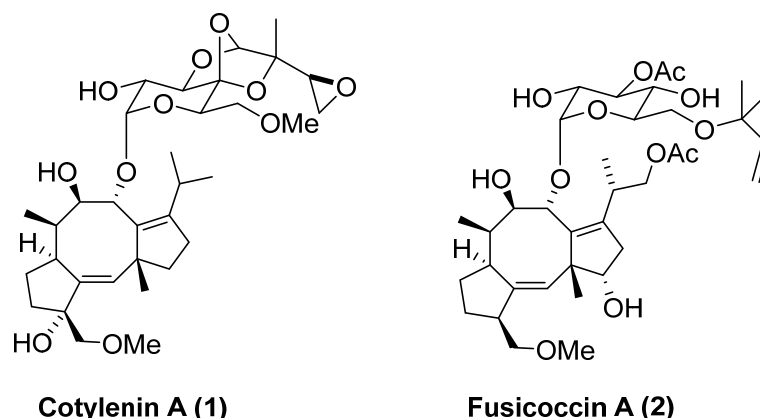


Figure 1.1. Structures of Cotylenin A and Fusicoccin A

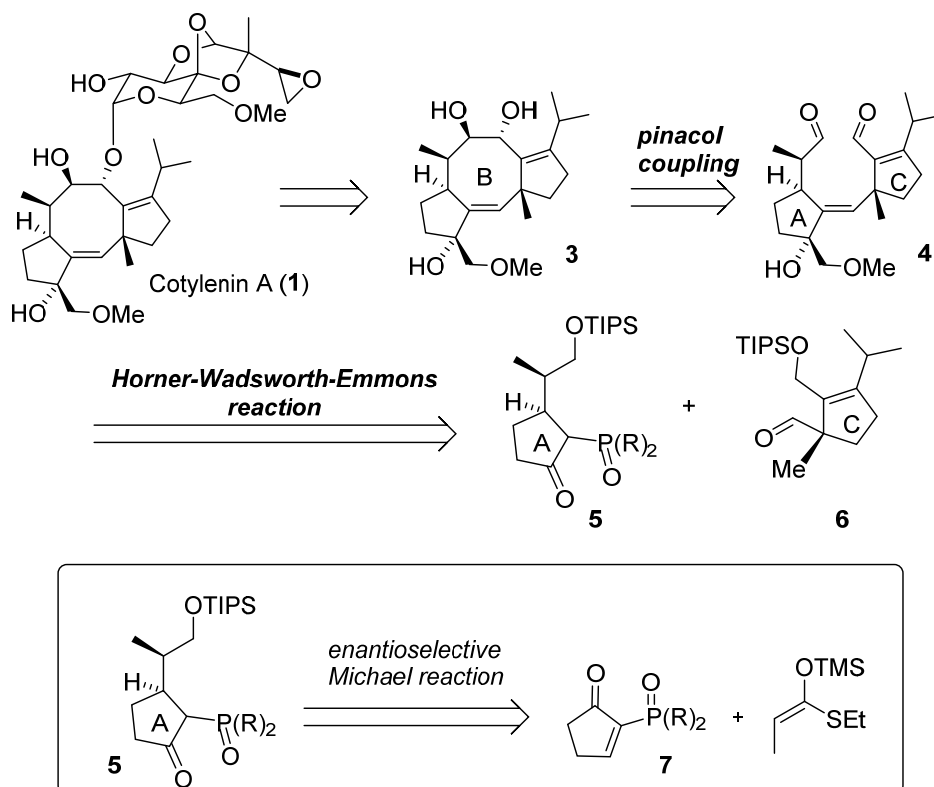
cotylenin A (**1**) のアグリコンである cotylenol は 1994 年竹下らにより、カルボニル-エン反応を鍵反応として用いることで不斉全合成されている⁶⁾。しかしながら、光学分割を必要とし、その工程数も少なくないことからより効率的な **1** の合成が必要であった。

第三節 逆合成解析

1 の逆合成解析を Scheme. 1.1 に示す。**1** は、そのアグリコンである **3** より糖フラグメントとのグリコシル化によって合成可能である。また、一般に合成が困難とされる八員炭素環はジアルデヒド **4** の分子内ピナコールカップリングにより構築できるとした。更に **4** は A 環フラグメントとなるケトホスホネート **5** と C 環フラグメントとなるアルデヒド **6** との間 Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって合成できるものとした。

また、A 環フラグメントとなるケトホスホネート **5** は、 α -アルキリデン β -ケトホスホネート **7** に対するシリルエノールエーテルのエナンチオ選択的な Michael 反応によって合成できるものと考えた。

Scheme.1.1 Retrosynthetic analysis of cotylenin A



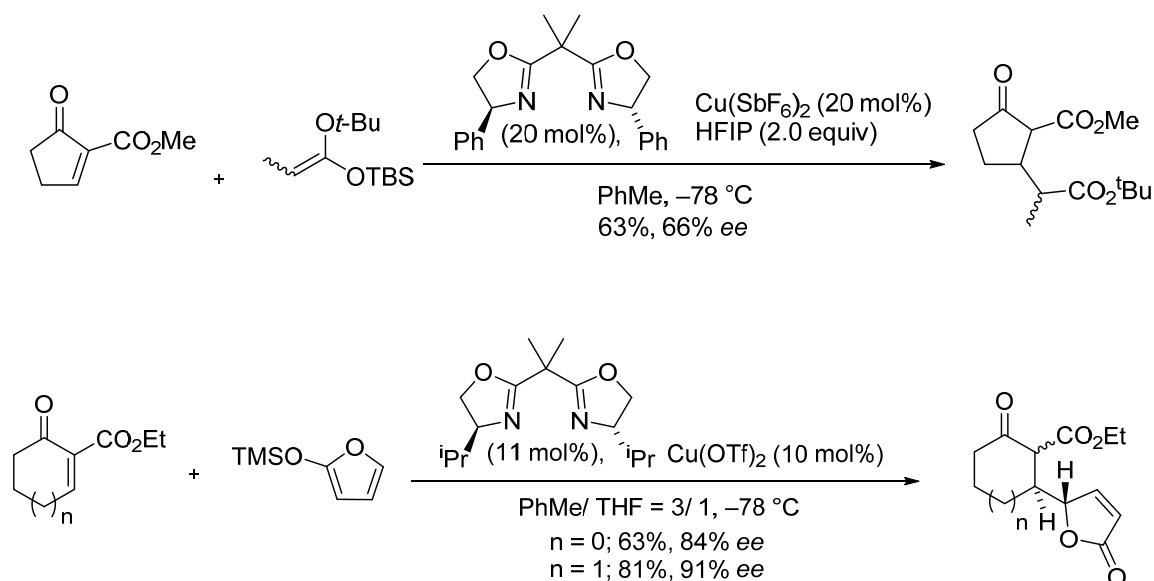
第二章 α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの新規触媒的不斉向山-Michael 反応の開発

第一節 研究背景

電子求引性基によって活性化された二重結合は、その反応性の高さゆえ種々の求核剤と反応させることができる。更に不斉触媒を用いれば、エナンチオ選択的反応へと展開することも可能であり、これまでに付加環化反応⁷⁾や Friedel-Crafts 反応⁸⁾、Michael 反応⁹⁾などの不斉触媒化が数多く報告されている。これらのエナンチオ選択的反応は C-C 結合形成と同時に、新たな不斉点を構築することができるため有機合成化学において重要であり、天然物合成への応用が期待できる。中でもシリルエノールエーテルによる Michael 反応は「向山-Michael 反応」と呼ばれ、有機合成化学上重要な 1,5-ジカルボニル化合物を与えることから多くの生物活性天然物の不斉全合成に利用されている。

しかしながら、これまで電子求引性基によって活性化された二重結合を持つ化合物の一つである環状 α, β 不飽和ケトンへのエナンチオ選択的向山-Michael 反応の成功例は多くない。最近では α -アルキリデン β -ケトエステル化合物に対するルイス酸触媒を用いた触媒的不斉 Michael 反応が二例報告されている^{9a, e)}。しかし、そのエナンチオ選択性は高いものではなく、Guillou らによって報告されているビニログス型の向山-Michael 反応では六員環化合物においては高いエナンチオ選択性が発現しているものの、五員環化合物においてはそのエナンチオ選択性は 84% ee に留まっている (Scheme 2.1)。

Scheme 2.1. Reported catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction



そこで筆者は Michael アクセプターとして α -アルキリデン β -ケトホスホネートもしくは α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドに注目した。 α -アルキリデン β -ケトホスホネート、 α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドを用いるにあたって、以下のような利点が挙げられる。

- 1) 不飽和ケトエステル同様、 α -アルキリデン β -ケトホスホネート、 α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの二重結合は二つの電子求引性基によって活性化されているため、非常に反応性が高いこと。
- 2) 得られてくる飽和 β -ケトリン酸エステルは活性プロトンをもっているため、様々な官能基変換が可能であること。特に β -ケトリン酸エステルは塩基性条件下、アルデヒドと反応させることで炭素-炭素結合を構築することができる (Horner-Wadsworth-Emmons 反応)。

以上の理由から α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの触媒的不斉向山-Michael 反応の開発を開始した。

第二節 エナンチオ選択的向山–Michael 反応の検討

まず、 α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの触媒的不斉向山–Michael 反応を検討するために、基質合成を行った。反応基質としてリン上の置換基の異なる三つの基質 **8-10** (Figure 2.1) の合成を行った。まず、基質 **8** は既知化合物 **11**⁹⁾より *n*-BuLi を用いたハロゲンリチウム交換と、続く P(O)(OPh)₂Cl との反応により **12** とし、酸性条件でのケタール部位の脱保護によって **8** を合成した (Scheme 2.2)。また、基質 **9** は同様にハロゲンリチウム交換と PPh₂Cl との反応後、過酸化水素水を用いることでホスフィン部位をホスフィンオキシド **13** へと酸化した。続いて酸性条件によってケタール部位を脱保護することで基質 **9** を合成した (Scheme 2.3)。また、基質 **10** は既に報告されている文献に従い合成した¹⁰⁾。

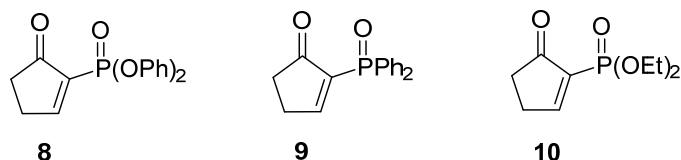
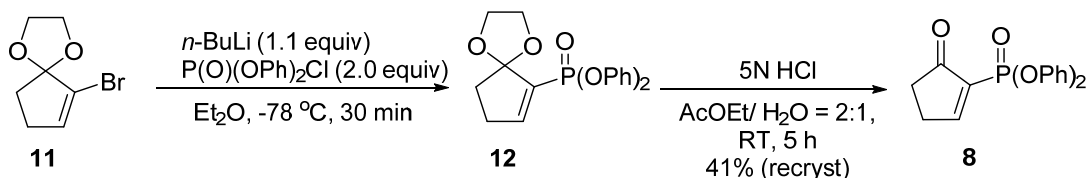
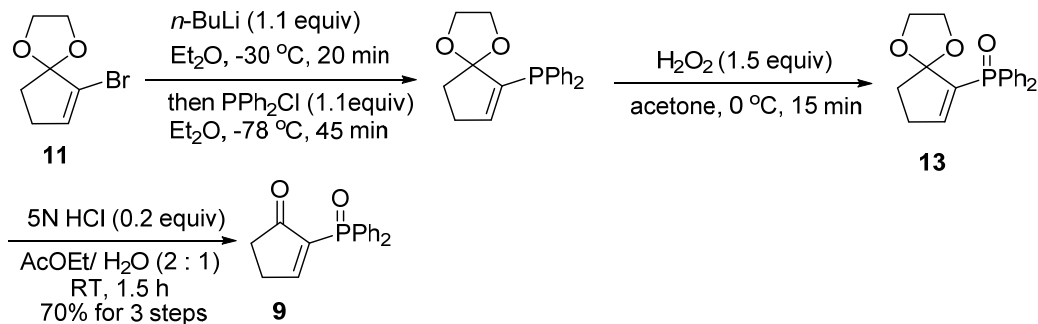


Figure 2.1. Substrates of catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction

Scheme 2.2. Preparation of **8**

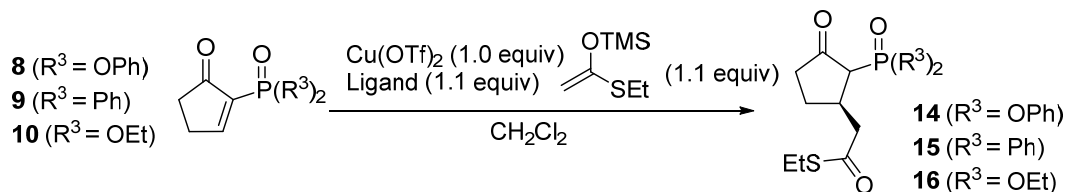


Scheme 2.3. Preparation of **9**



三つの反応基質 **8-10** の合成に成功したので、触媒的不斉反応に先立ち、不斉触媒を量論量用いたエナンチオ選択的向山-Michael 反応の検討を行った (Table 2.1)。まず、リン上の置換基が OPh 基の基質 **8** を用いて不斉配位子を種々検討した (entries 1-6)。検討の結果、化学量論量の Cu(OTf)₂、**L-4** のビスオキサゾリン配位子を用いることで、収率 93%、93% *ee* で所望の付加体 **14** を得ることに成功した (entry 4)。次に基質 **9**、**10** を用いた向山-Michael 反応の検討結果を entry 7-18 に示す。検討の結果、リン上の置換基が Ph 基の基質 **9** の場合では **L-4** を用いた時に最も高い選択性で生成物 **15** を与え (entry 10)、リン上の置換基が OEt 基の基質 **10** では **L-3** を用いたときに最も良い結果となった (entry 13)。いずれのリン上の置換基 (R³) でも良好な立体選択性が発現することが分かり、比較的嵩の小さい OEt 基を持つ **10** でも高収率、高エナンチオ選択的に反応することを見出した。また、興味深い点として、いずれの基質においても、*t*-Bu 基の置換したビスオキサゾリン配位子 **L-4** を用いた場合には、その他の配位子を用いたものと比較して逆の立体配置のエナンチオマーを主生成物として与えることが分かった (entries 4, 10 and 16)。

Table 2.1. Optimization of the enantioselective Mukaiyama-Michael reaction

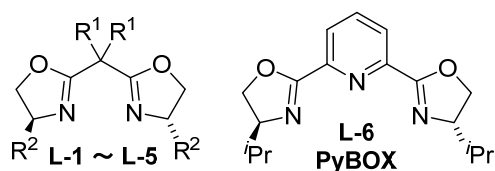


entry	Ligand	R ¹	R ²	R ³	temp.(°C)	time (min)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	L-1	Me	<i>i</i> Pr	OPh	-78	10	100	17
2	L-2	Et	<i>i</i> Pr	OPh	-78	10	71	51
3	L-3	Bn	<i>i</i> Pr	OPh	-78	10	97	65
4	L-4	Me	<i>t</i> Bu	OPh	-78	10	93	-93 ^c
5	L-5	3,5-di ^t BuBn	<i>i</i> Pr	OPh	-78	10	91	47
6	L-6	-	-	OPh	-78 to 0 to rt	o.v.n.	50	31

7	L-1	Me	<i>i</i> Pr	Ph	-78	10	74	57
8	L-2	Et	<i>i</i> Pr	Ph	-78	10	81	49
9	L-3	Bn	<i>i</i> Pr	Ph	-78	10	79	65
10	L-4	Me	<i>t</i> Bu	Ph	-78	10	54	-80 ^c
11	L-5	3,5-di ^t BuBn	<i>i</i> Pr	Ph	-78	10	51	58
12	L-6	-	-	Ph	-78 to 0 to rt	o.v.n.	10	24

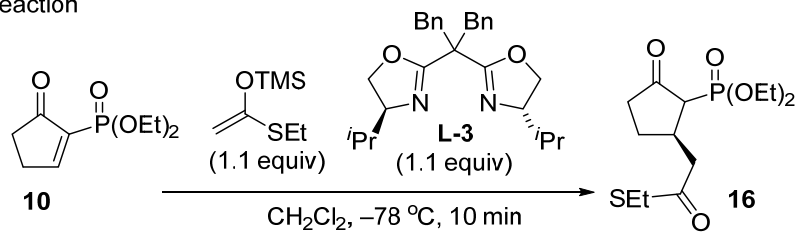
13	L-1	Me	<i>i</i> Pr	OEt	-78	10	quant	72
14	L-2	Et	<i>i</i> Pr	OEt	-78	10	83	87
15	L-3	Bn	<i>i</i> Pr	OEt	-78	10	91	91
16	L-4	Me	<i>t</i> Bu	OEt	-78	10	86	-79 ^c
17	L-5	3,5-di ^t BuBn	<i>i</i> Pr	OEt	-78	10	50	89
18	L-6	-	-	OEt	-78 to 0 to rt	o.v.n.	15	62

^aIsolated yields. ^bHPLC analysis using a chiral column. ^cA minus sign "-" means reversal of the enantioselectivity.



また、 $R^3 = \text{OEt}$ の基質**10**に関して、銅塩の対アニオンの検討を行った (Table 2.2)。検討の結果、いずれの銅塩を用いても良好な収率で**16**を与えたが、 $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ の場合では50%程度までエナンチオ選択性が低下し(entries 2 and 4)、 $\text{Cu}(\text{PF}_6)_2$ を用いた場合には大幅な選択性の低下が見られた(entry 3)。この結果は、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 以外の銅塩を用いた際には、シリルエノールエーテル由来のシリルカチオンが触媒として働き、バックグラウンドで反応が進行したためと考察した。そのため、当初より用いていた $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を最適の銅塩とした(entry 1)。

Table 2.2. Optimization of the enantioselective Mukaiyama-Michael reaction



entry	Cu(II) (1.0 eq)	yield(%) ^a	ee (%) ^b
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	91	91
2	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$	89	57
3	$\text{Cu}(\text{PF}_6)_2$	98	-9 ^c
4	$\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$	quant	42

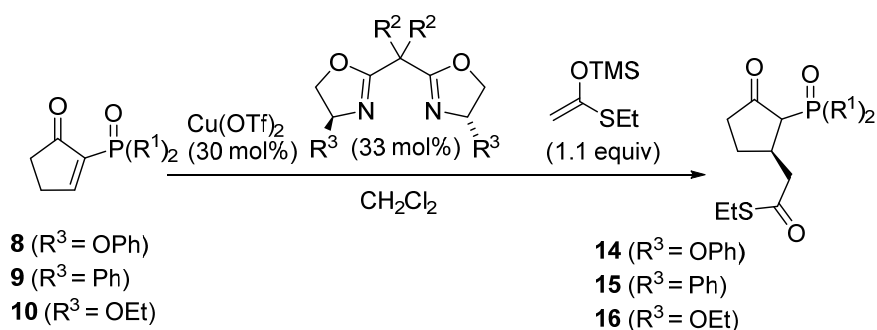
^aIsolated yields. ^b HPLC analysis using a chiral column. ^cA minus sign "-" means reversal of the enantioselectivity.

第三節 触媒的不斉向山-Michael 反応

次に、本反応を触媒化することを目指し、これまでの最適条件をもとに更なる検討を行った (Table 2.3)。まずリン上の置換基が OPh の基質 **8** を用いて 30 mol % の銅塩と不斉配位子を用いてシリルエノールエーテルを反応させたところ、原料の消失が見られず、収率 35%、 -83% ee まで低下した (entry 1)。続いて、反応温度を 0°C まで昇温したところ、収率が 79% ee まで向上したが、そのエナンチオ選択性は -36% ee まで低下した (entry 2)。またホスフィンオキシド **9** を用いた場合においても触媒量の銅塩および不斉配位子では反応が完結せず、そのエナンチオ選択性も低下した (entry 3)。しかし、リン上の置換基が OEt 基の基質 **10** を用いた際には触媒量の銅塩とビスオキサゾリン配位子を用いた場合でも反応が完結し、収率 79%、 92% ee で目的の付加体を得ることに成功した。また、不斉触媒を 20 mol % まで減らしても、反応完結に時間を要するものの、その収率および選択性は維持された (entry 5)。また、シリルエノールエーテルを 2 当量用いることにより反応完結までに要する時間が短縮された (entry 6)。

リン上の置換基が OEt 基の場合のみ触媒的に反応が進行した理由については不明であるが、おそらくリン上の置換基が OPh や Ph の場合では反応生成物から不斉触媒が解離しにくいため、触媒サイクルが回らないのではないかと推測した。

Table 2.3. Optimization of the catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction



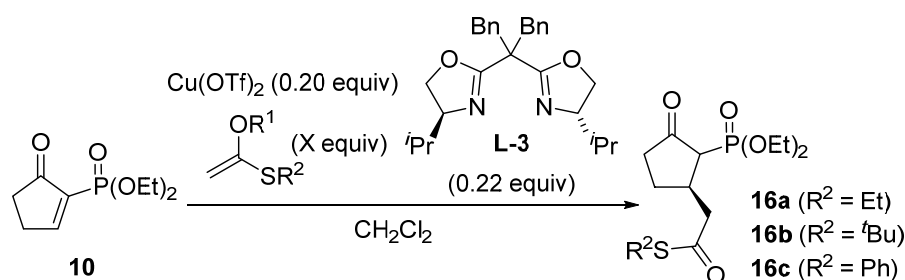
entry	R ¹	R ²	R ³	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	time	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	OPh	Me	^t Bu	-78 to -60	4 h to 48 h	35	-83^{c}
2	OPh	Me	^t Bu	-78 to 0	3.5 h to 1 h	79	-36^{c}
3	Ph	Me	^t Bu	-30	5 days	36	-53^{c}
4	OEt	Bn	ⁱ Pr	-78	5 h	79	92
5 ^d	OEt	Bn	ⁱ Pr	-78 to -60	7 h to 4 h	81	92
6 ^{d,e}	OEt	Bn	ⁱ Pr	-78	4 h	81	93

^aIsolated yields. ^bBy HPLC analysis using chiral column. ^cA minus sign "-" means reversal of the enantioselectivity. ^d $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20 mol %) and ligand (0.22 equiv) were used. ^eSilyl enol ether (2.0 equiv) was used.

第四節 基質一般性の検討

触媒的不斉向山-Michael 反応の開発に成功したので、続いて本反応の一般性を拡張すべく、シリルエノールエーテルのチオエステル部位の検討を行なった (Table 2.4)。結果、R = *t*Bu の場合でも良好な結果を与え (entry 2)、R = Ph の場合では若干の選択性の低下が見られた (entry 3)。また、TBS のシリルエノールエーテルの場合ではほとんど反応は進行しないことが分かった (entry 4)。

Table 2.4. Catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction of various silyl enol ether

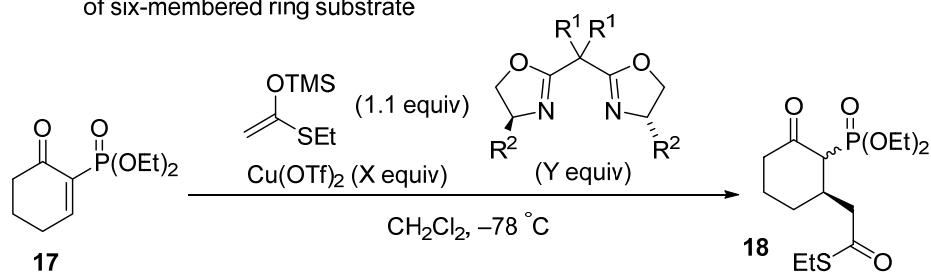


entry	R ¹	R ²	X	temp.(°C)	time (h)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	TMS	Et	1.1	-78 to -60	7 to 14	81	92
2	TMS	<i>t</i> Bu	1.1	-78	1	85	93
3	TMS	Ph	3.0	-78	7	81	83
4	TBS	Et	1.1	-78	50	0.7	78

^aIsolated yields. ^bFor HPLC conditions.

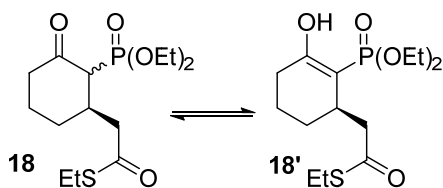
続いて、これまで五員環の基質で検討を行ってきたが、六員環の基質 **17** についても同様の検討を行なった (Table 2.5)。六員環の場合では、五員環の場合の生成物と異なり、得られてくる生成物 **18** はケトエノール異性体 **18'** との混合物として得られてくることが判り、直接的な HPLC によるエナンチオ選択性の測定は困難であった。そのため、3,5-dinitrobenzoyl 基をかけることでエノールベンズエート **19** とした後に HPLC での *ee* 測定を行った (Scheme 2.4)。種々不斉配位子を検討した結果、entry 3 において最も良い結果が得られ、銅塩と不斉配位子を触媒量まで下げても高収率、高エナンチオ選択的に生成物が得られた (entry 5)。よって 6 員環の基質 **17** においても良好な結果を得ることに成功した。

Table 2.5. Optimization of the catalytic asymmetric Mukaiyama–Michael reaction of six-membered ring substrate

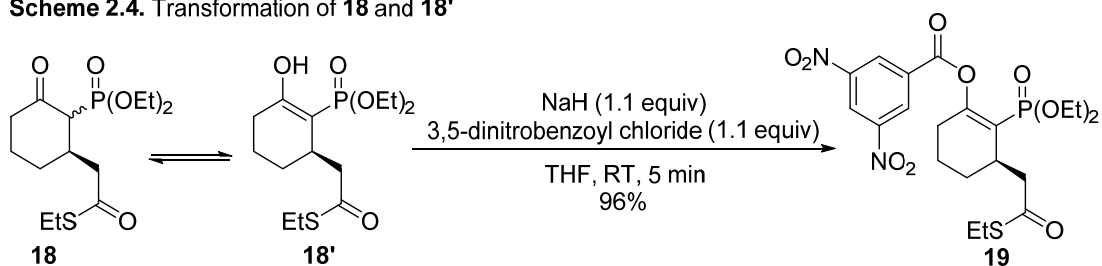


entry	X	Y	R ¹	R ²	temp.(°C)	time	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	1.0	1.1	Me	<i>i</i> Pr	-78	5 min	79	62
2	1.0	1.1	Me	<i>t</i> Bu	-78	5 min	95	-33 ^c
3	1.0	1.1	Bn	<i>i</i> Pr	-78	5 min	92	89
4	1.0	1.1	3,5-di ^t BuBn	<i>i</i> Pr	-78	5 min	86	76
5	0.2	0.22	Bn	<i>i</i> Pr	-78	5 h	89	88

^aIsolated yields. ^bBy HPLC analysis using chiral column. ^cA minus sign "-" means reversal of the enantioselectivity.



Scheme 2.4. Transformation of **18** and **18'**



第五節 絶対立体配置の決定

得られた Michael 付加体は単結晶 X 線結晶構造解析によってその絶対立体配置の決定を行った (Figure 2.2)。

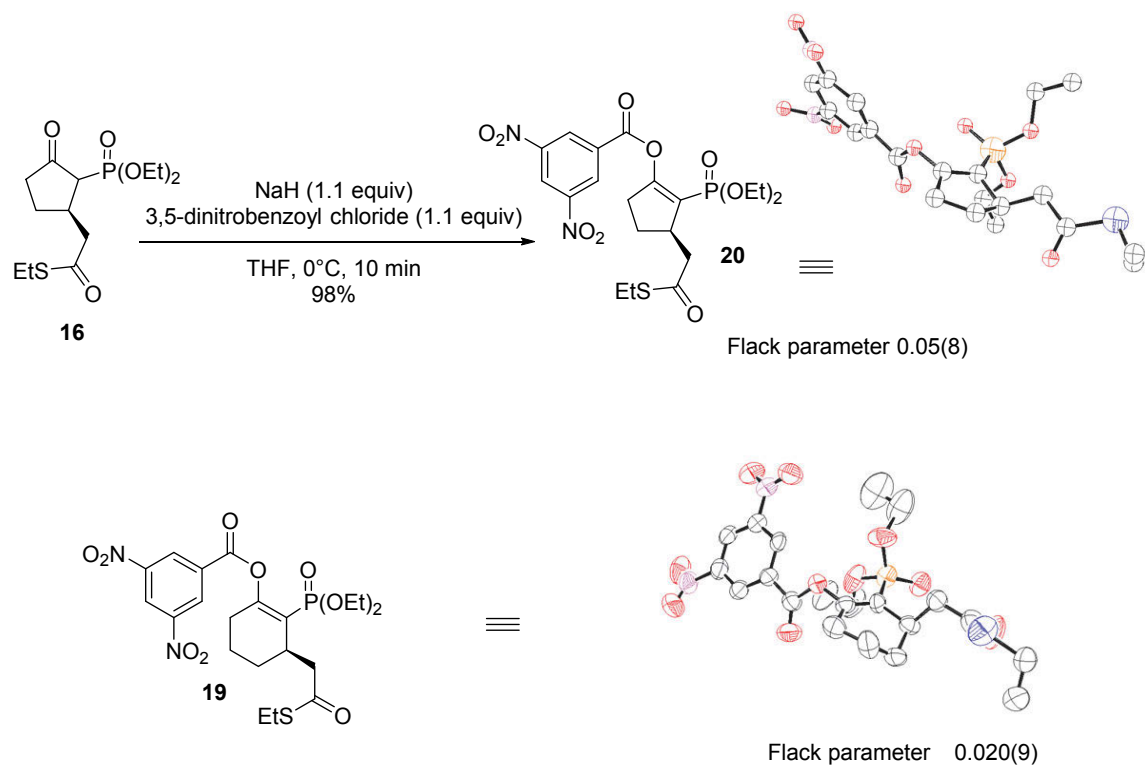


Figure 2.2. Absolute configuration of Mukaiyama-Michael products

第六節 エナンチオ選択性の発現機構

本節では、第五節で確認した生成物の絶対配置から、本反応の立体選択性について考察する。Evans らはアルキリデンマロネートに対する不斉向山-Michael 反応が高い選択性で進行することを報告しているが、彼らは X 線結晶構造解析によってアルキリデンマロネートと銅(II)/ビスオキサゾリン配位子間で形成される錯体構造を明らかにすることに成功している^{9b)} (Figure 2.3)。

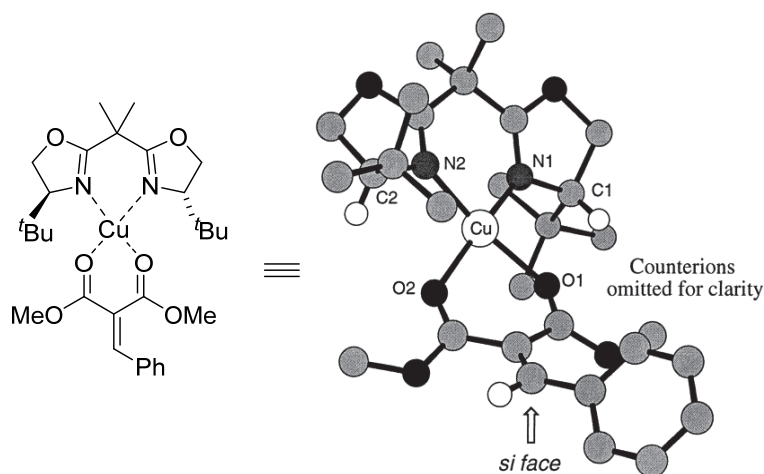


Figure 2.3. Structure of Cu(II)/BOX (X-ray) reported by Evans (taken from *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994)

Evans らによれば、銅(II)の配位構造は、歪んだ平面四配位構造を取るとされ、また二つのカルボニル基と、アルケン炭素、銅(II)で構成される6員環は boat 型のコンフォメーションをとっていることが確認されている。boat 型のコンフォメーションをとるのは、平面四配位型の O-Cu-O のなす角度が 90 度であり、二つの Cu-O 結合が他の結合に比べ長いことが理由として考えられている。このように boat 型のコンフォメーションをとることで、錯体構造が湾曲した分子となるため、立体的に空いている convex 面からの接近がエネルギー的に有利になり、選択性が発現しているものと Evans らは説明している¹¹⁾。

以上の点を踏まえ、本反応におけるエナンチオ選択性の発現について考察する。まず、リン上の置換基が OEt 基の基質 **10** において最も高いエナンチオ選択性を示した Bn/^tPr 型のビスオキサゾリン配位子を用いた場合について考察する。Figure 2.4 に本反応における考える二つの boat 型のコンフォマーを示した。紙面上側に折れ曲がった boat 型をしているものが **A** のコンフォメーション、下側に折れ曲がった boat 型をしているのが **B** のコンフォメーションである。**A** のコンフォメーションでは、ビスオキサゾリン配位子の置換基と基質の環上水素原子との立体反発によって不安定な構造であると考えられる。一方、**B** のコンフォメーションではリン酸エステル部位の反発が考えられるが、リン酸エステルの二つの置

換基は自由度が高く、ビスオキサゾリンリガンドの置換基との反発を避けることができる。そのため、**B** のコンフォメーションの方がエネルギー的に安定であり、こちらのコンフォメーションより反応が進行すると考えられる。

