

研究題目

2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン誘導体を用いたヘテロ
環化合物の合成研究および *meso*-イミドのデシンメトリ化反応



平成 27 年度

三重大学大学院 工学研究科

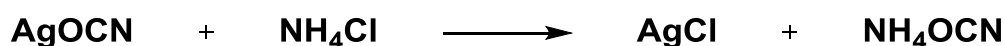
博士前期課程 分子素材工学専攻

進藤 大明

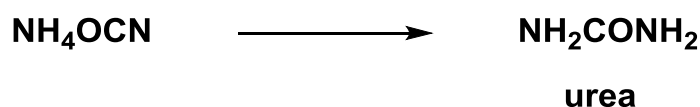
序論 ^{1), 2)}

有機化学とは有機化合物、つまり炭素を含む化合物の化学とみなされている。我々の身の回りには多くの有機化合物が存在しており動物の体や衣服、食物、医薬品など我々を取り巻くほとんどがそれにあてはまる。

17世紀には、有機化学は生体の中でしか作ることができないと考えられていた。つまり“生きている”ものからしか“生きている”ものは作れないという生氣論が信じられていたが、この「有機」の定義は1828年に Wöhler の尿素合成を区切りに崩れ去っている。1828年にドイツの Wöhler はシアン酸銀と塩化アンモニウムを反応させてシアン酸アンモニウムの合成研究を行っていた。しかし彼が得たのはシアン酸塩の性質を全く示さない結晶であった。



Wöhler はこれがシアン酸アンモニウムの異性体である尿素であることを発見した。

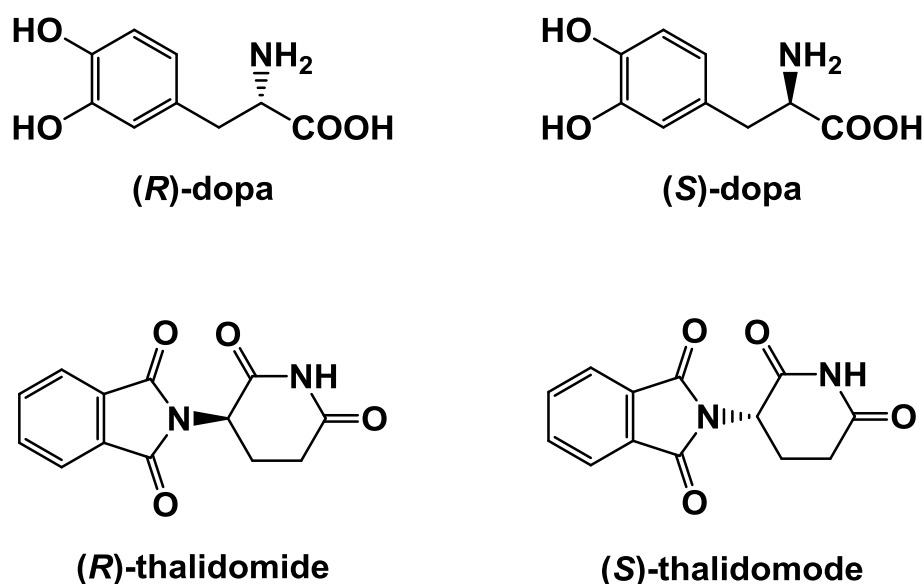


この発見は生氣論に大きな打撃を与え、有機化合物は無機化合物から合成できることが証明され、現代有機化学の出発点であると考えられている。さらに、Wöhler がシアン酸アンモニウムの質量の変化無しに尿素に変換することを発見したことから、彼は同じ組成を持つ化合物が異なる物理・化学的性質を持つ異なる構造の化合物(異性体)として存在することはないという従来の説を覆し、異性体と異性化を発見した。

立体化学について、20世紀後半における発展には目覚ましいものが

ある。1965 年に Woodward と Hoffmann は、Woodward-Hoffmann 則を報告しており、これは Woodward が合成化学の経験に基づく彼の着想を分子軌道の対称性に基づいて定式化したものであった。彼はこれらの構想を合成の骨組に用い、ビタミン B₁₂ の全合成を 1971 年に報告している。彼の用いた手法は後に続く多くの複雑な天然化合物合成の分野への大きな刺激となった。こうして光学活性を有する天然化合物の重要性や有用性が医学、農学などの生命科学の分野をはじめ機能性材料の分野でも広く認識され始めた。有機化合物の組み合わせはまさに無限といえる数の化合物が存在し、その中には数多くの不斉炭素を持つ化合物が存在する。もちろん天然にもこのような構造の化合物は存在し、これらの有機化合物は立体構造によって生理活性に大きな違いがある。例えば、(S)-ドーパは、単一エナンチオマーが市販されており神経機能の回復に効果があるのに対し、(R)-ドーパは効力がないだけでなく、かなり毒性が強いことが知られている。また、サリドマイドは R 体と S 体の両方に催眠性があるが、R 体は無害なのに対して S 体は強い催奇性を有する (Figure 1)。

Figure 1



そのため、現在の有機合成化学では、適切に立体化学の制御を行いつつ、炭素結合形成を行うことが重要とされる。

光学活性な化合物を得る方法としては、ラセミ体の分割や純粋なエナンチオマーである天然物を分割剤ではなく“出発物質”に用いる不斉プール法などがあるが、前者は目的の化合物が最高でも 50% しか得られないために非効率であり、後者は目的の天然物に類似した出発物質を用いなければならないという欠点がある。

光学活性体を得る他の方法として不斉補助基を用いる手法と不斉触媒を用いる手法がある。不斉補助基を用いる手法としては、エナンチオマーとして純粋な不斉補助基を出発物質につけておき、ジアステレオ選択的に反応させることで、生成物が単一のジアステレオマーとして得られる。この生成物から不斉補助基を取り除くことで生成物を単一エナンチオマーとして単離できるというものである。しかし、不斉補助基を用いる場合、合成中はこれを基質に結合させておく必要があり、役目を終えたのちに取り除かなければならない。実際にこれは非生産的であり、優れた不斉補助基の開発には莫大な時間がかかるという欠点がある。そこで、不斉触媒を用いた不斉合成が 1970 年代から急速に発展してきた。

触媒的な不斉合成では、1 分子の不斉源から原理的には無限個の光学活性な生成物を得ることができる。実際に、不斉水素化など一部の反応では高効率化が達成されているが、一般的には触媒量、反応速度、どちらに関してもまだまだ不満足な点は多く、その中でも遷移金属錯体触媒は触媒量の低減がある程度実現されているものの、アルミニウムやチタンに代表される典型金属不斉ルイス酸触媒は、1990 年代では 10 mol % 以上用いられるのが通常であり、高効率不斉触媒には程遠い。

また、触媒量だけでなく高い立体選択性の追求は不斉合成反応の新

規開拓に必須である。これまでの不斉合成領域における優れた研究業績はいずれもオリジナリティーのある不斉空間の構築を基盤としており、例えば、ビナフチル骨格を持つ不斉反応剤のビアリール型不斉軸やフェロセン骨格をもつ不斉反応剤のメタロセン型面不斉が重要な役割を担っている。しかし、これらの不斉空間がすべての不斉反応、反応基質に対して高い選択性を示すということではなく、それぞれの反応に対応した不斉空間の構築は重要な研究課題である。

近年では天然有機化合物や機能性有機材料等の重要な中間体となる光学活性 2 級アルコールの合成において、非常に有効な反応であるオキサザボロリジンを用いたケトン類の不斉還元反応について数多く報告されている。不斉還元反応の一つとして、1987 年に Corey、Bakshi、柴田らによって報告されたプロリン由来の不斉触媒であるオキサザボロリジン CBS 触媒を用いて、光学不活性ケトンの不斉還元により光学活性な 2 級アルコールを得る還元反応がある³⁾。

このように、現在、不斉触媒を用いる不斉合成の分野では、カルボニル基などの活性化を目的とする不斉ルイス酸触媒を用いた反応が多数報告されており、新しい原理に基づく高効率化が期待されている。本研究では、当研究室で独自に開発したオキサザボロリジン触媒を用いて、付加環化反応により合成した *meso*-ヘテロ環化合物のデシンメトリ化反応について検討を行った。

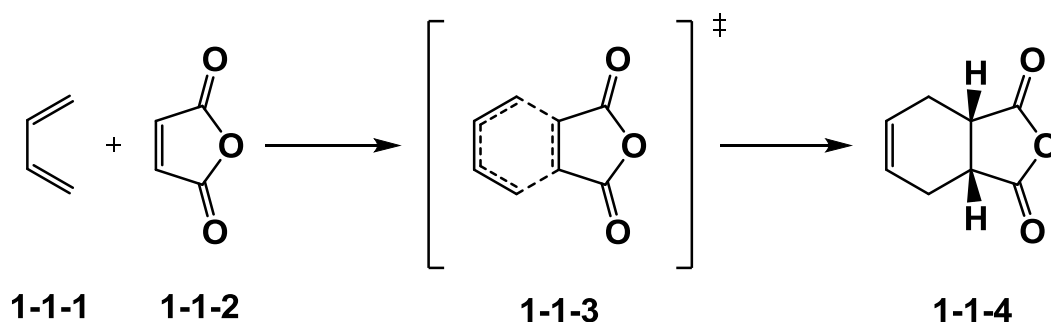
本論

第一章 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン誘導体を出発物質に用いるヘテロ環化合物の合成研究

第一節 従来の付加環化反応

有機合成化学には、酸化反応や還元反応など様々な反応が知られている。これらの反応はほとんどイオンの進行し、電子は電子豊富な原子から電子不足な原子に流れ、アニオンやカチオンが中間体になる。一方で、付加環化反応における電子は円を描くように動き、正または負の電荷を帯びたいかなる中間体も経由しない。この付加環化反応において最も有名な反応に Diels-Alder 反応がある (**Scheme 1-1-1**)。

Scheme 1-1-1 Diels-Alder 反応

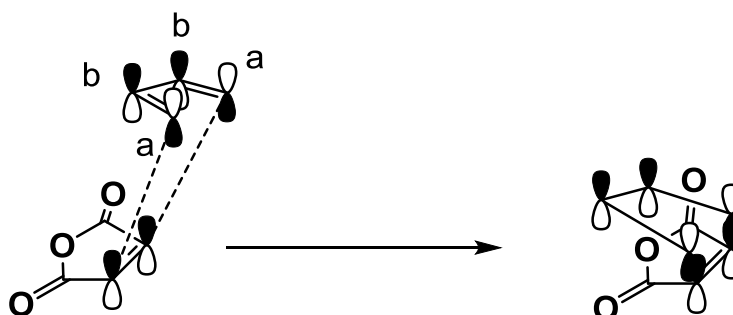


Diels-Alder 反応は、共役ジエン **1-1-1** とジエノフィル **1-1-2** と呼ぶアルケンとの間で起こり、遷移状態 **1-1-3** を経由することで二重結合を1つもつ六員環 **1-1-4** を形成する。遷移状態における軌道を示すと、2つの反応物の軌道が重なり合うように近づき、a の p 軌道 2つは共役ジエン **1-1-1** とジエノフィル **1-1-2** の間で新しい σ 結合形成し、また b の p 軌道 2つは新しい π 結合を形成する (**Scheme 1-1-2**)。

そして、Diels-Alder 反応によって得られた生成物は、優れた立体選

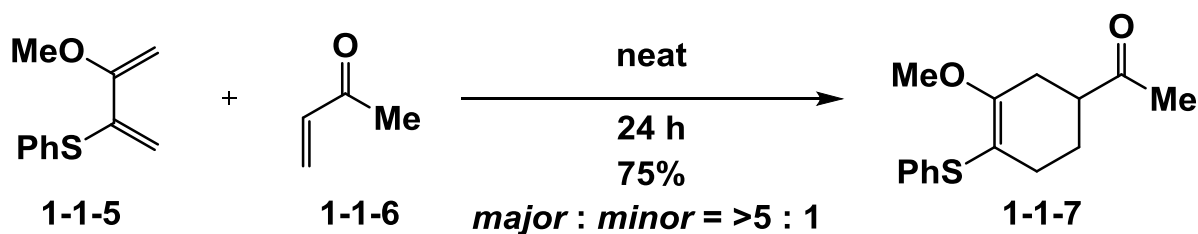
択性、位置選択性を有するため、六員環合成における強力な合成手段である。本節では、様々なジエンを用いた付加環化反応について紹介する。

Scheme 1-1-2 Diels-Alder 反応の遷移状態



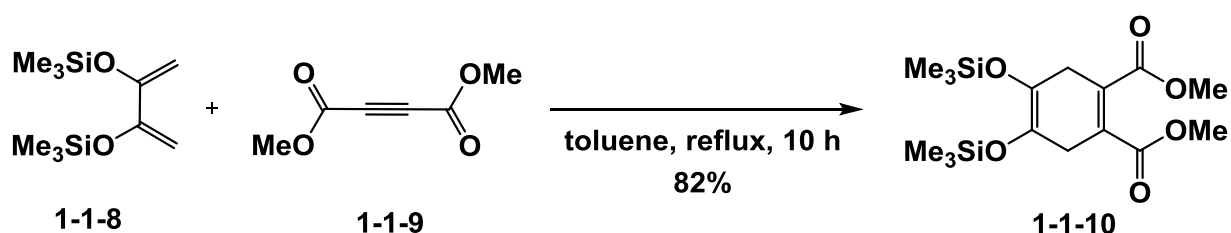
1976年に Trost らは、2-メトキシ-3-フェニルチオブタン-1,3-ジエン **1-1-5** を用いた位置選択的 Diels-Alder 反応を報告している¹⁾(Scheme 1-1-3)。ジエン **1-1-5** に対し、メチルビニルケトン **1-1-6** を用い無溶媒で、2時間反応させることで、主生成物として付加環化体 **1-1-7** を収率75%で得ている。また、熱力学支配によりメトキシ基ではなくフェニルチオ基を優先した位置選択的異性体を得ることに成功している。

Scheme 1-1-3 ジエン **1-1-5** を用いた位置選択的 Diels-Alder 反応



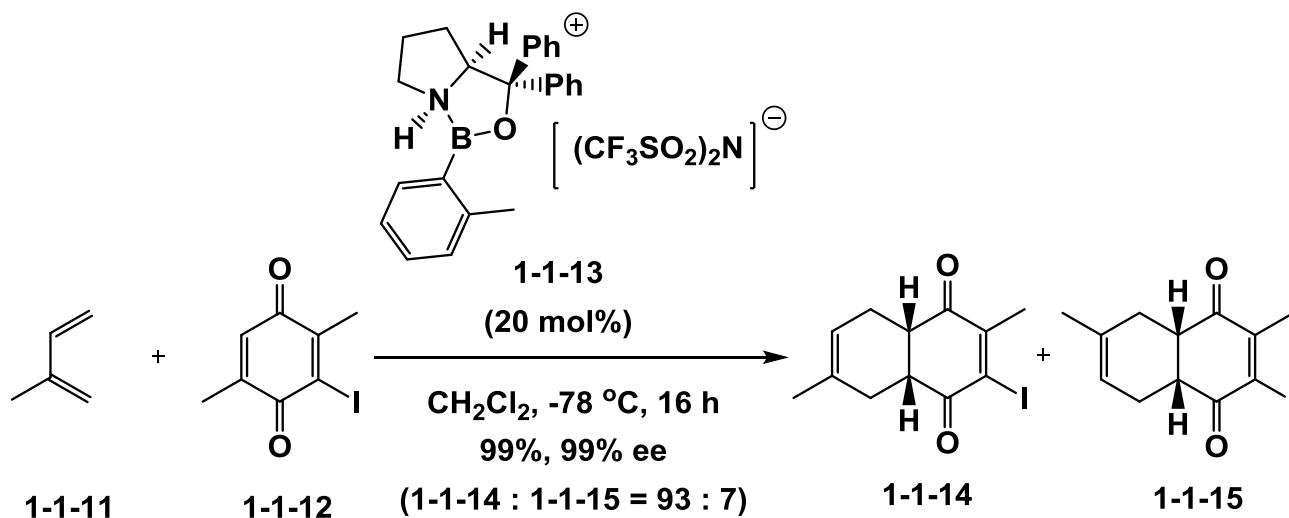
1978 年に Koch らは、2,3-ビス(トリメチルシロキシ)-1,3-ブタジエン **1-1-8** に対し、アセチレンジカルボン酸ジメチル **1-1-9** を用い、トルエン溶媒中加熱還流し、10 時間反応させることで、付加環化体 **1-1-10** が収率 82%で得られることを報告している²⁾ (**Scheme 1-1-4**)。また付加環化体 **1-1-10** に対し、酸化反応に続く官能基変換を行うことによりメタヘミピン酸やフタルイミドの合成にも成功している。

Scheme 1-1-4 ジエン **1-1-8** を用いた Diels-Alder 反応



2003 年に Corey らは、非対称ジエン **1-1-11** に対し、オキサザボロリジン触媒 **1-1-13** 存在下、3-ヨード-2,5-ジメチル-1,4-ベンゾキノン **1-1-12** を用い、ジクロロメタン溶媒中、-78 °C で 16 時間反応させることで、収率 99%、99% ee、**1-1-14** : **1-1-15** = 93 : 7 の割合で高エナンチオ選択的に得られることを報告している³⁾ (**Scheme 1-1-5**)。ジエノフィル **1-1-12** の置換基のヨウ素が触媒 **1-1-13** の片側のカルボニル基への配位を制限することで選択性を出すことに成功している。

**Scheme 1-1-5 非対称ジエン 1-1-11 を用いたエナンチオ選択的
Diels-Alder 反応**



上記の反応は、Diels-Alder 反応の一部であり、ここに挙げた例以外にも数多くの Diels-Alder 反応が報告されている。次節では、付加環化反応によるヘテロ環化合物の合成を紹介する。

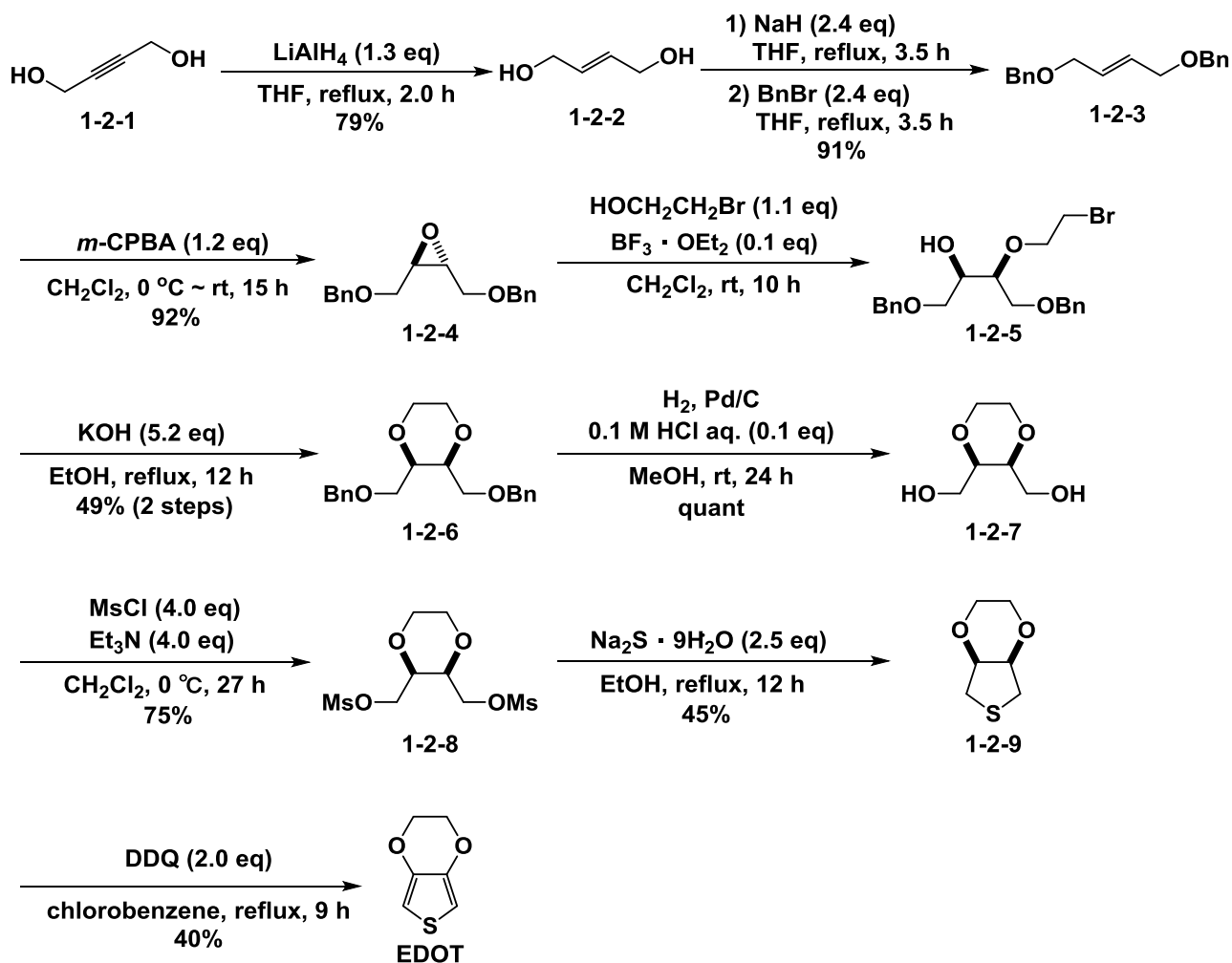
第二節 付加環化反応によるヘテロ環化合物の合成

当研究室では、導電性材料ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)の前駆体である 3,4-エチレンジオキシチオフェン(**EDOT**)の新規合成法の開発を行ってきており、入手容易でかつ安価な化合物を出発物質に用いた合成法の開発を模索している。

市販のブタ-2-イン-1,4-ジオール **1-2-1** を水素化アルミニウムリチウムで還元し合成した(*E*)-ブタ-2-エン-1,4-ジオール **1-2-2** に、水素化ナトリウムを作用させナトリウムアルコキシドを調製した後、ベンジルブロミドを加える事で、ジベンジル化体 **1-2-3** を収率 91%で得ている。その合成したジベンジル化体 **1-2-3** にメタクロロ過安息香酸(*m*-CPBA)を塩化メチレン溶媒中 15 時間反応させる事で、エポキシ化体 **1-2-4** を収率 92%で得ている。続いて、得られたエポキシ化体 **1-2-4** にルイス酸として触媒量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、ブromoエタノールを加えて、開環付加体 **1-2-5** を得た後、 KOH/EtOH の塩基性条件で加熱還流する事で、1,4-ジオキササン **1-2-6** を 2 段階、収率 49%で得ている。得られた 1,4-ジオキササン **1-2-6** のベンジル基を Pd/C 触媒を用いた水素添加によって脱ベンジル化し、ジオール **1-2-7** を定量的に得た後、メタンスルホニルクロリド(MsCl)とトリエチルアミン(Et_3N)によって、メシル化体 **1-2-8** を収率 75%で得、次に硫化ナトリウム九水和物を DMF 溶媒中 50 °C で反応させる事で *cis*-テトラヒドロチオフェン **1-2-9** を収率 45%で得ている。その合成した *cis*-テトラヒドロチオフェン **1-2-9** の脱水素化反応を行い、収率 40%で **EDOT** を得ている ¹⁾(Scheme 1-2-1)。

Scheme 1-2-1 ブタ-2-イン-1,4-ジオールを出発物質に用いる

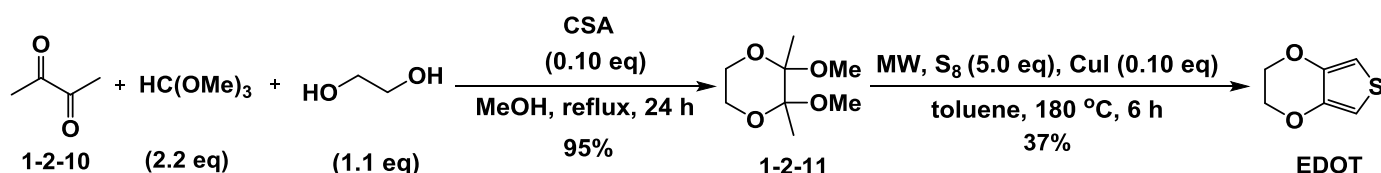
EDOT 合成



市販のブタ-2-イン-1,4-ジオール **1-2-1** を出発物質として用いた **EDOT** 合成は、反応ステップ数の多さや全収率が低いという問題点がある。そこで、問題点を克服するために 2,3-ブタンジオンを出発物質として用いた短工程での **EDOT** 合成戦略を設計し、検討している (**Scheme 1-2-2**)。

