

平成 25 年度 博士論文

Lewis 酸触媒を利用した新規分子内 Alder-Rickert 反応  
によるフェノール類合成法の開発とその応用

金原 淳

## 略語表

本論文中以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
ca.	circa
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DMAD	dimethyl acetylenedicarboxylate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
Et	ethyl
FABMS	fast atom bombardent mass spectroscopy
HRFABMA	high resolution fast atom bombardent mass spectroscopy
h	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRESIMS	high resolution electrospray ionization mass spectroscopy
LA	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point

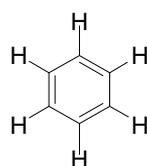
Mes	mesityl
Ms	methanesulfonyl
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant.	quantitative yield
<i>rac</i>	racemic
r.t.	room temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 目次

序論	1
第一章 アルキンを有する 2-シクロヘキセノン誘導体のエノール化を經由した分子内 Alder-Rickert 反応	
第一節 エノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体合成反応の発見の経緯	8
第二節 エノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体合成反応の反応条件の検討と反応機構の考察	11
第三節 アルキンと 2-シクロヘキセノンのテザー部位の検討	17
第二章 3-アリール-2-シクロヘキセノン誘導体を反応基質とする分子内 Alder-Rickert 反応	
第一節 3 位に置換基を有する 2-シクロヘキセノン誘導体を用いた分子内 Alder-Rickert 反応の検討	23
第二節 3-アリール-2-シクロヘキセノン誘導体の 3 位アリール基の検討	31
第三章 Incargutine A 及び B の全合成	
第一節 Incargutine A 及び B の提唱構造式の合成	37
第二節 Incargutine A 及び B の全合成と構造の訂正	44
結語	50
実験の部	57
引用文献	145
謝辞	147

## 序論

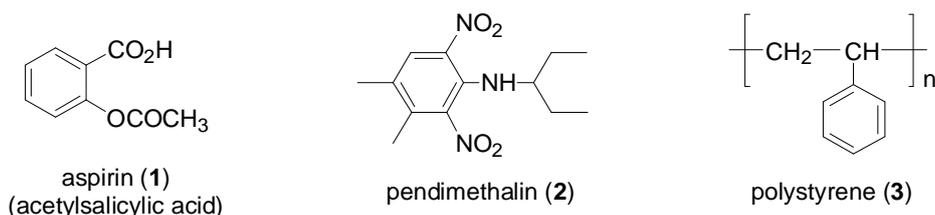
ベンゼンは、分子式  $C_6H_6$  で表される芳香族炭化水素であり、炭素原子間の結合距離が約  $1.4 \text{ \AA}$  の正六角形の形状を成し、 $D_{6h}$  対称性を有している。その高い対称性のためであるのか、その分子構造は非常に美しい。



benzene

ベンゼン構造はその対称美も然ることながら、医薬品、農薬、高分子材料などの人間の生活に欠かせない様々な物質の構造にはベンゼン環が含まれており、その数たるや枚挙に暇がない。例えば 1899 年に発売が開始されたアスピリン (1) は人類が最も使用した医薬品ともいわれ、現在も解熱鎮痛薬や抗血小板薬として用いられている (Figure 1)。ペンディメタリン (2) は稲、麦、果樹などに適用される除草剤であり農作物の安定供給の助けになっている。また、ポリスチレン (3) は合成樹脂であり日用品の素材や発泡スチロールの原料として建築材料などに広く用いられている。

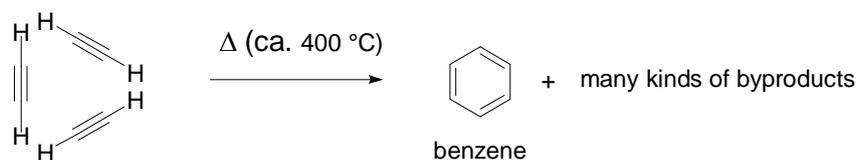
Figure 1. The benzene derivatives utilized in daily life



従って、有機合成化学者がベンゼンを含む化合物の合成に目を向けるのは必然のことである。1866 年、Berthelot はベンゼンの合成を初めて報告した (Scheme 1)。<sup>1)</sup> すなわち、アセチレンガスを高温で加熱させることで、アセチレン 3 分子が環化三量化しベンゼンを合成している。しかしながら、この方法ではベンゼン以外の副生成物が生成するため、効率良くベンゼンを得るのは難しい。

### Scheme 1

Berthelot (1866)

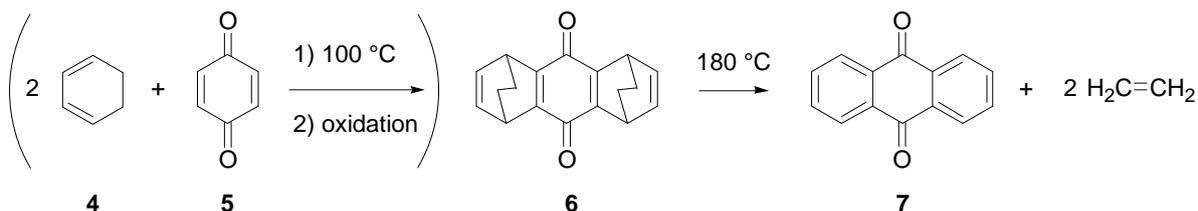


そして Berthelot の報告以降、ベンゼン誘導体の合成に関する研究は盛んに行われ、近年に至るまでに様々なアプローチで効率的な構築が成されている。

1929 年、Diels らは 1,3-シクロヘキサジエン (4) 及び 1,4-ベンゾキノン (5) の Diels-Alder 反応とその後の酸化反応により得たビスシクロ[2.2.2]オクタジエン誘導体 6 を加熱条件下にて反応させることにより、エチレンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応による芳香族化が進行しアントラキノン 7 が得られることを見出している (Scheme 2)。<sup>2)</sup>

### Scheme 2

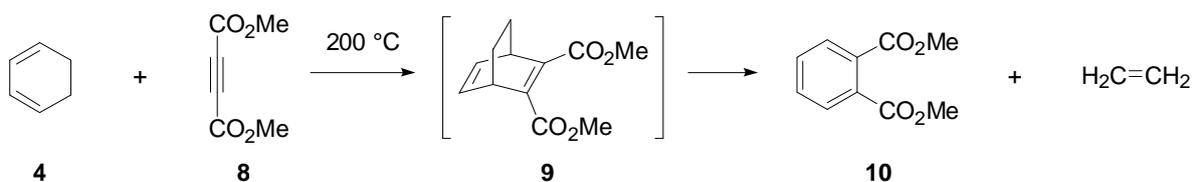
Diels (1929)



一方、1936 年 Alder と Rickert は 1,3-シクロヘキサジエン (4) 及びアセチレンカルボン酸ジメチル (DMAD) (8) を 200 °C にて反応させることによりフタル酸ジメチル (10) が得られることを見出した (Scheme 3)。<sup>3)</sup> 彼らは、ジエン 4 及び DMAD (8) の Diels-Alder 反応により生じるビスシクロ[2.2.2]オクタジエン中間体 9 を経由し、エチレンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応が同一反応系内にて連続的に進行し、フタル酸ジメチル (10) が生成したものと考察している。

### Scheme 3

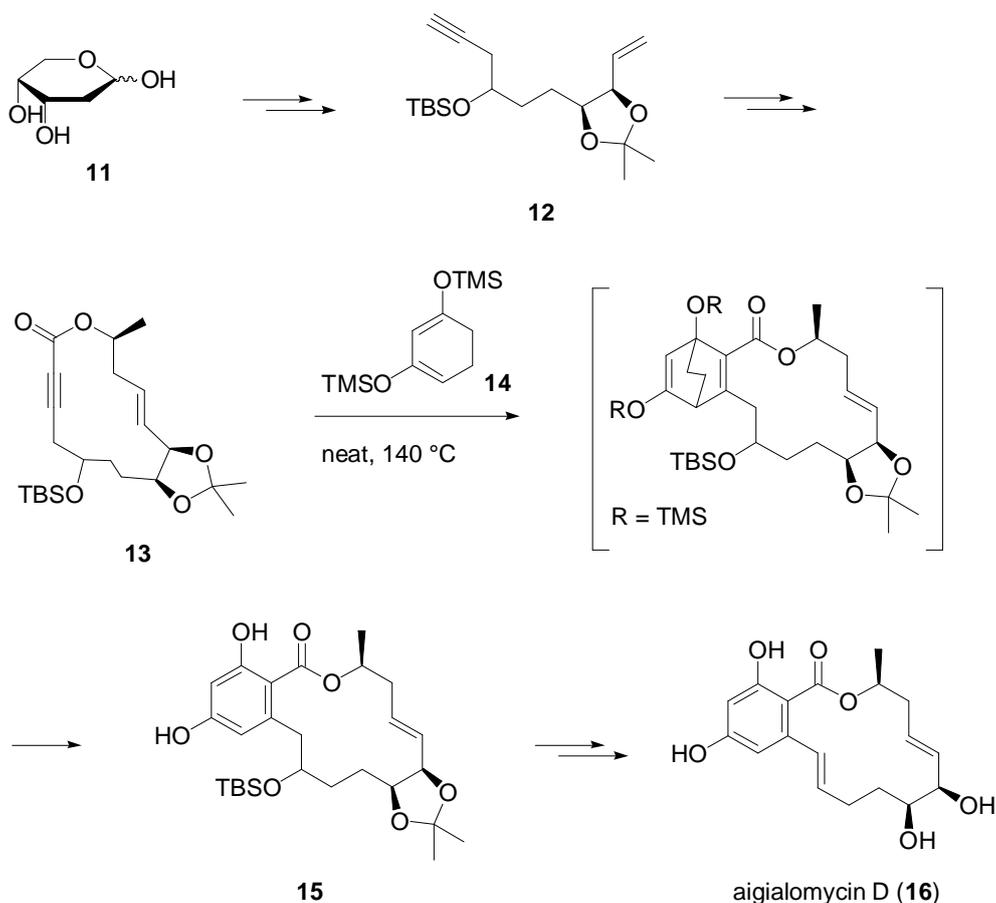
Alder, Rickert (1936)



一般に 1,3-シクロヘキサジエン誘導体及びアルキンから、Diels-Alder 反応により生じるビシクロ [2.2.2] オクタジエン中間体を経由して、オレフィンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応が進行し、一挙にベンゼン誘導体を生成する反応は Alder-Rickert 反応と呼ばれている。<sup>4)</sup> Alder-Rickert 反応の特徴の一つは、反応基質に適切な置換基を導入することにより位置選択的に反応が進行し、多置換のベンゼン誘導体を得られることである。それに加えて、反応条件は、高温であることを除けば穏やかであり、ベンゼン誘導体の合成法として優れているため、種々の天然物<sup>5)</sup> や生物活性化合物<sup>6)</sup> などの合成に応用されている。例えば、Danishefsky らは抗マラリア活性及び抗腫瘍活性を有する海洋天然物である aigialomycin D (16) の全合成を Alder-Rickert 反応を利用することで達成している (Scheme 4)。<sup>5b)</sup> 彼らは、D-2-デオキシリボース (11) よりエンイン 12 を合成した後、数工程でアルキン含有のマクロライド 13 を得た。マクロライド 13 に対して 1,3-シクロヘキサジエン 14 を反応させることにより、位置選択的に Alder-Rickert 反応が進行しフェノール誘導体 15 を得た後、数工程を経て aigialomycin D (16) へと導いている。

#### Scheme 4

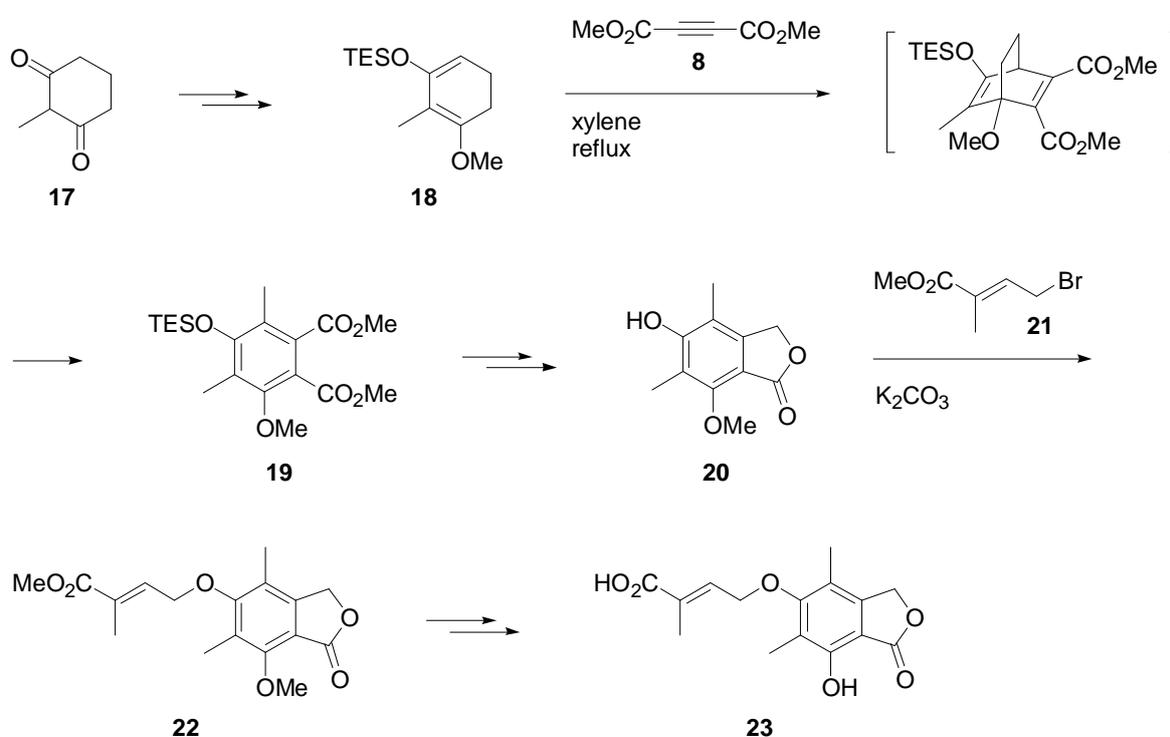
Danishefsky (2004)



また、桑原らは Alder-Rickert 反応を鍵反応とすることで、抗真菌活性を有する天然物であるフタリド **23** の全合成に成功している (Scheme 5)。<sup>5a)</sup> まず、2-メチル-1,3-シクロヘキサジエン (17) から 2 工程で合成した 1,3-シクロヘキサジエン **18** を DMAD (**8**) とともに、キシレン中、加熱還流させることで Alder-Rickert 反応を行い多置換基ベンゼン誘導体 **19** を得ている。ベンゼン誘導体 **19** をフェノール **20** に変換した後、アリルブロミド **21** との求核置換反応により、エーテル **22** とし、さらに数工程を経てフタリド **23** へと導いている。

#### Scheme 5

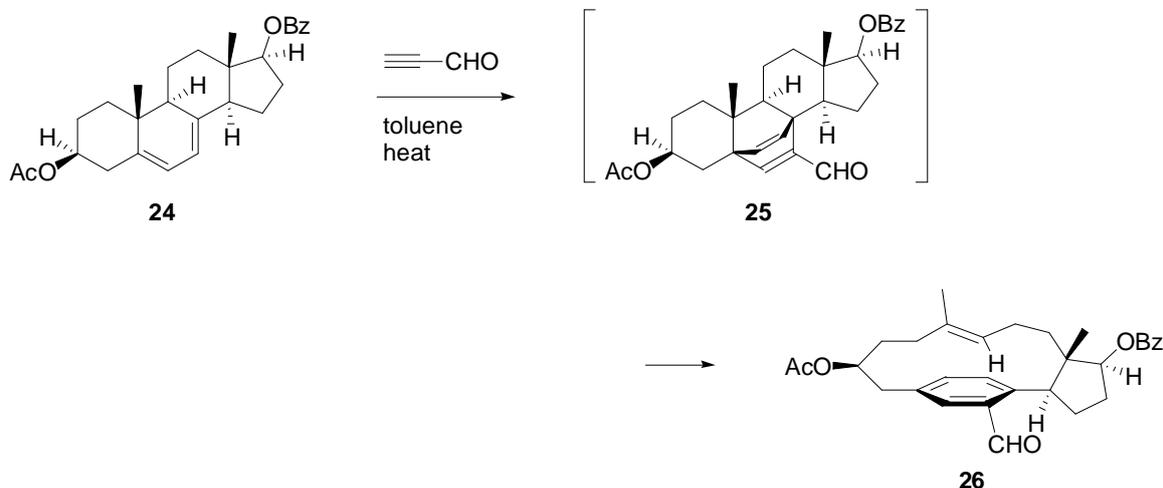
桑原 (2008)



一方、適切に反応基質を設計することで、Alder-Rickert 反応により脱離するアルケンもまた有用であり得る。Winterfeldt らは、ステロイド誘導体 **24** とプロパルギルアルデヒドを、トルエン中で加熱することにより、ビシクロ[2.2.2]オクタジエン中間体 **25** を経由した Alder-Rickert 反応が進行し 14 員環のアンサ化合物 **26** が得られることを報告している (Scheme 6)。<sup>7)</sup>

### Scheme 6

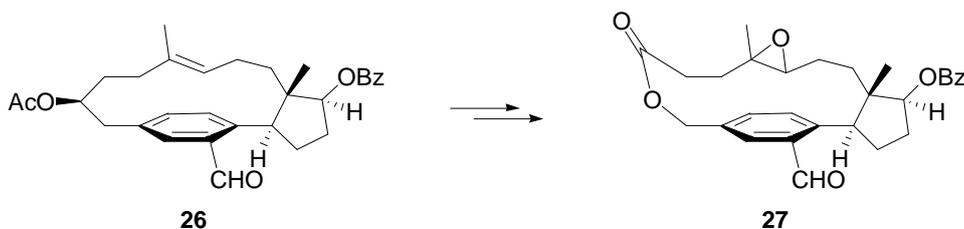
Winterfeldt (1985)



さらに彼らは、得られた化合物 26 のオレフィン部位をエポキシ化したのち、数種の酸化反応を施すと 15 員環マクロライド 27 が合成できることを明らかにしている (Scheme 7)。<sup>8)</sup>

### Scheme 7

Winterfeldt (1989)

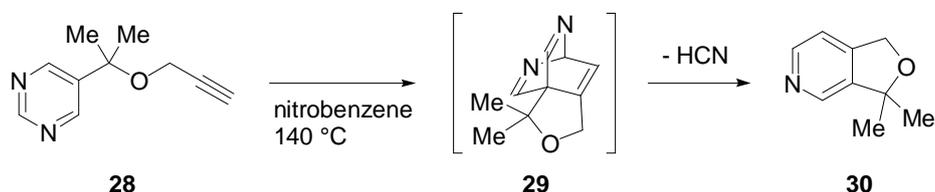


しかしながら、Alder-Rickert 反応は、数多くの利点を持つ反面、望みの生成物を得ようとする場合、いくつかの煩瑣な点を持つことは否定できない。その最たるものは、反応基質である 1,3-シクロヘキサジエン誘導体を合成する必要があることである。また、1,3-シクロヘキサジエンを用いた分子内 Alder-Rickert 反応の報告はこれまで無く、ピリミジン、ピラジン<sup>9)</sup> 又はピロン<sup>10)</sup> を含む反応基質を用いた類似の分子内反応の報告が数例あるのみである。例えば、van der Plas らはアルキンを有するピリミジン誘導体 28 から、分子内 Diels-Alder 反応により環化付加中間体 29 を経由し、シアン化水素の脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応が進行することにより、ピリジン誘導体 30 が得られることを報告し

ている (Scheme 8)。<sup>11)</sup>

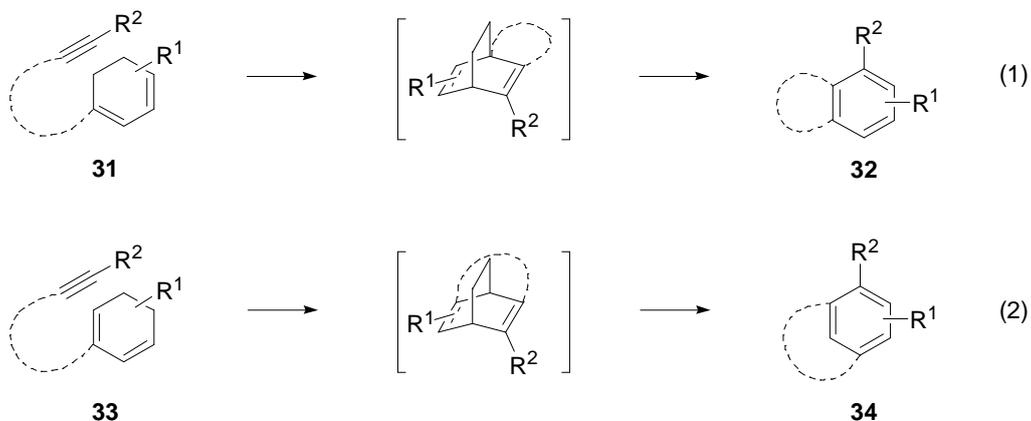
### Scheme 8

van der Plas (1989)



すなわち、分子内 Alder-Rickert 反応が容易ではない理由の一つは、反応に必須なアルキンと 1,3-シクロヘキサジエンを含む反応基質 31 及び 33 の合成が簡便ではないためであると考えられる (Scheme 9, 式 1, 式 2)。また、分子内反応が実現した場合、多環式ベンゼン誘導体 32 及び 34 が一挙に得られると考えられ、Alder-Rickert 反応の適用範囲の拡大が見込まれる。

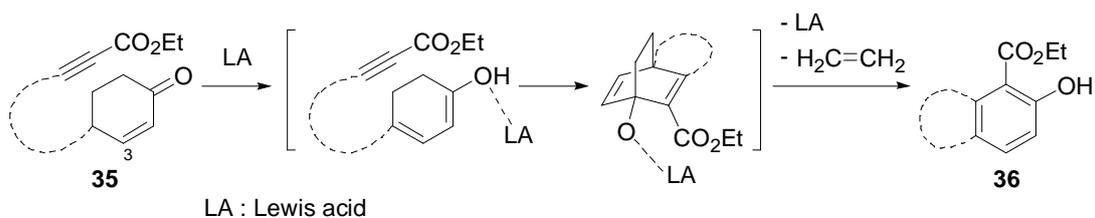
### Scheme 9



著者は、海産ノルジテルペノイド caribenol B の合成研究の過程で、エノンのエノール化と分子内 Alder-Rickert 反応が連続的に進行し、ベンゼン誘導体が見出された。本論文では、エノール化及び Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体の合成反応の詳細と本反応を用いた天然物合成について述べる。

第一章では、活性化されたアルキンを含む 2-シクロヘキセノン誘導体 **35** に対し Lewis 酸を作用させることによりエノール化を行い、1,3-シクロヘキサジエン中間体を經由する Alder-Rickert 反応によりフェノール誘導体 **36** が生成することを見出した。さらに本反応について詳細な検討を行なった結果について述べる (Scheme 10)。<sup>12)</sup>

Scheme 10



第二章では、本反応の化学収率の向上を指向し、反応基質である 2-シクロヘキセノン誘導体の 3 位に置換基を有する基質を用いた検討結果について述べる。<sup>13)</sup>

第三章では、本反応を利用した、ビフェニル構造を有する天然物である(±)-incargutine A 及び B の全合成と構造の訂正について述べる。<sup>14)</sup>

# 第一章

## アルキンを有する 2-シクロヘキセノン誘導体のエノール化を經由した 分子内 Alder-Rickert 反応

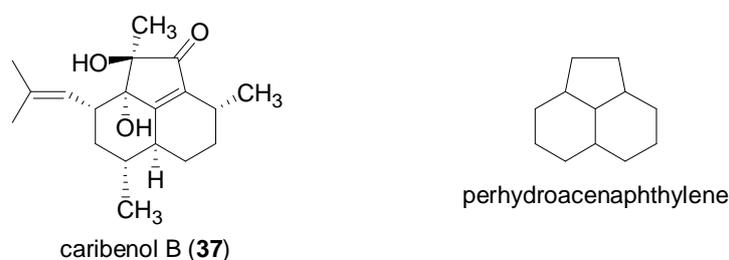
### 第一節 エノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体合成反応の発見 の経緯

序論でも述べたように、当初、著者は海産ノルジテルペノイド caribenol B (37) の合成研究研究に取り組んでいた。その過程で、エノンのエノール化と分子内 Alder-Rickert 反応が連続して起こり、一挙にベンゼン誘導体を生成する反応を見出した。

caribenol B (37) は 2007 年 Rodríguez らにより、コロンビア共和国カリブ海の八方サンゴ *Pseudopterogorgia elisabethae* から単離、構造決定された海産ノルジテルペノイドであり、抗結核活性を有することが明らかとなっている (Figure 2)。<sup>15)</sup>

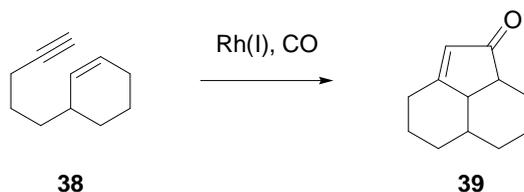
Figure 2. Structure and core structure of caribenol B

Rodríguez (2007)



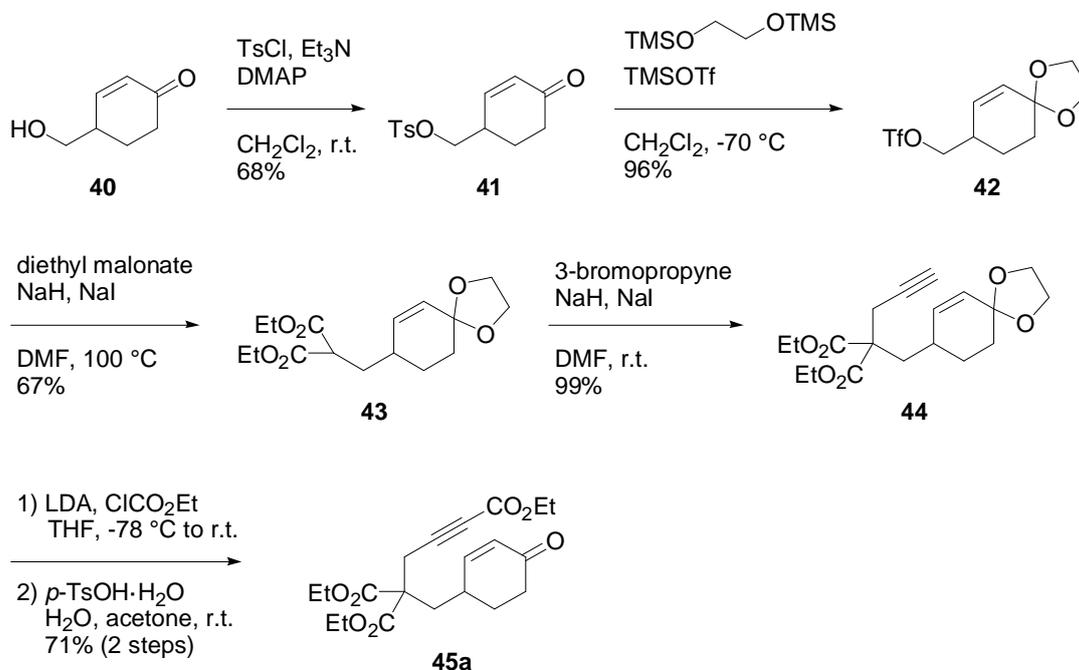
著者は、caribenol B の合成を指向し、caribenol B の基本的な三環式構造であるパーヒドロアセナフチレンを Rh(I) 錯体を用いた分子内 Pauson-Khand 反応により構築する計画を立案した。すなわち、基本的にはアルキンを有するシクロヘキセンであるエンイン 38 の分子内 Pauson-Khand 反応により、パーヒドロアセナフチレン骨格を有するエノン 39 の合成を鍵反応とする合成計画である (Scheme 11)。まず、本反応は進行するのかを確認する目的でモデル化合物であるエンイン 45a を反応基質として用いて検討を行うことにした。

Scheme 11



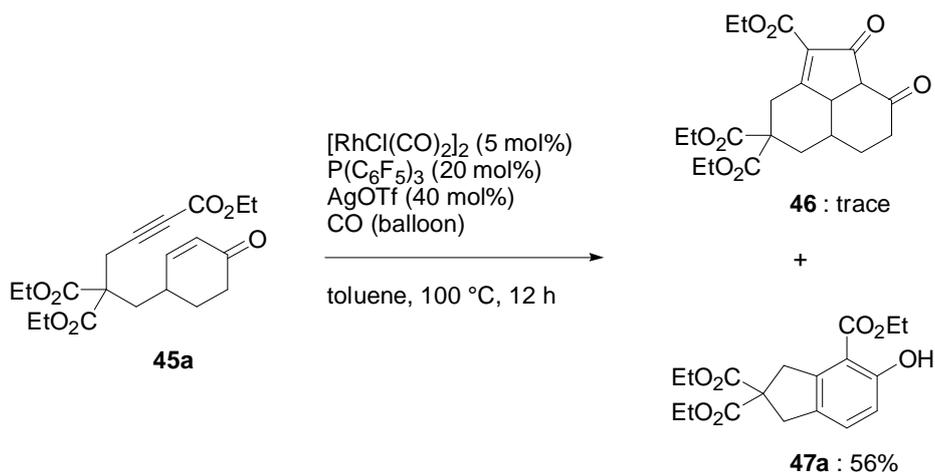
分子内 Pauson-Khand 反応によるパーヒドロアセナフチレンの合成に用いたエンイン **45a** は次のように合成した (Scheme 12)。文献既知のアルコール **40**<sup>16)</sup> に対しトリエチルアミン存在化、塩化トシル及び *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) を作用させトシル化を行い、トシル酸エステル **41** を得た後、野依法<sup>17)</sup> によりカルボニル部位をアセタールで保護し、アセタール **42** とした。水素化ナトリウムを塩基として用いマロン酸ジエチルから生じるエノラートと **42** を反応させることによりジエステル **43** を得た。同様の塩基を用いて **43** から生じるエノラートと市販の 3-ブロモプロピンとを反応させたところアルキン **44** を与えた。次にリチウムジイソプロピルアミド (LDA) によって生じたりチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させ、エトキシカルボニル基を導入したのち、アセタールの脱保護を行いエンイン **45a** を得た。

Scheme 12



このように合成したエンイン 45a を用いて Pauson-Khand 反応を行なった (Scheme 13)。すなわち、一酸化炭素雰囲気下、トルエン中にて  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ 、 $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  及び  $\text{AgOTf}$  により調製したカチオン性 Rh(I)錯体に対して、45a を 100 °C で反応させたところ、目的とするパーヒドロアセナフチレン誘導体 46 は殆ど得られなかったものの、予期していなかったフェノール誘導体 47a を 56% の収率で得た。

Scheme 13



これまで 45a のようなアルキンを有する 2-シクロヘキセノン誘導体から、一挙にフェノール誘導体へ変換をする反応の報告例ははまだ無い。著者は、どのような過程を経てフェノール誘導体が生成するのかについて興味を持つとともに、フェノール誘導体の新たな構築法に発展できる可能性を見出したため、本反応について更なる検討を行うことにした。

## 第二節 エノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体合成反応の反応条件の検討と反応機構の考察

本節では前節で見出した、エノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応によるベンゼン誘導体合成反応の反応条件の検討と反応機構の考察について述べる。

前節にて、一酸化炭素雰囲気下、カチオン性 Rh(I)錯体を用いてトルエン中 100 °C で 2-シクロヘキセノン **45a** を反応させたところ、偶発的にフェノール誘導体 **47a** を 56% の収率で得られたことを述べた。(Table 1, entry 1)。そこで、本反応の反応基質 **45a** に対して有効に作用する試薬の確認を行った (Table 1)。まず、**45a** に対して、一酸化炭素の代わりにアルゴン雰囲気下にて反応を行なったところ、フェノール誘導体 **45a** の収率は 62% に向上した (entry 2)。従って本反応には一酸化炭素は不要であることが分かった。一方、リン配位子である  $P(C_6F_5)_3$  を除いて反応を行なったところ、**45a** の収率は 50% に低下した (entry 3)。また、 $[RhCl(CO)_2]_2$  または  $AgOTf$  のみを用いても反応は進行しないことが分かった (entries 4, 5)。従って、本反応に必須なのはカチオン性 Rh(I)錯体であることが明らかになった。

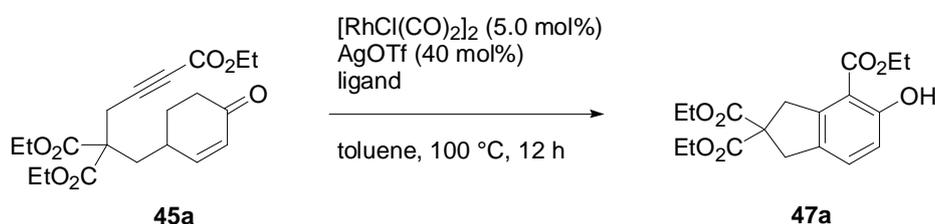
**Table 1.** Investigation of requisite reagent for the synthetic reaction of phenol derivative **47a**

entry	additive (mol%)	atmosphere	yield of <b>47a</b> <sup>a</sup>	recovery of <b>45a</b> <sup>a</sup>
1	$[RhCl(CO)_2]_2$ (5) $P(C_6F_5)_3$ (20) $AgOTf$ (40)	CO	56%	-
2	$[RhCl(CO)_2]_2$ (5) $P(C_6F_5)_3$ (20) $AgOTf$ (40)	Ar	62%	-
3	$[RhCl(CO)_2]_2$ (5) $AgOTf$ (40)	Ar	50%	-
4	$[RhCl(CO)_2]_2$ (5)	Ar	0%	72%
5	$AgOTf$ (40)	Ar	0%	-

<sup>a</sup> Isolated yields.

そこで収率の向上を目指しカチオン性 Rh(I)錯体に対するリン配位子について検討を行った (Table 2)。カチオン性 Rh(I)錯体存在下、PPh<sub>3</sub> を用いて反応を行なった結果、望みとするフェノール誘導体 **47a** の収率は 37% に低下した (entry 2)。また、PPh<sub>3</sub> より立体的に嵩高い P(*o*-tolyl)<sub>3</sub><sup>18)</sup> や、立体的な嵩高さは同等なホスファイト配位子 P[O(2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)]<sub>3</sub><sup>18)</sup> を用いたところ PPh<sub>3</sub> を用いた場合より良い結果を与えるものの P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> の結果を上回することは出来なかった (entries 3, 4)。一方、遷移金属に対して電子供与性が小さく、良いアクセプターとして作用する性質を持つ P(2-furyl)<sub>3</sub><sup>19)</sup> を用いると、反応は円滑に進行しフェノール誘導体 **47a** が 81% の収率で得られることが分かった (entry 5)。また、二座配位子を用いた場合、良い結果を得ることは出来なかった (entries 6-10)。

**Table 2.** Effect of phosphorus ligands

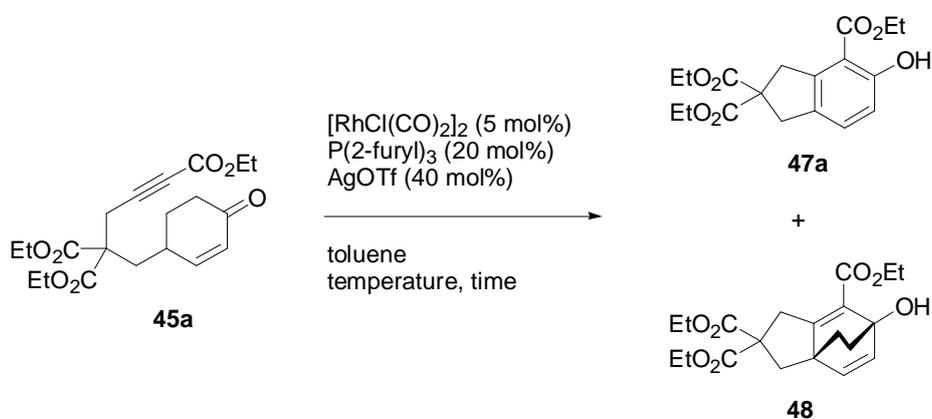


entry <sup>a</sup>	ligand (mol%)	yield of <b>47a</b> <sup>b</sup>
1	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (20)	62%
2	PPh <sub>3</sub> (20)	37%
3	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub> (20)	51%
4	P[O(2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )] <sub>3</sub> (20)	45%
5	P(2-furyl) <sub>3</sub> (20)	81%
6	dppe (10)	39%
7	dppp (10)	12%
8	dppb (10)	36%
9	( <i>rac</i> )-BINAP (10)	16%
10	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (10)	31%

<sup>a</sup> All reactions were carried out under Ar atmosphere. <sup>b</sup> Isolated yields.

次に、反応温度について検討を行なった (Table 3)。まず、反応温度を 100 から 80 に下げて、最適条件下にて 45a を反応させたところ、フェノール誘導体 47a の収率は大幅に低下し、同時に三環式ジエン 48 が 11% の収率で得られることが分かった (entry 1)。また、反応温度を 60 にて、45a を反応させたところ 47a は得られず、48 が 11% の収率で得られるのみであった (entry 2)。従って、本反応は反応温度に大きく影響を受けることが分かり、フェノール誘導体への円滑な変換に必要な反応温度は 100 程度であることが明らかとなった。また、ここで得られた 48 は、80 及び 60 における反応で同様に得られることから、本反応の中間体であることが示唆された。

Table 3. Examination of reaction temperatures

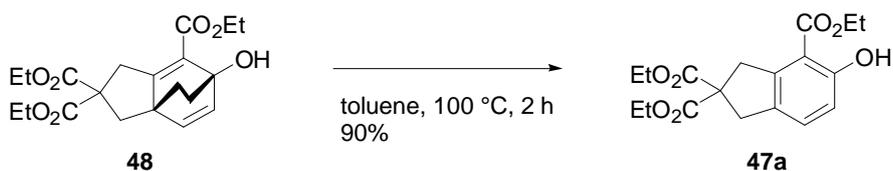


entry	temperature (°C)	time (h)	yield <sup>a</sup>	
			47a	48
1	80	12	37%	11%
2	60	24	0%	11%

<sup>a</sup> Isolated yields.