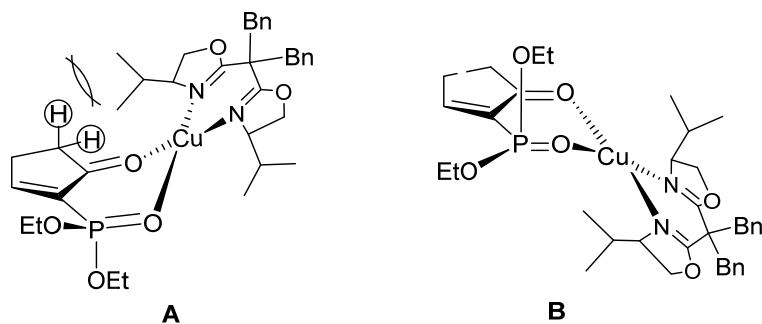


Figure 2.4. Proposed structures of Cu/ BOX complex

ここで重要なことは、六員環部位が boat 型のコンフォメーションをとっているため、錯体分子が歪んだ構造となることである。それゆえ、分子の convex 面が立体的に空き、シリルエノールエーテルの接近が容易になることで、エノン上面からの反応が優先され、選択性が発現していると考えられる (Figure 2.5)。

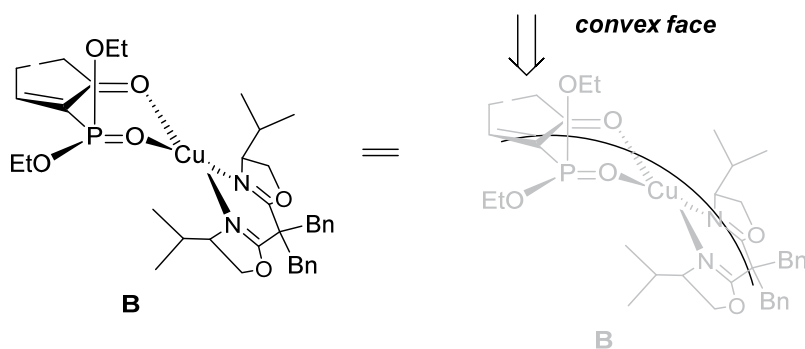


Figure 2.5. Proposed model for the catalytic asymmetric Michael reaction

続いて、用いる不斉配位子の種類によって立体選択性が逆転した結果について考察する。Table 2.1 で示したように Me/^tBu 型のビスオキサゾリン配位子を用いた場合のみ、その他の配位子を用いた場合と逆の立体配置のエナンチオマーを与える結果となった。これは、基質、二価の銅また不斉配位子の間で形成される錯体構造に起因するものと考えられる。前述したように、二つのカルボニル基と二価の銅-ビスオキサゾリン配位子は平面四配位構造をとることが知られている。Evans らはビスオキサゾリン配位子の置換基が、その錯体構造にどのような影響を与えるのかを、それぞれのビスアクア錯体の X 線結晶構造解析によっ

て明らかにしている¹²⁾ (Figure 2.6)。その結果、いずれの置換基においても、錯体構造は歪んだ平面四配位構造を取るが、置換基の大きさによってその歪みの角度が異なっていることが示されている。^tPr 基の置換したビスアクア錯体では、配位している H₂O 分子が ^tPr 基との立体反発により、ビスオキサゾリン-銅(II)錯体の平面構造から四面体構造へ約 7 度ずれている。一方、更に嵩高い ^tBu 基の置換したビスオキサゾリン配位子によるビスアクア錯体では、その立体反発が顕著に現れ、結果として平面構造から約 30 度以上のねじれが生じることが明らかにされている。

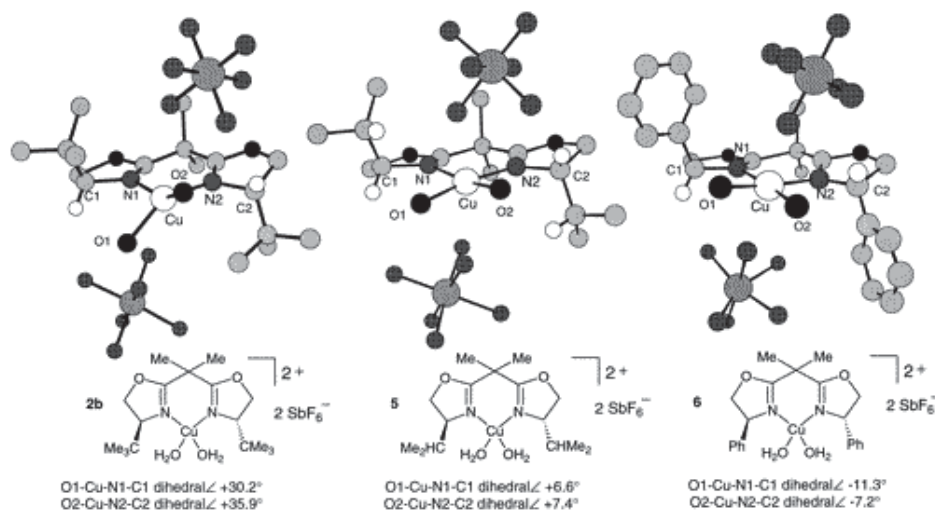


Figure 2.6. X-ray crystal structure of Cu/ BOX complex
(taken from *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 325)

ここで報告されているビスオキサゾリン-銅(II)錯体はいずれもビスアクア錯体であるが、 α -アルキリデン β -ケトホスホネートを用いた錯体では更により大きな立体反発が生じると考えられるため、ねじれの角度が更に大きくなるものと推測される。すなわち、^tBu 基の有するビスオキサゾリン配位子を用いた場合に、反応の立体選択性が逆転する理由として、^tBu 基の立体障害の影響により平面四配位構造から四面体構造へとシフトしたのでないかと考えられる。その図を以下の Figure 2.7 に示す。^tBu 基の置換したビスオキサゾリン配位子では、**A** および **B** のような平面四配位型の錯体構造からビスオキサゾリン配位子がねじれることによって tetrahedral 型の錯体構造 **C** および **D** に変化する。ここで **D** の構造では、**E** に示すように ^tBu 基と環上水素原子との間で立体反発が生じる。このため、**C** の錯体構造が最も安定であると考えられる。**C** においてエノンの上面は ^tBu 基によって遮蔽されており、また concave 面からの求核剤の接近は起こりにくい。それによってエノンの下面より反応が進行し、選択性が発現するものと考えられる。

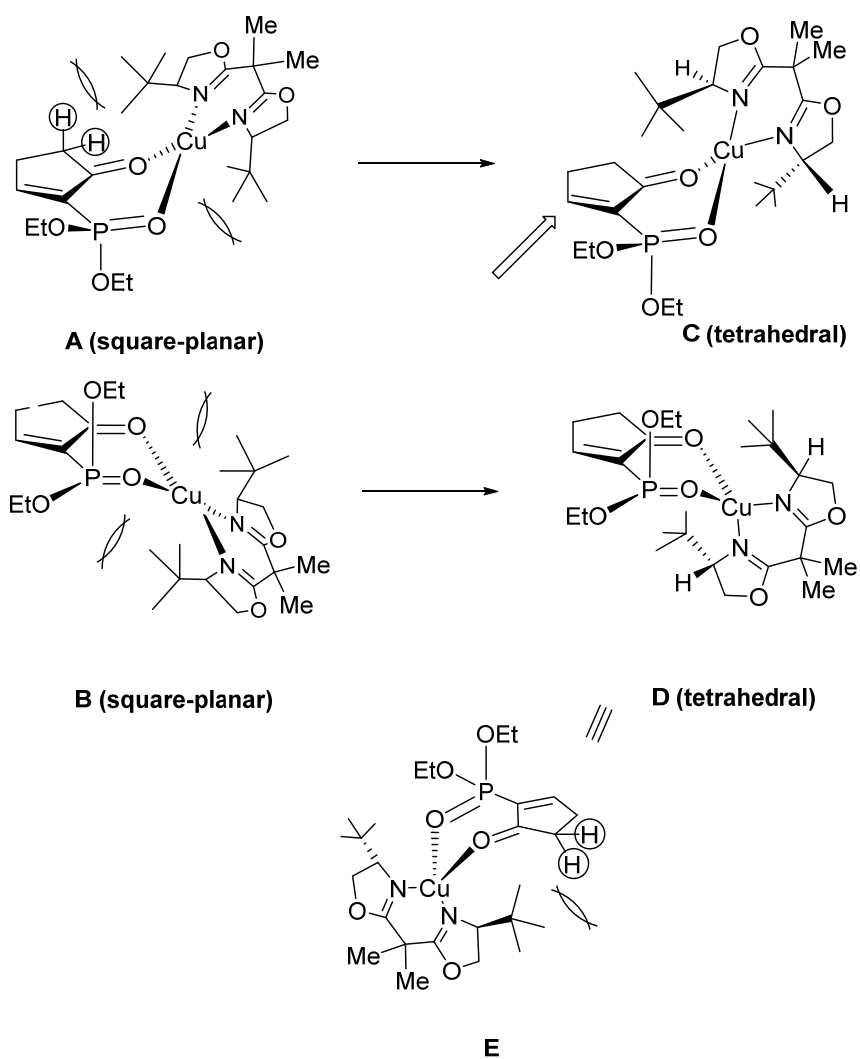


Figure 2.7. Proposed models for the catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction

第七節 (R)-homosarkomycin の不斉全合成

α -アルキリデン β -ケトホスホネートを用いた触媒的不斉向山-Michael 反応の有用性を示すために、本反応を用いた生物活性化合物の合成への応用を試みた。ターゲットとする化合物として、抗腫瘍性化合物 homosarkomycin に着目した¹³⁾ (Figure 2.8)。

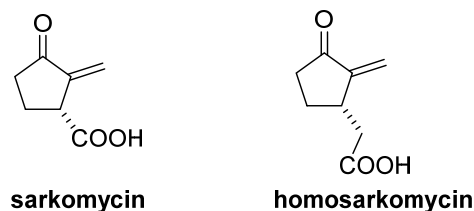
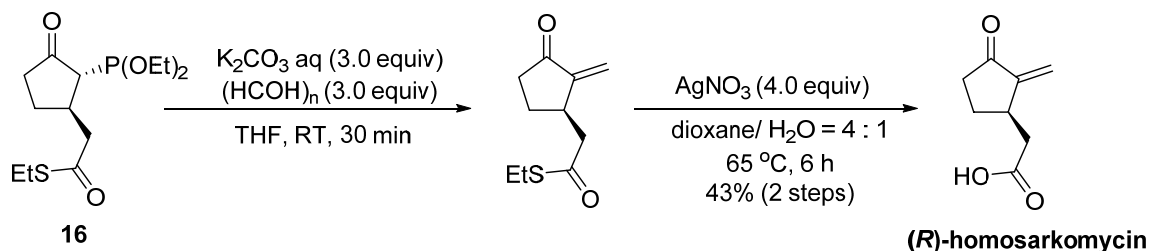


Figure 2.8. Structure of sarkomycin and homosarkomycin

homosarkomycin は、抗腫瘍性化合物 sarkomycin¹⁴⁾の類縁体であり、sarkomycin と同程度の活性を示す。sarkomycin は、1953年 *Streptomyces erythrochromogenes* より単離され、エールリッヒ腹水がん細胞を含む多くのがん細胞に対し、強い活性を示すことが明らかにされている。1950年から1960年代にかけては、日本や米国において、がん患者に対して実際に投与され、臨床研究が行われてきた。また、homosarkomycin は、これまでに二報の全合成が報告されているが、いずれもラセミ体での合成であり、不斉全合成の報告はない¹³⁾。このため、homosarkomycin の効率的な不斉全合成は価値あるものと言える。

本反応によって得られた飽和 β -ケトホスホネート **16** に対してHWE反応を行った (Scheme 2.5)。塩基として炭酸カリウムを用いてホルムアルデヒドと反応させたところ、良好な収率でエキソメチレン化合物を得ることに成功した¹⁵⁾。続いて、チオエステル部位は硝酸銀を用いた中性条件での加水分解を行うことでカルボン酸へと変換し、(R)-homosarkomycin へと導くことに成功した¹⁶⁾。得られた化合物のスペクトルデータは、これまで報告されている homosarkomycin の文献値と良い一致を示した。よって、homosarkomycin の不斉全合成を達成し、 α -アルキリデン β -ケトホスホネートを用いた触媒的不斉向山-Michael 反応の天然物合成への有用性が示された。しかし、プロピオン酸由来のシリルエノールエーテルではエナンチオ選択性が中程度に留まったこと、生成物のケトホスホネートが嵩の小さなアルデヒドとしか反応しなかったことから、本反応を cotylenin A の合成に応用することは困難であると判断し、新たな合成法を考案する必要があった。

Scheme 2.5. Enantioselective total synthesis of (R)-homosarkomycin



第3章 触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応を用いた cotylenin A の合成研究

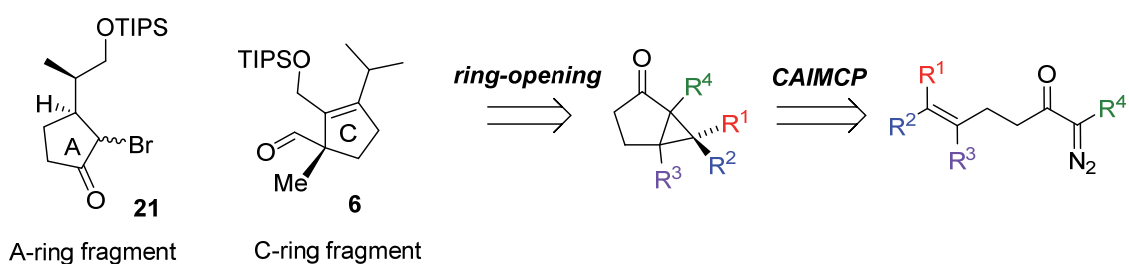
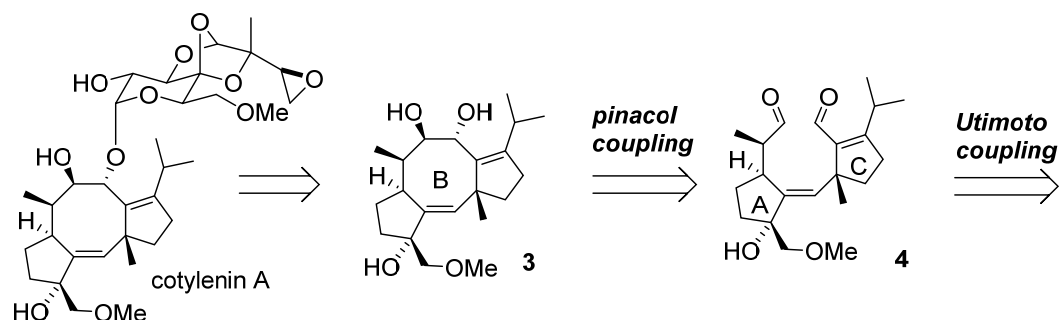
第一節 新たな逆合成解析

新たな逆合成解析を以下に示す (Scheme 3.1)。新たに考案した逆合成解析では従来のものに比べ、二つの点で異なっている。

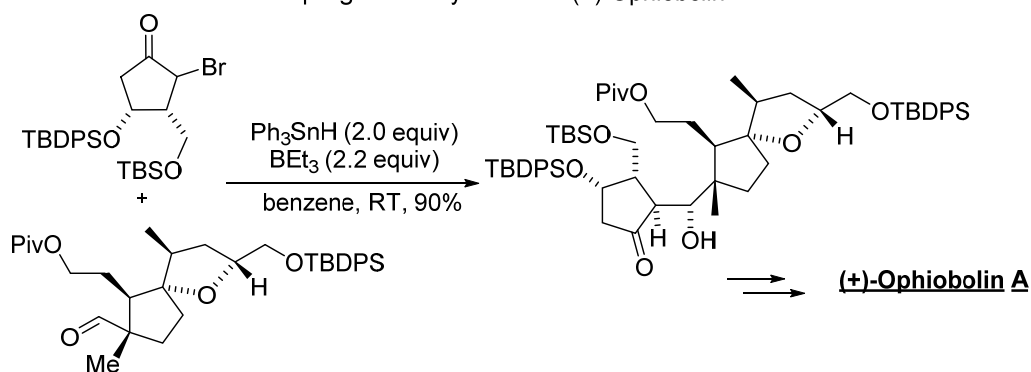
一つ目は、A環フラグメント **21** と C環フラグメント **6** のカップリングである ($21 + 6 \rightarrow 4$)。第二章で述べた触媒的不斉向山-Michael 反応の生成物であるケトホスホネートとアルデヒドとのカップリングは嵩の小さなアルデヒドとは反応するものの、嵩高いアルデヒドとは反応が進行しない。そのため、cotylenin A の C環フラグメント **6** のような嵩高いアルデヒドとのカップリングも難しいと判断し、異なる手法で A環フラグメントと C環フラグメントを結合させようと考えた。そこで、本カップリングには内本らによって報告されている手法を用いることにした¹⁷⁾。内本らは、 α -プロモケトンとアルデヒドをトリエチルボラン存在下、トリフェニルスズヒドリドを用いることでカップリング反応が進行することを報告しており、ホウ素エノラートを經由することで嵩高いアルデヒドとも温和な条件で反応が進行することが特徴である。この手法は当研究室で達成された ophiobolin A の全合成¹⁸⁾においても利用されており、本合成計画でもその手法を採用することにした (Scheme 3.2)。

二つ目は A環フラグメント **21** の合成方法である。これまで検討を行ってきた α -アルキリデン β -ケトホスホネートの触媒的不斉向山-Michael 反応に代わる手法として、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン、もしくは α -ジアゾ- β -ケトシラン、 α -ジアゾ- β -ケトホスフィンオキシドを用いた触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) と、立体選択的な開環反応を用いることにした。

Scheme 3.1. New retrosynthetic analysis of cotylenin A



Scheme 3.2. Utimoto coupling in total synthesis of (+)-Ophiobolin A



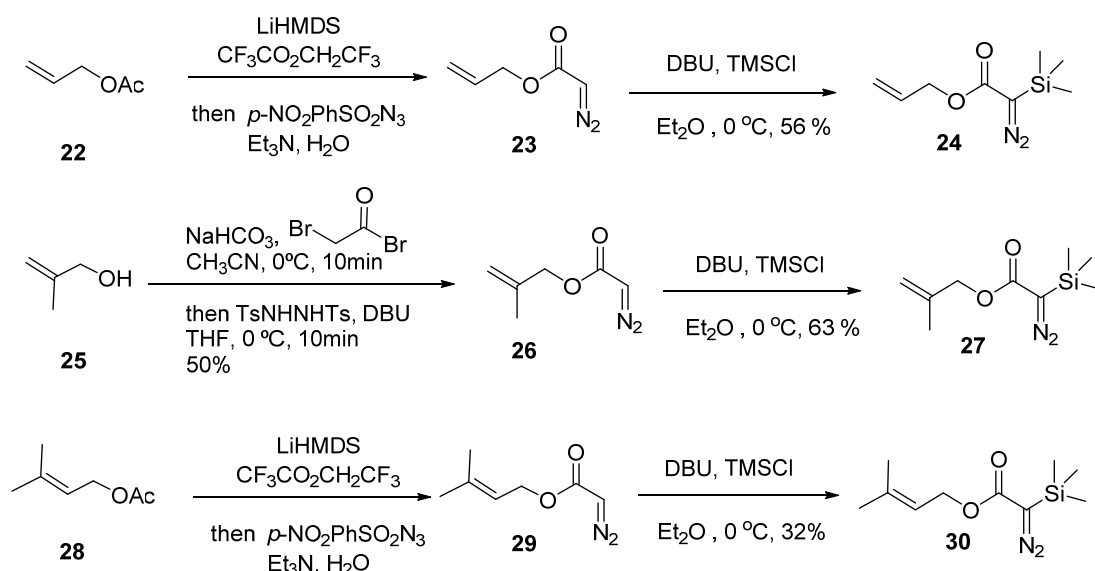
触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) は、プロキラルなジアゾ化合物から銅塩とキラルなビスオキサゾリン配位子を不斉触媒として用いることにより、光学活性なシクロプロパン化合物を得る手法であり、少量の不斉源から大量の光学活性体を合成することができる。本手法においては、ジアゾ基の隣に高い置換基を導入しておくことが選択性発現の鍵となっており、 α -ジアゾ- β -ケトスルホンや α -ジアゾ- β -ケトシラン、 α -ジアゾ- β -オキシシランなどのようにケトン部位とスルホン部位、もしくはシリル基のように両者の間に大きな立体的差異が生じる場合には高いエナンチオ選択性の発現が期待できる。これまでに当研究室では、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン¹⁹⁾や α -ジアゾ- β -ケトエステル²⁰⁾、 α -ジアゾ- β -ケトホスフィンオキシド²¹⁾を用いた CAIMCP の開発に成功しているが、 α -ジアゾ- β -オキシシランもしくは α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP について未検討であった。

α -ジアゾ- β -オキシシランから得られるシクロプロパン体のシリル基は弱酸性条件やフッ素イオンを用いることにより、容易に除去することが可能であり、Peterson 反応による官能基変換なども行うことができることから、 α -ジアゾ- β -オキシシランの CAIMCP が高収率、高エナンチオ選択的に進行すれば、新たなキラルビルディングブロックとしての利用が期待できる。また、 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドから得られるシクロプロパン体は、シクロプロパン部位の開環反応後、Horner-Wittig 反応によるエキソオレフィンの形成が可能であることから、 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP も同様に新規キラルビルディングの創製が期待できる。

第二節 α -ジアゾ- β -オキシシランの開発

まず、 α -ジアゾ- β -オキシシラン体の CAIMCP を検討すべく、種々の基質合成を行った (Scheme 3.3)。アリル基およびプレニル基を持つ α -ジアゾ- β -オキシシラン体 **24** と **30** は相当する酢酸エステルを出発原料とし、Danheiser らが報告しているジアゾ化の手法²²⁾を適応することで α -ジアゾエステル **23** および **29** を合成した。また、メタリル基を有する α -ジアゾ- β -オキシシラン体 **27** はメタリルアルコールを原料とし、福山らの手法²³⁾を用いることによって α -ジアゾエステル **26** を合成した。続いて α -ジアゾエステル **23**、**26**、**29** に対してシリル化を行った。Et₂O を溶媒として、DBU と TMSCl を作用させることでそれぞれ相当する α -ジアゾ- β -オキシシラン体 **24**、**27**、**30** を中程度の収率で合成した。

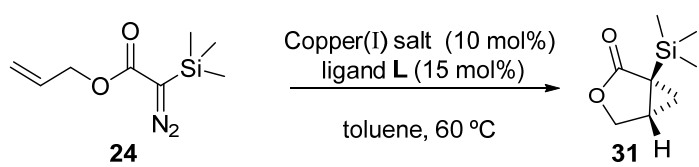
Scheme 3.3. Preparation of α -diazo- β -oxo silane



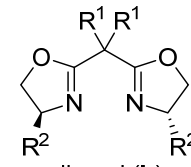
CAIMCP の基質 **24**、**27**、**30** を合成することができたので CAIMCP の条件検討を開始した。まず、アリル基を持つ α -ジアゾ- β -オキシシラン体 **24** に対する CAIMCP の検討結果を Table.3.1 に示す。一価の銅塩として CuOTf を、不斉配位子としてビスオキサゾリンリガンド **L1-L5** を用いて CAIMCP を行った。まずラセミ体を合成するためにアキラルなビスオキサゾリン配位子を用いたところ、目的の α -シリルラクトン **31** を合成することができた。続いて、用いる不斉配位子を **L2** とし、銅塩の対アニオンの効果を調査した。その結果、PF₆ を対アニオンとして持つ銅塩を用いた際に最も良い収率とエナンチオ選択性で目的のシクロプロパン体が得られることが分かった。更なるエナンチオ選択性の向上を狙ってビスオキサゾリン配位子の置換基についても検討を行ったところ、**L4** の不斉配位子を用いた際に収率 98%、94% *ee* でシクロプロパン体を得ることに成功した。アリル基を持つ **24** の CAIMCP

が高収率、高エナンチオ選択的に進行することが分かったので、続いてメタリル基、およびプレニル基を持つ α -ジアゾ- β -オキシシラン体 **27**、**30** の CAIMCP を検討した (Table.3.2, Table.3.3)。アリル体の反応と同様に、銅塩と不斉配位子の検討を行った結果、メタリル基を持つ α -ジアゾ- β -オキシシラン体の場合では BF_4 、プレニル基を持つ α -ジアゾ- β -オキシシラン体の場合においては PF_6 を対アニオンとする銅塩と **L4** のビスオキサゾリン配位子を用いた際に最も良いエナンチオ選択性で目的のシクロプロパン体を得ることに成功した。以上の結果から、アニオン性の高い対イオンを持つ銅塩を用いた際に高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行する傾向があることが分かった。これはアニオン性の高い対イオンを持つ銅塩を用いると不斉配位子と銅、基質間の結合距離が短くなることで、エナンチオ選択性および収率が向上したと考えられる。

Table 3.1. CAIMCP of α -diazo- β -oxo silane **24**



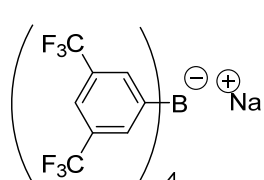
24 $\xrightarrow[\text{toluene, 60 }^\circ\text{C}]{\text{Copper(I) salt (10 mol\%), ligand L (15 mol\%)}}$ **31**



ligand (L)

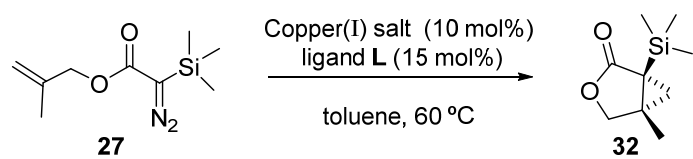
entry	Copper(I) salt	ligand	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-1	15	64	-
2	CuCl , NaBARF	L-2	4.0	97	66
3	$[\text{CuOTf}]_2 \cdot \text{PhMe}^c$	L-2	4.0	71	51
4	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	L-2	4.0	74	70
5	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-2	4.0	98	70
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-3	15	89	73
7	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-4	72	98	94
8	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-5	15	78	58

L-1 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
L-2 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-3 $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-4 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-5 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$



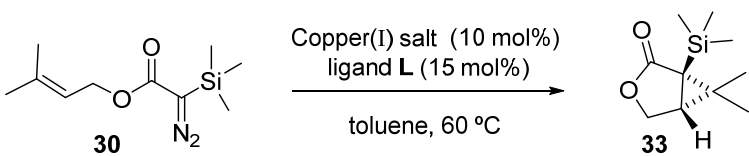
NaBARF

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by GC column γ -DEX. ^c 5 mol% .

Table 3.2. CAIMCP of α -diazo- β -oxo silane **27**


entry	Copper(I) salt	ligand	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-1	7	48	-
2	CuCl, NaBARF	L-2	24	75	77
3	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-2	7	54	78
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-2	7	83	79
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-2	7	97	75
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-3	7	85	76
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-4	7	55	71
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-5	7	68	44

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by GC column γ -DEX. ^c 5 mol%.

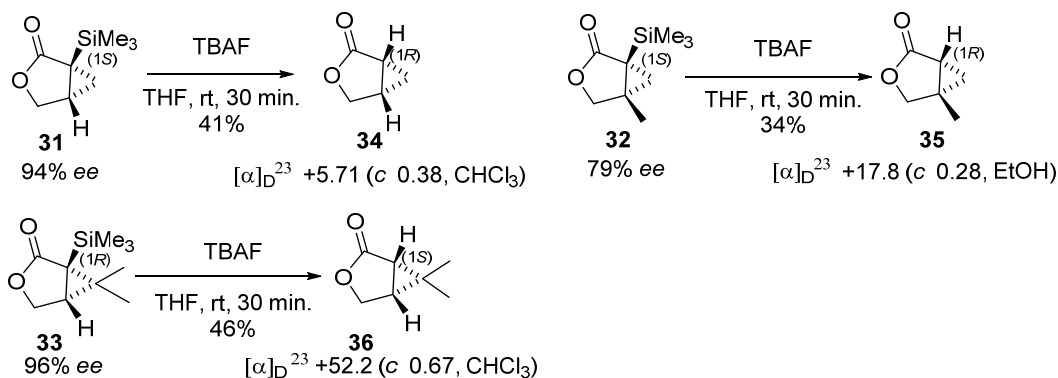
Table 3.3. CAIMCP of α -diazo- β -oxo silane **30**


entry	Copper(I) salt	ligand	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-1	48	69	-
2	CuCl, NaBARF	L-2	14	72	66
3	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-2	4.0	81	63
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-2	4.0	94	82
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-2	4.0	94	82
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-3	12	91	64
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ ^d	L-4	32	80	96
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-5	12	56	78

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by GC column γ -DEX. ^c 5 mol%. ^d 80 °C.