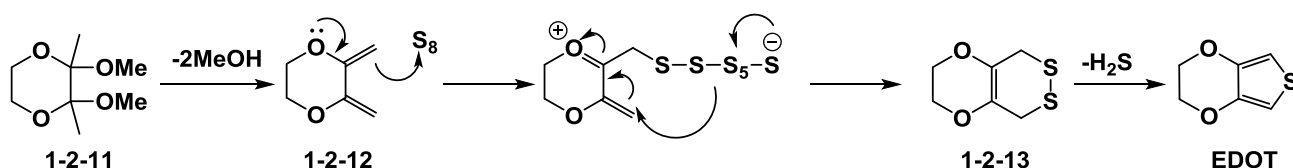
ここでは出発物質として、安価で入手容易な 2,3-ブタンジオン **1-2-10** を用いた **EDOT** の合成経路を述べる。1 段階目で 2,3-ブタンジオン **1-2-10** に対して、オルトギ酸トリメチルを 2.2 当量、エチレングリコールを 1.1 当量、酸触媒として CSA を 0.1 当量用い、メタノール溶媒中、加熱還流 24 時間反応を行い、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を収率 95% で得ている。そして、2 段階目で得られた 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** に対し、 S_8 を 5.0 当量、添加剤としてヨウ化銅(I)を 0.10 当量用い、トルエン溶媒中、マイクロウェーブ照射下、180 °C、6 時間反応させることで望みの **EDOT** を 37% で得ており、2 段階全収率 35% で得ることに成功している²⁾。

Scheme 1-2-2 2,3-ブタンジオンを出発物質に用いる EDOT の合成経路



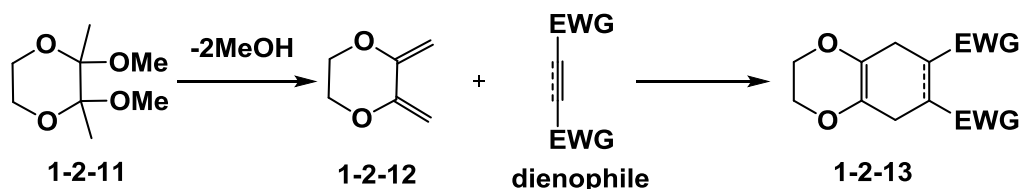
EDOT が生成する反応機構は次のように考えられる (**Scheme 1-2-3**)。脱メタノール化することにより系内で形成されたジエン中間体 **1-2-12** に、硫黄源として S_8 が反応し、酸素原子のローンペアから電子が流れることで、1,2-ジチアン骨格 **1-2-13** となり、最後に硫化水素が脱離することで **EDOT** が得られると考えられる。

Scheme 1-2-3 チオフェン環合成の反応機構



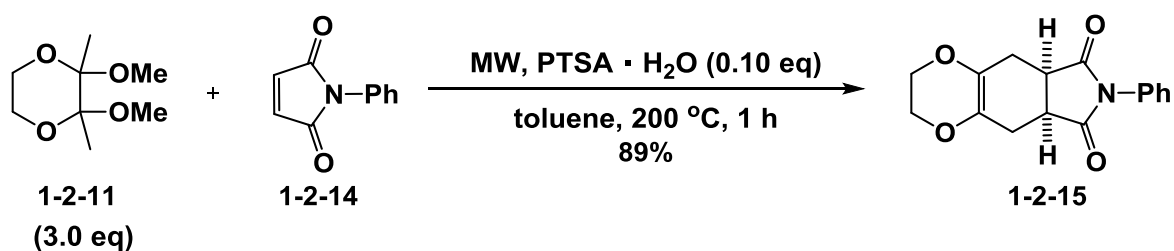
次に、EDOT 合成の際の反応中間体である 2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサン **1-2-12** に対し、種々のジエノフィルを作用させることで付加環化反応を行い、ヘテロ環化合物 **1-2-13** の合成ができると考え検討を行っている (Scheme 1-2-4)。

Scheme 1-2-4 2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサンを用いた付加環化反応



種々の反応条件を検討した結果、*N*-フェニルマレイミド **1-2-14** に対し、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を 3.0 当量、酸触媒としてパラトルエンスルホン酸一水和物 (PTSA · H₂O) を 0.10 当量用い、トルエン溶媒中マイクロウェーブ照射下、200 °C、1 時間反応させることで付加環化体 **1-2-15** を収率 89% で得ることに成功している (Scheme 1-2-5)。

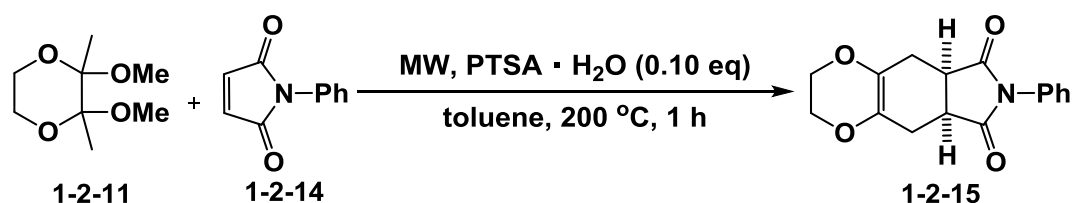
Scheme 1-2-5 付加環化反応の検討



本修士研究では、まず、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** の当量検討を行った (Table 1-2-1)。*N*-フェニルマレイミド **1-2-14** に対し、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11**、酸触媒としてパラトルエンスルホン酸一水和物を 0.1 当量用い、トルエン溶媒中マイクロウェーブ照射下、200 °C で反応を行った。2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を 3.0 当量、4.0 当量用いた際に良好な収率で付加環化体 **1-2-15** を得たが、5.0 当量用いた際

に収率は低下した (entries 1-3)。

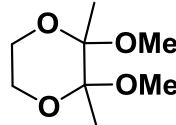
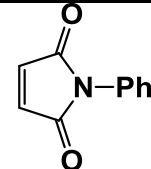
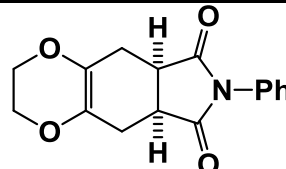
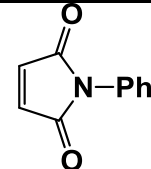
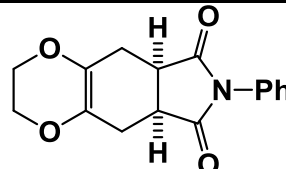

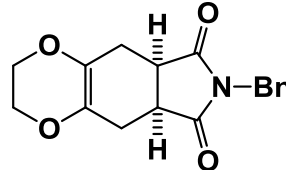
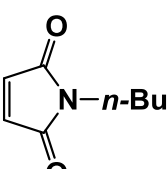
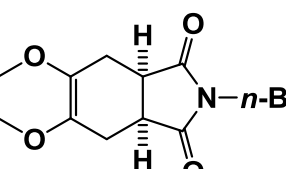
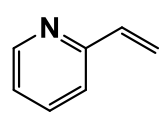
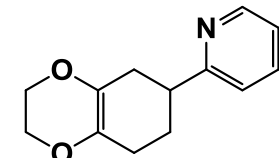
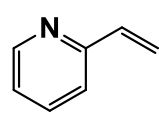
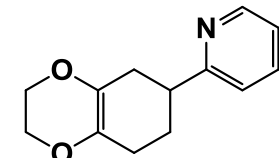
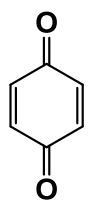
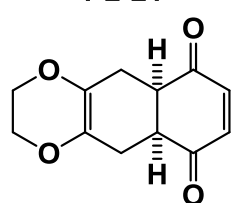
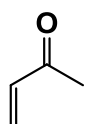
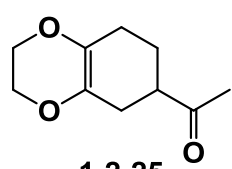
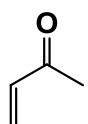
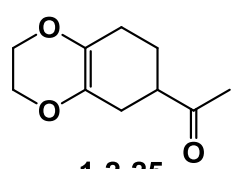
Table 1-2-1 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-1** の
当量検討

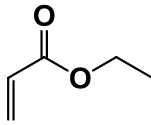
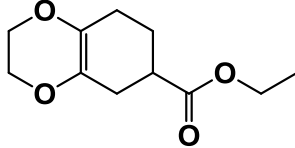
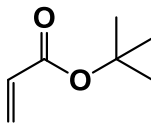
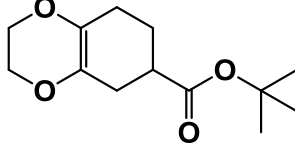
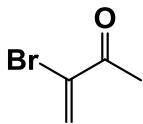
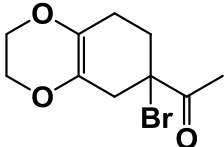


entry	1-2-11 (eq)	yield (%)
1	3.0	89
2	4.0	80
3	5.0	69

次に最適条件下、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を用い、様々なジエノフィルとの付加環化反応の検討を行った (**Table 1-2-2**)。ジエノフィルに *N*-フェニルマレイミド **1-2-14**、*N*-ベンジルマレイミド **1-2-16** を用いたところ、良好な収率で付加環化体 **1-2-15**、**1-2-17** を得た (entries 1-3)。また、*N*-*n*-ブチルマレイミド **1-2-18** を用いた際に、収率が低下した (entry 4)。次にジエノフィルとして、2-ビニルピリジン **1-2-20**、アクリル酸エチル **1-2-26** を用いたところ、低収率ではあるが付加環化体 **1-2-21**、**1-2-27**、**1-2-33** を得た (entries 5,6,10)。しかし、ジエノフィルとしてベンゾキノン **1-2-22**、メチルビニルケトン **1-2-24**、アクリル酸 *tert*-ブチル **1-2-28**、 α -ブロモビニルメチルケトン **1-2-30** を用いた際には、目的物である付加環化体は得られなかった (entries 7-9,11,12)。これはジエノフィルが、本反応条件下では不安定であったためと考えられる。

Table 1-2-2 様々なジエノフィルとの付加環化反応

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>1-2-11</p> </div> <div> <p>+ dienophile</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>MW, PTSA · H₂O (0.10 eq)</p> <p>toluene, 200 °C, 1 h</p> </div> <div> <p>product</p> </div> </div>				
entry	dienophile	1-2-11 (eq)	product	yield (%)
1	 1-2-14	3.0	 1-2-15	89
2	 1-2-14	4.0	 1-2-15	80
3	 1-2-16	3.0	 1-2-17	71
4	 1-2-18	3.0	 1-2-19	44
5	 1-2-20	3.0	 1-2-21	25
6	 1-2-20	4.0	 1-2-21	16
7	 1-2-22	3.0	 1-2-23	0
8	 1-2-24	3.0	 1-2-25	0
9	 1-2-24	4.0	 1-2-25	0

entry	dienophile	1-2-11 (eq)	product	yield (%)
10	 1-2-26	4.0	 1-2-27	24
11	 1-2-28	4.0	 1-2-29	0
12	 1-2-30	4.0	 1-2-31	0

この反応では安価で入手容易な出発物質から得られた 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を用い、ジエノフィルと付加環化反応を行い、様々なヘテロ環化合物の合成に成功した。次章では、合成したヘテロ環化合物を用いたデシンメトリ化反応について述べる。

第二章 付加環化反応により合成した *meso*-ヘテロ環化合物のデシンメトリ化反応

第一節 従来のデシンメトリ化反応

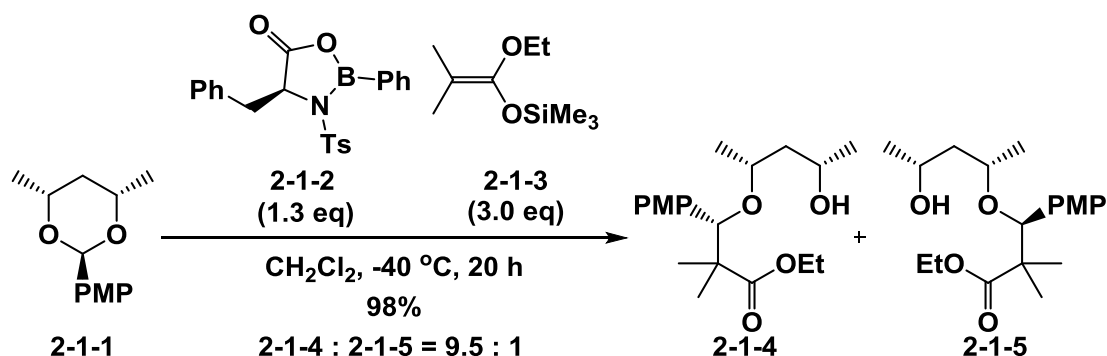
有機合成化学において光学活性化合物は生化学や天然物化学、また薬学に含まれる重要な化合物であり、両鏡像体間での生物活性が異なることはよく認知されている。光学活性化合物を得る方法としては、微生物などによる発酵法、アミノ酸や糖など天然から豊富に入手可能な光学活性天然物を変換するキラルプール法、またはラセミ体の光学分割法、不斉合成などがあるが、近年は特に不斉合成が強力な手法として盛んに研究されている。不斉合成には、光学活性な化合物(不斉補助基)を用いたジアステレオ選択的不斉合成と、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的合成がある。

不斉合成の中でもキラルな反応剤、または触媒を用いた *meso* 化合物のデシンメトリ化反応は、1 回の変換で複数のエナンチオトピックな置換基の区別を複数の立体中心の形成により行えるため、強力かつ幅広いストラテジーの 1 つである。本節では、キラルな反応剤、または触媒を用いた不斉デシンメトリ化反応について述べる。

2001 年に原田らは、キラルなルイス酸としてオキサザボロリジノン **2-1-2** を用いた *meso*-1,3-ジオキサンアセタール **2-1-1** のエナンチオ選択的開環反応を報告している ¹⁾(**Scheme 2-1-1**)。 *meso*-1,3-ジオキサンアセタール **2-1-1** に対し、オキサザボロリジノン **2-1-2** を 1.3 当量、シリルケテンアセタール **2-1-3** を 3.0 当量用い、塩化メチレン溶媒中、-40 °C で 20 時間反応させることで、収率 98%、開環体 **2-1-4** : **2-1-5** =

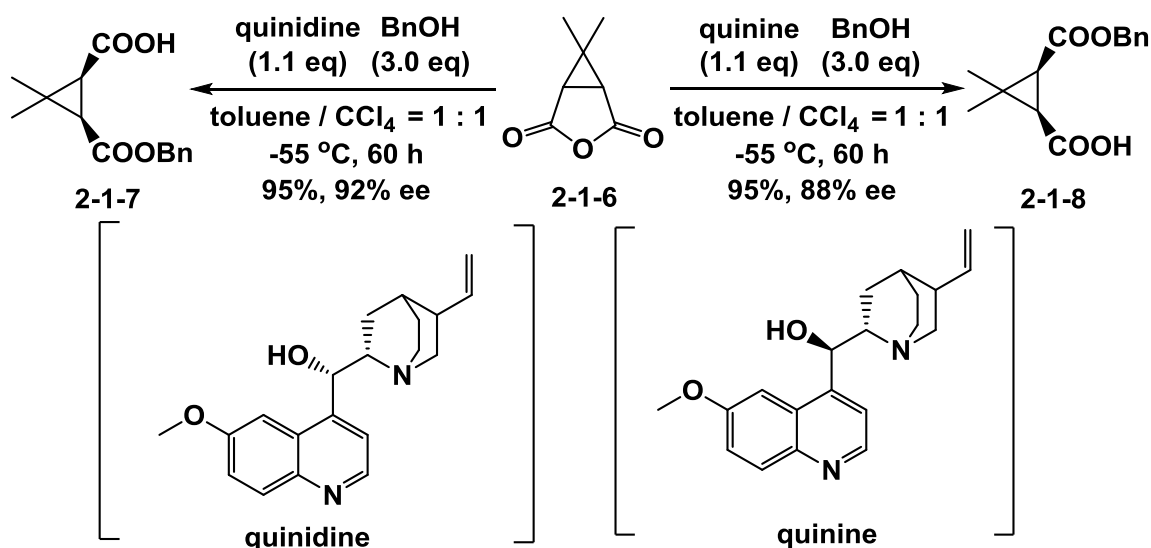
9.5 : 1 で得ている。

Scheme 2-1-1 β -アリル-*N*-トシルオキサザボロリジノン **2-1-2** を用いた不斉デシンメトリ化反応



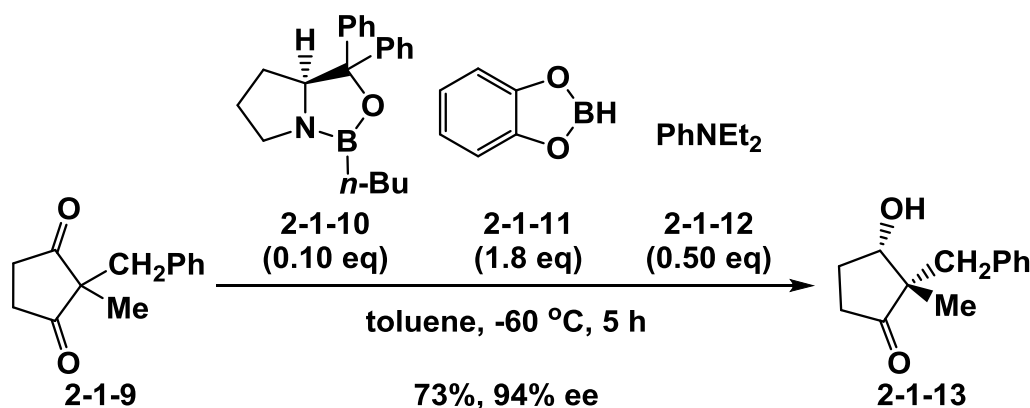
2003 年に Bolm らは、開環反応のための求核剤としてベンジルアルコールを用い、酸無水物 **2-1-6** のデシンメトリ化反応を報告している²⁾(**Scheme 2-1-2**)。酸無水物 **2-1-6** に対して、キニジンまたはキニーネを 1.1 当量、ベンジルアルコール 3.0 当量を用い、トルエン、四塩化炭素の混合溶媒中、 $-55\text{ }^\circ\text{C}$ で 60 時間反応させ、(*S*)-ベンジルヘミエステル **2-1-7** を収率 95%、92% ee、また(*R*)-ベンジルヘミエステル **2-1-8** を収率 95%、88% ee で得ることに成功している。

Scheme 2-1-2 キナアルカロイドを用いたエナンチオ選択的デシンメトリ化反応



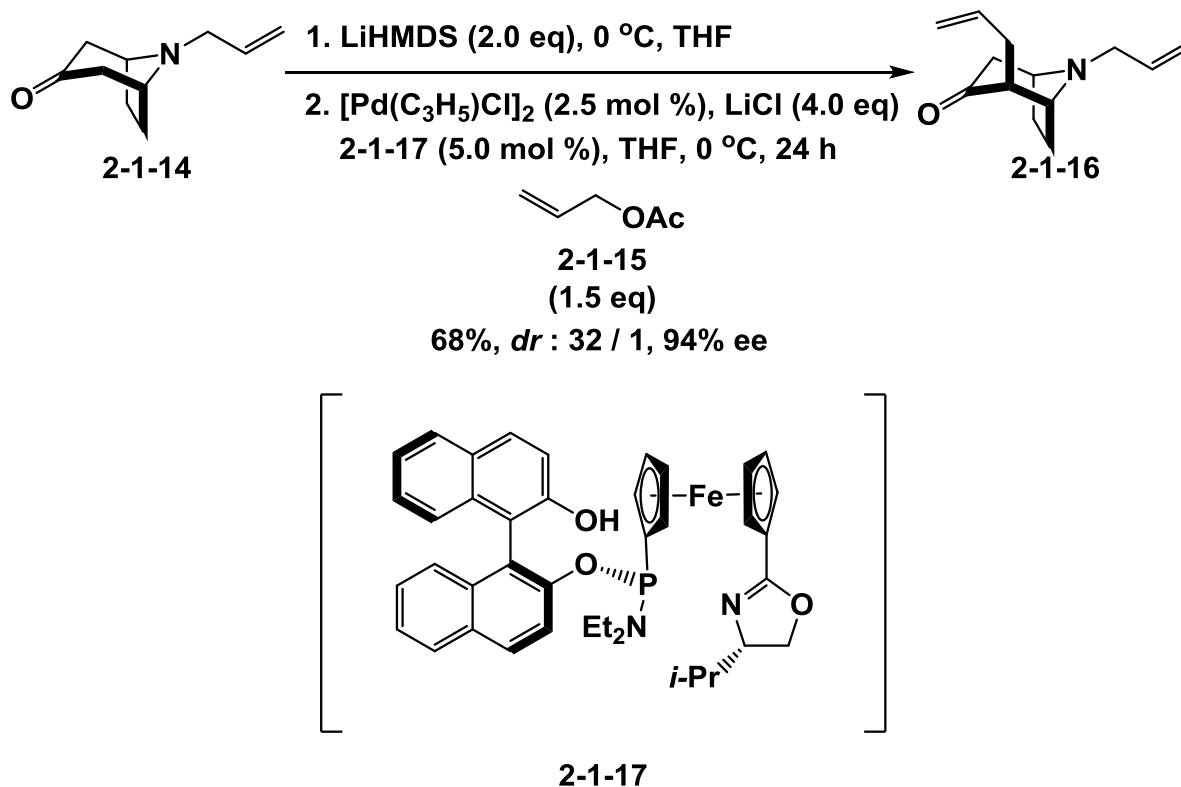
2007年に Corey らはエストロンエチルエーテルの全合成の鍵反応としてオキサザボロリジン触媒 **2-1-10** とカテコールボラン **2-1-11** を用いた 1,3-ジケトン **2-1-9** のエナンチオ選択的還元反応を報告している³⁾(**Scheme 2-1-3**)。1,3-ジケトン **2-1-9** に対して、オキサザボロリジン触媒 **2-1-10** 存在下、カテコールボラン **2-1-11** を 1.8 当量、*N,N*-ジエチルアニリン **2-1-12** を 0.50 当量用い、トルエン溶媒中、-60 °C で 5 時間反応させることで、アルコール **2-1-13** を収率 73%、93% ee で得ることに成功している。

Scheme 2-1-3 オキサザボロリジン触媒 **2-1-10** を用いたデシンメトリ化反応



2013年に Ding らは、パラジウム触媒を用いたアリル位アルキル化によるデシンメトリ化反応を報告している⁴⁾(**Scheme 2-1-4**)。8-アザビシクロ-[3.1.1]-3-オン **2-1-14** に対し、LiHMDS を 2.0 当量用い、THF 溶媒中、0 °C で反応させた後、パラジウム触媒存在下、リガンド **2-1-17** を 5.0 mol% 用い、酢酸アリル **2-1-15** を 1.5 当量、添加剤として塩化リチウムを 4.0 当量用い、0 °C で 24 時間反応させることで、アリル化体 **2-1-16** を収率 68%、94% ee、良好なジアステレオマー選択性で目的物を得ている。

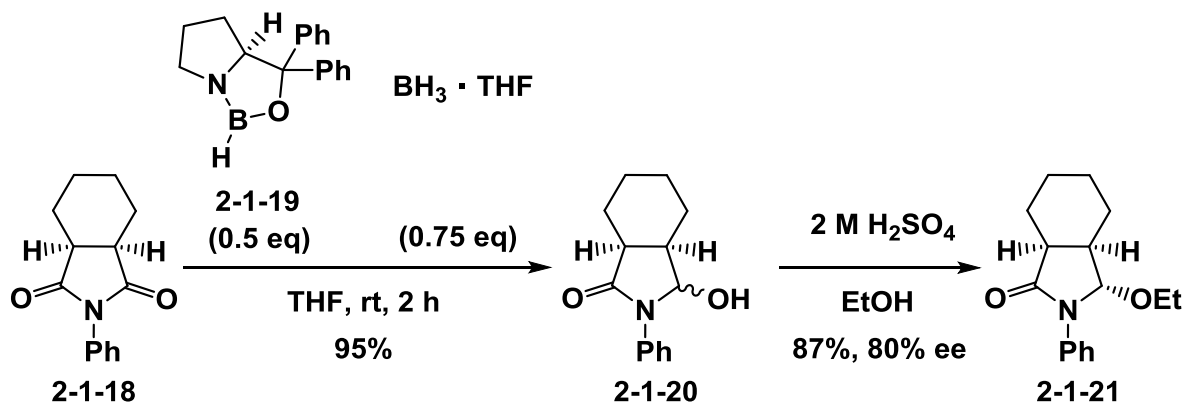
Scheme 2-1-4 パラジウム触媒を用いたアリル位アルキル化による
デシンメトリ化反応