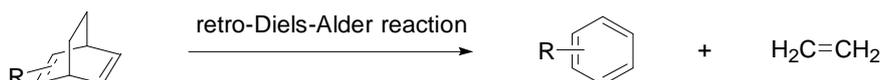
そこで、三環式ジエン 48 をトルエン中 100 で 2 時間加熱したところ、フェノール誘導体 47a が 90% の収率で得られた (Scheme 14)。従って、三環式ジエン 48 は本反応の生成物 47a の前駆体であると考えられる。

Scheme 14



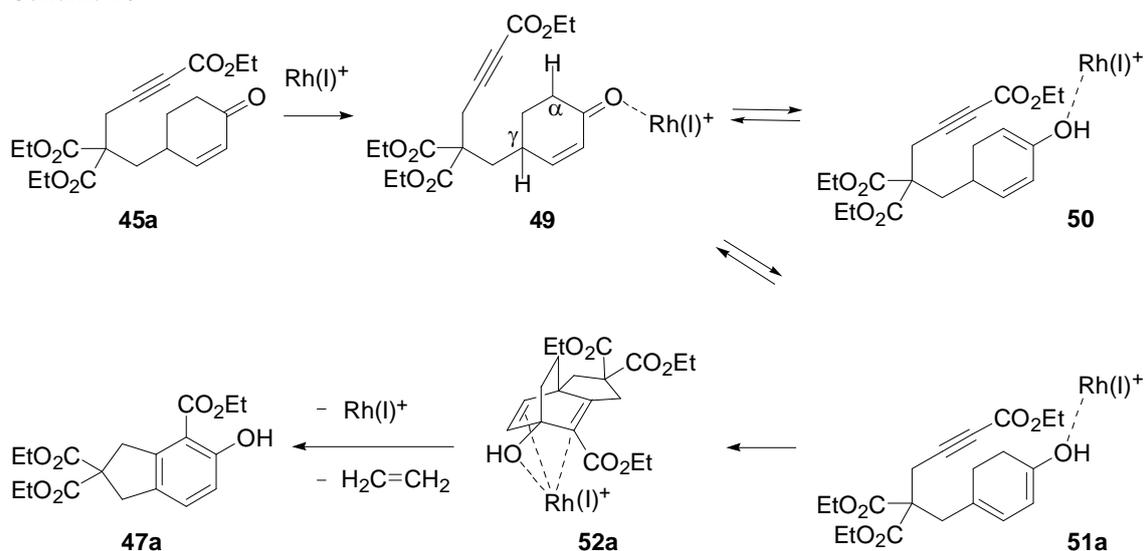
また、序論 (Scheme 2) で示した通り、ビシクロ[2.2.2]オクタジエン誘導体からエチレンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応が進行しすることで、ベンゼン誘導体へ変換される反応は既に知られていることから、先の 48 から 45a の変換反応も同様の反応機構であると考えられる (Scheme 15)。

Scheme 15



従って、本反応における反応機構を以下のように推定した (Scheme 16)。カチオン性 Rh(I)錯体が、2-シクロヘキセノン 45a のカルボニル部位に配位して錯体 49 を形成した後、まず酸性度の高い  $\alpha$ -位水素の引き抜きによるエノール化が進行しジエノール 50 が生成する。次に錯体 49 の  $\gamma$ -位水素の引き抜きによるエノール化が進行しジエノール中間体 51a を生成する。これらの錯体 49、50 及び 51a は平衡状態にあると考えられる。次に 51a はジエンとジエノフィルが適切な距離にあるため分子内 Diels-Alder 反応が進行し三環式ジエン 52a が形成された後、エチレンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応によりフェノール誘導体 47a が生成したものと推定した。従って本反応はエノール化と分子内 Alder-Rickert 反応により進行しているものと考えている。

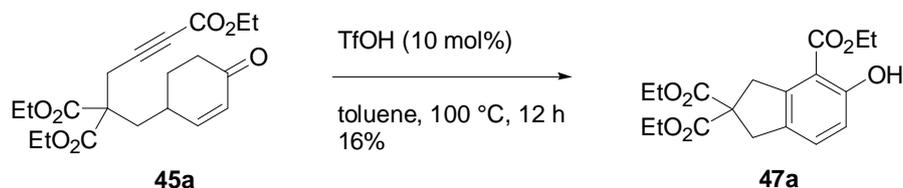
Scheme 16





を用いて本反応を試みた (Scheme 17)。その結果、**47a** は 16% で得られるものの、カチオン性 Rh(I) や  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いた場合より著しく低い収率であった。従って、 $\text{TfOH}$  は本反応に対して有効に作用する触媒ではないことが明らかになった。

Scheme 17

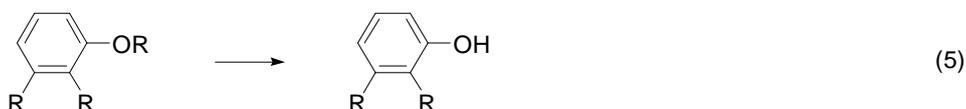
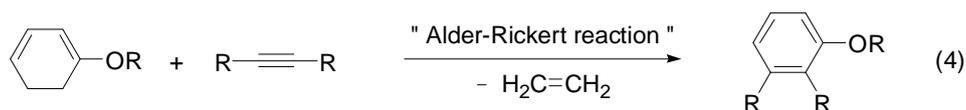


以上、本反応は Lewis 酸により進行することが明らかとなり、推定する反応機構が、より妥当であることを示す結果を得た。すなわち、本反応は 2-シクロヘキセノン **45a** の Lewis 酸によるエノール化を経由した、分子内 Alder-Rickert 反応が進行することでフェノール誘導体 **47a** を与えると考えられる。また、カチオン性 Rh(I) 錯体並びに、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  が本反応における有効な Lewis 酸であることを見出した。

### 第三節 アルキンと2-シクロヘキセノンのテザー部位の検討

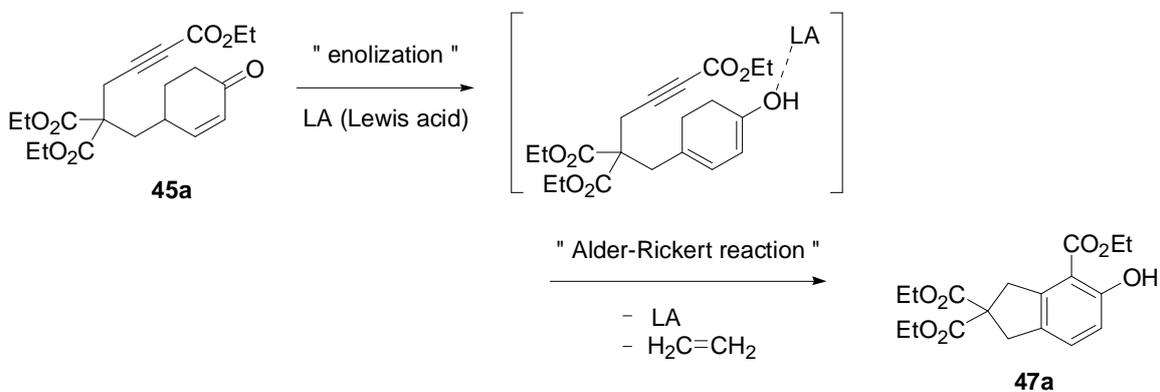
従来、Alder-Rickert 反応を利用してフェノール誘導体を得ようとした場合、以下の3工程が必要となる (Scheme 18)。まず 1,3-シクロヘキサジオンや、3-シクロヘキセノンなどから反応基質である1,3-シクロヘキサジエン誘導体を合成する (式3)。次に、合成した1,3-シクロヘキサジエン誘導体とアルキンから Alder-Rickert 反応により、フェノールエーテルを得る (式4)。最後に、フェノールエーテルをフェノール誘導体へと変換をする (式5)。

Scheme 18



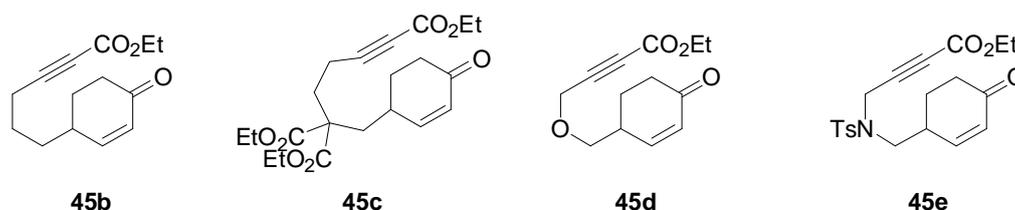
それに対して著者が新たに見出した2-シクロヘキセノン 45a からフェノール誘導体 47a への変換反応は、Alder-Rickert 反応に必須な 1,3-シクロヘキサジエン誘導体を、エノール化により反応系中で発生させるため、あらかじめ 1,3-シクロヘキサジエン誘導体を合成する必要がなく、ワンポットで生成物を得ることが可能である (Scheme 19)。

Scheme 19



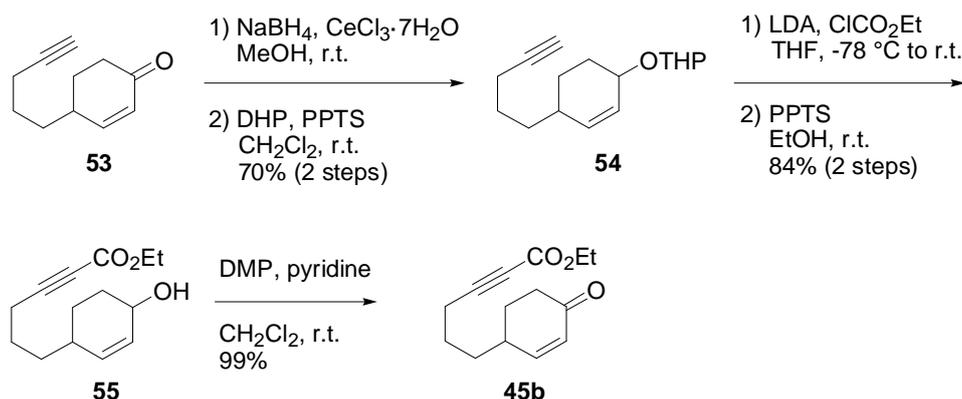
著者は、本反応の適用範囲の拡大を目指し、アルキンと 2-シクロヘキセノンの結合部位 (テザー部位) を様々に替えた 2-シクロヘキセノン誘導体 **45b-e** を用いて本反応を行うことにした (Figure 3)。反応基質である 2-シクロヘキセノン誘導体 **45b-e** は以下に示した方法により合成した。

**Figure 3.** Reaction substrates having different tethering among alkyne and 2-Cyclohexenone



2-シクロヘキセノン誘導体 **45b** は次のように合成した (Scheme 20)。文献既知の 2-シクロヘキセノン **53**<sup>20)</sup> の不飽和ケトンに対して Luche 還元を行い、生じた二級水酸基をテトラヒドロピラニル (THP) 基で保護することにより、THP エーテル **54** を得た。アルキン **54** と LDA で生じたりチウムアセチリドに対してクロロギ酸エチルを反応させ、エトキシカルボニル基を導入したのち、THP 基の除去を行いアルコール **55** を得た後、Dess-Martin 酸化することにより、テザー部位が 3 つのメチレンで結合した反応基質である **45b** を合成した。

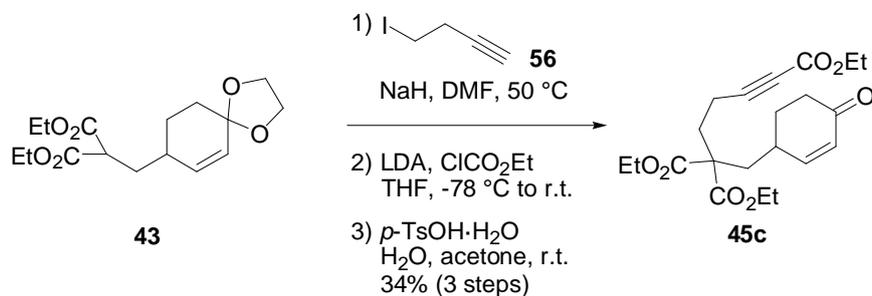
**Scheme 20**



2-シクロヘキセノン誘導体 **45c** は次のように合成した (Scheme 21)。既出のジエステル **43** と塩基である水素化ナトリウムを反応させて生じるエノラートと文献既知のヨウ素化合物 **56**<sup>21)</sup> を反応させることにより得たアルキンに対して LDA を反応させ、生じたりチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させることによりエトキシカルボニル基を導入した後、酸でアセタールの脱保護を行い **40a** よりもテザー部位の炭素鎖が 1 つ長い反

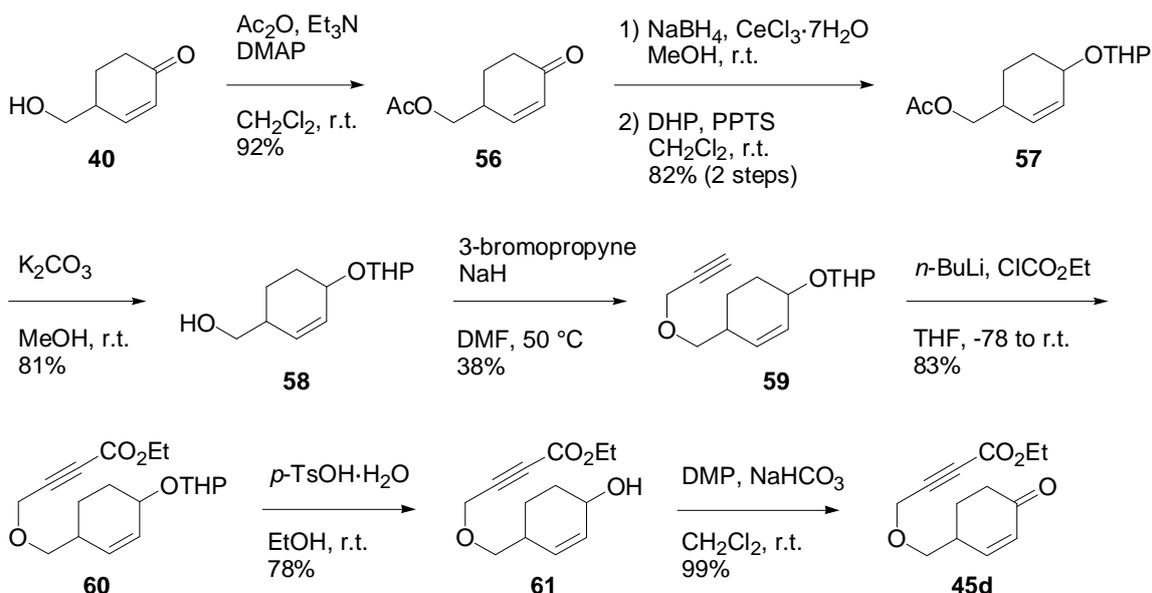
応基質である 45c を得た。

Scheme 21



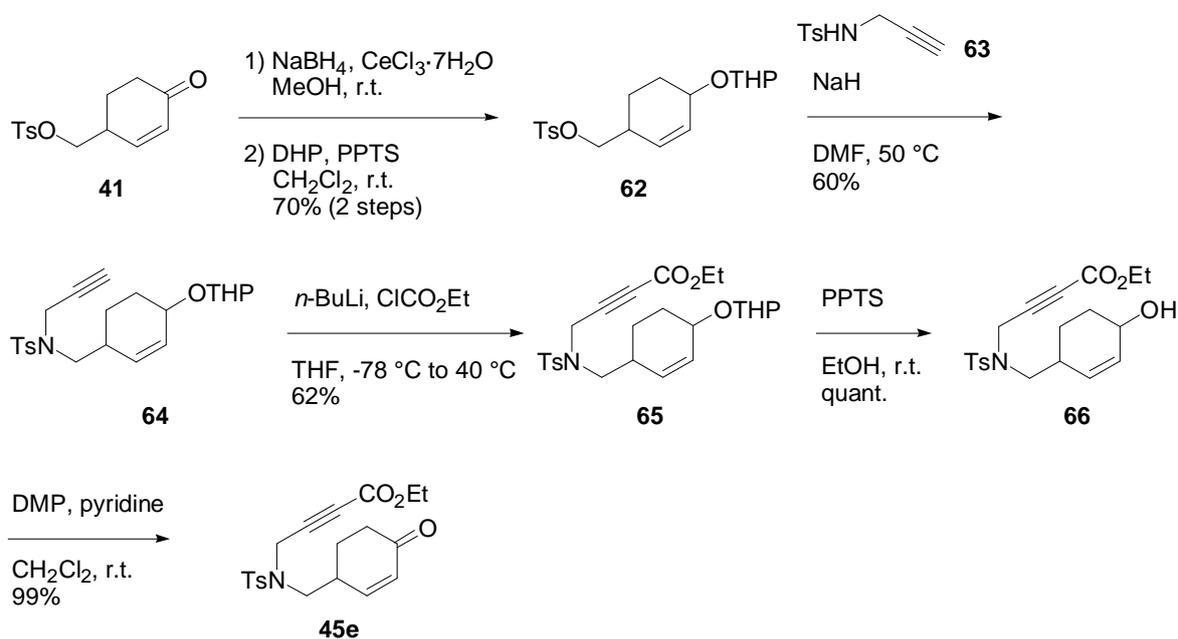
2-シクロヘキセノン誘導体 45d は次のように合成した (Scheme 22)。既出のアルコール 40 の一級水酸基をアセチル基で保護しアセテート 56 を得た。不飽和ケトン 56 に対して Luche 還元を行い、生じた二級水酸基を THP で保護し、THP エーテル 57 を得た後、メタノール中炭酸カリウムを作用させアセチル基の除去を行うことによりアルコール 58 を得た。アルコール 58 と水素化ナトリウムから生じるアルコキシドアニオンに対して 3-プロモプロピンを反応させることによりプロパルギルエーテル 59 を得た。次に 59 と *n*-BuLi から生じるリチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させることにより、エチルエステル 60 を得た。エステル 60 の THP 基を酸で除去しアルコール 61 を得た後、Dess-Martin 酸化を行うことによりテザー部位にエーテル結合を持つ反応基質である 45d を得た。

Scheme 22



2-シクロヘキセノン誘導体 **45e** は次のように合成した (Scheme 23)。既出のトシル酸エステル **41** の不飽和ケトンに対して Luche 還元を行い、生じた二級水酸基を THP で保護することにより、THP エーテル **62** を得た。文献既知のスルホンアミド **63**<sup>22)</sup> と NaH から生じるナトリウムアミドに対して **62** を反応させアルキン **64** を得た。次に *n*-BuLi から生じるリチウムアセチリドとクロロ酸エチルを反応させることにより、エチルエステル **65** を得た。エステル **65** の THP 基を酸で除去しアルコール **66** を得た後、Dess-Martin 酸化を行うことによりテザー部位に窒素原子が導入された反応基質である **45e** を得た。

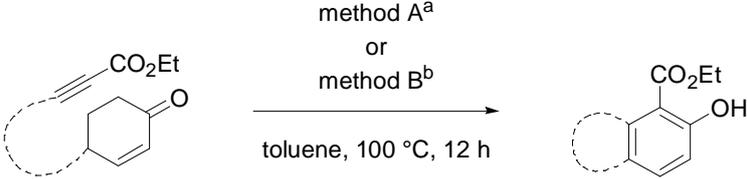
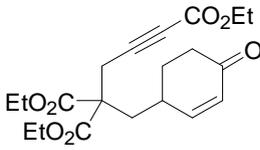
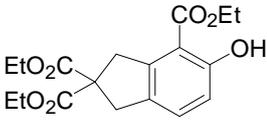
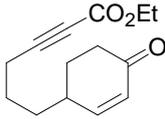
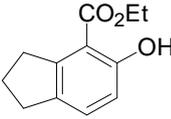
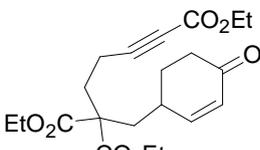
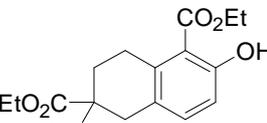
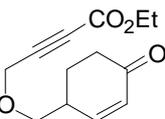
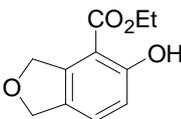
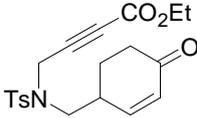
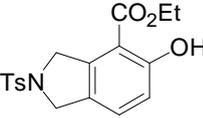
Scheme 23



以上のようにして合成した 2-シクロヘキセノン **45b-e** を用いて本反応を検討した (Table 5)。検討には 2 種の反応条件を用いた。すなわち、[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mol%)、AgOTf (40 mol%) 及び P(2-furyl)<sub>3</sub> (20 mol%) を用いた場合を method A とし、In(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%) を用いた場合を method B とした。まず、テザー部位にジエステルがない反応基質 **45b** を用いて反応を行なった (entry 2)。その結果、method A では、**45a** の反応と同様に良好な収率 (83%) でフェノール誘導体 **47b** が得られたが、method B では **47b** の収率は 12% に低下した。次に、反応基質 **45a** に比べテザー部位の炭素数が 1 つ多い **45c** について反応を行なったところ、method A ではフェノール誘導体 **47c** を 12% の収率で得られたが、method B では生成物を得ることができなかった (entry 3)。また、テザー部位にエーテル結合を持つ **45d** を用いたところ、目的のフェノール誘導体を得ることができなかった (entry 4)。次に、スルホンアミドをテザー部位に持つ **45e** を用いて反応を行なった (entry 5)。Method A ではフェノール誘導体 **47e** が 24% の収率で得られた。Method B では method A よりも収率が

向上し、57%で **47e** を与えることが分かった。

**Table 5.** Reaction of various substrates having different tethering

entry	substrates	products	methods	yield of <b>47</b> <sup>c</sup>
				
1 <sup>d</sup>	 <p><b>45a</b></p>	 <p><b>47a</b></p>	A B	81% 61%
2 <sup>d</sup>	 <p><b>45b</b></p>	 <p><b>47b</b></p>	A B	83% 12%
3 <sup>d</sup>	 <p><b>45c</b></p>	 <p><b>47c</b></p>	A B	12% 0%
4 <sup>d</sup>	 <p><b>45d</b></p>	 <p><b>47d</b></p>	A B	0% 0%
5 <sup>d</sup>	 <p><b>45e</b></p>	 <p><b>47e</b></p>	A B	24% 57%

<sup>a</sup> In the presence of [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mol%), AgOTf (40 mol%), and P(2-furyl)<sub>3</sub> (20 mol%).

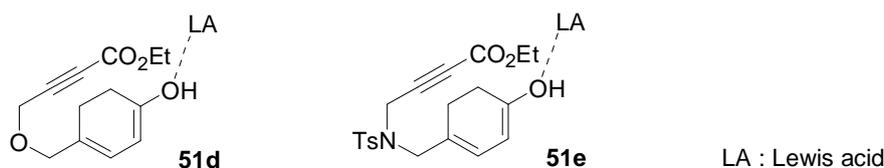
<sup>b</sup> In the presence of In(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%).

<sup>c</sup> Isolated yields.

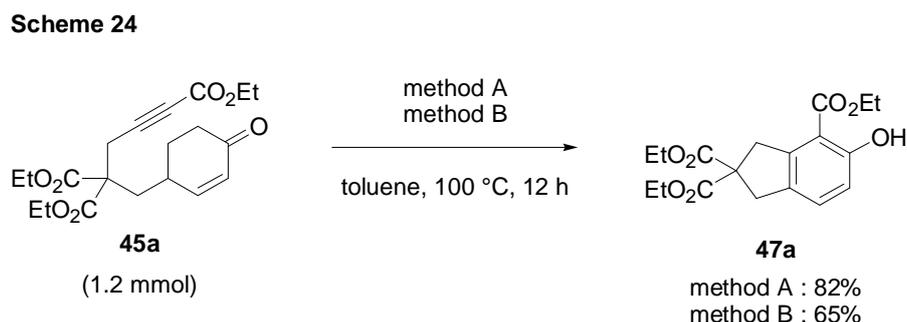
<sup>d</sup> Reactions were carried out using 0.057-0.10 mmol of reaction substrates.

前述 (Table 5) の結果において、テザー部位にジエステルを有する反応基質 **45a** を用いた method B の反応ではテザー部位にジエステルがない反応基質 **45b** に比べ、生成物の収率が顕著に向上している。その理由として、反応基質 **45a** が有する gem-ジエステルによる Thorpe-Ingold 効果<sup>23)</sup> が有効に働いたためであると考えている。反応基質 **45a** に比べテザー部位の炭素数が 1 つ多い **45c** を用いた反応の場合、生成物 **47c** の収率が極端に低下することについての理由は現在のところ定かではない。また、テザー部位にエーテル結合を持つ **45d** を用いた場合、生成物 **47d** が得られなかったこと、及びスルホンアミドをテザー部位に持つ **45e** を用いた method A での反応では生成物 **47e** の収率が極端に低下することについても詳細は不明であるが、**45d**、**45e** を用いた反応によって生じるとと思われるジエノール中間体 **51d**、**51e** は両中間体とも、高活性な 1,3-ジエノール部位に対しアリル位の炭素にヘテロ原子が結合しているため不安定であることが考えられる (Figure 4)。このことが上記した問題点の要因の一つではないかと考えている。

Figure 4. Dienol intermediates estimated to generate from the reaction of **45d** and **45e**



一方、2-シクロヘキセノン **45a** を用いて先の反応よりも反応基質の物質量を 10 倍程度に増やして反応を行ったところ、少量の場合と同様に良好な収率で **47a** を得ることができた (Scheme 24)。



以上、反応基質や反応条件によっては生成物の化学収率が低下するという問題点を残すものの、本反応によって、インダン構造を有するフェノール誘導体 **47a** 及び **47b**、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン構造を有する **47c**、イソキノリン構造を有する **47e** が得られることを明らかにすることができた。

## 第二章

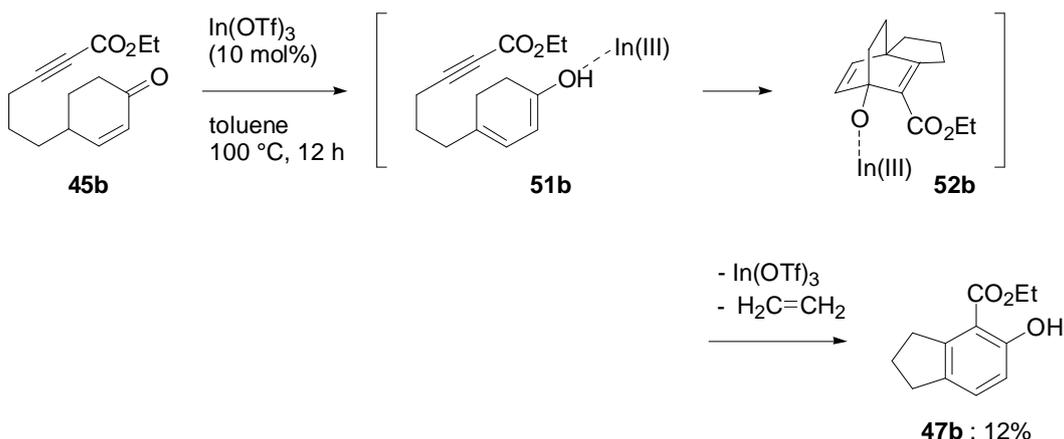
### 3-アリール-2-シクロヘキセノン誘導体を反応基質とする 分子内 Alder-Rickert 反応

#### 第一節 3 位に置換基を有する 2-シクロヘキセノン誘導体を用いた分子内 Alder-Rickert 反応の検討

著者は、前章でエノール化によるジエノール中間体を經由した分子内 Alder-Rickert 反応によるフェノール誘導体への変換反応について示した。本反応においては基質の選択により、その収率には大きな差があることを指摘した。例えば、2-シクロヘキセノン **45b** に対して 10 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いて、トルエン中、100 °C にて反応を行う場合、得られるフェノール誘導体 **47b** は低収率(12%)であった (Scheme 25)。この原因として、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いた場合、**45b** のエノール化によるジエノール中間体 **51b** の形成が十分でないため、三環式ジエン中間体 **52b** への変換が円滑に進行していないと考えた。

Scheme 25

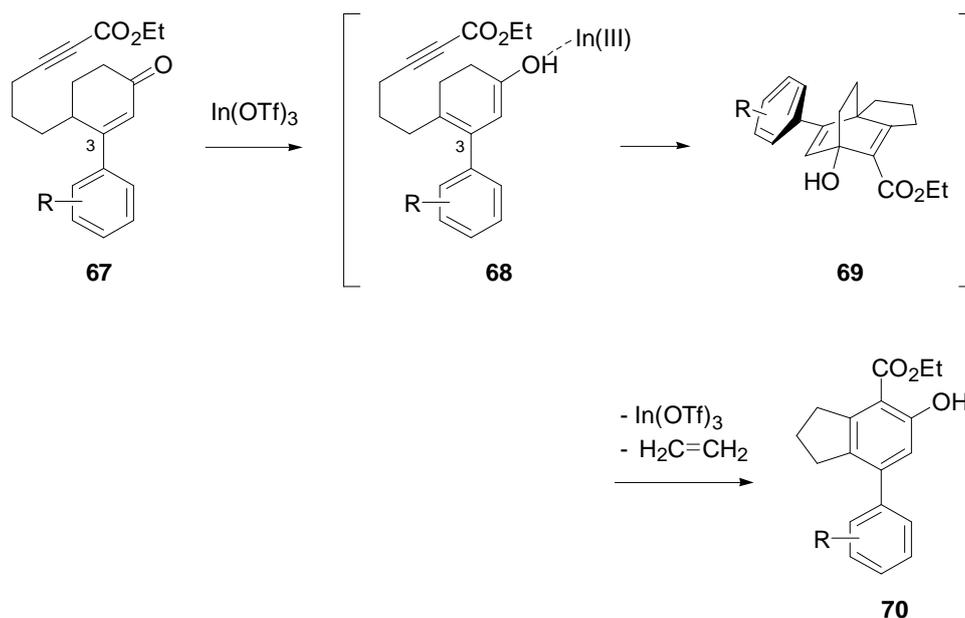
Aforementioned result (Table 5, entry 2)



そこで、本反応で生じるジエノール中間体を安定化させることにより、同中間体の形成が容易になり、本反応はより円滑に進行すると考えた。そこで著者は、3 位にアリール基を有する 2-シクロヘキセノン誘導体 **68** を反応基質に用いて本反応を行うことを計画し

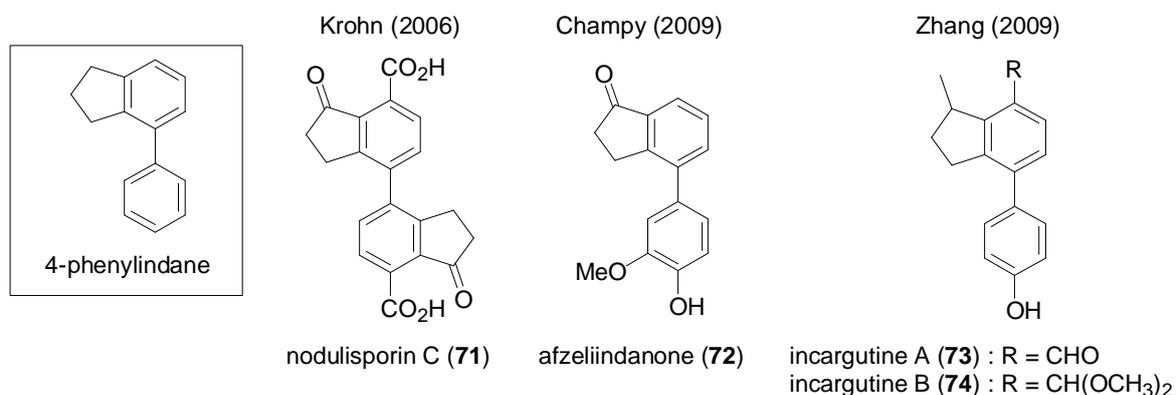
た (Scheme 26)。すなわち、67 を反応基質とした場合、ジエノール中間体 68 の 3 位アルケン部位はアリール基により共鳴安定化させるため、45b を反応基質とした場合より容易にエノール化が進行すると考えられる。よって、その後の中間体 69 を経由した分子内 Alder-Rickert 反応が円滑に進行し、生成物であるフェノール誘導体 70 の収率の向上が見込まれる。

Scheme 26



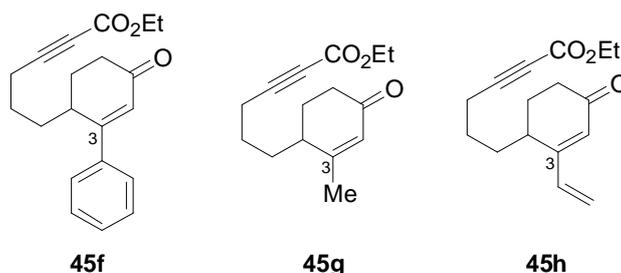
上述した計画が実現した場合、4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体を一挙に構築することが可能である。4-フェニルインダン構造は、nodulisporin C (71)<sup>24)</sup>、afzeliindanone (72)<sup>25)</sup>、incargutine A (73)及び B (74)<sup>26)</sup>などの生物活性を有するピフェニル型天然物や、天然物以外の生理活性化合物<sup>27)</sup>においても数多く見受けられる (Figure 5)。

Figure 5. Natural products having 4-phenylindane unit



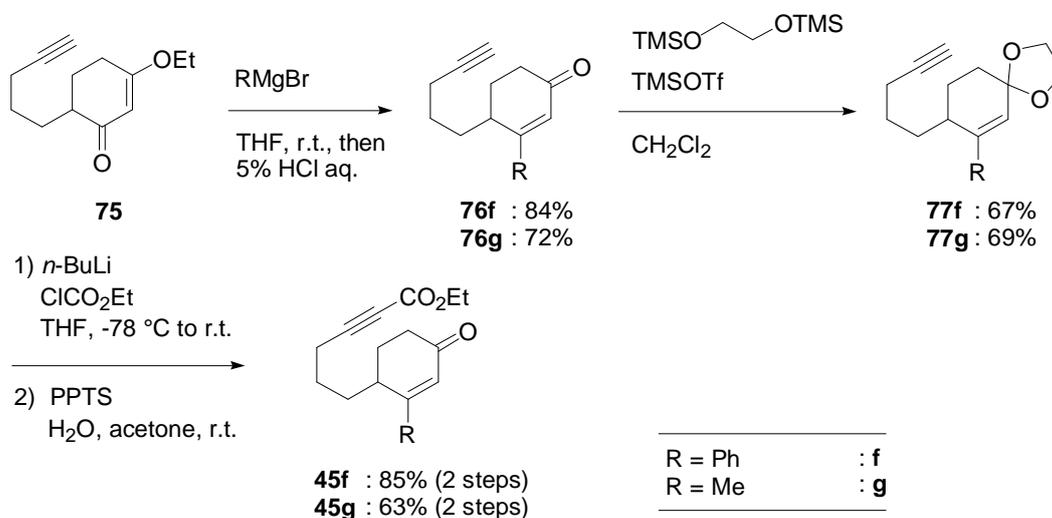
まず、3 位にフェニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45f** 及び、それと対照実験を行うために 3 位にメチル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45g**、3 位にビニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45h** を反応基質として用いることを考えた (Figure 6)。2-シクロヘキセノン誘導体 **45f-h** は以下に示す方法で合成した。

**Figure 6.** Reaction substrates having different substituents 3 position of 2-cyclohexenone



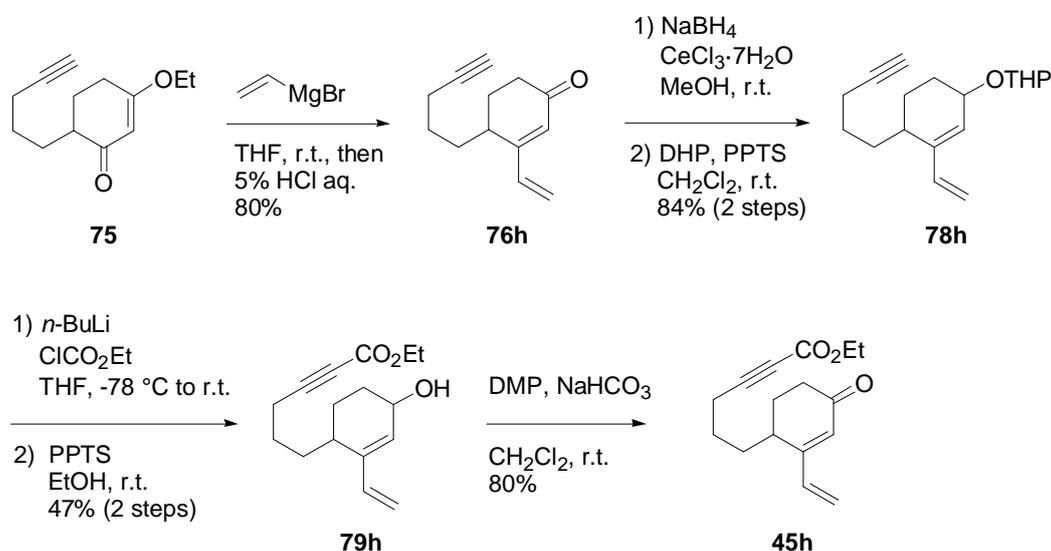
2-シクロヘキセノン誘導体 **45f**、**45g** は次のように合成した (Scheme 27)。文献既知の 2-シクロヘキセノン **75**<sup>20)</sup> に対して対応するフェニルマグネシウムブロミドまたはメチルマグネシウムブロミドの Grignard 試薬を反応させた後、5%の塩酸で後処理をすることにより、3 位に対応する置換基を有する 2-シクロヘキセノン **76f**、**76g** を得た。2-シクロヘキセノン **76f**、**76g** のケトンを経由の野依法によりアセタールで保護しアセタール **77f**、**77g** とした。アセタール **77f**、**77g** に対し塩基として *n*-BuLi を反応させることによって生じたリチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させ、エトキシカルボニル基を導入したのち、酸でアセタールの脱保護を行い 3 位に置換基を有するシクロヘキセノン **45f**、**45g** を得た。

**Scheme 27**

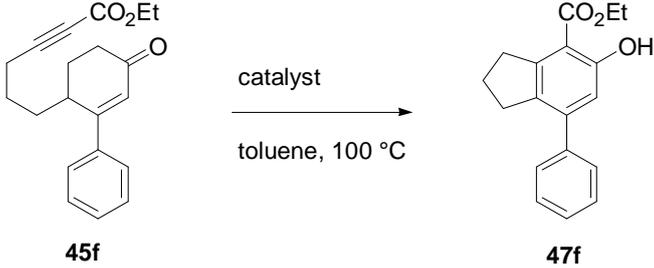


2-シクロヘキセノン誘導体 **45h** は次のように合成した (Scheme 28)。既出の 2-シクロヘキセノン **75** に対してビニルマグネシウムブロミドを反応させた後、5%の塩酸で後処理をすることにより、3 位にビニル基を有する 2-シクロヘキセノン **76h** を得た。エノン **76h** に対して Luche 還元を行い、生じた二級アルコールを THP 基で保護することにより、THP エーテル **78h** を得た。THP エーテル **78h** と *n*-BuLi から生じるリチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させることにより、エトキシカルボニル基を導入した後、酸で THP 基を除去し二級アルコール **79h** とした。アルコール **79h** を Dess-Martin 酸化することにより、3 位にビニル基を有するシクロヘキセノン **45h** を得た。

Scheme 28



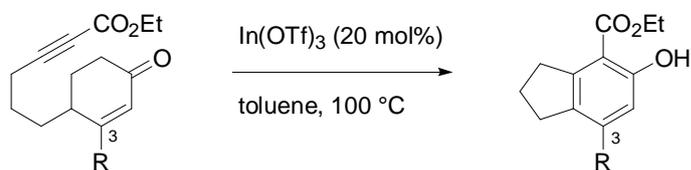
まず、3 位にフェニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45f** に対し 10 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いて、トルエン中、100 °C にて反応を行なったところ、目的のフェノール誘導体 **47f** は 6% の低収率でしか得られなかった (Table 6, entry 1)。そこで In(OTf)<sub>3</sub> を 20 mol% に増量して反応を行なったところ、収率は 40% に向上した (entry 2)。しかし、30 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いて反応を行なったが、20 mol% の場合とほぼ同様の結果であった (entry 3)。10 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いる場合に **47f** の収率が低下する理由はいまだ不明であるが、20 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いた反応条件が現時点での良好な反応条件であったので、以下の検討ではこの条件を用いた。一方、カチオン性 Rh(I) 錯体を用いた場合、フェノール誘導体 **47f** が 50% の収率で得られた (entry 4)。この時、In(OTf)<sub>3</sub> を 20 mol% 用いた場合に比べ、10% の収率の向上しか認められなかったため、以降の検討には、Rh(I) 錯体より安価で実験操作が簡便な In(OTf)<sub>3</sub> を用ることとした。

**Table 6.** Examination of reaction conditions


entry	catalyst (mol%)	time	yield of 47f <sup>a</sup>
1	In(OTf) <sub>3</sub> (10)	18 h	6%
2	In(OTf) <sub>3</sub> (20)	63 h	40%
3	In(OTf) <sub>3</sub> (30)	40 h	38%
4	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (10) P(2-furyl) <sub>3</sub> (40) AgOTf (80)	18 h	50%

<sup>a</sup> Isolated yields.