次に、得られたシクロプロパン体の絶対立体配置の決定を行った。それぞれの α -シリルラク톤はシリル基を除去することにより文献既知化合物²⁴⁾へと誘導した上で、その比旋光度の符号を比較することにより絶対立体配置の決定を行った。いずれの α -シリルラクトンとも TBAF によって速やかにシリル基の除去に成功した。得られた脱シリル体の比旋光度を測定し、その符号を文献値と比較したところ、それぞれのシクロプロパン体の絶対立体配置は以下のようになっていることが分かった (Scheme 3.4)。

Scheme 3.4. Desilylation and specific rotations



以上の結果から α -ジアゾ- β -オキソシラン体の CAIMCP のエナンチオ選択性の発現機構について考察した。まず、銅触媒による CAIMCP は、銅カルベンの平面とリガンドの平面が直交するような遷移状態をとることが知られており、この時オレフィン部位のカルベンへの攻撃が *Re* 面および *Si* 面の両面からの接近が考えられる。反応点は遷移状態においてピラミダル構造を経由することを踏まえ、それぞれの図を Figure 3.1 に示した。まず、*Re* 面から接近した場合、エステルのカルボニル基とビスオキサゾリン配位子の *iPr* 基との立体反発 (repulsion A) が生じる。一方、*Si* 面から接近した場合について考察すると、基質のトリメチルシリル基とビスオキサゾリン配位子の *iPr* 基との間の反発 (repulsion B) が生じるだけでなく、トリメチルシリル基とビスオキサゾリン配位子の *Bn* 基との反発 (repulsion C) も考えられる。ゆえに *Si* 面からの接近は立体障害により不安定であると言えるため、反応は *Re* 面側からの接近が優先すると推測できる。

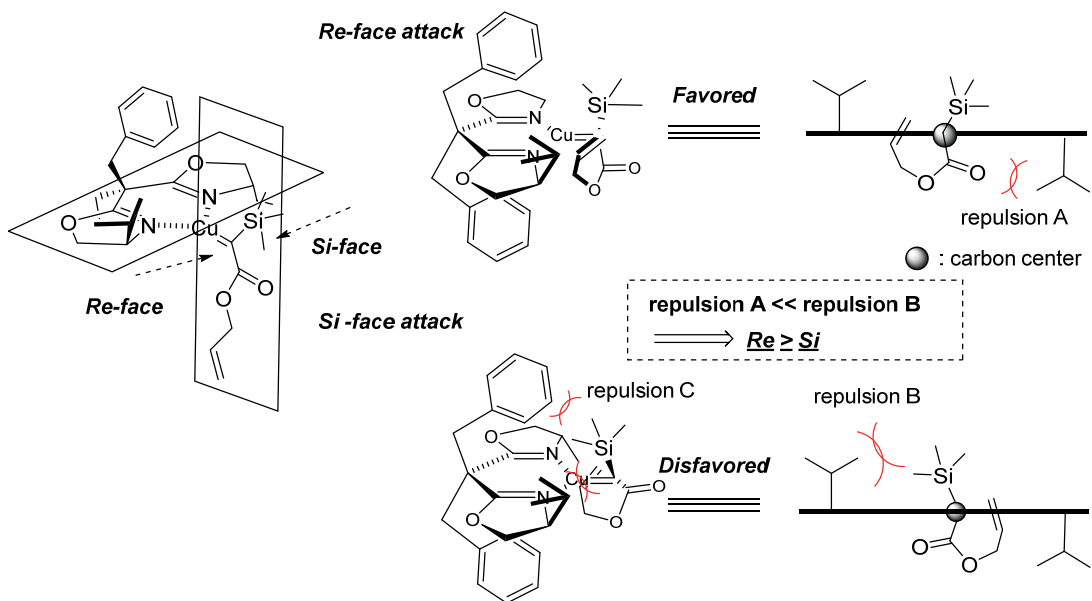


Figure 3.1. Proposed model for CAIMCP of **24**

次に、*Re* 面攻撃が起こる際の遷移状態を考察してみれば、オレフィンの接近方法によって立体配置が変化する (Figure 3.2)。*Re* 面からのオレフィンの接近方法は以下の model A もしくは model B の二通りが考えられるが、得られたシクロプロパンの絶対立体配置から、model A の遷移状態を経由すると考えられる。この理由として、model B のような遷移状態ではオレフィン部位とトリメチルシリル基とが重なり合い立体的に不利な遷移状態であると推測している。

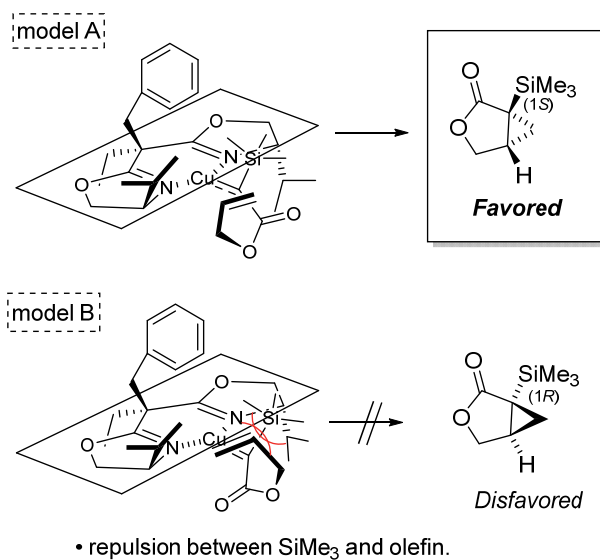


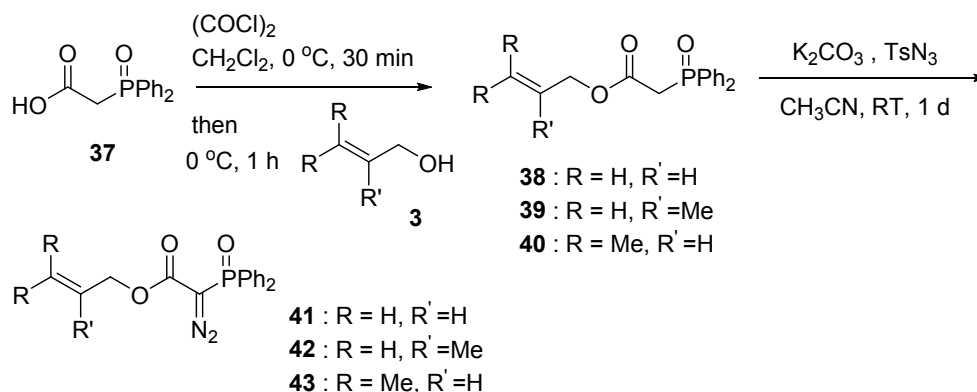
Figure 3.2. Proposed model for CAIMCP of **24**

以上のように、 α -ジアゾ- β -オキシシラン体の CAIMCP が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出したが、化合物の物性や官能基変換のし易さを考慮すると cotylenin A の不斉全合成には適していないと判断し、 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP の検討を行うことにした。

第三節 α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシドの CAIMCP の開発

α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシドの CAIMCP の検討を行うために、基質の合成を行った (Scheme 3.5)。

Scheme 3.5. Preparation of α -diazo- β -oxo phosphine oxide



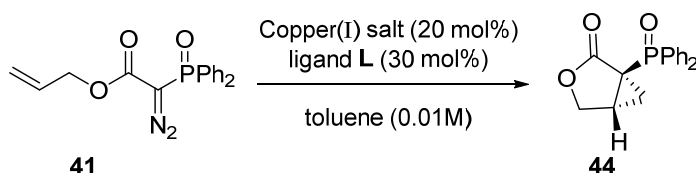
既知化合物 **37** より調製可能な酸塩化物とアリルアルコール、メタリルアルコール、プレニルアルコールをそれぞれ反応させることにより、エステル **38-40** を合成した。続いて、 K_2CO_3 を塩基とし、 TsN_3 と反応させることで、 α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシド **41-43** の合成に成功した。

基質の合成に成功したので、 α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシドの CAIMCP の検討を行った。まず、アリルエステル体 **41** を用いて種々の銅塩およびビスオキサゾリン配位子の検討を行った (Table 3.4)。はじめに、ラセミ体を合成するために、アキラルなビスオキサゾリン配位子 **L1** と CuOTf を用いて反応を行ったところ低収率ではあるが、目的のシクロプロパン体を得ることができた。続いて、ビスオキサゾリン配位子 **L2-L5** について検討を行ったところ、**L4** のビスオキサゾリン配位子を用いたときに収率 34%、37% *ee* でシクロプロパン体を得ることに成功した。**L4** を最適の不斉配位子として、更に銅塩の対アニオンの効果について検討を行った。その結果、対アニオン性の高い $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ を用いた場合に最も高い収率 72%およびエナンチオ選択性 74% *ee* で目的のシクロプロパン体を合成することができた。

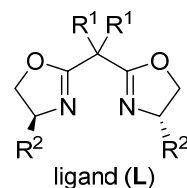
続いてメタリル基およびプレニル基を有する α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシドの CAIMCP の検討を行った。これらの基質についても不斉配位子の置換基と銅塩の対アニオンについて種々の検討を行った結果、メタリル基を有する基質 **42** においても **L4** のビスオキサゾリン配位子と $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ も用いた際に最も良い結果を与えたが、その収率とエナンチオ選択性は収率 48%、37% *ee* に留まった (Table 3.5)。一方で、プレニル基を有する

α -ジアゾ- β -オキソホスフィンオキシド **43** の CAIMCP では、他の基質と同様に **L4** のビスオキサゾリン配位子と $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ も用いた際に最も良い結果を与え、83%、91% *ee* で目的のシクロプロパンを得ることに成功した (Table 3.6)。

Table 3.4. CAIMCP of α -dialzo- β -oxo phosphine oxide **41**



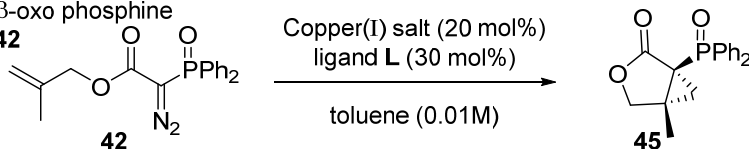
entry	Copper(I) salt	ligand	temp (°C)	time (h)	yield ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
1	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-1	60	4.0	21	-
2	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-2	60	4.0	63	6.0
3	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-3	60	4.0	53	11
4	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-4	60	4.0	34	37
5	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-5	90	4.0	27	17
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	L-4	80	1.0	75	52
7	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-4	60	6.0	72	74



L-1 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
L-2 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-3 $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-4 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$
L-5 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$

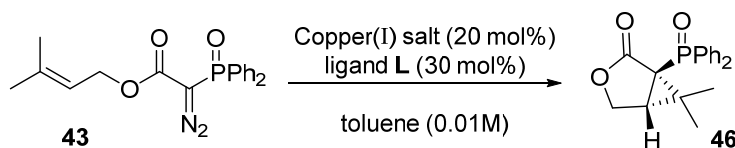
^a Isolated yield. ^b *Ee* was determined by HPLC IA-3. ^c 10 mol%.

Table 3.5. CAIMCP of α -dialzo- β -oxo phosphine oxide **42**



entry	Copper(I) salt	ligand	temp (°C)	time (h)	yield ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
1	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-1	60	2.0	90	-
2	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-2	60	2.0	92	25
3	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-3	60	5.0	11	13
4	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-4	60	48	29	33
5	$[\text{CuOTf}]_2\cdot\text{PhMe}^c$	L-5	100	2.0	33	3
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	L-4	80	4.0	30	21
7	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	L-4	80	4.0	48	37

^a Isolated yield. ^b *Ee* was determined by HPLC IA-3. ^c 10 mol%.

Table 3.6. CAIMCP of α -diazo- β -oxo phosphine oxide **43**

entry	Copper(I) salt	ligand	temp (°C)	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-1	60	2.5	64	-
2	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-2	60	2.5	84	56
3	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-3	60	2.5	90	75
4	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-4	60	2.5	75	89
5	[CuOTf] ₂ ·PhMe ^c	L-5	60	2.5	51	23
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L-4	80	1.0	86	85
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	L-4	80	1.0	83	91

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by HPLC IA-3. ^c 10 mol%.

α -ジアゾ- β -オキシシランと α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP の結果から、ビスオキサゾリンの置換基 R^1 が嵩高いほどエナンチオ選択性が向上する傾向があったため、アリル基を有する α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシド **41** を用いて、更なる不斉配位子の置換基効果を検討した (Table 3.7)。種々のビスオキサゾリン配位子を用いて反応を行ったところ、**L14** を用いた際に収率 90%、85% ee と高収率かつ高エナンチオ選択的に目的にシクロプロパン体を得ることに成功した。また、ベンジル基を持つビスオキサゾリン配位子 **L4** とシクロヘキシル基を持つビスオキサゾリン配位子 **L6** を比較したところ、そのエナンチオ選択性にほとんど差が見られなかったことから、本反応の遷移状態においてビスオキサゾリン配位子のベンジル基とジフェニルホスフィンオキシドとの間に π - π スタッキングのような効果を生じていないことが示唆された。

Table 3.7. Further optimization of ligands

$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (20 mol%)
 ligand **L** (30 mol%)
 toluene (0.01 M)

41 **44**

$\text{R}^1 =$

	L-4	L-6	L-7	L-8	L-9	L-10	L-11
temp (°C)	60	60 to 80	60 to 80	60	60	60	60
time (h)	6	72 to 24	20 to 11	5	4	4	4
yield (%)	72	15	48	6	18	22	32
ee ^a (%)	74	76	56	37	80	79	80

$\text{R}^1 =$

	L-12	L-13	L-14	L-15	L-16
temp (°C)	100	60	60	60	60
time (h)	12	7	4	4	24
yield (%)	43	37	90	11	24
ee ^a (%)	58	50	85	76	32

ligand (**L**)

^a Ee was determined by HPLC IA-3.

続いて、本 CAIMCP によって得られた化合物の絶対配置の決定を行った。**44** および **46** は、hexane と CH_2Cl_2 を用いて再結晶を行って光学的に純粋にした後、単結晶 X 線結晶構造解析を行うことで絶対配置を決定した (Figure 3.3)。

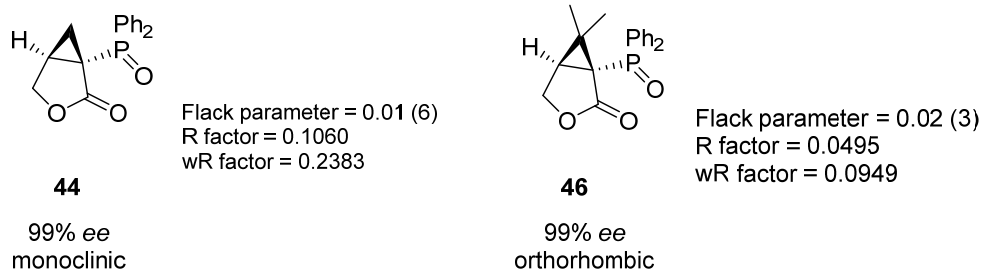


Figure 3.3. The crystal structure of **44** and **46**.

得られた結果から、本 CAIMCP のエナンチオ選択性の発現機構を考察した。 α -ジアゾ- β -オキシシランの際と同様に、アルケン部位の二通りの接近方法について、それぞれの場合における置換基間の立体反発を考える (Figure 3.4)。まず、*Re* 面から接近した場合にはエステルのケトン部位とビスオキサゾリン配位子の *iPr* 基との反発 (repulsion A) が生じる。一方で、*Si* 面から接近した場合にはジフェニルホスフィンオキシドとビスオキサゾリン配位子の *iPr* 基との反発 (repulsion B) と、ジフェニルホスフィンオキシドとビスオキサゾリン配位子のベンジル基との反発 (repulsion C) が生じるため、*Si* 面からの接近は不利であり、反応は *Re* 面から進行すると考えられる。

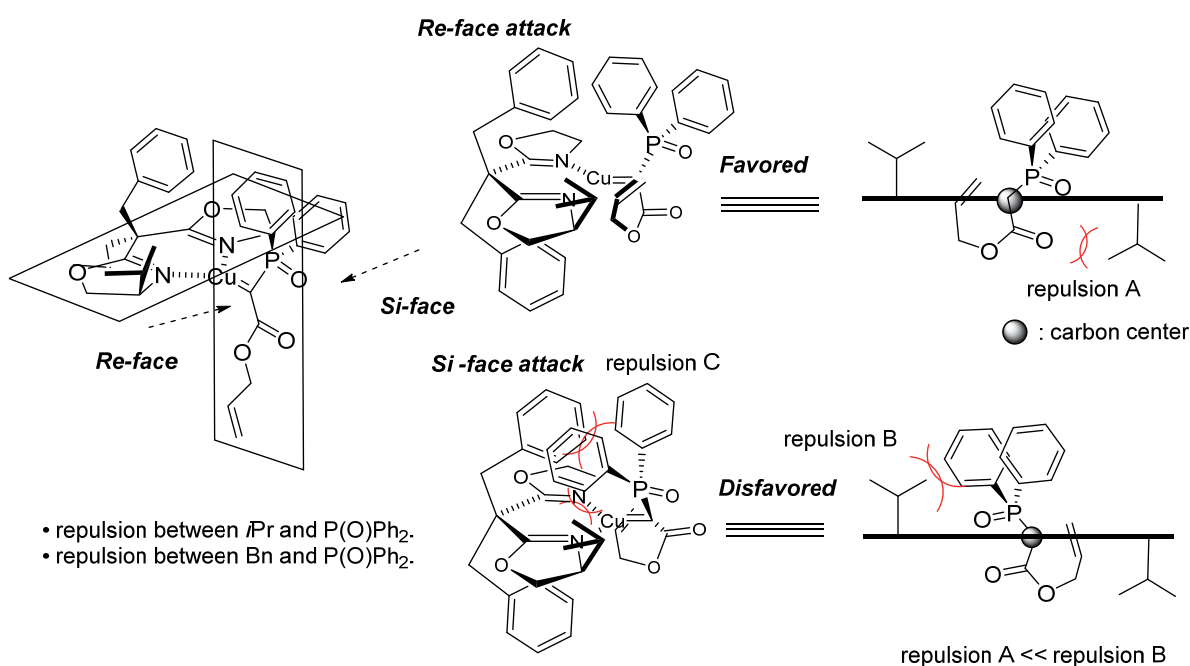


Figure 3.4. Proposed model for CAIMCP of 41

また、*Re* 面側からの反応においても、オレフィンの接近方向により立体配置が変化する (Figure 3.5)。基質 41 と 43 では、*Re* 面攻撃を考えた時、カルベン中心への接近が model A と model B の二通りが考えられる。model B を経由して反応が進行する場合、アルケン部位とジフェニルホスフィンオキシド部位が接近し合うため、立体反発が生じ、エネルギー的に不利な遷移状態であると推測できる。そのため、model A を経由して反応が進行するため、前述した絶対配置を有するシクロプロパン体を与えると考えた。また、アリル基を有する基質 41 よりも嵩の大きなプレニル基を持つ基質 43 の CAIMCP の方が高いエナンチオ選択性で反応が進行することからも、このエナンチオ選択性の発現機構は妥当であると考えている。



Figure 3.5. Two way of *Re*-face attack in case of allyl and prenyl

一方で、メタリル基の置換した基質 **42** の CAIMCP は最大 37% *ee* に留まった。これは上記の model A の遷移状態を経由した場合、メタリル部位のメチル基とジフェニルホスフィンオキシドが接近することから、いずれの遷移状態においても立体反発が生じるためエナンチオ選択性が発現しにくいのではないかと考えている (Figure 3.6)。

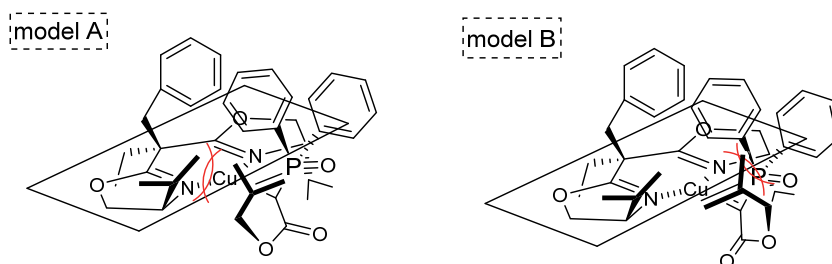


Figure 3.6. Two way of *Re*-face attack in the case of **42**.

以上のように、 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの高収率かつ高エナンチオ選択的な CAIMCP の開発に成功したが、シクロプロパン部位の開環後、Horner-Wittig 反応が高に小さなアルデヒドとしか反応しないため、本 CAIMCP を cotylenin A の不斉全合成に適応することはできないと判断し、次に α -ジアゾ- β -ケトスルホンの CAIMCP を検討することにした。

第4章 α -ジアゾ- β -ケトスルホンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化を用いたA環フラグメントの構築

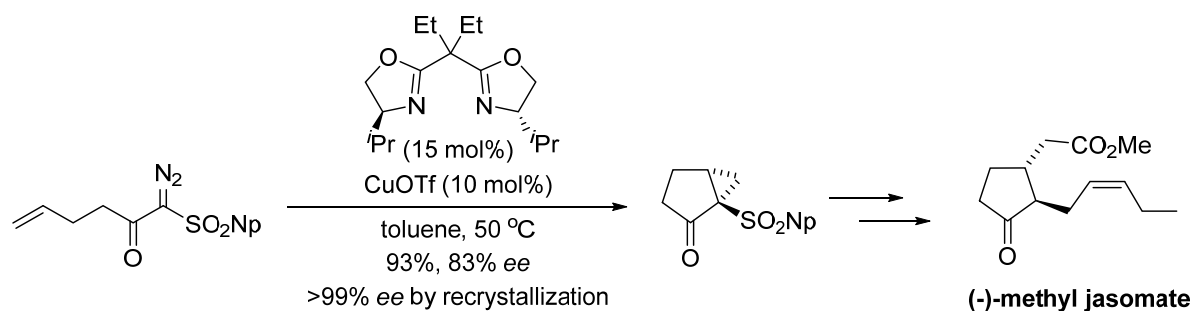
第一節 研究背景

当研究室ではこれまでに α -ジアゾ- β -ケトスルホンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) が検討されてきた¹⁹⁾。この不斉触媒反応には以下のような利点がある。

- 1) 得られる生成物は、スルホニル基、ケトン、シクロプロパンを有することから様々な官能基変換を行うことができること。
- 2) スルホンの高い結晶性を利用して、再結晶による精製や光学的に純粋なエナンチオマーを容易に得ることができること。
- 3) スルホニル基とケトン部位の間に大きな立体的な差異が生じ、高いエナンチオ選択性で反応が進行することが期待できること。

以上のような利点から、当研究室では α -ジアゾ- β -ケトスルホンの CAIMCP が検討され、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することが見出されている。また、CAIMCP を鍵反応として用いて、(-)-methyl jasomate や(-)-erinacine E など、多くの生物活性天然物の不斉全合成に成功してきた²⁵⁾。

Scheme 4.1. Total synthesis of natural products via CAIMCP

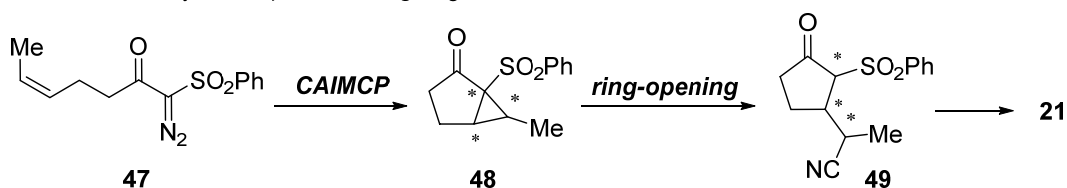


そのため、cotylenin A の A 環フラグメントの合成においても、 α -ジアゾ- β -ケトスルホンを用いた CAIMCP が活用できるのではないかと考えた。

第二節 (Z)-アルケンを有する基質の CAIMCP とその開環反応の検討

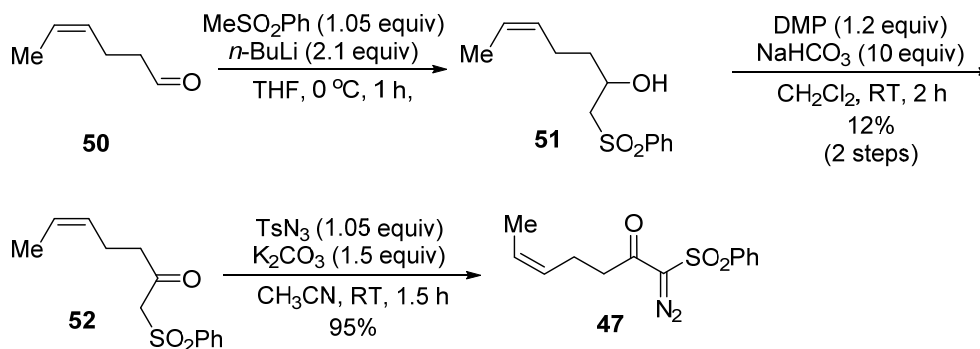
cotylenin A の A 環フラグメント **21** の合成に向け、次のような逆合成解析を行った (Scheme 4.2)。すなわち、メチル基の置換したシクロプロパン **48** を、CAIMCP を用いることで、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン **47** より合成し、続くシアノ基の導入を伴う開環反応によって **49** を得るといふ計画である。A 環フラグメント **21** は **49** を官能基変換することで合成可能である。

Scheme 4.2. Synthetic plan of A-ring fragment



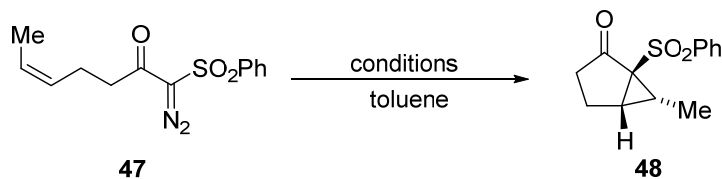
(Z)体のジアゾ化合物 **47** の合成に着手した (Scheme 4.3)。既知化合物アルデヒド **50**²⁴⁾ から、フェニルメチルスルホンを導入し、生じたアルコール **51** に対し、Dess–Martin 酸化を行うことでケトスルホン体 **52** を得、ジアゾ化を行なうことによって (Z)体のジアゾ化合物 **47** の合成に成功した。

Scheme 4.3. Preparation of **50**



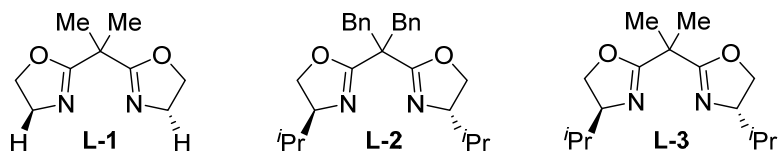
基質 **47** の合成に成功したので、続いて CAIMCP の検討を開始した。検討結果を Table 4.1 に示した。まず、一価の銅トリフラートとアキラルなビスオキサゾリン配位子 **L-1** を用いて、ラセミ体の合成を行った (entry 1)。続いて、**L-2** のビスオキサゾリン配位子を用いて反応を行なったところ、95%、72% *ee* で所望の化合物 **48** を得ることができた (entry 2)。さらに、一価の銅塩をいくつか検討した結果、**L-2** と NaBARF 存在下、一価の塩化銅を用いて室温で反応を行うことによって高収率かつ高エナンチオ選択的にシクロプロパン体が得られてくることを見出した (entry 5)。また、ビスオキサゾリン配位子 **L-3** を用いた場合は、選択性の大幅な低下が見られた (entry 6)。

Table 4.1. Optimization of the CAIMCP of **47**



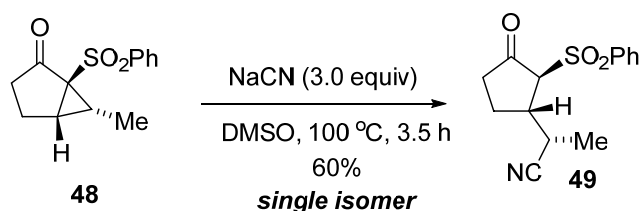
entry	Cu (10 mol%)	BOX (15 mol%)	temp. (°C)	time (h)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	[CuOTf] ₂ · toluene ^c	L-1	RT to 50	1 to 2	78	-
2	[CuOTf] ₂ · toluene ^c	L-2	RT	4	95	72
3	CuBF ₄ (CH ₃ CN) ₄	L-2	RT to 50	12 to 12	86	74
4	CuPF ₆ (CH ₃ CN) ₄	L-2	RT to 50	12 to 12	82	76
5	CuCl + NaBARF	L-2	RT	5	100	88 - 89
6	CuCl + NaBARF	L-3	RT	4	68	27

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by chiral HPLC. ^c 5 mol%.



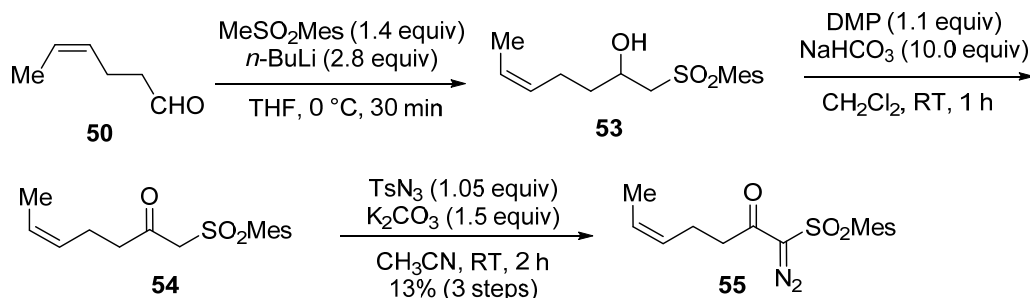
得られたシクロプロパン体 **48** は DMSO 中、NaCN を作用させることで、中程度の収率で単一の生成物として開環体 **49** を与えた (Scheme 4.4)。

Scheme 4.4. Ring opening of **48**



しかし、スルホン上の置換基をより嵩高くすることで、シクロプロパン化反応における更なるエナンチオ選択性の向上が見込めると考え、スルホン上の置換基をフェニル基からメシチル基へと変更することにした。メシチル基の入った基質 **55** もフェニル基の時と同様に合成することができた (Scheme 4.5)。

Scheme 4.5. Preparation of **55**

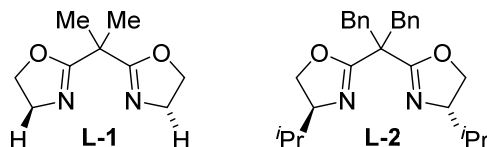


メシチル基を持つ基質 **55** の合成ができたので、再び CAIMCP の検討を行った (Table 4.2)。まず、アキラルなビスオキサゾリン配位子を用いてラセミ体を合成した (entry 1)。また、フェニル体のときに比べ、反応完結までに反応温度を 50 °C に加熱する必要があったが、フェニル体の際に最適化された反応条件で反応を行うことによって、94% *ee* まで選択性を向上させることに成功した (entry 3)。また、不斉触媒の量を二倍に増やし、室温でゆっくり反応を行っても、選択性は向上せず収率の低下が観測された (entry 4)。

Table 4.2. Optimization of the CAIMCP of **55**

entry	Cu	ligand	temp.	time	yield (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	[Cu(OTf) ₂ ·toluene] ^c	L-1 (15 mol%)	50 °C to 70 °C	2 h to 4 h	38	-
2	[Cu(OTf) ₂ ·toluene] ^c	L-2 (15 mol%)	50 °C	4 h	24	90
3	CuCl + NaBARF	L-2 (15 mol%)	50 °C	5 h	87	94
4	CuCl + NaBARF ^d	L-2 (30 mol%)	RT	2 d	56 ^e	93

^a Isolated yield. ^b *Ee* was determined by chiral HPLC. ^c 5 mol %. ^d 20 mol %. ^e SM recovery : 38%



得られてきたシクロプロパン体 **56** は、再結晶を行った後、単結晶 X 線結晶構造解析によって、その絶対立体配置の決定を行った (Figure 4.1)。

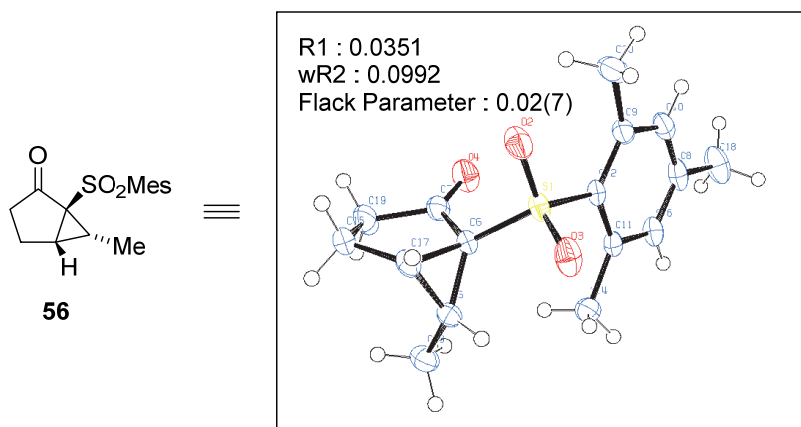


Figure 4.1. Determination of the absolute configuration by X-ray crystallographic analysis

この絶対立体配置より、本シクロプロパン化反応の立体選択性発現のメカニズムについて考察してみると、以下のようなメカニズムが予想される。まず、オレフィン部位のカルベンへの攻撃は *Re* 面および *Si* 面の両面からの接近が考えられる。反応点は遷移状態においてピラミダル構造を経由することを踏まえ、それぞれの図を Figure 4.2 に示した。不斉配位子の二つのベンジル基はお互いの立体反発によって反応点側に張り出していると考えられるが、*Si* 面攻撃の際には、不斉配位子のベンジル基と嵩高いメシチル基との立体反発と、不斉配位子の *t*Pr 基とメシチル基との間での立体反発が生じる (A)。すなわち、*Si* 面からの攻撃は、エネルギー的に不安定な遷移状態を経由するため、不利な状態になると推測される。このため、本反応では、エネルギー的に有利な遷移状態と取ることのできる *Re* 面攻撃が優先的に起こると考えられる (B)。*Re* 面攻撃が起こる際の遷移状態を考察してみれば、オレフィン部位のカルベン中心の接近の仕方について二つの考えうる遷移状態が存在する (B, C)。B の遷移状態では末端オレフィン部位の置換基が不斉配位子の *t*Pr 基との立体反発が生じる。一方、C では *t*Pr 基との立体反発を避けるようにオレフィンが外側を向く。この遷移状態であれば、立体障害が解消されるため、非常に有利な遷移状態を取ることができると考えられる。したがって、C のような遷移状態を経由することで、前述した絶対立体配置を有する生成物が得られたと考えられる。

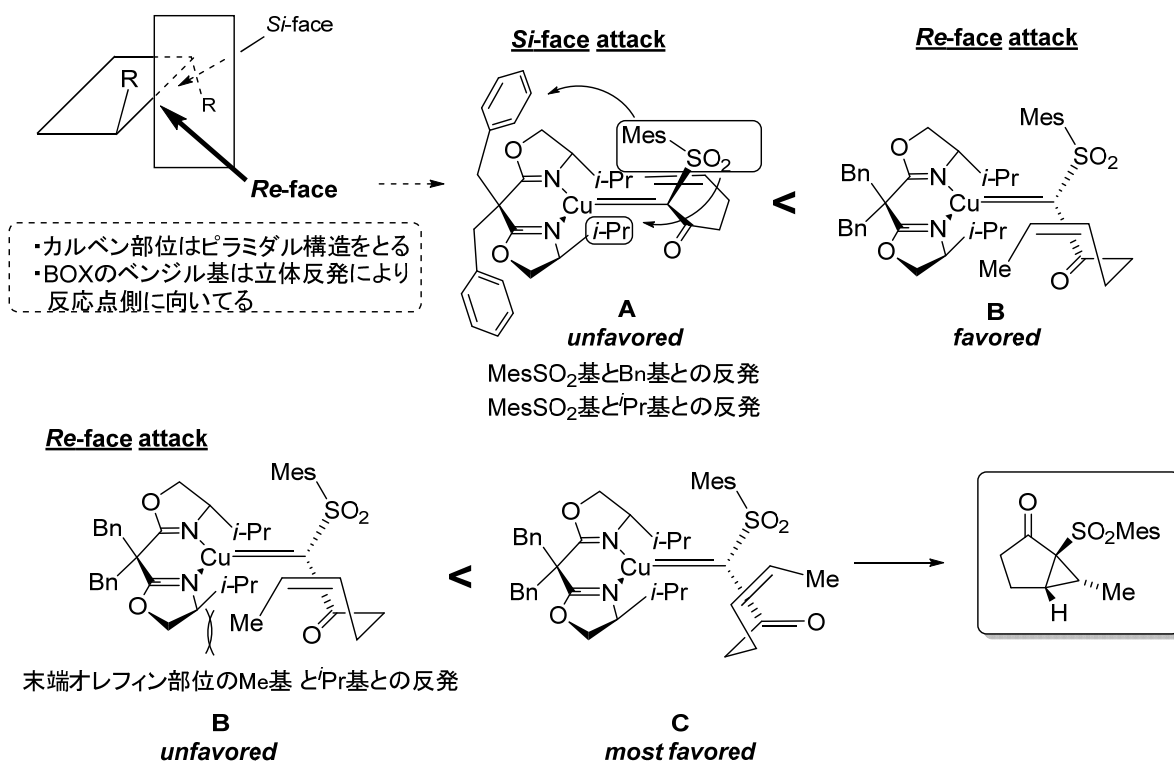
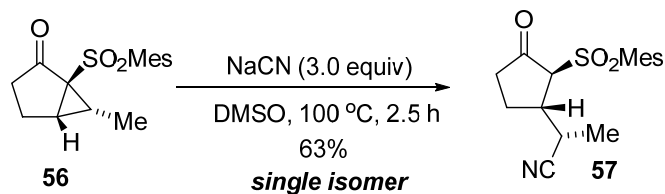