これまで紹介してきたように様々な基質に対するデシンメトリ化反応が報告されている。次に *meso*-イミドに対するデシンメトリ化反応について紹介する。

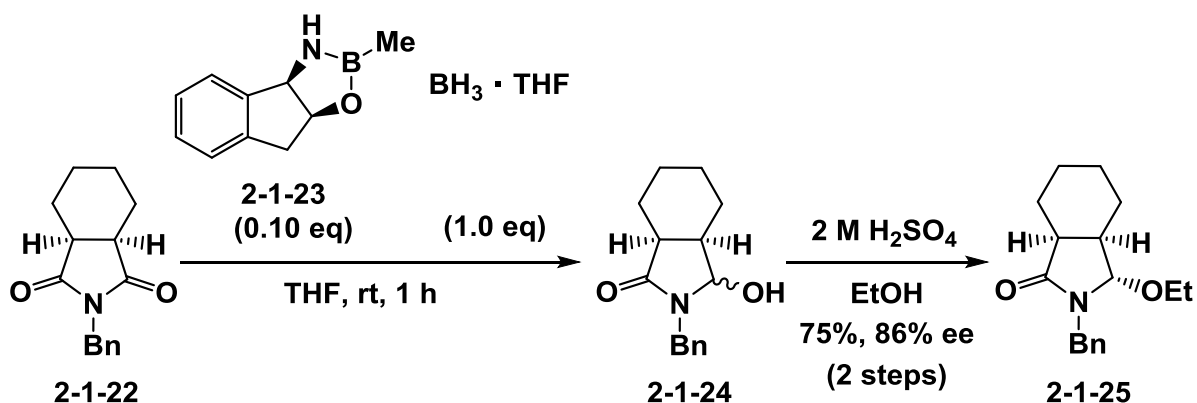
1997 年に Speckamp、Hiemstra らは、 α,α -ジフェニルプレニノール由来のオキサザボロリジン触媒 **2-1-19** を用いて、*meso*-イミド **2-1-18** のエナンチオ選択的還元反応を報告している⁵⁾(**Scheme 2-1-5**)。 *meso*-イミド **2-1-18** に対し、オキサザボロリジン触媒 **2-1-19** 存在下、還元剤としてボランを 0.75 当量用い、THF 溶媒中、室温で 2 時間反応させることで、収率 95% で還元体 **2-1-20** を得ている。さらにこの還元体 **2-1-20** に対し、2 M の硫酸を用い、エタノール溶媒中で反応させることによりエトキシラクタム **2-1-21** を収率 87%、80% ee で得ることに成功している。

Scheme 2-1-5 オキサザボロリジン触媒 **2-1-19** を用いた *meso*-イミド
2-1-18 のデシンメトリ化反応



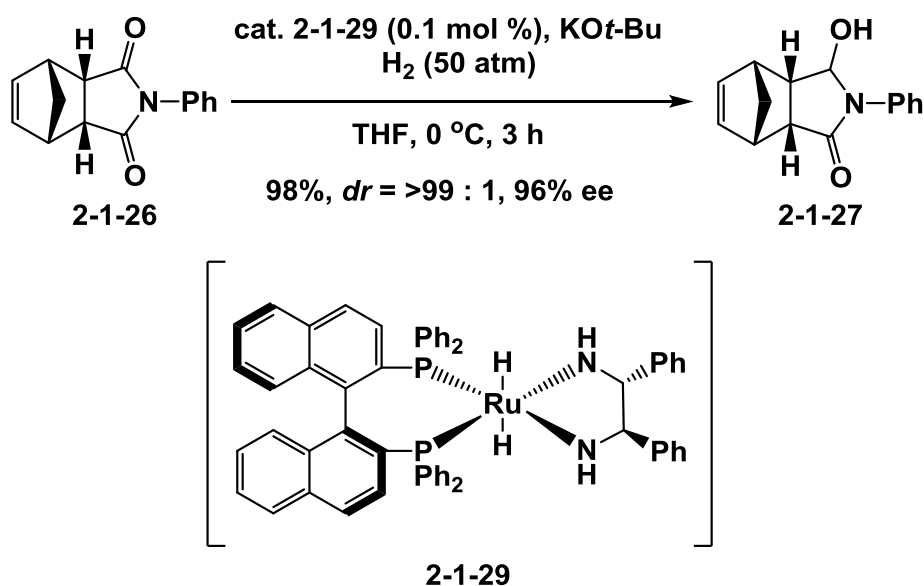
2002 年に Jones らは、(1*R*,2*S*)-シス-1-アミノ-2-インドール由来のオキサザボロリジン触媒 **2-1-23** を用いた *meso*-イミドのデシンメトリ化反応を報告している⁶⁾(Scheme 2-1-6)。 *meso*-イミド **2-1-22** に対し、オキサザボロリジン触媒 **2-1-23** 存在下、還元剤としてボランを 1.0 当量使い、THF 溶媒中、室温で 1 時間反応させることで還元体 **2-1-24** とした後、2 M の硫酸、エタノール溶媒中で反応を行うことによりエトキシラクタム **2-1-25** を 2 ステップ収率 75%、86% ee で得ることに成功している。

Scheme 2-1-6 オキサザボロリジン触媒 **2-1-23** を用いた *meso*-イミド
2-1-22 のデシンメトリ化反応



2010年に Bergents らは、ルテニウム触媒 **2-1-29** を用いた *meso*-環状イミドのエナンチオ選択的モノ水素添加反応を報告している⁷⁾(**Scheme 2-1-7**)。 *meso*-イミド **2-1-26** に対して、50 atm の水素雰囲気下、ルテニウム触媒 **2-1-29**、カリウム *tret*-ブトキシドを用い、THF 溶媒中、0 °C で 3 時間反応させることで、還元体 **2-1-27** を収率 98%、96% ee、高ジアステレオ選択性で得ることに成功している。

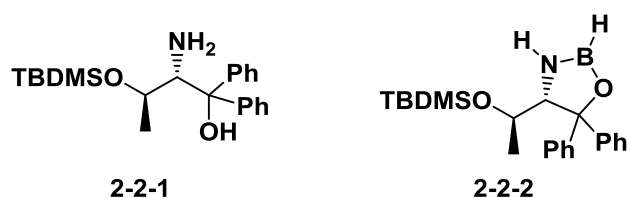
Scheme 2-1-7 ルテニウム触媒 **2-1-29** を用いた水素添加による
meso-イミド **2-1-26** のデシンメトリ化反応



ここまで従来の *meso*-イミドに対するキラルな触媒、反応剤を用いたエナンチオ選択的デシンメトリ化反応について述べてきた。次節では、*meso*-イミドに対し、当研究室で開発したオキサザボロリジン触媒を用い、高エナンチオ選択的還元によるデシンメトリ化反応を行ったので紹介する。

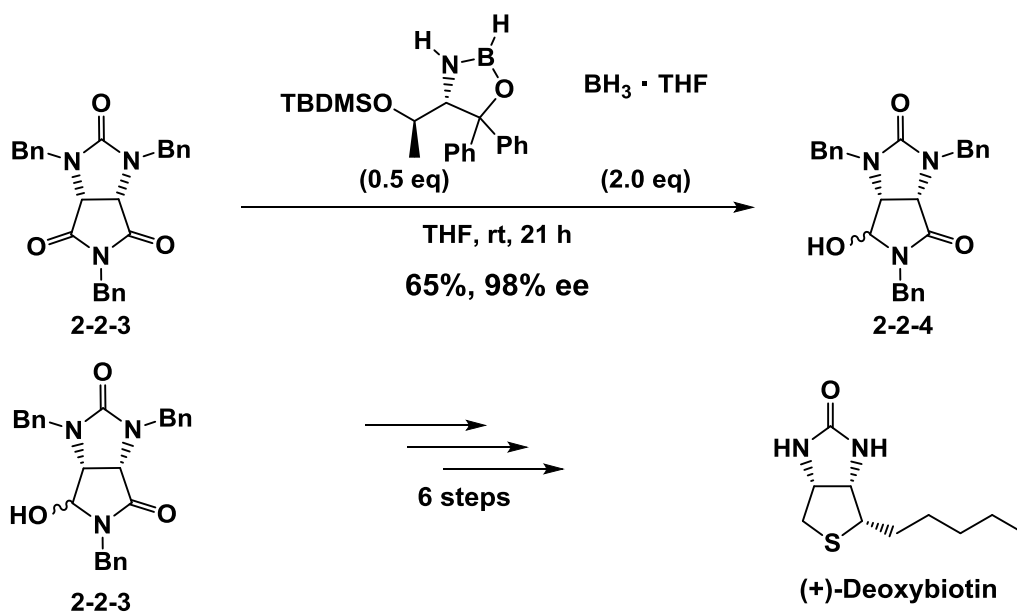
第二節 付加環化反応により合成した *meso*-ヘテロ環化合物のデシンメトリ化反応

当研究室では、アミノアルコール **2-2-1** に対して $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ により系内で調製したオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** を用いた *meso*-ヘテロ環化合物のデシンメトリ化反応の研究を行っている。



meso-イミド **2-2-3** に対して、L-トレオニン由来のオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** 存在下、還元剤としてボランを 2.0 当量使い、THF 溶媒中、室温で 21 時間反応させることで還元体 **2-2-4** を収率 65%、98% ee で得ることに成功している ¹⁾(Scheme 2-2-1)。還元体 **2-2-4** の置換基を変換することで、(+)-デオキシビオチンの全合成を達成し報告している。

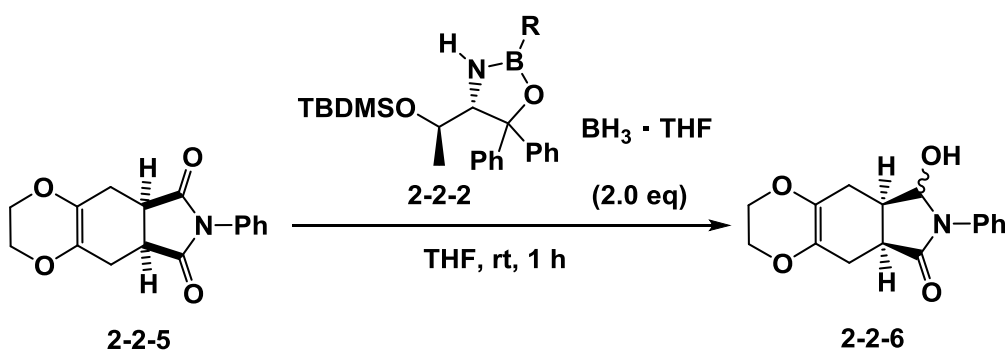
Scheme 2-2-1 オキサザボロリジン触媒 **2-2-2** を用いた *meso*-イミド **2-2-3** のエナント選択的デシンメトリ化反応



本節では、このオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** を用い、一章二節で合成したヘテロ環化合物のデシンメトリ化反応を検討したので述べる (**Table 2-2-1**)。

まず、*meso*-イミド **2-2-5** に対し、50 mol % のオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** 存在下、還元剤としてボランを 2.0 当量用い、THF 溶媒中、室温で 1 時間反応させた。その結果、中程度の収率、及び高エナンチオ選択的に目的物である還元体 **2-2-6** を得た (entry 1)。また、触媒量を 20 mol % に減らして反応を行ったところ、収率 51%、89% ee と収率及びエナンチオ選択性は低下した (entry 2)。さらにオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** のボロン上の置換基をメトキシ基に変えたところ、収率及びエナンチオ選択性は向上した (entry 3)。しかし、ボロン上の置換基をエトキシ基に変えたところ収率及びエナンチオ選択性が低下した (entry 4)。

Table 2-2-1 触媒の検討



entry	2-2-2 (mol %)	R	yield (%)	ee (%) ^a
1	50	H	58	98
2	20	H	51	89
3 ^b	20	OMe	62	91
4 ^b	20	OEt	37	81

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

^b Using 2.5 eq of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$

次に、オキサザボロリジンの触媒量を 20 mol % に固定し、還元剤としてのボランの当量検討を行った (**Table 2-2-2**)。その結果、ボランの当量を 2.0 当量に減らしたところ、収率には変化がなかったが、エナンチオ選択性は向上した (entry 3)。また、ボランの当量を 1.0 当量、3.0 当量に変えた場合には、収率またはエナンチオ選択性は低下した (entries 2 and 4)。

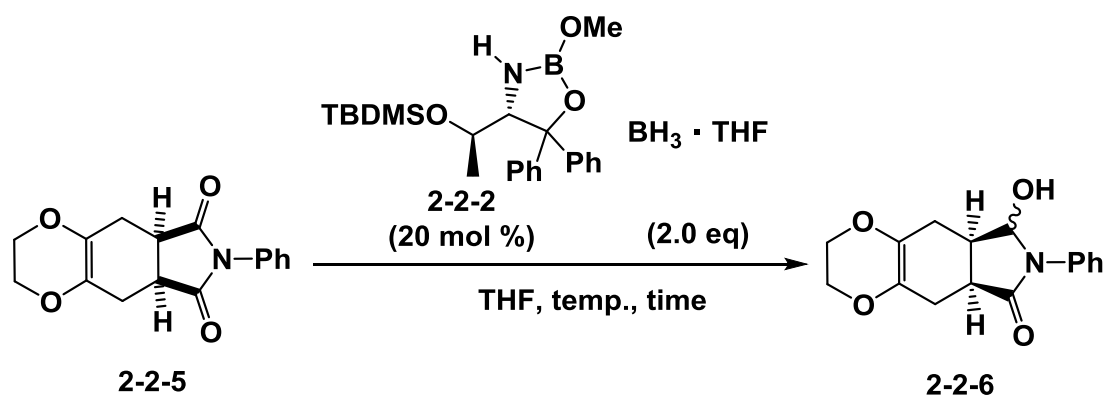
Table 2-2-2 ボランの検討

entry	BH ₃ · THF (eq)	yield (%)	ee (%) ^a
1	2.5	62	91
2	1.0	11	80
3	2.0	61	98
4	3.0	45	99

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

また、反応時間及び反応温度の検討を行った (**Table 2-2-3**)。その結果、反応温度を 0 °C に変え反応を行ったところ、収率は低下し原料を 63% で回収した (entry 2)。さらに、反応時間を 0.5 時間に減らしたところ、収率及びエナンチオ選択性は低下した (entry 3)。

Table 2-2-3 反応温度及び反応時間の検討

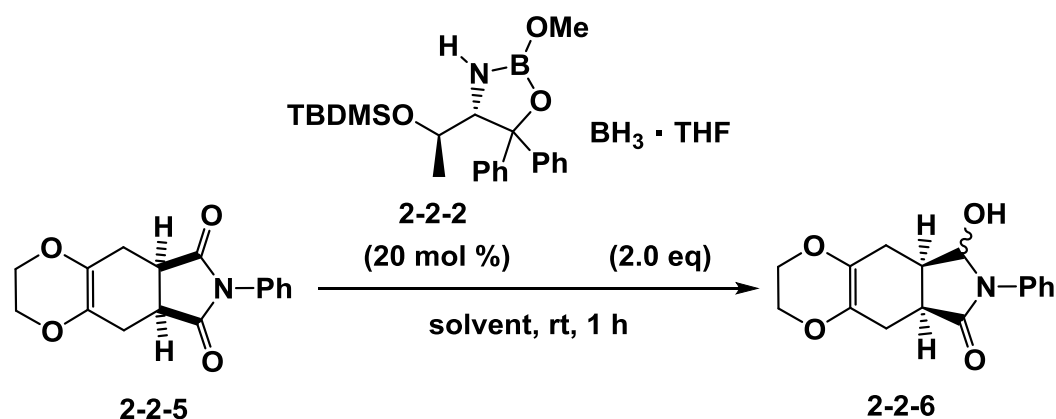


entry	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	rt	1.0	61	98
2	0	1.0	11	77
3	rt	0.5	55	93

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

また溶媒の検討も行った (**Table 2-2-4**)。しかし、溶媒をトルエン、ジクロロメタンのような低極性溶媒 (entries 2 and 3) やジエチルエーテルや 1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒 (entries 4-6) を用いて反応を行ったが、収率は低下した。

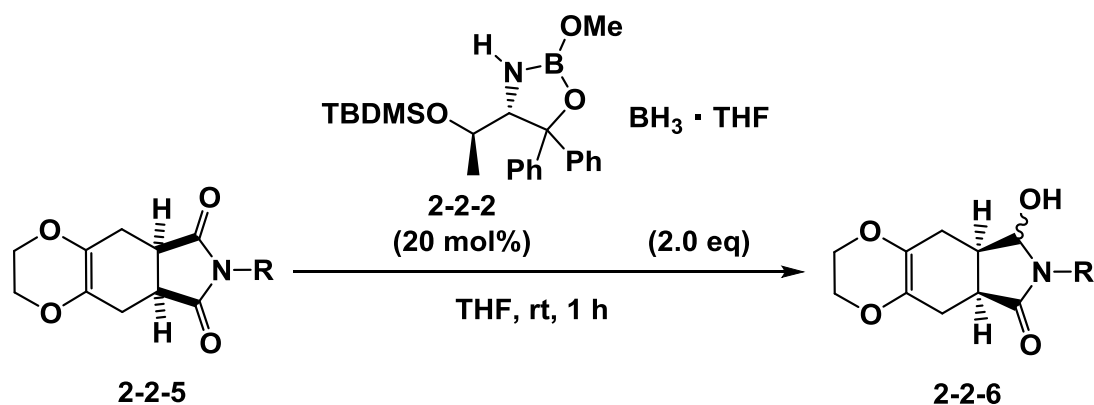
Table 2-2-4 溶媒検討



entry	solvent	yield (%)	ee (%) ^a
1	THF	61	98
2	toluene	32	99
3	CH_2Cl_2	51	99
4	Et_2O	55	97
5	1,4-dioxane	52	89
6	DME	55	99

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

最後に、最適条件下、*meso*-イミド **2-2-5** の窒素原子上の置換基 R の検討を行った (Table 2-2-5)。窒素上の置換基をベンジル基に変えたところ、中程度の収率、及び良好なエナンチオ選択性で目的物である γ -ラクタム **2-2-6b** を得た (entry 2)。また、置換基を脂肪族に変えたところ、収率は低下したものの、目的物である γ -ラクタム **2-2-6c** を得た (entry 3)。

Table 2-2-5 *meso*-イミド 2-2-5 の置換基検討

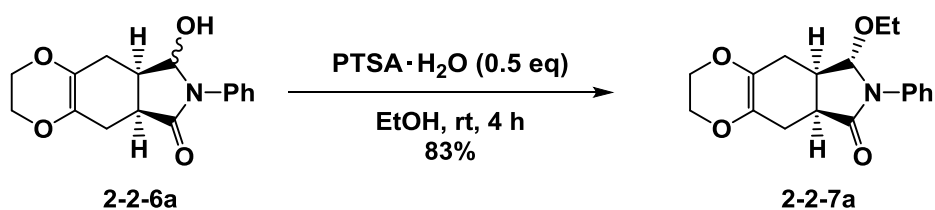
entry	R	product	yield (%)	ee (%)
1	Ph	2-2-6a	61	98
2	Bn	2-2-6b	59	96
3	<i>n</i> Bu	2-2-6c	48	93

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

次節では、デシンメトリ化反応により合成した γ -ラクタム **2-2-6** の官能基変換について述べる。

また注釈に示したように、 γ -ラクタム **2-2-6a** は光学純度決定のため、PTSA・H₂O(*p*-トルエンスルホン酸一水和物)を用い、エタノール溶媒中、4時間反応させ、エトキシラクタム **2-2-7a** への変換を行い、キラルカラム IB を用いた高速液体クロマトグラフィーで決定した (Scheme 2-2-2)。

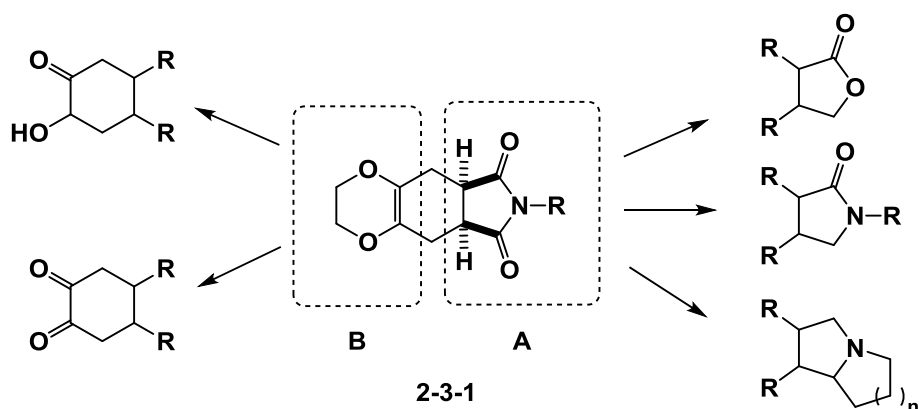
Scheme 2-2-2 光学純度決定法



第三節 デシンメトリ化反応により合成した γ -ラクタムの官能基変換

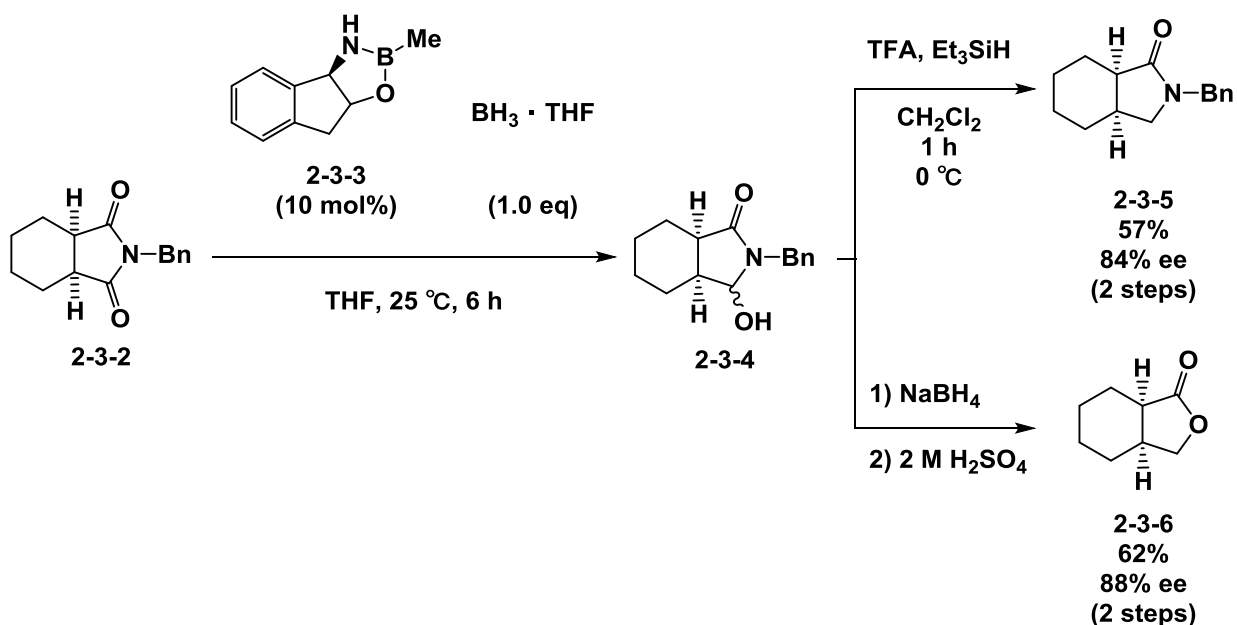
前節にて、*meso*-イミド **2-3-1** を高エナンチオ選択的に還元することに成功した。次に、新たに生成した不斉点を活かした官能基変換が求められる。即ち、*meso*-イミド **2-3-1** は、様々な官能基変換の可能性を有している (**Scheme 2-3-1**)。イミド部位 **A** は、ラクトン、ラクタム、窒素を含む二環式化合物などへの官能基変換の可能性を有し、ジオキセン部位 **B** は、 α -ヒドロキケトン、ジケトンなどへの官能基変換の可能性を有する。次に、実際の例をいくつか紹介する。