次に、対照実験として、3 位にアリール基を持たない 2-シクロヘキセノン誘導体 **45b**、**45g**、**45h** を反応基質とし、20 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いて、トルエン中、100 °C にて本反応を行なった (Table 7, entries 2-4)。既出の 3 位に置換基を持たない 2-シクロヘキセノン誘導体 **45b** を用いて反応を行なったところ、得られたフェノール誘導体 **47b** は、10 mol% の In(OTf)<sub>3</sub> を用いた場合と同様に低収率(15%)であった (entry 2)。また、3 位にメチル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45g** を用いた場合、フェノール誘導体 **47g** は殆ど得ることができなかった (entry 3)。また、3 位にビニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45h** を用いた場合においても、フェノール誘導体 **47h** を得ることができなかった (entry 4)。本対象実験で行なった反応において、反応基質 **45b**、**45g**、**45h** は TLC による反応の追跡から、生成物に変換されたもの以外は分解されることが分かった。

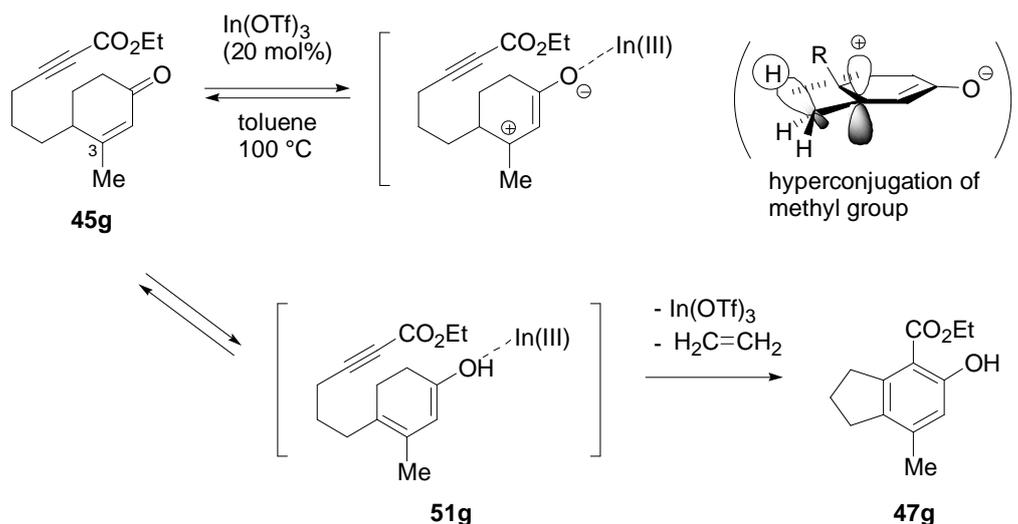
**Table 7.** Effect of substituent on 3 position of 2-cyclohexenone

entry	substrates	products	time	yield <sup>a</sup>
1	 <b>45f</b>	 <b>47f</b>	63 h	40%
2	 <b>45b</b>	 <b>47b</b>	12 h	15%
3	 <b>45g</b>	 <b>47g</b>	20 h	trace
4	 <b>45h</b>	 <b>47h</b>	40 h	0%

<sup>a</sup> Isolated yields.

これらの結果 (Table 7) において、3 位にメチル基を持つ 2-シクロヘキセノン **45g** を用いた場合、目的とするフェノール誘導体 **47g** が殆ど得られなかった理由は、メチル基の超共役により **45g** の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルが安定化するため、本反応に必須なジエノール中間体 **51g** の形成が困難になったためであると考えている (Scheme 29)。

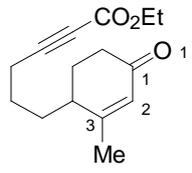
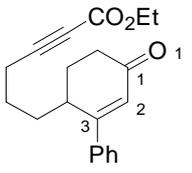
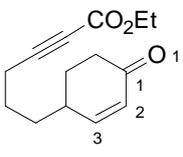
Scheme 29



上述の考えの妥当性を確認するため、*ab initio* 分子軌道法の密度汎関数法 (B3LYP/6-31G\*) によってトルエン中における 3 位にメチル基を持つ 2-シクロヘキセノン **45g** の 3 位の炭素及びメチル基の炭素間の結合距離を求めたところ、その値は 1.504 Å であることが示された (Figure 7)。次いで、**45g** と 3 位にメチル基を持たない 2-シクロヘキセノン **45b** を比較するため、同様の方法にて **45g** と **45b** の  $\text{C}^1\text{-C}^2$ 、 $\text{O}^1\text{-C}^1$  及び  $\text{C}^2\text{-C}^3$  間の結合距離を求めた。その結果、**45g** と **45b** の  $\text{C}^1\text{-C}^2$  間の結合距離はそれぞれ 1.471 Å、1.476 Å であり **45g** の  $\text{C}^1\text{-C}^2$  間の結合距離の方が短いことが示された。また、**45g** と **45b** の  $\text{O}^1\text{-C}^1$  及び  $\text{C}^2\text{-C}^3$  間の結合距離は、1.229 Å、1.227 Å 及び 1.353 Å、1.345 Å であり **45g** の  $\text{O}^1\text{-C}^1$ 、 $\text{C}^2\text{-C}^3$  間の結合距離の方が長いことが示された。これらの結果は、**45g** の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルに対しメチル基の超共役効果が作用していることを指示している。

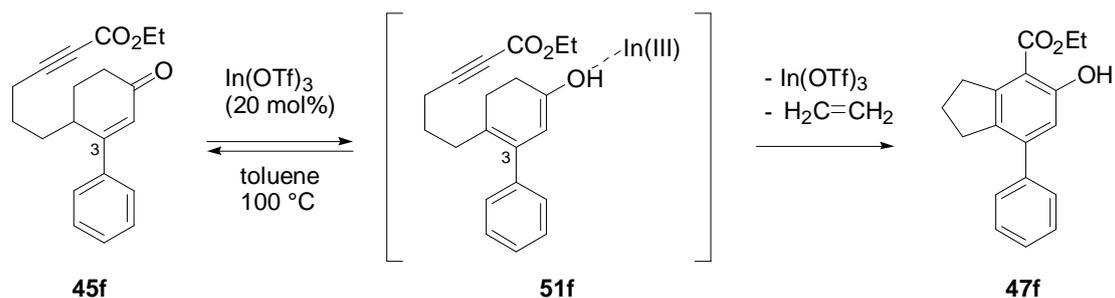
一方、3 位にフェニル基を持つ 2-シクロヘキセノン **45f** の  $\text{C}^1\text{-C}^2$ 、 $\text{O}^1\text{-C}^1$  及び  $\text{C}^2\text{-C}^3$  間の結合距離を同様の方法で求め、2-シクロヘキセノン **45b** と比較した結果、2-シクロヘキセノン **45f** の 3 位のフェニル基は、2-シクロヘキセノン **45g** の 3 位のメチル基と同様に  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルを正の共鳴効果により安定化させていることが示唆された (Figure 7)。しかし、本節の冒頭で述べたように 2-シクロヘキセノン **45f** の反応において、**45f** から生成すると考えられるジエノール中間体 **51f** の 3 位アルケン部位はフェニル基により共鳴安定化されるため、反応が円滑に進行したものと考えている (Scheme 30)。

Figure 7. Comparison of bond lengths of compounds **45g**, **45f** and **45b**

 <p><b>45g</b></p>	 <p><b>45f</b></p>	 <p><b>45b</b></p>
calculated bond lengths (in toluene)	calculated bond lengths (in toluene)	calculated bond lengths (in toluene)
C <sup>3</sup> - C <sup>methyl</sup> : 1.504 Å	C <sup>3</sup> - C <sup>phenyl</sup> : 1.489 Å	C <sup>1</sup> - C <sup>2</sup> : 1.476 Å
C <sup>1</sup> - C <sup>2</sup> : 1.471 Å	C <sup>1</sup> - C <sup>2</sup> : 1.472 Å	C <sup>1</sup> - O <sup>1</sup> : 1.227 Å
C <sup>1</sup> - O <sup>1</sup> : 1.229 Å	C <sup>1</sup> - O <sup>1</sup> : 1.228 Å	C <sup>2</sup> - C <sup>3</sup> : 1.345 Å
C <sup>2</sup> - C <sup>3</sup> : 1.353 Å	C <sup>2</sup> - C <sup>3</sup> : 1.355 Å	

B3LYP/6-21G\* using for Spartan '10

Scheme 30



3 位にビニル基を持つ 2-シクロヘキセノン **45h** からフェノール誘導体 **47h** が得られなかった詳細は現在のところ不明であるが、TLC による反応の追跡から、反応基質 **45h** の速やかな分解が確認されたため、メチル基やフェニル基より活性なビニル基を持つ **45h** の本反応条件に対する不安定さが、目的の生成物を与えない大きな要因ではないかと考えている。

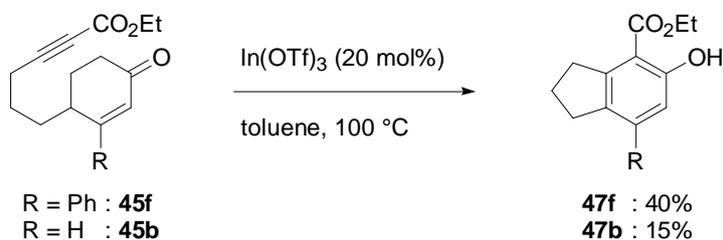
以上より、2-シクロヘキセノン誘導体の 3 位にフェニル基を導入することで、本反応で得られるフェノール誘導体の収率が向上することが分かった。また、本反応により中程度の収率ではあるが、4-フェニルインダン誘導体得られることを明らかにした。

## 第二節 3-アリール-2-シクロヘキセノン誘導体の3位アリール基の検討

前節において、3位にフェニル基を持つ2-シクロヘキセノン **45f** を用いた場合、3位に置換基を持たない **45b** を用いた場合に比べ、生成物であるフェノール誘導体の収率が向上することを明らかにした (Scheme 31)。

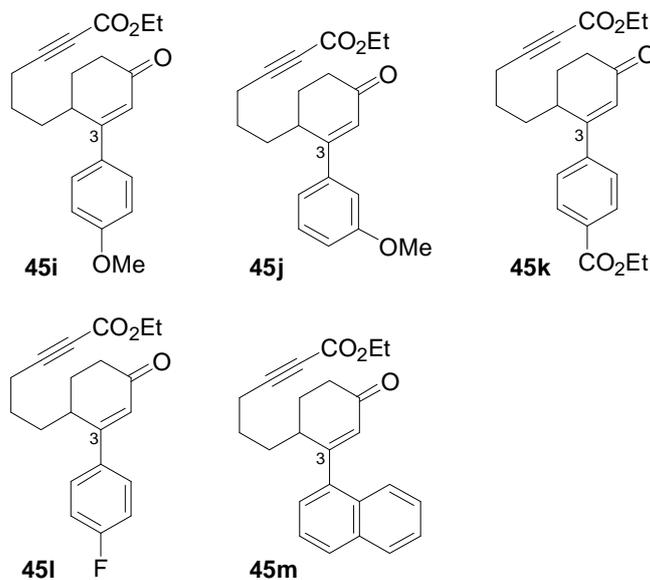
**Scheme 31**

Aforementioned result (Table 7, entry 1 and 2)



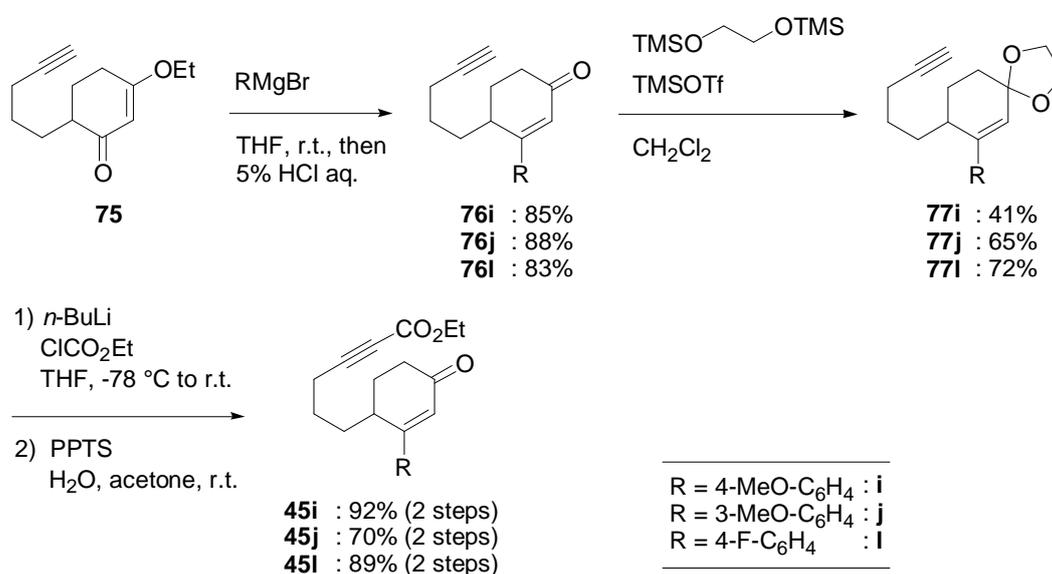
そこで、アリール基上の置換基が本反応に及ぼす影響を検討するため、3位に様々なアリール基を持つ2-シクロヘキセノン誘導体 **45i-m** を用いて、検討を行うことにした (Figure 8)。次にシクロヘキセノン **45i-m** の合成法を示す。

**Figure 8.** Reaction substrates having various aryl groups on 3 position of 2-cyclohexenone



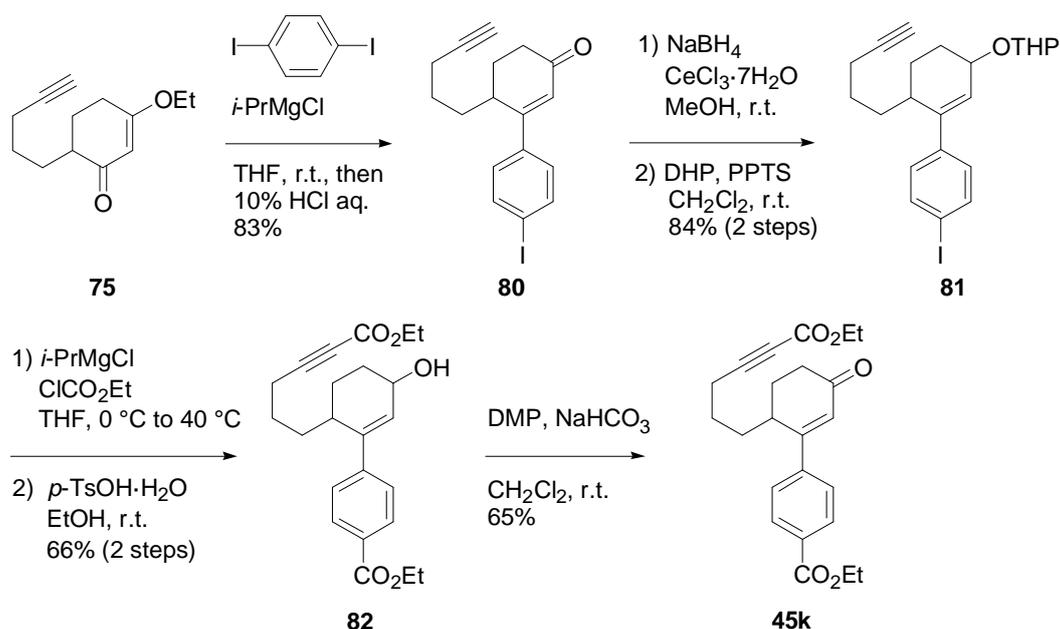
2-シクロヘキセノン誘導体 **45i**、**45j**、**45l** は次のように合成した (Scheme 32)。既出の 2-シクロヘキセノン **75** に対して対応する Grignard 試薬を反応させた後、5%の塩酸で後処理をすることにより、3 位に対応するアリール基を有する 2-シクロヘキセノン **76i**、**76j**、**76l** を得た。シクロヘキセノン **76i**、**76j**、**76l** のケトン部分を既出の野依法によりアセタールで保護しアセタール **77i**、**77j**、**77l** とした。アセタール **77i**、**77j**、**77l** に対し *n*-BuLi を反応させることによって生じたリチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させ、エトキシカルボニル基を導入したのち、PPTS と水によりアセタールの脱保護を行いシクロヘキセノン誘導体 **45i**、**45j**、**45l** を得た。

Scheme 32



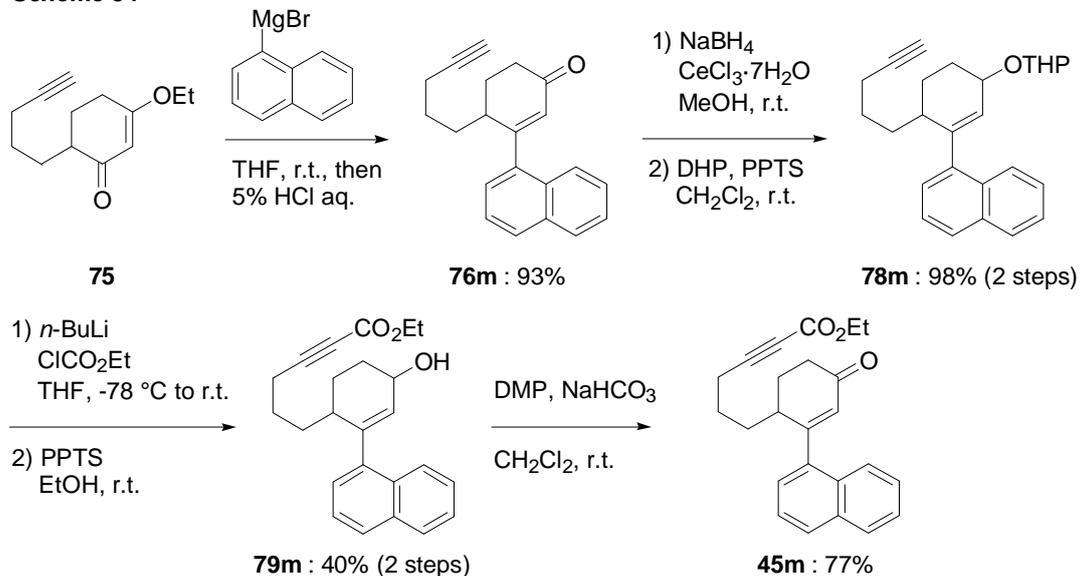
2-シクロヘキセノン誘導体 **45k** は次のように合成した (Scheme 33)。既出の 2-シクロヘキセノン **75** に対して 1,4-ジクロロベンゼンと *i*-PrMgCl から調製した 4-ヨードフェニルマグネシウムクロリド<sup>28)</sup> を反応させた後、5%の塩酸で後処理をすることにより、2-シクロヘキセノン **80** を得た。シクロヘキセノン **80** に対して Luche 還元を行い、生じた二級アルコールを THP 基で保護することにより、THP エーテル **81** を得た。エーテル **81** と *i*-PrMgCl から生じるマグネシウムアセチリドとアリールマグネシウムに対しクロロギ酸エチルを反応させることにより、アルキン及びベンゼンにエトキシカルボニル基を導入した後、酸で THP 基を除去し二級アルコール **82** とした。アルコール **82** を Dess-Martin 酸化することにより、シクロヘキセノン誘導体 **45k** を得た。

Scheme 33



2-シクロヘキセノン誘導体 45m は次のように合成した (Scheme 34)。既出の 2-シクロヘキセノン 75 のに対して 1-ナフチルマグネシウムブロミドを反応させた後、5%の塩酸で後処理をすることにより、3 位に 1-ナフチル基を有する 2-シクロヘキセノン 76m を得た。エノン 76m に対して Luche 還元を行い、生じた二級水酸基を THP 基で保護することにより、THP エーテル 78m を得た。エーテル 78m と *n*-BuLi から生じるリチウムアセチリドとクロロギ酸エチルを反応させることにより、アルキンにエトキシカルボニル基を導入した後、酸で THP 基を除去し二級アルコール 79m とした。アルコール 79m を Dess-Martin 酸化することにより、シクロヘキセノン 45m を得た。

Scheme 34



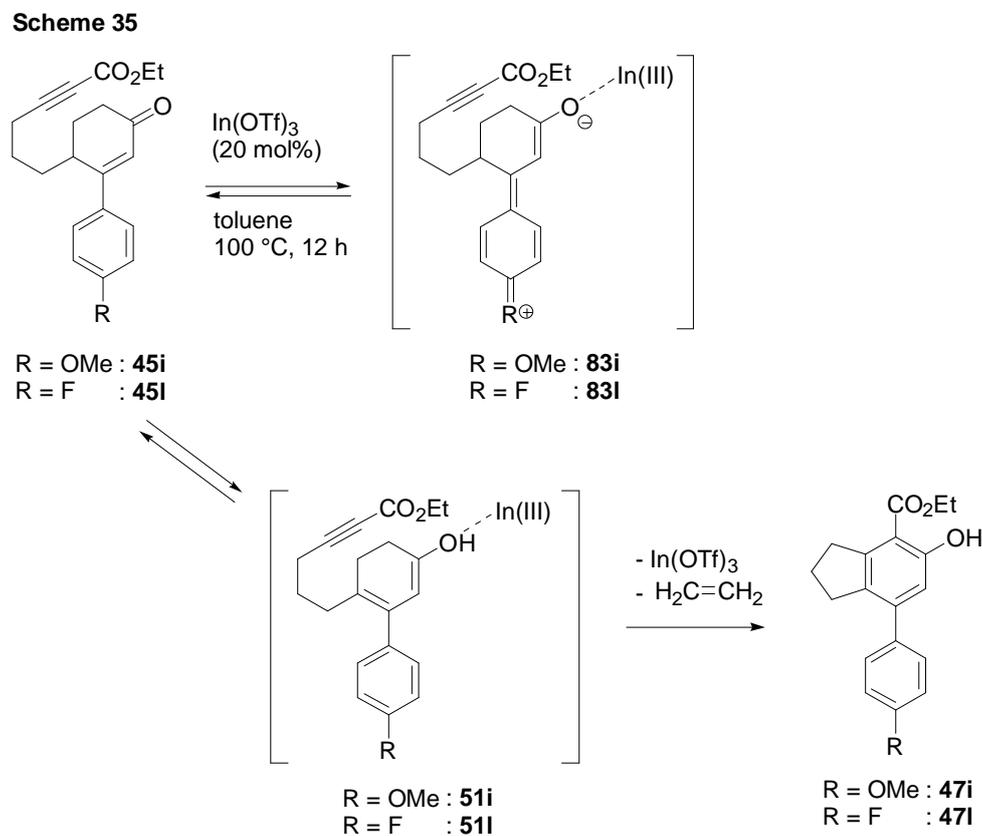
反応基質であるシクロヘキセノン誘導体 **45i-m** を合成することができたので、まず 3 位に 4-メトキシフェニル基を有する 2-シクロヘキセノン **45i** を反応基質として用い反応を行なった (Table 8)。シクロヘキセノン **45i** に対して 20 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いて、トルエン中、100 °C にて反応をさせたところ、フェノール誘導体 **47i** は 8% の低収率でしか得ることができなかった (entry 1)。次に、3 位に 3-メトキシフェニル基を有する 2-シクロヘキセノン **45j** を用いて反応を行なったところ、フェノール誘導体 **47j** の収率は 39% に向上した (entry 2)。また、3 位に 4-エトキシカルボニルフェニル基を有する 2-シクロヘキセノン **45k** を用いた場合、フェノール誘導体 **47k** の収率は 55% へ更に向上した (entry 3)。3 位に 4-フルオロフェニル基を有する 2-シクロヘキセノン **45l** を用いた場合、フェノール誘導体 **47l** の収率は 24% に低下した (entry 4)。そして、3 位に 1-ナフチル基を有する 2-シクロヘキセノン **45m** を用いて反応を行なった結果、生成物の収率は顕著に向上し、フェノール誘導体 **47m** が 74% の良好な収率で得られた (entry 5)。

**Table 8.** Effect of substituent on 3-aryl group of 2-cyclohexenone

entry <sup>a</sup>	substrates	products	time	yield <sup>b</sup>
1	 <b>45i</b>	 <b>47i</b>	40 h	8%
2	 <b>45j</b>	 <b>47j</b>	40 h	39%
3	 <b>45k</b>	 <b>47k</b>	40 h	55%
4	 <b>45l</b>	 <b>47l</b>	40 h	24%
5	 <b>45m</b>	 <b>47m</b>	40 h	74%

<sup>a</sup> All reactions were performed in the presence of 20 mol% of  $\text{In}(\text{OTf})_3$  in toluene at 100 °C under an Ar atmosphere. <sup>b</sup> Isolated yields.

以上より、本反応において 3 位にアリール基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体を用いた場合、アリール基上の置換基の違いにより、生成物の収率に影響を及ぼすことが分かった。すなわち、フェニル基より長い共役系を持つ 4-エトキシカルボニルフェニル基または、1-ナフチル基を 3 位にもつ反応基質 **45k**、**45m** を用いた反応の場合、フェニル基を 3 位に持つ **45f** を用いる反応に比べて、より高い収率で生成物である 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 **47k**、**47m** が得られることが分かった。また、反応基質 **45i** 及び **45l** を用いた場合、生成物の収率が低下するのは、メトキシ基やフッ素の正の共鳴効果により、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルを安定化して **83i** 及び **83l** を生成するため、フェノール誘導体 **47i** 及び **47l** の生成に必須なジエノール中間体 **51i** 及び **51l** の生成が困難になるためではないかと考えている (Scheme 35)。



以上、本章では、反応基質である 2-シクロヘキセノン誘導体の 3 位にアリール基を導入することで、本反応で得られるフェノール誘導体の収率が向上する傾向があることを見出し、アリール基上の置換基が本反応に大きな影響を与えることを明らかにした。

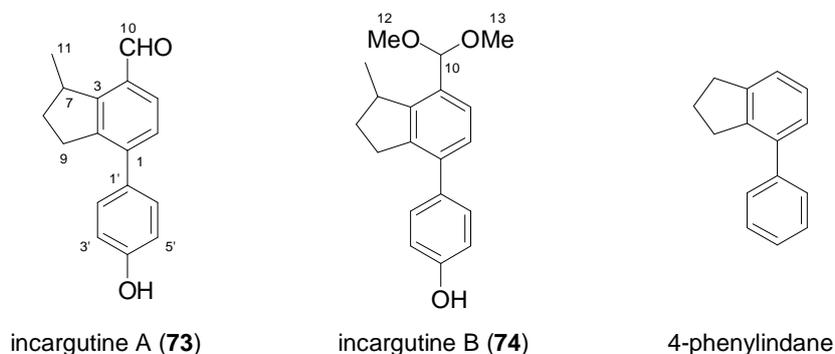
### 第三章 Incargutine A 及び B の全合成

#### 第一節 Incargutine A 及び B の提唱構造式の合成

Incargutine A (73) 及び incargutine B (74) は 2009 年、Zhang らにより、中華人民共和国西南部の標高 1400-2700 m の高地に生息する多年草 *Incarvillea arguta* の根から単離、構造決定された 4-フェニルインダン構造を持つ天然物である (Figure 9)。<sup>26)</sup> Incargutine A 及び B の平面構造は 1 次元及び 2 次元 NMR 分光法、質量分析法並びに赤外分光法により決定されている。しかし、7 位炭素上のメチル基の絶対立体配置については未決定である。その特有の化学構造から、生合成経路について注目を集めているが、未だその生合成経路は解明されていない。<sup>29)</sup>

Figure 9. Structures and core structure of incargutines A and B

Zhang (2009)

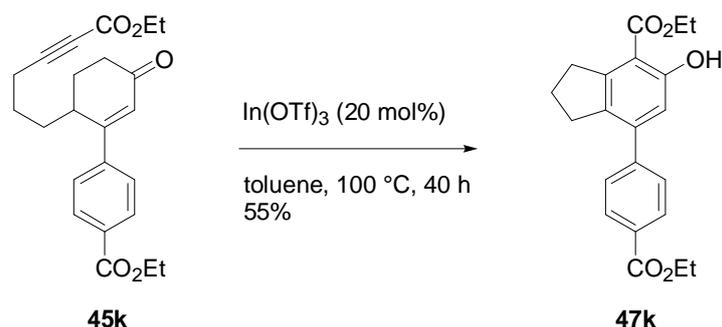


本化合物は、作用機序は不明であるがヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 (A549)、ヒト結腸腺癌細胞 (LOVO)、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞 (CEM)、ヒト乳癌細胞 (MDA-MB-435) に対して細胞毒性を持っている。特に incargutine A は LOVO に対してドキシルビシンと同等の細胞毒性を示し、50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 0.47 µg/mL である。しかし、その他の生物活性に関する知見はなく、他にどのような生物活性を示すのか興味もたれる。また、現在までにその全合成の報告はない。従って、incargutine 類の合成法を確立し、大量に供給することができれば、生物活性の詳細が明らかとなる。

著者は、前章においてエノール化を経由した分子内 Alder-Rickert 反応を利用し 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体を合成する方法を見出した。例えば、3 位に 4-エトキシカルボニルフェニル基を有する 2-シクロヘキセノン **45k** を反応基質とし、20 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いて、トルエン中、100 °C にて反応を行った場合、フェノール誘導体 **47k** は 55% の収率で得られることを見出している (Scheme 36)。

Scheme 36

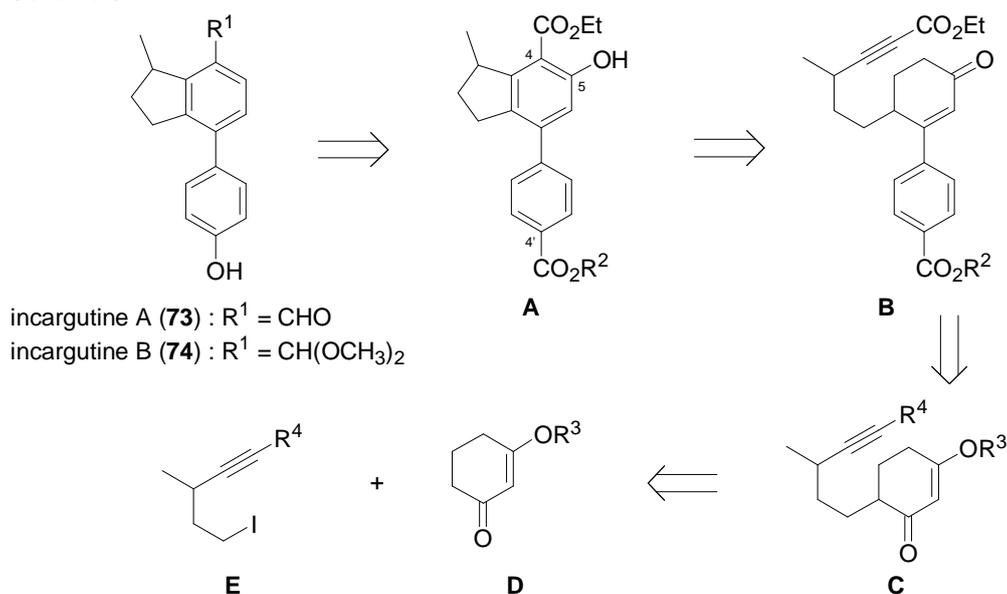
Aforementioned result (Table 8, entry 3)



従って、この反応を利用することにより、incargutine A 及び B の合成が可能であると考え、以下に示す合成計画を立案した (Scheme 37)。

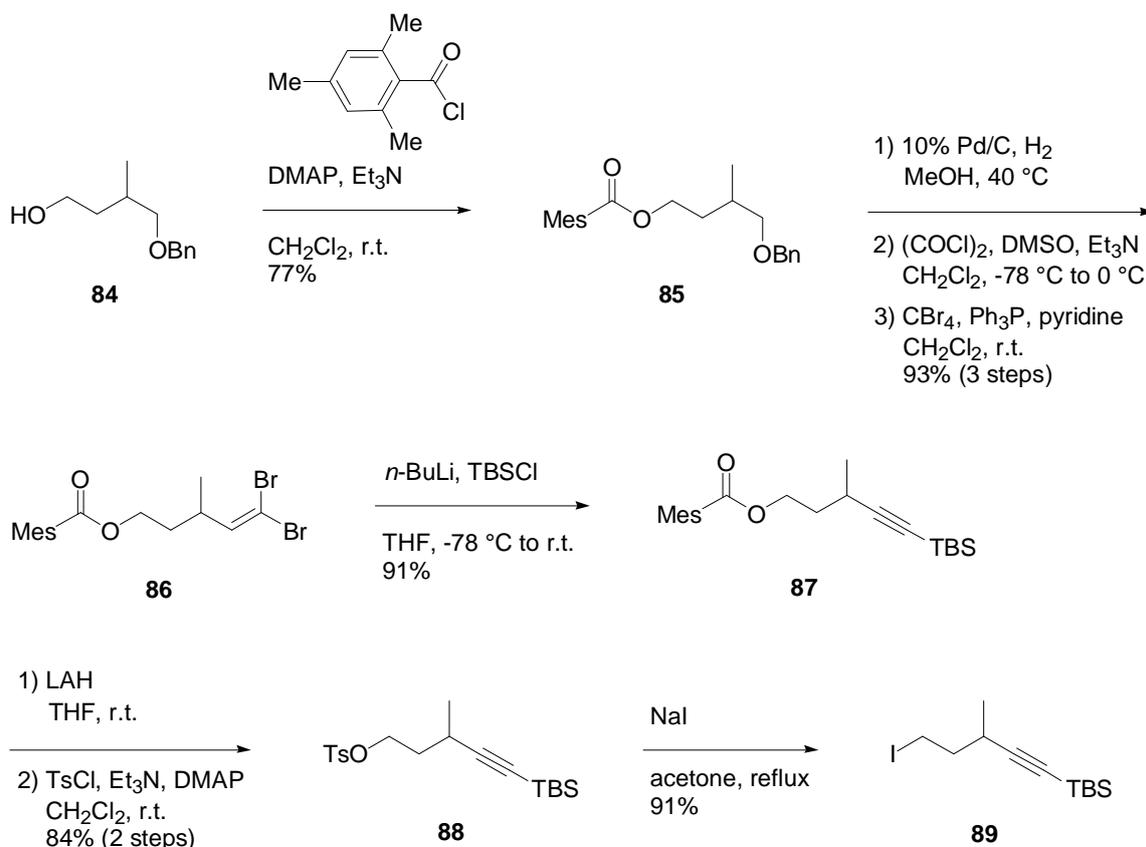
Incargutine A 及び B は、フェニルインダン A の 4 位のエトキシカルボニル基をホルミル基へと変換し、4'位のアルコキシカルボニル基のヒドロキシ基への変換、及び 5 位のヒドロキシ基の脱酸素化により、合成可能であると考えた。なお、incargutine A 及び B を合成するにはフェニルインダン A よりも 4'位にヒドロキシ基やアルコキシ基を持つ化合物を用いた方が良いと考えられるが、前章で述べたように、4'-アルコキシフェニル基を持つ反応基質では、低収率でしか目的とするフェニルインダンが得られなかったため、4'-アルコキシカルボニル基を持つ化合物を合成中間体として用いることにした。フェニルインダン A は 2-シクロヘキセノン B から鍵反応である、エノール化を経由した分子内 Alder-Rickert 反応により合成が可能と考えた。3-アリール-2-シクロヘキセノン B は、2-シクロヘキセノン C からアリール基の導入により導けると考えた。2-シクロヘキセノン C はシクロヘキセノン D とヨウ素化合物 E によるアルキル化により変換可能と考えた。

Scheme 37



まず、Eに相当するヨウ素化合物 **89** の合成を行なった (Scheme 38)。すなわち、文献既知のアルコール **84**<sup>30)</sup> の一級水酸基をメシト酸エステルとして保護し、77%の収率でメシチレート **85** を得た。メシチレート **85** に対し、接触水素化を行いベンジル基を除去した後、生じた一級水酸基を Swern 酸化によりアルデヒドとし、Corey-Fuchs 法<sup>31)</sup> に従いジブromoオレフィン化を行ったところ、ジブromoオレフィン **86** が得られた (93%収率、3工程)。さらに、ジブromoオレフィン **86** に *n*-BuLi を作用させ、生じたりチウムアセチリドに対し TBSCl を反応させることにより、アルキン **87** を 91%の収率で得た。アルキン **87** を LAH で還元することによりメシト酸エステルを除去した後、生じた一級水酸基に対しトシル化を行ったところ、トシル酸エステル **88** が 2 工程 84%の収率で得られた。トシル酸エステル **88** と、ヨウ化ナトリウムをアセトン中で加熱還流することにより、ヨウ素化合物 **89** を 91%の収率で得ることができた。