Figure 4.2. Proposed models for the CAIMCP

続いて、cotylenin A の A 環フラグメントの構築のため、シクロプロパン体 **46** の開環反応を行った (Scheme 4.5)。シクロプロパン体 **56** は NaCN での開環反応によって単一の生成物として開環体 **57** を与えた。開環反応の立体選択性を確認するため、開環体 **57** も同様に再結晶を行い、単結晶 X 線結晶構造解析によってその絶対立体配置を確認した (Figure 4.3)。その結果、開環反応はシクロプロパン部位の切れる結合とは反対方向から S_N2 で反応が進行していることが分かった (Figure 4.4)。

Scheme 4.5. Ring-opening of **56**



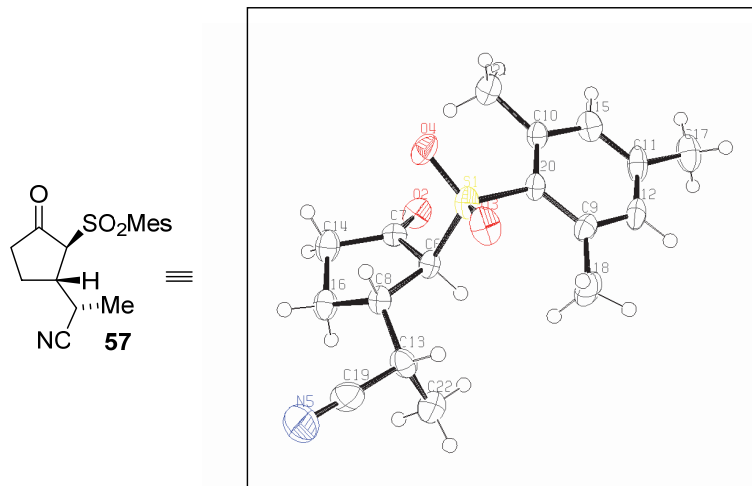
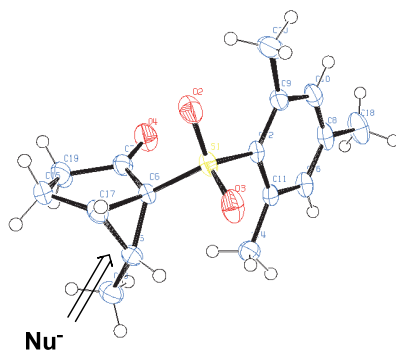


Figure 4.3. X-ray crystal structure of **57**



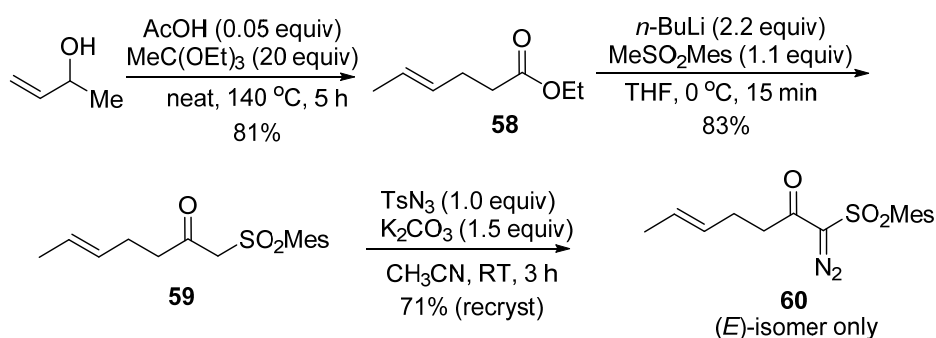
Nu⁻
 切れる結合と反対側から
 CNが S_N2 的に反応

Figure 4.4. Proposed model for the ring-opening

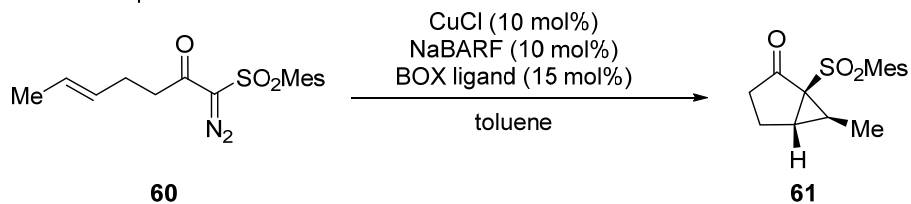
第三節 (E)-アルケンを有する基質の CAIMCP とその開環反応の検討

続いて(E)体のジアゾ化合物 **60** の合成を行った (Scheme 4.6)。まず、メタリルアルコールを出発原料として、Johnson–Claisen 転位を行なうことによって(E)体のエステル **58** を合成した。続いて、メチルメシチルスルホンの導入と、続くジアゾ化によってジアゾ化合物 **59** を合成した。

Scheme 4.6. Preparation of **60**

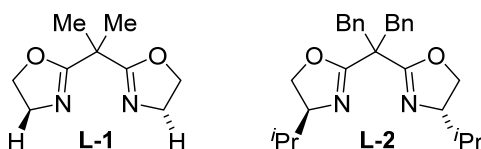


(E)体のジアゾ化合物 **60** を得ることに成功したので、シクロプロパン化の検討を行なった (Table 4.3)。まず、これまでと同様にアキラルなビスオキサゾリン配位子を用いてラセミ体を合成した (entry 1)。また、(Z)体での検討によって得られた最適化された反応条件で反応を行ったところ、反応完結に長時間を要したが、良好な結果を得ることに成功した (entry 2)。また、80 °C まで加熱した条件ではエナンチオ選択性が低下する結果となった (entry 3)。更に、本反応は 1 グラムスケールにおいても良好な結果を与え、収率 99%、不斉収率 91% で所望のシクロプロパン体 **61** を得ることに成功した (entry 4)。

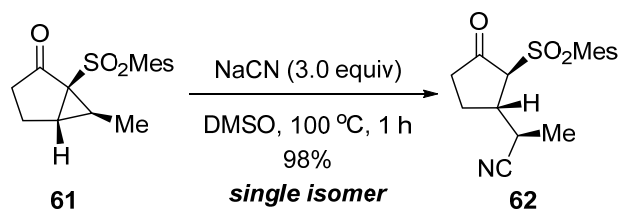
Table 4.3. Optimization of the CAIMCP

entry	ligand	temp.(°C)	time (h)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	L-1	50 to 80	16 to 3	84	-
2 ^c	L-2	50	89	85	91
3 ^c	L-2	80	6	87	88
4 ^d	L-2	50	48	99	91

^a Isolated yield. ^b Ee was determined by chiral HPLC. ^c 30 mg scale. ^d 1 g scale.



得られてきたシクロプロパン体 **61** の絶対立体配置を決定すべく、再結晶を試みたが、いずれの条件でも針状結晶のみが得られ、単結晶 X 線結晶構造解析に適した良好な単結晶を得ることはできなかった。そのため、シクロプロパン環の開環を行なった後に、再び再結晶を行なうことにした。シクロプロパン体 **61** に対して、DMSO 中 NaCN を用いて反応を行うことで単一生成物として開環体 **62** を高収率で得た (Scheme 4.7)。この開環体 **62** も結晶性が高く、ヘキサン/酢酸エチル系で再結晶を行なうことで単結晶を得、単結晶 X 線結晶構造解析によって絶対立体配置を決定した (Figure 4.5)。解析の結果、**62** は予想通りの立体配置を有し、cotylenin A の立体配置と一致していることが確認できた。

Scheme 4.7. Ring opening of **61**

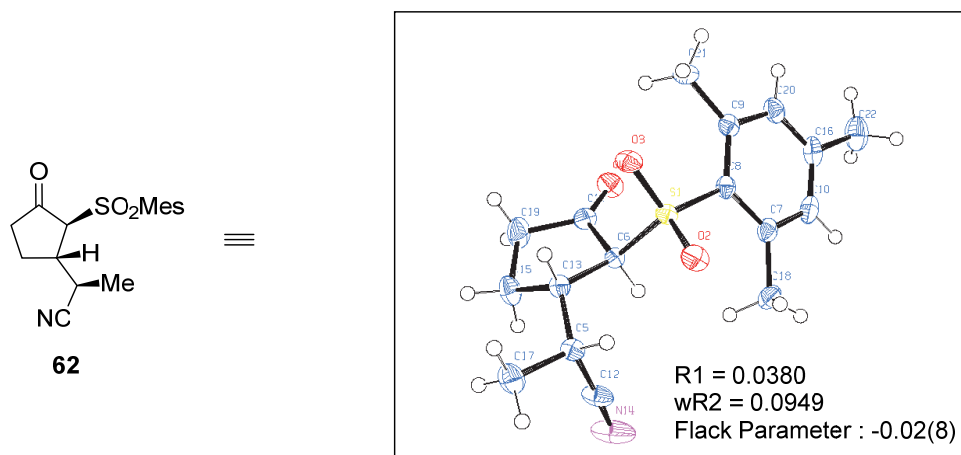
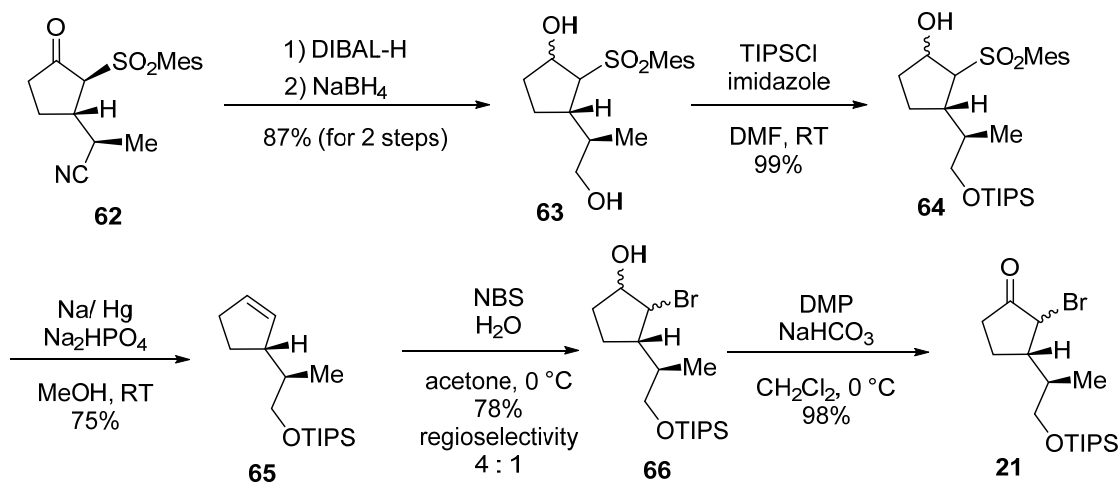


Figure 4.5. Determination of the absolute configuration of **62** by X-ray crystallographic analysis

cotylenin A の A 環フラグメントの持つ連続する不斉中心の構築に成功したので、続いて A 環フラグメント **21** へ官能基変換を行った (Scheme 4.8)。まず、**62** に対して DIBAL-H と NaBH₄を用いることによりニトリル基を一級水酸基に、ケトンを二級水酸基へと還元した。次いで、**63** の一級水酸基のみを TIPS 基で保護し、MeOH 中ナトリウムアマルガムを作用させることにより脱スルホン化を行った。生じたアルケン **65** はアセトンと水の混合溶媒中、NBS を反応させることにより、ブロモヒドリン **66** に変換した。この反応における位置選択性は、3 : 1 から 4 : 1 程度であったが、所望でない位置でのブロモヒドリン体は Zn を用いることで再度アルケン体へと変換することが可能であった。目的のブロモヒドリン体はデスマーチン酸化を行うことで、cotylenin A の A 環フラグメント **21** へと誘導することに成功した

Scheme 4.8. Synthesis of A-ring fragment

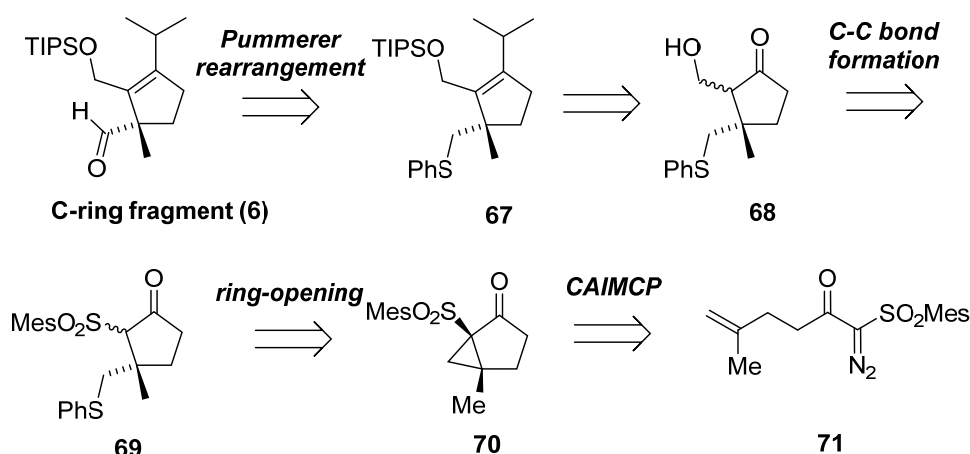


第5章 CAIMCP を用いた cotylenin A の C 環フラグメントの合成

第一節 α -ジアゾ- β -ケトスルホンの CAIMCP を用いた合成

cotylenin A の A 環フラグメントの合成に成功したので、C 環フラグメント **6** の合成に着手した。C 環フラグメントの持つ全炭素四級不斉中心は、A 環フラグメントと同様に CAIMCP を用いることで構築できると考えた (Scheme 5.1)。C 環フラグメントの四級炭素に結合したアルデヒド基はスルフィド **67** に対する Pummerer 転位により合成できるものと考え、スルフィド体 **67** はケトスルホン **68** のスルホニル基の除去とヒドロキシルメチル化、および種々の官能基変換によって合成可能である。また、ケトスルホン **68** は α -ジアゾ- β -ケトスルホン **71** の CAIMCP と続く **70** の開環反応によって合成できるものとした。

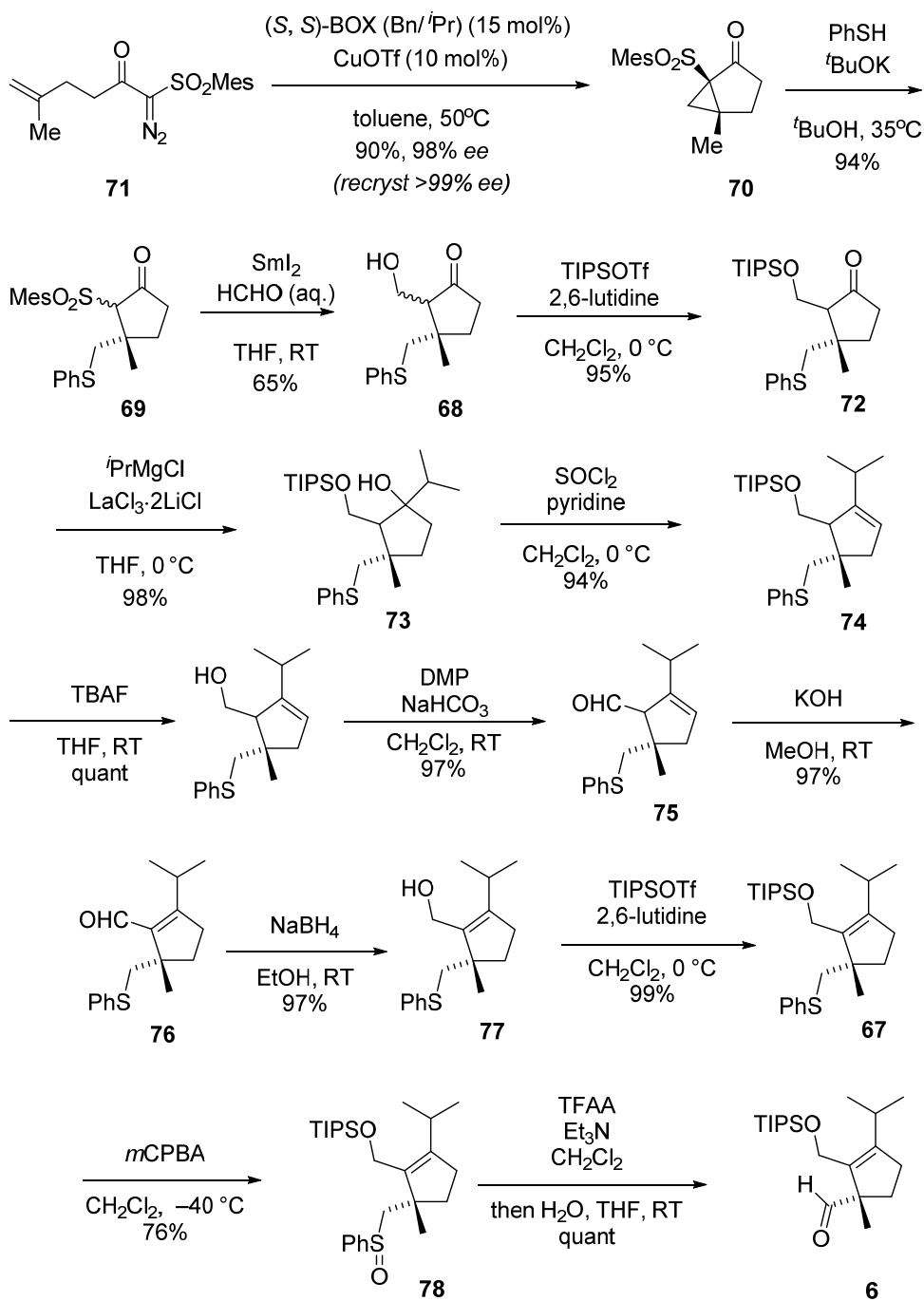
Scheme 5.1. Retrosynthetic analysis of C-ring fragment



実際の C 環フラグメント **6** の合成スキームを以下に示した (Scheme 5.2)。基質 **71** の CAIMCP も高収率で、高立体選択的に反応が進行し、cotylenin A の全炭素四級不斉中心を構築することができた。得られたシクロプロパン体 **70** はカリウムベンゼンチオラートとの反応によりシクロプロパンの開環体 **69** へ変換した²⁶⁾。続いてヨウ化サマリウムを用いて脱スルホン化を行い、生じたサマリウムエノラートをホルマリン水溶液で処理すると、ワンポットで **68** を得ることができた。得られたアルコール体 **68** は 2,6-lutidine を塩基として TIPSOTf を作用させることによって、水酸基をシリルエーテルとして保護した。続いて *i*-PrMgCl のケトン **72** への付加を検討したが、 β -ヒドリド還元が副反応として起こり得たため、これを防ぐことを目的として $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ を添加剤として用いた²⁷⁾。その結果 *i*-Pr 基を導入した **73** を収率 98% で得た。生じた三級水酸基を SOCl_2 と pyridine を用いて脱水反応を行ったところ、目的の四置換アルケンは生成せず、三置換アルケン **74** が生じた。生じた

三置換アルケンは酸触媒による二重結合の異性化を試みたが種々の酸触媒を用いても四置換アルケンへの異性化は起こらなかった。このため、二重結合を所望の位置に異性化させるべく、TBAFを用いたTIPS基の除去と、続くDess-Martin試薬による一級水酸基の酸化を行った。アルデヒド体**75**に対して、メタノール中KOHを作用させると速やかに二重結合が所望の位置に異性化した不飽和アルデヒド体**76**を得ることに成功した。**66**は再び、NaBH₄による還元とTIPS基の保護を行うことでシリルエーテル**67**を得た。**67**は*m*CPBAによってスルフィドをスルホキシド**78**に酸化し、続くPummerer転位を行うことでC環フラグメント**6**の合成を達成した。しかし、C環フラグメント**6**の合成における各工程は高収率であったものの、出発原料から16工程を要しているため、大スケールでの合成が困難であり、より効率的なC環フラグメントの合成経路の確立が必要であった。

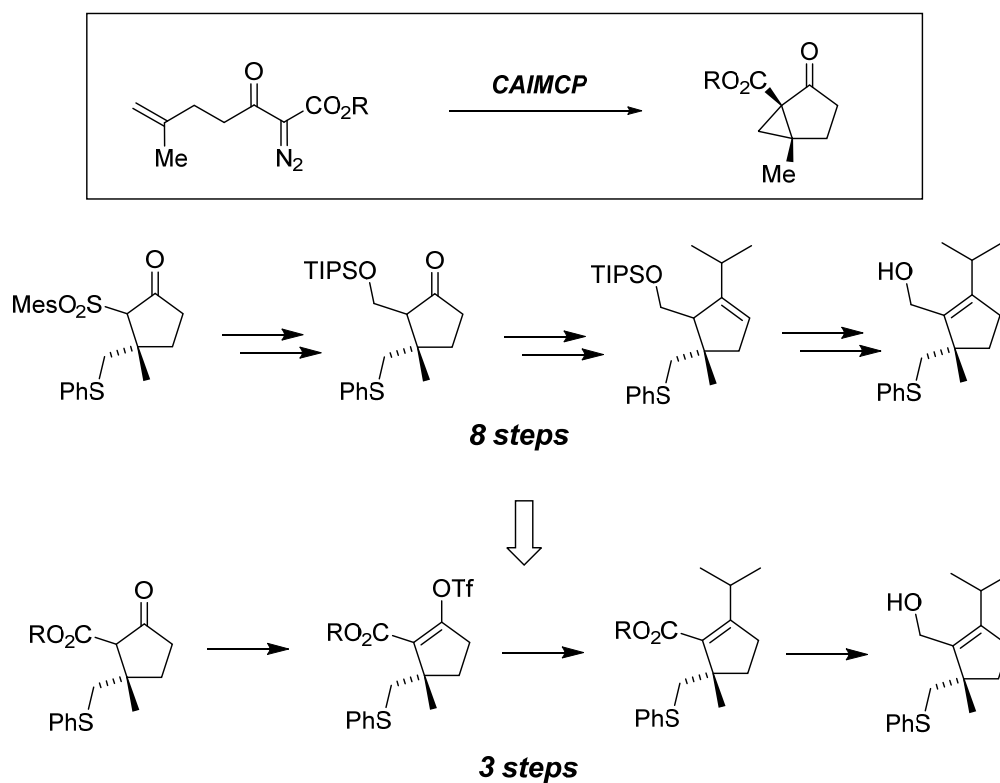
Scheme 5.2. Synthesis of C-ring fragment



第二節 α -ジアゾ- β -ケトエステルの CAIMCP を用いた C 環フラグメントの合成

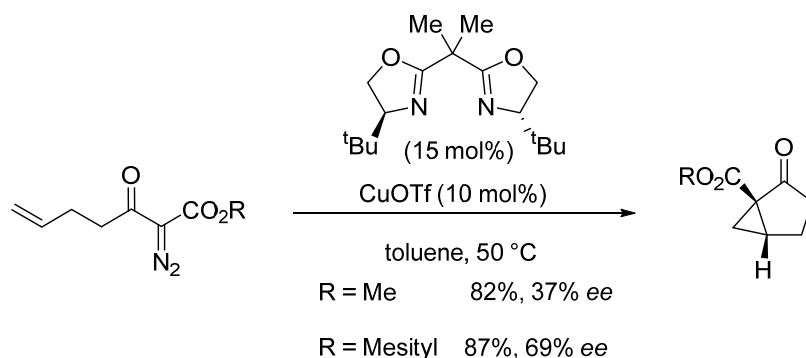
そこで、より効率的な C 環フラグメント **6** の合成方法として、 α -ジアゾ- β -ケトエステル体の CAIMCP を計画した。 α -ジアゾ- β -ケトエステル体を用いることができれば、増炭反応と二重結合の異性化を行う必要が無くなるため、大幅な工程数の削減が期待できる。すなわち、 α -ジアゾ- β -ケトエステル体から合成可能なシクロプロパン体をベンゼンチオールにより開環し、そしてエノールトリフラート化と続くカップリング、エステル部位の還元により、 α -ジアゾ- β -ケトスルホンを用いた場合の合成ルートとの共通中間体に導くことが可能となる (Scheme 5.3)。

Scheme 5.3. Short steps synthesis of C-ring fragment



一方で、 α -ジアゾ- β -ケトエステル体を用いた CAIMCP はエステル部位の立体的影響の少なさから、その立体選択性が発現しにくいという問題点があった。メチルエステルを有する α -ジアゾ- β -ケトエステル体では、そのエナンチオ選択性は 37% *ee* であり、嵩高いメシチル基を有するエステルにおいてもそのエナンチオ選択性は最大 69% *ee* であった (Scheme 5.4)。そのため、 α -ジアゾ- β -ケトエステル体の高エナンチオ選択的な CAIMCP は挑戦的課題と言える。

Scheme 5.4. CAIMCP of α -diazo- β -ketoester



しかし、本 CAIMCP のエナンチオ選択性の発現メカニズムを考察してみると、アルケン部位がメタリル基の α -ジアゾ- β -ケトエステル体の CAIMCP は他のそれと比較して高いエナンチオ選択性が期待できる (Figure 5.1)。すなわち、本 CAIMCP の *Re* 面からの銅カルベンへのアルケンの接近を考えたとき、model B の場合では不斉配位子の置換基と側鎖メチレン部位との立体障害が生じるため、その立体障害を避けるようなコンフォメーション(model A)を経由して反応が進行する。そのため model B' に示すようにメタリル基の α -ジアゾ- β -ケトエステル体ではその立体障害がより大きくなるため、model A に示す遷移状態が model B' より安定となり、高いエナンチオ性が発現するものと予想できる。

Re-face attack

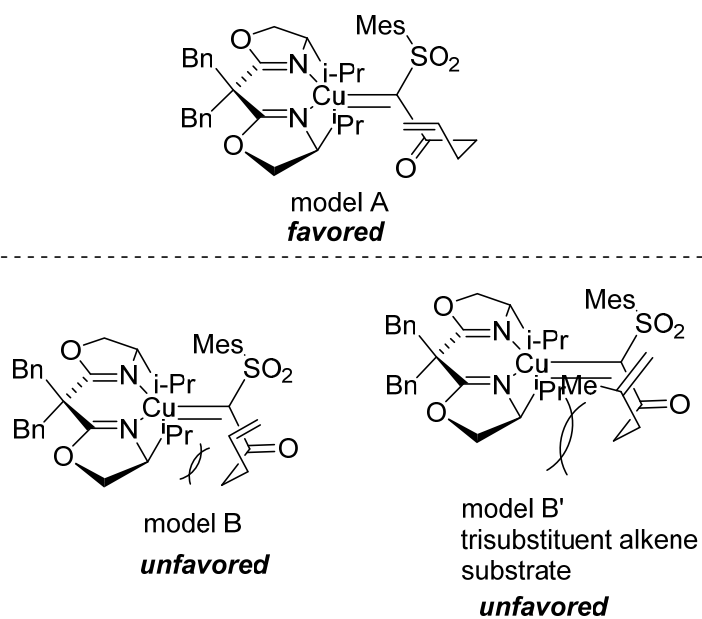
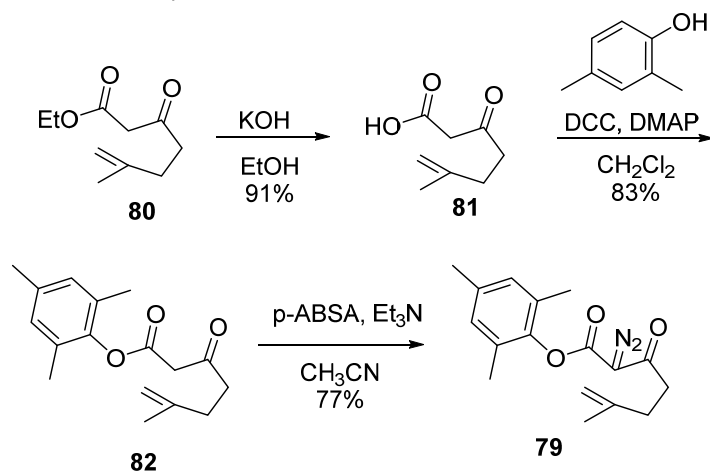


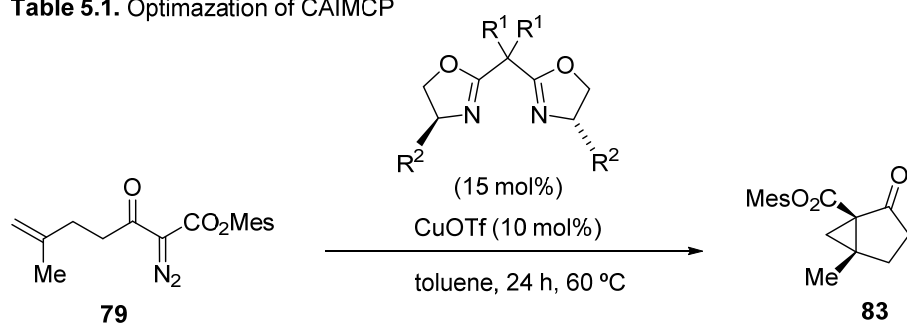
Figure 5.1. Proposed models for the CAIMCP

まず、エステル部位の置換基および反応条件をさらに検討すべく、CAIMCPの基質合成を行った (Scheme 5.5)。まず、嵩高いエステルとして 2,4,6-trimethylphenol の置換したエステルを持つ α -ジアゾ- β -ケトエステル体 **79** を以下のように合成した。

Scheme 5.5. Preparation of **79**

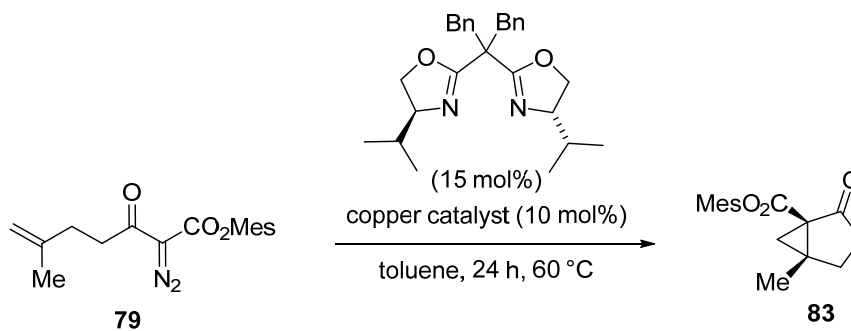


合成した α -ジアゾ- β -ケトエステル体 **79** の CAIMCP の検討を開始し、まず一価の CuOTf と種々の不斉配位子の置換基効果について検討を行った (Table 5.1)。そのビスオキサズリン配位子の置換基 R^1 と R^2 はそれぞれ A 環フラグメントの CAIMCP と同様に Bn 基と *i*-Pr 基を持つ場合に最も高いエナンチオ選択性で目的のシクロプロパン体を得た。得られたシクロプロパン体はケトン部位のオキシム化と続くベンゾイル化を行った後に HPLC によるエナンチオ過剰率の測定を行い、その絶対立体配置はシクロプロパン **83** の X 線結晶構造解析により明らかにした。

Table 5.1. Optimazation of CAIMCP

entry	R ¹	R ²	yield (%)	ee (%)
1	Me	iPr	91	62
2	Et	iPr	quant	72
3	Me	tBu	97	68
4	Bn	iPr	95	80

更に、用いる銅塩の対イオンの効果についても検討を重ねた結果、BF₄を対イオンとして持つ一価の銅塩を用いた際に、定量的かつ93% eeと最も良い結果でシクロプロパン体 **83** を得た (Table 5.2)。

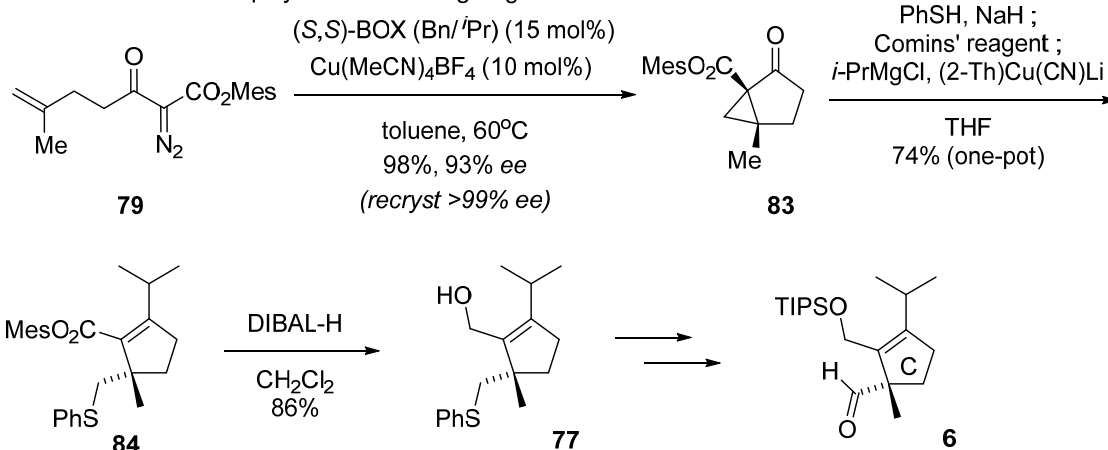
Table 5.2. Effect of counter anion in CAIMCP

entry	copper catalyst	yield (%)	ee (%)
1	CuOTf	95	80
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	98	93
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	54	82