Scheme 2-3-1 *meso*-イミド **2-2-5** の官能基変換の可能性



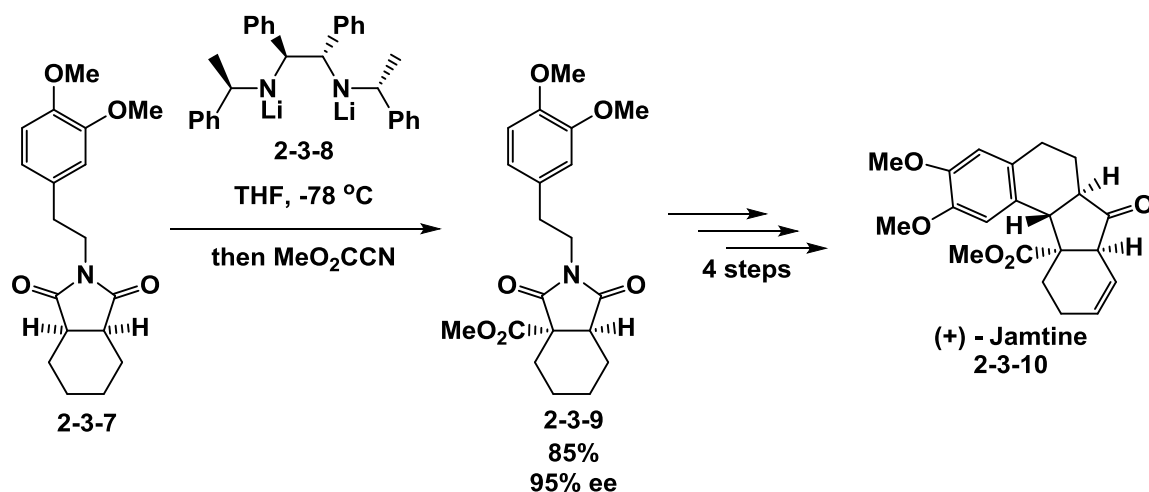
2002 年に Marsh らは、環状 *meso*-イミド **2-3-2** に対し、オキサザボロリジン触媒 **2-3-3**、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を用いたデシンメトリ化を行い得られたヒドロキシラクタム **2-3-4** に対し、トリフルオロ酢酸 (TFA)、トリエチルシランを用い、高エナンチオ選択的にラクタム **2-3-5** を得ている¹⁾ (**Scheme 2-3-2**)。また、ヒドロキシラクタム **2-3-4** に対し、水素化ホウ素ナトリウムを用い、還元を行った後に、酸で処理することでラクトン **2-3-6** への変換にも成功している。

Scheme 2-3-2 ヒドロキシラクタムからのラクタム、ラクトンへの変換



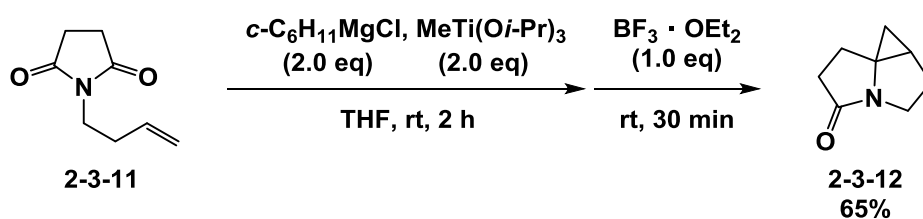
2003年に、Simpkinsらは、*meso*-イミド **2-3-7** に対し、キラル塩基としてジリチオ化ジアミン **2-3-8** と Mander 試薬を用いてエナンチオ選択的カルボメチル化を行うことによって、イミド **2-3-9** が得られることを報告している²⁾(**Scheme 2-3-3**)。また、この反応を用い、4ステップでの医薬アルカロイドである(+)-Jamtine **2-3-10** の全合成を報告している。

Scheme 2-3-3 *meso*-イミドのデシンメトリ化に続く(+)-Jamtine **2-3-10** の全合成



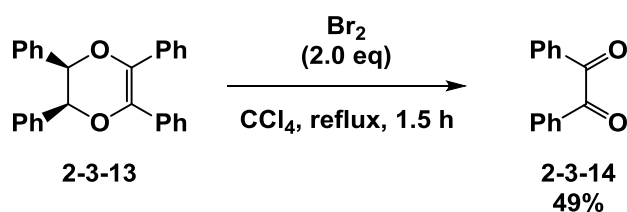
2007年に、Bertusらは、ビニルイミド **2-3-11** に対し、シクロヘキシルマグネシウムクロリド、メチルチタニウムトリイソプロポキシドを用いることでメタラサイクルを形成し、その後 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いることによって、アザスピロシクロプロパンラクタム **2-3-12** が得られることを報告している³⁾(Scheme 2-3-4)。また、この反応を用い様々な多環式化合物の合成にも成功している。

Scheme 2-3-4 イミドからの窒素を含む多環式化合物への変換



1959年に Summerbell らは、ジオキセン **2-3-13** に対し、臭素を用い、四塩化炭素溶媒中、加熱還流を 1.5 時間行うことで、ジケトン **2-3-14** が得られることを報告している⁴⁾(Scheme 2-3-5)。また酸化剤としてヨウ素、塩素での検討も行っており、塩素を用いた際にも中程度から良好な収率で目的物を得ることに成功している。

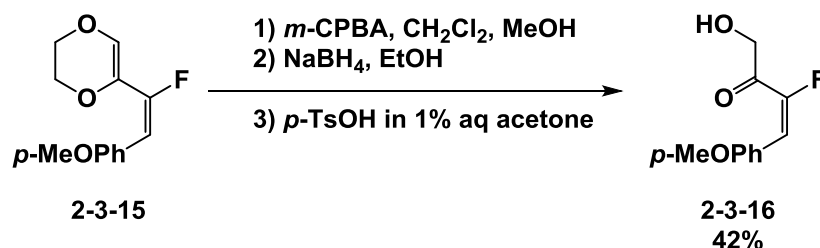
Scheme 2-3-5 ジオキセンからの酸化的ジケトン合成



2006年に、Pannecoucke らは、ジオキセン **2-3-15** に対し、*m*-CPBA を用い、 CH_2Cl_2 -MeOH 混合溶媒中で反応させた後に、水素化ホウ素ナトリウムを用い還元を行い、*p*-トルエンスルホン酸 (*p*-TsOH) により加水分解を行うことで α -ヒドロキシケトン **2-3-16** が得られることを報告している⁵⁾(Scheme 2-3-6)。また、著者らは根岸カップリングを用いる

ことで様々なジペプチド模倣体の合成に成功している。

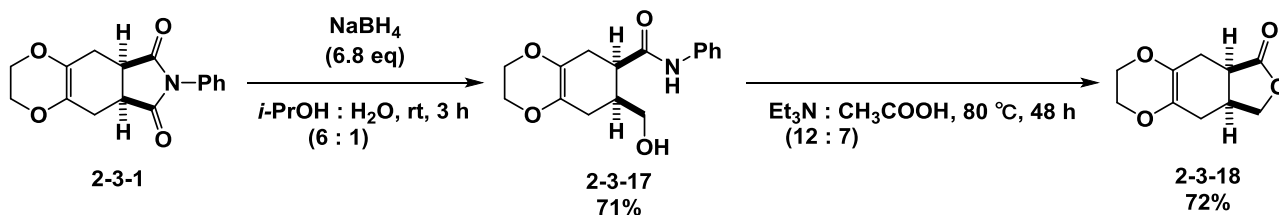
Scheme 2-3-6 ジオキセンからの酸化的 α -ヒドロキシケトン合成



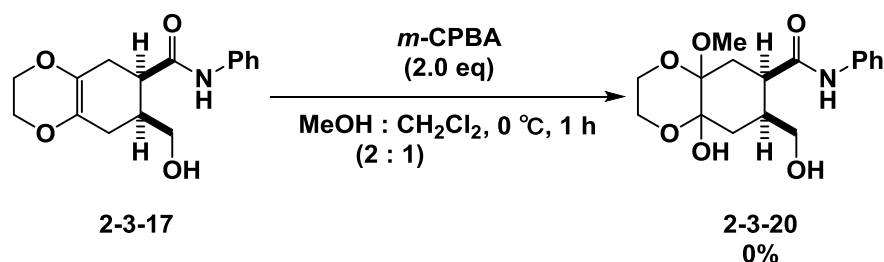
このようにイミド及びジオキセンの変換は数多く報告されているが、どのような反応条件がイミド **2-3-1** に適しているのか検討する必要がある。

まず、イミド部位 **A** の官能基変換の検討を行った (**Scheme 2-3-7**)。イミド **2-3-1** に対し、水素化ホウ素ナトリウム 6.8 当量、*i*PrOH : 水 = 6 : 1 の混合溶媒中、室温、3 時間還元反応を行うことでヒドロキシアミド **2-3-17** を収率 71% で得た。得られたヒドロキシアミド **2-3-17** に対し、Et₃N : 酢酸 = 12 : 7 の混合溶媒中、80 °C で 48 時間反応させることで、ラクトン **2-3-18** を収率 72% で得ることに成功した。

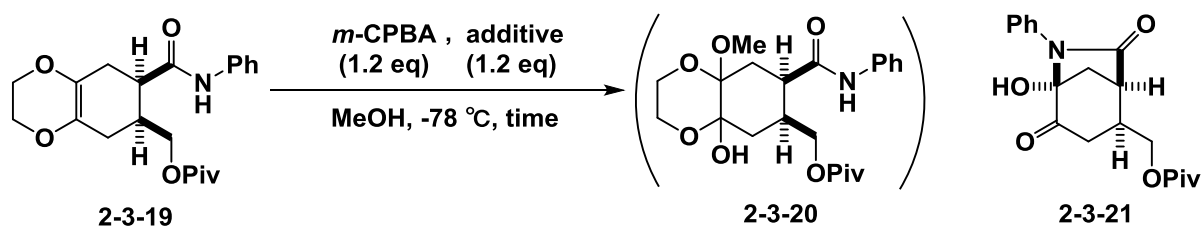
Scheme 2-3-7 イミド **2-3-1** からラクトンへの変換



次にジオキセン部位 **B** の変換を行った。ヒドロキシアミド **2-3-17** に対し、2 当量の *m*-CPBA、MeOH : CH₂Cl₂ = 2 : 1 の混合溶媒中、0 °C で 1 時間酸化反応を行った (**Scheme 2-3-8**)。しかし、反応系が複雑化し目的物 **2-3-20** を得ることができなかった。

Scheme 2-3-8 *m*-CPBA を用いたジオキセンの酸化


そこで、系内が酸性に傾いていることが反応系の複雑化の原因ではないかと考え、ヒドロキシアミド **2-3-17** をピバロイル基で保護することで合成したジオキセン **2-3-19** に対し、1.2 当量の *m*-CPBA 用い、添加剤として 1.2 当量の炭酸水素ナトリウムを用い、CH₂Cl₂ 溶媒中、-78 °C で 1 時間酸化反応を行ったところ、目的物 **2-3-20** は得られず、ラクタム **2-3-21** を収率 58% で得た (entry 1)。さらに、添加剤をリン酸二水素ナトリウムに変えて反応を行ったところ、収率は向上した (entry 2)。

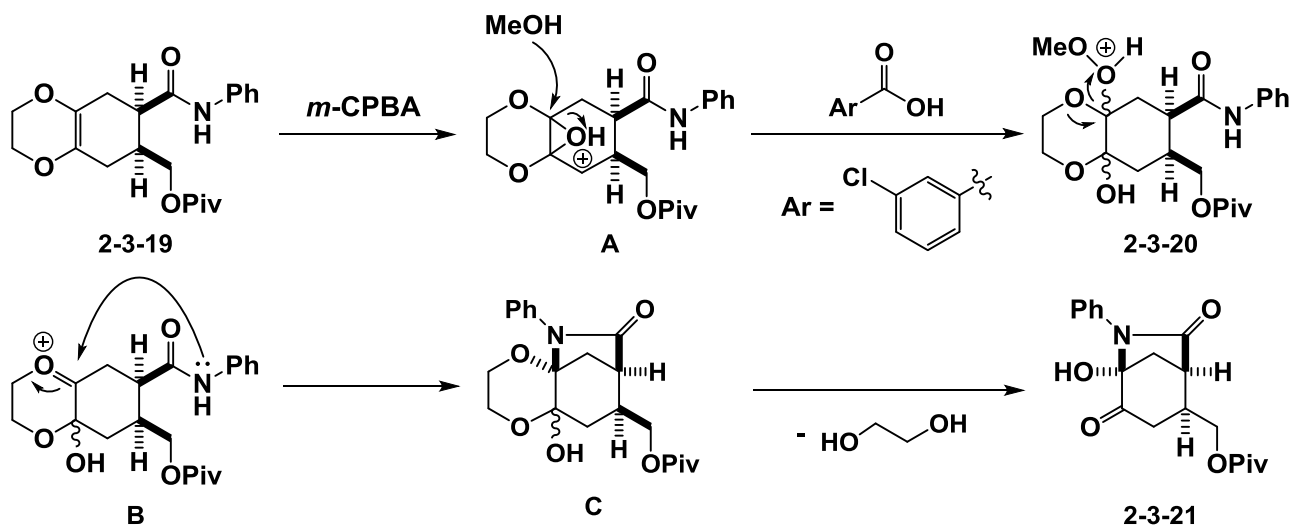
Table 2-3-1 *m*-CPBA を用いたジオキセンの酸化の反応条件検討


entry	additive	time (h)	2-3-20 (%)	2-3-21 (%)
1	NaHCO ₃	1.0	0	58
2	NaH ₂ PO ₄	2.0	0	74

ラクタム **2-3-21** の考えられる反応機構を示す (**Figure 1**)。ジオキセン **2-3-19** に対し、メタクロロ安息香酸 (*m*-CPBA) が反応することでエポキシド **A** となり、メタノールの攻撃によりエポキシドが開環し、アセタール **2-3-20** となり、ジオキサン環の酸素原子のローンペアから電子が流れることでオキソニウムイオン **B** となり、アミドの窒素原子のロ

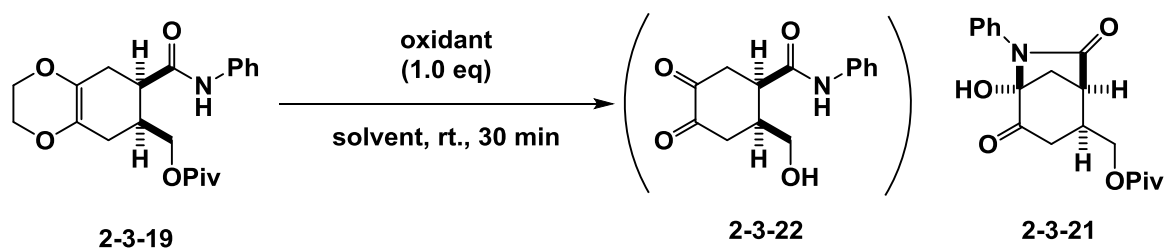
ーンペアからのオキソニウムイオン **B** への攻撃により環化体 **C** となり、最後にエチレングリコールが脱離することでラクタム **2-3-21** が得られたと考えている。

Figure 1



次に、酸化剤を臭素に変えて検討を行った (Table 2-3-2)。ジオキセン **2-3-19** に対し、臭素を 1 当量、 CH_2Cl_2 溶媒中、室温で、30 分酸化反応を行った。しかし、反応系が複雑化し目的物 **2-3-20** を得ることができなかった (entry 1)。そこで、酸化剤を *N*-ブロモスクシイミド (NBS) に変え、 $\text{THF} : \text{H}_2\text{O} = 4 : 1$ の混合溶媒中、室温で 30 分酸化反応を行ったところ、目的物の **2-3-20** は得られなかったが、ラクタム **2-3-21** を収率 74% で得た (entry 2)。

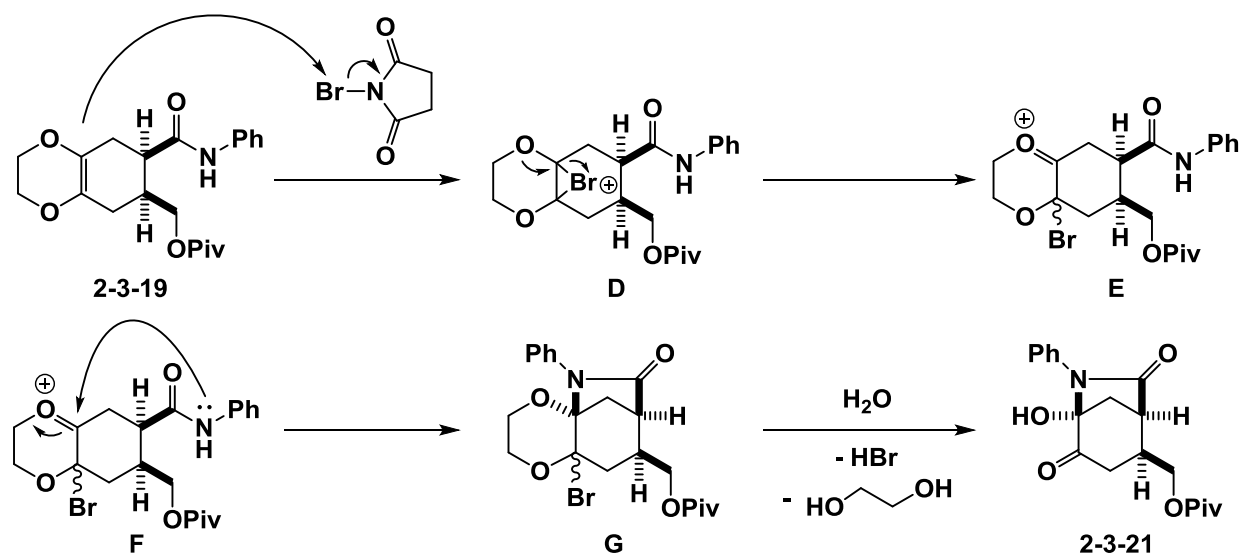
Table 2-3-2 臭素または NBS を用いたジオキセンの酸化



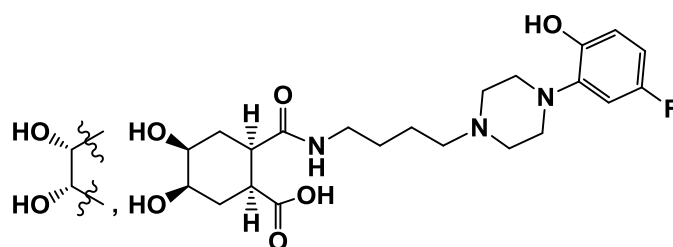
entry	oxidant	solvent	2-3-22 (%)	2-3-21 (%)
1	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	0	0
2	NBS	THF : H ₂ O (4 : 1)	0	74

以下にラクタム **2-3-21** の反応機構を示す(**Figure 2**)。ジオキセン **2-3-19** に対し、*N*-ブロモスクシイミド(NBS)が反応することでブロモカチオン **D** となり、ジオキセン環の酸素原子のローンペアから電子が流れ、オキソニウムイオン **E** となり、アミドの窒素原子のローンペアからのオキソニウムイオン **E** への攻撃により環化体 **G** となり、最後に系内の水の付加により臭化水素とエチレングリコールが脱離することでラクタム **2-3-21** が得られたと考えている。

Figure 2



最後に、これまでの検討により得たラクタム **2-3-21** を活用することで有用化合物の合成を考えた。下記に示す化合物 **2-3-22** は、 $\alpha 1a$ -アドレナリン受容たんぱく拮抗薬としての活性が報告されているが、そのエナンチオ選択的合成は未だ報告がない⁶⁾。そこで、合成したラクタム **2-3-21** を用いた化合物 **2-3-22** のエナンチオ選択的合成を検討した。

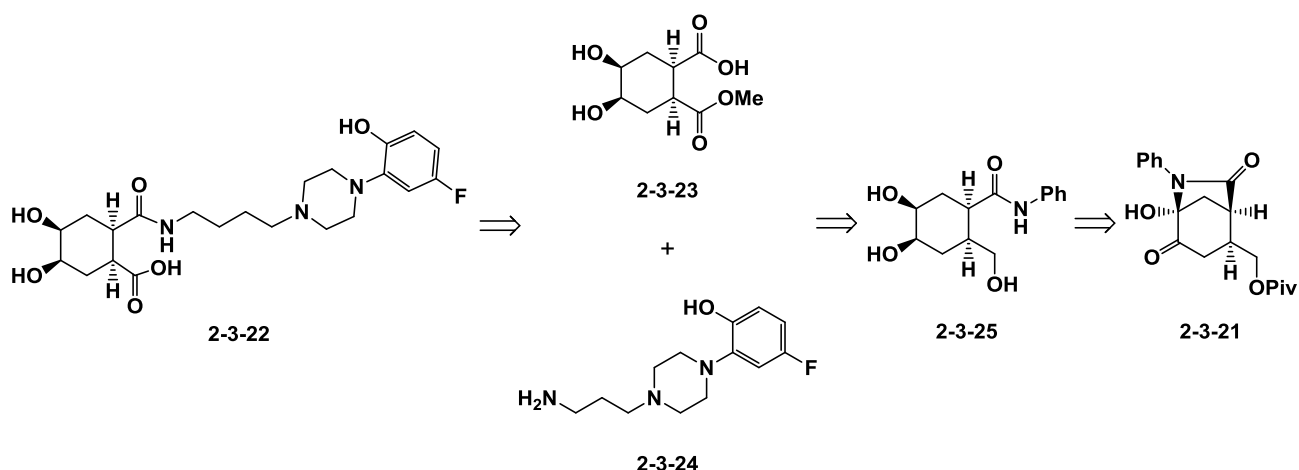


2-3-22

$\alpha 1a$ - adrenoceptor antagonist

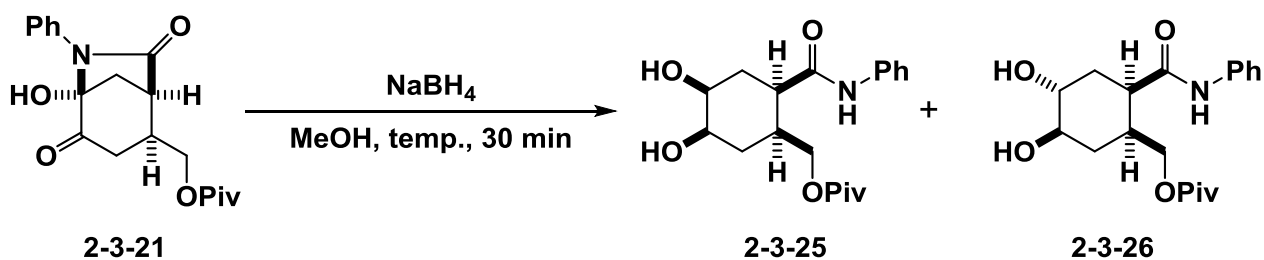
化合物 **2-3-22** への合成計画を示す。化合物 **2-3-22** は、メチルエステル **2-3-23** と既知の化合物である **2-3-24** の縮合により得られると考え、メチルエステル **2-3-23** は、アミド **2-3-25** のアミド部位の加水分解と 1 級アルコールの酸化により得られると考え、アミド **2-3-25** は、ラクタム **2-3-21** のジアステレオ選択的還元とピバロイル基の脱保護により得られると考えた (Scheme 2-3-9)。

Scheme 2-3-9 ラクタム **2-3-21** を活用した化合物 **2-3-22** のエナンチオ選択的合成



まず初めに、ラセミ体のラクタム **2-3-21** のジアステレオ選択的還元について検討した (**Table 2-3-3**)。ラクタム **2-3-21** に対し、水素化ホウ素ナトリウム 4.0 当量、MeOH 溶媒中、室温で、30 分還元反応を行った。しかし、目的の *cis*-ジオール **2-3-25** は得られず、*trans*-ジオール **2-3-25** を収率 51% で得た (entry 1)。水素化ホウ素ナトリウムを 1.0 当量に減らし、また、反応温度を室温から -78 °C に下げて還元反応を行ったが、目的の *cis*-ジオール **2-3-25** は得られなかった (entry 2 and 3)

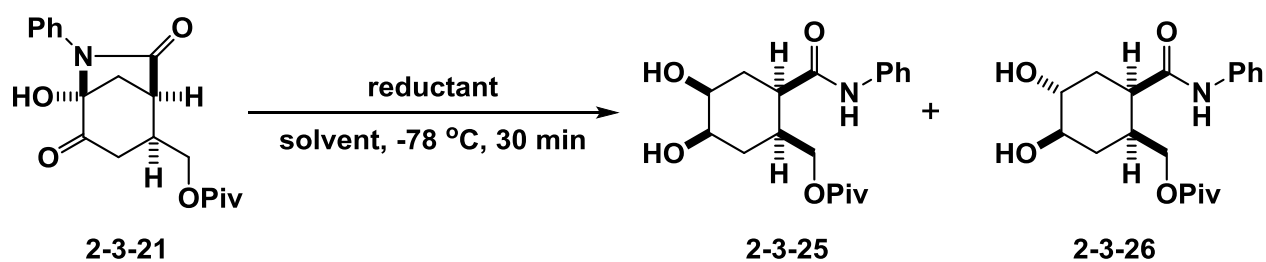
Table 2-3-3 水素化ホウ素ナトリウムを用いたラクタム **2-3-21** のジアステレオ選択的還元



entry	NaBH ₄ (eq)	temp. (°C)	2-3-25 (%)	2-3-26 (%)
1	4.0	rt	0	51
2	1.0	rt	0	21
3	1.0	-78	0	12