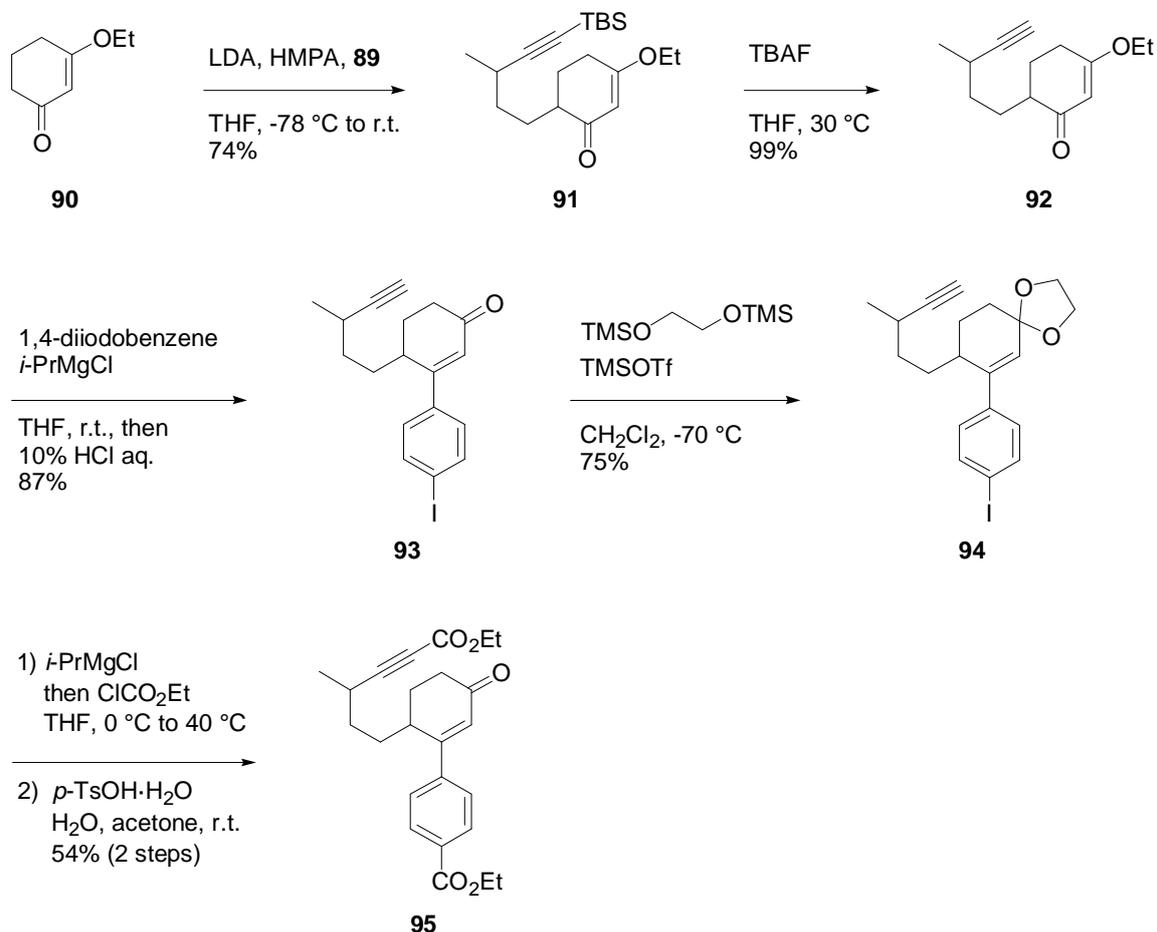
Scheme 38



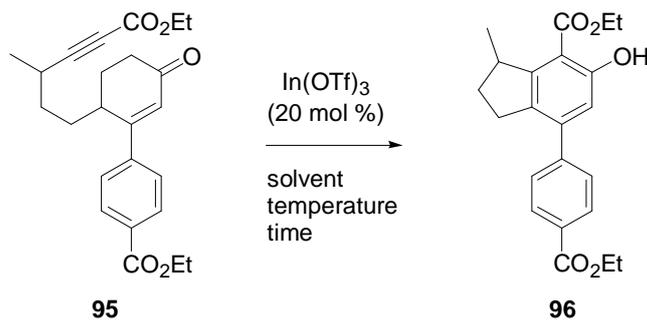
次に、鍵反応の反応基質である2-シクロヘキセノン **95** の合成を行なった (Scheme 39)。まず、市販の3-エトキシ-2-シクロヘキセノン (**90**) に対し LDA を作用させて生じるエノラートと、先に合成したヨウ素化合物 **89** をヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) 存在下で反応させたところ、アルキル化が進行し2-シクロヘキセノン **91** を74%の収率で得た。2-シクロヘキセノン **91** の TBS 基を TBAF で除去し、シクロヘキセノン **92** を99%の収率で得た。2-シクロヘキセノン **92** と、1,4-ジヨードベンゼンとイソプロピルマグネシウムクロリドから調製した4-ヨードフェニルマグネシウムクロリドを反応させ1,2-付加反応を行なった。10%塩酸で後処理をすることによりエチルエノールエーテルの加水分解及び水酸基の脱離を行い、3-アリール-2-シクロヘキセノン **93** を87%の収率で得た。3-アリール-2-シクロヘキセノン **93** に1,2-ビストリメチルシロキシエタンと TMS トリフラートを作用させ、ケトンのアセタールで保護し、アセタール **94** を75%の収率で得た。アセタール **94** にイソプロピルマグネシウムクロリドを作用させて生じるマグネシウムアセチリドとアリールマグネシウムに対しクロロギ酸エチルを反応させ二箇所にてエトキシカルボニル基を導入してジエステルとした後、酸によるアセタールの脱保護を行い、鍵反応の反応基質である2-シクロヘキセノン **95** を2工程54%の収率で合成した。なお、化合物 **91-95** は分離困難なジアステレオマーの混合物であり、ジアステレオマー比及び相対立体配置

は未決定である。

Scheme 39



次に本反応の鍵反応である  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いた 2-シクロヘキセノン **95** に対するエノール化を經由した分子内 Alder-Rickert 反応を行なった (Table 9)。まず、2-シクロヘキセノン **95** (2.61 mmol) を反応基質として用い、20 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  とトルエン中 100 にて反応を行ったところ、48 時間で反応は完結し、目的の 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 **96** を 54% の収率で得た (entry 1)。しかし、2-シクロヘキセノン **95** を増量し 4.30 mmol 用いて同条件下で反応を行なったところ、反応時間を 72 時間費やしても反応は完結せず、**96** の収率は 32% に低下し、36% の **95** を回収した (entry 2)。そこで、キシレンを反応溶媒とし、130 で 7.85 mmol の 2-シクロヘキセノン **95** を用いて反応を行なったところ、5 時間で反応は完結し、目的のフェノール誘導体 **96** を 56% の収率で得ることができた (entry 3)。

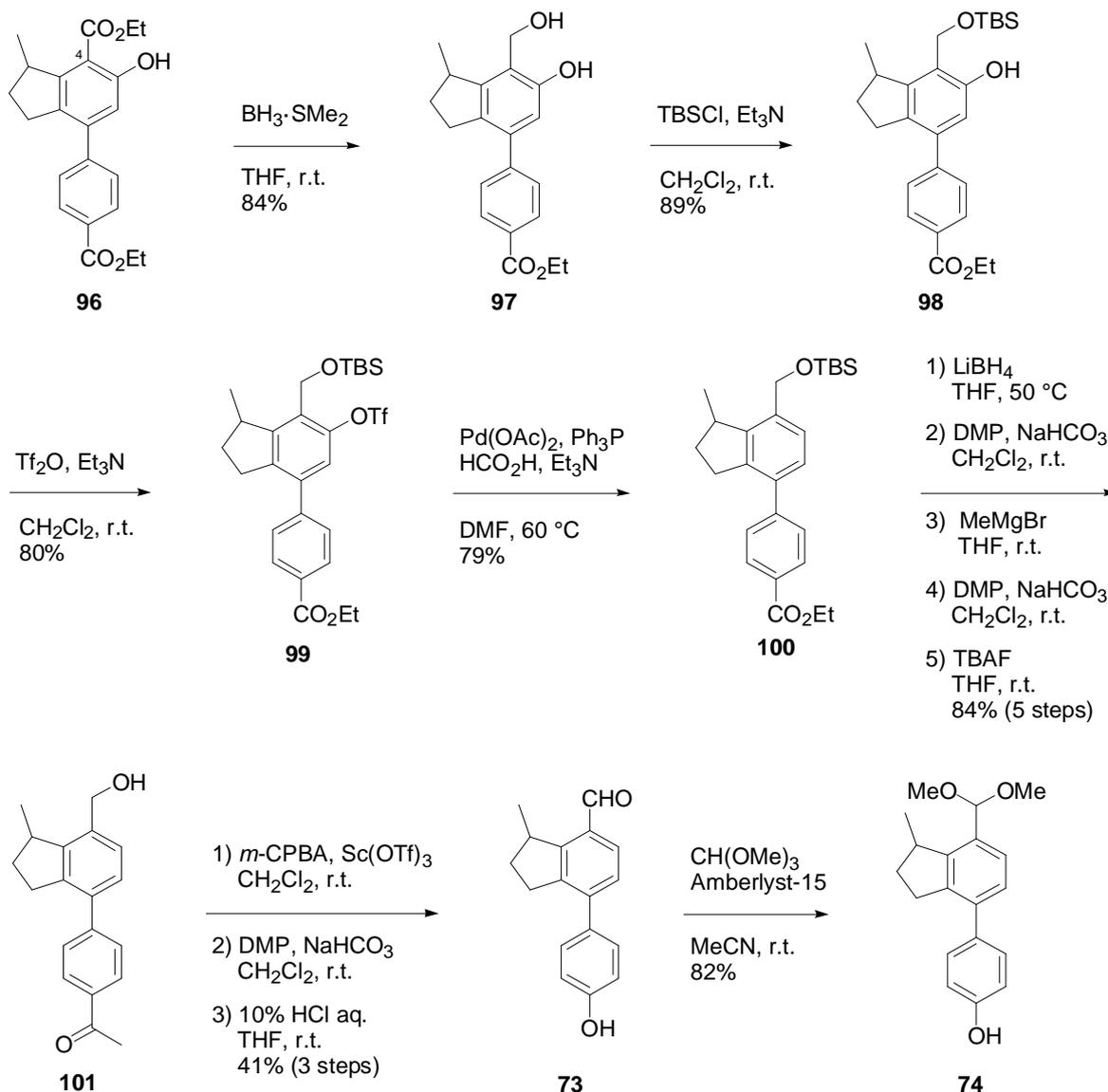
**Table 9.** Examination of optimal key reaction condition

entry	<b>95</b> (mmol)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield of <b>96</b> <sup>a</sup>
1	2.61	toluene	100	48	54%
2 <sup>b</sup>	4.30	toluene	100	72	32%
3	7.85	xylene	130	5	56%

<sup>a</sup> Isolated yields. <sup>b</sup> 36% of starting material **95** was recovered.

次に、Zhang らが構造を提唱している incargutine A (**73**) 及び incargutine B (**74**) の合成を行なった (Scheme 40)。まず、フェノール誘導体 **96** に対し  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  を反応させるたところ、4 位のエトキシカルボニル基の位置選択的な還元<sup>32)</sup> が進行し、ジオール **97** を 84% の収率で得た。ジオール **97** に対しジクロロメタン中 TBS クロリド及びトリエチルアミンを作用させることにより、一級水酸基を選択的に保護しフェノール **98** を 89% の収率で得た。フェノール **98** に、トリエチルアミン存在下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( $\text{F}_2\text{O}$ ) を作用させることにより、トリフラート **99** を 80% の収率で得た。トリフラート **99** にギ酸、トリエチルアミン及び酢酸パラジウム(II) を作用させることにより水素化分解<sup>33)</sup> を行い、エチルエステル **100** とした (79% 収率)。エステル **100** のエトキシカルボニル基を  $\text{LiBH}_4$  でヒドロキシメチル基へと還元し、Dess-Martin 酸化を行いアルデヒドとした。アルデヒドに臭化メチルマグネシウムを作用させメチル基を導入し、生じた二級水酸基を Dess-Martin 酸化によりケトンとした後、TBAF を作用させて TBS 基を除去し、メチルケトン **101** を 5 工程 84% の収率で得た。次いで、メチルケトン **101** に対し、小槻らの方法<sup>34)</sup> に従い  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  及び *m*-CPBA を用いた Baeyer–Villiger 反応を行い、アセテートとした後、Dess-Martin 酸化による一級アルコールのアルデヒドへの変換及び酸によるアセチル基の除去を経て incargutine A の提唱構造を持つ **73** を合成した (41% 収率、3 工程)。さらに、**73** に対しアンバーリスト-15 存在下オルトギ酸トリメチルを作用させることにより、incargutine B の提唱構造を持つ **74** を 82% の収率で得ることができた。

**Scheme 40**

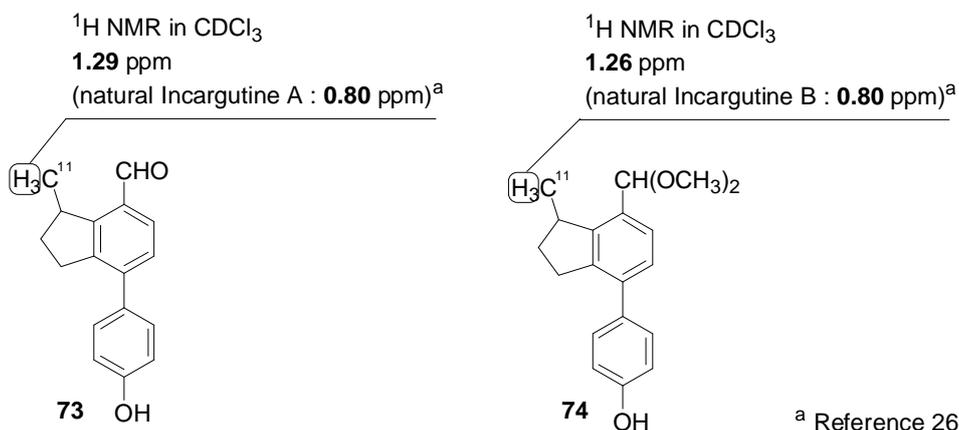


以上のように合成した73及び74のNMRスペクトルデータと、天然物である incargutine A 及び incargutine B の NMR スペクトルデータの文献値を比較したところ、それぞれの NMR スペクトルは一致しなかった。従って、Zhang らが提唱した incargutine A 及び incargutine B の構造は誤りであることが明らかとなった。

## 第二節 Incargutine A 及び B の全合成と構造の訂正

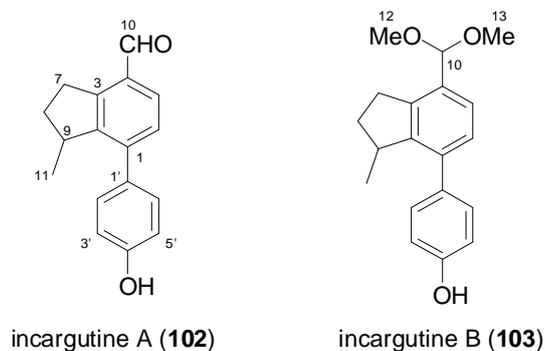
前節で述べたように、Zhang らの提唱した incargutine A 及び B の構造式は誤りであることが明らかになった。天然物である incargutine A 及び B と合成した化合物 73 及び 74 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルデータを比較してみると、incargutine A、B の 11 位メチル基のプロトンの化学シフトは 0.80 ppm、0.80 ppm であるのに対して、化合物 73、74 は 1.29 ppm、1.26 ppm であり顕著に高磁場シフトしていた (Figure 10)。

Figure 10. Chemical shifts of 11-H in  $^1\text{H}$  NMR spectra of compounds 73, 74 and natural incargutines



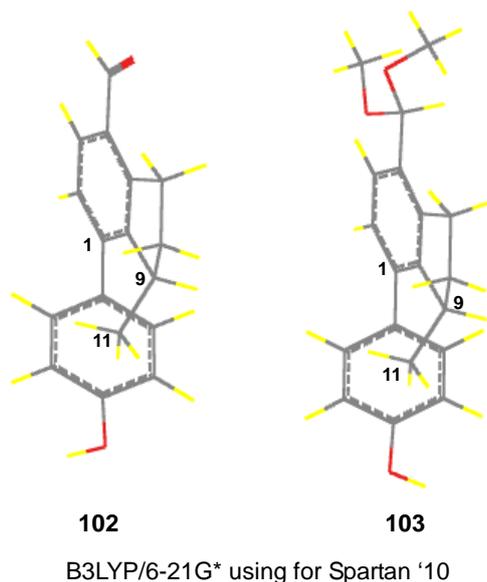
著者は、天然物の 11 位メチル基の高磁場シフトは 1 位に結合する 4-ヒドロキシフェニル基の磁気異方性効果によるものではないかと考え、incargutine A 及び B の真の構造は 9 位にメチル基を有する 102 及び 103 ではないかと予想した (Figure 11)。

Figure 11. Estimated actual structures of incargutines A and B



著者の考えを裏付けるため、*ab initio* 分子軌道法の密度汎関数法 (B3LYP/6-31G\*) によって **102** 及び **103** の最安定構造を求めた (Figure 12)。

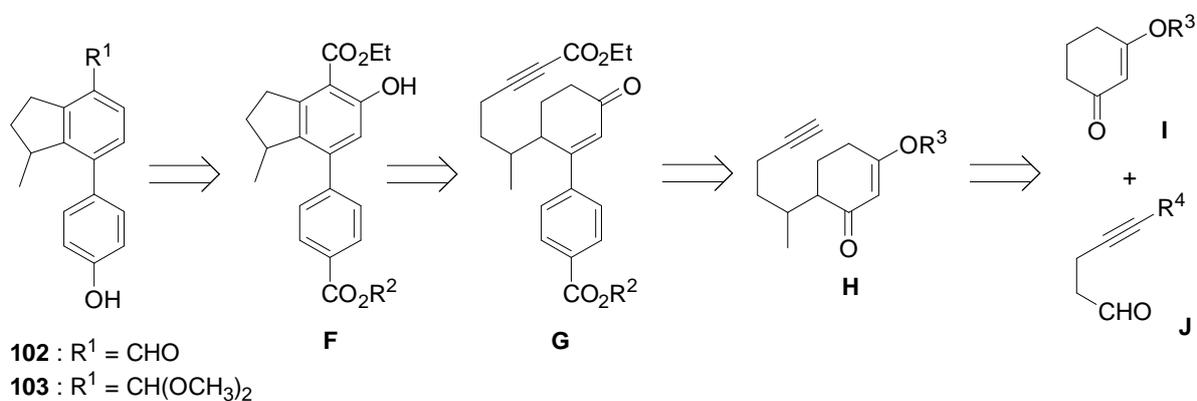
Figure 12. Most stable structures of compounds **102** and **103**



その結果、化合物 **102** 及び **103** の 2 つのベンゼン環はそれぞれ約 51 度、64 度の二面角を持ち、両化合物の 11 位メチル基は、4-ヒドロキシフェニル基の面に対し上方に位置することが示された。従って **102** 及び **103** の 11 位メチル基プロトン は 4-ヒドロキシフェニル基の磁気異方性効果の影響を受けて高磁場シフトすることが考えられる。従って incargutine A 及び B の真の構造は **102** 及び **103** であると判断して両化合物の合成を行うことにした。

化合物 **102** 及び **103** の合成計画を以下に示す (Scheme 41)。

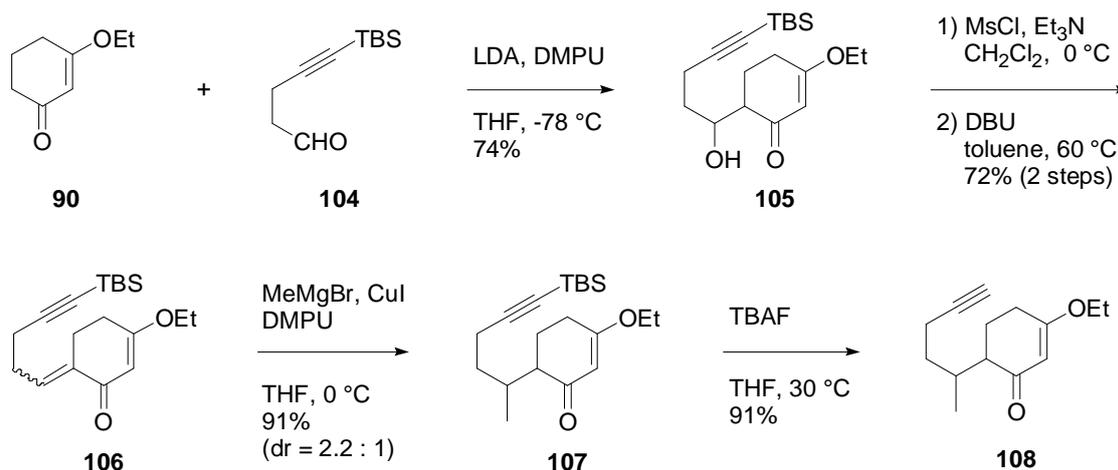
Scheme 41



化合物 102 及び 103 の合成は基本的に前節で述べた化合物 73 及び 74 の合成法に従うことにした。化合物 102 及び 103 は 2-シクロヘキセノン G のエノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応により 4-フェニルインダン F とした後、官能基を整えることにより合成できると考えた。2-シクロヘキセノン G はシクロヘキセノン H へのアリール基の導入により得られ、2-シクロヘキセノン H は、エノン I とアルデヒド J のアルドール縮合、1,4-付加反応によるメチル基の導入により変換可能と考えた。

まず、シクロヘキセノン H に相当する 2-シクロヘキセノン 108 の合成を行なった (Scheme 42)。既出の 3-エトキシ-2-シクロヘキセノン (90) に対し LDA を反応させて生じたエノラートと、文献既知のアルデヒド 104<sup>35)</sup> を *N,N'*-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) 存在下で反応させたところ、アルドール反応が進行し、アルコール 105 を 74% の収率で得た。アルコール 105 の二級水酸基をトリエチルアミン存在下、塩化メシルを作用させメシル酸エステルとした後、ジアザビシクロウンデセン (DBU) でメシラートを脱離することにより、 $\alpha,\beta$ -不飽和エノン 106 を単一の幾何異性体として得た (72% 収率、2 工程)。ここで得られた 106 の立体配置は未決定である。臭化メチルマグネシウムとヨウ化銅より調製した有機銅試薬を、DMPU 存在下にて  $\alpha,\beta$ -不飽和エノン 106 と反応させることにより、メチル基が導入された 2-シクロヘキセノン 107 を 91% の収率で得た。2-シクロヘキセノン 107 は 2.2 : 1 のジアステレオマー混合物であった。得られた 107 の TBS 基を TBAF で除去をすることにより、2-シクロヘキセノン 108 を得ることができた (91% 収率)。なお、化合物 105 及び 108 は分離困難なジアステレオマーの混合物であり、相対立体配置及びジアステレオマー比は未決定である。

Scheme 42

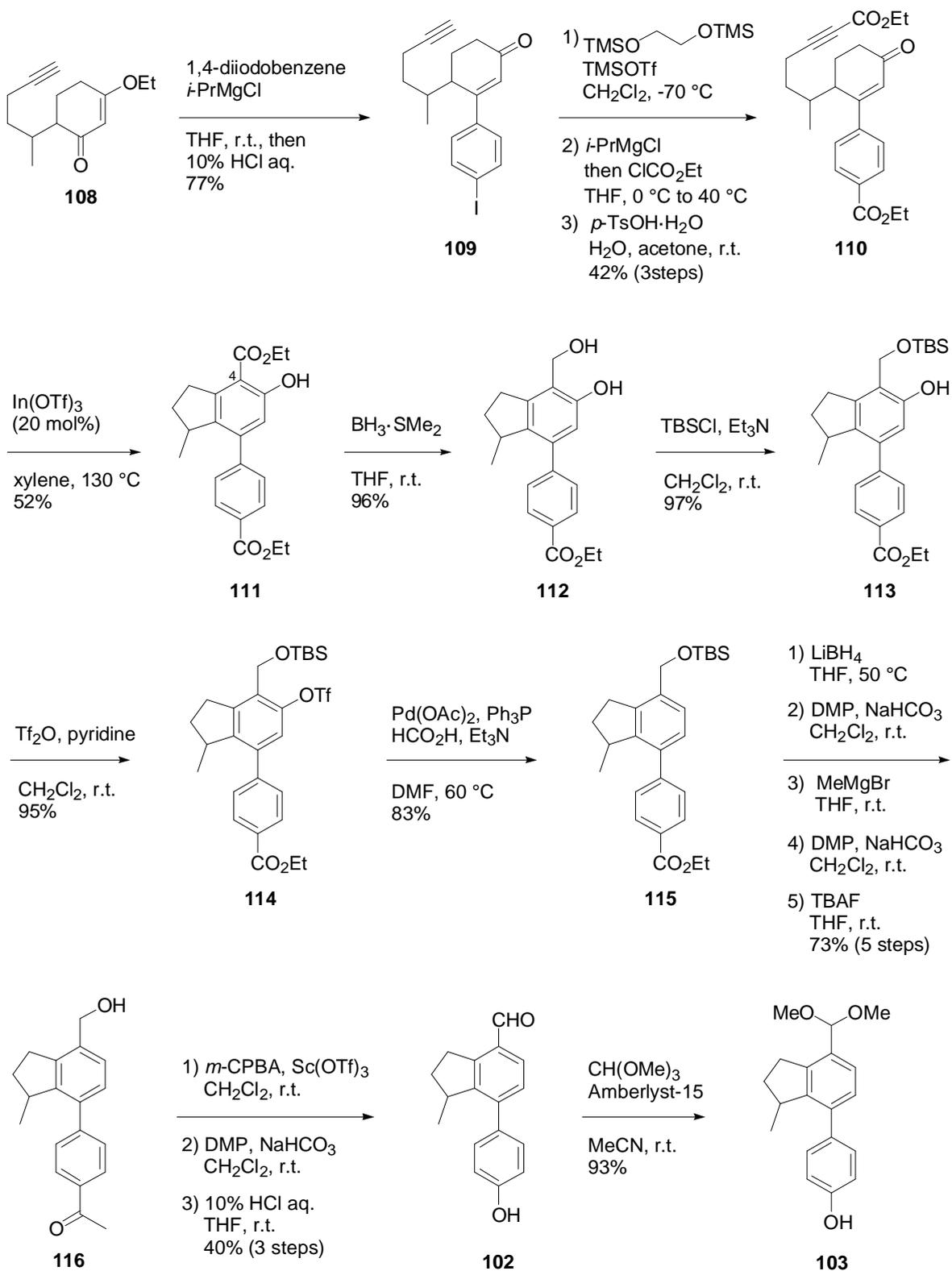


2-シクロヘキセノン 108 を合成することができたので、続いて 102 及び 103 の合成を行なった (Scheme 43)。まず、2-シクロヘキセノン 108 と、1,4-ジヨードベンゼンとイソブ

ロピルマグネシウムクロリドから調製した 4-ヨードフェニルマグネシウムクロリドを反応させた後、10%の塩酸で後処理をすることにより、3-アリール-2-シクロヘキセノン **109** を 77%の収率で与えた。3-アリール-2-シクロヘキセノン **109** のケトン、野依法によりアセタールで保護し、イソプロピルマグネシウムクロリドを作用させて生じるマグネシウムアセチリドとアリールマグネシウムに対しクロロロギ酸エチルを反応させジエステルとした後、酸によるアセタールの脱保護を行い、2-シクロヘキセノン **110** を 3 工程 42%の収率で得られた。なお、化合物 **109**、**110** は分離困難なジアステレオマーの混合物であったため、相対立体配置及びジアステレオマー比は未決定である。2-シクロヘキセノン **110** に対し  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いたエノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応を行い、4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 **111** を 52%の収率で得ることができた。フェノール誘導体 **111** に対し  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  を反応させ 4 位のエトキシカルボニル基の位置選択的な還元を行い、ジオール **112** を 96%の収率で得た。ジオール **112** に対しジクロロメタン中 TBS クロリド及びトリエチルアミンを作用させて TBS 基で一級水酸基を保護し、フェノール **113** が 97%の収率で得られた。フェノール **113** のフェノール性水酸基を、トリエチルアミン存在下  $\text{Tf}_2\text{O}$  を作用させることにより、トリフラートへと変換し **114** とした (95%収率)。トリフラート **114** に対し  $\text{Pd}(0)$  錯体による水素化分解を行い、エチルエステル **115** を 83%の収率で得た。エステル **115** のエトキシカルボニル基を  $\text{LiBH}_4$  で一級アルコールへと還元し、Dess-Martin 酸化を行いアルデヒドとした。アルデヒドに臭化メチルマグネシウムを作用させメチル基を導入し、生じた二級水酸基を Dess-Martin 酸化によりメチルケトンとした後、TBAF を作用させて TBS 基を除去し、メチルケトン **116** を 5 工程 73%の収率で得た。メチルケトン **116** に対し、小槻らの方法である  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  及び *m*-CPBA を用いた Baeyer-Villiger 反応を行い、アセテートとした後、Dess-Martin 酸化による一級アルコールのアルデヒドへの変換、酸によるアセチル基の加水分解を行い目的の化合物 **102** を合成することができた (40%収率、3 工程)。次いで、**102** に対しアンバーリスト-15 存在下オルトギ酸トリメチルを作用させることにより、**103** を 93%の収率で得ることができた。

合成した **102** 及び **103** の NMR スペクトルデータは、天然の incargutine A 及び incargutine B のデータと良い一致を示した。従って、著者は incargutine A 及び incargutine B の初の全合成を達成するとともに、incargutine A 及び B の真の構造は **102** 及び **103** であることを明らかにすることができた。

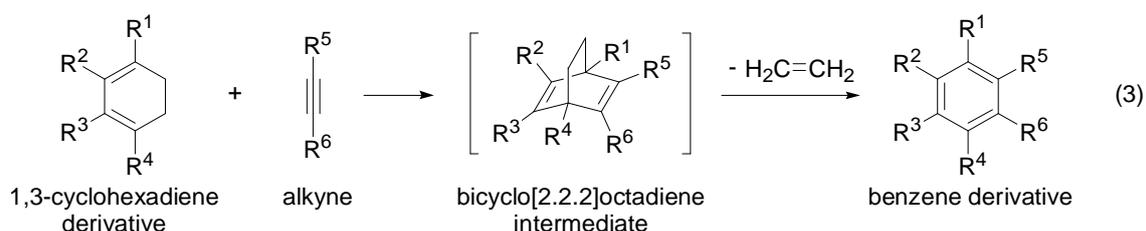
**Scheme 43**



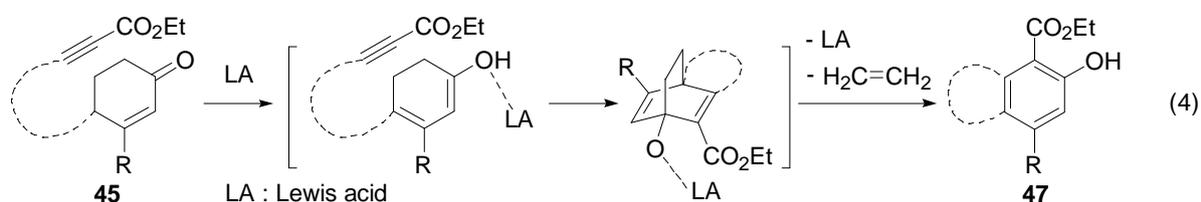
以上、本章では、Zhang らが提案した incargutine A 及び B の合成を行うことで、その構造の誤りを明らかとし、NMR スペクトルの考察から真の incargutine A 及び B を推定した。合成した推定構造を持つ化合物と天然の incargutine A 及び B の NMR スペクトルデータが一致したことから、incargutine A 及び B の全合成を達成し、その正しい構造を明らかにすることができた。

## 結語

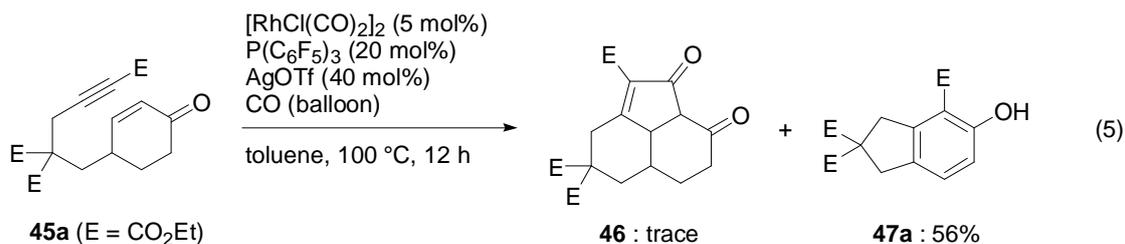
Alder-Rickert 反応とは、1,3-シクロヘキサジエン誘導体及びアルキンから、Diels-Alder 反応によりビシクロ[2.2.2]オクタジエン中間体が生じた後、オレフィンの脱離を伴った retro-Diels-Alder 反応によって、ベンゼン誘導体を生成する反応である (式 3)。



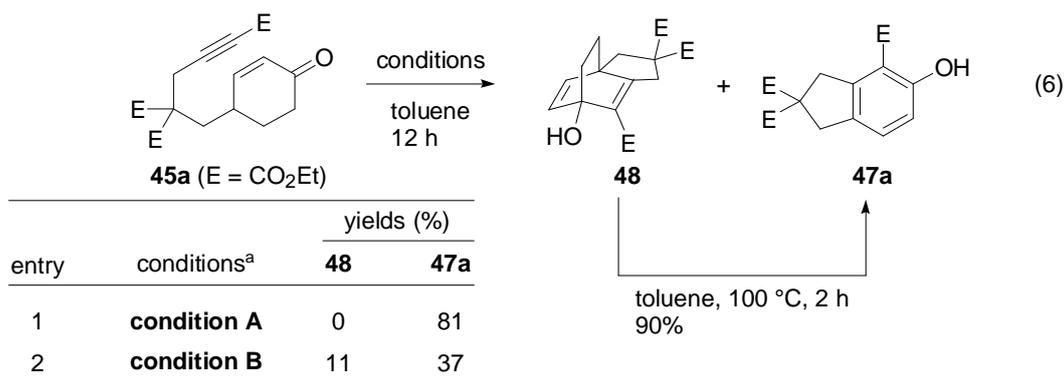
本論文は、アルキンを有する 2-シクロヘキサノン誘導体 45 から Lewis 酸触媒によるエノール化を経由し、フェノール誘導体 47 へワンポットで変換する分子内 Alder-Rickert 反応 (式 4) についての検討の詳細と、本反応の天然物合成への応用について述べたものである。



第一章 第一節では、本反応の開発経緯について述べた。Pauson-Khand 反応によりパーヒドロアセナフチレン誘導体 46 を得る目的でアルキンを有する 2-シクロヘキサノン誘導体 45a に対し酸化炭素雰囲気下カチオン性 Rh(I)錯体を用いてトルエン中 100 °C で反応を行なった結果、予期していなかったフェノール誘導体 47a が中程度の収率で得られ、フェノール誘導体への新たな変換反応を見出した (式 5)。

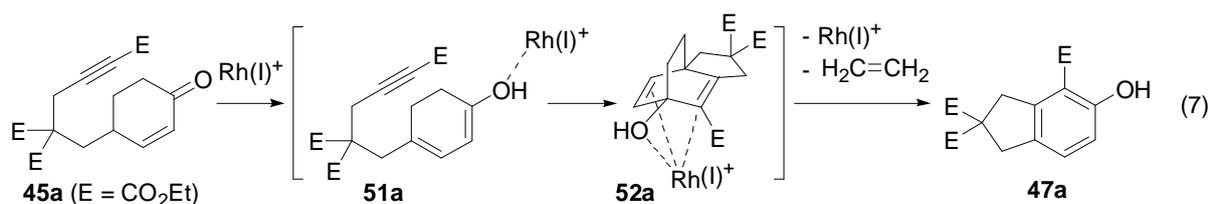


第一章 第二節では、本反応の反応条件の最適化及び反応機構についての考察について述べた。本反応の反応条件の検討の結果、2-シクロヘキセノン誘導体 **45a** に対し  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ 、 $\text{AgOTf}$  及びリン配位子である  $\text{P}(\text{2-furyl})_3$  から調製するカチオン性 Rh(I)錯体を作用することにより、最も良い収率でフェノール誘導体 **47a** が得られることを見出した (式 6, entry 1)。また、反応温度を検討するため、100 から 80 に下げて反応を行なったところ、フェノール誘導体 **47a** の収率が大幅に低下したことから、本反応には 100 程度の反応温度が必須であることが分かった (式 6, entry 2)。また、同時に得られた三環式ジエン **48** は反応中間体であると考え、トルエン中 100 で加熱したところ、フェノール誘導体 **47a** に変換されることが分かった。



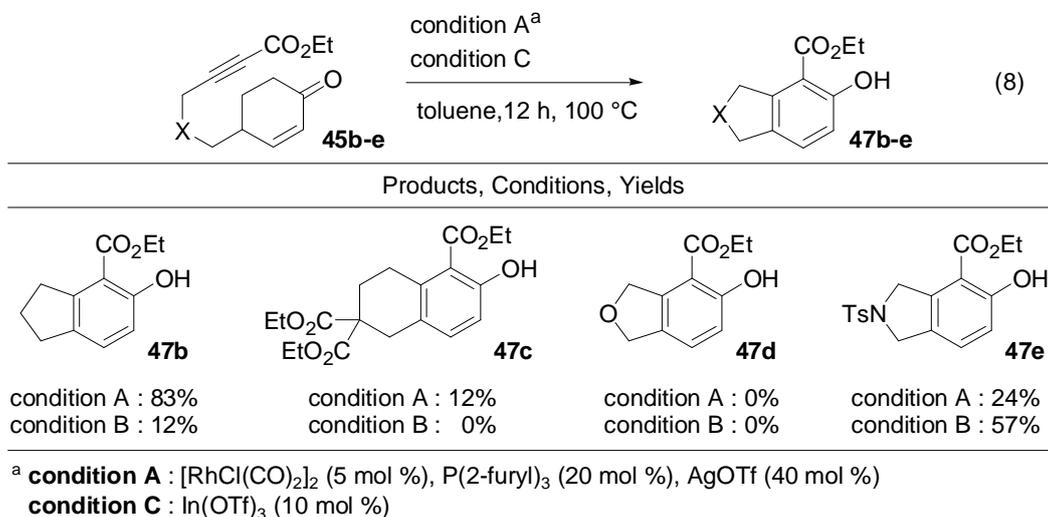
<sup>a</sup> **condition A** :  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  (5 mol%),  $\text{P}(\text{2-furyl})_3$  (20 mol%),  $\text{AgOTf}$  (40 mol%), 100 °C  
**condition B** :  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  (5 mol%),  $\text{P}(\text{2-furyl})_3$  (20 mol%),  $\text{AgOTf}$  (40 mol%), 80 °C

従って、本反応の反応機構は、2-シクロヘキセノン **45a** がカチオン性 Rh(I)錯体が Lewis 酸として作用することによりエノール化が起こりジエノール中間体 **51a** が形成された後、三環式ジエン **52a** を経由した分子内 Alder-Rickert 反応が進行することにより、フェノール誘導体 **47a** が生成するものと推定した (式 7)。



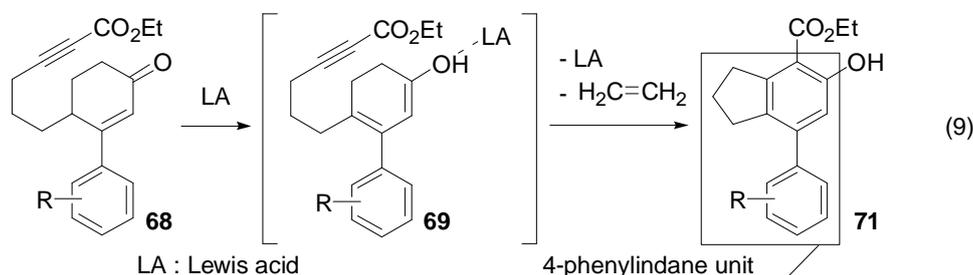
その他の有効な Lewis 酸を調査するため、本反応に対して様々な Lewis 酸を用いて検討をした。その結果、10 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いて 2-シクロヘキセノン誘導体 **45a** をトルエン中 100 にて反応させたところ、最も良好な収率 (61%) でフェノール誘導体 **47a** が得られることが分かった。よって、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  もまた本反応において有効に作用する Lewis 酸であることを見出した。

第一章 第三節では、本反応の適用範囲の拡大を指向した反応基質のアルキンと 2-シクロヘキセノンの結合部位の検討について述べた。様々な結合部位を持つ反応基質 **45b-e** に対し、Lewis 酸触媒としてカチオン性 Rh(I)錯体及び  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いて反応を行なった (式 8)。その結果、基質一般性に問題を残すもののインダン構造を有するフェノール誘導体 **47b**、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン構造を有する **47c**、イソキノリン構造を有する **47e** が得られることを明らかにした。