また、 α -ジアゾ- β -ケトエステル体のエステル部位の置換基についても検討を行ったものの、収率およびエナンチオ選択性のいずれかに問題が生じ、上記の結果を上回る結果は得

られなかった。得られたシクロプロパン体は hexane と ethyl acetate から再結晶を行い、光学的に純粋なシクロプロパン体を得た。続いて、シクロプロパン体 **83** を用いて cotylenin A の C 環フラグメント **6** の合成を行った。まず、PhSNa によるシクロプロパンの開環を行い、その後 comins' 試薬を用いてエノールトリフラート化を行った。更にエノールトリフラート体に対して、カップリング反応を行うことで *i*-Pr 基の導入を行った²⁸⁾。また、これらの三工程は連続的に試薬を加えていくことによりワンポットでの合成も可能であることを見出した。そして、エステル部位を DIBAL-H で還元することにより、第一世代の合成中間体であるアリルアルコール **77** へと変換した。以上より、出発原料から 10 ポット、総収率 28% で cotylenin A の C 環フラグメント **6** を合成することに成功した。

Scheme 5.6. Short step synthesis of C-ring fragment

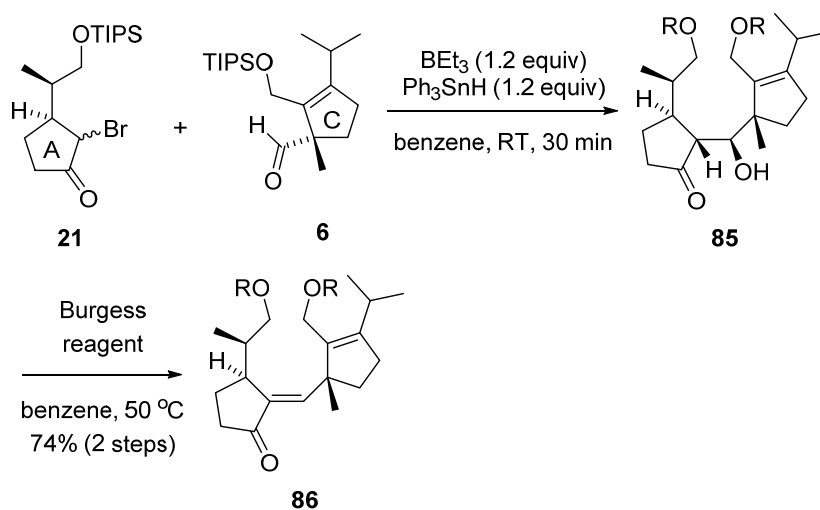


第6章 フラグメントのカップリングと八員炭素環の構築

第一節 フラグメントのカップリング

cotylenin A の合成に必要な A 環および C 環フラグメント **21**、**6** の合成に成功したので、**21**、**6** のカップリング反応を内本らが報告した反応条件下で行った¹⁷⁾。この手法は、系中で生じるボロンエノラートが嵩高いアルデヒドとも温和かつ効率的に反応するため、好結果が期待された。実際、**21** と **6** の内本カップリング反応により高収率かつ単一の異性体として **75** を得ることに成功した。**85** は Burgess 試薬により **86** へと変換することで不飽和ケトン体へと誘導した(Scheme 6.1)。

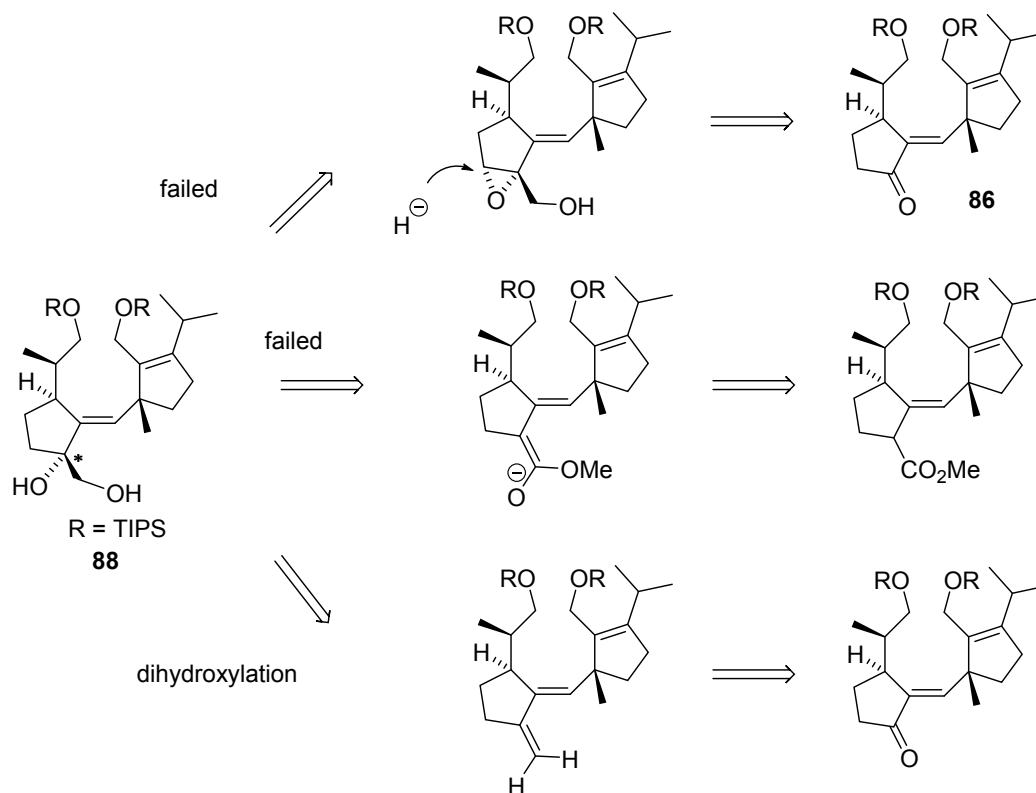
Scheme 6.1. Utimoto coupling and dehydration



第二節 三級水酸基の導入とピナコールカップリングによる B 環の構築

続いて **86** から **88** への変換を検討したが、三級水酸基の導入は困難を極めた。**86** の誘導体のエポキシ化反応、不飽和エステルの酸化、エノラート経由の水酸基の導入など様々なルートでの合成を検討したが、いずれも所望の生成物は得られなかった (Scheme 6.2)。

Scheme 6.2. Various attempts to construct 1,2-diol moiety



次の合成ルートとして **86** のケトン部位に対して Wittig 反応を行い、生じたアルケンに対してジヒドロキシル化を行うことで A 環部位の 1,2-ジオール部位を構築しようと考えた (Scheme 6.2 下段)。**86** に対して、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドと塩基として *t*-BuOK を用いて Wittig 反応を行ったところ、高収率で目的のエキシメチレン体 **87** へと変換した (Scheme 6.3)。生じたエキソメチレン体 **87** に対して OsO_4 を用いたジヒドロキシル化の検討を行った (Table. 6.1)。まずアセトンと水の混合溶媒中で $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ を用いて反応を行ったが目的の生成物を得ることはできず、反応の加速化を期待して pyridine を添加しても同様の結果であった。そこで使用するジヒドロキシル化剤を $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ から OsO_4 に変えたところ目的のジヒドロキシル化体 **88** が 53% で得られた。更に反応溶媒を *t*-BuOH や THF に変えて反応検討を行ったところ、THF と水の混合溶媒中で反応を行った際に収率 98%、ジアステレオマー比率 8 : 1 で目的の 1,2-ジオール体 **88** を得ることに成功した。

Scheme 6.3. Wittig reaction of **86**

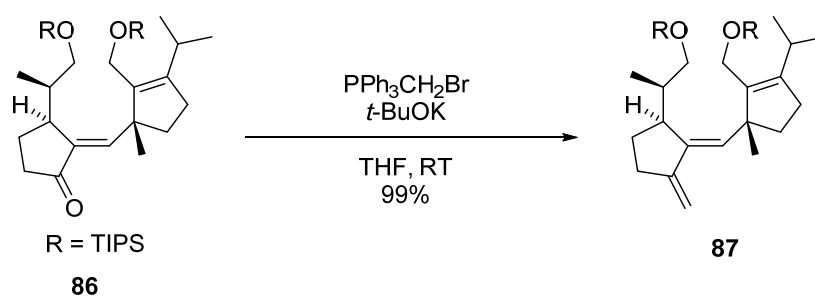
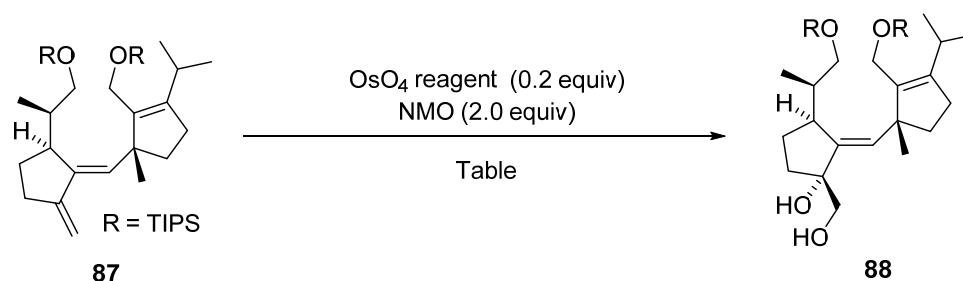


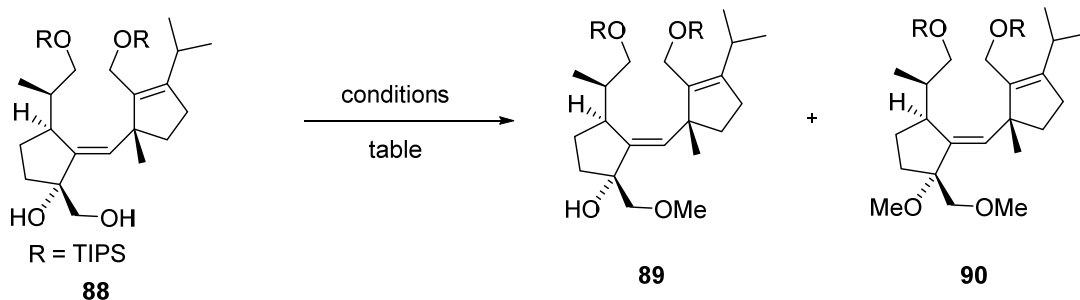
Table 6.1. Dihydroxylation by OsO₄



entry	reagent	additive	solvent	temp. (°C)	time (h)	result
1	K ₂ OsO ₄ · 2H ₂ O	none	acetone/ H ₂ O = 10/ 1	RT	12	0%
2	K ₂ OsO ₄ · 2H ₂ O	pyridine	acetone/ H ₂ O = 10/ 1	RT	12	0%
3	OsO ₄	none	acetone/ H ₂ O = 10/ 1	0	2	53%
4	OsO ₄	none	<i>t</i> -BuOH/ H ₂ O = 10/ 1	RT	16	27%
5	OsO ₄	none	THF/ H ₂ O = 10/ 1	0	4	98% ($dr = 8:1$)

1,2-ジオール体 **88** の合成に成功したので、次にこれらの水酸基を区別して保護する反応条件の検討を行った。cotylenin A の A 環部位は一級メチルエーテルと三級水酸基を持つため、この段階で一級水酸基はメチルエーテルにあらかじめ変換しておき、三級水酸基は容易に脱保護可能なトリメチルシリル基で保護することにした。まず、一級水酸基のみを選択的にメチル化する条件を検討した (Table 6.2)。その結果、ジメチル硫酸やメチルトリフラートをメチル化剤として使用した場合には、目的の化合物は得られなかったが、反応性の高い Meerwein 試薬と嵩高い塩基である 2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl-pyridine を用いたところ、目的のモノメチル体 **89** を 64%、ジメチル化体 **90** を 35%で得る結果となった。そこでモノメチル化の選択性をより向上させるため、反応温度を 0°Cまで低下させたところ、モノメチル体 **89** を 82%で得ることに成功した。

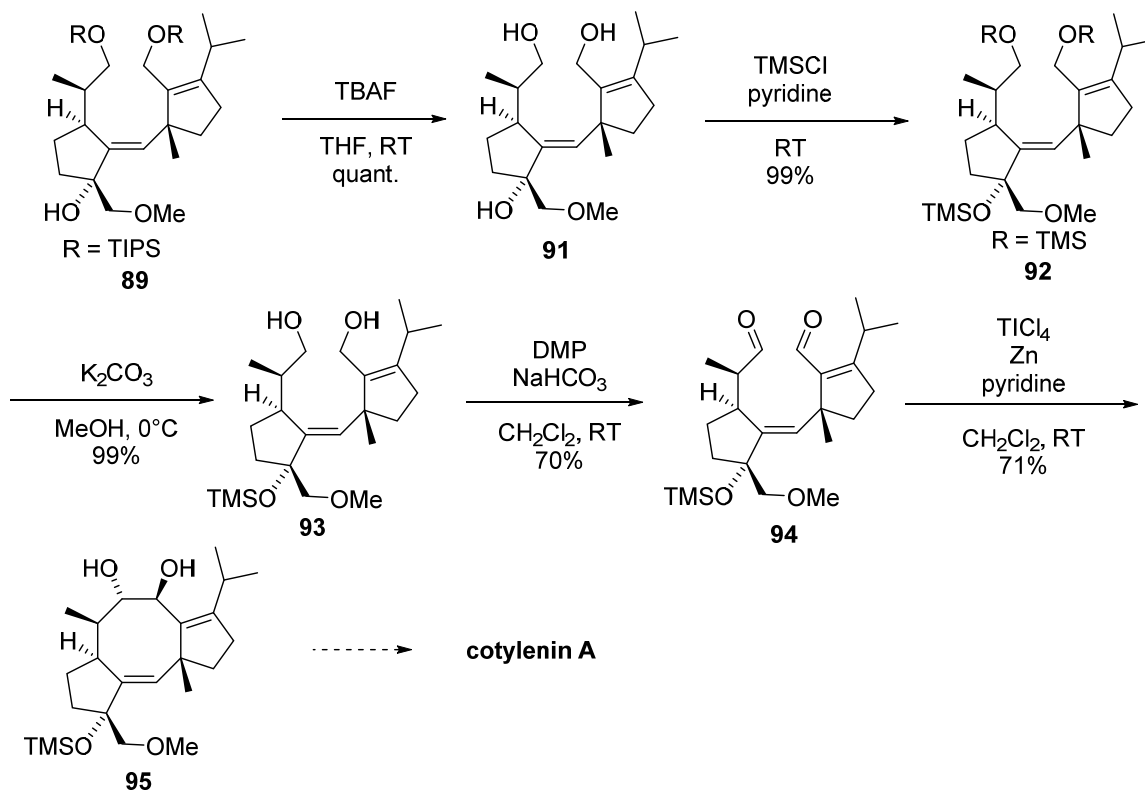
Table 6.2. Selective methylation of 1,2-diol



entry	reagent (1.5 eq)	base (2.0 eq)	solvent	temp. (°C)	result
1	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	acetone	RT to 50	decomposition
2	MeOTf	2,6-di- <i>t</i> -Bu-4-Me-pyridine	CH ₂ Cl ₂	RT	decomposition
3	Me ₃ OBF ₄	2,6-di- <i>t</i> -Bu-4-Me-pyridine	CH ₂ Cl ₂	RT	89 : 64% 90 : 35%
4	Me ₃ OBF ₄	2,6-di- <i>t</i> -Bu-4-Me-pyridine	CH ₂ Cl ₂	0	89 : 82% 90 : 18%

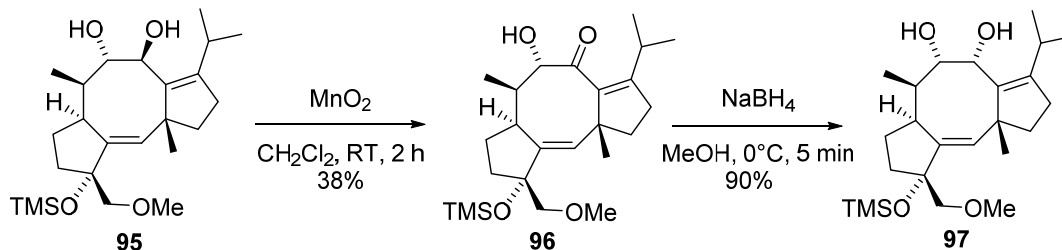
モノメチル化の反応条件を最適化できたので、続いて B 環構築の合成を行った。スキームを Scheme 6.4 に示す。まず、THF 中で TBAF を用い、側鎖部位の TIPS 基で保護された一級水酸基の脱保護を行い、定量的にトリオール体 **91** を得た。次いで、pyridine を溶媒として TMSCl を用いることで、三つの水酸基を全てトリメチルシリル基で保護した。この時、TMS 化剤として、TMSOTf を用いると三級アリルアルコールが TMSOTf のルイス酸性により脱離してしまい、目的の生成物は得られなかった。続いて、**92** に対してメタノール中で炭酸カリウムを作用させ、一級の水酸基のみを脱保護することで三級水酸基のみをトリメチルシリル基で保護することができた。生じた二つの一級水酸基は Dess-Martin 酸化を行うことでジアルデヒド体 **94** へと変換し、分子内ピナコールカップリングの基質の合成に成功した。ジアルデヒド **94** に対して、TiCl₄ と Zn、pyridine を用いた条件により八員炭素環の構築に成功した。

Scheme 6.4. Dihydroxylation and Construction of B-ring



ピナコールカップリングによる八員環の構築に成功したので、ジオール部位の酸化反応および還元反応の検討を行った (Scheme 6.5)。95 に対して、 MnO_2 を酸化剤として用いることで、アリルアルコールのみを選択的に酸化し、96 を得た。96 の二級水酸基の立体化学を確認することはできなかったが、96 に対してメタノール中、 NaBH_4 を用いてケトンの還元を行ったところ、単一の生成物として 97 が得られた。97 は文献既知化合物とスペクトルデータの比較を行ったところ、97 の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは文献値と良い一致を示したことから、97 および 96 の構造を決定することができた^{6c)}。また、このことはピナコールカップリングによって cotylenin A の持つ 5-8-5 の三環式骨格が構築できていることも示している。

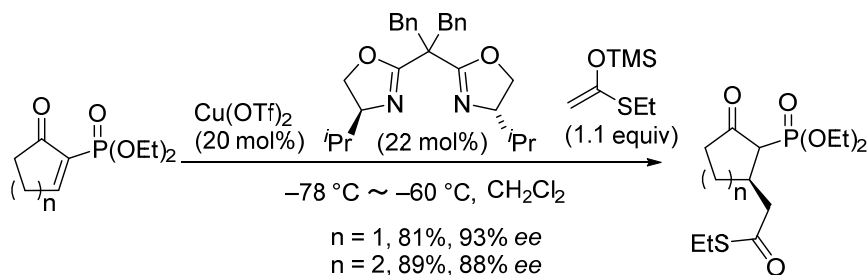
Scheme 6.5. Oxidation of 95 and reduction of 96



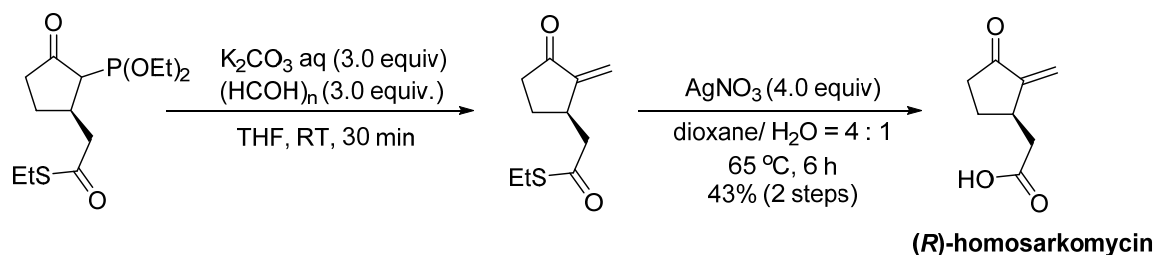
第7章 総括

第2章 α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの新規触媒的不斉向山-Michael 反応の開発

α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドに対してシリルエノールエーテルの向山-Michael 反応の検討を行った結果、 α -アルキリデン β -ケトホスホネートを用いた触媒的不斉向山-Michael 反応が二価の銅トリフラート、不斉配位子として Bn/ *i*Pr 基の置換したビスオキサゾリン配位子を用いることによって高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見出した。

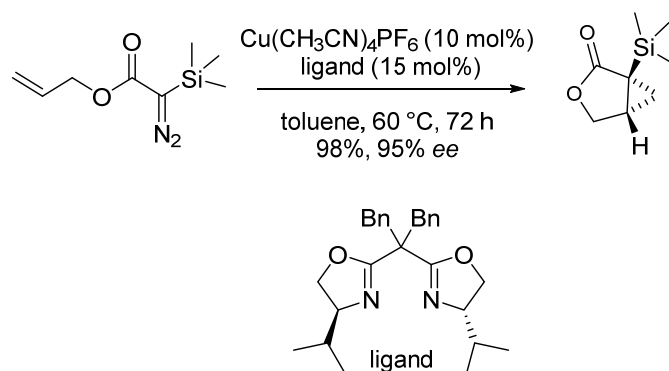


また、得られた飽和 β -ケトホスホネートより HWE 反応を含む二工程で (*R*)-homosarkomycin の全合成を行い、本触媒的不斉向山-Michael 反応が天然物合成において有用な反応であることを示すことが出来た。

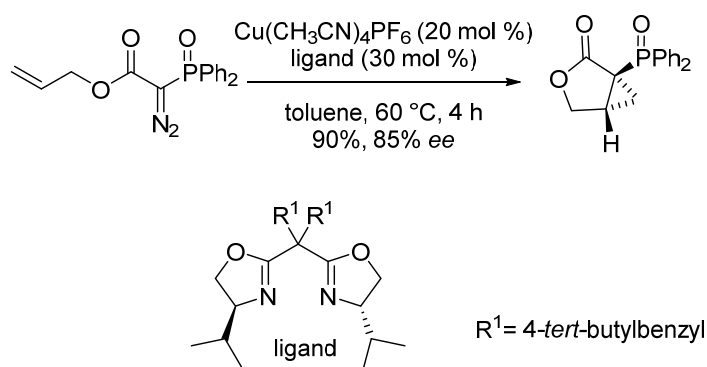


第3章 触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) を用いた cotylenin A の合成研究

α -ジアゾ- β -オキソシランの CAIMCP が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出した。また、得られたシクロプロパン体の絶対立体配置を決定し、その結果から CAIMCP のエナンチオ選択性の発現機構について考察した。

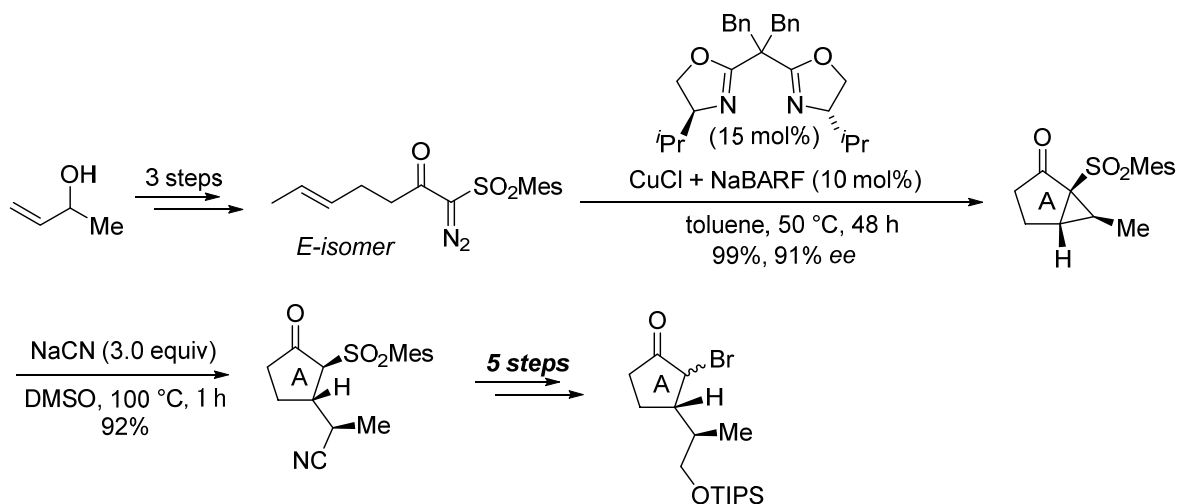


また、 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP も同様に最適なビスオキサゾリン配位子と銅塩を用いることにより高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出し、得られたシクロプロパン体の X 線結晶構造解析によりその絶対立体配置を明らかにした。得られた絶対立体配置から α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP のエナンチオ選択性の発現機構について考察を行った。



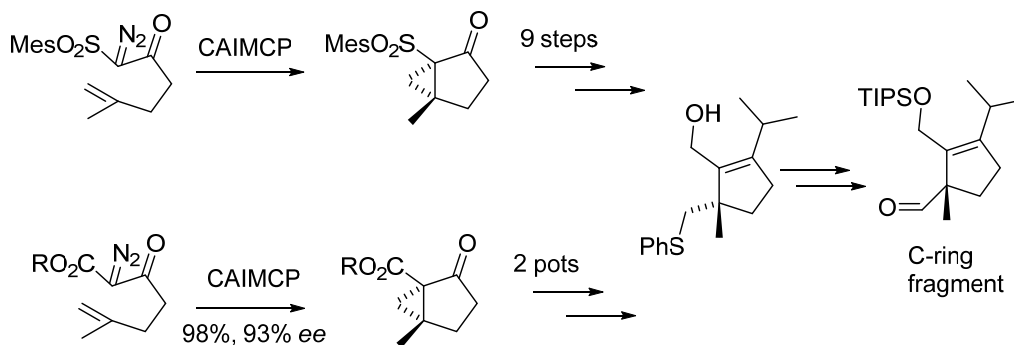
第4章 α -ジアゾ- β -ケトスルホンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化を用いた A 環フラグメントの構築

cotylenin A の不斉全合成研究において、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン体を基質とした触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) とその開環反応を用いることによって連続する不斉中心を構築し、cotylenin A の A 環部位のフラグメント合成に成功した。



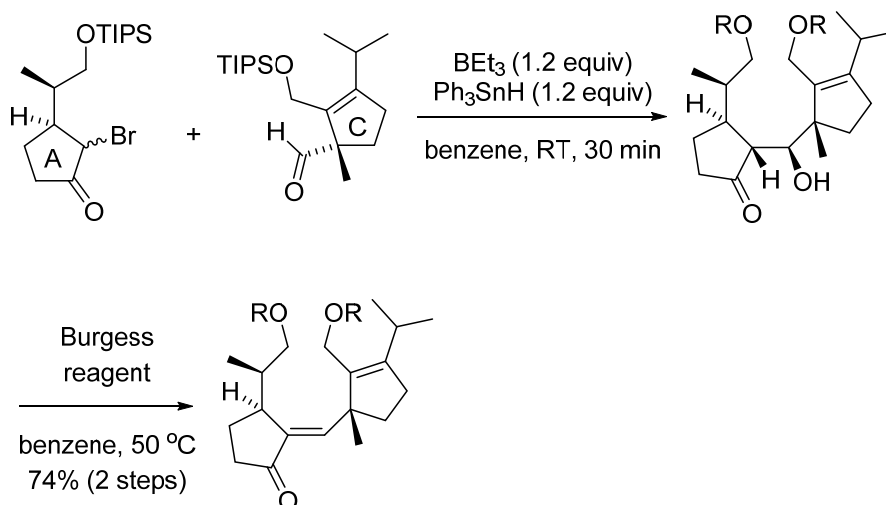
第5章 CAIMCP を用いた cotylenin A の C 環フラグメントの合成

α -ジアゾ- β -ケトスルホン体の CAIMCP を用いることにより cotylenin A の持つ全炭素四級不斉中心を構築し、種々の官能基変換を行うことにより C 環フラグメントの合成に成功した。更に α -ジアゾ- β -ケトエステル体の CAIMCP を用いることにより、その工程数を大幅に削減することに成功した。

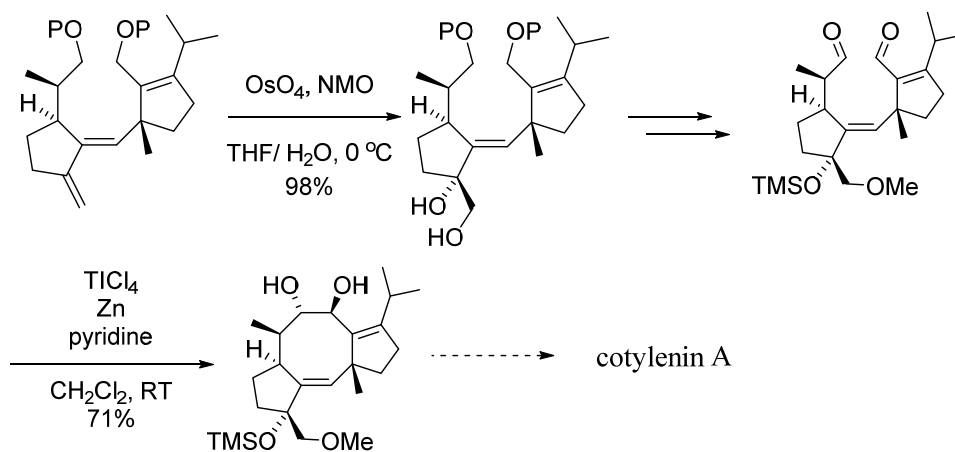


第6章 フラグメントのカップリングと八員炭素環の構築

CAIMCP を鍵反応として合成した cotylenin A の A 環フラグメントと C 環フラグメントは内本らによって報告されている手法を用いることにより効率的にカップリングさせることに成功した。



続く四酸化オスmiumによる立体選択的ジヒドロキシル化を含む数工程の官能基変換を行うことで分子内ピナコールカップリングの基質となるジアルデヒド体の合成に成功し、 TiCl_4 と Zn 、pyridine を用いた条件により八員炭素環の構築に成功した。また、文献既知化合物に誘導し、スペクトルデータを比較することによって cotylenin A の持つ 5-8-5 の三環式骨格が構築できていることを確認した。



第 8 章 実験項

General Information

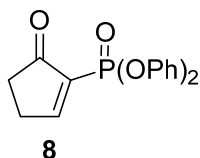
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL AL-400 spectrometer or a JEOL ECZ500R or a JEOL ECX500 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm with the residual solvent resonance as internal standard (CDCl_3 , ^1H , $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C , $\delta = 77.16$ ppm). The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; sep, septet; br, broad. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-8300. Melting points (mp) are uncorrected, recorded on a Yanaco micro melting point apparatus. Optical rotations were measured using a 2 mL cell with a 1 dm path length on a JASCO DIP-1000. Mass spectra analyses were provided at the Materials Characterization Central Laboratory, Waseda University. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-980 and UV-970 detector. X-ray crystallographic analysis was performed with a Rigaku R-AXIS RAPID-II. All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. All reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) using UV light as visualizing agent, and phosphomolybdic acid, basic potassium permanganate, *p*-anisaldehyde, or ninhydrin and heat as developing agents. Kanto Chemical Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm or 40-50 μm particle size) was used for flash chromatography. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) separations were carried out on self-made 0.3 mm E. Merck silica gel plates (60F-254). TLC *R*_fs of purified compounds were included.

Materials

THF, 1,4-dioxane and Et_2O were distilled from sodium/benzophenone ketyl, and CH_2Cl_2 , benzene, and hexane from calcium hydride. DMF and DMSO were distilled from calcium hydride under reduced pressure. Toluene and EtOH were distilled from sodium. MeOH was distilled from magnesium and I_2 . All reagents were purchased from Aldrich, TCI, Merck, or Kanto Chemical Co. Ltd.