そこで、より酸素原子とキレート能力の強い金属水素化物を還元剤として用いることで *cis*-ジオール **2-3-25** が得られると考え検討を行った (**Table 2-3-4**)。ラクタム **2-3-21** に対し、水素化ホウ素リチウムを 1.0 当量、THF 溶媒中、-78 °C で、30 分還元反応を行った。しかし、目的の *cis*-ジオール **2-3-25** は得られず、*trans*-ジオール **2-3-25** を収率 42% で得た (entry 1)。また、溶媒を THF から Et₂O に変えて還元反応を行ったが、目的の *cis*-ジオール **2-3-25** は得られなかった。しかし、いずれの場合にも、原料回収が存在せず反応が完結しているため、よりキレート能力の高い還元剤を用いることで目的物が得られる可能性がある。

Table 2-3-4 ラクタム 2-3-21 のジアステレオ選択的還元



entry	reductant	solvent	2-3-25 (%)	2-3-26 (%)
1	LiBH ₄	THF	0	42
2	LiBH ₄	Et ₂ O	0	28
3	Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O	0	8

現在、ラクタム **2-3-21** の変換の研究を進めており、今後官能基変換を確立し、有用化合物 **2-3-22** の合成が期待される。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 α -500 或いは ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT/IR-460 Plus を使用した。マスマスペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用した。マイクロウェーブ照射装置は Biotage 社製 Initiator One を使用した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は日立製 ELITE/LaChrom を使用した。キラルカラムは DICEL 社製 CHIRALPAK IB を使用した。試薬類は市販品を蒸留するかもしくはそのまま使用した。

ジエチルエーテル(Et_2O)、テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したもの、またはニッコー・ハンセン社製の溶媒精製装置を通したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前処理し蒸留し、モレキュラーシーブス 4\AA を乾燥剤に用いて保存したものを使用し、塩化メチレンは五酸化リンで前処理した後、水酸化カリウム存在下で蒸留したものを使用した。エタノール(EtOH)は金属ナトリウムを溶解させたものを加熱還流した後に蒸留し、モレキュラーシーブス 3\AA を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。ジオキサンは水素化カルシウムで前処理し蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤に用いて保存したものを使用した。ジメトキシエタン(DME)は水素化カルシウム存在下蒸留したものをさらに塩化銅存在下蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤に用いて保存したものを使用した。2-プロパノール($i\text{PrOH}$)は使用の直前に水素化カルシウム存在下蒸留したものを使用した。トリエチルアミン(Et_3N)はモレキュラーシーブス 4\AA を乾燥剤に用いて保存したものを使用し、モレキュラーシーブ

ス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。酢酸は使用の直前に過マンガン酸カリウム (KMnO_4) で前処理し蒸留したものを使用した。

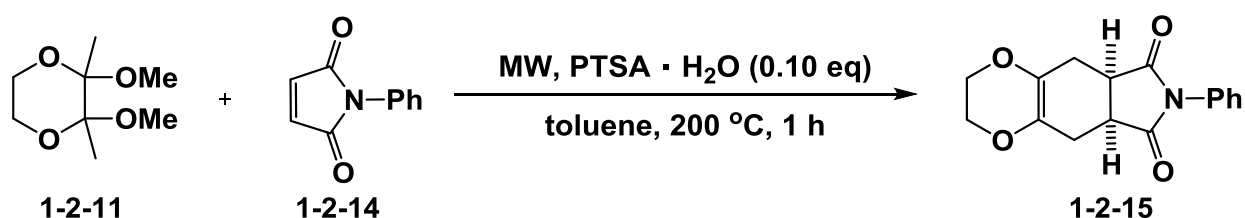
薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel GF254 およびワコーゲル B5F を担持したものを使用した。全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて前乾燥したものを使用した。

実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第一章 2,3-ジメチル-2,3-ジメトキシ-1,4-ジオキサン誘導体を出発物質に用いるヘテロ環化合物の合成研究

第二節 付加環化反応によるヘテロ環化合物の合成

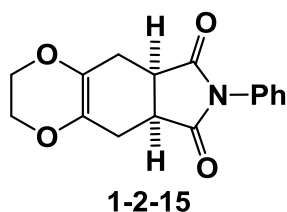
Table 1-2-1 2,3-ジメチル-2,3-ジメトキシ-1,4-ジオキサン **1-2-11** の
当量検討



MW 用バイアル(0.5-2.0 mL)にパラトルエンスルホン酸一水和物(1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11**、*N*-フェニルマレイミド **1-2-14**(17.3 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒(1 mL)を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、酢酸エチル(5 mL × 3)で抽出し、油層を飽和食塩水(5 mL × 3)で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 2 : 1)で行い、生成物 **1-2-15** を得た。

設定値：Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

(5a*R*,8a*S*)-7-フェニル-2,3,5,5a,8a,9-ヘキサヒドロキシ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドール-6,8(7*H*)-ジオン (**1-2-15**)



形状 褐色固体

R_f 値 0.4 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 2 : 1)

融点 120-124 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.57-2.71 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8, 39.5, 64.9, 126.2, 128.5, 129.1, 131.9, 178.3, 178.3

IR (neat) 2926, 1711, 1598, 1500, 1386, 1229, 1195, 1039, 917, 732, 693 cm⁻¹.

HRMS (EI): Calcd for C₁₆H₁₅NO₄ (M)⁺ 285.1001, found 285.1001.

entry1 (TY-237)

2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサシ **1-2-11** (67.3 mg, 0.3 mmol)

収量 25.3 mg

収率 89%

entry 2 (HS-8)

2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサシ **1-2-11** (70.5 mg, 0.4 mmol)

収量 22.8 mg

収率 80%

entry 3 (HS-11)

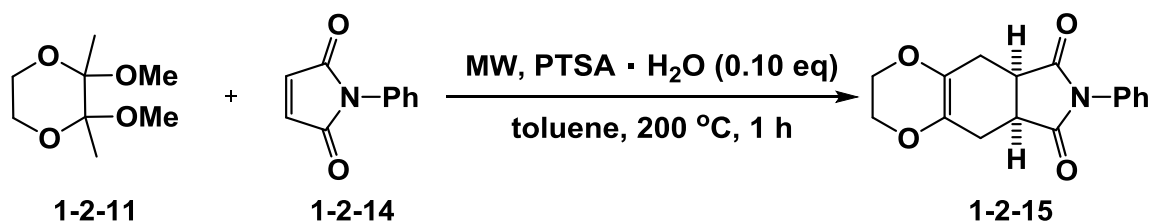
2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** (88.1 mg, 0.5 mmol)

収量 19.6 mg

収率 69%

Table 1-2-2 様々なジエノフィルとの付加環化反応

entry 1 (TY-237)



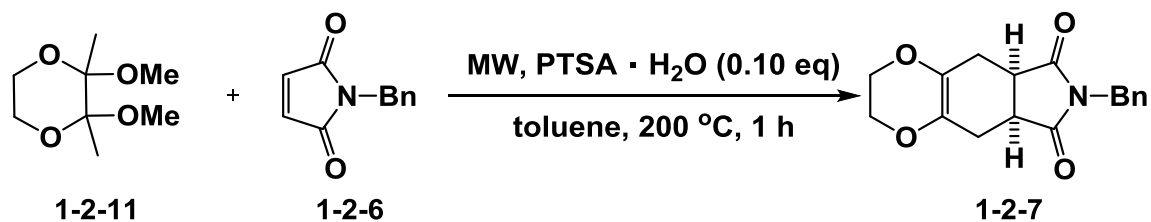
収量 25.3 mg

収率 89%

entry 2 (HS-8)

Table 1-2-1 entry 2 参照

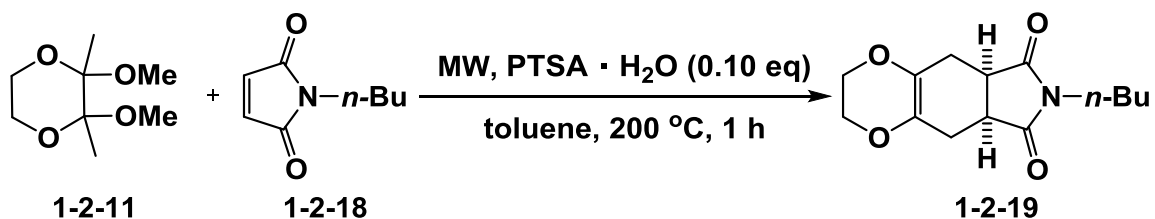
entry 3 (TY-279)



収量 22.8 mg

収率 71%

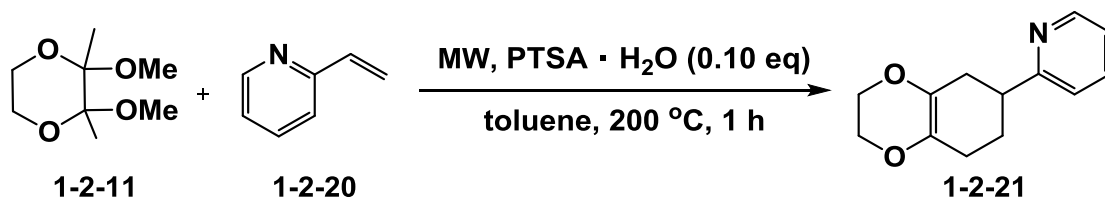
entry 4 (TY-267)



収量 11.6 mg

収率 44%

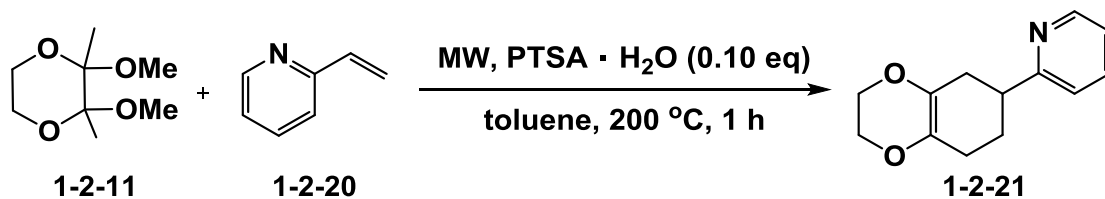
entry 5 (TY-263)



収量 5.5 mg

収率 25%

entry 6 (HS-23)

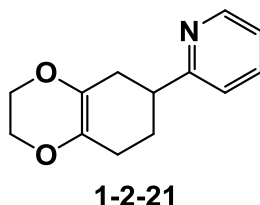


MW 用バイアル (0.5-2.0 mL) にパラトルエンスルホン酸一水和物 (1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** (70.5 mg, 0.4 mmol)、2-ビニルピリジン **1-2-20** (10.5 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒 (1 mL) を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように

設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、酢酸エチル(5 mL ×3)で抽出し、油層を飽和食塩水(5 mL ×3)で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で行い、生成物 **1-2-21** を得た。

設定値：Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

2-(2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロキシベンゾ[b][1,4]ジオキシ-6-イル)ピリジン (**1-2-21**)



収量 3.4 mg

収率 16%

形状 褐色油状

Rf 値 0.4 (ヘキサン：酢酸エチル = 2：1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.85-2.51 (m, 6H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.98-4.21 (m, 4H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H).

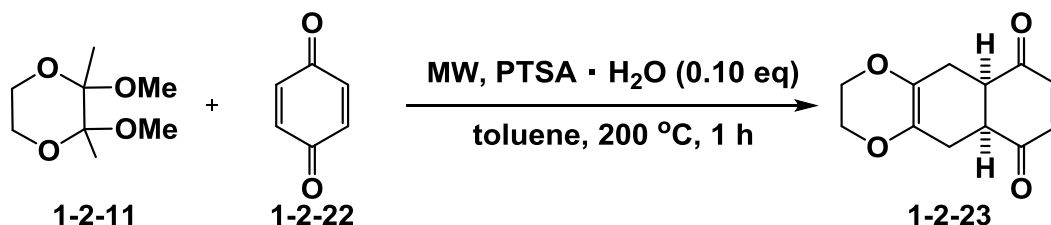
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.0, 28.7, 32.0, 42.4, 64.6, 64.7, 121.2, 121.4, 129.3, 129.8, 136.4, 149.2, 164.2.

IR (neat) 2923, 2364, 1712, 1590, 1472, 1434, 1275, 1200, 1126, 1028,

885, 868 cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)⁺ 139.0759, found 139.0761.

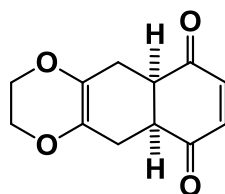
entry 7 (HS-9)



MW 用バイアル (0.5-2.0 mL) にパラトルエンスルホン酸一水和物 (1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** (70.5 mg, 0.4 mmol)、ベンゾキノン **1-2-22** (10.8 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒 (1 mL) を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、油層を飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行ったが生成物 **1-2-23** は得られなかった。

設定値 : Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

(5a*R*,9a*S*)-2,3,5,5*a*,9*a*,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-*b*][1,4]ジオキシ-6,9-ジオン (**1-2-23**)



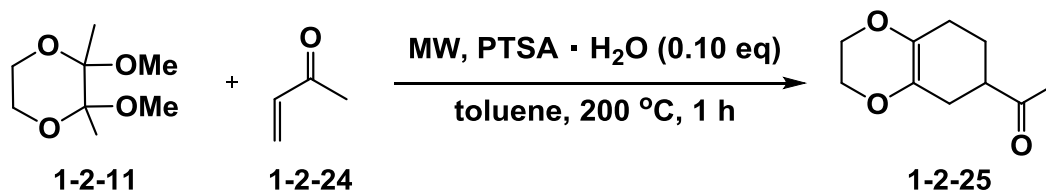
1-2-23

entry 8 (TY-238)

収量 0 mg

収率 0%

entry 9 (HS-24)

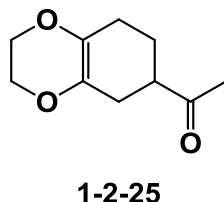


MW 用バイアル (0.5-2.0 mL) にパラトルエンスルホン酸一水和物 (1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** (70.5 mg, 0.4 mmol)、メチルビニルケトン **1-2-24** (7.0 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒 (1 mL) を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、油層を飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エーテル = 4 : 1) で行ったが生成物 **1-2-25** は得られなかった。

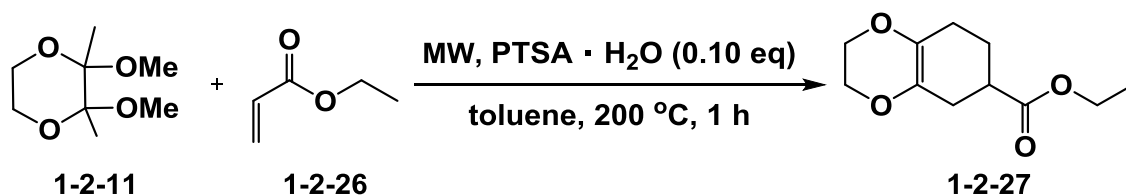
設定値 : Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml,

Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

1-(1,2,3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキシベンゾ[b][1,4]ジオキシ-6-イル)エタン-1-オン (**1-2-25**)



entry 10 (HS-18)

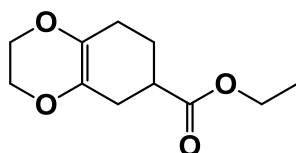


MW 用バイアル (0.5-2.0 mL) にパラトルエンスルホン酸一水和物 (1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** (70.5 mg, 0.4 mmol)、アクリル酸エチル **1-2-26** (10.0 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒 (1 mL) を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、油層を飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で行い、生成物 **1-2-27** を得た。

設定値 : Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic

deflector optimization: Off

エチル 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシ-6-カルボキシレート (**1-2-27**)



1-2-27

収量 5.0 mg

収率 24%

形状 無色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)

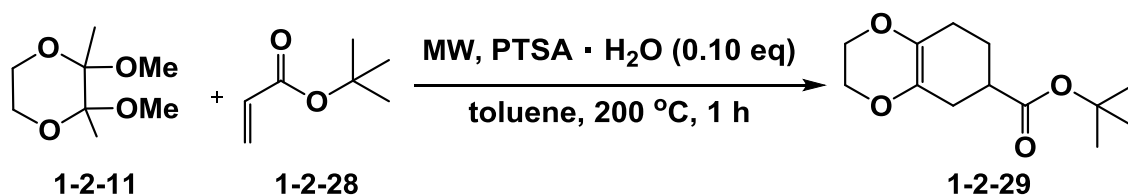
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.14-2.15 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 4.01-4.35 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.5, 129.5, 64.5, 60.4, 39.6, 28.2, 25.1, 25.0, 14.1.

IR (neat) 3448, 2977, 2933, 2873, 1731, 1456, 1381, 1348, 1313, 1277, 1131, 1042, 891, 876 cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $^+$ 212.1048, found 212.1055.

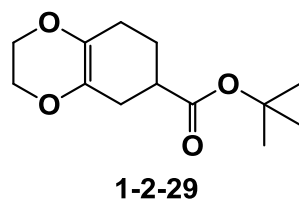
entry 11 (HS-31)



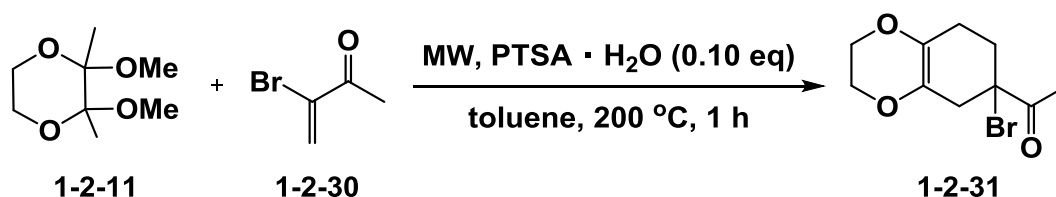
MW 用バイアル(0.5-2.0 mL)にパラトルエンスルホン酸一水和物(1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11**(70.5 mg, 0.4 mmol)、アクリル酸-*tert*-ブチル **1-2-28** (12.8 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒(1 mL)を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、酢酸エチル(5 mL ×3)で抽出し、油層を飽和食塩水(5 mL ×3)で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 20 : 1)で行ったが生成物 **1-2-29** は得られなかった。

設定値: Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

tert-ブチル 1,2,3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキシベンゾ[*b*][1,4]ジオキシ
-6-カルボキシレート (**1-2-29**)



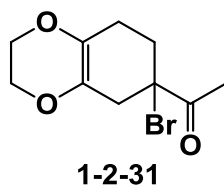
entry 12 (HS-29)



MW 用バイアル(0.5-2.0 mL)にパラトルエンスルホン酸一水和物(1.9 mg, 0.01 mmol)、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11**(70.5 mg, 0.4 mmol)、 α -ブロモメチルビニルケトン **1-2-30**(12.8 mg, 0.1 mmol)、トルエン溶媒(1 mL)を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した MW 照射装置にかけた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、酢酸エチル(5 mL × 3)で抽出し、油層を飽和食塩水(5 mL × 3)で洗浄し、油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。しかし生成物 **1-2-31** は得られなかった。

設定値: Absorption level: Low, Temperature: 200 °C, Vial type: 0.5-2.0 ml, Pre-stirring: 30 sec, Reaction time: 1 h, Initial power: 0, Dynamic deflector optimization: Off

1-(6-ブロモ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロキシベンゾ[b][1,4]ジオキシ-6-イル)エタン-1-オン(**1-2-31**)

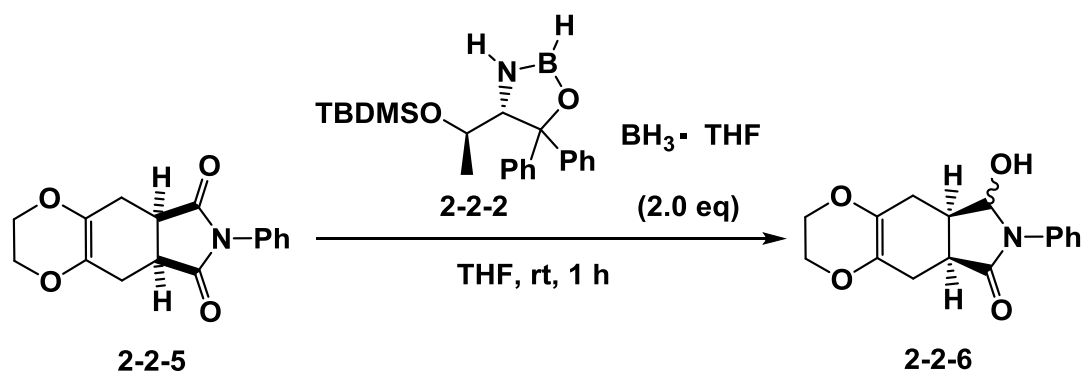


付加環化反応により合成したヘテロ環化合物のデシメト

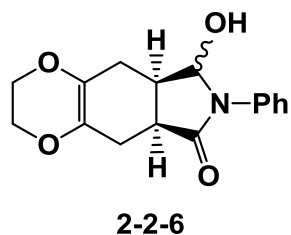
リ化反応

第二節 付加環化反応により合成した *meso*-ヘテロ環化合物のデシメトリ化反応

Table 2-2-1 触媒の検討



(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン (**3-3-6**)



形状 無色油状

Rf 値 0.1 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 1 : 1)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.90-1.97 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 1H), 4.00-4.04 (m, 4H), 5.15-5.17 (m, 1H), 7.19-7.54 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.9, 26.1, 37.9, 38.6, 64.6, 64.7, 88.5,

122.5, 126.0, 126.6, 128.3, 129.2, 137.7, 174.8.