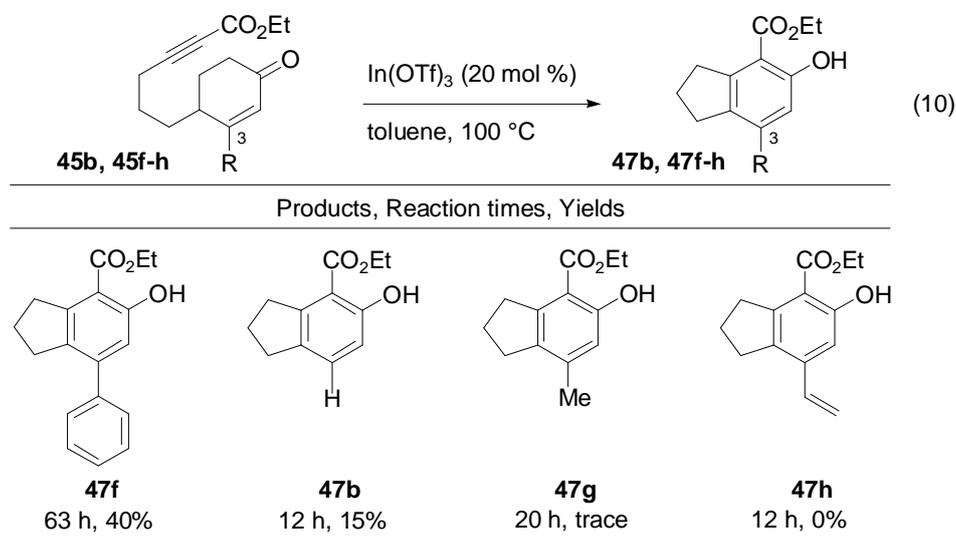


第二章 第一節では、本反応で得られるフェノール誘導体の収率を向上させるため、反応基質である 2-シクロヘキセノン誘導体の 3 位にアリール基を導入することを計画し、その検証結果について述べた。3-アリール-2-シクロヘキセノン **68** を用いて反応を行なった場合、予想されるジエノール中間体 **69** のジエノール部位はアリール基により共鳴安定化されるためエノール化が円滑に進行し、その後の分子内 Alder-Rickert 反応により得られる生成物 **71** の収率が向上するのではないかと考えた (式 9)。また、本反応のよって生

物活性を有する化合物に幅広く見受けられる 4-フェニルインダン構造を含むフェノール誘導体の合成が可能であると考えた。

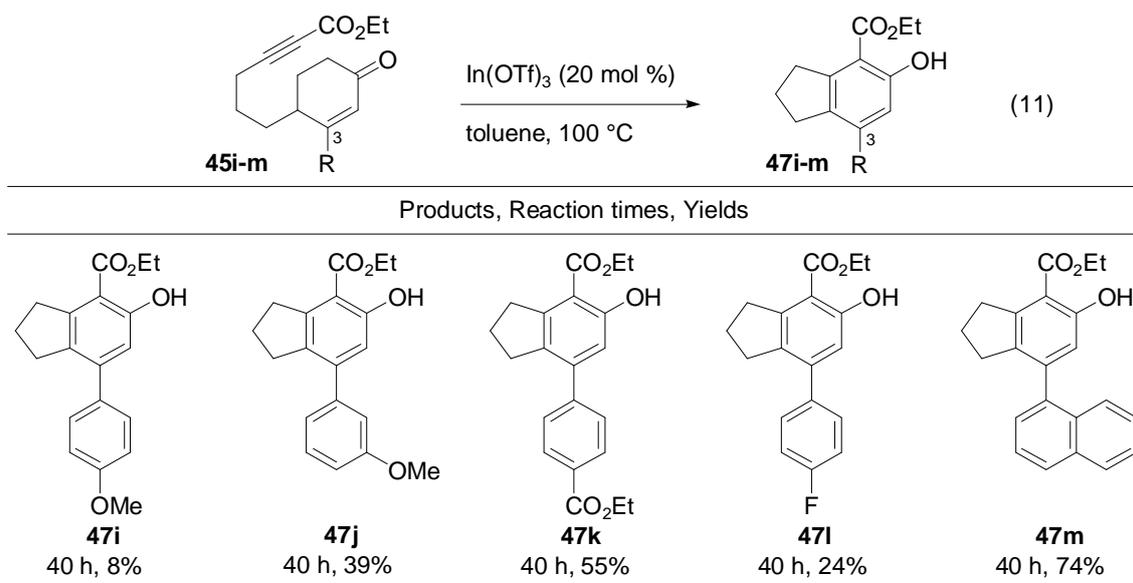


3 位にフェニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45f** に対し、20 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いてをトルエン中 100 °C にて反応させたところ、4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 **47f** が 40% の収率で得られることが分かった (式 10)。一方、対照実験として 3 位に置換基を持たない **45b** を用いて反応を行なったところ、得られた **47b** は低収率 (15%) であった。また、3 位にメチル基を持つ **47g** 及びビニル基を持つ **47h** を用いても目的のフェノール誘導体を得ることはできなかった。従って 3 位にフェニル基を持つ **45f** を用いた反応において、生成物の収率が向上することを明らかにした。

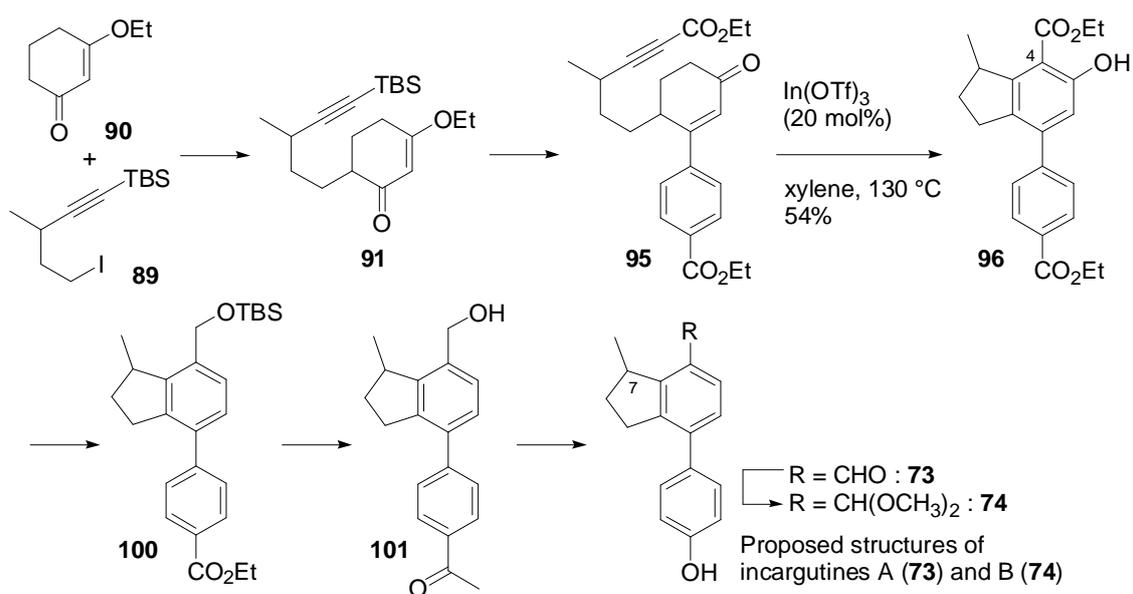


第二章 第二節では、反応基質である 3-アリール-2-シクロヘキセノン誘導体のアリール部位の検討について述べた。様々なアリール基を持つ反応基質 **45i-j** に対し、20 mol% の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いてをトルエン中 100 °C にて反応を行なった (式 11)。3 位に 3-メトキシフェニル基を持つ 2-シクロヘキセノン誘導体 **45j** を用いた反応では、フェニル基を持つ **45f** と同等の収率 (39%) で **47j** が得られた。また、4-エトキシカルボニルフェニル基を有す

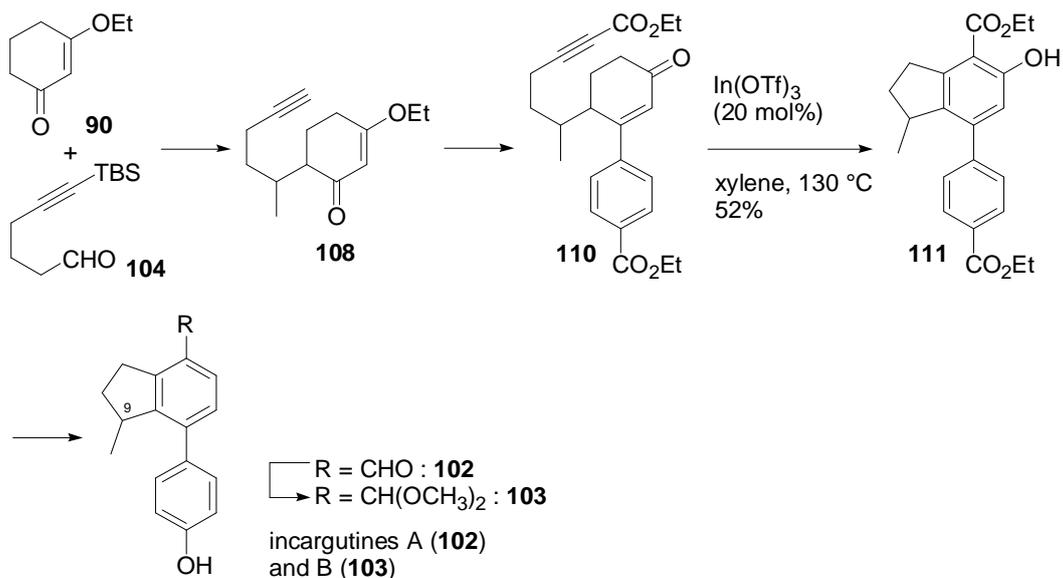
る 45k 及び、1-ナフチル基を有する 45m を用いた反応の結果、それぞれ 55% 及び 74% の良好な収率で生成物 47k 及び 47m が得られることが分かった。このことから、反応基質の 3 位にフェニル基より長い共役系を持つ 4-エトキシカルボニルフェニル基や、1-ナフチル基がある場合、フェニル基を 3 位に持つ 45f を用いる反応に比べ、より高い収率で生成物である 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体が見出された。



第三章 第一節では、第二章で見出したエノール化を経由する分子内 Alder-Rickert 反応による 4-フェニルインダン誘導体の合成反応を鍵反応として用い Zhang らの提唱した incargutine A 及び incargutine B である化合物 73 及び 74 の合成について述べた。市販の 90 を出発原料とし、別途に合成したヨウ素化合物 89 によるアルキル化により 2-シクロヘキセノン 91 とした。次に、シクロヘキセノン 91 に対しアリール基の導入、アリール基及びアルキンへのエトキシカルボニル基の導入等を経て 2-シクロヘキセノン 95 を合成した後、In(OTf)<sub>3</sub> を用いたエノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応により 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 96 へと導いた。フェノール誘導体 97 の 4 位のエトキシカルボニル基の還元、水素化分解反応などを経てエステル 100 を合成した。次に、エステル 100 のエトキシカルボニル基をアセチル基へ変換し、TBS 基を除去することによりメチルケトン 101 へ導いた後、Baeyer-Villiger 反応等を経て、化合物 73 及び 74 を合成した。しかし、いずれの化合物の NMR スペクトルデータも天然物のデータとは一致せず、Zhang らの提唱した構造は誤りであることを明らかにした。



第三章 第二節では、incargutine A 及び incargutine B の全合成及び構造の訂正について述べた。化合物 **73**、**74** と天然物の  $^1\text{H-NMR}$  データを比較したところ、incargutine A 及び B の正しい構造は 9 位にメチル基を持つ化合物 **102** 及び **103** であると考え、それらの合成を行なった。市販の **90** を出発原料とし、既知のアルデヒド **104** を用いてアルキル化し、アルドール縮合、メチル基の導入を経て 2-シクロヘキセノン **108** を合成した。次に、化合物 **91** から **95** の合成を参考に、シクロヘキセノン **108** から 2-シクロヘキセノン **110** を合成した後、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いたエノール化及び分子内 Alder-Rickert 反応により 4-フェニルインダン構造を持つフェノール誘導体 **111** へと導いた。その後、化合物 **96** から化合物 **74**、**75** の合成とほぼ同様の合成経路により、化合物 **102** 及び **103** を合成した。化合物 **102**、**103** と天然の incargutine A 及び incargutine B の NMR スペクトルデータは、良く一致を示したことから、incargutine A 及び incargutine B の全合成を達成するとともに、それらの正しい構造を明らかにした。



以上、本研究では、アルキンを有する 2-シクロヘキサノン誘導体から Lewis 酸によるエノール化を経ることで、従来の Alder-Rickert 反応に必須な 1,3-シクロヘキサジエン誘導体の合成を省略し、続く分子内 Alder-Rickert 反応によりワンポットでフェノール誘導体を得られることを示したものである。よって、二環性の多置換フェノール誘導体の構築に新しい手法を提供するものと考えている。また、本反応が天然物の合成に応用できることを実証することができた。今後、これらの知見が有機合成化学において活用されることを期待する。

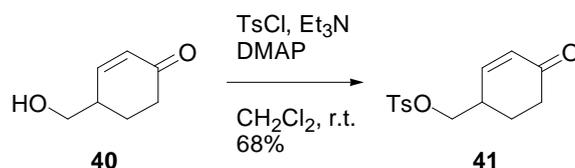
## 実験の部

融点 (m.p.) の測定には、矢沢科学 BY-2 融点測定装置及びヤナコ MP-J3 を用い、融点は未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルの測定には、日本分光 FT/IR-620 型赤外線分光光度計及び日本分光 FT/IR-4100 型赤外線分光光度計を用いた。<sup>1</sup>H-NMR スペクトルの測定には、JEOL JNM-AL300 型 (300 MHz)、Bruker DPX-400 型 (400 MHz) 及び Bruker AVANCE III 400 型 NanoBay (400 MHz) スペクトロメーターを用いた。<sup>13</sup>C-NMR スペクトルの測定には、日本電子 JNM-AL300 型 (75 MHz)、Bruker DPX-400 型 (100 MHz) 及び Bruker AVANCE III 400 型 NanoBay (100 MHz) スペクトロメーターを用いた。<sup>1</sup>H-NMR と <sup>13</sup>C-NMR の化学シフトは  $\delta$  ppm で表し、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルでは、内標準物質として CDCl<sub>3</sub> 中の CHCl<sub>3</sub> (7.26 ppm) 及び CD<sub>3</sub>OD 中の CD<sub>2</sub>HOD (3.31 ppm) を用いた。また、NMR データのスピン結合定数は J 値 (Hz) で示し、カップリングパターンは singlet (s)、doublet (d)、triplet (t)、quartet (q)、multiplet (m)、broad (br) で表記した。高分解能エレクトロスプレー質量スペクトル (HRESIMS) の測定には Micromass LCT 型スペクトロメーターを用いた。高速原子衝突質量スペクトル (FABMS) 及び高分解能高速原子衝突質量スペクトル (HRFABMS) には日本電子 JMS-MS700V 型スペクトロメーターを用いた。元素分析 (Anal.) の測定には、Elemental Vavio EL を用いた。カラムクロマトグラフィーの吸着剤には関東化学シリカゲル 60N (40-50  $\mu$ m) を用い、薄層クロマトグラフィーには Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm) を用いた。

## 第一章 第一節 実験の部

<Scheme 12 に関する実験>

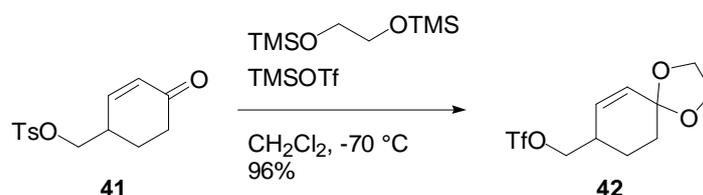
### (4-Oxocyclohex-2-enyl)methyl 4-Methylbenzenesulfonate (41).



アルコール **40**<sup>16)</sup> (1.50 g, 11.9 mmol) の無水ジクロロメタン (60 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 °C でトリメチルアミン (1.8 mL, 13.1 mmol), 塩化トシル (2.50 g, 13.1 mmol)、DMAP (727 mg, 5.95 mmol) を順次加え、室温で 4 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 20 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製しトシル酸エステル **41** が 2.22 g (68% 収率) 空気中に不安定な白色固体物質として得られた。

mp: 63-64 °C; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1597, 1493, 1451, 1356, 1172;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.74 (1H, ddd,  $J = 10.1, 2.5, 1.5$  Hz), 6.04 (1H, dd,  $J = 10.1, 2.5$  Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.37 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.78 (1H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.2, 148.0, 145.2, 132.4, 131.0, 129.9, 129.9, 127.8, 127.8, 71.1, 36.1, 35.8, 25.1, 21.6; HRESIMS  $m/z$ : 281.0830 (Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}$ :  $\text{M}^+\text{H}$ , 281.0848); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ : C, 59.98; H, 5.75. Found: C, 59.72; H, 5.79.

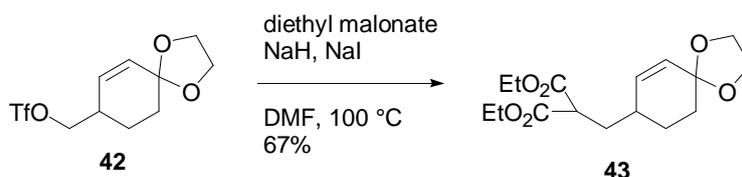
### 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ylmethyl 4-Methylbenzenesulfonate (42).



トシル酸エステル **41** (2.22 g, 7.93 mmol) の無水ジクロロメタン (60 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下-70 で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (9.0 mL, 36.7 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) (0.3 mL, 1.59 mmol) を順次滴下し、同温で 30 時間攪拌した。-70 でピリジン (1.0 mL) を加え、同温で 5 分間攪拌した後、直ちに減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製しアセタール **42** が 2.47 g (96% 収率) 空気中に不安定な無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1598, 1495, 1452, 1361, 1177; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.67 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz), 5.60 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz), 3.82-3.93 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.40 (1H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.44 (1H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 146.6, 134.3, 131.8, 131.3, 131.1, 131.1, 129.0, 129.0, 106.2, 73.9, 65.6, 65.4, 36.6, 32.9, 24.4, 21.6; HRESIMS *m/z*: 325.1124 (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>S: M<sup>+</sup>+H, 325.1110).

### Diethyl 2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ylmethyl)malonate (43).

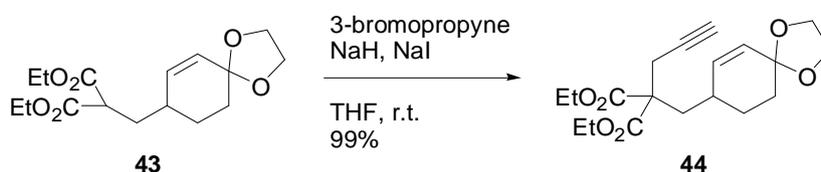


マロン酸ジエチル (1.3 mL, 8.37 mmol) の無水 DMF (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (55%, 365 mg, 8.37 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、0 でアセタール **42** (2.47 g, 7.61 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を滴下し、ヨウ化ナトリウム (1.14 g, 7.61 mmol) を加え、100 で 14 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）で精製しジエステル **43** が 1.59 g (67% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1732;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.81 (1H, dd,  $J = 10.1, 2.5$  Hz), 5.60 (1H, dd,  $J = 10.1, 1.6$  Hz), 4.17-4.23 (4H, m), 3.88-4.02 (4H, m), 3.45 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.99-2.13 (2H, m), 1.85-1.92 (3H, m), 1.72 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.26 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.3, 169.2, 135.4, 128.0, 105.4, 64.6, 64.4, 61.4, 61.4, 49.6, 34.0, 33.2, 32.3, 26.6, 14.0, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 335.1486 (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ :  $\text{M}^+\text{+Na}$ , 335.1471); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$ : C, 61.52; H, 7.74. Found: C, 61.75; H, 7.85.

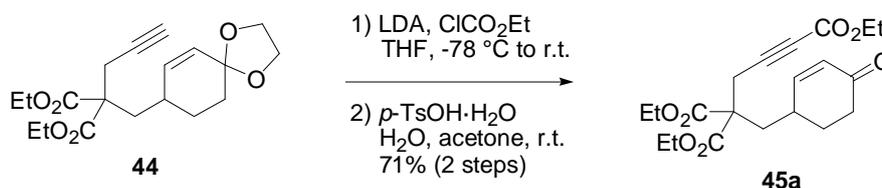
#### Diethyl 2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ylmethyl)-2-(prop-2-ynyl)malonate (**44**).



ジエステル **43** (500 mg, 1.60 mmol) の無水 DMF (8.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (55%, 69.8 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、同温にて 3-ブロモプロピン (0.15 mL, 1.92 mmol)、ヨウ化ナトリウム (24.0 mg, 0.160 mmol) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）で精製しアルキン **44** が 553 mg (99% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3281, 2122, 1735;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.76 (1H, dd,  $J = 10.1, 2.0$  Hz), 5.55 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 3.89-4.00 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J = 2.8$  Hz), 2.08-2.27 (3H, m), 2.02 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.25 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.3, 170.1, 136.7, 127.3, 105.1, 78.6, 71.7, 64.5, 64.4, 61.6, 61.6, 56.0, 36.8, 32.4, 31.3, 27.9, 23.1, 13.9, 13.9; HRESIMS  $m/z$ : 351.1805 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_6$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 351.1808); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ : C, 65.13; H, 7.48. Found: C, 64.83; H, 7.54.

**Triethyl 5-(4-Oxocyclohex-2-enyl)pent-1-yne-1,4,4-tricarboxylate (45a).**



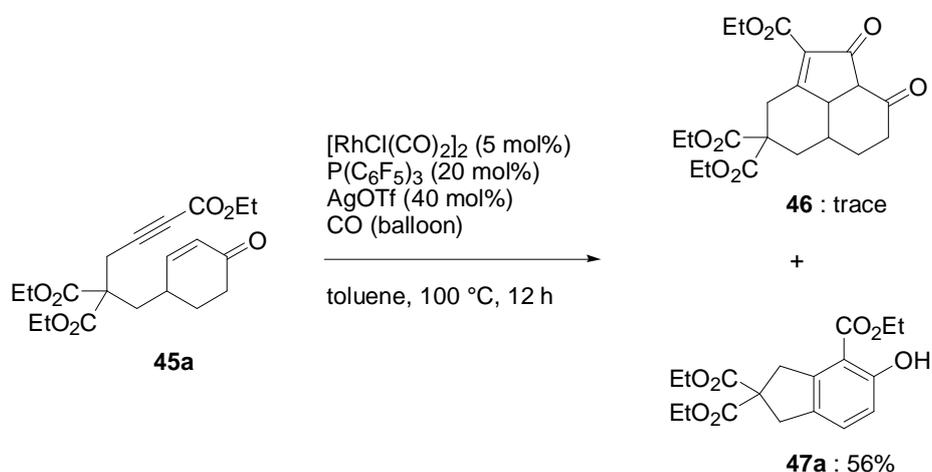
1) ジイソプロピルアミン (0.4 mL, 2.77 mmol) の無水 THF (8.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.65 M ヘキサン溶液, 1.6 mL, 2.63 mmol) を滴下し、0 °C で 30 分間攪拌した。-78 °C でアルキン **44** (462 mg, 1.32 mmol) の無水 THF (5.0 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。その後、-78 °C にてクロロギ酸エチル (0.4 mL, 3.96 mmol) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (13 mL) 溶液に 0 °C にて水 (0.9 mL) 及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (25.0 mg, 0.132 mmol) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** が 355 mg (2 工程, 71% 収率) 淡黄色固体物質として得られた。

mp: 49-50 °C; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2244, 1753, 1730, 1674; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.77 (1H, dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz), 5.96 (1H, dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz), 4.18-4.29 (6H, m), 3.06 (2H, d, *J* = 3.5 Hz), 2.47-2.54 (2H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.26-1.31 (9H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 198.7, 169.5, 169.4, 153.7, 153.0, 129.3, 82.5, 76.2, 62.2, 62.2, 62.0, 55.8, 36.8, 36.5, 32.1, 29.7, 23.7, 13.9, 13.9, 13.9; HRESIMS *m/z*: 379.1744 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub>: M<sup>+</sup>+H, 379.1757); *Anal.* Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>: C, 63.48; H, 6.98. Found: C, 63.50; H, 7.07.

<Scheme 13 に関する実験>

**Triethyl 5-Hydroxy-1*H*-indene-2,2,4(3*H*)-tricarboxylate (47a).**



[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.1 mg, 0.00540 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (11.5 mg, 0.0216 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (11.1 mg, 0.0432 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。反応容器内を一酸化炭素で置換し、室温でエンイン **45a** (40.9 mg, 0.108 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 21.1 mg (56% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 76-77 °C; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1731, 1667, 1604, 1468; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.1 (1H, s), 7.24 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.43 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.21 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.86 (2H, s), 3.49 (2H, s), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.26 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7, 171.7, 170.7, 161.8, 141.9, 131.4, 130.6, 116.7, 109.7, 61.7, 61.7, 61.6, 60.0, 42.9, 39.4, 14.3, 14.0, 14.0; HRESIMS *m/z*: 373.1260 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 373.1263); *Anal.* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>: C, 61.71; H, 6.33. Found: C, 61.95; H, 6.42.

## 第一章 第二節 実験の部

<Table 1 に関する実験>

-entry 2-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (11.0 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.9 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 22.2 mg (62% 収率) 得られた。

-entry 3-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。同温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.9 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 18.1 mg (50% 収率) 得られた。

-entry 4-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (39.0 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.3 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 28.2 mg (72% 収率) 回収した。

-entry 5-

2-シクロヘキセノン **45a** (54.2 mg, 0.143 mmol) の無水トルエン (1.8 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で AgOTf (14.7 mg, 0.0573 mmol) を加え、100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

<Table 2 に関する実験>

-entry 2-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.1 mg, 0.00540 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で PPh<sub>3</sub> (5.7 mg, 0.0216 mmol) を加え同温にて 20 分間撹拌した後、AgOTf (11.1 mg, 0.0432 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撹拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (40.9 mg, 0.108 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 13.9 mg (37% 収率) 得られた。

-entry 3-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> (6.3 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間撹拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撹拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (39.0 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 18.4 mg (51% 収率) 得られた。

-entry 3-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P[O(2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>] (7.2 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間撹拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撹拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (39.0 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製しフェノール誘導体 **47a** が 16.2 mg (45% 収率) 得られた。

-entry 4-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P[O(2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)]<sub>3</sub> (7.2 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (39.0 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製しフェノール誘導体 **47a** が 16.2 mg (45% 収率) 得られた。

-entry 5-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (1.8 mg, 0.00463 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(2-furyl)<sub>3</sub> (4.3 mg, 0.0185 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (9.5 mg, 0.0370 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (35.0 mg, 0.0926 mmol) の無水トルエン (0.8 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製しフェノール誘導体 **47a** が 26.2 mg (81% 収率) 得られた。

-entry 6-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.5 mg, 0.00643 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で dppe (5.1 mg, 0.0128 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (13.2 mg, 0.0514 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.9 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製しフェノール誘導体 **47a** が 14.0 mg (39% 収率) 得られた。

-entry 7-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol)の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で dppp (4.2 mg, 0.0103 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol)を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (39.8 mg, 0.105 mmol) の無水トルエン (0.9 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 4.3 mg (12% 収率) 得られた。

-entry 8-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で dppb (4.4 mg, 0.0103 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol)を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (40.3 mg, 0.106 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 13.1 mg (36% 収率) 得られた。

-entry 9-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で(*rac*)-BINAP (6.4 mg, 0.0103 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol)を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (35.4 mg, 0.0935 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 5.6 mg (16% 収率) 得られた。

-entry 10-

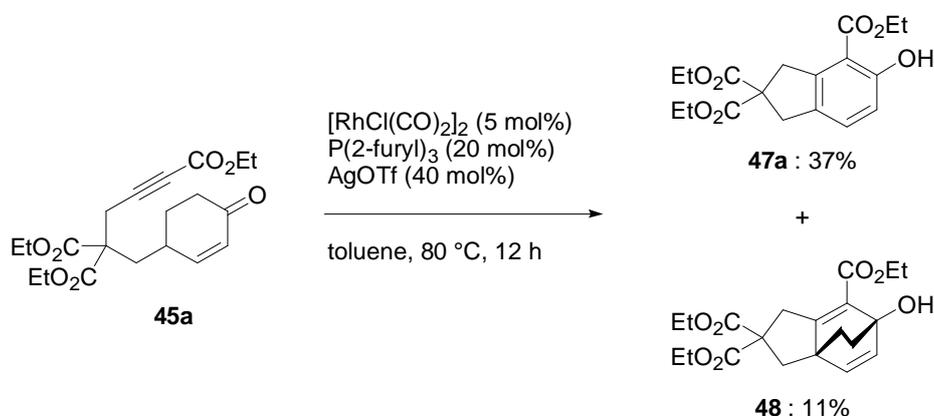
[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (4.0 mg, 0.0103 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol)を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.9 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で

12 時間撈拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）で精製しフェノール誘導体 **47a** が 11.2 mg (31% 収率) 得られた。

<Table 3 に関する実験>

-entry 1-

**Triethyl 6-Hydroxy-3a,6-ethanoindene-2,2,7-(1H,3H,6H)-tricarboxylate (48).**



$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で  $\text{P}(2\text{-furyl})_3$  (4.8 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間撈拌した後、 $\text{AgOTf}$  (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撈拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.9 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、80 で 12 時間撈拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）で精製しフェノール誘導体 **47a** 及び三環式ジエン **48** がそれぞれ 13.4 mg (37% 収率)、4.3 mg (11% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 1732, 1681, 1645;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.33 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.32 (1H, s), 5.98 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.16-4.29 (6H, m), 3.43 (1H, d,  $J = 19.2$  Hz), 3.30 (1H, d,  $J = 19.2$  Hz), 2.90 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.59 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 1.45-1.61 (4H, m), 1.20-1.35 (9H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.4, 171.1, 166.6, 164.2, 140.2, 133.1, 126.2, 79.6, 62.0, 61.9, 61.9, 60.7, 53.4, 41.2, 38.5, 36.1, 31.7, 14.3, 14.0, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 379.1747 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_7$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 379.1757); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$ : C, 63.48; H, 6.93. Found: C, 63.50; H, 6.97.

-entry 2-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(2-furyl)<sub>3</sub> (4.8 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45a** (38.0 mg, 0.100 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、60 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し三環式ジエン **48** が 3.9 mg (11% 収率) 得られた。

<Scheme 14 に関する実験>

三環式ジエン **48** (1.2 mg, 0.00317 mmol) の無水トルエン (0.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 100 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 1.0 mg (90% 収率) 得られた。

<Table 4 に関する実験>

-entry 1-

2-シクロヘキセノン **45a** (20.8 mg, 0.0550 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.8 μL, 0.00595 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 16.7 mg (80% 収率) 回収した。

-entry 2-

2-シクロヘキセノン **45a** (21.0 mg, 0.0555 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で SnCl<sub>4</sub> (1.4 mg, 0.00555 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 10.6 mg (50% 収率) 回収した。

-entry 3-

2-シクロヘキセノン **45a** (21.2 mg, 0.0560 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{TiCl}_4$  (0.6  $\mu\text{L}$ , 0.00560 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

-entry 4-

2-シクロヘキセノン **45a** (23.3 mg, 0.0616 mmol) の無水トルエン (0.8 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{AlCl}_3$  (0.8 mg, 0.00616 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 23.0 mg (99% 収率) 回収した。

-entry 5-

2-シクロヘキセノン **45a** (22.3 mg, 0.0589 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{InCl}_3$  (1.3 mg, 0.00589 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 21.9 mg (98% 収率) 回収した。

-entry 6-

2-シクロヘキセノン **45a** (22.8 mg, 0.0603 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  (2.9 mg, 0.00603 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 2.5 mg (12% 収率) 得られた。

-entry 7-

2-シクロヘキセノン **45a** (24.4 mg, 0.0645 mmol) の無水トルエン (0.8 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2.3 mg, 0.00645 mmol) を加え 100 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール

誘導体 **47a** が 6.2 mg (27% 収率) 得られた。

-entry 8-

2-シクロヘキセノン **45a** (22.0 mg, 0.0581 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (3.6 mg, 0.00581 mmol) を加え 100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45a** を 17.3 mg (79% 収率) 回収した。

-entry 9-

2-シクロヘキセノン **45a** (19.6 mg, 0.0518 mmol) の無水トルエン (0.6 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (2.9 mg, 0.00518 mmol) を加え 100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 11.0 mg (61% 収率) 得られた。

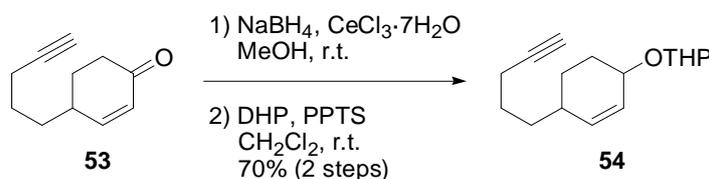
<Scheme 17 に関する実験>

2-シクロヘキセノン **45a** (39.6 mg, 0.105 mmol) の無水トルエン (1.3 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で TfOH (0.9  $\mu\text{L}$ , 0.0105 mmol) を加え 100 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47a** が 5.8 mg (16% 収率) 得られた。

## 第一章 第三節 実験の部

<Scheme 20 に関する実験>

### 2-(4-(Pent-4-ynyl)cyclohex-2-enyloxy)tetrahydro-2H-pyran (54).

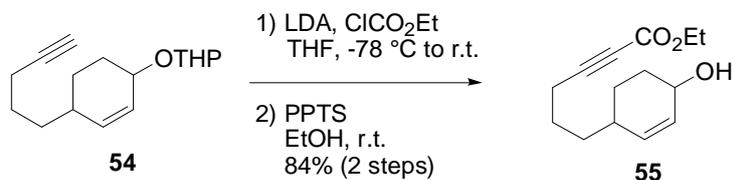


1) 2-シクロヘキセノン **53**<sup>20)</sup> (390 mg, 2.40 mmol) のメタノール (24 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、塩化セリウム(III)七水和物 (CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O) (983 mg, 2.64 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH<sub>4</sub>) (100 mg, 2.64 mmol) を順次加え、室温にて 2 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (12 mL) 溶液に 0 °C にて 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (DHP) (0.65 mL, 7.20 mmol) 及び *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) (302 mg, 1.20 mmol) を順次加え、室温で 18 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し THP エーテル **54** が 419 mg (2 工程, 70% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3294, 2116; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.69-5.78 (2H, m), 4.74 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.51 (1H, m), 1.16-2.21 (18H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 135.6, 135.2, 134.3, 134.1, 129.5, 128.2, 128.0, 126.8, 98.1, 97.9, 96.9, 96.6, 84.4, 84.4, 77.2, 72.1, 70.8, 69.8, 68.6, 68.3, 68.3, 62.8, 62.7, 62.5, 35.1, 35.0, 35.0, 34.6, 34.5, 31.3, 31.2, 31.2, 31.1, 30.0, 28.5, 27.9, 27.2, 26.8, 26.5, 26.1, 25.7, 25.7, 25.5, 24.6, 24.4, 19.9, 19.9, 19.8, 19.7, 18.6; HRESIMS m/z: 271.1689 (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 271.1674); Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.38; H, 9.74. Found: C, 77.47; H, 9.83.

### 6-(4-Hydroxycyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (55).

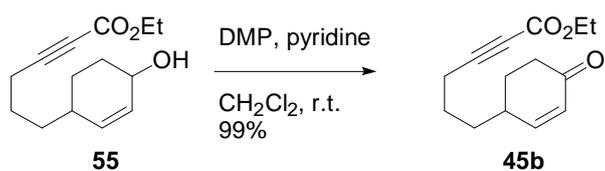


1) ジイソプロピルアミン (0.5 mL, 3.55 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (2.69 M ヘキサン溶液, 1.26 mL, 3.38 mmol) を滴下し、0 °C で 30 分間攪拌した。-78 °C で THP エーテル 54 (419 mg, 1.69 mmol) の無水 THF (7.0 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。その後、-78 °C にてクロロギ酸エチル (0.48 mL, 5.07 mmol) を滴下し、室温で 21 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のエタノール (10 mL) 溶液に 0 °C にて PPTS (50.0 mg, 0.198 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しアルコール 55 が 211 mg (2 工程, 84% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3393, 2235, 1713; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.64-5.81 (2H, m), 4.14-4.24 (3H, m), 2.32-2.36 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 1.19-1.88 (11H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153.8, 135.2, 133.7, 130.7, 129.0, 88.9, 73.4, 66.9, 64.4, 61.8, 35.0, 34.9, 34.8, 34.7, 31.8, 30.3, 26.6, 25.0, 24.8, 23.8, 18.8, 14.0; HRESIMS m/z: 259.1310 (Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 259.1310); Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.16; H, 8.53. Found: C, 70.99; H, 8.44.

### Ethyl 6-(4-Oxocyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (45b).

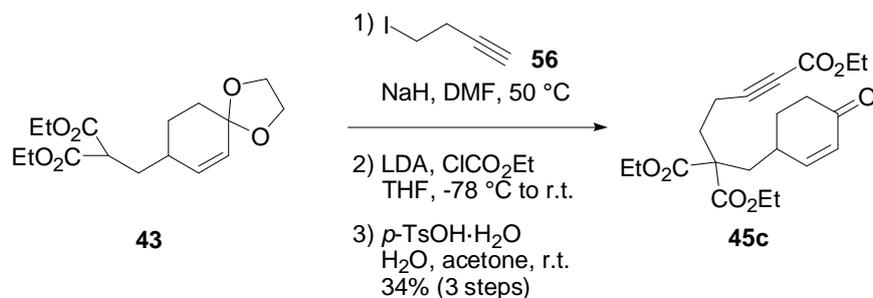


アルコール **55** (170 mg, 0.765 mmol) のジクロロメタン (7.8 mL) 溶液に 0 で Dess-Martin ペルヨージナン(DMP) (389 mg, 0.918 mmol)、炭酸水素ナトリウム (321 mg, 3.83 mmol) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45b** が 166 mg (99% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2234, 1708, 1683;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.83 (1H, ddd,  $J = 10.4, 2.5, 1.3$  Hz), 5.99 (1H, dd,  $J = 10.4, 1.9$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 2.32-2.54 (5H, m), 2.13 (1H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.31 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5, 154.1, 153.6, 129.3, 88.2, 73.7, 61.8, 36.8, 35.6, 33.6, 28.4, 24.9, 18.7, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 235.1329 (Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+ + \text{H}$ , 235.1334); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 71.77; H, 7.74. Found: C, 71.55; H, 7.76.

<Scheme 21 に関する実験>

#### Triethyl 6-(4-Oxocyclohex-2-enyl)hex-1-yne-1,5,5-tricarboxylate (**45c**).



1) ジエステル **43** (300 mg, 0.960 mmol) の無水 DMF (6.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (55%, 50.2 mg, 1.15 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、同温にて 4-ヨード-1-ブチン (**56**)<sup>21)</sup> (931 mg, 4.80 mmol) の無水 DMF (3.6 mL) 溶液を滴下し、50 で 15 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し生成物が含まれた分離困難な混合物が得られた。

2) ジイソプロピルアミン (0.30 mL, 2.09 mmol) の無水 THF (4.8 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.65 M ヘキサン溶液, 1.2 mL, 2.02 mmol) を滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分間撹拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1) の反応で得られた混合物の無水 THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。その後、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてクロロギ酸エチル (0.26 mL, 2.69 mmol) を滴下し、室温で 14 時間撹拌した。反応溶液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 2)の反応で得られた粗生成物のアセトン (6.8 mL) 溶液に  $0^{\circ}\text{C}$  にて水 (0.5 mL) 及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (12.8 mg, 0.0673 mmol) を順次加え、室温で 4 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45c** が 127 mg (3 工程, 34% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp:  $62-63^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2237, 1721, 1708, 1681;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.74 (1H, dd,  $J = 10.1, 2.0$  Hz), 5.96 (1H, dd,  $J = 10.1, 2.0$  Hz), 4.19-4.24 (6H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.04-2.39 (8H, m), 1.72 (1H, m), 1.25-1.32 (9H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.5, 170.6, 170.5, 153.6, 153.4, 129.3, 87.1, 73.9, 61.8, 61.8, 61.8, 56.4, 37.9, 36.5, 32.3, 31.7, 29.9, 14.5, 14.0, 14.0, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 393.1911 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_7$ :  $\text{M}^+ + \text{H}$ , 393.1913).