第二章 α -アルキリデン β -ケトホスホネートおよび α -アルキリデン β -ケトホスフィンオキシドの新規触媒的不斉向山-Michael 反応の開発

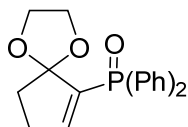
diphenyl (5-oxocyclopent-1-en-1-yl)phosphonate (**8**)



To a stirred solution of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-ene^{a)} (1.05 g, 5.10 mmol) in Et₂O (50 mL), *n*-BuLi (1.62 M in hexane, 3.48 mL, 5.61 mmol) was added at -40 °C. The mixture was stirred at -40 °C for 30 min, and then diphenyl chlorophosphate (1.05 mL, 5.61 mmol) was added dropwise at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (50 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (50 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the prepared ketal in ethyl acetate (30 mL) and H₂O (15 mL), 5M-HCl (5 mL) was added at 0 °C and stirred for 5 h at room temperature. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (50 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) and recrystallized from hexane/ethyl acetate to afford product **8** (0.66 g, 41 %) as white crystal: *R*_f = 0.60 (ethyl acetate only); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.51 (m, 1H), 7.89-7.68 (m, 4H), 7.58-7.34 (m, 6H), 2.93-2.74 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (d, *J* = 10.5 Hz), 179.5 (d, *J* = 12.5 Hz), 150.0 (d, *J* = 7.7 Hz), 136.6, 134.6, 129.8, 125.5, 120.9 (d, *J* = 4.8 Hz), 77.1, 35.5 (d, *J* = 11.5 Hz), 29.3 (d, *J* = 19.2 Hz); IR (ATR) ν_{max} 1267, 1244, 1175, 1159, 919, 761, 691, 606, 591; mp 87.7-89.2 °C; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₅NaO₄P 337.0606, found 337.0601.

diphenyl(1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)phosphine oxide (**13**)

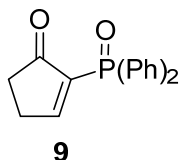


To a stirred solution of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-ene^{a)} (3.08 mg, 15.0 mmol) in Et₂O (150 mL), *n*-BuLi (1.65 M in hexane, 10 mL, 16.5 mmol) was added at -40 °C. The mixture was stirred at -40 °C for 20 min, and then diphenyl chlorophosphine (3.03 mL, 16.5 mmol) was added dropwise at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 45 min, and then quenched with

saturated aqueous NH_4Cl solution (150 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (150 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (150 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

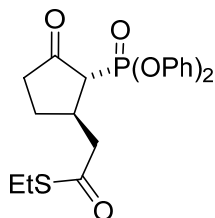
To a stirred solution of the prepared ketal in acetone (100 mL), H_2O_2 (30%, 1.7 mL, 15.0 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO_3 solution (100 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (100 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate only) and recrystallized from hexane/ethyl acetate to afford product **13** (3.08 g, 63%) as white crystal: $R_f = 0.10$ (ethyl acetate only); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.71 (m, 4H), 7.54-7.38 (m, 6H), 6.56-6.46 (m, 1H), 3.79-3.54 (m, 4H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.4 (d, $J = 11.5$ Hz), 139.0 (d, $J = 101.1$ Hz), 133.0, 132.0 (d, $J = 10.5$ Hz), 131.7 (d, $J = 2.9$ Hz), 128.2 (d, $J = 12.5$ Hz), 120.8, 65.1, 37.6 (d, $J = 6.7$ Hz), 30.2 (d, $J = 16.3$ Hz); IR (ATR) ν_{max} 1194, 1116, 1046, 751, 725, 704, 693, 574, 539; mp 130.2-132.6 °C; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NaO}_3\text{P}$ 349.0970, found 349.0964.

2-(diphenylphosphoryl)cyclopent-2-en-1-one (**9**)



To a stirred solution of **1b'** (1.0 g, 3.06 mmol) in ethyl acetate (60 mL) and H_2O (30 mL), 5M-HCl (0.61 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (50 mL) and H_2O (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (5 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization from hexane/ethyl acetate to afford product **8** (605 mg, 70%) as white crystal: $R_f = 0.090$ (ethyl acetate only); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68-8.50 (m, 1H), 8.02-7.63 (m, 4H), 7.56-7.33 (m, 6H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.1 (d, $J = 10.5$ Hz), 178.6 (d, $J = 7.7$ Hz), 141.8 (d, $J = 96.8$ Hz), 132.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.0, 131.6, 130.9, 128.6 (d, $J = 13.4$ Hz), 36.3 (d, $J = 7.7$ Hz), 29.4 (d, $J = 13.4$ Hz); IR (ATR) ν_{max} 3488, 1698, 1436, 1183, 1159, 1120, 725, 693, 564; mp 67.1-72.7 °C; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NaP}$ 305.0707, found 305.0700.

S-ethyl 2-((1*R*,2*R*)-2-(diphenoxyphosphoryl)-3-oxocyclopentyl)ethanethioate (14**)**

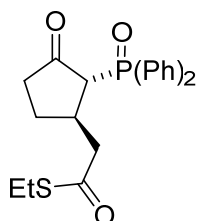


14

Procedure for asymmetric Mukaiyama-Michael reaction: To a suspension of Cu(OTf)₂ (34.2 mg, 0.0946 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added bis(oxazoline) ligand **L4** (30.6 mg, 0.104 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) via a cannula. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and turned to clear green solution of **L4**-Cu(OTf)₂ complex.

To a stirred solution of **8** (29.7 mg, 0.0946 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added **L4**-Cu(OTf)₂ complex solution. After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to -78 °C and (1-(ethylthio)vinyl)oxytrimethylsilane^{b)} (18.3 mg, 0.104 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C until the starting material was consumed on TLC analysis, and then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (5 mL×3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) to afford **14** (36.8 mg, 93%, -93% *ee*) as a white solid: *R*_f = 0.60 (hexane/ethyl acetate = 1/1); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.24-7.09 (m, 6H), 3.35-3.19 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.96-2.67 (m, 4H), 2.50-2.34 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.9 (d, *J* = 4.8 Hz), 197.4, 150.1, 129.9, 125.5 (d, *J* = 7.7 Hz), 120.9 (d, *J* = 4.8 Hz), 120.8 (d, *J* = 4.8 Hz), 51.3, 48.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 39.0, 36.2, 27.8, 23.6, 14.7; IR (ATR) *v*_{max} 1745, 1488, 1268, 1184, 1160, 1024, 929, 762, 688; mp 63.1-64.7 °C; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₃NaO₅PS 441.0902, found 441.0897; [α]_D²³ = -4.7 (*c* 0.26, CHCl₃); *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA 0.46 cm Φ × 25 cm; hexane/isopropanol = 4/1; flow rate = 1.0 ml/min; retention time: 21.8 min for **14**, 26.7 min for **ent-14**.^{d)}

S-ethyl 2-((1*R*,2*R*)-2-(diphenylphosphoryl)-3-oxocyclopentyl)ethanethioate (15**)**

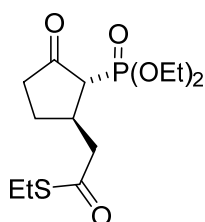


14

Procedure for asymmetric Mukaiyama-Michael reaction: To a suspension of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (24.3 mg, 0.0648 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) was added bis(oxazoline) ligand **L4** (21.0 mg, 0.712 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) via a cannula. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and turned to clear green solution of **L4**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ complex.

To a stirred solution of **9** (18.3 mg, 0.0648 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) was added **L4**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ complex solution. After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and (1-(ethylthio)vinyl)oxy)trimethylsilane^{b)} (12.6 mg, 0.712 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ until the starting material was consumed on TLC analysis, and then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford **15** (13.6 mg, 54%, -80% *ee*) as a white solid: R_f = 0.65 (ethyl acetate only); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.82 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 6H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.53 (t, 1H), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.9 (d, J = 2.4 Hz), 197.7, 132.2 (d, J = 2.9 Hz), 131.9 (d, J = 9.6 Hz), 131.5 (d, J = 9.6 Hz), 128.8 (d, J = 11.5 Hz), 128.5 (d, J = 12.5 Hz), 54.4 (d, J = 61.3 Hz), 48.6, 39.2, 35.7, 27.6, 23.5, 14.7; IR (ATR) ν_{max} 1741, 1679, 1177, 769, 747, 722, 692, 558, 537; mp 132.2-133.8 $^\circ\text{C}$; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NaO}_3\text{PS}$ 409.1003, found 409.0999; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = -6.3 (c 0.18, CHCl_3); *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA 0.46 cm Φ \times 25 cm; hexane/isopropanol = 2/1; flow rate = 0.5 ml/min; retention time: 20.0 min for **ent-15**, 30.4 min for **15**.^{d)}

S-ethyl 2-((1*R*,2*R*)-2-(diethoxyphosphoryl)-3-oxocyclopentyl)ethanethioate (16)



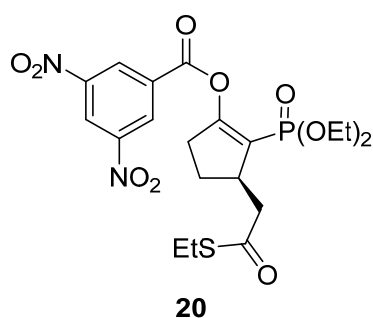
16

Procedure for catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction: To a suspension of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (7.8 mg, 0.0215 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) was added bis(oxazoline) ligand **L3** (9.96 mg, 0.0238 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) via a cannula. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and turned to clear green solution of **L3**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ complex.

To a stirred solution of 2-(diethoxyphosphoryl)-2-cyclopenten-1-one **10**^{c)} (23.5 mg, 0.108 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) was added **L3**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ complex solution. After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and (1-(ethylthio)vinyl)oxy)trimethylsilane^{b)} (21.0 mg, 0.119 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ until the starting material was

consumed on TLC analysis, and then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (5 mL×3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford **16** (28.2 mg, 81%, 93% *ee*) as a colorless oil: *R*_f = 0.55 (ethyl acetate only); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23-4.09 (m, 4H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (dd, *J* = 14.6, 8.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 25.8, 8.9 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.6 (d, *J* = 3.8 Hz), 197.6, 63.0 (d, *J* = 6.7 Hz), 62.5 (d, *J* = 6.7 Hz), 52.1 (d, *J* = 138.5 Hz), 48.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 38.9 (d, *J* = 3.8 Hz), 36.2, 27.8 (d, *J* = 11.5 Hz), 23.5, 16.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 16.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 14.8; IR (ATR) *v*_{max} 1742, 1683, 1246, 1018, 961, 790, 752, 563, 532; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₃NaO₅PS 345.0902; found 345.0895; [α]_D²³ = -23 (*c* 0.60, CHCl₃); *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell OD-H 0.46 cm Φ × 25 cm; hexane/isopropanol = 19/1; flow rate = 1.0 ml/min; retention time: 16.6 min for **ent-16**, 17.9 min for **16**.⁴⁾

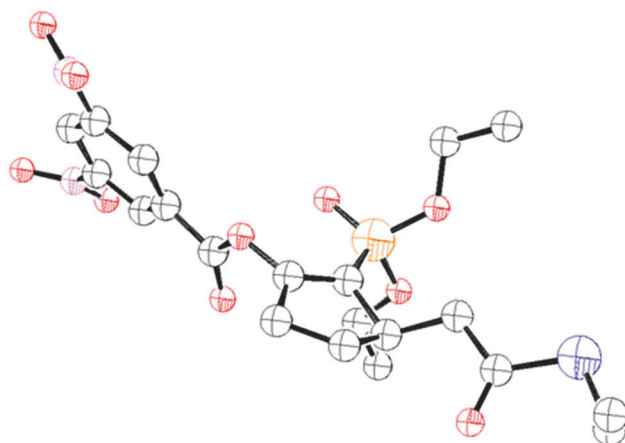
(*R*)-2-(diethoxyphosphoryl)-3-(2-(ethylthio)-2-oxoethyl)cyclopent-1-en-1-yl 3,5-dinitrobenzoate (20)



To a stirred solution of **16** (20.0 mg, 0.0595 mmol) in THF (0.4 mL), NaH (60%, 3.6 mg, 0.0892 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 10 min at 0 °C, 3,5-dinitrobenzoyl chloride (15.1 mg, 0.0655 mmol) in THF (0.2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (0.5 mL) and extracted with ethyl acetate (5 mL×3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) to afford **20** (30.1 mg, 98 %) as a white solid: *R*_f = 0.70 (hexane/ethyl acetate = 1/1); ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 3H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 3.4 Hz, 1H), 2.97-2.72 (m, 4H), 2.64 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.9, 163.1, 160.0, 148.8, 133.1, 130.2, 122.9, 118.7 (d, *J* = 188.9 Hz), 62.2, 62.1 (d, *J* = 4.8 Hz), 48.1, 41.2 (d, *J* = 8.5 Hz), 32.4, 27.4, 23.5, 16.5 (d, *J* = 6.0 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz), 14.8; IR (ATR) *v*_{max} 1544, 1344, 1253, 1148, 1046, 1017, 964, 729, 716; mp 90.3-91.6 °C; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₅N₂NaO₁₀PS 539.0865, found 539.0860; [α]_D²⁵

= +24 (*c* 0.31, CHCl₃).

ORTEP diagram of **20**



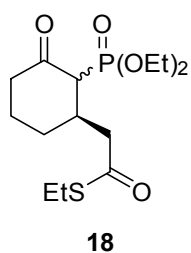
CCDC 1523414

Flack parameter : 0.05(8)

R factor : 0.1885

wR factor : 0.2340

S-ethyl 2-((1*R*)-2-(diethoxyphosphoryl)-3-oxocyclohexyl)ethanethioate (18)

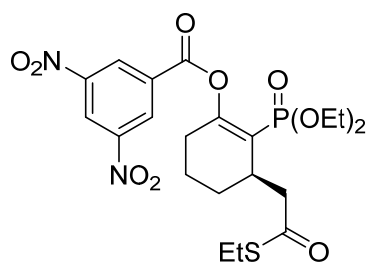


Procedure for catalytic asymmetric Mukaiyama-Michael reaction: To a suspension of Cu(OTf)₂ (18.1 mg, 0.0251 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added bis(oxazoline) ligand **L3** (21.8 mg, 0.0552 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) via a cannula. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and turned to clear green solution of **L3**-Cu(OTf)₂ complex.

To a stirred solution of 2-(diethoxyphosphoryl)-2-cyclohexen-1-one **17^e** (58.2 mg, 0.0251 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added **L3**-Cu(OTf)₂ complex solution. After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to -78 °C and (1-(ethylthio)vinyl)oxy)trimethylsilane^b) (48.7 mg,

0.276 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until the starting material was consumed on TLC analysis, and then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford a mixture of keto-enol tautomers **18** (75.1 mg, 89%, 88% *ee*) as a colorless oil: $R_f = 0.50$ (ethyl acetate only); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33-3.92 (m, 4H), 3.44-1.43 (m, 11H), 1.40-1.18 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 206.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 205.4 (d, $J = 1.9$ Hz), 198.7, 197.9, 197.4, 171.6 (d, $J = 5.8$ Hz), 91.6 (d, $J = 177.3$ Hz), 62.9 (t, $J = 7.2$ Hz), 62.7 (d, $J = 6.7$ Hz), 62.3 (d, $J = 6.7$ Hz), 62.0 (d, $J = 4.8$ Hz), 61.9 (d, $J = 4.8$ Hz), 55.2 (d, $J = 123.6$ Hz), 55.0 (d, $J = 126.5$), 48.0, 47.7 (d, $J = 17.3$ Hz), 47.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 37.3 (d, $J = 5.8$ Hz), 34.9 (d, $J = 2.9$ Hz), 30.6 (d, $J = 6.7$ Hz), 29.1 (d, $J = 14.4$ Hz), 27.0, 26.1 (d, $J = 8.6$ Hz), 25.8, 24.9, 23.4 (d, $J = 4.8$ Hz), 21.7, 17.3, 16.6-16.2 (m), 14.9-14.6 (m); IR (ATR) ν_{max} 1722, 1545, 1344, 1280, 1170, 1019, 971, 730, 722; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NaO}_5\text{PS}$ 359.1058; found 359.1051; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -23$ (c 0.72, CHCl_3).

(R)-2-(diethoxyphosphoryl)-3-(2-(ethylthio)-2-oxoethyl)cyclohex-1-en-1-yl 3,5-dinitrobenzoate (19)

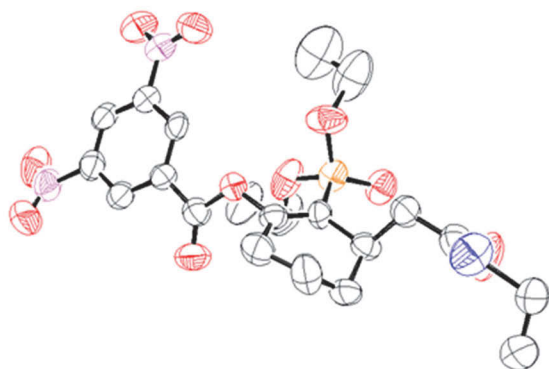


19

To a stirred solution of **17** (18.7 mg, 0.0556 mmol) in THF (0.4 mL), NaH (60%, 2.3 mg, 0.0612 mmol) was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 10 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3,5-dinitrobenzoyl chloride (14.1 mg, 0.0612 mmol) in THF (0.2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (0.5 mL) and extracted with ethyl acetate (5 mL \times 3). The organic layer was combined, wash with brine (5 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) to afford **18** (28.3 mg, 96%) as a white solid: $R_f = 0.70$ (hexane/ethyl acetate = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26-9.17 (m, 3H), 4.12-4.01 (m, 4H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.71-2.27 (m, 3H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.27 (m, $J = 7.5$ Hz, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 197.8, 160.6 (d, $J = 22.9$ Hz), 148.8, 133.6, 130.0, 122.7, 120.2, 118.8, 62.3 (d, $J = 6.0$ Hz), 62.1 (d, $J = 6.0$ Hz), 47.3, 32.9 (d, $J = 4.8$ Hz), 28.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 25.3 (d, $J = 8.5$ Hz), 23.5, 17.5, 16.40 (d, $J = 3.6$ Hz), 16.35 (d, $J = 3.6$ Hz), 14.8; IR (ATR) ν_{max} 1709, 1683, 1544, 1344, 1208, 1167, 1015, 969, 721, 678; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for

C₂₁H₂₇N₂NaO₁₀PS 553.1022; found 553.1016; $[\alpha]_D^{24} = +4.1$ (*c* 0.44, CHCl₃); *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA 0.46 cm $\Phi \times 25$ cm; hexane/isopropanol = 19/1; flow rate = 1.0 ml/min; retention time: 38.0 min for **19**, 46.6 min for **ent-19**.⁴⁾

ORTEP diagram of **19**



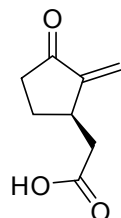
CCDC 1523097

Flack parameter : 0.020(9)

R factor : 0.1003

wR factor : 0.2063

S-ethyl (*R*)-2-(2-methylene-3-oxocyclopentyl)ethanethioate ((*R*)-homosarkomycin)



(*R*)-homosarkomycin

To a stirred solution of **16** (100 mg, 0.318 mmol) in THF (3.0 mL), Paraformaldehyde (37.2 mg, 1.24 mmol) and K₂CO₃ (129 mg, 0.931 mmol) in H₂O (0.5 ml) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed on TLC analysis, and then diluted with H₂O (5 mL) and Et₂O (5 ml). The aqueous layer was extracted with

Et₂O (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude product, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in 1,4-dioxane (16 mL), AgNO₃ (211 mg, 1.24 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 65 °C until the starting material was consumed on TLC analysis. Then, the mixture was cooled to room temperature, filtered through a Celite pad and the residue was washed with Et₂O for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and then purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford **(R)-homosarkomycin** (20.6 mg, 43% for 2 steps) as a colorless oil: R_f = 0.20 (hexane/ethyl acetate = 1/1); ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.69-8.34 (br, 1H), 6.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.38-3.07 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 16.3, 6.0 Hz, 1H), 2.61-2.19 (m, 4H), 1.72-1.52 (m, 1H); ¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.3, 177.8, 147.3, 117.7, 38.6, 37.0, 37.2, 26.6; IR (ATR) ν_{max} 2925, 1724, 1638, 1560, 1459, 1407, 1241, 1176, 1101, 950; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₈H₁₀NaO₃ 177.0528; found 177.0523; [α]_D²⁴ = -20 (c 0.060, CHCl₃). The spectroscopic data are consisted with the previously reported data.¹⁾

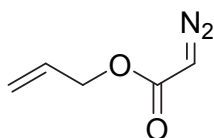
Reference.

- a) Hanessian, S.; Mainetti, E.; Lecomte, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4047.
- b) Shiina, I.; Hashizume, M.; Yamai, Y.; Oshiumi, H.; Shimazaki, T.; Takasuna, Y.; Ibuka, R. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 6601.
- c) Snider, B. B.; and Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615.
- d) The racemic compounds were prepared by using BF₃·OEt₂ instead of **Ligand**-Cu(OTf)₂ complexes.
- e) Wada, E.; Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 860.
- f) Tanimori, S.; Kainuki, T.; Nakayama, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 1.

第三章 触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応を用いた cotylenin A の合成研究

第二節 α -ジアゾ- β -オキシシランの CAIMCP の開発

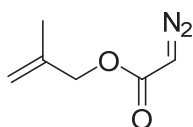
allyl 2-diazoacetate (**23**)



23

To a stirred solution of allyl acetate (3.2 mL, 29.9 mmol) in THF (299 mL) was added a solution of LiHMDS (1.06 M in *n*-hexane, 31.2 mL, 34.4 mmol) dropwise at -78 °C. The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 min and then was treated with 2,2,2-trifluoroethyl trifluoroacetate (4.5 mL, 33.7 mmol). The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 h and then to the solution was added deionized H₂O (5.3 mL, 299 mmol). After 10 min, the solution was dissolved in CH₃CN (20 mL) and to the resultant solution was added a solution of *p*-nitrobenzenesulfonyl azide (6.8 g, 29.9 mmol) in CH₃CN (20 mL), and then, Et₃N (16.7 mL, 119.6 mmol) were added. The resultant solution was stirred at room temperature for 12 h and was then concentrated to a volume of ca. 10 mL. The residue was diluted with 30 mL of Et₂O, quenched with 10% NaOH aqueous solution (20 mL), extracted with Et₂O (20 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (50 mL \times 1), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane only) to afford the known diazo ketone **23** (2.45 g, 65%) as a bright yellow oil; R_f = 0.43 (hexane/ethyl acetate = 4/1). The spectroscopic data are consistent with the reported data.¹⁾

2-methylallyl 2-diazoacetate (**26**)

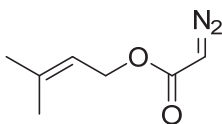


26

To a stirred solution of bromoacetyl bromide (1.8 mL, 0.0208 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL), K₃PO₄ (7.4 g, 0.0348 mmol) and then β -methylallyl alcohol (1.2 mL, 0.0139 mmol) were added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h, and then diluted with CH₂Cl₂ and quenched with H₂O (300 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (150 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with 0.5M-HCl (300 mL \times 1), water (300 mL \times 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude methallyl ester in THF (140 mL), *N, N'*-ditosylhydrazine (9.5 g, 0.0278 mmol) and then DBU (10.4 mL, 0.0695 mmol) were added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (150 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (150 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (300 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford the diazo ketone **26** (1.09 g, 56%) as a bright yellow oil; *R_f* = 0.43 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.78 (1H, br), 4.56 (2H, s), 1.76 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 140.0, 113.0, 68.0, 46.3, 19.5; IR (ATR) ν_{max} 2106, 1685, 1379, 1345, 1230, 1173, 1016, 738 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₆H₈N₂NaO₂ 163.0483, found 163.0479.

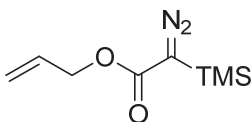
3-methylbut-2-en-1-yl 2-diazoacetate (**29**)



29

29 was prepared from prenyl acetate and purified according to the procedure for **23**, and was obtained as a bright yellow oil (1.46 g, 78%); *R_f* = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 4/1). The spectroscopic data are consistent with the reported data.¹⁾

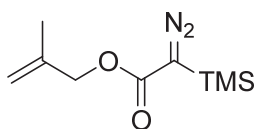
allyl 2-diazo-2-trimethylsilylacetate (**24**)



24

General procedure for the silylation of diazo acetates: Procedure A. A stirred solution of **23** (280 mg, 2.22 mmol) in Et₂O (4.4 mL) was cooled to 0 °C in an ice-water bath and to the solution was added DBU (0.5 mL, 3.33 mmol) dropwise over 1 min. After 30 min, trimethylsilyl chloride (0.42 mL, 3.3 mmol) was added dropwise over 1 min, and the resulting solution was stirred for 6 h while the ice-water bath warmed to room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL), and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane only) to afford **24** (246 mg, 56%) as a yellow oil: *R_f* = 0.66 (hexane/ethyl acetate = 4/1); The spectroscopic data are consistent with the reported data.²⁾

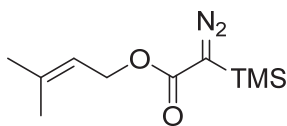
2-methylallyl 2-diazo-2-trimethylsilylacetate (**27**)



27

27 was prepared from **26** according to *Procedure A* and was obtained as a yellow oil (85%); $R_f = 0.59$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.56 (2H, s), 1.76 (3H, s), 0.28 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ; 169.1, 138.5, 118.9, 61.6, 25.9, 18.1, -1.43; IR (ATR) ν_{max} 2958, 2086, 1685, 1248, 1207, 1178, 1084, 839, 764 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}$ 235.0879, found 235.0875.

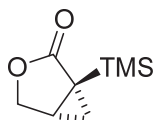
3-methyl but-2-enyl 2-diazo-2-trimethylsilylacetate (30)



30

30 was prepared from **29** according to *Procedure A* and was obtained as a yellow oil (32%); $R_f = 0.80$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.63 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.76 (3H, s), 1.71 (3H, s), 0.25 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 138.7, 118.8, 61.5, 44.7, 25.7, 18.0, -1.53; IR (ATR) ν_{max} 3115, 2917, 2105, 1687, 1444, 1386, 1357, 1342, 1306, 1235, 1172, 994, 960, 739 cm^{-1} ; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}$: 249.1035, found: 249.1030.

(1S,5R)-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (31)

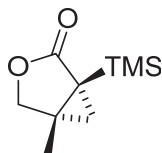


31

General procedure for the catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of α -diazo- α -silyl acetates: *Procedure B.* Tetrakis(acetonitrile)copper(I)hexafluorophosphate (5.3 mg, 0.0143 mmol) and ligand **L-4** (9.0 mg, 0.0214 mmol) was dissolved in toluene (14.3 mL) in a dried flask under Ar. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then to the light green solution was added a solution of toluene azeotroped allyl 2-diazo-2-trimethylsilylacetate **24** (28.4 mg, 0.143 mmol) in toluene (0.5 mL \times 3) via a cannula. The reaction mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 72 h, then cooled to room temperature, and quenched with NH_4OH aqueous solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with ether (2 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **31** (25.0 mg, 98%, 94% *ee*) as a yellow oil. $R_f = 0.20$ (hexane/ethyl acetate = 4/1). *Ee* was determined by GC (Capillary column RT- γ -DEXsm, SUPELCO,

30 m×0.25 mm×0.25 μm) at 150 °C constant. Retention time: 3.5 min for *ent*-**31**, 3.8 min for **31**; $[\alpha]_D^{21} +58$ (*c* 0.63, 94% *ee*, CHCl₃). The spectroscopic data are consistent with the reported data.²⁾

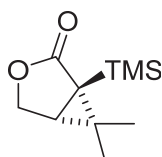
(1*S*,5*R*)-5-methyl-1-(trimethylsilyl)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (32)



32

32 was prepared according to *Procedure B* and was obtained as a yellow oil (59%, 79% *ee*, when tetrakis(acetonitrile)copper(I)tetrafluoroborate and **L2** were used.); $R_f = 0.40$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); *Ee* was determined by GC (Capillary column RT-γ-DEXsm, SUPELCO, 30 m×0.25 mm×0.25 μm) at 150 °C constant. Retention time: 3.7 min for *ent*-**32**, 4.1 min for **32**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 0.19 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.6, 72.6, 31.3, 23.0, 20.5, 16.5, -1.58; IR (ATR) ν_{\max} 2955, 1747, 1248, 1191, 1056, 1018, 839, 800, 694 cm⁻¹; HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calcd for C₉H₁₆NaO₂Si 207.0817, found 207.0813; $[\alpha]_D^{21} +40$ (*c* 0.65, CHCl₃).

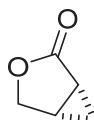
(1*R*,5*R*)-6,6-dimethyl-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (33)



33

33 was prepared according to *Procedure B* and was obtained as a yellow oil (80%, 96% *ee*): $R_f = 0.23$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); *Ee* was determined by GC (Capillary column RT-γ-DEXsm, SUPELCO, 30 m×0.25 mm×0.25 μm) at 150 °C constant. Retention time: 3.6 min for **33**, 4.0 min for *ent*-**33**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz), 4.16 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 1.94 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 1.25 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.20 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 66.4, 35.2, 28.5, 28.0, 24.4, 17.5, 0.0; IR(ATR) ν_{\max} 2954, 2901, 1747, 1379, 1359, 1250, 1173, 1101, 1062, 1049, 992, 842, 627 cm⁻¹; HRMS(ESI) $[M+Na]^+$ calcd for C₁₀H₁₈O₂NaSi: 221.0974, found: 221.0968; $[\alpha]_D^{21} +32$ (*c* 0.69, CHCl₃).

(1*R*,5*S*)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (34)

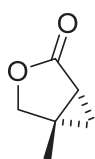


34

General procedure for the desilylation of α-silyl lactone: Procedure C. To a solution of

(1*S*,5*R*)-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **31** (15.1 mg, 0.088 mmol) in THF (0.2 mL) was added TBAF (1.0M, 0.088 mL, 0.088 mmol) at room temperature. After 30 min, the mixture was quenched with NH₄Cl aqueous solution (2 mL), and the aqueous layer was extracted with ether (2 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (2 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 8/1) to afford the known (1*R*,5*S*)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **34** (3.5 mg, 41%) as a white solid; *R*_f = 0.23 (hexane/Et₂O = 1/1); [α]_D²³ +5.7 (*c* 0.38, CHCl₃). The spectroscopic data are consistent with the reported data.³⁾

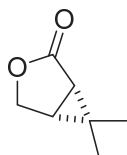
(1*R*,5*S*)-5-methyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (35)



35

35 was prepared according to *Procedure C* and was obtained as a white solid (34%); *R*_f = 0.19 (hexane/Et₂O = 1/1); [α]_D²³ +18 (*c* 0.28, MeOH). The spectroscopic data are consistent with the reported data.⁴⁾

(1*S*,5*R*)-6,6-dimethyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (36)

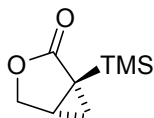


36

36 was prepared according to *Procedure C* and was obtained **36** (46%) as a white solid; *R*_f = 0.21 (hexane/Et₂O = 1/1); [α]_D²³ +52 (*c* 0.67, CHCl₃). The spectroscopic data are consistent with the reported data.⁴⁾

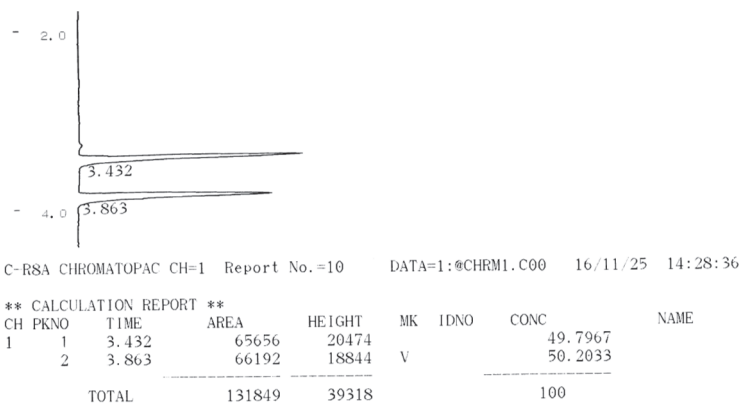
Chiral GC chart of the products of the CAIMCP

(1*S*,5*R*)-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**31**)

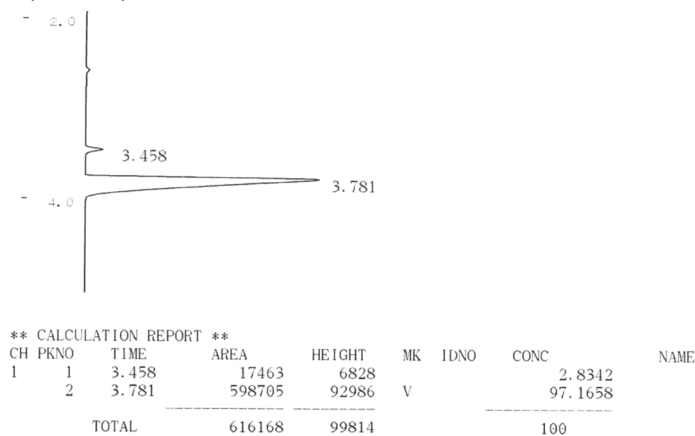


31

Chiral GC chart (racemic)

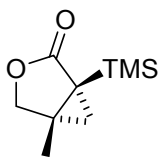


Chiral GC chart (94% *ee*)



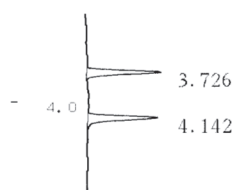
Ee was determined by GC (Capillary column RT- γ -DEXsm, SUPELCO, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m) at 150 $^{\circ}$ C constant. Retention time: 3.5 min for *ent*-**31**, 3.8 min for **31**.