IR (neat) 3425, 2920, 1682, 1497, 1404, 1278, 1207, 1128, 1039, 890, 758 cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ (M-HO) $^+$ 270.1125, found 270. 1142.

entry 1 (TY-312)

収量 16.6 mg

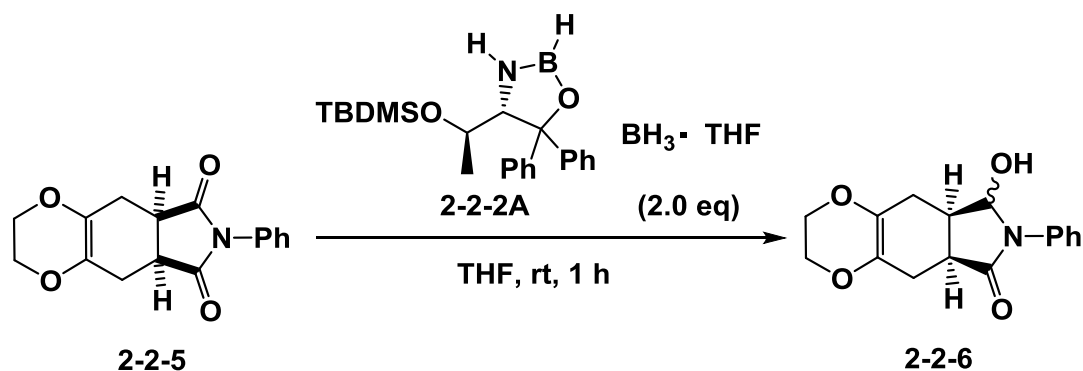
収率 58% 98% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -47.1 (*c* 0.053, CHCl_3)

entry 2 (TY-333)

収量 15.3 mg

収率 51% 89% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -37.7 (*c* 0.013, CHCl_3)

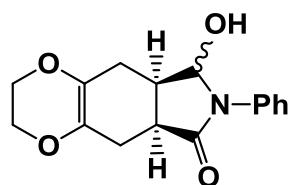
entry 3 (HS-198)



30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリメチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol) を THF 溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.25 mL, 0.25

mmol)をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン (**2-2-6**)



2-2-6

収量 17.7 mg

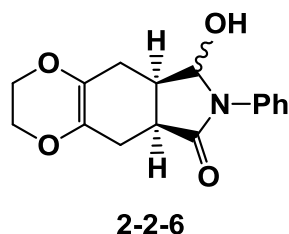
収率 62%, 91% ee, $[\alpha]_D^{14} -43.6$ (c 0.047, CHCl_3)

entry 4 (HS-199)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol)を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL)加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol)をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol)を THF 溶媒 (2 mL)を用いて加え、その後 1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.25 mL, 0.25 mmol)をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6**を得た。

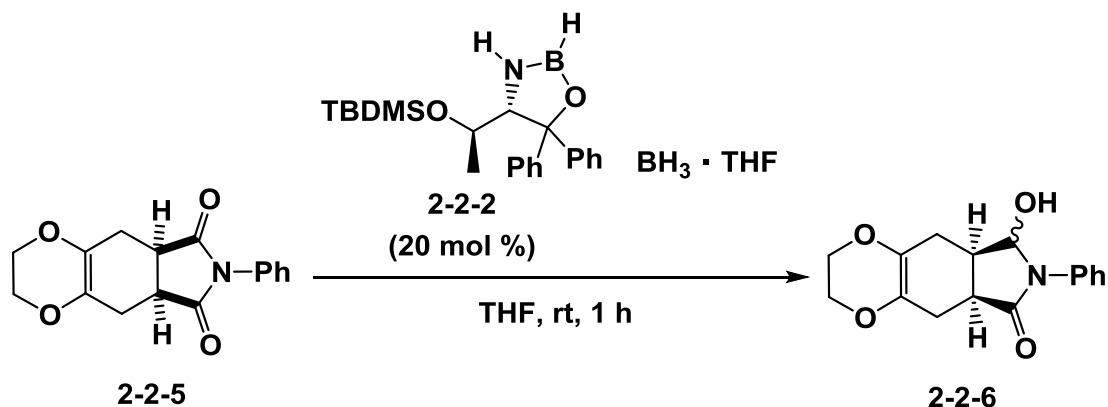
(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン (**2-2-6**)



収量 10.7 mg

収率 37%, 81% ee, $[\alpha]_D^{14} -37.1$ (c 0.040, CHCl₃)

Table 2-2-2 ボランの当量検討



entry 1

Table 2-2-1 entry1 参照

entry 2 (HS-210)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol) を THF 溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M BH₃・THF (0.10 mL, 0.10 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

還元剤 1.0 M BH₃・THF (0.1 mL, 0.1 mmol)

収量 3.4 mg

収率 11%, 80% ee, $[\alpha]_D^{14}$ -16.3 (*c* 0.014, CHCl₃)

entry 3 (HS-258)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol)

を THF 溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.20 mL, 0.20 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、(5a*R*, 8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

還元剤 1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.2 mL, 0.2 mmol)

収量 17.5 mg

収率 61%, 98% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{14}$ -42.3 (*c* 0.012, CHCl_3)

entry 4 (HS-217)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*, 8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol) を THF 溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.30 mL, 0.30 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、(5a*R*, 8a*S*)-8-ヒド

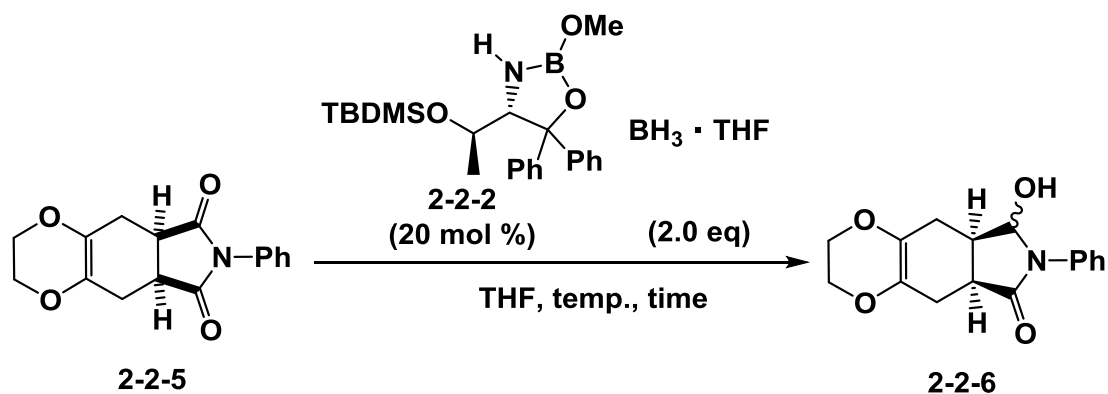
ロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

還元剤 1.0M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.3 mL, 0.3 mmol)

収量 13.7 mg

収率 45% 99% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -46.5 (*c* 0.073, CHCl_3)

Table 2-2-3 反応温度及び反応時間の検討



entry 1

Table 2-2-2 entry3 参照

entry 2 (HS-224)

30 mL 二口ナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol) を THF 溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後、氷浴を用いて 0 °C にし、1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.25 mL, 0.25 mmol) をゆっくり加え 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、室温に戻した後に、

酢酸エチル (10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。

精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6**を得た。

反応温度 0 °C

反応時間 1 時間

収量 3.2 mg

収率 11% 77% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -38.1 (*c* 0.032, CHCl₃)

entry 3 (HS-283)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1**(7.4 mg, 0.02 mmol)を加え、アルゴン置換し、THF 溶媒(1 mL)加え、1.0 M トリエチルボレート(0.02 mL, 0.02 mmol)をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5**(28.5 mg 0.1 mmol)を THF 溶媒(2 mL)を用いて加え、その後 1.0 M BH₃・THF(0.25 mL, 0.25 mmol)をゆっくり加え、室温で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシ

ノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

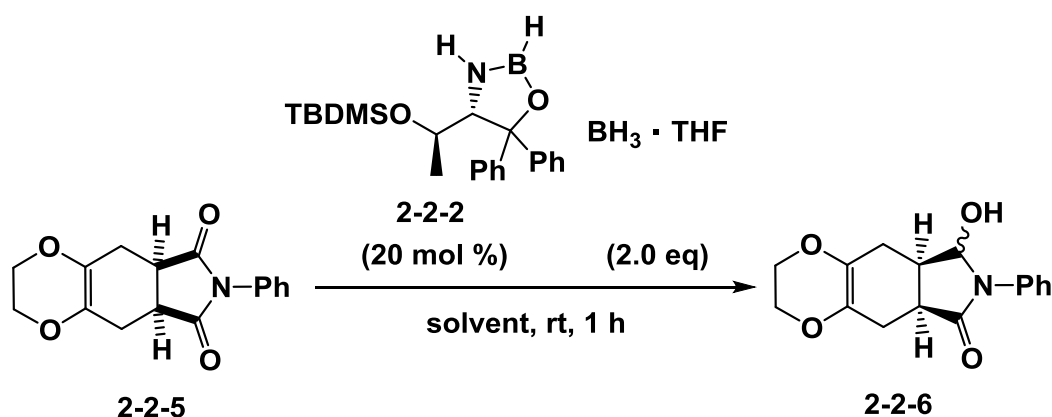
反応温度 室温

反応時間 30 分

収量 15.9 mg

収率 55% 93% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -45.4 (*c* 0.082, CHCl₃)

Table 2-2-4 溶媒検討



entry 1

Table 2-2-2 entry 3 参照

entry 2 (HS-233)

30 mL 二口ナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、トルエン溶媒 (1 mL) を加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5*aR*, 8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg 0.1 mmol) をトルエン溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M BH₃·THF (0.25 mL, 0.25 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL ×

3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6**を得た。

溶媒 トルエン

収量 9.5 mg

収率 32% 99% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -44.2 (*c* 0.056, CHCl₃)

entry 3 (HS-232)

30 mL ニロナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1**(7.4 mg, 0.02 mmol)を加え、アルゴン置換し、塩化メチレン溶媒(1 mL)加え、1.0 M トリエチルボレート(0.02 mL, 0.02 mmol)をゆっくり加え、1時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5**(28.5 mg 0.1 mmol)を塩化メチレン溶媒(2 mL)を用いて加え、その後 1.0 M BH₃・THF(0.25 mL, 0.25 mmol)をゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6**を得た。

溶媒 塩化メチレン

収量 15.5 mg

収率 51% 99% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -39.2 (*c* 0.033, CHCl₃)

entry 4 (HS-253)

30 mL 二口ナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、ジエチルエーテル溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5** (28.5 mg, 0.1 mmol) をジエチルエーテル溶媒 (2 mL) を用いて加え、その後 1.0 M BH₃ · THF (0.25 mL, 0.25 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、(5*aR*,8*aS*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5*a*,7,8,8*a*,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

溶媒 ジエチルエーテル

収量 15.8 mg

収率 55% 97% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -42.0 (*c* 0.075, CHCl₃)

entry 5 (HS-251)

30 mL 二口ナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1** (7.4 mg, 0.02 mmol) を加え、アルゴン置換し、1,4-ジオキサン溶媒 (1 mL) 加え、1.0 M トリエチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌

した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5**(28.5 mg 0.1 mmol)を 1,4-ジオキサン溶媒(2 mL)を用いて加え、その後 1.0 M BH₃・THF(0.25 mL, 0.25 mmol)をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル(10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6**を得た。

溶媒 1,4-ジオキサン

収量 15.0 mg

収率 52% 89% ee, $[\alpha]_D^{25}$ -35.5 (*c* 0.040, CHCl₃)

entry 6 (HS-261)

30 mL 二口ナス型フラスコにアミノアルコール **2-2-1**(7.4 mg, 0.02 mmol)を加え、アルゴン置換し、ジメトキシエタン溶媒(1 mL)加え、1.0 M トリエチルボレート(0.02 mL, 0.02 mmol)をゆっくり加え、1 時間攪拌した後に、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-5**(28.5 mg 0.1 mmol)をジメトキシエタン溶媒(2 mL)を用いて加え、その後 1.0 M BH₃・THF(0.25 mL, 0.25 mmol)をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、その後酢酸エチル(10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行

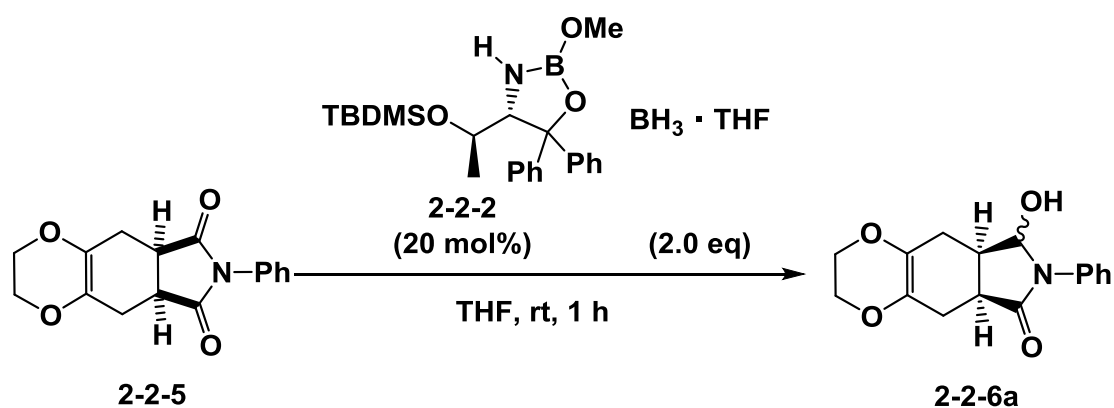
い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-2-6** を得た。

溶媒 ジメトキシエタン (DME)

収量 13.5 mg

収率 55% 99% ee, $[\alpha]_D^{25} -41.2$ (*c* 0.041, CHCl₃)

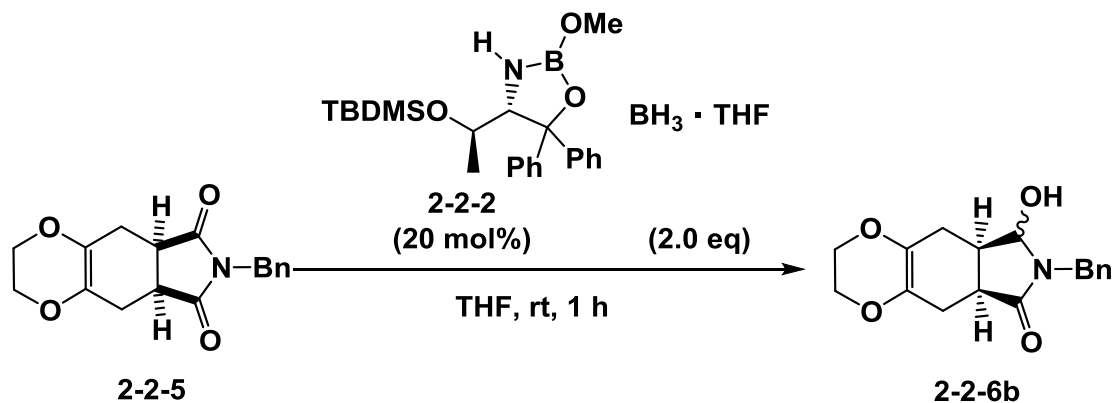
Table 2-2-5 *meso*-イミド **2-2-5** の置換基検討



entry 1

Table 2-2-2 entry 3 参照

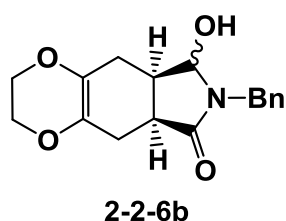
entry 2 (HS-290)



30 mL 二口ナスフラスコにアミノアルコール (7.4 mg, 0.02 mmol) を

測り取りアルゴン置換した後、溶媒として THF(0.5 mL)を加え、トリメチルボレート(0.02 mL, 0.02 mmol)をゆっくり加え室温で 1 時間撹拌を行った後に、(5a*R*,8a*S*)-7-ブチル-2,3,5,5a,8a,9-ヘキサヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドール-6,8(7*H*)-ジオン **2-2-5**(29.9 mg, 0.1 mmol)、溶媒として THF(2.0 mL)、1.0 M BH₃・THF(0.2 mL, 0.2 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌を行った。反応終了後、塩化アンモニウム飽和水溶液(5 mL)を用いて反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL × 3)を用いて抽出し、油層を塩化ナトリウム飽和水溶液(10 mL × 3)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、生成物 **2-2-6b** を得た。

(5a*R*,8a*S*)-7-ベンジル-8-ヒドロキシ-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン(**2-2-6b**)



収量 17.9 mg

収率 59%

形状 黄色油状

R_f 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

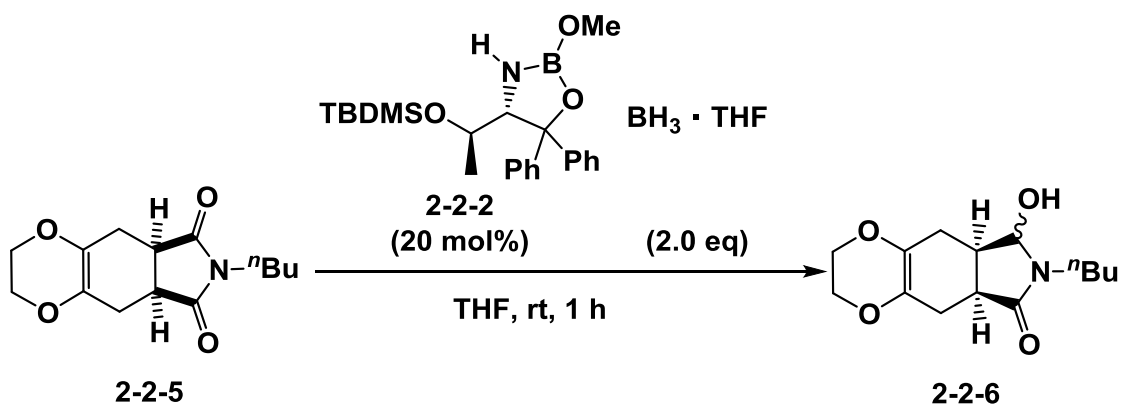
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.18-2.36 (m, 3H), 2.41-2.56 (m, 2H), 2.62-2.77 (m, 2H), 4.05 (s, 4H), 4.20-4.27 (m, 1H) 4.79-4.86 (m, 1H) 4.95-4.99 (m, 1H) 7.27-7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.7, 22.5, 35.4, 38.5, 43.6, 64.7, 64.7, 83.7, 127.6, 128.0, 128.2, 128.3, 128.7, 136.7, 175.9.

IR (neat) 3339, 2924, 2871, 1668, 1494, 1451, 1354, 1301, 1203, 1177, 1129, 1043, 953, 911 cm^{-1} .

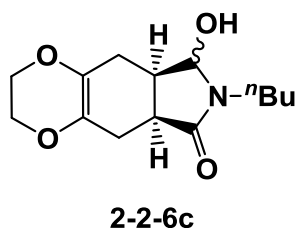
HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M) $^{+}$ 301.1314, found 301.1326.

entry 3 (HS-291)



30 mL ニロナスフラスコにアミノアルコール (7.4 mg, 0.02 mmol) を測り取りアルゴン置換した後、溶媒として THF (0.5 mL) を加え、トリメチルボレート (0.02 mL, 0.02 mmol) をゆっくり加え室温で 1 時間撹拌を行ったのち、(5*aR*,8*aS*)-7-ブチル-2,3,5,5*a*,8*a*,9-ヘキサヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドール-6,8(7*H*)-ジオン **2-2-5** (26.5 mg, 0.1 mmol)、溶媒として THF (2.0 mL)、1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.2 mL, 0.2 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌を行った。反応終了後、塩化アンモニウム飽和水溶液 (5 mL) を用いて反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) を用いて抽出し、油層を塩化ナトリウム飽和水溶液 (10 mL \times 3) で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、生成物 **2-2-6c** を得た。

(5a*R*,8a*S*)-7-ブチル-8-ヒドロキシ-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン (**2-2-6c**)



収量 12.8 mg

収率 20%

形状 黄色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz 3H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 4H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 5.08-5.11 (m, 1H).

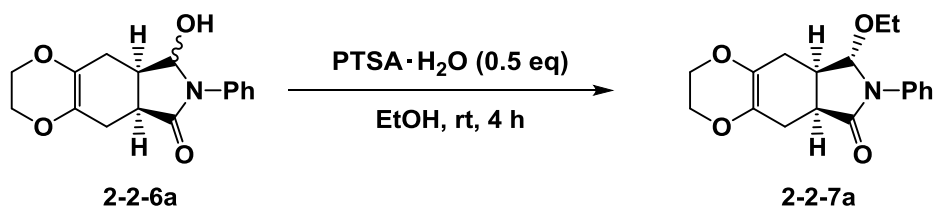
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 20.2, 22.7, 25.5, 30.0, 35.5, 38.4, 40.0, 64.6, 64.7, 84.5, 128.1, 128.3, 176.0.

IR (neat) 3272, 2959, 2930, 2872, 1719, 1652, 1456, 1277, 1203, 1129, 1089, 1037, 947, 889, 811 cm^{-1} .

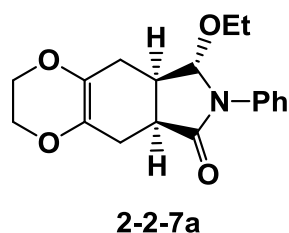
HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (M) $^+$ 267.1470, found 267.1479.

Scheme 2-2-2 光学純度決定法

TY-340



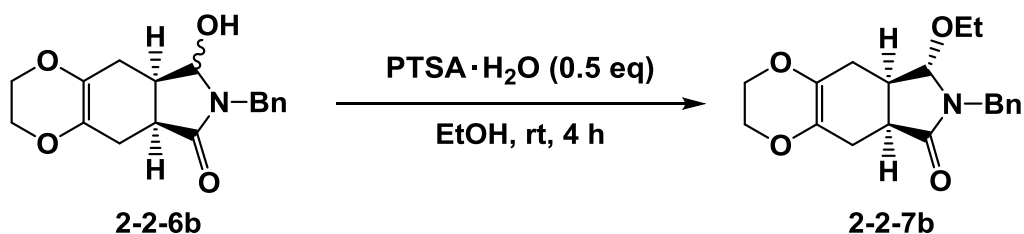
(5a*R*,8*R*,8a*S*)-8-エトキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドロ-6-オン (**2-2-7**)



収量 7.4 mg

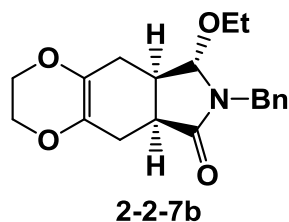
収率 83%

HS-292



50 mL 一口ナスフラスコに (5a*R*,8a*S*)-7-ベンジル-2,3,5,5a,8a,9-ヘキサヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドール-6-オン **2-2-6b** (10.2 mg, 0.029 mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物 (1.2 mg, 0.006 mmol)、エタノール (2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 mL) を用いて反応を停止させ、塩化メチレン (5 mL × 3) を用いて抽出し、油層を塩化ナトリウム飽和水溶液 (5 mL × 3) で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で行い、生成物 **2-2-7b** を得た。

(5a*R*,8*R*,8a*S*)-7-ベンジル-8-エトキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドロ-6-オン (**2-2-7b**)



収量 8.9 mg

収率 46%, 96% ee, $[\alpha]_D^{25} -45.9$ (c 0.089, CHCl₃)

形状 黄色油状

Rf 値 0.4 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 1 : 1)

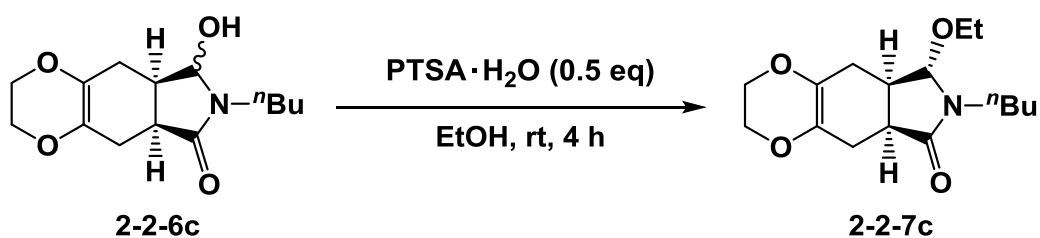
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.34-2.55 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.96-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 4.97-5.00 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4, 23.1, 26.4, 35.9, 37.5, 44.6, 63.7, 64.6, 64.6, 92.2, 126.7, 126.7, 127.6, 127.6, 128.4, 128.4, 128.7, 136.4, 175.7.

IR (neat) 3851, 2975, 2930, 1699, 1448, 1362, 1227, 1206, 1120, 1075, 1017, 950, 889 cm⁻¹.

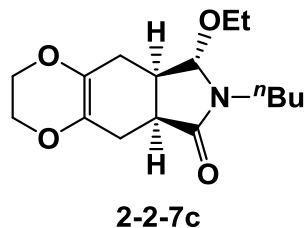
HRMS (EI): Calcd for C₁₉H₂₃NO₄ (M)⁺ 329.1627, found 329.1614

HS-293



50 mL 一口ナスフラスコに (5a*R*,8a*S*)-7-ブチル-2,3,5,5a,8a,9-ヘキサヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドール-6-オン **2-2-6c** (5.4 mg, 0.02 mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物 (1.9 mg, 0.01 mmol)、エタノール (2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 mL) を用いて反応を停止させ、塩化メチレン (5 mL × 3) を用いて抽出し、油層を塩化ナトリウム飽和水溶液 (5 mL × 3) で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、綿栓ろ過により酢酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で行い、生成物 **2-2-7c** を得た。

(5a*R*,8*R*,8a*S*)-7-ブチル-8-エトキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインドロ-6-オン (**2-2-7c**)



収量 6.2 mg

収率 43%, 93% ee, $[\alpha]_D^{25} -16.7$ (*c* 0.062, CHCl₃)

形状 白色油状

Rf 値 0.4 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 1H), 2.22-2.37 (m, 2H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 4H), 4.43 (s, 1H).

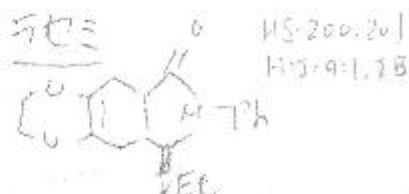
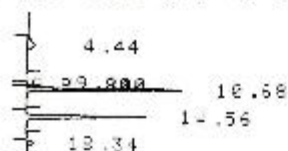
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 15.4, 20.2, 23.0, 26.7, 30.0, 35.9,

37.3, 40.9, 63.5, 64.6, 93.4, 126.6, 128.6, 175.7.

IR (neat) 3393, 2959, 2931, 2873, 1693, 1455, 1376, 1261, 1206, 1072, 1012, 938, 889 cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (M)⁺ 295.1783, found 295.1794.