<Scheme 22 に関する実験>

#### (4-oxocyclohex-2-enyl)methyl acetate (**56**).

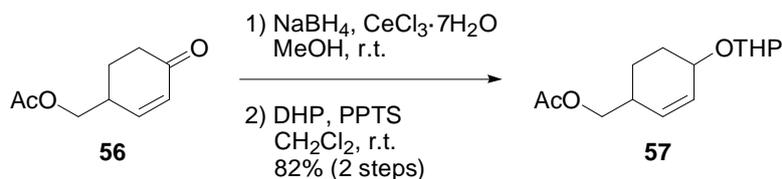


アルコール **40** (1.00 g, 7.93 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に  $0^{\circ}\text{C}$  でトリメチルアミン (3.3 mL, 23.8 mmol)、無水酢酸 (3.7 mL, 39.6 mmol) 及び DMAP (969 mg, 7.93 mmol) を順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 20 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

ウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 2：1）で精製しアセテート **56** が 1.23 g (92% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1739, 1681;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85 (1H, ddd,  $J = 10.2, 2.6, 1.4$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.5$  Hz), 4.17 (1H, dd,  $J = 10.9, 6.5$  Hz), 4.07 (1H, dd,  $J = 11.0, 6.5$  Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 2.55 (1H, dt,  $J = 16.9, 4.8$  Hz), 2.36-2.44 (1H, m), 2.09-2.18 (4H, m), 1.78-1.88 (1H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.8, 170.7, 149.8, 130.5, 66.0, 36.4, 35.8, 25.6, 20.7; HRESIMS  $m/z$ : 191.0682 (Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ :  $\text{M}^+\text{Na}$ , 191.0684); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ : C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.03; H, 7.25.

**(4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohex-2-enyl)methyl acetate (57).**



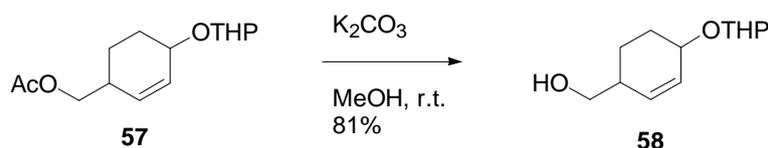
1) アセテート **56** (1.23 g, 7.30 mmol) のメタノール (37 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (3.81g, 10.2 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (359 mg, 9.49 mmol) を順次加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (22 mL) 溶液に 0 °C にて DHP (1.80 ml, 19.4 mmol) 及び PPTS (487 mg, 01.94 mmol) を順次加え、室温で 48 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 5：1）で精製し THP エーテル **57** が 1.35 g (2 工程, 82% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1712;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.68-5.92 (2H, m), 4.71-4.77 (1H, m), 4.14-4.27 (1H, m), 3.89-4.01 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 2.36-2.53 (1H, m), 2.03-2.15 (4H, m), 1.48-1.89 (8H, m), 1.26-1.39 (1H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.9, 170.9, 131.6, 130.6, 130.4, 130.3, 130.1, 129.7, 129.5, 129.2, 97.9, 96.8, 96.7, 94.5, 77.2, 71.3, 70.2, 69.4, 68.5, 67.5, 67.4, 67.2, 67.1, 62.7, 62.6, 62.6, 62.5, 62.4, 35.1, 35.0, 35.0, 34.9, 31.1, 31.1, 31.0, 31.0, 30.6, 29.0, 27.8, 27.0, 25.9, 25.9, 25.4, 23.9, 23.4, 21.6, 21.3, 20.8, 20.8, 19.7, 19.7, 19.6; HRESIMS

m/z: 277.1419 (Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 277.1416); *Anal.* Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.12; H, 8.72. Found: C, 66.21; H, 8.73.

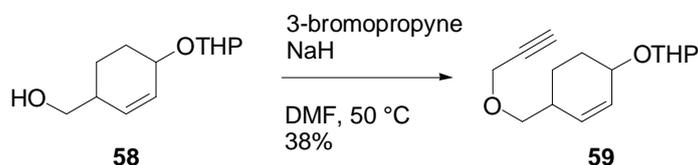
**(4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohex-2-enyl)methanol (58).**



THP エーテル **57** (1.30 g, 5.11 mmol) のメタノール(17 mL) 溶液に 0 にて炭酸カリウム (3.53 g, 25.6 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製しアルコール **58** が 883 mg (81% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3409; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.72-5.93 (2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 4.16-4.29 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.48-3.60 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 1.29-2.16 (11H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 131.6, 131.5, 131.3, 130.7, 130.4, 130.1, 130.1, 98.0, 97.9, 96.9, 96.6, 77.2, 71.7, 70.6, 69.8, 68.7, 66.5, 66.4, 66.1, 66.1, 62.7, 62.6, 62.6, 62.4, 38.4, 38.4, 38.3, 38.3, 31.1, 31.1, 31.0, 31.0, 29.3, 28.0, 27.3, 26.1, 25.4, 23.7, 23.2, 21.4, 21.1, 19.7, 19.6, 19.6; HRESIMS m/z: 235.1294 (Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 235.1310); *Anal.* Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.89; H, 9.50. Found: C, 67.49; H, 9.31.

**2-(4-((prop-2-ynyl)oxy)methyl)cyclohex-2-enyloxy)tetrahydro-2H-pyran (59).**

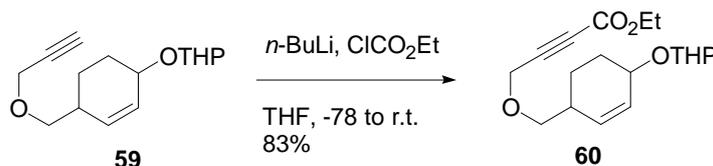


アルコール **58** (502 mg, 2.36 mmol) の無水 DMF (7.9 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 にて水素化ナトリウム (55%, 206 mg, 4.72 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、同温にて 3-プロモプロピン (0.9 mL, 11.8 mmol) を加え、50 にて 13 時間攪拌した。

反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）で精製しプロパルギルエーテル **59** が 213 mg (36% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2115;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.73-5.88 (2H, m), 4.71-4.77 (1H, m), 4.14-4.28 (3H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 3.35-3.53 (3H, m), 2.33-2.48 (2H, m), 1.26-2.17 (10H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 131.6, 131.2, 130.9, 130.9, 130.6, 129.8, 129.6, 128.6, 98.0, 97.9, 96.9, 96.6, 79.8, 79.8, 74.2, 74.2, 73.8, 73.8, 73.4, 73.3, 71.7, 70.5, 69.9, 68.7, 62.7, 62.6, 62.6, 62.4, 58.2, 58.2, 36.0, 35.9, 35.8, 35.8, 31.2, 31.2, 31.1, 31.1, 29.3, 28.0, 27.3, 26.0, 25.4, 24.2, 23.7, 21.8, 21.5, 19.8, 19.8, 19.7, 19.6; HRESIMS  $m/z$ : 273.1463 (Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ :  $\text{M}^+\text{Na}$ , 273.1467); *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : C, 71.97; H, 8.86. Found: C, 71.86; H, 8.90.

**ethyl 4-((4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohex-2-enyl)methoxy)but-2-ynoate (60).**

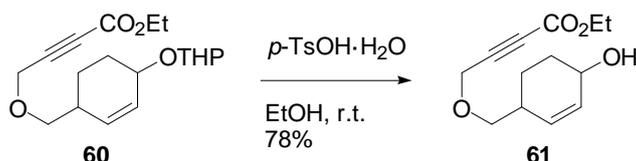


プロパルギルエーテル **59** (210 mg, 0.840 mmol) の無水 THF (8.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 で *n*-ブチルリチウム (1.69M ヘキサン溶液, 0.55 mL, 0.924 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。-78 でクロロギ酸エチル (160  $\mu\text{L}$ , 1.68 mmol) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）で精製しエチルエステル **60** が 224 mg (83% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2238, 1715;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.71-5.89 (2H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 4.14-4.27 (5H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 3.36-3.52 (3H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 1.48-2.08 (9H, m), 1.30-1.39 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.1, 131.3, 131.2, 130.9, 130.6, 130.3, 130.0, 129.8, 128.7, 98.0, 97.9, 83.3, 83.2, 78.0, 77.9, 77.2, 74.4, 74.3, 73.9, 73.9, 71.6, 70.4, 69.8, 68.6, 62.7, 62.6, 62.4, 62.0, 58.0, 36.0, 35.9, 35.8, 35.8, 31.2, 31.1, 31.1, 31.0, 29.3, 28.0, 27.2, 26.0, 25.4, 24.1, 23.6, 21.7, 21.5, 19.8, 19.7, 19.6; HRESIMS  $m/z$ : 345.1664 (Calcd for

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 345.1678); *Anal.* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: C, 67.06; H, 8.13. Found: C, 66.89; H, 8.20.

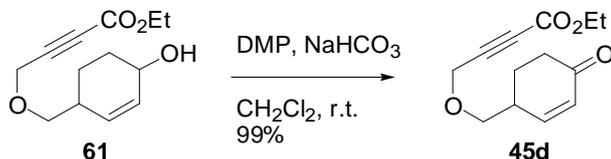
**ethyl 4-((4-hydroxycyclohex-2-enyl)methoxy)but-2-ynoate (61).**



エチルエステル **60** (157 mg, 0.488 mmol) のエタノール (4.9 mL) 溶液に 0 にて *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (18.6 mg, 0.0976 mmol) を加え、室温で 42 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しアルコール **61** が 108 mg (78% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3404, 2237, 1713; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.70-5.89 (2H, m), 4.18-4.28 (5H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 1.68-2.10 (2H, m), 1.23-1.59 (6H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153.1, 132.2, 131.4, 130.7, 130.2, 83.1, 78.0, 74.2, 73.9, 66.6, 64.4, 62.1, 58.1, 35.9, 31.2, 29.9, 23.6, 21.0, 13.9; HRESIMS m/z: 261.1105 (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na: M<sup>+</sup>+Na, 261.1103).

**ethyl 4-((4-oxocyclohex-2-enyl)methoxy)but-2-ynoate (45d).**

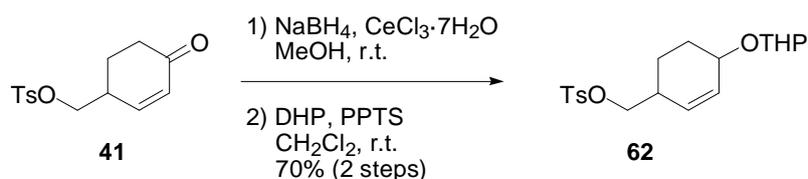


アルコール **61** (59.6 mg, 0.210 mmol) のジクロロメタン (4.2 mL) 溶液に 0 で DMP (134 mg, 0.315 mmol)、炭酸水素ナトリウム (88.2 mg, 1.05 mmol) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食

塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 2：1）で精製し 2-シクロヘキセノン **45d** が 49.3 mg (99% 収率) 無色油状物質として得られた。IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2238, 1713, 1681;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90-6.92 (1H, m), 6.06 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.2$  Hz), 4.32 (2H, s), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.52-3.62 (2H, m), 2.72-2.75 (1H, m), 2.54 (1H, dt,  $J = 16.8, 4.7$  Hz), 2.35-2.43 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 1.32 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.2, 152.9, 150.8, 130.2, 82.6, 78.3, 72.6, 62.1, 58.2, 36.6, 36.5, 25.6, 13.9; HRESIMS  $m/z$ : 237.1114 (Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+\text{H}$ , 237.1127); Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : C, 66.09; H, 6.83. Found: C, 65.83; H, 6.77.

<Scheme 23 に関する実験>

**(4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohex-2-enyl)methyl 4-Methylbenzenesulfonate (62).**



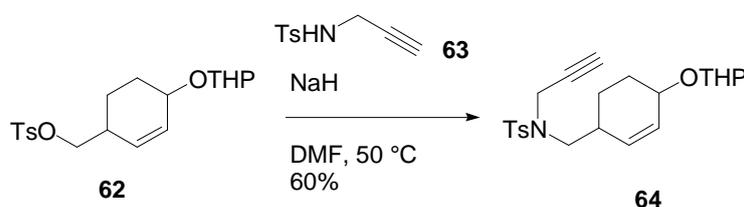
1) トシル酸エステル **41** (500 mg, 1.78 mmol) のメタノール (18 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (730 mg, 1.96 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (74.2 mg, 1.96 mmol) を順次加え、室温にて 3 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (9.0 mL) 溶液に 0 °C にて DHP (0.48 mL, 5.34 mmol)、PPTS (224 mg, 0.890 mmol) を順次加え、室温で 60 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）で精製し THP エーテル **62** が 564 mg (2 工程, 86% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1598, 1496, 1450, 1361, 1177;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.77-7.79 (2H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 5.85 (1H, m), 5.61 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.81-3.92 (3H, m), 3.49 (1H, m), 2.39-2.52 (4H, m), 1.23-2.06 (10H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144.7, 144.7, 133.0, 132.6, 131.4, 131.2, 130.2, 129.8, 129.0, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 98.1, 97.9, 97.0,

96.8, 77.2, 73.0, 72.9, 72.6, 72.5, 71.1, 70.0, 69.4, 68.3, 62.8, 62.7, 62.6, 62.5, 35.2, 35.2, 35.1, 35.1, 31.1, 31.1, 31.0, 31.0, 30.6, 28.7, 27.5, 26.7, 25.6, 25.4, 25.4, 23.4, 22.9, 21.6, 21.2, 20.9, 19.8, 19.7, 19.6; HRESIMS m/z: 389.1384 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>NaS: M<sup>+</sup>+Na, 389.1399); *Anal.* Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S: C, 62.27; H, 7.15. Found: C, 62.27; H, 7.20.

**4-Methyl-N-(prop-2-ynyl)-N-((4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohex-2-enyl)methyl)benzenesulfonamide (63).**

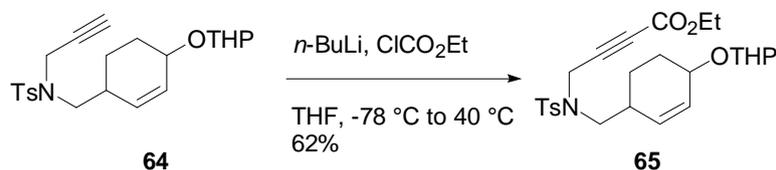


スルホンアミド **63**<sup>22)</sup> (314 mg, 1.50 mmol) の無水 DMF (3.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 0 °C で水素化ナトリウム (55%, 65.5 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。その後、0 °C にて THP エーテル **62** (500 mg, 1.36 mmol) の無水 DMF (3.8 mL) 溶液を加え、50 °C で 18 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しアルキン **64** が 331 mg (60% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3276, 2118, 1598, 1495, 1452, 1349, 1163; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.70-7.79 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 5.68-5.90 (2H, m), 4.74 (1H, m), 4.06-4.28 (3H, m), 3.88 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 2.37-2.50 (4H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 1.47-1.91 (8H, m), 1.31 (1H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 143.5, 143.4, 135.8, 135.7, 131.4, 131.2, 130.8, 130.5, 130.4, 130.2, 130.1, 129.8, 129.4, 129.4, 127.8, 127.7, 98.0, 96.9, 77.2, 76.4, 76.3, 74.0, 73.9, 71.5, 70.4, 69.7, 68.7, 62.7, 62.6, 50.8, 50.6, 50.2, 50.2, 37.0, 36.8, 33.6, 33.6, 33.5, 33.5, 31.1, 31.1, 29.1, 27.8, 27.1, 25.7, 25.5, 25.4, 24.7, 24.1, 22.0, 21.5, 19.8, 19.7, 19.7; HRESIMS m/z: 426.1686 (Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>NaS: M<sup>+</sup>+Na, 426.1715).

## Ethyl

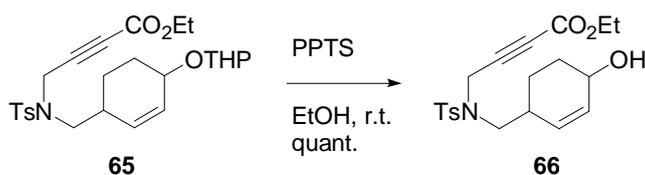
### 4-(4-Methyl-N-((4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohex-2-enyl)methyl)phenylsulfonamido)but-2-ynoate (65).



アルキン **64** (235 mg, 0.582 mmol) の無水 THF (5.8 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下  $-78$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.69M ヘキサン溶液, 0.4 mL, 0.698 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。 $-78$  でクロロギ酸エチル (0.1 mL, 0.116 mmol) を滴下し、 $40$  で 15 時間攪拌した。反応溶液を  $0$  に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製しエチルエステル **65** が 172 mg (62% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2240, 1713, 1598, 1495, 1448, 1351, 1162;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70-7.72 (2H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 5.67-5.91 (2H, m), 4.73 (1H, m), 4.12-4.34 (5H, m), 3.91 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.09 (1H, m), 1.47-1.92 (8H, m), 1.25-1.42 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.4, 152.4, 143.8, 143.8, 135.2, 135.2, 131.7, 130.9, 130.7, 130.5, 130.4, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4, 127.7, 127.6, 98.0, 97.9, 96.9, 79.9, 79.8, 77.4, 77.2, 71.4, 70.3, 69.6, 68.6, 62.7, 62.6, 62.0, 51.3, 51.1, 50.8, 50.8, 37.1, 36.9, 33.7, 33.6, 33.6, 31.1, 31.1, 29.1, 27.8, 27.0, 25.7, 25.4, 24.7, 24.1, 22.3, 22.0, 21.5, 19.8, 19.7, 19.7, 13.9; HRESIMS  $m/z$ : 498.1924 (Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{NaS}$ :  $\text{M}^+\text{+Na}$ , 498.1926).

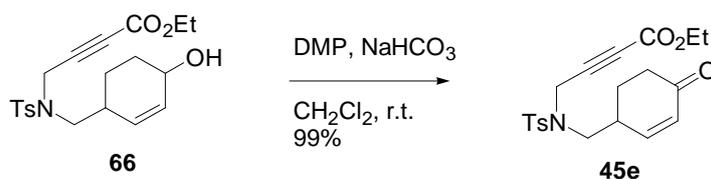
### Ethyl 4-(N-((4-Hydroxycyclohex-2-enyl)methyl)-4-methylphenylsulfonamido)but-2-ynoate (66).



エチルエステル **65** (142 mg, 0.299 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液に 0 にて PPTS (15.0 mg, 0.0598 mmol) を加え、室温で 42 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製しアルコール **66** が 117 mg (quant.) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3530, 3403, 2239, 1711, 1598, 1495, 1450, 1353, 1161;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71-7.74 (2H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 5.68-5.84 (2H, m), 4.13-4.31 (5H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 2.42-2.46 (4H, m), 2.11 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.35-1.54 (3H, m), 1.26-1.29 (3H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.4, 143.9, 135.2, 132.6, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 79.8, 77.5, 77.2, 66.4, 62.0, 51.1, 51.0, 37.0, 33.6, 30.9, 24.1, 21.8, 21.5, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 414.1350 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{NaS}$ :  $\text{M}^+\text{+Na}$ , 414.1351).

#### Ethyl 4-(4-Methyl-N-((4-oxocyclohex-2-enyl)methyl)-phenylsulfonamido)but-2-ynoate (**45e**).



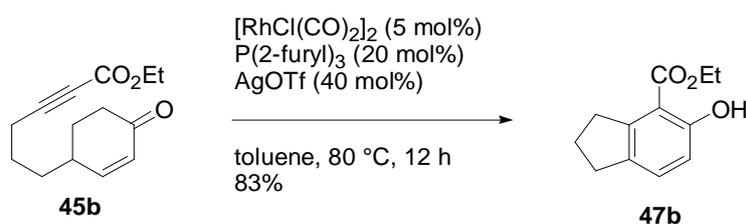
アルコール **66** (78.0 mg, 0.199 mmol) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液に 0 で DMP (118 mg, 0.279 mmol)、炭酸水素ナトリウム (83.6 mg, 0.995 mmol) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45d** が 75.9 mg (98% 収率) 白色固体物質として得られた。mp: 98-99 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2238, 1718, 1681, 1596, 1496, 1450, 1350, 1162;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.92 (1H, ddd,  $J = 10.4, 2.5, 1.3$  Hz), 6.08 (1H, dd,  $J = 10.4, 2.5$  Hz), 4.22-4.34 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.16-3.28 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.57 (1H, dt,  $J = 16.9, 4.8$  Hz), 2.35-2.43 (4H, m), 2.17 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.8, 152.3, 149.7, 144.3, 134.8, 130.5, 129.9, 129.9, 127.7, 127.7, 79.4, 77.8, 62.2, 50.3 37.4, 36.3, 34.6, 26.4, 21.5, 14.0; HRESIMS  $m/z$ : 412.1187 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{NaS}$ :  $\text{M}^+\text{+Na}$ , 412.1195); *Anal.* Calcd for

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 61.68; H, 5.95; N, 3.60. Found: C, 61.47; H, 5.94; N, 3.65.

<Table 5 に関する実験>

-entry 2, method A-

**Ethyl 5-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-indene-4-carboxylate (47b).**



[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (1.8 mg, 0.00463 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(2-furyl)<sub>3</sub> (4.3 mg, 0.0185 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、AgOTf (9.5 mg, 0.0370 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45b** (21.7 mg, 0.0926 mmol) の無水トルエン (0.8 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47b** が 15.9 mg (83% 収率) 白色固体物質として得られた。

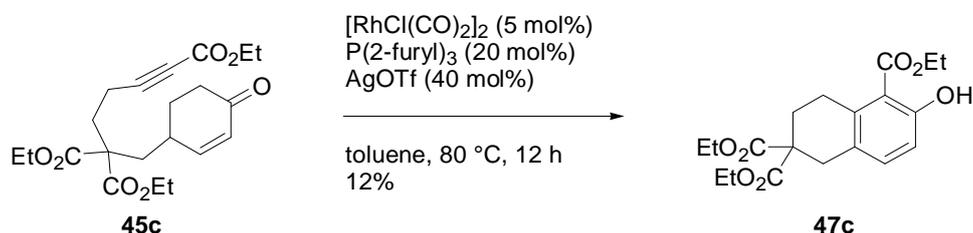
mp: 47-48 °C; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1657, 1604, 1466; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.1 (1H, s), 7.27 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.21 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.83 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.06 (2H, quintet, *J* = 7.6 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.3, 161.1, 146.5, 135.6, 130.7, 115.5, 110.0, 61.3, 35.6, 31.9, 25.1, 14.2; HRESIMS *m/z*: 207.1015 (Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: M<sup>+</sup>+H, 207.1021).

- entry 2, method B -

2-シクロヘキセノン **45b** (21.6 mg, 0.0922 mmol) の無水トルエン (1.2 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で In(OTf)<sub>3</sub> (5.2 mg, 0.00922 mmol) を加え 100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47b** が 2.3 mg (12% 収率) 得られた。

-entry 3, method A-

**Triethyl 2-Hydroxy-7,8-dihydronaphthalene-1,6,6(5H)-tricarboxylate (47c).**



[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.4 mg, 0.00617 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(2-furyl)<sub>3</sub> (5.7 mg, 0.0246 mmol) を加え同温にて 20 分間撹拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撹拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45c** (40.4 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (0.9 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47c** が 4.5 mg (12% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 104-105 °C; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1735, 1659, 1592, 1466; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.0 (1H, s), 7.16 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.43 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.19 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.20 (2H, s), 3.13 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.27 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.23 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4, 171.3, 171.3, 161.3, 137.3, 135.6, 125.5, 116.9, 112.1, 61.6, 61.4, 61.4, 52.9, 35.1, 28.4, 26.4, 14.2, 14.0, 14.0; HRESIMS *m/z*: 365.1588 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>: M<sup>+</sup>+H, 365.1600).

- entry 3, method B -

2-シクロヘキセノン **45c** (40.1 mg, 0.102 mmol) の無水トルエン (1.3 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で In(OTf)<sub>3</sub> (5.7 mg, 0.0102 mmol) を加え 100 で 12 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

-entry 4, method A-

[RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.00514 mmol) の無水トルエン (0.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で P(2-furyl)<sub>3</sub> (4.8 mg, 0.0206 mmol) を加え同温にて 20 分間撹拌した後、AgOTf (10.6 mg, 0.0411 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間撹拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45d** (24.3 mg, 0.103 mmol) の無水トルエン (0.9 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間

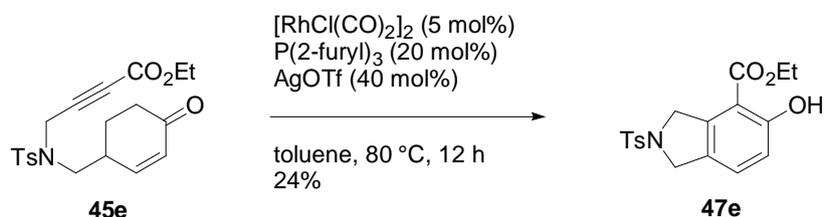
攪拌した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

- entry 4, method B -

2-シクロヘキセノン **45d** (26.0 mg, 0.110 mmol) の無水トルエン (1.4 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (6.2 mg, 0.0110 mmol) を加え 100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

-entry 5, method A-

**Ethyl 5-Hydroxy-2-tosylisoindoline-4-carboxylate (47e).**



$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  (1.5 mg, 0.00386 mmol) の無水トルエン (0.3 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で  $\text{P}(\text{2-furyl})_3$  (3.6 mg, 0.0154 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、 $\text{AgOTf}$  (7.9 mg, 0.0308 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45e** (30.0 mg, 0.0771 mmol) の無水トルエン (0.7 mL) 溶液を滴下し、100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47e** が 6.6 mg (24% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 204-205 °C; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1657, 1604, 1466;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.1 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.83 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 2.40 (3H, s), 1.44 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.7, 162.2, 143.7, 143.7, 137.9, 134.0, 129.8, 129.8, 129.0, 127.5, 127.5, 117.8, 108.4, 62.0, 55.8, 52.9, 21.5, 14.3; HRESIMS  $m/z$ : 362.1074 (Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 362.1062).

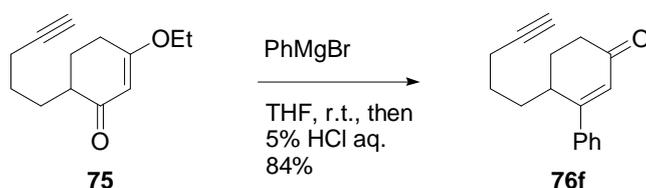
- entry 5, method B -

2-シクロヘキセノン **45e** (22.0 mg, 0.0565 mmol) の無水トルエン (0.8 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (3.2 mg, 0.00565 mmol) を加え 100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47e** が 11.6 mg (57% 収率) 得られた。

## 第二章 第一節 実験の部

<Scheme 27 に関する実験>

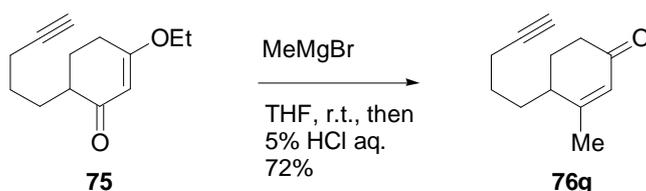
### 4-Pent-4-ynyl-3-phenylcyclohex-2-enone (76f).



2-シクロヘキセノン **75**<sup>20)</sup> (413 mg, 2.00 mmol) の無水 THF (2.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でフェニルマグネシウムブロミド (1.09 M THF 溶液, 2.8 mL, 3.00 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0 °C で 5% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **76f** が 397 mg (84% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3294, 2116, 1662, 1601, 1493, 1444;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40-7.51 (5H, m), 6.26 (1H, s), 3.01 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.06-2.30 (4H, m), 1.91 (1H, t,  $J = 2.6$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.7, 164.6, 138.4, 129.9, 128.9, 128.9, 126.6, 126.6, 125.5, 83.6, 68.8, 35.7, 32.7, 30.4, 26.7, 25.5, 18.1; FABMS  $m/z$ : 239 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 77 ( $\text{Ph}^+$ ); HRFABMS  $m/z$ : 239.1461 (Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 239.1436).

### 3-Methyl-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enone (76g).

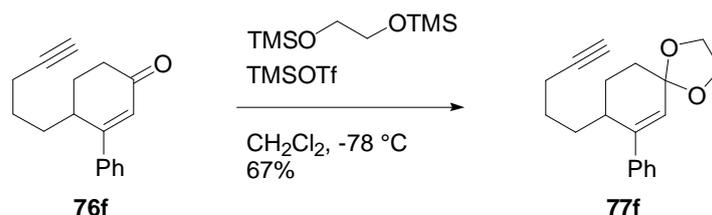


2-シクロヘキセノン **75** (415 mg, 2.01 mmol) の無水 THF (2.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気

気下 0 でメチルマグネシウムブロミド (1.06 M THF 溶液, 2.8 mL, 3.00 mmol) を滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。0 で 5% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 10 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **76g** が 254 mg (72% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2116, 1663;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.84 (1H, s), 2.44 (1H, m), 2.19-2.33 (4H, m), 1.84-2.12 (6H, m), 1.53-1.80 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5, 165.7, 126.9, 83.7, 68.8, 38.9, 33.7, 29.6, 26.3, 26.0, 22.8, 18.3; FABMS  $m/z$ : 177 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 177.1261 (Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 177.1279).

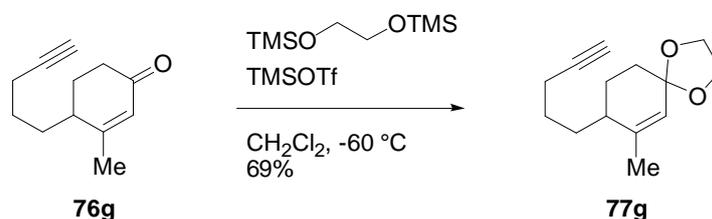
#### 8-Pent-4-ynyl-7-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (**77f**).



2-シクロヘキセノン **76f** (397 mg, 1.67 mmol) の無水ジクロロメタン (8.4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78 で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (4.1 mL, 16.7 mmol)、TMSOTf (60  $\mu\text{L}$ , 0.334 mmol) を順次加え、同温で 5 日間攪拌した。-78 でピリジン (1.0 mL) を加え、同温で 5 分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製しアセタール **77f** が 313 mg (67% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3289, 2116, 1662, 1599, 1491, 1444, 1112, 1099;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.32 (5H, m), 5.70 (1H, s), 3.94-4.09 (4H, m), 2.71 (1H, m), 1.75-2.10 (7H, m), 1.25-1.59 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.7, 141.0, 128.3, 128.3, 127.5, 126.7, 126.7, 125.4, 106.2, 84.2, 68.3, 64.6, 64.4, 35.4, 31.1, 30.1, 26.3, 24.8, 18.3; FABMS  $m/z$ : 283 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 215; HRFABMS  $m/z$ : 283.1715 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 283.1698).

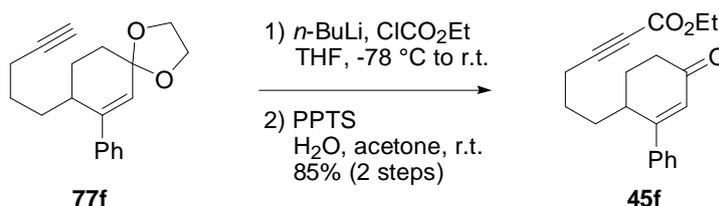
### 7-Methyl-8-pent-4-ynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (77g).



2-シクロヘキセノン **76g** (254 mg, 1.44 mmol) の無水ジクロロメタン (6.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78 °C で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (3.2 mL, 13.1 mmol)、TMSOTf (50 μL, 0.276 mmol) を順次加え、-60 °C で 70 時間撹拌した。-60 °C でピリジン (0.52 mL) を加え、同温で 5 分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製しアセタール **77g** が 221 mg (69% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3288, 2116, 1079, 1101; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.35 (1H, s), 3.91-4.01 (4H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 1.35-1.98 (13H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.4, 123.4, 106.4, 84.3, 68.4, 64.4, 64.4, 38.0, 30.9, 30.4, 25.9, 25.2, 21.6, 18.5; FABMS m/z: 221 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS m/z: 221.1528 (Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>; M<sup>+</sup>+H, 221.1542).

### Ethyl 6-(4-Oxo-2-phenylcyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (45f).



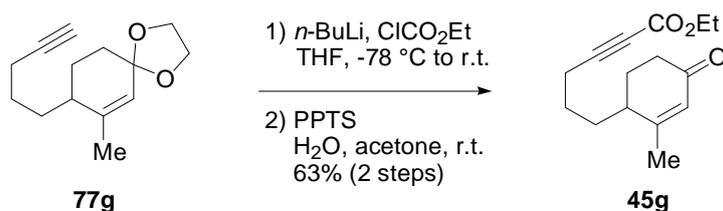
1) アセタール **77f** (313 mg, 1.11 mmol) の無水 THF (5.6 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.67 M ヘキサン溶液, 0.8 mL, 1.33 mmol) を滴下し、同温で 1 時間撹拌した。その後、-78 °C にてクロロギ酸エチル (0.2 mL, 2.22 mmol) を滴下し、室温で 2.5 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (4.4 mL) 溶液に 0 °C にて水 (0.8 mL) 及び

PPTS (55.3 mg, 0.220 mmol) を順次加え、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45f** が 292 mg (2 工程, 85% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1703, 1665;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40-7.50 (5H, m), 6.26 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (1H, m), 2.07-2.62 (6H, m), 1.53-1.71 (4H, m), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5, 164.2, 153.7, 138.4, 130.0, 129.0, 129.0, 126.6, 126.6, 125.8, 88.1, 73.6, 61.8, 35.7, 32.8, 30.6, 25.9, 25.6, 18.4, 13.9; FABMS  $m/z$ : 311 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 237 ( $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 311.1632 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 311.1647).

#### Ethyl 6-(2-Methyl-4-oxocyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (**45g**).



1) アセタール **77g** (221 mg, 1.00 mmol) の無水 THF (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.67 M ヘキサン溶液, 0.7 mL, 1.20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。その後、 $-78^\circ\text{C}$  にてクロロギ酸エチル (0.2 mL, 2.09 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

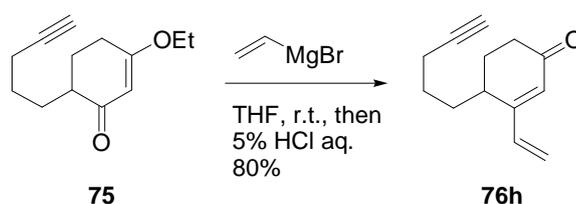
2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (4.0 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  にて水 (0.7 mL) 及び PPTS (50.3 mg, 0.200 mmol) を順次加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45g** が 155 mg (2 工程, 63% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1704, 1665;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.85 (1H, s), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.24-2.48 (5H, m), 1.51-2.13 (9H, m), 1.30 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.3, 165.2, 153.7, 127.0, 100.6, 88.1, 73.8, 61.8, 38.8, 33.7, 29.8, 26.0, 25.5, 22.8,

18.6, 13.9; FABMS  $m/z$ : 249 ( $M^+ + H$ ), 175 ( $M^+ - CO_2Et$ ); HRFABMS  $m/z$ : 249.1523 (Calcd for  $C_{15}H_{21}O_3$ :  $M^+ + H$ , 249.1491).

<Scheme 28 に関する実験>

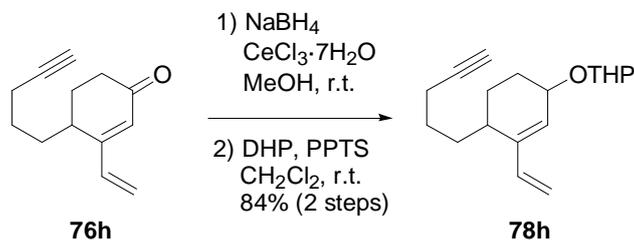
#### 4-Pent-4-ynyl-3-vinylcyclohex-2-enone (76h).



2-シクロヘキセノン **75** (413 mg, 2.00 mmol) の無水 THF (2.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でビニルマグネシウムブロミド (1.0 M ヘキサン溶液, 3.00 mL, 3.00 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。0 °C で 5% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 10 分間攪拌した。0 °C にて反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **76h** が 301 mg (80% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 3292, 2115, 1660;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.40 (1H, dd,  $J = 10.8, 17.6$  Hz), 5.89 (1H, s), 5.72 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 5.49 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 2.69 (1H, m), 2.19-2.58 (4H, m), 1.96-2.11 (3H, m), 1.60-1.78 (4H, m);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 200.1, 161.3, 136.9, 127.2, 120.9, 83.7, 68.9, 32.7, 32.7, 30.0, 26.9, 25.0, 18.1; FABMS  $m/z$ : 189 ( $M^+ + H$ ); HRFABMS  $m/z$ : 189.1292 (Calcd for  $C_{13}H_{17}O$ :  $M^+ + H$ , 189.1279).

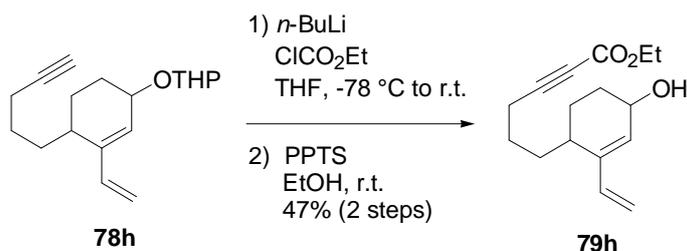
## 2-(4-Pent-4-ynyl-3-vinylcyclohex-2-enyloxy)tetrahydropyran (78h).



1) 2-シクロヘキセノン **76h** (291 mg, 1.54 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (630 mg, 1.69 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (63.9 mg, 1.69 mmol) を順次加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (6.9 mL) 溶液に 0 °C にて DHP (370 μL, 4.11 mmol) 及び PPTS (34.4 mg, 0.137 mmol) を順次加え、室温で 4 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し THP エーテル **78h** が 358 mg (2 工程, 84% 収率) 無色油状物質として得られた。IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3298, 2117, 1020; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.22 (1H, m), 5.72 (1H, m), 5.21 (1H, m), 5.04 (1H, m), 4.76 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.17-2.32 (3H, m), 1.24-1.95 (15H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 142.5, 142.4, 138.4, 130.7, 129.3, 112.7, 112.4, 98.2, 96.7, 84.4, 73.2, 71.9, 68.3, 62.7, 62.6, 32.3, 31.5, 31.1, 31.0, 27.3, 27.3, 25.8, 25.4, 24.2, 24.0, 23.9, 19.7, 19.6, 18.4; FABMS m/z: 273 (M<sup>+</sup>-H), 173 (M<sup>+</sup>-OTHP); HRFABMS m/z: 273.1865 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>: M<sup>+</sup>-H, 273.1855).