(1*S*,5*R*)-5-methyl-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (32)



32

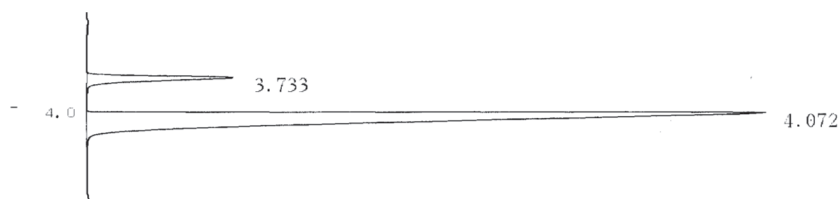
Chiral GC chart (racemic)



**** CALCULATION REPORT ****

CH	PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1	0.955	28870144	19437188			99.8875	
	3	3.726	15942	6235			0.0552	
	4	4.142	16564	5858			0.0573	
TOTAL			28902646	19449280			100	

Chiral GC chart (79% ee)

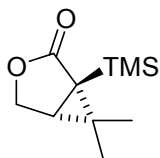


**** CALCULATION REPORT ****

CH	PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1	0.959	29325160	17239098	S		95.5136	
	6	3.733	144597	48656			0.471	
	7	4.072	1232846	225780			4.0154	
TOTAL			30702600	17513530			100	

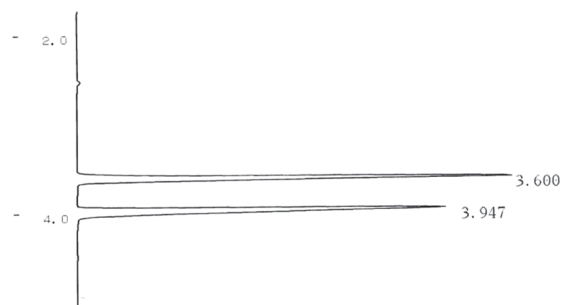
Ee was determined by GC (Capillary column RT- γ -DEXsm, SUPELCO, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m) at 150 °C constant. Retention time: 3.7 min for *ent*-32, 4.1 min for 32.

(1*R*,5*R*)-6,6-dimethyl-1-trimethylsilyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (33)



33

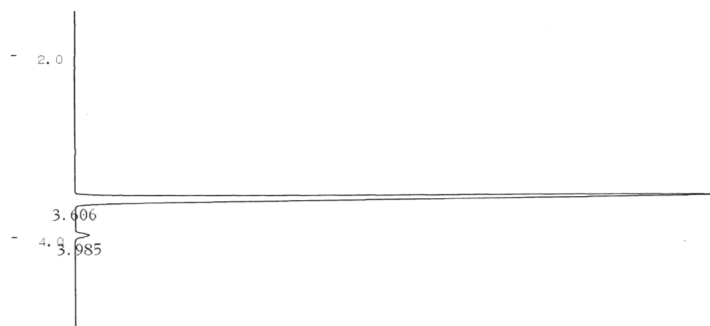
Chiral GC chart (racemic)



**** CALCULATION REPORT ****

CH	PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1	3.6	994518	311265			49.7771	
	2	3.947	1003424	287870			50.2229	
TOTAL			1997942	599134			100	

Chiral GC chart (96% ee)



C-RSA CHROMATOPAC CH=1 Report No.=11 DATA=1:@CHRM1.C00 16/12/09 13:19:06

**** CALCULATION REPORT ****

CH	PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1	3.606	1603140	542153			97.9101	
	2	3.985	34220	10726	V		2.0899	
TOTAL			1637359	552879			100	

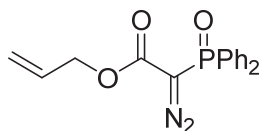
Ee was determined by GC (Capillary column RT- γ -DEXsm, SUPELCO, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m) at 150 $^{\circ}$ C constant. Retention time: 3.6 min for **33**, 4.0 min for *ent*-**33**.

References.

- 1) Bolsønes, M.; Bonge-Hansen, H. T.; Bonge-Hansen, T. *Synlett* **2014**, 25, 221-224.
- 2) Alt, M.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1537-1542
- 3) Hasegawa, D.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7185-7187.
- 4) Jakovac, I. J.; Goodbrand, H. B. Lok, K.P.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4659-4665.

第三節 α -ジアゾ- β -オキシホスフィンオキシドの CAIMCP の開発

allyl 2-diazo-2-(diphenylphosphoryl)acetate (**41**)



41

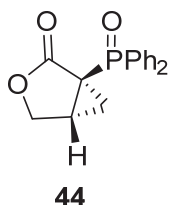
General Procedure for α -diazo α -diphenylphosphoryl acetate: *Procedure A*.

To a solution of 2-(diphenylphosphoryl)acetic acid **37**¹ (1.13 g, 4.34 mmol) in CH₂Cl₂ (43.4 ml) at 0 °C was added oxalyl chloride (0.44 ml, 5.20 mmol) and was stirred. After 30 min, allyl alcohol (0.52 ml, 5.20 mmol) was added at 0 °C and stirred for 1 h. The mixture was quenched with NaHCO₃ aqueous solution (5 ml), extracted with ethyl acetate (10 ml x 3). The combined organic layer was washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the allyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate **38**, which was used for the next reaction without further purification.

To a solution of crude allyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate **38** in CH₃CN (12.1 ml) was added K₂CO₃ (1.2 g, 8.76 mmol) at room temperature, and then a solution of *p*-toluenesulfonyl azide (1.33 g, 8.76 mmol) in CH₃CN (5 ml x 2) via a cannula. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 day. The light yellow reaction mixture was quenched with 3*N* KOH aqueous solution (20 ml), extracted with ethyl acetate (10 ml x 3). The combined organic layer was washed with brine (30 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford allyl 2-diazo-2-(diphenylphosphoryl)acetate **41** (888 mg, 63%) as a yellow solid: R_f = 0.74 (hexane/ethyl acetate = 1/1); mp = 58-60 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.82 (4H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.50 (4H, m), 5.79-5.69 (1H, m), 5.18 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 5.15 (1H, s), 4.57 (2H, d, *J* = 17.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (d, *J* = 12.1 Hz), 132.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 131.9 (d, *J* = 10.9 Hz), 131.39, 130.0 (d, *J* = 102.6 Hz), 128.7 (d, *J* = 13.3 Hz), 118.9, 66.1, 21.6;

IR(ATR) ν_{\max} 2115, 1697, 1438, 1362, 1270, 1202, 1120, 939, 742, 725, 701, 573, 562, 551 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaP}$: 349.0718, found: 349.0712.

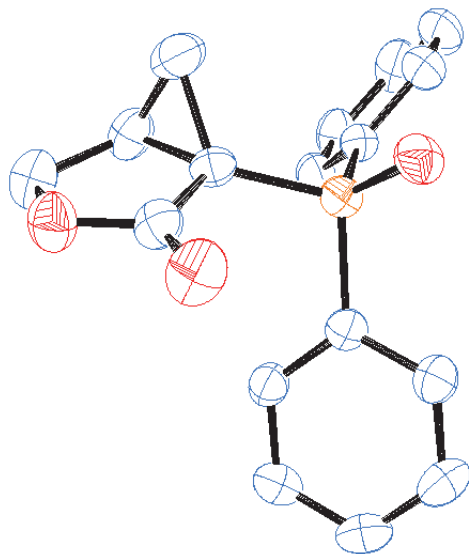
(1*S*, 5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (44)



General Procedure for Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of α -diazo α -diphenylphosphoryl acetate : Procedure B.

Tetrakis(acetonitrile)copper(I)hexafluorophosphate (6.1 mg, 0.0165 mmol) and a ligand **L-14** (13.1 mg, 0.0247 mmol) was placed in a dried flask (8.2 ml) under Ar atmosphere and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the light green solution, allyl 2-diazo-2-(diphenylphosphoryl)acetate **41** (26.9 mg, 0.0824 mmol) in toluene (0.5 ml x 3) was added via a cannula. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 4 h, then cooled to room temperature, quenched with NH_4OH aqueous solution (5 ml), extracted with ethyl acetate (2 ml x 3). The combined organic layer was washed with brine (5 ml), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate only) to afford (1*S*,5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **44** (22.0 mg, 90%, 85% *ee*) as a white solid. R_f = 0.11 (benzene/ethyl acetate = 1/1). Recrystallized by hexane and CH_2Cl_2 and purified to >99% *ee*. *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA-3 0.46 cm ϕ x 25 cm; hexane/isopropanol = 2/1; flow rate = 0.5 ml/min; retention time: 12.5 min for *ent*-**44**, 15.0 min for **44**; R_f = 0.20 (benzene /ethyl acetate=1/1); mp = 159-161 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -52.4 (c 0.38, CHCl_3 , >99% *ee*); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.99 (2H, m), 7.82-7.72 (2H, m), 7.63-7.46 (6H, m), 4.33 (2H, m), 2.99 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.44 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (d, J = 10.9 Hz), 132.7, 132.6, 132.1 (d, J = 10.9 Hz), 131.7 (d, J = 10.9 Hz), 131.3 (d, J = 64.0 Hz), 130.4 (d, J = 64.0 Hz), 128.8 (d, J = 12.1 Hz), 128.7 (d, J = 12.1 Hz), 68.0, 26.7 (d, J = 102.6 Hz), 24.7, 17.5; IR(ATR) ν_{\max} 2365, 2355, 2034, 2025, 1765, 1437, 1268, 1189, 1122, 1051, 1022, 993, 751, 727, 540, 530 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NaP}$: 321.0657, found: 321.0650.

ORTEP diagram of **44**



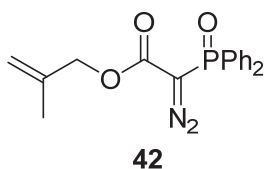
CCDC 1528227

Flack parameter : 0.01(6)

R factor : 0.1060

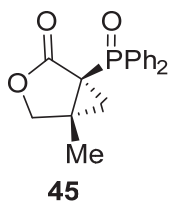
wR factor : 0.2383

2-diazo-2-methylallyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate (**42**)



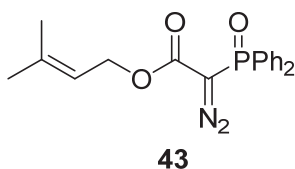
42 was prepared from **38**¹⁾ according to *Procedure A* and was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford 2-diazo-2-methylallyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate **42** (67%) as a yellow solid; $R_f = 0.7$ (hexane/ethyl acetate = 1/1); mp = 64-66 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.73 (4H, m), 7.54-7.48 (6H, m), 4.83 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.50 (2H, s), 1.57 (3H, s); $^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 132.7 (d, $J = 2.5$ Hz), 131.8 (d, $J = 10.9$ Hz), 131.3, 129.7 (d, $J = 73.2$ Hz), 128.7 (d, $J = 13.3$ Hz), 113.6, 68.8, 21.5, 19.2; IR(ATR) ν_{max} 3062, 2117, 1699, 1659, 1438, 1271, 1200, 1161, 1120, 741, 725, 701, 574, 561 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{NaP}$: 363.0874, found: 363.0867.

(1*S*,5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-5-methyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**45**)



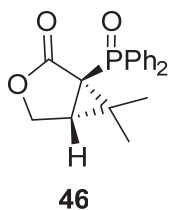
45 was prepared from **42** according to *Procedure B* and was purification by flash chromatography (ethyl acetate only) to afford (1*S*,5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-5-methyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **45** (16.5 mg, 57%, 37% *ee*) as a white solid.; *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA-3 0.46 cm ϕ \times 25 cm; hexane/isopropanol=2/1; flow rate=0.5 ml/min; retention time: 12.5 min for *ent*-**45**, 14.9 min for **45**; R_f = 0.19 (benzene/ethyl acetate = 1/1); mp = 133-135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.75 (4H, m), 7.61-7.48 (6H, m), 4.28 (1H, d, J = 9.75 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.75 Hz), 1.68 (3H, s), 1.52 (1H, d, J = 4.1 Hz), 1.51 (1H, d, J = 4.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (d, J = 10.9 Hz), 132.5, 132.4 (d, J = 2.4 Hz), 132.0 (d, J = 10.9 Hz), 131.8, 131.7 (d, J = 10.9 Hz), 131.0, 128.8 (d, J = 12.1 Hz), 128.4 (d, J = 13.3 Hz), 72.4, 34.8, 28.5 (d, J = 102.0 Hz), 23.1, 14.6; IR(ATR) ν_{max} 1761, 1437, 1305, 1210, 1193, 1122, 1068, 794, 727, 704, 694, 605, 538 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{P}$: 335.0813, found: 335.0803.

2-diazo-3-methylbut-2-enyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate (**43**)



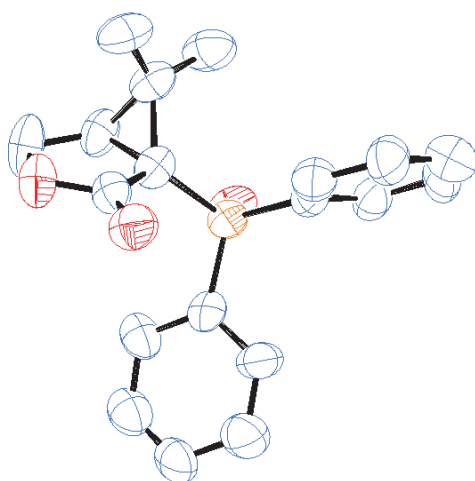
43 was prepared from **38**¹⁾ according to *Procedure A* and was purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to afford 2-diazo-3-methylbut-2-enyl 2-(diphenylphosphoryl)acetate **43** (686 mg, 32%) as a yellow solid; R_f = 0.41 (hexane/ethyl acetate = 1/1); mp = 65-69 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.82 (4H, m), 7.62-7.46 (6H, m), 5.13 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.57 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.70 (3H, s), 1.59 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (d, J = 12.1 Hz), 134.2 (d, J = 2.4 Hz), 131.0 (d, J = 10.5 Hz), 130.7, 129.9 (d, J = 102.5 Hz), 128.8 (d, J = 13.3 Hz), 118.6, 68.7, 25.6, 21.5, 18.1; IR(ATR) ν_{max} 2955, 1778, 1712, 1642, 1499, 1202, 1010, 795 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: 354.1133, found: 354.1126.

(1*R*,5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-6,6-dimethyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**46**)



46 was prepared from **43** according to *Procedure A* and was purification by flash chromatography (ethyl acetate only) to afford (1*S*,5*R*)-1-(diphenylphosphoryl)-5-methyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **8c** (25.2 mg, 83%, 91% *ee*) as a white solid. **46** was recrystallized by hexane and CH₂Cl₂ (99% *ee*); *R_f* = 0.19 (benzene/ethyl acetate = 1/1); mp = 166-168 °C; *Ee* was determined by HPLC (254 nm); Daicel Chiral Cell IA-3 0.46 cm φ×25 cm; hexane/isopropanol = 4/1; flow rate=0.5 ml/min); retention time: 18.0 min for *ent*-**46**, 24.4 min for **46**; [α]_D²³ -155 (*c* 0.64, CHCl₃, 99% *ee*); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.07 (2H, m), 7.65-7.35 (8H, m), 4.43 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 4.25 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 1.36 (3H, s), 1.30 (3H, s); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (d, *J* = 10.9 Hz), 133.1, 132.2, 131.9, 131.6 (d, *J* = 10.9 Hz), 131.3 (d, *J* = 10.9 Hz), 130.2, 128.5 (d, *J* = 13.3 Hz), 128.2 (d, *J* = 12.1 Hz), 65.52, 37.37 (d, *J* = 97.8 Hz), 34.87, 31.27, 20.7, 16.90; IR(ATR) *v*_{max} 3057, 2960, 2924, 1754, 1460, 1437, 1250, 1178, 1120, 1101, 988, 725, 702, 694 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₉O₃NaP: 349.0970, found: 349.0963.

ORTEP diagram of **46**



CCDC 1528228

Flack parameter : 0.02(3)

R factor : 0.0495

wR factor : 0.0949

Preparation of the ligands for catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation

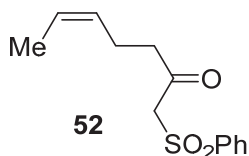
4,5-dihydro-2-(2-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)propan-2-yl)oxazole(L-1),^{2a)}
(S)-4,5-dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)propan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-2),^{2b)}
(S)-4,5-dihydro-2-(3-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)pentan-3-yl)-4-isopropylloxazole(L-3),^{2c)}
(S)-4,5-dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,3-diphenylpropan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-4),^{2a)}
(S)-4-tert-butyl-2-(2-((S)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)propan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole(L-5),^{2a)}
(S)-2-(1,3-Dicyclohexyl-2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropyl-oxazol-2-yl)propan-2-yl)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazole(L-6),^{2d)}
(S)-4,5-Dihydro-2-(3-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,5-diphenylpentan-3-yl)-4-isopropylloxazole(L-7),^{2d)}
(S)-4,5-Dihydro-2-(1-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)cyclohexyl)-4-isopropylloxazole(L-8),^{2d)}
(S)-4,5-Dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,3-di-o-tolylpropan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-9)^{2d)},
(S)-4,5-Dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,3-di-m-tolylpropan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-10),^{2d)}(S)-4,5-Dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,3-di-p-tolylpropan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-11),^{2d)}
(S)-2-(1,3-Bis(4-phenylphenyl)-2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)propan-2-yl)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazole(L-12)^{2d)},
(S)-2-(1,3-Bis(4-tert-butylphenyl)-2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)propan-2-yl)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazole(L-13)^{2d)},
(S)-4,5-Dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1,3-bis(3,5-dimethylphenyl)propan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-14)^{2d)},
(S)-2-(1,3-Bis(3,5-di-tert-butylphenyl)-2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)propan-2-yl)-4,5-dihydro-4-isopropyl-oxazole(L-15)^{2d)},
(S)-4,5-dihydro-2-(2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-3-(naphthalen-2-yl)-1-(naphthalen-3-yl)propan-2-yl)-4-isopropylloxazole(L-16)^{2d)}
were prepared by the literature methods (see the corresponding references).

References

1. E. N. Tsvetkov, N. A. Bondarenko, I. G. Malakhova, M. I. Kabachnik, *Synthesis* **1986**, 198.
2. (a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728; (b) P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rueegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 265; (c) M. Honma, T. Sawada, Y. Fujisawa, M. Utsugi, H. Watanabe, A. Umino, T. Matsumura, T. Hagihara, M. Takano, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860; (d) T. Sawada, M. Nakada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 350.

第4章 α -ジアゾ- β -ケトスルホンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化を用いたA環フラグメントの構築

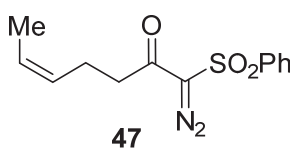
(Z)-1-(phenylsulfonyl)hept-5-en-2-one (**52**)



To a stirred solution of MeSO₂Ph (1.6 g, 10.5 mmol) in THF were added a *n*-BuLi (in hexane, 13.1 ml, 20.9 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for an hour. The orange suspension was added aldehyde **40** (1 g, 3.78 mmol) in THF at 0 °C. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 2/ 1) to afford **41** as white solid.

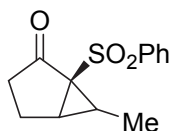
To a stirred solution of **41** in CH₂Cl₂ (15 mL), NaHCO₃ (1.6 g, 19.7 mmol) and Dess–Martin periodinane (1.5 g, 2.36 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 ml). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford product **42** (290 mg, 12 % for 2 steps) as white solid: R_f = 0.6 (hexane/ethyl acetate = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

(Z)-1-diazo-1-(phenylsulfonyl)hept-5-en-2-one (**47**)



To a stirred solution of **52** (280 mg, 1.11 mmol) and K₂CO₃ (230 mg, 1.67 mmol) in CH₃CN were added TsN₃ (230 mg, 1.17 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **47** (293 mg, 95%) as yellow crystal. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.93 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 3H), 5.51-5.38 (m, 1H), 5.30-5.17 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.57-1.45 (m, 3H)

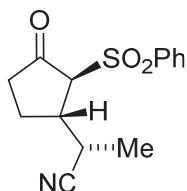
(1S)-6-methyl-1-(phenylsulfonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (48)



48

A toluene azeotroped CuCl (3.6 mg, 0.036 mmol) and NaBARF (32 mg, 0.036) were placed in a dried flask under an Ar atmosphere and to this flask was added a solution of toluene azeotroped **L4** (23 mg, 0.0539 mmol) in toluene (1.0 mL×2) via a cannula. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h and then to the light green solution was added a solution of toluene azeotroped **47** (50 mg, 0.18 mmol) in toluene (1.0 mL×2) via a cannula. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 48 h, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1.5 mL), and extracted with ethyl acetate (1.5 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (1.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **48** (40.0 mg, quant, 89 % *ee*) as a white solid. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-7.90 (m, 2H), 7.71-7.45 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.18-2.00 (1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

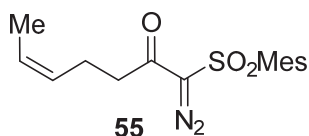
(S)-2-((1S,2S)-2-(phenylsulfonyl)-3-oxocyclopentyl)propanenitrile (57)



57

To a stirred solution of **56** (10.0 mg, 0.0400 mmol) in DMSO (0.5 ml) were added NaCN (6 mg, 0.120 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100°C for an hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **57** (6.5 mg, 60%) as colorless crystal. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.91 (m, 2H), 7.78-7.50 (m, 3H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.63-2.32 (m, 3H), 1.92-1.72 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

(Z)-1-diazo-1-(mesitylsulfonyl)hept-5-en-2-one (55)

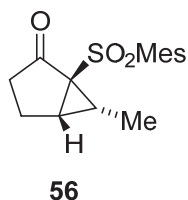


To a stirred solution of MeSO₂Mes (750 mg, 3.78 mmol) in THF (20 ml) were added a *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 4.7 ml, 7.56 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for an hour. The orange suspension was added aldehyde **50** in THF (10 ml) at 0°C. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 50/ 1) to afford **53** as white solid.

To a stirred solution of **53** in CH₂Cl₂ (27 mL), NaHCO₃ (2.3 g, 37.8 mmol) and Dess–Martin periodinane (1.9g, 4.158 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 ml). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford product **54** as white solid.

To a stirred solution of **54** and K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol) in CH₃CN (12 ml) were added TsN₃ (211 mg, 1.07 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **55** (200 mg, 13% for 3 steps) as yellow crystal. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 2H), 5.43 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

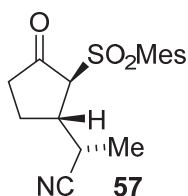
(1S,5S,6R)-1-(mesitylsulfonyl)-6-methylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (56)



A toluene azeotroped CuCl (1.0 mg, 0.0101 mmol) and NaBARF (8.3 mg, 0.0101 mmol) were placed in a dried flask under an Ar atmosphere and to this flask was added a

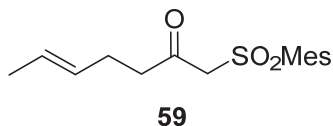
solution of toluene azeotroped **L4** (5.9 mg, 0.0151 mmol) in toluene (1.0 mL×2) via a cannula. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h and then to the light green solution was added a solution of toluene azeotroped **55** (30 mg, 0.0936 mmol) in toluene (1.0 mL×2) via a cannula. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 5 hours, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1.5 mL), and extracted with ethyl acetate (1.5 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (1.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **56** (22.6 mg, 87%, 94% *ee*) as a white solid. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.46 (ddd, J = 19.3, 12.0, 3.1 Hz, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.98-1.86 (1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

(S)-2-((1S,2S)-2-(mesitylsulfonyl)-3-oxocyclopentyl)propanenitrile (57)



To a stirred solution of **56** (66 mg, 0.226 mmol) in DMSO (2.3 ml) were added NaCN (33 mg, 0.677 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100°C for an hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **57** (63%) as colorless crystal. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 1.97-1.81 (1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

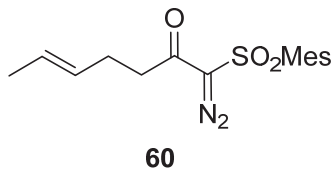
(E)-1-(mesitylsulfonyl)hept-5-en-2-one (59)



To a stirred solution of MeSO₂Mes (21.5 g, 0.108 mol) in THF were added a *n*-BuLi (in hexane) (133 ml, 0.239 mol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for an hour. The orange suspension was added **58** (14 g, 98.5 mmol) in THF at 0°C. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 50/ 1) to afford **59** (24.0 g, 83%) as white

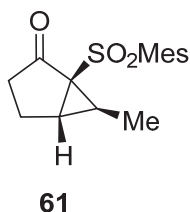
solid. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 5.51-5.27 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 3H).

(E)-1-diazo-1-(mesitylsulfonyl)hept-5-en-2-one (60)



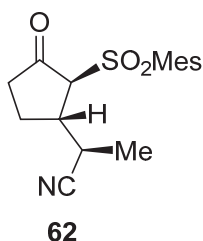
To a stirred solution of **59** (0.0815 mol) and K₂CO₃ (17.0 g, 0.122mol) in CH₃CN were added TsN₃ (16g, 0.0815 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 10/ 1) to afford **60** (18.5 g, 71%) as yellow crystal. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 6.2, 1.1 Hz, 4H).

(1S,5S,6S)-1-(mesitylsulfonyl)-6-methylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61)



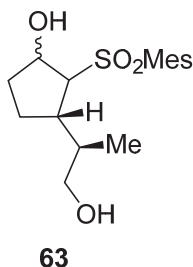
A toluene azeotroped CuCl (33 mg, 0.337 mmol) and NaBARF (299mg, 0.337 mmol) were placed in a dried flask under an Ar atmosphere and to this flask was added a solution of toluene azeotroped **L4** (212 mg, 0.506 mmol) in toluene (15 mL) via a cannula. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h and then to the light green solution was added a solution of toluene azeotroped **60** (1.08 mg, 0.0037 mmol) in toluene (25 mL) via a cannula. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 48 h, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1.5 mL), and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine (1.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **61** (1.0 g, 99%, 91% ee) as a white solid. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s, 2H), 2.81 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.02 (4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

(R)-2-((1S,2S)-2-(mesitylsulfonyl)-3-oxocyclopentyl)propanenitrile (62)



To a stirred solution of **61** (2.67 g, 9.13 mmol) in DMSO (100 mL) were added NaCN (1.34 g, 0.0274 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100°C for an hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **62** (2.86 g, 98%) as colorless crystal. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 2H), 3.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.63 (qd, J = 7.3, 4.1 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.54-2.30 (m, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

(3S)-3-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)-2-(mesitylsulfonyl)cyclopentan-1-ol (63)

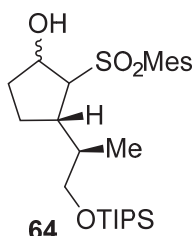


To a stirred solution of **53** (1.34 g, 4.19 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) and toluene (35 mL) was added DIBAL-H (10.5 ml, 10.5 mmol, 1M in toluene) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 2 hour. After the reaction was completed, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (10.0 mL), and Rochelle salt (10.0 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (1.0 mL×3), and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of crude product in EtOH (40 mL), NaBH₄ (310 mg, 8.38 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then H₂O (20 ml) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **63** (1.06 g, 80%) as a white solid: R_f = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 1/1). ¹HNMR

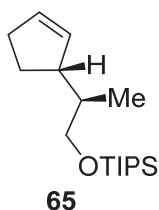
(500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 4.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 3.14-2.97 (2H), 2.70 (s, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 1H), 0.82 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

(3*S*)-2-(mesitylsulfonyl)-3-((*R*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)cyclopentan-1-ol (64)



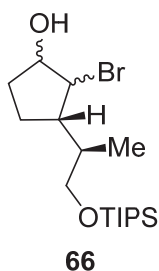
To a stirred solution of **63** (250 mg, 0.772 mmol) and imidazole (80 mg, 1.16 mmol) in DMF (8 mL) was added TIPSCl (149 mg, 0.772 mmol) and DMAP (24.4 mg, 0.154 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 12 hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 4/ 1) to afford **64** (369 mg, 99%) as colorless crystal. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 2H), 4.50-4.39 (1H), 3.86 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67-3.35 (m, 3H), 2.84-2.75 (1H), 2.69 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.93 (qd, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.07-0.91 (m, 21H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

((*R*)-2-((*R*)-cyclopent-2-en-1-yl)propoxy)triisopropylsilane (65)



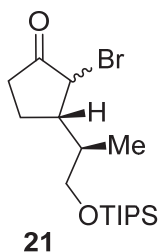
To a stirred solution of **64** (16.7 mg, 0.0346 mmol) and Na₂HPO₄ (42 mg, 0.346 mmol) in MeOH (0.4 mL) was added sodium amalgam at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 12 hour. After the reaction was completed, filtered through a Celite pad and the residue was washed with Et₂O for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and then purified by silica gel chromatography (hexane only) to afford **65** (7.1 mg, 72 %) as a colorless oil ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.64 (m, 2H), 3.65 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.75-2.65 (1H), 2.38-2.17 (m, 2H), 1.99 (tt, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.13-0.98 (m, 21H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

(3S)-2-bromo-3-((R)-1-((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)cyclopentan-1-ol (66)



To a stirred solution of **65** (70 mg, 0.248 mmol) and NaHCO₃ (104mg, 0.1239 mmol) in acetone (3.0 mL) and H₂O (1 mL) were added NBS (88mg, 0.496 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at same temperature for 12 hour. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 50/ 1) to afford **66** (73 mg, 78%, regioisomer 4 : 1) as colorless crystal. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.57-4.49 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 1H), 1.14-0.97 (m, 24H).

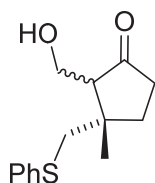
(3S)-2-bromo-3-((R)-1-((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)cyclopentan-1-one (21)



To a stirred solution of **66** (70 mg, 0.185 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL), NaHCO₃ (77mg, 0.926 mmol) and Dess–Martin periodinane (86 mg, 0.204 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 ml). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford product **21** (69 mg, quant.) as colorless oil. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 29.3, 9.8, 3.8 Hz, 2H), 2.59 (ddd, J = 18.7, 9.6, 4.3 Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.70 (2H), 1.16-0.97 (m, 24H).

第5章 CAIMCP を用いた cotylenin A の C 環フラグメントの合成

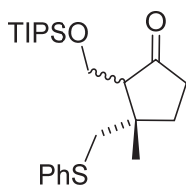
(3*S*)-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-3-((phenylthio)methyl)cyclopentanone (**68**)



68

To a stirred solution of (3*S*)-2-mesitylsulfonyl-3-methyl-3-phenylthiomethylcyclopentanone **69**¹⁾ (200 mg, 0.500 mmol) and formalin (38%, 0.2 mL, 2.48 mmol) in THF (5 mL), SmI₂ (1.2 M in THF, 2.0 mL, 2.48 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford a mixture of diastereomers (85 mg, 69%) as a clear oil: R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 1/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.38 (m, 5H), 3.60-3.91 (m, 2H), 2.86-3.20 (m, 2H), 1.64-2.53 (m, 5H), 1.00-1.32 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 220.8, 206.8, 152.1, 137.3, 137.0, 129.9, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 126.5, 126.4, 117.8, 59.4, 59.0, 46.0, 45.8, 44.2, 43.4, 35.7, 35.6, 35.5, 32.9, 32.1, 26.5, 26.3, 20.7; IR (ATR) ν_{max} 3504, 2956, 1727, 1480, 1064, 1008, 738, 690 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₈O₂NaS 273.0925, found 273.0920.

(3*S*)-3-methyl-3-phenylthiomethyl-2-triisopropylsilyloxymethylcyclopentan-1-one (**72**)

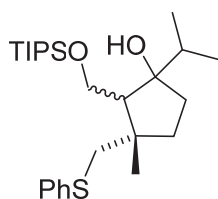


72

To a stirred solution of **68** (452 mg, 1.81 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL), 2,6-lutidine (0.24 mL, 2.17 mmol) and TIPSOTf (0.58 mL, 1.90 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford a mixture of diastereomers (710 mg, 97%) as a clear oil: R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 5H), 3.79-4.11 (m, 2H), 3.07-3.37 (m, 2H), 1.68-2.51 (m, 5H), 1.14-1.35 (m, 3H), 1.03-1.07 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 219.9, 218.2, 129.5, 129.2, 129.0, 128.9, 126.1, 125.9, 61.8, 61.3, 61.0, 59.8, 59.7, 46.7, 44.0, 36.5, 35.9, 32.7, 20.1, 18.13, 18.10, 18.08, 18.04, 11.91, 11.88; IR (ATR) ν_{\max} 2942, 2865, 1736, 1461, 1093, 1024, 881, 737, 688 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₈O₂NaSSi 429.2259, found 429.2256.

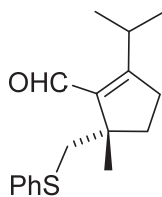
(3S)-1-isopropyl-3-methyl-3-phenylthiomethyl-2-triisopropylsilyloxymethylcyclopentan-1-ol (73)



73

To a stirred solution of **72** (100 mg, 0.246 mmol) in THF (2.5 mL), lanthanum chloride bis (lithium chloride) complex solution (0.6 M in THF, 0.41 mL, 0.246 mmol) was added²⁾. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then isopropyl magnesium chloride solution (2.0 M in THF, 0.62 mL, 1.23 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford a mixture of diastereomers (108 mg, 98%) as a clear oil: R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.35 (m, 3H), 7.10-7.23 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 2H), 2.86-3.51 (m, 3H), 1.60-2.11 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.17-1.24 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 21H), 0.89-0.98 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 138.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 125.7, 125.6, 86.6, 86.4, 62.0, 61.2, 55.8, 51.8, 48.2, 44.8, 43.1, 37.4, 37.0, 32.7, 27.9, 23.5, 18.2, 11.9; IR (ATR) ν_{\max} 3490, 2942, 2865, 1462, 1089, 1053, 881, 736, 688 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₆O₂NaSSi 473.2885, found 473.2882.