CH. 1 C.5 1.25 ATT 5 OFF 0 12/07/14 12:09



D-2500

12/07/14 12:09

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	4.44	36863	9.396	BB
2	9.84	1006	0.283	BB
3	10.68	103687	42.503	BB
4	14.56	108978	42.578	BB
5	18.34	16725	4.490	BB

TOTAL

372509 100.000

PEAK REJ :

0

CH. 1 C.5 1.25 ATT 5 OFF 0 12/08/14 10:01



Handwritten notes: HS-200 1/8, H₂O-9-1

D-2500

12/08/14 10:01

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	1.74	22329	1.860	BB
2	2.15	4197	0.350	BB
3	3.28	5461	0.471	BB
4	3.45	1434	0.103	BB
5	3.76	7583	0.298	BB
6	4.68	14789	1.232	BB
7	5.09	1754	0.113	BB
8	5.39	6056	0.503	BB
9	5.62	4048	0.334	BB
10	9.47	32320	2.690	BB
11	10.62	1015040	84.538	BB
12	12.28	422	0.035	TBB
13	13.35	30149	2.511	BB
14	13.96	968	0.081	TBB
15	14.55	47665	3.970	BB
16	15.60	701	0.058	TBB
17	17.16	3265	0.272	BB
18	18.92	2134	0.178	BB

TOTAL

120069 100.000

PEAK REJ :

0

84.538 - 3.970

84.538 + 3.970

= 91.468

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 12/19/14 20:02



HS-214

20ミ

D-2500

12/19/14 22:02

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 4 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	EC
11	8.54	768	0.014	UU
12	8.65	3298	0.099	UU
13	9.49	6462	0.182	UU
14	9.92	373666	45.948	UU
15	10.60	1814	0.022	UU
16	11.62	5262	0.063	UU
17	12.79	559	0.008	UU
18	13.47	363399	43.958	UU
19	14.82	3875	0.012	UU
20	16.31	2431	0.024	UU
21	17.68	5294	0.064	UU

TOTAL 625815 100.000

PEAK RET: 0

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 12/19/14 21:53

HS-214



D-2500

12/19/14 21:53

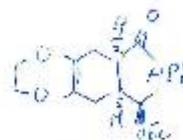
METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 4 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	EC
1	3.26	277	0.026	EB
2	3.58	1886	0.178	EB
3	4.10	327	0.031	EB
4	4.42	763	0.072	EB
5	4.80	13328	1.230	EB
6	4.80	602	0.057	EB
7	3.56	997583	94.169	BB
8	13.51	41135	3.883	BB
9	15.84	1525	0.153	BU
10	16.55	2132	0.201	UB

TOTAL 1059458 100.000

PEAK RET: 0



94.0% (3.883) IB. Hg-901
 64.169 + 3.883
 = 92.0%

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 01/14/15 17:23

HS-219

4:1-9:1



D-2500

01/14/15 17:23

METHOD: T831 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	2.10	12105	2.445	B3
2	3.60	769	0.155	B3
3	4.46	403	0.082	B3
4	4.60	2031	0.411	B3
5	5.05	1510	0.305	B3
6	5.60	653	0.132	B3
7	6.03	775	0.157	B3
8	6.63	2977	0.601	B3
9	7.72	310	0.063	B3
10	8.62	733	0.143	B3
11	10.23	456850	94.285	B3
12	13.93	1271	0.257	B3
13	17.06	3437	0.694	B3
14	18.66	1306	0.264	B3
TOTAL		495141	100.000	
PEAK REJ :		0		

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 01/15/15 20:09

~~10.31~~
 13.90

HS-226

H=I=9=1, IB

0 2500

01/15/15 20:09

METHOD: TAG: 1 CH: 1

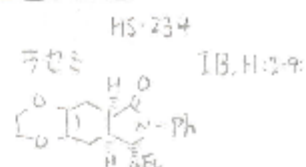
FILE: 0 CALC-METHOD: AREA TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	COND	SC
1	10.31	344365	88.513	88
2	13.90	44692	11.487	88
TOTAL		389057	100.000	
PEAK REJ :		0		

$88.513 - 11.487$
 $\times 100 = 87.0$
 100

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 01/26/15 13:18

~~10.20~~
~~11.78~~
 13.70



D-2500

01/26/15 13:18

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.84	3961	0.796	BU
2	10.20	249407	50.120	UU
3	11.02	1981	0.393	TSE
4	12.02	2345	0.471	TSE
5	13.70	239926	48.215	BB

TOTAL

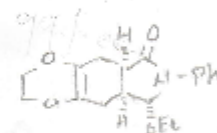
497620 100.000

PEAK REJ :

0

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 01/26/15 18:18

~~10.20~~
~~11.78~~
 13.70



01/26/15 18:18

D-2500

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	10.20	355810	99.369	BU
2	11.79	1314	0.367	TSE
3	13.78	945	0.264	BB

TOTAL

358075 100.000

PEAK REJ :

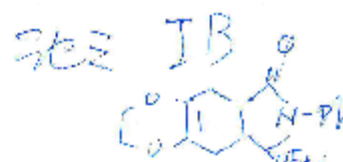
2

HS-234, 18
 18.H:2-9

CH. 1 C.S. 1.35 ATT 6 OFFS 0 01/30/15 05:07

HS-238, 239, 244

~~9.84~~ 10.20
~~12.04~~ 13.68



01/30/15 05:12

D-2500

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.84	5947	0.844	30
2	10.20	351479	49.884	90
3	11.04	2753	0.391	100
4	12.04	3203	0.456	100
5	13.68	341125	48.415	88
TOTAL		704587	100.000	
PEAK REJ :		0		

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 01/30/15 05:34

10.14

HS-238

IB, H:I=9

D-2500

01/30/15 05:34

METHOD: TAG: 2 CH: 1

FILE: 0 CALC METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.84	500	3.076	88
2	10.14	647874	98.954	93
3	12.54	5809	0.755	100
4	13.70	1337	0.204	88
TOTAL		654720	100.000	
PEAK REJ :		0		

98.954 - 0.204
 98.750 = 99.100

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 02/10/15 16:05
~~10.00~~
~~13.58~~ 10.06
 13.58

うやみ HS-252
 255

IB, H:I=9:1

D-2500

02/10/15 16:05

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.67	5488	1.000	BU
2	10.06	272359	50.364	UB
3	11.80	2839	0.523	BE
4	13.58	260191	48.112	BB
TOTAL				

PEAK REJ : 548790 100.000
 0

HS-252
 IB, H:I=9:1

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 02/10/15 16:27
~~10.00~~
~~13.58~~ 10.00

D-2500

02/10/15 16:27

METHOD: TAG: 2 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	10.00	784350	94.148	BR
2	12.54	3095	0.457	BR
3	13.58	44945	5.395	BR
TOTAL				

PEAK REJ : 803100 100.000
 0

80/100

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 02/10/15 16:05
~~10.06~~ 10.06
~~11.80~~ 13.58

ラセミ, HS-252
 255

3B, H:I=9:1

D-2500

02/10/15 16:05

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.67	5438	1.000	30
2	10.06	271359	50.364	08
3	11.80	1830	0.523	38
4	13.58	260191	48.112	38
TOTAL		540798	100.000	
PEAK RES :		2		

HS-255 2B

H:I=9:1

CH. 1 C.S 1.25 ATT 6 OFFS 0 02/10/15 16:35
~~10.06~~ 10.06
~~11.80~~ 13.58

02/10/15 16:35

D-2500

METHOD: TAG: 3 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	10.02	437931	98.569	08
2	13.58	6359	1.431	08
TOTAL		444290	100.000	
PEAK RES :		2		

20.00

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/02/15 10:27

~~10.23~~

~~13.83~~

13.83

10.23

N-Ph 503 11

260.269.256.252

0.005.01

IB. H:3-9:1

D-2500

03/02/15 10:27

METHOD:

TAG:

1 CH: 1

FILE: 0

CALC-METHOD: AREA%

TABLE: 0

COND: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.89	9571	0.840	BU
2	10.23	564563	49.728	UU
3	11.14	4200	0.360	TBN
4	12.14	5935	0.521	TBN
5	13.11	1094	0.096	BU
6	13.83	551901	48.446	UB

TOTAL

1109305 100.000

PEAK RES :

0

NOISE 3

HS-260-P IB

H:2-9:1

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/02/15 00:40

~~10.23~~

~~13.90~~

10.23

D-2500

03/02/15 00:40

METHOD:

TAG:

1 CH: 1

FILE: 0

CALC-METHOD: AREA%

TABLE: 0

COND: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	10.23	756740	99.357	BB
2	13.90	4895	0.643	BB

TOTAL

761635 100.000

PEAK RES :

0

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/16/15 00:03

~~9.92~~ 9.94
~~13.38~~ 13.35

703

HS-285-287

22615.74

D-2500

03/10/15 00:03

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.54	5069	1.962	BU
2	9.94	237848	49.815	UU
3	10.68	1642	0.344	TB
4	11.66	2276	0.477	BB
5	13.35	230631	48.300	BB

TOTAL

477466 100.000

PEAK REJ : 0

CH. 1 C.S. 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/16/14 00:23

~~9.92~~ 9.92
~~13.38~~

HS-285

H-3-9-1

1B

D-2500

03/18/14 00:23

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.92	356458	96.350	BB
2	13.38	13594	3.650	BB

TOTAL

369952 100.000

PEAK REJ : 0

92.9%

CH. 1 0.5 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/20/15 00:03

~~11.39~~ 11.39

HS-241

nBu *methanol*
H:2=19:1
IB

D-2580

03/20/15 00:03

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALCD-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

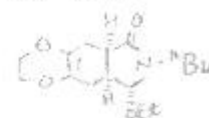
NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	10.30	37600	49.422	BB
2	11.59	38480	50.570	BB

TOTAL

76080 100.000

PEAK REF :

0



CH. 1 0.5 1.25 ATT 6 OFFS 0 03/20/15 00:02

~~11.64~~ 11.64

D-2580

03/20/15 00:02

METHOD: TAG: 1 CH: 1

FILE: 0 CALCD-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

NO.	RT	AREA	CONC	BC
1	9.82	1300	0.763	BB
2	10.23	125607	95.045	BB
3	11.64	4445	3.392	BB

TOTAL

127352 100.000

PEAK REF :

0

H:2=19:1, 28

HS-293

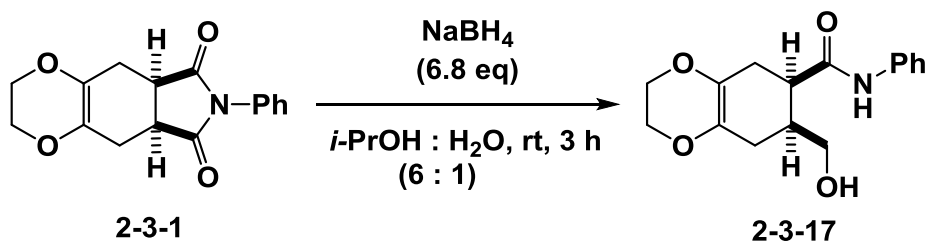
nBu *THF*

93/102

第三節 デシンメトリ化反応により合成した γ -ラクタムの官能基変換

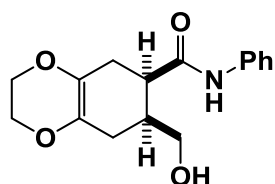
Scheme 2-3-7 イミド 2-3-1 からラクトン 2-3-18 への変換

(TY-281)



30 mL 二口ナス型フラスコに水素化ホウ素ナトリウム (25.7 mg, 0.68 mmol) を秤量した後に、アルゴン置換し、(5a*R*,8a*S*)-8-ヒドロキシ-7-フェニル-2,3,5,5a,7,8,8a,9-オクタヒドロ-6*H*-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソインド-6-オン **2-3-1** (28.5 mg 0.10 mmol) を 2-プロパノール (1.8 mL) と蒸留水 (0.3 mL) の混合溶媒を用いて加え、室温で 3 時間撹拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、塩化メチレン (30 mL \times 3) で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : イソプロピルアルコール = 20 : 1) で行い、(6*R*,7*S*)-7-(ヒドロキシメチル)-*N*-フェニル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシ-6-カルボキサアミド **2-7-17** を得た。

(6*R*,7*S*)-7-(ヒドロキシメチル)-*N*-フェニル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-カルボキサミド (**2-3-17**)



2-3-17

収量 20.5 mg

収率 71%

形状 黄色固体

融点 258-262 °C

Rf 値 0.3 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 1 : 1)

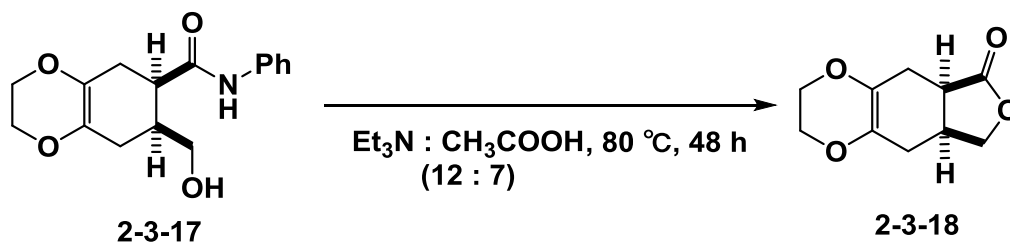
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2.05-2.33 (m, 5H), 2.82-2.86 (m, 1H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 4H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.58-7.59 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.3, 27.2, 38.2, 41.7, 59.4, 64.0, 119.1, 123.0, 127.5, 127.7, 128.6, 139.3, 171.6.

IR (neat) 3308, 2963, 2933, 1718, 1652, 1598, 1525, 1442, 1331, 1204, 1047, 983, 856 cm^{-1} .

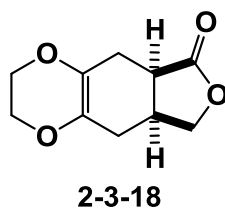
HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M) $^+$ 289.1314, found 289.1312.

(TY-353)



30 mL ニロナス型フラスコに(6*R*,7*S*)-7-(ヒドロキシメチル)-*N*-フェニル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボキサミド **2-3-17**(42.2 mg, 0.15 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、トリエチルアミン(2.4 mL)、酢酸(1.4 mL)溶媒を加え、80 °Cで48時間攪拌をした。その後、氷浴にて0 °Cに冷やし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレン(30 mL ×3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行い、(5*aR*,8*aS*)-2,3,5,8,8*a*,9-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソベンゾフラン-6(5*aH*)-オン **2-3-18**を得た。

(5*aR*,8*aS*)-2,3,5,8,8*a*,9-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*f*]イソベンゾフラン-6(5*aH*)-オン (**2-3-18**)



収量 20.6 mg

収率 72%

形状 無色油状

Rf 値 0.7 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.09-2.83 (m, 6H), 4.00-4.09 (m, 5H), 4.26-4.30 (m, 1H).

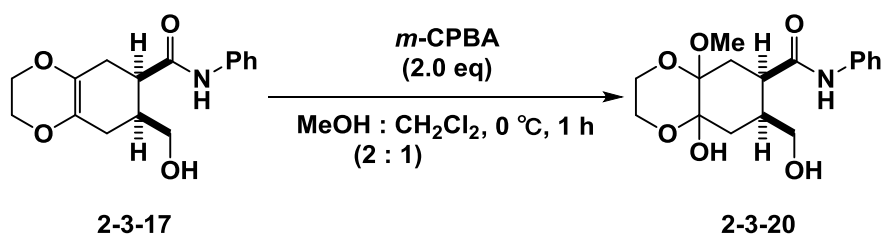
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.2, 26.8, 33.1, 38.1, 64.6, 72.0, 127.1, 127.6, 177.8.

IR (neat) 2975, 2915, 2878, 1773, 1716, 1451, 1375, 1276, 1208, 1043, 971, 890 cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M)⁺ 196.0736, found 196.0743.

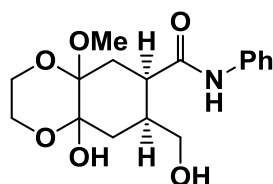
Scheme 2-3-8 *m*-CPBA を用いたジオキセンの酸化

(TY-366)



30 mL 二口ナス型フラスコに(6*R*,7*S*)-7-(ヒドロキシメチル)-*N*-フェニル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシ-6-カルボキサアミド **2-3-17**(28.9 mg, 0.10 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、メタノール溶媒(5 mL)、塩化メチレン(2.5 mL)を加えて、氷浴にて 0 °C にし、*m*-CPBA(34.5 mg, 0.2 mL)をメタノール(1.2 mL)で溶かし加え、0 °C で 30 分攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、塩化メチレン(10 mL × 6)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行い、(6*R*,7*S*)-8a-ヒドロキシ-7-(ヒドロキシメチル)-4a-メトキシ-*N*-フェニルオクタヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシ-6-カルボキサアミド **2-3-20** は得られなかった。

(6*R*,7*S*)-8a-ヒドロキシ-7-(ヒドロキシメチル)-4a-メトキシ-*N*-フェニル
オクタヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-カルボキサミド (**2-3-20**)



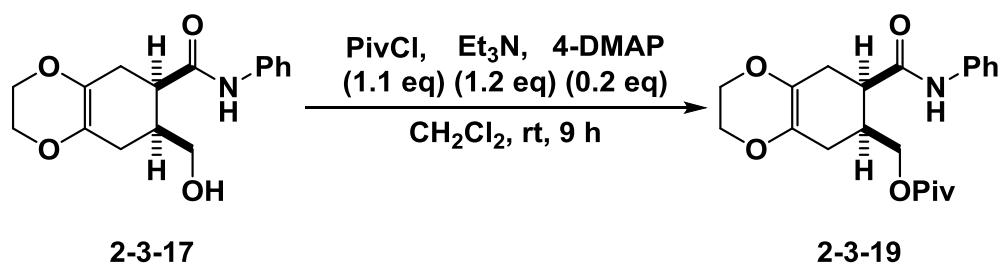
2-3-20

収量 0 mg

収率 0%

Table 2-3-1 *m*-CPBA を用いたジオキセンの酸化の反応条件検討

HS-334



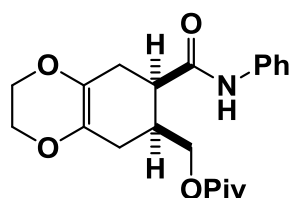
2-3-17

2-3-19

100 mL 二口ナス型フラスコに(6*R*,7*S*)-7-(ヒドロキシメチル)-*N*-フェニル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-カルボキサミド **2-3-17**(867.9 mg, 3.0 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、トリエチルアミン(0.50 mL, 3.6 mmol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(4-DMAP)(73.3 mg, 0.60 mmol)、塩化メチレン(20 mL)を加えて、氷浴にて 0 °C にし、ピバロイルクロリド(PivCl)(0.40 mL, 3.3 mmol)をゆっくり加え、室温に戻した後、9 時間攪拌した。2.0 M の塩酸水溶液(20 mL)にて反応を停止し、塩化メチレン(20 mL ×3)で抽出を行い、有機層を蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、カラムクロマトグラフィー(ヘキ

サン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19**を得た。

((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19**



2-3-19

収量 901.3 mg

収率 80%

形状 黄色固体

融点 154-162 °C

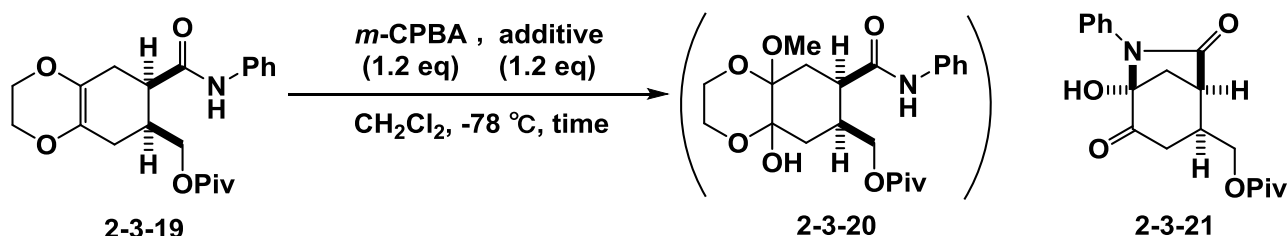
Rf 値 0.4 (ヘキササン : 酢酸エチル = 2 : 1)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 5H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.00-7.13 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.85 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.7, 27.1, 27.6, 34.9, 38.8, 42.8, 64.6, 64.7, 64.7, 120.0, 124.3, 127.9, 128.4, 128.9, 137.8, 137.8, 170.2, 178.7.

IR (neat) 3319, 2972, 2928, 2873, 1720, 1664, 1600, 1540, 1442, 1283, 1199, 1160, 1041, 982, 887 cm^{-1} .

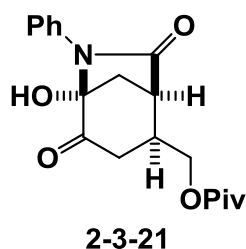
HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (M)+ 373.1889, found 373.1876.



entry 1 (HS-355)

30 mL ニロナス型フラスコに((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19** (74.6 mg, 0.20 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、炭酸水素ナトリウム(41.4 mg, 0.24 mmol)、塩化メチレン溶媒(5.0 mL)を加えて、デュアバスにして-78 °Cにし、*m*-CPBA(20.2 mg, 0.24 mmol)を塩化メチレン(5.0 mL)で溶かし加え、1時間攪拌した。その後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、1時間攪拌した後、ジエチルエーテル(10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行い、((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21**を得た。

((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21**



添加剤 炭酸水素ナトリウム (41.4 mg, 0.24 mmol)

収量 40.2 mg

収率 58%

形状 黄色粉末

融点 62-64 °C

Rf 値 0.7 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 1 : 1)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (s, 9H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.03-3.04 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 204.8, 178.0, 171.3, 133.5, 129.1, 129.1, 127.2, 127.2, 124.9, 90.5, 64.8, 42.5, 40.7, 38.8, 38.6, 37.1, 27.1.

IR (neat) 3404, 2973, 2908, 2875, 1719, 1598, 1542, 1501, 1367, 1285, 1159, 1035 cm^{-1} .