## Ethyl 6-(4-Hydroxy-2-vinylcyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (79h).

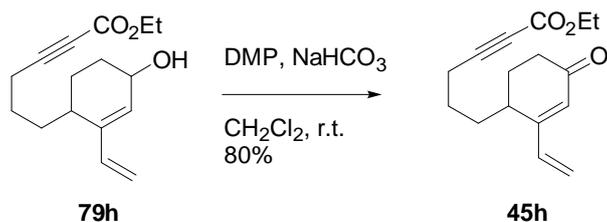


1) THP エーテル **78h** (204 mg, 0.743 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液, 0.55 mL, 0.892 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。その後、-78 °C にてクロロギ酸エチル (140  $\mu$ L, 1.49 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のエタノール (6.0 mL) 溶液に 0 °C にて PPTS (28.4 mg, 0.113 mmol) を順次加え、室温で 36 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しアルコール **79h** が 91.6 mg (2 工程, 47% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3367, 2234, 1706;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.22 (1H, dd,  $J = 11.0, 17.8$  Hz), 5.67 (1H, s), 5.19 (1H, d,  $J = 17.8$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.31 (1H, br), 4.21 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.28-2.40 (3H, m), 1.95 (1H, m), 1.41-1.83 (8H, m), 1.31 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.9, 142.1, 138.1, 131.5, 113.1, 88.9, 73.4, 67.8, 61.7, 32.3, 31.7, 27.9, 26.3, 24.1, 18.7, 13.9; FABMS  $m/z$ : 261 ( $\text{M}^+-\text{H}$ ), 245 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 261.1508 (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+-\text{H}$ , 261.1491).

#### Ethyl 6-(4-Oxo-2-vinylcyclohex-2-enyl)-hex-2-ynoate (**45h**).



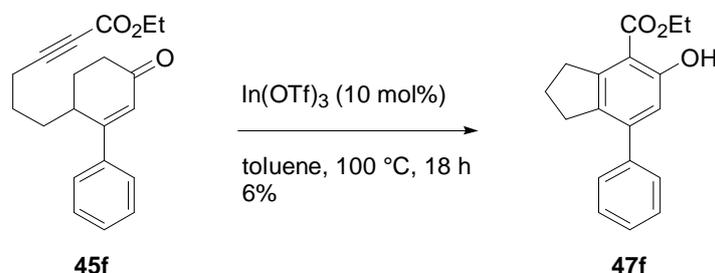
アルコール **79h** (91.6 mg, 0.349 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に 0 °C で DMP (296 mg, 0.698 mmol)、炭酸水素ナトリウム (293 mg, 3.49 mmol) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45h** が 72.7 mg (80% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1702, 1664;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.40 (1H, dd,  $J = 10.8, 17.6$  Hz), 5.90 (1H, s), 5.71 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 5.50 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.68 (1H, m), 2.33-2.57 (4H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 1.51-1.86 (4H, m), 1.30 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.9, 160.8, 153.7, 136.9, 127.4, 120.9, 88.1, 73.7, 61.8, 32.7, 32.7, 30.3, 26.1, 25.0, 18.5, 13.9; FABMS  $m/z$ : 261 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 187 ( $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 261.1485 (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 261.1491).

<Table 6 に関する実験>

-entry 1-

**Ethyl 5-Hydroxy-7-phenylindane-4-carboxylate (47f).**



2-シクロヘキセノン **45f** (37.2 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (6.7 mg, 0.0120 mmol) を加え 100 で 18 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47f** が 2.1 mg (6% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 129-130 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1598, 1558, 1459;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.17 (1H, s), 7.35-7.44 (5H, m), 6.85 (1H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.27 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.02 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.3, 161.3, 147.5, 144.6, 140.4, 133.6, 128.3, 128.3, 128.3, 128.3, 127.7, 115.7, 109.0, 61.2, 35.6, 31.8, 25.2, 14.1; FABMS  $m/z$ : 283 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 283.1341 (Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 283.1334).

-entry 2-

2-シクロヘキセノン **45f** (37.2 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴ

ン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (13.5 mg, 0.0240 mmol) を加え 100 で 18 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47f** が 13.8 mg (40% 収率) 得られた。

-entry 3-

2-シクロヘキセノン **45f** (37.2 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (20.2 mg, 0.0359 mmol) を加え 100 で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47f** が 12.9 mg (38% 収率) 得られた。

-entry 4-

$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  (6.2 mg, 0.0159 mmol) の無水トルエン (0.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で  $\text{P}(2\text{-furyl})_3$  (15.3 mg, 0.0659 mmol) を加え同温にて 20 分間攪拌した後、 $\text{AgOTf}$  (24.7 mg, 0.0960 mmol) を加え、同温にてさらに 30 分間攪拌した。室温で 2-シクロヘキセノン **45f** (37.2 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を滴下し、100 で 18 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47f** が 16.9 mg (50% 収率) 得られた。

<Table 7 に関する実験>

-entry 2-

2-シクロヘキセノン **45b** (28.5 mg, 0.122 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (13.7 mg, 0.0243 mmol) を加え 100 で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47b** が 3.8 mg (15% 収率) 得られた。

-entry 3-

2-シクロヘキセノン **45g** (29.6 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (13.5 mg, 0.0240 mmol) を加え 100 で 20 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

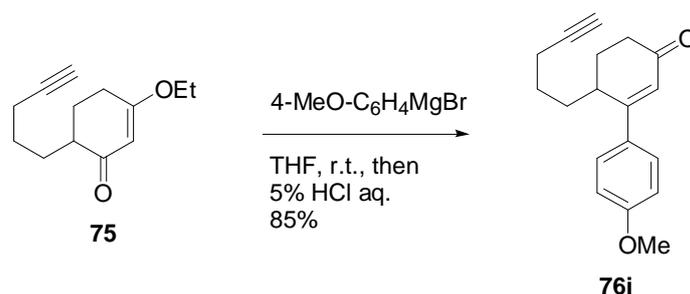
-entry 4-

2-シクロヘキセノン **45h** (35.4 mg, 0.136 mmol) の無水トルエン (1.7 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (15.2 mg, 0.0270 mmol) を加え 100 で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物は複雑な混合物であった。

## 第二章 第二節 実験の部

<Scheme 31 に関する実験>

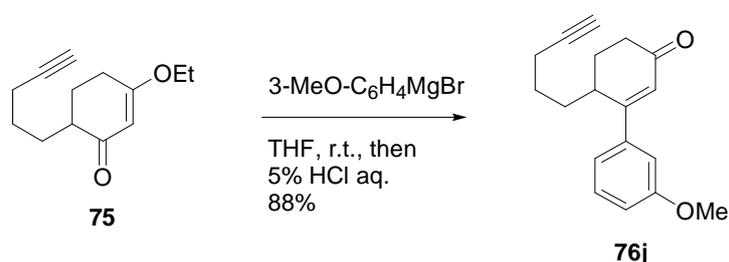
### 3-(4-Methoxyphenyl)-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enone (76i).



4-ブromoアニソール (1.30 mL, 10.5 mmol) の無水 THF (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で屑状マグネシウム (306 mg, 12.6 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。<sup>36)</sup> その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン 75 (539 mg, 2.61 mmol) の無水 THF (11 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0 °C で 5% 塩酸 (5.2 mL) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン 76i が 588 mg (85% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 63-64 °C; IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3236, 2051, 1643, 1511, 1456; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.26 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.99 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.04-2.25 (4H, m), 1.92 (1H, t, *J* = 2.6 Hz), 1.51-1.72 (4H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.5, 163.8, 161.1, 130.0, 128.0, 128.0, 123.5, 114.1, 114.1, 83.6, 68.7, 55.2, 35.2, 32.3, 30.2, 26.7, 25.1, 18.1; FABMS *m/z*: 269 (M<sup>+</sup>+H), 107 (MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>); HRFABMS *m/z*: 269.1520 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: M<sup>+</sup>+H, 269.1542).

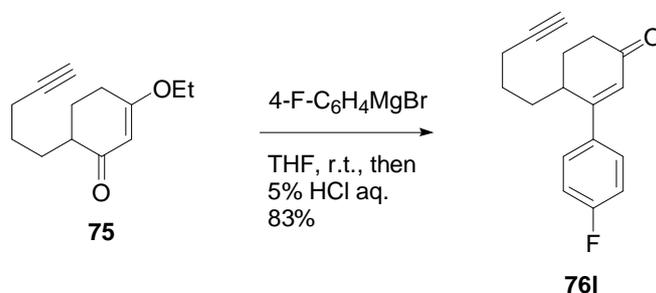
### 3-(3-Methoxy-phenyl)-4-pent-4-ynyl-cyclohex-2-enone (76j).



3-ブromoアニソール (0.5 mL, 4.00 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で屑状マグネシウム (146 mg, 6.00 mmol) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。<sup>37)</sup> その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン 75 (206 mg, 1.00 mmol) の無水 THF (4.2 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。0 °C で 5% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 1.5 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン 76j が 236 mg (88% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3289, 2116, 1661, 1597, 1575, 1488, 1456; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 6.25 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.98 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.04-2.29 (4H, m), 1.91 (1H, t, *J* = 2.6 Hz), 1.48-1.69 (4H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.7, 164.5, 159.9, 140.0, 129.9, 125.6, 119.0, 115.3, 112.3, 83.7, 68.8, 55.3, 35.9, 32.7, 30.4, 26.8, 25.5, 18.2; FABMS *m/z*: 269 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS *m/z*: 269.1543 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: M<sup>+</sup>+H, 269.1542).

### 3-(4-Fluorophenyl)-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enone (76l).

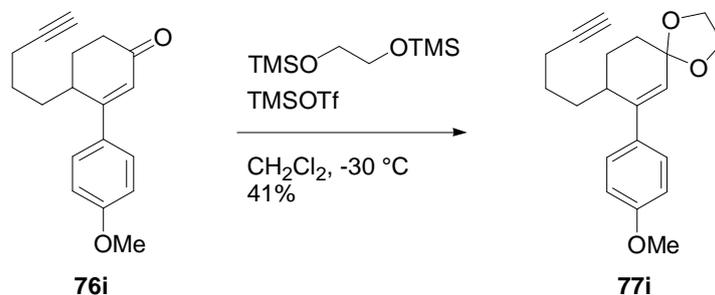


4-ブromoフルオロベンゼン (330 μL, 3.00 mmol) の無水 THF (6.0 mL) 溶液にアルゴン

雰囲気下 0 で屑状マグネシウム (73.1 mg, 3.01 mmol) を加え、室温で 5 時間撹拌した。  
<sup>38)</sup> その後、0 で 2-シクロヘキセノン **75** (413 mg, 2.00 mmol) の無水 THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。0 で 5% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 10 分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **76i** が 426 mg (83% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 62-63 °C; IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3305, 2111, 1598, 1509, 1446; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.47-7.51 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 6.22 (1H, s), 2.96 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.10-2.28 (4H, m), 1.91 (1H, t, *J* = 2.6 Hz), 1.50-1.71 (4H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.3, 165.3, 163.1, 162.0, 134.3, 128.5, 128.4, 125.3, 115.9, 115.7, 83.5, 68.8, 35.6, 32.5, 30.1, 26.5, 25.2, 18.0; FABMS *m/z*: 257 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS *m/z*: 257.1349 (Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FO: M<sup>+</sup>+H, 257.1342).

#### 7-(4-Methoxyphenyl)-8-pent-4-ynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (**77i**).

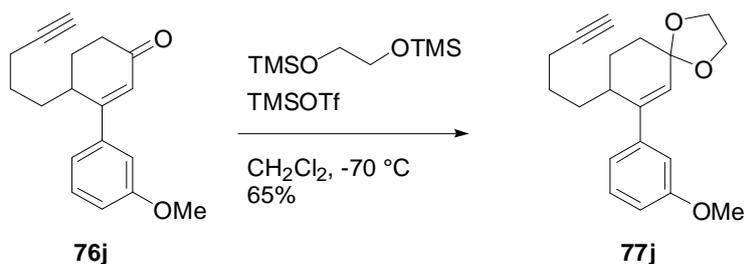


2-シクロヘキセノン **76i** (542 mg, 2.02 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78 で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (4.0 mL, 16.2 mmol)、TMSOTf (70 μL, 0.404 mmol) を順次加え、-30 で 4 日間撹拌した。-30 でピリジン (0.8 mL) を加え、同温で 5 分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製しアセタール **77i** が 260 mg (41% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3290, 2116, 1607, 1510, 1456, 1243, 1110; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.65 (1H, s), 3.95-4.06 (4H, m), 3.81 (3H, s), 2.67 (1H, m), 1.75-2.10 (6H, m), 1.25-1.60 (5H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.2, 147.1, 133.2,

127.7, 127.7, 124.0, 113.6, 113.6, 106.4, 84.3, 68.3, 64.6, 64.4, 55.2, 35.3, 31.0, 29.9, 26.4, 24.7, 18.3; FABMS  $m/z$ : 313 ( $M^+ + H$ ), 245; HRFABMS  $m/z$ : 313.1795 (Calcd for  $C_{20}H_{25}O_3$ :  $M^+ + H$ , 313.1804).

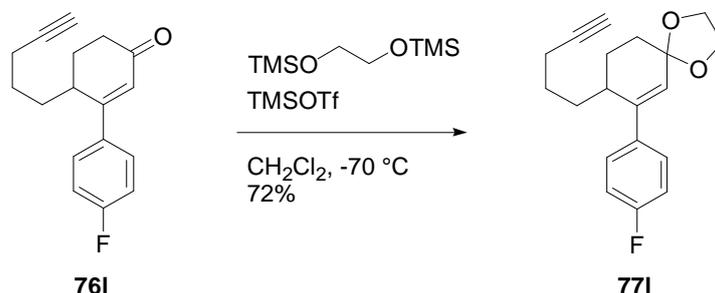
**7-(3-Methoxy-phenyl)-8-pent-4-ynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (77j).**



2-シクロヘキセノン **76j** (236 mg, 0.881 mmol) の無水ジクロロメタン (8.8 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 $-78\text{ }^\circ C$  で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (0.9 mL, 3.52 mmol)、TMSOTf (32  $\mu L$ , 0.176 mmol) を順次加え、 $-70\text{ }^\circ C$  で2日間攪拌した。 $-70\text{ }^\circ C$  でピリジン (0.4 mL) を加え、同温で 5 分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しアセタール **77j** が 177 mg (65% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 3289, 2116, 1607, 1597, 1577, 1488, 1457, 1285, 1111;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.22 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 5.70 (1H, s), 3.93-4.08 (4H, m), 3.81 (3H, s), 2.66 (1H, m), 1.74-2.23 (6H, m), 1.33-1.64 (5H, m);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 159.6, 147.6, 142.5, 129.2, 125.4, 119.2, 113.0, 112.4, 106.2, 84.2, 68.3, 64.6, 64.4, 55.2, 35.6, 31.1, 30.1, 26.3, 24.8, 18.3; FABMS  $m/z$ : 313 ( $M^+ + H$ ), 245; HRFABMS  $m/z$ : 313.1807 (Calcd for  $C_{20}H_{25}O_3$ :  $M^+ + H$ , 313.1804).

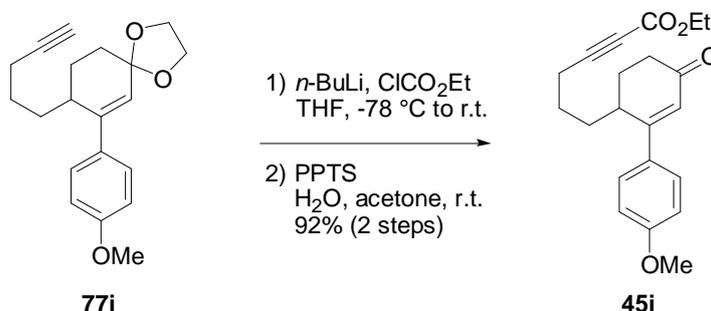
**7-(4-Fluorophenyl)-8-pent-4-ynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (77I).**



2-シクロヘキセノン **76I** (426 mg, 1.66 mmol) の無水ジクロロメタン (8.3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 $-78$  で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (4.1 mL, 16.6 mmol)、TMSOTf (60  $\mu\text{L}$ , 0.330 mmol) を順次加え、 $-70$  で2日間撹拌した。 $-70$  でピリジン (0.7 mL) を加え、同温で5分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製しアセタール **77I** が 358 mg (72% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3302, 2116, 1603, 1508, 1456, 1224, 1112;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.31 (2H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 5.66 (1H, s), 3.95-4.06 (4H, m), 2.64 (1H, m), 1.74-2.10 (7H, m), 1.32-1.58 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.0, 160.8, 146.7, 136.9, 136.9, 128.3, 128.2, 125.6, 115.3, 115.0, 106.1, 84.1, 68.4, 64.4, 64.4, 35.5, 30.9, 30.0, 26.2, 24.7, 18.2; FABMS  $m/z$ : 301 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 233; HRFABMS  $m/z$ : 301.1592 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FO}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 301.1604).

**Ethyl 6-[2-(4-Methoxyphenyl)-4-oxocyclohex-2-enyl]-hex-2-ynoate (45i).**



1) アセタール **77i** (233 mg, 0.744 mmol) の無水 THF (7.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 $-78$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液, 0.7 mL, 1.12 mmol) を滴下し、同温で

1 時間撈拌した。その後、-78 にてクロロギ酸エチル (140  $\mu$ L, 1.49 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間撈拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (7.0 mL) 溶液に 0 にて水 (1.3 mL) 及び PPTS (37.4 mg, 0.149 mmol) を順次加え、室温で 18 時間撈拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45i** が 232 mg (2 工程, 92% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1704, 1656;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.25 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.00 (1H, m), 2.08-2.60 (6H, m), 1.54-1.77 (4H, m), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.4, 163.5, 161.2, 153.6, 130.0, 128.0, 128.0, 123.8, 114.3, 114.3, 88.1, 73.6, 61.7, 55.2, 35.2, 32.4, 30.5, 25.9, 25.2, 18.4, 13.8; FABMS  $m/z$ : 341 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 267 ( $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 341.1777 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 341.1753).

#### Ethyl 6-[2-(3-Methoxyphenyl)-4-oxocyclohex-2-enyl]-hex-2-ynoate (**45j**).



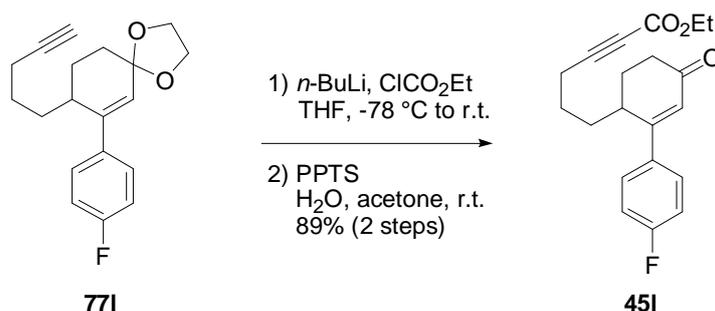
1) アセタール **77j** (177 mg, 0.568 mmol) の無水 THF (6.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 で *n*-ブチルリチウム (1.39 M ヘキサン溶液, 0.5 mL, 0.738 mmol) を滴下し、同温で 1 時間撈拌した。その後、-78 にてクロロギ酸エチル (140  $\mu$ L, 1.49 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間撈拌した。反応溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (5.7 mL) 溶液に 0 にて水 (0.4 mL) 及び PPTS (28.5 mg, 0.114 mmol) を順次加え、室温で 12 時間撈拌した。反応溶液に飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し 2-シクロヘキセノン **45j** が 135 mg (2 工程, 70% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2234, 1704, 1664;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 6.24 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.83 (3H, s), 2.98 (1H, m), 2.08-2.62 (6H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5, 164.2, 160.0, 153.7, 139.9, 129.9, 125.8, 119.0, 115.3, 112.2, 88.1, 73.6, 61.8, 55.2, 35.9, 32.8, 30.7, 25.9, 25.6, 18.5, 13.9; FABMS  $m/z$ : 341 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 267 ( $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 341.1739 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 341.1753).

#### Ethyl 6-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxocyclohex-2-enyl]hex-2-ynoate (**45l**).



1) アセタール **77l** (358 mg, 1.19 mmol) の無水 THF (6.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.67 M ヘキサン溶液, 0.9 mL, 1.43 mmol) を滴下し、同温で 1 時間撹拌した。その後、 $-78^\circ\text{C}$  にてクロロギ酸エチル (0.2 mL, 2.38 mmol) を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

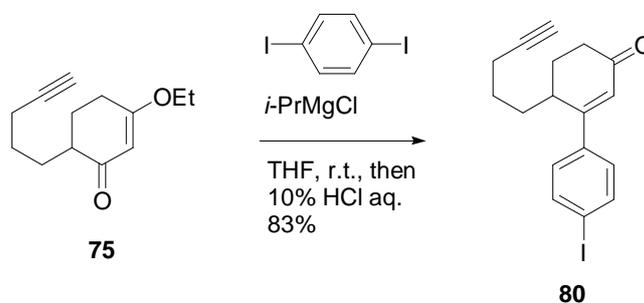
2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (12 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  にて水 (0.9 mL) 及び PPTS (59.8 mg, 0.238 mmol) を順次加え、室温で 7 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し 2-シクロヘキセノン **45l** が 348 mg (2 工程, 89% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1703, 1663;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.45-7.50 (2H, m), 7.08-7.14

(2H, m), 6.22 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (1H, m), 2.07-2.60 (6H, m), 1.52-1.75 (4H, m), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.2, 165.5, 162.9, 162.1, 153.6, 134.3, 134.3, 128.6, 128.5, 125.6, 116.2, 115.9, 87.9, 73.7, 61.8, 35.7, 32.6, 30.3, 25.7, 25.4, 18.3, 13.9; FABMS  $m/z$ : 329 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 255 ( $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 329.1560 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FO}_3$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 329.1553).

<Scheme 32 に関する実験>

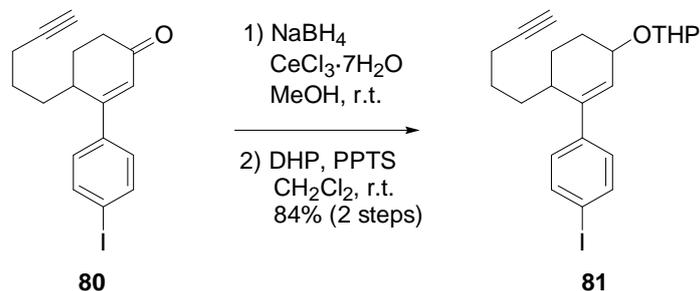
### 3-(4-Iodophenyl)-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enone (80).



1,4-ジヨードベンゼン (5.28 g, 16.0 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (1.0 M THF 溶液, 16 mL, 16.0 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン 75 (825 mg, 4.00 mmol) の無水 THF (5.0 mL) 溶液を滴下し、40 °C で 2 時間攪拌した。0 °C で 10% 塩酸 (2.0 mL) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン 80 が 1.21 g (83% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2115, 1661, 1598, 1578, 1484, 1455;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.23 (1H, s), 2.95 (1H, m), 2.37-2.61 (2H, m), 2.08-2.28 (4H, m), 1.92 (1H, t,  $J = 2.6$  Hz), 1.46-1.70 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.4, 163.3, 138.1, 138.1, 137.9, 128.3, 128.3, 125.7, 96.1, 83.5, 68.9, 35.5, 32.7, 30.3, 26.6, 25.4, 18.1; FABMS  $m/z$ : 365 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 365.0402 (Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IO}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 365.0402).

2-[3-(4-Iodophenyl)-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enyloxy]tetrahydropyran (**81**).

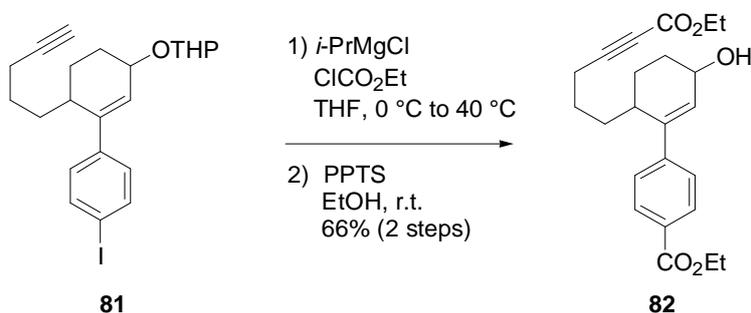


1) 2-シクロヘキセノン **80** (1.20 g, 3.31 mmol) のメタノール (33 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.48 g, 3.97 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (150 mg, 3.97 mmol) を順次加え、室温にて 5 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (15 mL) 溶液に 0 °C にて DHP (1.2 mL, 13.2 mmol) 及び PPTS (415 mg, 1.66 mmol) を順次加え、室温で 18 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し THP エーテル **81** が 1.26 g (2 工程, 84% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2116, 1484, 1453, 1440, 1020;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 5.92 (1H, m), 4.79 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.52 (1H, m), 2.63 (1H, m), 1.23-2.14 (17H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143.9, 143.5, 137.4, 137.4, 137.3, 137.3, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 127.2, 98.2, 97.9, 97.1, 96.7, 92.5, 92.4, 84.2, 71.9, 71.0, 69.9, 68.3, 62.8, 62.6, 62.6, 35.2, 35.0, 35.0, 31.8, 31.7, 31.5, 31.1, 31.1, 31.0, 31.0, 26.7, 26.6, 25.9, 25.8, 25.4, 25.2, 24.1, 24.1, 23.9, 23.4, 19.8, 19.7, 19.6, 18.3; FABMS  $m/z$ : 450 ( $\text{M}^+$ ), 349 ( $\text{M}^+ - \text{OTHP}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 450.1064 (Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{IO}_2$ :  $\text{M}^+$ , 450.1056).

**Ethyl 4-[6-(5-Ethoxycarbonylpent-4-ynyl)-3-hydroxycyclohex-1-enyl]benzoate (82).**

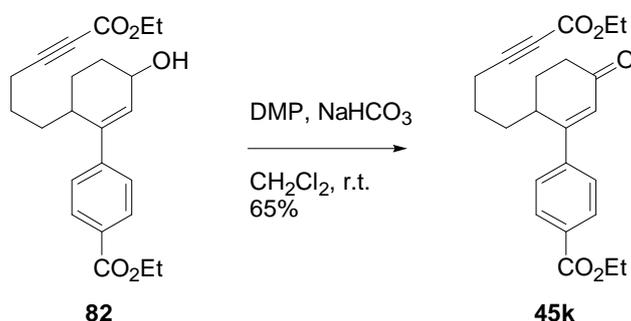


1) THP エーテル **81** (1.26 g, 2.79 mmol) の無水 THF (28 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (1.0 M THF 溶液, 11.2 mL, 11.2 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。同温で 1 時間攪拌した。0 °C でクロロギ酸エチル (2.7 mL, 27.9 mmol) を滴下し、40 °C で 6 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1) の反応で得られた粗生成物のエタノール (19 mL) 溶液に 0 °C にて *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (183 mg, 0.963 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しアルコール **82** が 704 mg (2 工程, 66% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3414, 2235, 1708, 1606, 1447; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 5.98 (1H, m), 4.34-4.41 (3H, m), 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.67 (1H, m), 1.76-2.29 (5H, m), 1.18-1.72 (12H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.5, 153.8, 146.2, 145.8, 144.0, 143.9, 130.4, 130.3, 130.1, 129.7, 129.7, 129.3, 126.6, 126.4, 126.4, 88.6, 77.2, 73.3, 66.7, 66.4, 66.0, 64.0, 61.7, 60.8, 35.3, 35.0, 32.0, 31.7, 29.0, 28.0, 25.5, 24.7, 23.7, 23.4, 18.6, 18.5, 17.9, 17.3, 14.2, 14.1, 13.8; FABMS *m/z*: 383 (M<sup>+</sup>-H), 367 (M<sup>+</sup>-OH); HRFABMS *m/z*: 383.1874 (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>: M<sup>+</sup>-H, 383.1858).

**Ethyl 4-[6-(5-Ethoxycarbonylpent-4-ynyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl]benzoate (45k).**

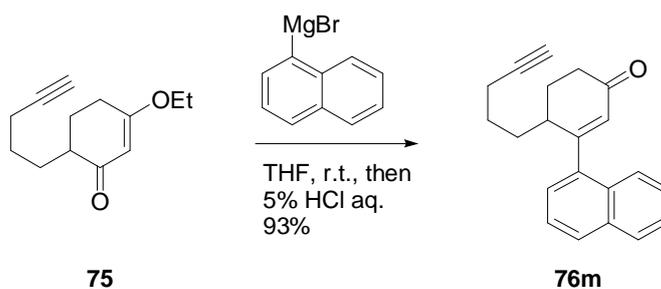


アルコール **82** (704 mg, 1.83 mmol) のジクロロメタン (18 mL) 溶液に 0 で DMP (931 mg, 2.20 mmol)、炭酸水素ナトリウム (769 mg, 9.15 mmol) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45k** が 455 mg (65% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1707, 1667, 1604, 1456, 1408;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.26 (1H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (1H, m), 2.04-2.63 (6H, m), 1.52-1.71 (4H, m), 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.1, 166.0, 163.0, 153.6, 142.8, 131.6, 130.1, 130.1, 126.9, 126.6, 126.6, 87.8, 73.7, 61.8, 61.1, 35.8, 32.9, 30.5, 25.6, 25.6, 18.3, 14.1, 13.8; FABMS  $m/z$ : 383 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 383.1874 (Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_5$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 383.1858).

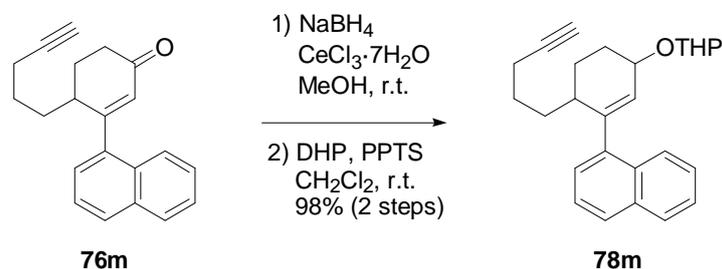
<Scheme 33 に関する実験>

**3-Naphthalen-1-yl-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enone (76m).**



1-ブロモナフタレン (0.5 mL, 3.75 mmol) の無水 THF (7.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で屑状マグネシウム (109 mg, 4.48 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。<sup>39)</sup> その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン **75** (516 mg, 2.50 mmol) の無水 THF (2.5 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。0 °C で 5% 塩酸 (2.5 mL) を滴下し、同温にて 10 分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **76m** が 674 mg (93% 収率) 無色油状物質として得られた。IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3297, 2116, 1666, 1608, 1506, 1456;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82-7.90 (3H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.10 (1H, s), 2.91 (1H, m), 2.39-2.75 (3H, m), 1.91-2.20 (3H, m), 1.80 (1H, t,  $J = 2.6$  Hz), 1.25-1.67 (4H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.2, 165.9, 137.9, 133.7, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 126.6, 126.1, 125.0, 125.0, 124.7, 83.5, 68.6, 39.5, 33.6, 30.1, 26.4, 26.2, 18.0; FABMS  $m/z$ : 289 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 127; HRFABMS  $m/z$ : 289.1558 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 289.1592).

## 2-(3-Naphthalen-1-yl-4-pent-4-ynylcyclohex-2-enyloxy)tetrahydropyran (**78m**).

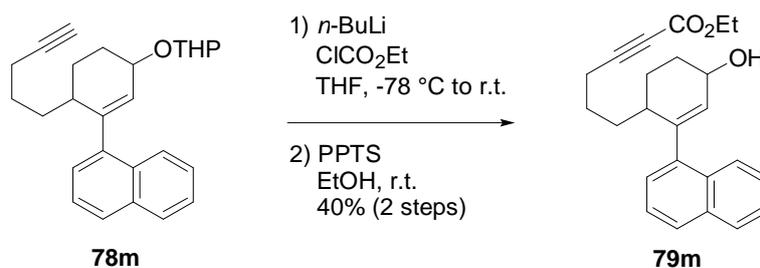


1) 2-シクロヘキセノン **76m** (674 mg, 2.34 mmol) のメタノール (23 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (958 mg, 2.57 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (97.2 mg, 2.57 mmol) を順次加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のジクロロメタン (12 mL) 溶液に 0 °C にて DHP (0.63 mL, 6.96 mmol) 及び PPTS (58.3 mg, 0.232 mmol) を順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 12 : 1)

で精製し THP エーテル **78m** が 859 mg (2 工程, 98% 収率) 無色油状物質として得られた。  
 IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3293, 2116, 1590, 1506, 1453, 1440, 1019;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, m), 7.74-7.85 (2H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.29 (1H, m), 5.81 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.58 (1H, m), 1.17-2.19 (17H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.5, 140.4, 140.4, 133.7, 133.7, 131.7, 130.4, 130.1, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 128.2, 127.1, 127.0, 127.0, 125.9, 125.8, 125.7, 125.7, 125.6, 125.5, 125.1, 125.1, 98.0, 97.6, 97.0, 96.5, 84.1, 71.3, 70.8, 70.7, 70.3, 68.1, 63.0, 62.8, 62.2, 62.1, 38.7, 38.4, 31.9, 31.7, 31.6, 31.5, 31.1, 31.0, 31.0, 30.9, 28.2, 26.6, 26.4, 26.2, 26.0, 25.9, 25.3, 25.1, 24.9, 24.5, 24.4, 24.2, 20.0, 19.8, 19.5, 19.3, 18.2; FABMS  $m/z$ : 374 ( $\text{M}^+$ ), 273 ( $\text{M}^+\text{-OTHP}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 374.2224 (Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+$ , 374.2246).

#### Ethyl 6-(4-Hydroxy-2-naphthalen-1-ylcyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (**79m**).



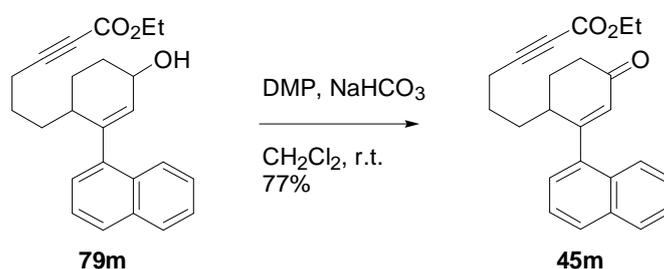
1) THP エーテル **78m** (859 mg, 2.29 mmol) の無水 THF (12 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下  $-78$  で *n*-ブチルリチウム (1.67 M ヘキサン溶液, 1.65 mL, 2.75 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。その後、 $-78$  にてクロロギ酸エチル (0.4 mL, 4.58 mmol) を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液を  $0$  に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のエタノール (14 mL) 溶液に  $0$  にて PPTS (69.4 mg, 0.276 mmol) を順次加え、室温で 22 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しアルコール **79m** が 338 mg (2 工程, 40% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 2233, 1704, 1590, 1505, 1446;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75-7.95 (3H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.23 (1H, m), 5.81 (1H, m), 4.43 (1H, br), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz),

2.59 (1H, m), 1.53-2.19 (8H, m), 1.25-1.38 (6H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.8, 140.1, 139.9, 133.7, 131.6, 131.0, 130.8, 128.4, 127.3, 125.9, 125.9, 125.7, 125.6, 125.5, 125.4, 125.2, 125.2, 88.9, 73.1, 66.2, 65.9, 61.7, 38.6, 38.5, 31.9, 31.7, 29.4, 28.7, 25.6, 25.2, 24.0, 23.9, 18.5, 13.9; FABMS  $m/z$ : 362 ( $\text{M}^+$ ), 345 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 362.1852 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+$ , 362.1882).

#### Ethyl 6-(2-Naphthalen-1-yl-4-oxocyclohex-2-enyl)hex-2-ynoate (45m).

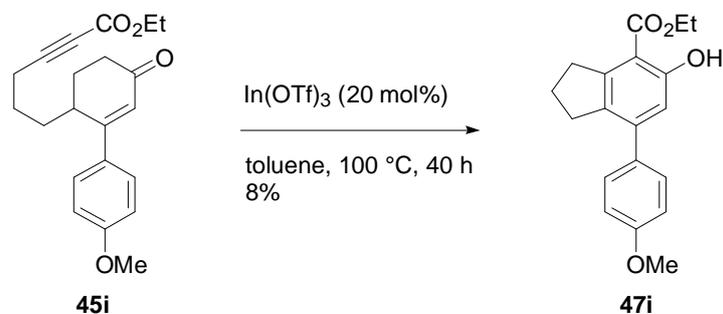


アルコール **79m** (338 mg, 0.932 mmol) のジクロロメタン (9.0 mL) 溶液に 0 で DMP (791 mg, 1.86 mmol)、炭酸水素ナトリウム (78.3 mg, 9.32 mmol) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **45m** が 259 mg (77% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1704, 1669, 1609, 1588, 1506, 1456;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81-7.90 (3H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.30 (1H, m), 6.10 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.92 (1H, m), 2.39-2.74 (3H, m), 2.04-2.21 (3H, m), 1.34-1.66 (4H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.0, 165.4, 153.5, 137.7, 133.7, 130.2, 129.6, 128.8, 128.6, 126.6, 126.2, 125.0, 124.9, 124.6, 88.0, 73.4, 61.6, 39.4, 33.6, 30.3, 26.2, 25.6, 18.3, 13.8; FABMS  $m/z$ : 361 ( $\text{M}^++\text{H}$ ), 287 ( $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Et}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 361.1783 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3$ :  $\text{M}^++\text{H}$ , 361.1804).

<Table 8 に関する実験>

-entry 1-

**Ethyl 5-Hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)indane-4-carboxylate (47i).**

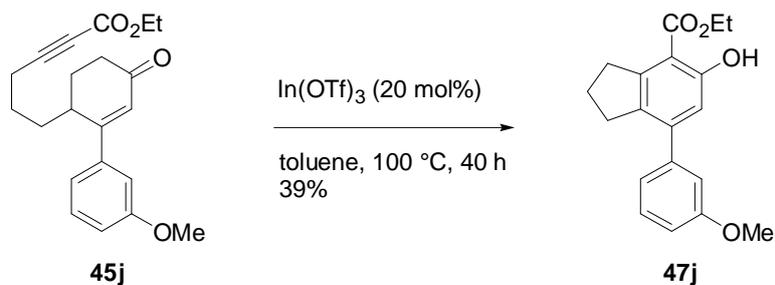


2-シクロヘキセノン **45i** (68.1 mg, 0.200 mmol) の無水トルエン (2.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で In(OTf)<sub>3</sub> (22.5 mg, 0.0400 mmol) を加え 100 °C で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47i** が 5.2 mg (8% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 93–94 °C; IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1651, 1606, 1516, 1465, 1241, 1035; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.16 (1H, s), 7.39 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.83 (1H, s), 4.43 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 3.26 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.86 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.02 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.44 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4, 161.3, 159.4, 147.6, 144.4, 133.6, 132.8, 129.6, 129.6, 115.4, 113.8, 113.8, 108.7, 61.3, 55.3, 35.7, 32.0, 25.4, 14.2; FABMS *m/z*: 313 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS *m/z*: 313.1451 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>: M<sup>+</sup>+H, 313.1440).