(S)-2-isopropyl-5-methyl-5-phenylthiomethylcyclopent-1-ene-1-carbaldehyde (76)



76

To a stirred solution of **73** (27.5 mg, 0.061 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL), pyridine (0.01 mL, 0.122 mmol) and SOCl₂ (0.036 mL, 0.305 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude product as a clear oil, which was used for the next reaction without further purification.

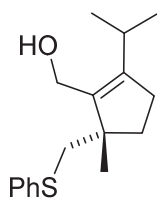
To a stirred solution of the crude product in THF (16 mL), TBAF (1M in THF, 6.5 mL, 6.45 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then warmed up to room temperature. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (15 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude alcohol as a clear oil, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude alcohol in CH₂Cl₂ (15 mL), NaHCO₃ (1.24 g, 14.8 mmol) and Dess–Martin periodinane (693 mg, 1.63 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude aldehyde as a clear oil, which was used in the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the aldehyde in MeOH (13.5 mL), KOH (1M in MeOH, 2.7 mL, 2.7 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min, and then diluted with Et₂O (10 mL). To the solution was added saturated aqueous NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **10** (358 mg, 84% for 4 steps) as a clear oil: *R*_f = 0.75 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 187.8, 173.5, 139.8, 137.8, 129.2, 128.8, 125.6, 50.6, 43.9, 35.1, 30.3, 27.0, 25.7, 21.64, 21.62; IR (ATR) *v*_{max} 2962, 2864, 1662, 1439, 1328, 1091, 1024, 882, 735, 689 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₂O₂NaS 297.1289, found

297.1284; $[\alpha]_D^{23} -24$ (c 0.61, CHCl₃).

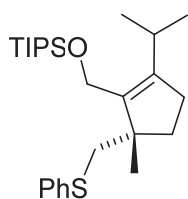
(S)-(2-isopropyl-5-methyl-5-phenylthiomethylcyclopent-1-en-1-yl)methanol (77)



77

To a stirred solution of **76** (355 mg, 1.30 mmol) in EtOH (13 mL), NaBH₄ (147 mg, 3.89 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then H₂O (20 ml) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **77** (332 mg, 93%) as a clear oil: $R_f = 0.20$ (hexane/ethyl acetate = 5/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.01 (m, 5H), 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.47-2.21 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 9.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.0, 137.6, 137.1, 129.1, 128.9, 125.8, 55.9, 50.9, 45.9, 35.9, 28.4, 27.4, 26.5, 21.8, 21.5; IR (ATR) ν_{max} 3409, 2957, 2866, 1479, 1438, 1025, 977, 734, 689 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₄ONaS 299.1446, found 299.1440; $[\alpha]_D^{25} -9.2$ (c 0.43, CHCl₃).

(S)-triisopropyl(2-isopropyl-5-methyl-5-phenylthiomethylcyclopent-1-en-1-yl)methoxysilane (77)

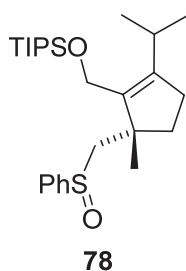


77

To a stirred solution of **77** (2.21 g, 8.00 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL), 2,6-lutidine (1.11 mL, 9.60 mmol) and TIPSOTf (2.26 mL, 8.40 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (40 ml). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (40 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford product **77** (3.30 g, 93%) as a clear oil: $R_f = 0.80$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500

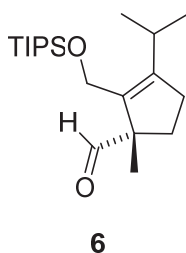
MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.02 (m, 5H), 4.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.87-2.69 (m, 1H), 2.37-2.11 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.16-1.02 (m, 21H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 146.5, 139.0, 137.6, 128.71, 128.69, 125.2, 57.3, 51.2, 44.7, 36.0, 28.0, 27.3, 25.4, 21.6, 18.0, 12.; IR (ATR) ν_{max} 2941, 2864, 1462, 1047, 881, 811, 734, 687, 657 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₄ONaSSi 455.2780, found 455.2775; [α]_D²⁵ -17 (c 0.57, CHCl₃).

(5S)-triisopropyl(2-isopropyl-5-methyl-5-phenylsulfinylmethylcyclopent-1-en-1-yl)methoxysilane (78)



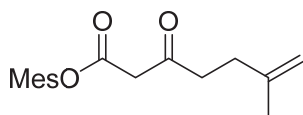
To a stirred solution of **57** (2.0 g, 4.63 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL), *m*CPBA (65%, 1.23 g, 4.63 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL) was added at -40 °C. The mixture was stirred at -40 °C for 20 min, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (50 ml). The aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford a mixture of diastereomers (2.1 g, quant.) as a clear oil: R_f = 0.20 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.61 (m, 5H), 4.17-4.32 (m, 2H), 2.83-3.14 (m, 2H), 1.61-2.78 (m, 4H), 1.34-1.47 (m, 3H), 1.20-1.25 (m, 1H), 0.94-1.13 (m, 27H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.3, 147.2, 146.2, 146.0, 137.7, 137.2, 130.53, 130.49, 129.11, 129.10, 124.0, 123.9, 70.7, 69.5, 57.3, 57.1, 50.0, 36.2, 35.8, 28.2, 27.33, 27.30, 24.6, 21.5, 21.4, 18.2, 18.1, 12.0, 11.9; IR (ATR) ν_{max} 2864, 1041, 1021, 881, 812, 749, 679, 658 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₄O₂NaSSi 471.2729, found 471.2723.

(S)-3-isopropyl-1-methyl-2-triisopropylsilyloxymethylcyclopent-2-ene-1-carbaldehyde (6)



To a stirred solution of **6** (1.6 g, 3.57 mmol) in CH₂Cl₂ (45 mL), Et₃N (2.0 mL, 14.3 mmol) and TFAA (1.0 ml, 7.14 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 25 min, and then H₂O (90 ml) and THF (90 ml) were added to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 h, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (50 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL×3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford product **6** (1.2 g, quant.) as a clear oil: R_f = 0.75 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 4.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.96-1.13 (m, 27H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.3, 148.9, 135.1, 61.4, 57.0, 32.0, 29.3, 27.5, 21.6, 21.5, 18.1, 18.0, 12.0; IR (ATR) ν_{max} 2941, 2865, 1725, 1462, 1052, 881, 807, 681 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₈O₂NaSi 361.2539, found 361.2534; [α]_D²⁴ = -96 (c 0.53, CHCl₃).

mesityl 6-methyl-3-oxohept-6-enoate (82)



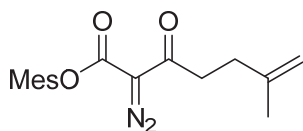
82

To a stirred solution of ethyl 6-methyl-3-oxohept-6-enoate **80**³⁾ (22.4 g, 121 mmol) in EtOH (607 mL), 1M KOH aqueous solution (607 mL) was added at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with Et₂O (300 mL), the aqueous layer was acidified with 1M-HCl (200 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (300 mL×3), the combined organic layer was washed with brine (10 mL×3), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford crude carboxylic acid as a white solid, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the prepared carboxylic acid **81** in CH₂Cl₂ (1.2 L), DCC (26.2 g, 127 mmol), DMAP (2.97 g, 24.2 mmol) and 2,4,6-trimethylphenol (16.5 g, 121 mmol) were added portion wise at 0 °C. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and the solvent was evaporated. The residue was diluted with Et₂O and the solution was filtered through a Celite pad and the residue was washed with Et₂O for several times. The combined filtrate was washed with H₂O (600 mL), saturated brine (300 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 40/1) to afford product **82** (22.6 g, 68%) as a white solid: R_f = 0.3 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.74 (s, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.65, 165.18, 145.75, 143.91, 135.79, 129.58, 110.66, 77.11, 48.81, 41.62, 31.20, 22.71, 20.84; IR (ATR) ν_{max} 1738, 1706, 1332, 1255, 1187, 1137, 1089, 849 cm^{-1} ; mp 69.1-70.3 $^{\circ}\text{C}$; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 297.1467, found 297.1461.

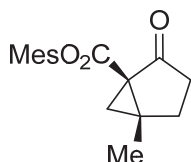
mesityl 2-diazo-6-methyl-3-oxohept-6-enoate (79)



79

To a stirred solution of **82** (3.0 g, 10.9 mmol) and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide⁴ (3.2 g, 13.1 mmol) in CH_3CN (109 mL), Et_3N (5.5 mL, 39.4 mmol) were added at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (50 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford product **79** (3.4 g, 99%) as a yellow oil: R_f = 0.6 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 192.18, 159.48, 145.04, 144.24, 136.13, 129.95, 129.50, 110.60, 75.60, 38.67, 32.11, 22.62, 20.85, 16.36; IR (ATR) ν_{max} 2920, 2134, 1727, 1658, 1296, 1187, 1130, 731 cm^{-1} ; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ 323.1372, found 323.1364.

(1R,5R)-mesityl 5-methyl-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (83)

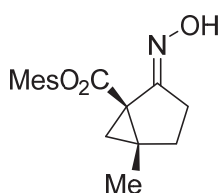


83

A toluene azeotrope $\text{CuBF}_4\cdot(\text{CH}_3\text{CN})_4$ (209 mg, 0.666 mmol) was placed in a dried flask under an Ar atmosphere. To this flask toluene (260 mL) and a solution of toluene azeotrope **L4** (418 mg, 0.999 mmol) in toluene (10 mL \times 2) was added via a cannula. The mixture was stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 2 h and then to the light green solution was added a solution of toluene azeotrope **79** (1.0 g, 3.33 mmol) in toluene (10 mL \times 2) via a cannula. The reaction mixture was stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h, quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (150 mL), and extracted with ethyl acetate (150 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **83**

(890 mg, 98%, 93% *ee*) as a white solid: $R_f = 0.10$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 8H), 2.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 207.31, 165.98, 146.18, 135.37, 129.69, 129.27, 44.69, 41.54, 34.33, 28.77, 26.30, 20.84, 18.82, 16.63; IR (ATR) ν_{max} 1728, 1361, 1242, 1176, 1142, 1060, 1031, 860, 558 cm^{-1} ; mp 142.7-143.9 $^\circ\text{C}$; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 295.1310, found 295.1304; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +32$ (c 0.47, CHCl_3).

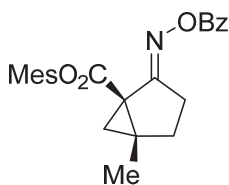
(1*R*,5*R*,*E*)-mesityl 2-hydroxyimino-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (83'**)**



83'

To a stirred solution of **83** (8.9 mg, 0.0327 mmol) in EtOH, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6.4 mg, 0.0980 mmol) and $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (22.3 mg, 0.163 mmol) were added portion wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and filtered to remove precipitates. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford product **83** (8.2 mg, 87%) as a white solid: $R_f = 0.1$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (s, 2H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97-2.20 (m, 10H), 1.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.32, 162.70, 146.28, 135.18, 129.80, 129.25, 40.92, 38.76, 31.28, 26.86, 23.95, 20.82, 18.50, 16.73; IR (ATR) ν_{max} 3281, 1731, 1358, 1171, 1135, 1083, 1047, 940 cm^{-1} ; mp 144.0-144.6 $^\circ\text{C}$; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$ 310.1419, found 310.1416; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +35$ (c 0.49, CHCl_3).

(1*R*,5*R*,*E*)-mesityl 2-benzoyloxyimino-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (83''**)**

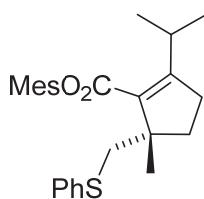


83''

To a stirred solution of **83'** (8.2 mg, 0.0285 mmol), DMAP (0.7 mg, 0.00571 mmol) and Et_3N (0.0048 ml, 0.0342 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL), benzoyl chloride (0.0040 ml, 0.0342 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm to room

temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (1.0 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford product **83''** (8.6 mg, 77%) as a white solid: R_f = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 11H), 2.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.81, 166.28, 163.43, 146.38, 135.31, 133.22, 129.62, 129.32, 129.25, 128.58, 41.45, 40.05, 31.36, 26.52, 26.12, 20.85, 18.43, 16.80; IR (ATR) ν_{max} 1732, 1241, 1184, 1154, 1135, 1091, 1053, 1023 cm⁻¹; mp 113.4-115.5 °C; HRMS(ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₅O₄NNa 414.1681, found 414.1674; [α]_D²⁴ +77 (c 0.51, CHCl₃); *ee* was determined by HPLC (nm); Daicel Chiral Cell AS-H 0.46 cm Φ × 25 cm; hexane/isopropanol = 3/1; flow rate = 0.5 mL/min; retention time: 25.3 min for **83''**, 29.8 min for *ent*-**83''**.

(S)-mesityl 2-isopropyl-5-methyl-5-phenylthiomethylcyclopent-1-ene-1-carboxylate (84)



84

To a stirred suspension of NaH (60%, 0.77 g, 19.3 mmol) and benzene thiol (1.3 ml, 12.9 mmol) in THF (100 mL), a solution of **83** (3.5 g, 12.9 mmol) in THF (30 mL) was added via a cannula at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C and monitored on TLC. After **83** was consumed, *N*-(5-Chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (6.1 g, 15.4 mmol) in THF was added via a cannula, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. In a separated dried flask, a solution of lithium 2-thienylcyanocuprate (0.25 M in THF, 25.7 mmol, 103 mL) and *i*PrMgCl (2 M in THF, 25.7 mmol, 103 mL) was mixed at -78 °C, followed by the addition of the prepared solution of enol triflate in THF. After 30 min, saturated NH₄Cl aqueous solution (50 mL) was added to the mixture, and the resultant mixture was allowed to warm to 0 °C. The mixture was diluted with water (50 mL) and aqueous NH₃ solution (100 mL), and then extracted with Et₂O (150 mL×3). The combined organic layer was washed with 1M-HCl (50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford product **84** (3.9 g, 74%) as a yellow oil: R_f = 0.7 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H),

6.85 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.46-2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 7H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.93, 163.69, 145.89, 138.26, 135.20, 130.46, 130.04, 129.27, 128.81, 128.63, 125.43, 51.43, 44.15, 35.59, 30.35, 28.77, 25.99, 21.31, 21.09, 20.82, 16.79; IR (ATR) ν_{max} 2956, 1712, 1480, 1188, 1135, 1008, 733, 689 cm^{-1} ; HRMS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaS}$ 431.2021, found 431.2014; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.2$ (c 0.39, CHCl_3).

Transformation from ester **84** to alcohol **77**.

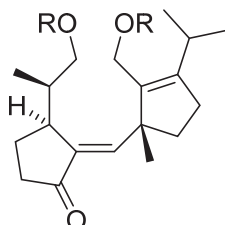
To a stirred solution of **84** (20 mg, 0.0490 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL), DIBAL-H (1.0 M in toluene, 0.24 ml, 0.245 mmol) was added at -78 °C. After addition, the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C, stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (1.0 mL), and Rochelle salt (1.0 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (1.0 mL \times 3), and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford product **77** (11 mg, 81%) as a white solid. ^1H and ^{13}C NMR spectral data corresponded to those reported above.

Reference.

- 1) Takano, M.; Umino, A.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4897.
- 2) Krasovsky, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497.
- 3) Rao, V. B.; George, C. F.; Wolff, S.; Agosta, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5732.
- 4) Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R. Jr.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93.

第6章 フラグメントのカップリングと八員炭素環の構築

(*S,E*)-2-(((*R*)-3-isopropyl-1-methyl-2-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)methylene)-3-(((*R*)-1-(((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)cyclopentan-1-one) (86)

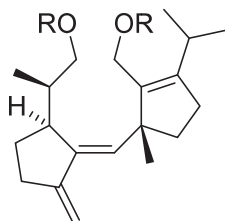


86 (R = TIPS)

To a stirred solution of **21** (300 mg, 0.889 mmol) and **4** (150 mg, 0.443 mmol) in benzene (4 ml) were added a solution of Et₃B (1M in hexane, 0.443ml) in hexane and a solution of Ph₃SnH (233 mg, 0.665 mmol) in benzene (2 ml) successively at room temperature. After the reaction was completed, saturated aqueous NH₄Cl (10 ml) was added to the reaction mixture, and the aqueous layers were extracted with EtOAc (10 mL×3). The combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ ethyl acetate = 50/ 1) to afford crude **85**.

To a stirred solution of **85** in benzene was added a solution of Burgess reagent in benzene at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1.5 mL), and extracted with ethyl acetate (1.5 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (1.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford product **86** (74%) as colorless oil. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 3H), 3.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.40-1.62 (8H), 1.41 (s, 3H), 1.11-0.89 (51H).

triisopropyl((*R*)-2-(((*S,E*)-2-(((*R*)-3-isopropyl-1-methyl-2-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)methylene)-3-methylenecyclopentyl)propoxy)silane (87)

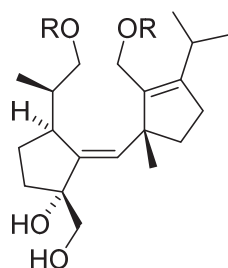


87 (R = TIPS)

To a solution of **86** in THF (0.1 M) was added a mixture of Ph₃PCH₃Br (10.0 equiv) and ^tBuOK (10.0 equiv) in THF dropwise at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room

temperature for 12 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl solution, and extracted with Et_2O . The combine organic layer was wash with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane only) to afford **87** (99%) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 6H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.35-1.31 (s, 3H), 1.15-0.82 (m, 51H).

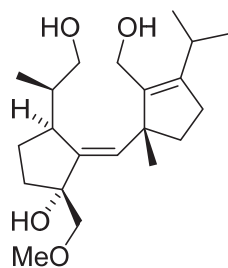
(1*R*,3*S*,*E*)-1-(hydroxymethyl)-2-(((*R*)-3-isopropyl-1-methyl-2-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)methylene)-3-(((*R*)-1-(((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)cyclopentan-1-ol (88)



88 (R = TIPS)

To a stirred solution of **87** and OsO_4 (*tert*-BuOH) (0.1 equiv) in THF and H_2O was added NMO (2.0 equiv), the reaction mixture was stirred at 0°C for 4 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl solution, and extracted with AcOEt . The combine organic layer was wash with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography to afford **88** (98%) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.62-3.36 (m, 5H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 3H), 2.04-1.57 (m, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.16-0.92 (m, 51H).

(1*R*,3*S*,*E*)-2-(((*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-isopropyl-1-methylcyclopent-2-en-1-yl)methylene)-3-(((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-1-(methoxymethyl)cyclopentan-1-ol (91)

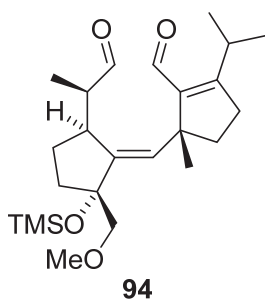


91

To a solution of **89** in THF (0.1 M) was added TBAF (4.0 equiv) at room temperature.

After 30 min, the mixture was quenched with NH₄Cl aqueous solution, and the aqueous layer was extracted with ether (2 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (2 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate = 8/1) to afford **91** (quant.) as colorless oil ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 4H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (br, s, 1H), 1.92-1.74 (2H), 1.68-1.52 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

(R)-2-isopropyl-5-((E)-((2R,5S)-2-(methoxymethyl)-5-((R)-1-oxopropan-2-yl)-2-((trimethylsilyloxy)cyclopentylidene)methyl)-5-methylcyclopent-1-ene-1-carbaldehyde (94)



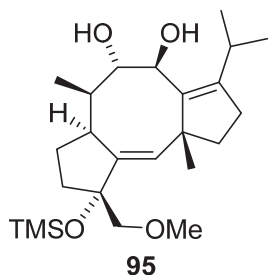
To a stirred solution of **91** in pyridine (0.1 M) was added trimethylsilyl chloride (5.0 equiv) at room temperature, the reaction mixture was stirred at same temperature for 4 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude product as a clear oil, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of crude **92** in MeOH (0.1 M) was added K₂CO₃ (3.0 equiv) at 0°C, the reaction mixture was stirred at 0°C for 15 min. The reaction mixture was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was roughly purified by short column chromatography to afford the crude product as a clear oil, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude diol in CH₂Cl₂, NaHCO₃ and Dess–Martin periodinane (3.0 equiv) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ solution and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 ml). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to afford product **94**

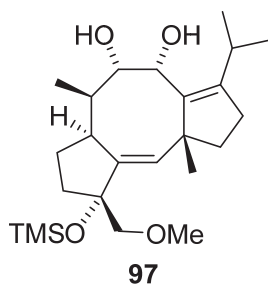
(69%, 3 steps) as colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.73 (dq, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.08 (s, 9H).

(4*S*,5*S*,6*R*,6*aS*,9*R*,10*aR*,*E*)-3-isopropyl-9-(methoxymethyl)-6,10*a*-dimethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-1,2,4,5,6,6*a*,7,8,9,10*a*-decahydrodicyclopenta[*a,d*][8]annulene-4,5-diol (95**)**



To a stirred solution of Zn (12.0 equiv) powder in THF were added TiCl_4 (4.0 equiv) at 0°C . The mixture was stirred at 0°C for 30 min. After pyridine (5.0 equiv) was added to the solution, and **94** in THF was added, then quenched with a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic layer was washed with brine (10 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to afford product **95** (71%) as colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 9.8$, 1H), 3.38-3.23 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.07-1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.04 (s, 9H).

(4*R*,5*S*,6*R*,6*aS*,9*R*,10*aR*,*E*)-3-isopropyl-9-(methoxymethyl)-6,10*a*-dimethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-1,2,4,5,6,6*a*,7,8,9,10*a*-decahydrodicyclopenta[*a,d*][8]annulene-4,5-diol



To a stirred solution of **95** in CH_2Cl_2 were added MnO_2 (10.0 equiv) at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the reaction was completed, filtered through a Celite pad and the residue was washed with CH_2Cl_2 for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and then purified by silica gel column chromatography to afford **96** (38 %) as a colorless oil.

To a stirred solution of **96** in MeOH, was added NaBH₄ (15.0 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 5 min, and then H₂O was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL×1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to afford product **97** (90%) as a clear oil: ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (s, br, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.44 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.19 (tm, J = 6 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 10.3, 1.1 Hz, 1H), 2.27 (d, br, J = 5.2 Hz, 1H), 2.25-1.43 (m, 10H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.08 (s, 9H); HRMS(ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₂O₄NaSi 445.2750, found 445.2745. The ¹HNMR spectroscopic data are consisted with the previously reported data.^{6c)}

参考文献

- (1) Evaluate Pharma World Preview 2016 (www.evaluate.com/pharmaworldpreview2016).
- (2) (a) Sassa, T. *Agr. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 1415. (b) Sassa, T.; Togashi, M.; Kitaguchi, T. *Agr. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 1735. (c) Sassa, T.; Tojyo, T.; Munakata, K. *Nature* **1970**, *227*, 379.
- (3) Asahi, K.; Honma, Y.; Hazeki, K.; Sassa, T.; Kubohara, S.; Sakurai, A.; Takahashi, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 758.
- (4) Honma, Y.; Ishii, Y.; Yamamoto-Yamaguchi, Y.; Sassa, T.; Asahi, K. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3659.
- (5) Kasukabe, T.; Okabe-Kado, J.; Honma, Y. *Cancer Sci.* **2008**, *99*, 1693.
- (6) (a) Okamoto, H.; Arita, H.; Kato, N.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1994**, 2335. (b) Kato, N.; Nakanishi, K.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1109. (c) Kato, N.; Okamoto, H.; Takeshita, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3921.
- (7) (a) Honda, Y.; Date, T.; Hiramatsu, H.; Yamauchi, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1411. (b) Yamauchi, M.; Aoki, T.; Li, M.-Z.; Honda, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3133. (c) Schotes, C.; Mezzetti, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3652. (d) Schotes, C.; Mezzetti, A. *Chimia* **2011**, *65*, 231. (e) Schotes, C.; Mezzetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3128. (f) Schotes, C.; Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5862. (g) Schotes, C.; Althaus, M.; Aardoom, R.; Mezzetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1331. (h) Orimoto, K.; Oyama, H.; Namera, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 768. (i) Enomoto, K.; Oyama, H.; Nakada, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2798. (j) Reddy, N. K.; Golz, C.; Strohmman, C.; Kumar, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373.
- (8) (a) Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 160. (b) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347. (c) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030. (d) Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309. (e) Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432. (f) Ye, M.-C.; Li, B.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108. (g) Yamazaki, S.; Iwata, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739. (h) Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099. (i) Schätz, A.; Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7259. (j) Cao, C.-L.; Zhou, Y.-Y.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10676. (k) Yamazaki, S.; Kashima, S.; Kuriyama, T.; Iwata, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1224. (l) Liu, Y.; Shang, D.; Zhou, X.; Liu, X. H.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2055. (m) Liu, Y.; Zhou, X.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1447. (n) Liu, L.; Li, J.; Wang, M.; Du, F.; Qin, Z.; Fu, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 550. (o) Chen, H.; Du, F.; Liu, L.; Li, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9602. (p) Liu, L.; Ma, H.; Xiao, Y.; Du, F.; Qin, Z.; Li, N.; Fu, B. *Chem. Commun.* **2012**, 9281. (q) Wu, J.; Wang, D.; Wu, F.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5611. (r) Li, W. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 943. (s) Ozdemir, H. S.; Sahin, E.;

- Cakici, M.; Kilic, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2882. (r) Zhou, Y.; Liu, X. W.; Gu, Q.; You, S. L. *Synlett* **2016**, *27*, 586.
- (9) (a) Bernardi, A.; Colombo, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8921. (b) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994. (c) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134. (d) Zhang, Q.; Xiao, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5748. (e) Jusseau, X.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2289. (f) Fraile, J. M.; Garcia, N.; Herrerias, C. I. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2710. (g) Zhang, M. L.; Wu, A. J.; Zhao, J. Q.; Luo, Y.; Xu, X. Y.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5110. (h) Guo, S.; Liu, X.; Shen, B.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5070; For the recent use of α -alkylidene β -keto esters in asymmetric catalysis, see: Schotes, C.; Mezzetti, A. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 528.
- (10) Wada, E.; Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 860.
- (11) (a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. (b) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (c) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.
- (12) Johnsson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
- (13) (a) Wexler, B. A.; Toder, B. H.; Minaskanian, V.; Smith, A. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3333. (b) Tamamori, S.; Kainuki, T.; Nakayama, M. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1807.
- (14) Westmeier, J.; Kress, S.; Pfaff, C.; Zezschwitz, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10718.
- (15) Feten, B.; Rfaaa, B.; Hassen, A. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3947.
- (16) Shenvi, A. B.; Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta.* **1989**, *63*, 2426.
- (17) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1041.
- (18) Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452.
- (19) (a) Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860. (b) Honma, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9007. (c) Sawada, T.; Nakada, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1527. (d) Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M. *Synlett* **2009**, 1695. (e) Abe, M.; Saito, A.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1298. (f) Sawada, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 350.
- (20) (a) Ida, R.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4855. (b) Takeda, H.; Honma, M.; Ida, R.; Sawada, T.; Nakada, M. *Synlett* **2007**, 579.
- (21) Sawada, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1004.
- (22) (a) Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3093. (b) Danheiser, R. L.; Brisboil, R. G.; Kowalczyk, J. J.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3093.
- (23) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
- (24) (a) Hasegawa, D.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7185. (b) Jakovac, I.

- J.; Goodbrand, H. B. Lok, K.P.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4659.
- (25) (a) Takeda, H.; Watanabe, H.; Nakada, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8054 (b) Watanabe, H.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1150.
- (26) Takano, M.; Umino, A.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4897.
- (27) Krasovsky, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497.
- (28) Mander, L. L. N.; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654.

謝辞

本論文の作成にあたり 6 年間もの長きに渡り、ご指導ご鞭撻を賜りました中田雅久教授に厚く御礼申し上げます。

また、本論文を査読して頂き、貴重なご助言、ご指導を賜りました鹿又宣弘教授、柴田高範教授、細川誠二郎准教授、山口潤一郎准教授に深く感謝致します。

機器測定及び研究のご助言をして下さった早稲田大学物性計測センターラボの杉村夏彦氏、渋谷俊道氏をはじめとする皆様、また教育研究支援課の皆様に感謝致します。

また本研究は、中田研究室の先輩方や後輩の皆様の先進的な研究が礎となり達成された成果であり、特に共同実験者として尽力して頂いただけでなく、様々な場面で支えとなってくれた南篤志修士（武田薬品工業株式会社）、手塚悠修士（武田薬品工業株式会社）、星野雄之介学士に心より感謝申し上げます。

研究室に配属されて、一からご指導賜りました綱和宏博士（富士フィルム株式会社）、藤井友博博士（味の素株式会社）、小早川優博士（大鵬薬品工業株式会社）、大山陽文博士（持田製薬株式会社）、植竹裕太博士（理化学研究所）、碓井建佑博士（寿製薬株式会社）、上森理弘博士（中田研究室・次席研究員）に深く感謝致します。

また共に 6 年間の研究生活を共にした同期の足立恭介氏、中村章彦氏、並びに研究室配属から 3 年間共に研究に励んだ同期井上沙織修士（クラレ株式会社）に深く感謝致します。

また、研究室生活のみならず日々の生活で親密に関わってくださった遠藤雄也修士（アステラス製薬会社）、稲葉貴一修士（日立化成株式会社）、神戸美咲修士（田辺三菱製薬株式会社）に深く感謝致します。

研究室の実験環境を整えて下さった中田研究室の後輩の皆様、また研究室の運営を積極的に行っていただいた大木雄太修士に感謝致します。

最後に長い学生生活を支えて下さった父 幸久、母 敦子に深く感謝致します。

2017 年 2 月

研究業績

種類別	題名、連名者（申請者含む）、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月
論文	<p>○“Enantioselective Mukaiyama-Michael Reaction of Cyclic α-Alkylidene β-Keto Phosphine Oxide and Phosphonate, and Asymmetric Synthesis of (<i>R</i>)-Homosarkomycin” <u>Kotaro Nagatani</u>, Atsushi Minami, Haruka Tezuka, Yunosuke Hoshino, and Masahisa Nakada <i>Org. Lett.</i> 2017, in press. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03798</p> <p>○“Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of α-Diazo-α-Silyl Acetate” Saori Inoue, <u>Kotaro Nagatani</u>, Haruka Tezuka, Yunosuke Hoshino and Masahisa Nakada <i>Synlett</i> 2017, in press. DOI: 10.1055/s-0036-1588414</p> <p>○“Enantioselective preparation of C-ring fragment of cotylenin A via catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of α-diazo β-keto ester” <u>Kotaro Nagatani</u>, Yunosuke Hoshino, Haruka Tezuka and Masahisa Nakada <i>Tetrahedron Lett.</i> 2017, in press. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.076</p> <p>“CATALYTIC ASYMMETRIC INTRAMOLECULAR CYCLOPROPANATION OF α-DIAZO-α-PHOSPHORYL ACETATE” Saori Inoue, <u>Kotaro Nagatani</u>, Yunosuke Hoshino, Haruka Tezuka, and Masahisa Nakada <i>HETEROCYCLES</i> 2017, <i>accepted</i>.</p>
講演	<p>“環状不飽和ケトリン酸エステルの触媒的不斉 Michael 反応” 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月, 愛知 <u>永谷幸太郎</u>, 南篤志, 中田雅久</p> <p>“Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate” ICOMC 2014, Hokkaido <u>Kotaro NAGATANI</u>, Atsushi MINAMI, Masahisa NAKADA,</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究” 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月, 千葉 <u>永谷幸太郎</u>, 中田雅久</p>

種類別	題名、連名者（申請者含む）、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月
講演	<p>“Cotlenin A の不斉全合成研究” Molecular Chirality 2015, 2015 年 6 月, 東京 <u>永谷幸太郎</u>, 手塚悠, 中田雅久</p> <p>“Cotlenin A の不斉全合成研究” 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月, 京都 <u>永谷幸太郎</u>, 星野雄之介, 手塚悠, 中田雅久</p> <p>“Cotlenin A の C 環フラグメントの合成研究” 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月, 京都 星野雄之介, <u>永谷幸太郎</u>, 中田雅久</p> <p>“Enantioselective Cu(II)-Catalyzed Mukaiyama–Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals to Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate” Molecular Chirality 2016, April, Osaka <u>Kotaro NAGATANI</u>, Atsushi MINAMI, Masahisa NAKADA</p> <p>“Enantioselective Synthesis of C-ring Fragment of Cotlenin A” Molecular Chirality 2016, April, Osaka Yunosuke HOSHINO, <u>Kotaro NAGATANI</u>, Masahisa NAKADA</p> <p>“Cotlenin A の不斉全合成研究” 第 109 回有機合成シンポジウム 2016 【春】, 2016 年 6 月, 東京 <u>永谷幸太郎</u>, 星野雄之介, 手塚悠, 中田雅久</p> <p>“Cotlenin A の不斉全合成研究” 第 58 回天然有機化合物討論会, 2016 年 9 月, 宮城 <u>永谷幸太郎</u>, 星野雄之介, 南篤志, 上森理弘, 中田雅久</p> <p>“Cotlenin A の C 環フラグメントの合成研究” 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 2016 年 11 月, 東京 星野雄之介, <u>永谷幸太郎</u>, 手塚悠, 中田雅久</p>