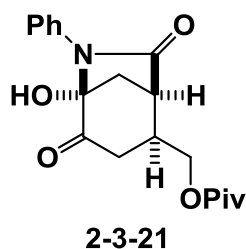
HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M) $^+$ 345.1576, found 345.1572.

entry 2 (HS-366)

30 mL ニロナス型フラスコに ((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19** (74.6 mg, 0.20 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、リン酸二水素ナトリウム (34.0 mg, 0.24 mmol)、塩化メチレン溶媒 (5.0 mL)を加えて、デュアバスにして -78 °Cにし、*m*-CPBA (20.2 mg, 0.24 mmol)を塩化メチレン (5.0 mL)で溶かし加え、2時間撹拌した。その後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、1時間撹拌した後、ジエチルエーテル (10 mL × 3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバ

ポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行い、((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21** を得た。

((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21**

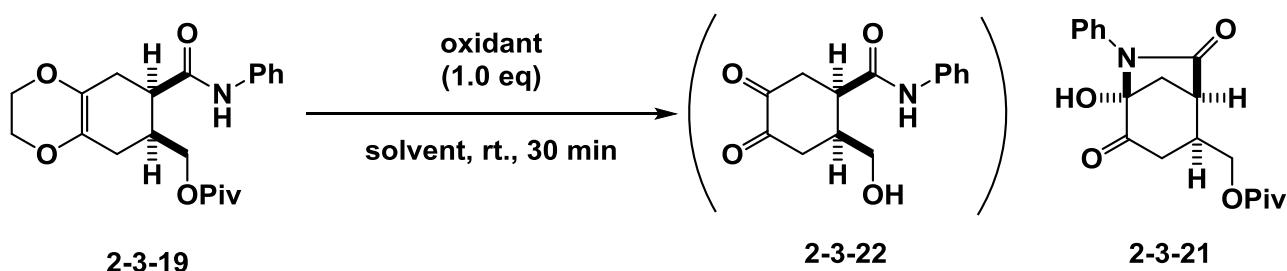


添加剤 リン酸二水素ナトリウム (34.0 mg, 0.24 mmol)

収量 51.0 mg

収率 74%

Table 2-3-2 臭素または NBS を用いたジオキセンの酸化

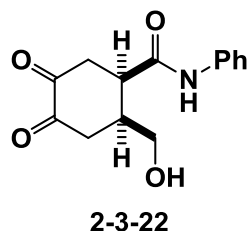


entry 1 (HS-299)

30 mL 二口ナス型フラスコに ((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19** (74.6 mg, 0.20 mmol) を秤量した後に、アルゴン置換し、塩化メチレン溶媒 (2.0 mL) を加えて、臭素 (0.01 mL, 0.20 mmol) を塩化メチレン溶媒 (2.0 mL) に溶かしゆっくり滴下し、室温に戻した後、

30 分撪拌した。その後、塩化メチレン(10 mL)で薄め、有機層を水、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン : 2-プロパノールアルコール = 20 : 1)で行い、(1*R**,2*S**)-2-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジオキソ-*N*-フェニルシクロヘキサン-1-カルボキサアミド **2-3-22** は得られなかった。

(1*R**,2*S**)-2-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジオキソ-*N*-フェニルシクロヘキサン-1-カルボキサアミド (**2-3-22**)



酸化剤 臭素(0.01 mL, 0.20 mmol)

収量 0 mg

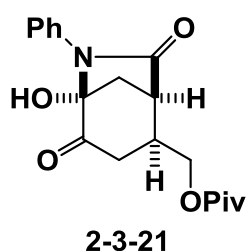
収率 0%

entry 2 (HS-365)

30 mL 二口ナス型フラスコに((6*R**,7*S**)-7-(フェニルカルバモイル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-メチルピバレート **2-3-19** (74.6 mg, 0.20 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、THF 溶媒(8.0 mL)を加えて、*N*-ブロモスクシイミド(35.6 mg, 0.20 mmol)を加え、水(2.0 mL)をゆっくりと滴下した後、室温で 30 分撪拌した。その後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応を停止させ、有機層をジエチルエーテル(10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナ

トリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行い、((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21** を得た。

((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21**

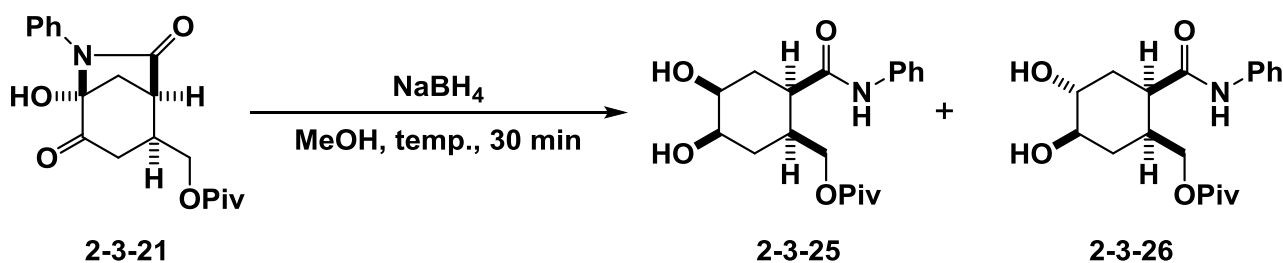


酸化剤 *N*-ブロモスクシイミド (35.6 mg, 0.20 mmol)

収量 51.7 mg

収率 74%

Table 2-3-3 水素化ホウ素ナトリウムを用いたラクタム **2-3-21** のジアステレオ選択的還元

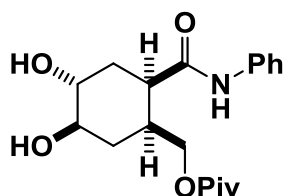


entry 1 (HS-376)

30 mL ニロナス型フラスコに((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレ

ート **2-3-21** (39.8 mg, 0.12 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、メタノール溶媒(3.0 mL)を加え、氷浴にて 0 °Cにし、水素化ホウ素ナトリウム(26.2 mg, 0.54 mmol)を加え室温に戻した後、30 分間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、酢酸エチル(10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン : メタノール = 9 : 1)で行い、((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26** を得た。

((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26**



2-3-26

還元剤 水素化ホウ素ナトリウム (26.2 mg, 0.54 mmol)

反応温度 室温

収量 21.3 mg

収率 51%

形状 無色油状

Rf 値 0.4 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (s, 1H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.96-2.99 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.99-4.04 (m,

1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 27.3, 28.3, 31.5, 38.4, 38.9, 42.5, 66.2, 67.0, 70.9, 120.5, 125.3, 125.3, 129.2, 129.2, 136.8, 173.2, 178.2.

IR (neat) cm^{-1} .

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M) $^+$ 349.1889, found .

entry 2 (HS-380)

還元剤 水素化ホウ素ナトリウム (4.5 mg, 0.12 mmol)

反応温度 室温

収量 8.6 mg

収率 21%

entry 2 (HS-385)

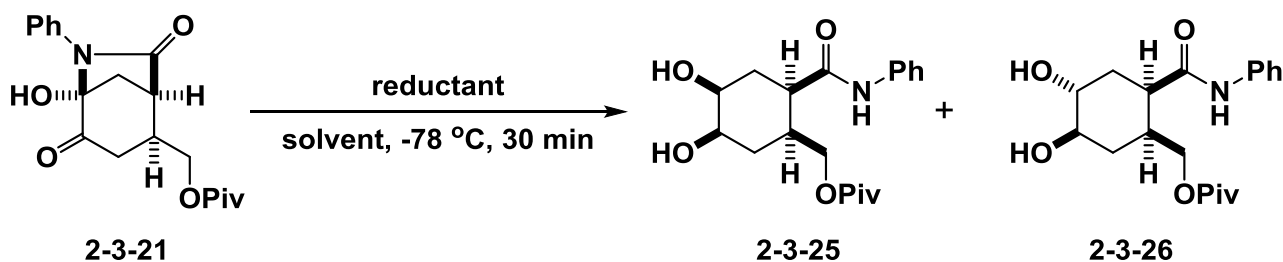
還元剤 水素化ホウ素ナトリウム (4.5 mg, 0.12 mmol)

反応温度 $-78\text{ }^\circ\text{C}$

収量 5.1 mg

収率 21%

Table 2-3-4 ラクトム 2-3-21 のジアステレオ選択的還元

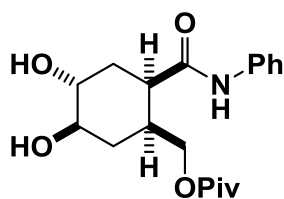


entry 1 (HS-376)

30 mL 二口ナス型フラスコに((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオ

キソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21** (39.8 mg, 0.12 mmol)を秤量した後に、アルゴン置換し、THF 溶媒 (3.0 mL)を加え、デュアバスにて -78 °C にし、2.0 M 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (0.06 mL, 0.12 mmol)を加えた後、30 分間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を停止し、酢酸エチル (10 mL ×3)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 15 : 1)で行い、((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26** を得た。

((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26**



2-3-26

還元剤 2.0 M 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (0.06 mL, 0.12 mmol)

溶媒 THF(3.0 mL)

収量 17.7 mg

収率 42%

entry 2 (HS-395)

還元剤 2.0 M 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (0.06

mL, 0.12 mmol)

溶媒 ジエチルエーテル (3.0 mL)

収量 11.8 mg

収率 28%

entry 3 (HS-414)

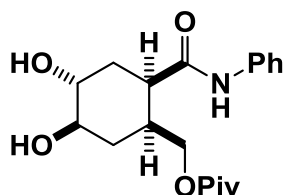
0.14 M 水素化ホウ素亜鉛 ジエチルエーテル溶液の調製 (実験ノート No.5 P.1 参照)

30 mL 二口ナス型フラスコに水素化ホウ素ナトリウム (113.5 mg, 3.00 mmol) を秤量した後に、アルゴン置換し、ジエチルエーテル溶媒 (8.5 mL) を加え、0.69 M 塩化亜鉛 ジエチルエーテル溶液 (2.17 mL, 1.50 mmol) をゆっくり加えた後、室温で 48 時間撹拌した。その後、上澄み溶液 (0.3 mL) を飽和硝酸銀水溶液 (1.5 mL) にゆっくり滴下し、白色沈殿が生じないことを確認した後、上澄み溶液をシリンジで吸い取り、反応に使用した。

30 mL 二口ナス型フラスコに ((1*R**,2*S**,5*R**)-5-ヒドロキシ-4,7-ジオキソ-6-フェニル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)メチルピバレート **2-3-21** (39.8 mg, 0.12 mmol) を秤量した後に、アルゴン置換し、ジエチルエーテル溶媒 (3.0 mL) を加え、デュアバスにて -78 °C にし、0.14 M 水素化ホウ素亜鉛 ジエチルエーテル溶液 (3.40 mL, 0.12 mmol) を加えた後、30 分間撹拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を停止し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。精製は、薄層カラムクロマト

グラフィー(塩化メチレン : メタノール = 15 : 1)で行い、
 ((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シクロ
 ロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26** を得た。

((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルカルバモイル)シク
 ロヘキシル)メチルピバレート **2-3-26**



2-3-26

還元剤 0.14 M 水素化ホウ素亜鉛ジエチルエーテル溶液 (3.40 mL,
 0.12 mmol)

溶媒 ジエチルエーテル (3.0 mL)

収量 3.5 mg

収率 8%

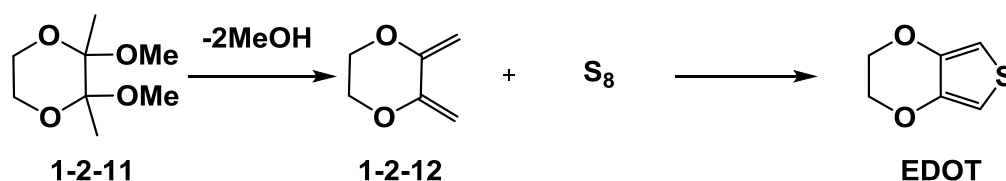
総括

本修士論文では、「2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン誘導体を用いたヘテロ環化合物の合成研究及びデシンメトリ化反応の研究」と題し、反応中間体である 2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサンを用いた付加環化反応によるヘテロ環化合物の合成と、得られたヘテロ環化合物である *meso*-イミドのデシンメトリ化反応、及びそれに続く官能基変換について述べたものであり、全二章三節から構成される。

第一章第一節では、従来の付加環化反応について述べ、様々なジエンを用いた付加環化反応を紹介した。

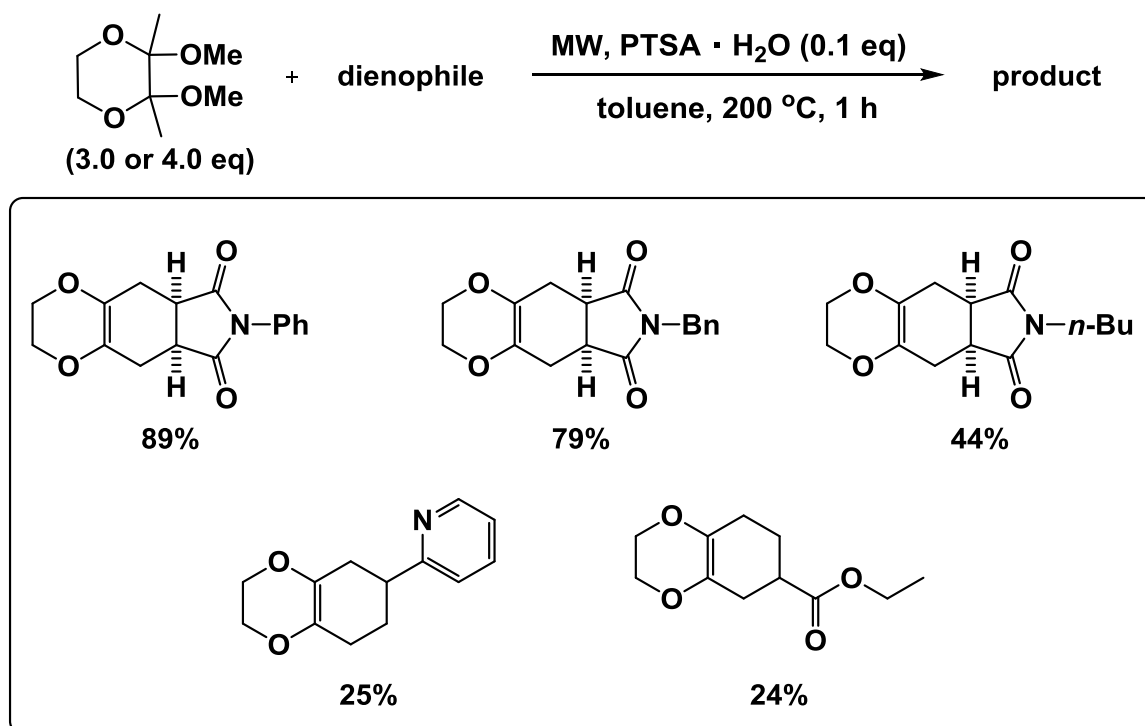
第二節では、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** を用いたヘテロ環化合物合成の検討を行った。当研究室では入手容易で安価な 2,3-ブタンジオンを出発物質とした 2 段階、全収率 35% で **EDOT** が得られることを報告しており、合成中間体として 2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサン **1-2-12** を用いている (**Scheme 1**)。

Scheme 1 2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサンを用いた EDOT 合成



今回 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン **1-2-11** に対し、様々なジエノフィルを作用させることで、ヘテロ環化合物を収率 25～89% で得ることに成功した (**Scheme 2**)。

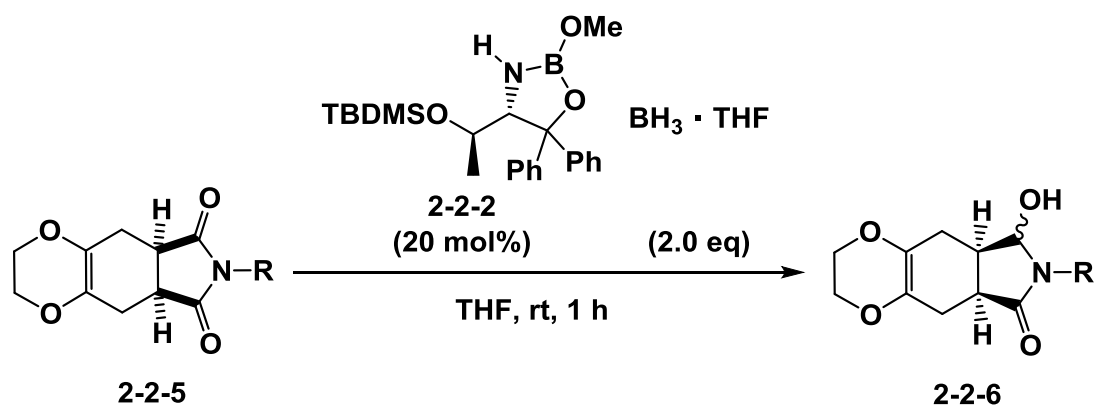
Scheme 2 様々なジエノフィルを用いた付加環化反応



第二章第一節では、まず様々な基質に対するデシンメトリ化反応を紹介し、次に *meso*-イミドに着目し、様々な触媒によるデシンメトリ化反応を紹介した。

第二節では、当研究室で開発している L-トレオニン由来のオキサザボロリジン触媒 **2-2-2** を用い、前章で合成したヘテロ環化合物である *meso*-イミドのデシンメトリ化反応の検討を行った。

触媒やボラン、溶媒の検討を行った結果、還元体 **2-2-6** を収率 61%、98% ee で得ることに成功した。また窒素原子上の置換基の検討も行った (**Table 1**)。

Table 1 *meso*-イミド 2-2-5 の置換基検討

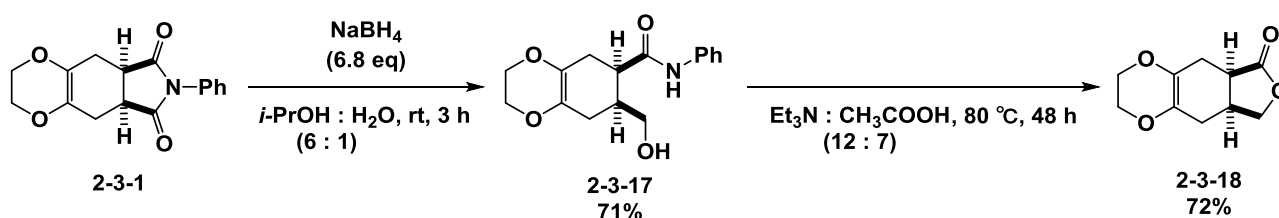
entry	R	yield (%)	ee (%)
1	Ph	61	98
2	Bn	59	96
3	<i>n</i> Bu	48	93

^a Determined by HPLC using a chiral stationary column (Daicel IB) after transformation into the ethoxy derivative.

第三節では、第二節で *meso*-イミド 2-2-5 を高エナンチオ選択的に還元することに成功したために、新たに生成した不斉点を活かすために官能基変換の検討を行った (Scheme 3, 4)。

その結果、イミド 2-3-1 からラクトン 2-3-18 へ良好な収率で変換することに成功した (Scheme 3)。

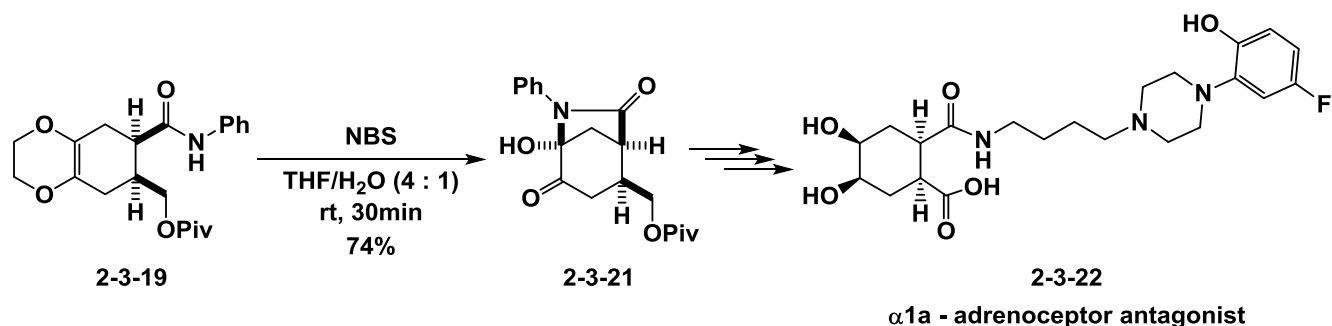
Scheme 3 イミドからラクトンへの官能基変換



また、ジオキセン部位の変換として、イミド 2-3-1 を還元し、アルコール保護を行ったラセミ体 2-3-19 に対し、*N*-ブロモスクシイミド (NBS)を用いることでラクタム 2-3-21 へ良好な収率で変換することに

も成功した (**Scheme 4**)。ラクタム **2-3-21** は $\alpha 1a$ -たんぱく受容体拮抗薬としての活性が期待される化合物 **2-3-22** の全合成のための鍵中間体である。

Scheme 4 ラクタム **2-3-21** を活用した化合物 **2-3-22** の合成



以上述べてきたように、付加環化反応を用いたヘテロ環化合物の合成に続くデシンメトリ化、官能基変換に成功した。今後は、本反応の応用として、有用化合物 **2-3-22** のエナンチオ選択的合成の達成が求められる。

参考文献

序論

- 1) ウォーレン有機化学(上) 第7版 東京化学同人 (2013)
- 2) ウォーレン有機化学(下) 第7版 東京化学同人 (2013)
- 3) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

第一章 第一節

- 1) B. M. Trost, A. J. Bridges, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5017-5019.
- 2) D. R. Anderson, T. H. Koch, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2726-2728.
- 3) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390.

第一章 第二節

- 1) I. Hachiya, T. Matsumoto, T. Inagaki, A. Takahashi, M. Shimizu, *Heterocycles* **2010**, *82*, 449-460.
- 2) I. Hachiya, T. Yamamoto, T. Inagaki, T. Matsumoto, A. Takahashi, I. Mizota, M. Shimizu, *Heterocycles* **2014**, *88*, 607-612.

第二章 第一節

- 1) T. Harada, K. Sekiguchi, T. Nakamura, J. Suzuki, A. Oku. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3309-3312.
- 2) C. Bolm, I. Schiffrers, I. Atodiresei, C. P. R. Hackenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3455-3467.
- 3) Y. Y. Yeung, R. J. Cherin, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10326-10327.

- 4) Y. Yu, X. F. Yang, C. F. Xu, C. H. Ding, X. L. Hou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3880-3883.
- 5) M. Ostendorf, R. Romagnoli, I. C. Pereiro, E. C. Roos, M. J. Moolenaar, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1773-1789.
- 6) R. A. Dixon, S. Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *13*, 1115-1117.
- 7) S. Takebayashi, J. M. John, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832-12834.

第二章 第二節

- 1) M. Shimizu, Y. Nishigaki, A. Wakabayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8873-8876.

第二章 第三節

- 1) M. D. Barker, R. A. Dixon, S. Jones, B. J. Marsh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11663-11669.
- 2) N. S. Simpkins, C. D. Gill, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 535-537.
- 3) P. Bertus, J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 659-662.
- 4) R. K. Summerbell, D. R. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 633 - 639.
- 5) D. Vijaykumar, W. Mao, K. S. Kirschbaum, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4904-4910.
- 6) P. K. S. Savithru, P. Gupta, V. Palle, M. S. Rao, R. S. Kombu, K. Rauthan, V. K. Ramanathan, USPatent WO 2007039809 A1 (12, April, 2007)

実験の部

- 1) *Aldrichimica Act.* **1998**, *31*, 19-26.
- 2) W. J. Gensder, F. Johnson, A. David, B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074-6081.
- 3) C. Kashima, A. Tomotaka, Y. Omote, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5616-5621.
- 4) H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics*, **1984**, *19*, 816-821.
- 5) P. Liu, Y. M. Zhang, H. L. Zhang, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **2010**, *40*, 266-267.
- 6) J. M. khurana, B. M. Kandpal, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4909-4912.

謝 辞

私がこの研究室に配属されてから3年が過ぎようとしています。本研究室の教授である清水先生には、研究会や雑誌会を通して、有機化学の知識だけでなく、その奥深さや問題解決に対する考え方、また実験に対する姿勢を教えていただきありがとうございました。准教授である八谷先生には、3年間を通して本当にお世話になりました。とくに修士1年生からは、研究会やリサーチプロポーザルの度にアドバイスや提案をしていただき、本当に感謝しています。助教授の溝田さんには、実験のことから雑誌会、そして研究室のことまで色々と指導していただき大変感謝しています。また、実験以外の他愛もないことでも真剣に取っていただきありがとうございました。事務官である森川さんにも3年間お世話になりました。

M2のみなさん、3年間本当にありがとうございました。気分屋で口の悪い私のことなので、多くの人に迷惑をかけたと思います。新竹さんとは趣味も近く話しやすかったです。今里には、3年間、散々適当なことばかり言ってましたね、ごめんなさい。川村は、途中からおかしくなりましたね。ぜひその姿勢で会社でも頑張ってください。小林は、M1から精密に来て大変だったと思います。坂田には、3年間の私の罵詈雑言を許していただきたい。会社でも頑張ってくださいね。福富とは、よくM1の時に研究室に残ってましたね。今となってはいい思い出です。

M1のみなさん、2年間ありがとうございました。来年からは、あなた方がこの研究室の中心になります。就職活動に研究と忙しくなると思いますが、体には気をつけて頑張ってください。内水は巻き舌やめのような。HPLCのことは頼みましたよ。只野はよく廊下を走ってましたね。田中はおとなしそうに見えて、実はすごく熱い男でしたね。辻

本は家に帰ろうな。中村は 4 研の主として頑張ってください。東野は少し間食を控えた方がいいと思います。水越は、いつも賑やかでしたね。柳は禁煙しような。

B4 のみなさん、1 年間と短い間でしたがありがとうございました。卒業する方はバーベキューでまた会いましょう。進学する方はこれから本番です。ぜひ、悔いのない研究をしてください。梅嶋は引き出しの多さに驚きました。柿本は、よく私が 2 研のデスクを奪ってましたね。ごめんなさい。後藤は、最後の方は体調不良であまり絡めませんでしたね。島田は、実験中はマフラーとうるうな。中村は実験頑張っていましたね。名越はたまにはノーと言ってもいいんですよ。福本はカップ麺控えような。

部下の山本君、1 年間、私に付いてきてくれてありがとうございました。口は悪く、気分屋である私には接しにくかったと思います。また、理不尽な怒り方をしたこともあったと思います。でも、それは山本君が嫌いだから、怒っていたわけではないことだけわかってください。M1 からは、上司の束縛を解かれ、自由に研究できるようになると思いますが、下調べと根拠付けはしっかりやってください。その上で先生の前でよいプレゼンテーションができるように心がけてください。体には気をつけて、健康で。

また、精神的にも経済的にも今まで私を支えてくれた両親には心から感謝しています。最後に、研究室のますますの発展を願い謝辞とさせていただきます。

2016 年 3 月 25 日