-entry 2-

**Ethyl 5-Hydroxy-7-(3-methoxyphenyl)indane-4-carboxylate (47j).**

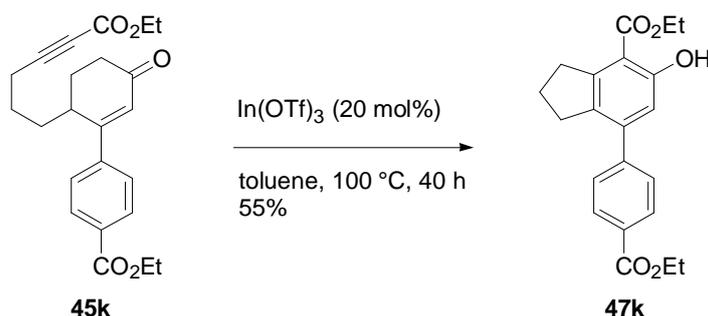


2-シクロヘキセノン **45j** (34.0 mg, 0.100 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (11.2 mg, 0.0200 mmol) を加え 100 °C で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47j** が 12.4 mg (39% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 67–68 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1658, 1599, 1561, 1472;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.16 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.89–7.02 (3H, m), 6.86 (1H, s), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.84 (3H, s), 3.26 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.02 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.4, 161.3, 159.6, 147.6, 144.6, 141.9, 133.7, 129.4, 120.9, 115.7, 114.0, 113.3, 109.2, 61.3, 55.3, 35.7, 31.9, 25.3, 14.2; FABMS  $m/z$ : 313 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 313.1451 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 313.1440).

-entry 3-

#### Ethyl 7-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-5-hydroxyindane-4-carboxylate (**47k**).

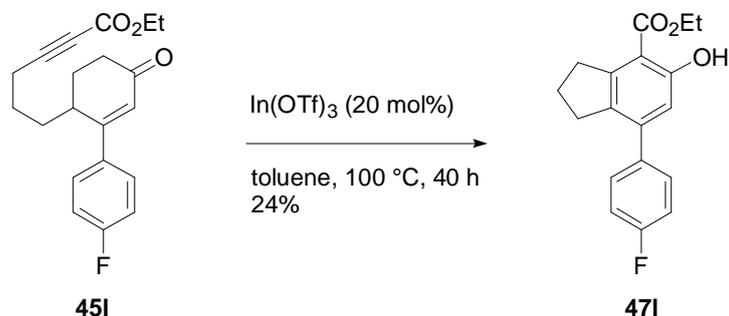


2-シクロヘキセノン **45k** (45.3 mg, 0.118 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (13.3 mg, 0.0237 mmol) を加え 100 °C で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47k** が 23.0 mg (55% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 93–94 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1660, 1604, 1556, 1474;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.18 (1H, s), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.85 (1H, s), 4.37–4.48 (4H, m), 3.27 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.03 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.39–1.47 (6H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1, 166.3, 161.3, 147.7, 144.8, 143.3, 133.4, 129.6, 129.5, 129.5, 128.2, 128.2, 115.5, 109.5, 61.3, 60.8, 35.5, 31.7, 25.1, 14.1, 14.0; FABMS  $m/z$ : 355 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 355.1538 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 355.1545).

-entry 4-

**Ethyl 7-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxyindane-4-carboxylate (47l).**

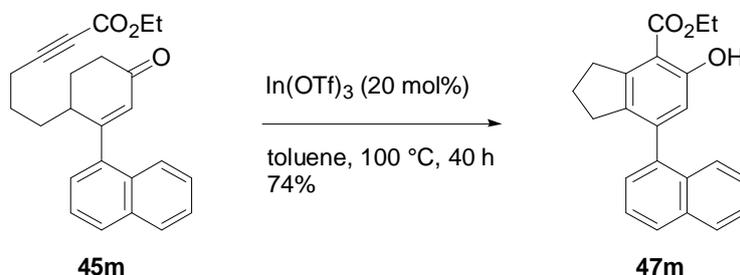


2-シクロヘキセノン **45l** (39.2 mg, 0.119 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で In(OTf)<sub>3</sub> (13.5 mg, 0.0240 mmol) を加え 100 で 40 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製しフェノール誘導体 **47l** が 8.5 mg (24% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 135–136 °C; IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1652, 1601, 1513, 1487; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.17 (1H, s), 7.73-7.42 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 6.81 (1H, s), 4.43 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.26 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.02 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.44 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.3, 164.1, 161.4, 160.9, 147.7, 143.6, 136.4, 136.4, 133.6, 130.1, 130.0, 115.7, 115.4, 115.1, 109.2, 61.4, 35.6, 31.9, 25.3, 14.1; FABMS *m/z*: 301 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS *m/z*: 301.1263 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>3</sub>: M<sup>+</sup>+H, 301.1240).

-entry 5-

**Ethyl 5-Hydroxy-7-naphthalen-1-ylindane-4-carboxylate (47m).**



2-シクロヘキセノン **45m** (43.2 mg, 0.120 mmol) の無水トルエン (1.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で In(OTf)<sub>3</sub> (18.0 mg, 0.0320 mmol) を加え 100 で 40 時間攪拌した。反

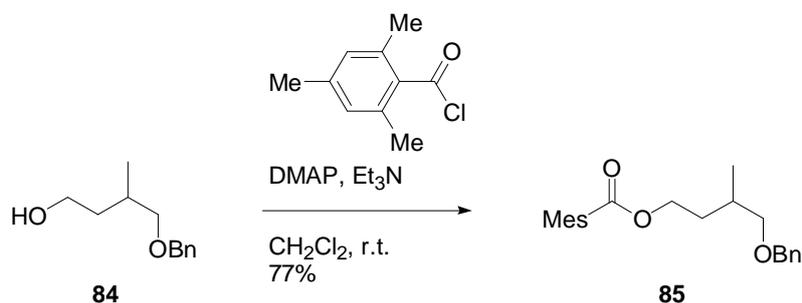
応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 25：1）で精製しフェノール誘導体 **47m** が 29.4 mg (74% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 116–117 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1658, 1602, 1559, 1470;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.23 (1H, s), 7.86-7.92 (2H, m), 7.33-7.59 (5H, m), 6.85 (1H, s), 4.47 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.31 (2H, dd,  $J = 7.5, 2.9$  Hz), 2.44-2.49 (2H, m), 1.97 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.5, 161.2, 146.9, 143.9, 138.4, 135.4, 133.6, 130.9, 128.3, 128.0, 126.2, 126.0, 125.9, 125.9, 125.3, 117.1, 109.4, 61.3, 35.8, 31.2, 24.7, 14.2; FABMS  $m/z$ : 333 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 333.1503 (Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 333.1491).

### 第三章 第一節 実験の部

<Scheme 37 に関する実験>

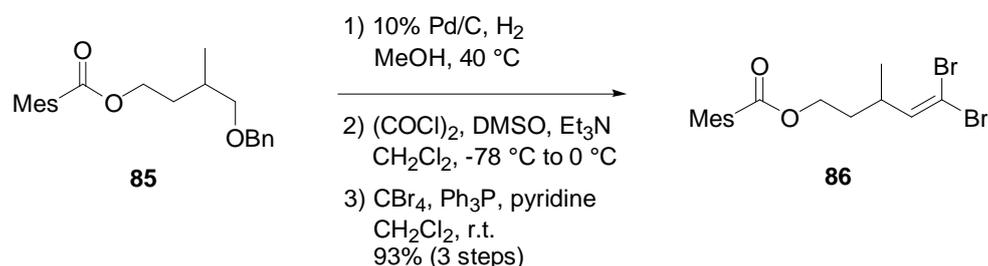
#### 4-Benzyloxy-3-methylbutyl 2,4,6-trimethylbenzoate (85).



アルコール **84**<sup>30)</sup> (20.8 g, 107 mmol) の無水ジクロロメタン (107 mL) 溶液に 0 にて 2,4,6-トリメチルベンゾイルクロリド (19.4 mL, 117 mmol)、トリエチルアミン (45 mL, 321 mmol)、DMAP (1.31 g, 10.7 mmol) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1, 10 : 1) で精製しメシチレート **85** が 28.0 g (77% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1612, 1454, 1262, 1080; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29-7.37 (5H, m), 6.84 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.32-4.41 (2H, m), 3.34 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 2.28 (9H, s), 1.87-2.00 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.4, 139.2, 138.6, 135.0, 135.0, 131.2, 128.4, 128.4, 128.4, 128.4, 128.4, 127.6, 127.6, 75.4, 73.0, 63.1, 32.5, 30.6, 21.0, 19.6, 19.6, 16.9; FABMS *m/z*: 341 (M<sup>+</sup>+H), 147, 91; HRFABMS *m/z*: 341.2106 (Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>: M<sup>+</sup>+H, 341.2117).

**5,5-Dibromo-3-methylpent-4-enyl 2,4,6-trimethylbenzoate (86).**



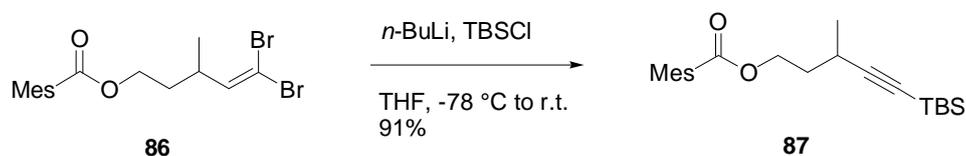
1) メシチレート **85** (28.0 g, 82.2 mmol) のメタノール (548 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温で 10% Pd/C (8.74 g, 8.22 mmol) を加え、反応容器を水素で置換した後、40 °C で 18 時間撹拌した。反応溶液をセライトを用いてろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 塩化オキサリル (8.6 mL, 98.7 mmol) の無水ジクロロメタン (121 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で DMSO (14 mL, 197 mmol) を滴下し、同温で 10 分間撹拌した後、-78 °C で 1) の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (30 mL) 溶液を滴下し、同温にて 30 分間撹拌した。その後、-78 °C にてトリエチルアミン (42 mL, 304 mmol) を滴下し、0 °C で 1 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで希釈し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) トリフェニルホスフィン (51.8 g, 197 mmol) の無水ジクロロメタン (140 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で四臭化炭素 (32.7 g, 98.7 mmol) を加え、同温で 15 分間撹拌した後、0 °C で 2) の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (140 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。その後、0 °C にてピリジン (76 mL) を加え、同温で 20 分間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくりと加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製しジブromoオレフィン **86** が 30.9 g (3 工程, 93% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1611, 1454; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.85 (2H, s), 6.23 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.23-4.37 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.28 (3H, s), 1.79 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.2, 142.9, 142.9, 139.3, 135.2, 131.0, 128.4, 128.4, 88.7, 62.6, 35.4, 34.6, 21.0, 19.7, 19.7, 19.0; FABMS *m/z*: 401 (M<sup>+</sup>), 147; HRFABMS *m/z*: 402.9922 (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: M<sup>+</sup>+H, 402.9908).

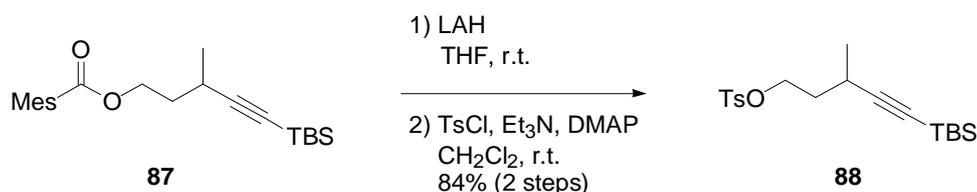
**5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-methylpent-4-ynyl 2,4,6-trimethylbenzoate (87).**



ジブロモオレフィン **86** (30.7 g, 75.9 mmol) の無水 THF (122 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.62M ヘキサン溶液, 98 mL, 159 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した後、同温で TBS クロリド (22.9 g, 152 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1, 50 : 1) で精製しアルキン **87** が 24.8 g (91% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2166, 1727, 1612, 1461;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85 (2H, s), 4.43-4.47 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.27-2.28 (9H, m), 1.73-1.94 (2H, m), 1.21 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.92 (9H, s), 0.07 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.2, 139.3, 135.0, 135.0, 131.2, 128.4, 128.4, 110.6, 83.4, 62.9, 35.5, 26.0, 26.0, 26.0, 23.8, 21.0, 20.9, 19.6, 19.6, 16.3, -4.6, -4.6; FABMS  $m/z$ : 359 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 119; HRFABMS  $m/z$ : 359.2406 (Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 359.2403).

**5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-methylpent-4-ynyl toluene-4-sulfonate (88).**



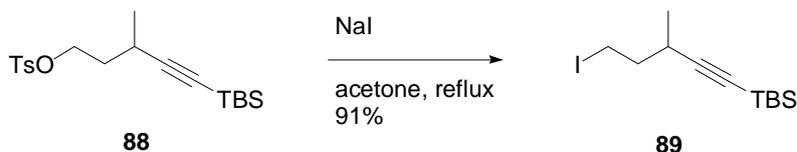
1) アルキン **87** (24.8 g, 69.2 mmol) の無水 THF (173 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で LAH (2.62 g, 69.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に硫酸ナトリウム十水和物を少量ずつ加え、20 分間攪拌した後、有機層を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (173 mL) 溶液にアルゴン雰囲気

気下 0 でトリエチルアミン (38 mL, 277 mmol) を滴下し、塩化トシル (33.0 g, 173 mmol)、DMAP (845 mg, 6.92 mmol) を順次加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1, 20 : 1) で精製しトシル酸エステル **88** が 21.3 g (2 工程, 84% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 44-45 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2166, 2166, 1598, 1461, 1357, 1172;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.10-4.23 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.65-1.87 (2H, m), 1.14 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.86 (9H, s), 0.01-0.02 (6H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144.8, 133.1, 129.9, 129.9, 127.9, 127.9, 109.9, 83.5, 68.6, 35.8, 25.9, 25.9, 25.9, 23.3, 21.5, 20.8, 16.2, -4.7, -4.7; FABMS  $m/z$ : 367 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 367.1765 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 367.1763).

***tert*-Butyl-(5-iodo-3-methylpent-1-ynyl)dimethylsilane (89).**

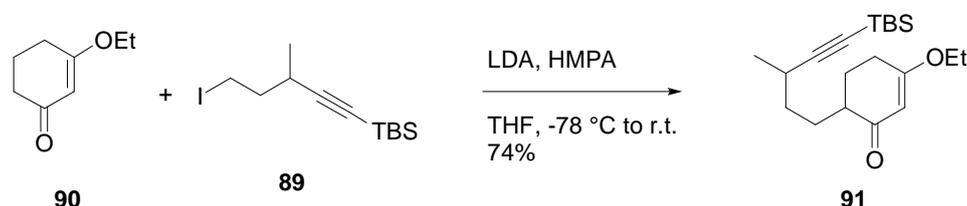


トシル酸エステル **88** (21.3 g, 58.1 mmol) のアセトン (145 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下室温でヨウ化ナトリウム (21.8 g, 145 mmol) を加え、70 で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン) で精製しヨウ素化合物 **89** が 17.1 g (91% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2169;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.24-3.38 (2H, m), 2.64 (1H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 1.20 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.92 (9H, s), 0.07 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 110.0, 83.6, 40.2, 28.0, 26.0, 26.0, 26.0, 20.4, 16.4, 3.9, -4.6, -4.6; FABMS  $m/z$ : 321 ( $\text{M}^+\text{-H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 321.0526 (Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{I}\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{-H}$ , 321.0536).

<Scheme 38 に関する実験>

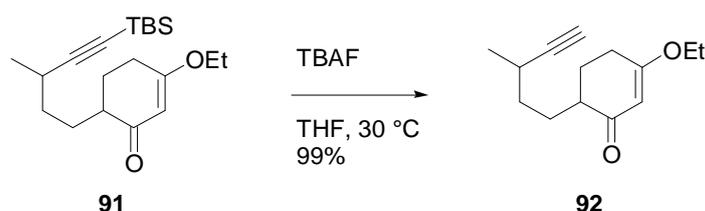
**6-[5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-methylpent-4-ynyl]-3-ethoxycyclohex-2-enone (91).**



ジイソプロピルアミン (12 mL, 88.2 mmol) の無水 THF (118 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下-78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液, 46 mL, 74.5 mmol) を滴下し、同温で1時間撹拌した。-78 °C で3-エトキシ-2-シクロヘキセノン (**90**) (10 mL, 74.5 mmol) を滴下し、同温にて1時間撹拌した。その後、-78 °C にてヨウ素化合物 **89** (17.1 g, 53.1 mmol)、HMPA (22 mL, 126 mmol) の無水 THF (85 mL) 溶液を滴下し、0 °C で1.5時間撹拌した。0 °C で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し2-シクロヘキセノン **91** が 13.2 g (74% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2165, 1655, 1607, 1459, 1189;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.29 (1H, s), 3.88 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 2.39-2.47 (3H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.44-1.54 (3H, m), 1.35 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.16-1.18 (3H, m), 0.91 (9H, s), 0.06 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 201.6, 176.7, 112.3, 102.1, 102.0, 82.2, 64.0, 45.0, 44.6, 34.7, 33.9, 27.6, 27.5, 27.1, 27.0, 26.7, 26.3, 26.1, 25.9, 21.0, 20.7, 16.3, 14.0, -4.6; FABMS  $m/z$ : 335 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 335.2415 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 335.2406).

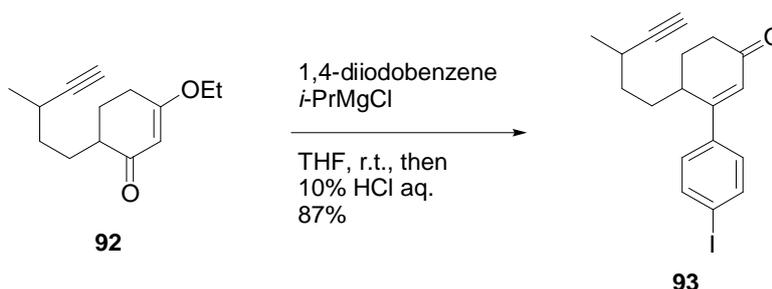
**3-Ethoxy-6-(3-methylpent-4-ynyl)cyclohex-2-enone (92).**



2-シクロヘキセノン **91** (13.2 g, 39.3 mmol) の THF (39 mL) 溶液に室温で TBAF (1.0 M THF 溶液, 58 mL, 58.0 mmol) を加え、30 °C で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **92** が 8.57 g (99% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3303, 2110, 1650, 1604, 1454, 1188;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.30 (1H, s), 3.89 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 2.41-2.46 (3H, m), 1.87-2.24 (4H, m), 1.74 (1H, m), 1.48-1.55 (3H, m), 1.35 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.17-1.21 (3H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 201.4, 201.3, 176.7, 102.1, 102.0, 88.8, 88.7, 68.3, 68.3, 64.0, 44.9, 44.6, 34.3, 33.7, 27.8, 27.6, 27.3, 27.0, 26.2, 26.1, 25.8, 25.5, 20.8, 20.6, 13.9; FABMS  $m/z$ : 221 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 221.1531 (Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 221.1542).

### 3-(4-Iodophenyl)-4-(3-methylpent-4-ynyl)cyclohex-2-enone (**93**).

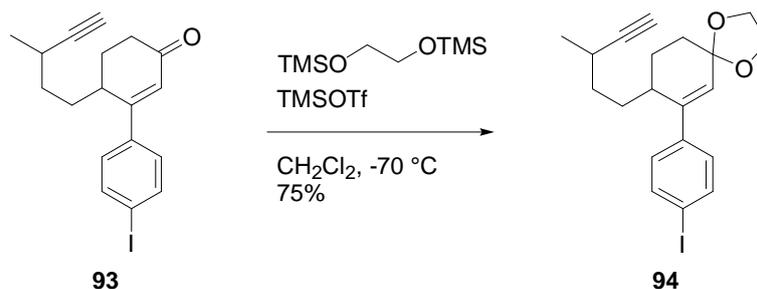


1,4-ジヨードベンゼン (41.6 g, 126 mmol) の無水 THF (126 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 63 mL, 126 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン **92** (7.52 g, 34.1 mmol) の無水 THF (45 mL) 溶液を滴下し、40 °C で 2 時間攪拌した。0 °C で 10% 塩酸 (126 mL) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1, 5 : 1) で精製し 3-アリアル-2-シクロヘキセノン **93** が 11.2 g (87% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 77-82 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3223, 1652, 1597, 1577, 1486, 1454;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73-7.76 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 6.23 (1H, s), 2.92 (1H, m), 2.35-2.63 (3H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.00 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 1.38-1.77 (4H, m), 1.10-1.16 (3H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.5, 163.4, 163.3, 138.1, 138.0, 137.8, 128.4, 128.3, 125.7, 125.6, 96.1, 88.3, 88.0, 69.0, 68.7, 36.0, 35.5, 34.9, 34.8, 32.8, 32.7, 29.0, 28.9, 25.6, 25.4, 25.1, 21.0, 20.6; FABMS m/z: 379 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS m/z: 379.0570 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>IO: M<sup>+</sup>+H, 379.0559).

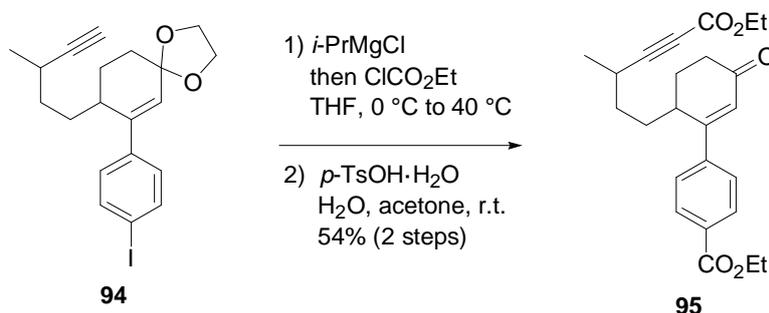
**7-(4-Iodophenyl)-8-(3-methylpent-4-ynyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (94).**



3-アリール-2-シクロヘキセノン **93** (11.2 g, 29.6 mmol) の無水ジクロロメタン (148 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下-70 °C で1,2-ビストリメチルシロキシエタン (29 mL, 118 mmol)、TMSOTf (1.1 mL, 5.92 mmol) を順次滴下し、同温で40時間攪拌した。-70 °C でピリジン (30 mL) を加え、同温で5分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製しアセタール **94** が9.40 g (75% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3300, 2110, 1484, 1098; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62-7.65 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 5.69 (1H, s), 3.96-4.05 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.31 (1H, m), 1.76-2.02 (5H, m), 1.24-1.50 (4H, m), 1.04-1.10 (3H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146.7, 146.6, 140.4, 137.4, 137.3, 128.6, 128.5, 126.0, 125.8, 106.0, 92.9, 88.8, 88.4, 68.5, 68.2, 64.6, 64.4, 35.5, 35.2, 34.2, 34.1, 30.1, 29.9, 29.3, 29.3, 25.6, 25.4, 24.8, 24.5, 20.9, 20.4; FABMS m/z: 423 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS m/z: 423.0828 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IO<sub>2</sub>: M<sup>+</sup>+H, 423.0821).

**Ethyl 4-[6-(5-ethoxycarbonyl-3-methylpent-4-ynyl)-3-oxocyclohex-1-enyl]benzoate (95).**



1) アセタール **94** (9.40 g, 22.3 mmol) の無水 THF (149 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -10 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 44.6 mL, 89.2 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0 °C でクロロギ酸エチル (17 mL, 178 mmol) を滴下し、40 °C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

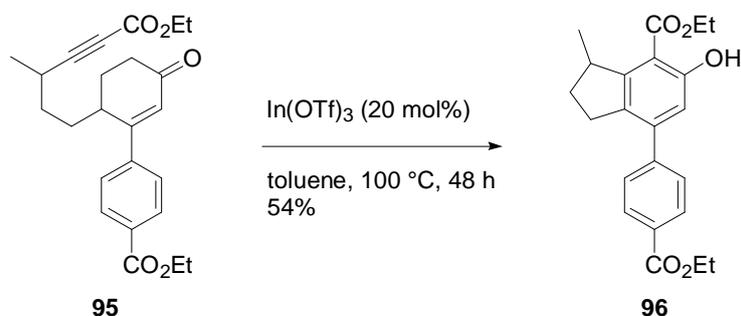
2) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (223 mL) 溶液に 0 °C にて水 (16 mL)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (848 mg, 4.46 mmol) を順次加え、室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **95** が 4.82 g (2 工程, 54% 収率) 淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 2237, 1708, 1668, 1604, 1453; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 6.27 (1H, s), 4.40 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.15-4.23 (2H, m), 3.01 (1H, m), 2.40-2.64 (3H, m), 2.09-2.33 (2H, m), 1.48-1.75 (4H, m), 1.40 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25-1.31 (3H, m), 1.12-1.19 (3H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.2, 166.0, 163.0, 142.8, 142.7, 131.5, 130.1, 126.9, 126.8, 126.6, 126.6, 91.9, 91.6, 73.9, 73.6, 61.8, 61.1, 36.2, 35.7, 33.9, 33.0, 32.8, 29.1, 28.9, 25.8, 25.6, 25.4, 19.8, 19.4, 14.1, 13.9; FABMS *m/z*: 397 (M<sup>+</sup>+H), 351 (M<sup>+</sup>-OEt), 323 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Et); HRFABMS *m/z*: 397.2003 (Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>: M<sup>+</sup>+H, 397.2015).

<Table 9 に関する実験>

-entry 1-

**Ethyl 7-(4-ethoxycarbonylphenyl)-5-hydroxy-3-methylindan-4-carboxylate (95).**



2-シクロヘキセノン **95** (1.03 g, 2.61 mmol) の無水トルエン (26 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (292 mg, 0.522 mmol) を加え 100 °C で 48 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製しフェノール誘導体 **96** が 517 mg (54% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 96-97 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1714, 1656, 1601, 1554, 1460;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.31 (1H, s), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.86 (1H, s), 4.37-4.55 (4H, m), 3.86 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.39-1.49 (6H, m), 1.23 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1, 166.5, 161.7, 152.9, 144.9, 143.9, 132.6, 129.8, 129.6, 129.6, 128.4, 128.4, 116.1, 109.0, 61.5, 61.0, 41.0, 33.8, 29.3, 20.0, 14.2, 13.9; FABMS  $m/z$ : 369 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 323 ( $\text{M}^+ - \text{OEt}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 369.1686 (Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ :  $\text{M}^+ + \text{H}$ , 369.1702).

-entry 2-

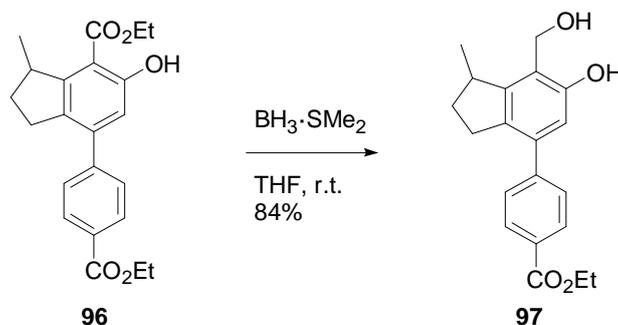
2-シクロヘキセノン **95** (1.70 g, 4.30 mmol) の無水トルエン (43 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (483 mg, 0.860 mmol) を加え 100 °C で 72 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製しフェノール誘導体 **95** が 515 mg (32% 収率) 得られ、2-シクロヘキセノン **96** を 619 mg (36% 収率) 回収した。

-entry 3-

2-シクロヘキセノン **95** (3.11 g, 7.85 mmol) の無水キシレン (80%, 79 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (882 mg, 1.57 mmol) を加え 130 °C で 5 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、シリカゲル (ca. 100 g) カラム (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0, 1 : 2) を通過させ、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **96** が 1.61 g (56% 収率) 得られた。

<Scheme 39 に関する実験>

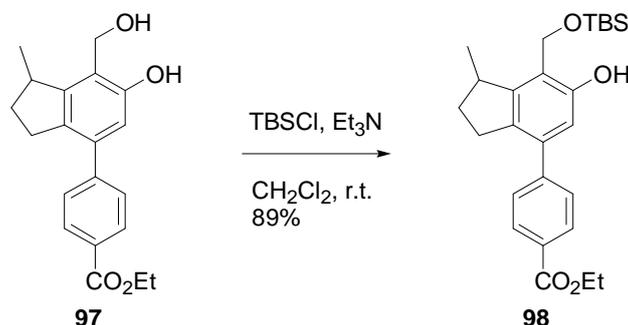
#### Ethyl 4-(6-hydroxy-7-hydroxymethyl-1-methylindan-4-yl)benzoate (**97**).



フェノール誘導体 **96** (682 mg, 1.85 mmol) の無水 THF (19 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (90%, 230  $\mu\text{L}$ , 2.22 mmol) を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 30 分攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しジオール **97** が 503 mg (84% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 1692, 1607, 1561;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.07 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 6.80 (1H, s), 4.99 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.30 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.0, 155.6, 148.5, 145.7, 137.5, 132.4, 129.6, 129.6, 128.8, 128.4, 128.4, 120.3, 115.1, 61.0, 61.0, 37.9, 33.8, 29.6, 20.4, 14.2; FABMS  $m/z$ : 326 ( $\text{M}^+$ ); HRFABMS  $m/z$ : 326.1507 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+$ , 326.1518).

#### 4-[7-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-6-hydroxy-1-methylindan-4-yl]benzoate (98).

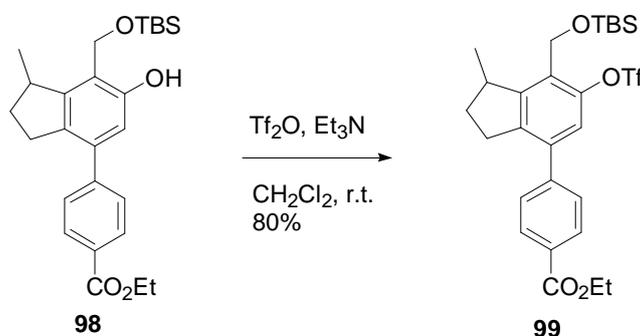


ジオール **97** (451 mg, 1.38 mmol) の無水ジクロロメタン (14 mL) 溶液に 0 にてトリエチルアミン (1.0 mL, 6.90 mmol)、TBS クロリド (229 mg, 1.52 mmol) を順次加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製しフェノール **98** が 542 mg (89% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1715, 1608, 1471, 1270, 1101; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.39 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.79 (1H, s), 4.96-5.07 (2H, m), 4.46 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.23 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.16 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.96 (9H, s), 0.20 (3H, s), 0.18 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.7, 156.3, 147.3, 145.8, 137.2, 131.8, 129.5, 129.5, 128.9, 128.5, 128.5, 119.3, 115.3, 62.8, 60.9, 37.9, 34.0, 29.6, 25.7, 25.7, 25.6, 20.0, 18.0, 14.3, -5.6, -5.6; FABMS  $m/z$ : 439 ( $M^+ - H$ ); HRFABMS  $m/z$ : 439.2285 (Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si:  $M^+ - H$ , 439.2305).

## Ethyl

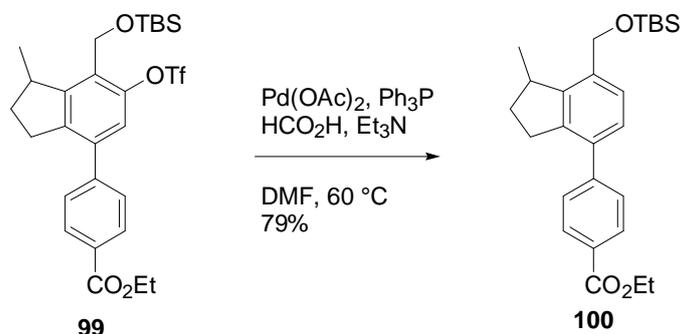
### 4-[7-(tert-butyl dimethylsilanyloxymethyl)-1-methyl-6-trifluoromethanesulfonyloxyindan-4-yl]benzoate (99).



フェノール **98** (508 mg, 1.15 mmol) の無水ジクロロメタン (12 mL) 溶液に 0 にてトリエチルアミン (1.6 mL, 11.5 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (0.4 mL, 2.30 mmol) を順次加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製しトリフラート **99** が 528 mg (80% 収率) 淡黄色状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1608, 1471, 1421, 1274, 1208, 1099;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.11 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.41 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.59 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.92 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.13 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.4, 152.5, 147.1, 144.0, 141.8, 138.1, 129.8, 129.8, 128.5, 128.5, 128.3, 120.8, 119.7, 116.6, 61.1, 57.3, 38.5, 34.0, 30.1, 25.8, 25.7, 25.7, 19.9, 18.3, 14.2, -5.6, -5.7; FABMS  $m/z$ : 573 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 527 ( $\text{M}^+\text{-OEt}$ ), 515 ( $\text{M}^+\text{-CF}_3$ ); HRFABMS  $m/z$ : 573.1941 (Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_6\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 573.1954).

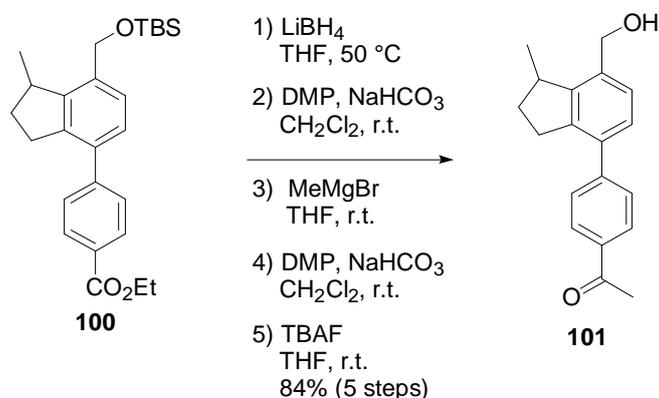
**Ethyl 4-[7-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-1-methylindan-4-yl]benzoate (100).**



トリフラート **99** (296 mg, 0.517 mmol) の無水 DMF (5.2 mL) 溶液に室温にてギ酸 (0.3 mL, 8.27 mmol)、トリエチルアミン (1.7 mL, 12.4 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.6 mg, 0.0517 mmol)、トリフェニルホスフィン (27.1 mg, 0.103 mmol) を順次加え、60 で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製しエチルエステル **100** が 174 mg (79% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1609, 1462, 1270, 1101; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.09 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.81 (2H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.37 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.96 (9H, s), 0.13 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.8, 146.6, 146.2, 141.1, 136.6, 136.1, 129.6, 129.6, 128.8, 128.6, 128.6, 127.1, 125.3, 62.5, 60.9, 37.8, 34.0, 30.3, 25.9, 25.9, 25.9, 19.5, 18.4, 14.3, -5.4, -5.4; FABMS  $m/z$ : 425 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 379 ( $\text{M}^+\text{-OEt}$ ), 293 ( $\text{M}^+\text{-OTBS}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 425.2511 (Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si:  $\text{M}^+\text{+H}$ , 425.2512).

1-[4-(7-Hydroxymethyl-1-methylindan-4-yl)-phenyl]ethanone (101).



1) エチルエステル **100** (232 mg, 0.546 mmol) の無水 THF (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で水素化ホウ素リチウム (59.0 mg, 2.73 mmol) を加え、50 °C で 20 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 30 分撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (5.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で炭酸水素ナトリウム (344 mg, 4.10 mmol)、DMP (347 mg, 0.819 mmol) を順次加え、室温で 3 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 2)の反応で得られた粗生成物の無水 THF (5.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でメチルマグネシウムブロミド (0.99 M THF 溶液, 0.7 mL, 0.710 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

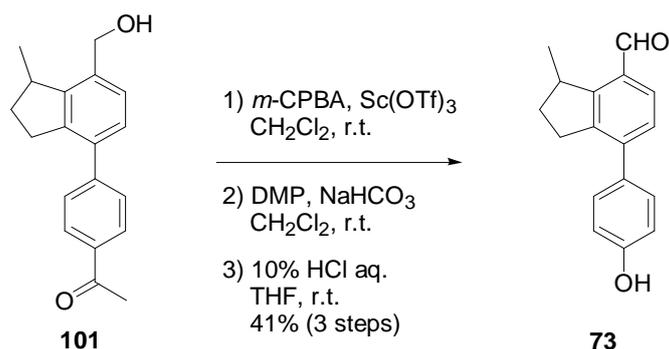
4) 3)の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (7.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で炭酸水素ナトリウム (458 mg, 5.46 mmol)、DMP (463 mg, 1.09 mmol) を順次加え、室温で 30 分間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

5) 4)の反応で得られた粗生成物の THF (7.0 mL) 溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液,

1.6 mL, 1.60 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しメチルケトン **101** が 128 mg (5 工程, 84% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 136-137 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3384, 1651, 1602, 1454, 1417;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.73-4.85 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.20 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.63 (1H, br), 1.27 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.1, 147.8, 146.2, 141.6, 136.7, 136.1, 135.6, 128.8, 128.8, 128.5, 128.5, 127.4, 126.2, 62.7, 37.9, 33.9, 30.4, 26.6, 20.1; FABMS  $m/z$ : 281 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 281.1541 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 281.1542).

#### 7-(4-Hydroxyphenyl)-3-methylindan-4-carbaldehyde (**73**).



1) メチルケトン **101** (61.5 mg, 0.220 mmol) の無水ジクロロメタン (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でメタクロロ過安息香酸 (65%, 184 mg, 1.65 mmol)、 $\text{Sc(OTf)}_3$  (54.0 mg, 0.110 mmol) を順次加え、室温で 3 日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し生成物が含まれた分離困難な混合物が得られた。

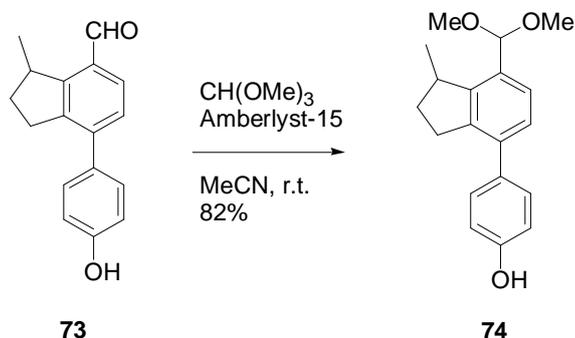
2) 1)の反応で得られた混合物の無水ジクロロメタン (4.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で炭酸水素ナトリウム (83 mg, 0.985 mmol)、DMP (84 mg, 0.197 mmol) を順次加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 2)の反応で得られた粗生成物の THF (3.0 mL) 溶液に 0 で 10%塩酸 (3.0 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製しアルデヒド 73 が 22.7 mg (3 工程, 41% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 142-143 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3339, 1668, 1587, 1516, 1444;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.20 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.93 (1H, s), 3.94 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.29 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.3, 155.6, 152.8, 143.8, 142.5, 132.7, 130.1, 129.9, 129.9, 129.9, 127.4, 115.4, 115.4, 38.0, 33.8, 30.0, 20.8; FABMS  $m/z$ : 253 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 253.1240 (Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 253.1229).

#### 4-(7-Dimethoxymethyl-1-methylindan-4-yl)phenol (74).



アルデヒド 73 (11.1 mg, 0.0440 mmol) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 でオルトギ酸トリメチル (50  $\mu\text{L}$ , 0.440 mmol)、アンバーリスト-15 (7.7 mg) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、脱脂綿にてろ過した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しアセタール 74 が 10.8 mg (82% 収率) 白色固体物質として得られた。

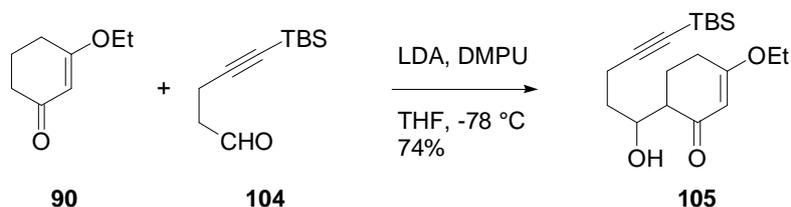
mp: 137-138 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3303, 1610, 1591, 1520, 1269, 1103;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.88 (2H, d,

$J = 8.5$  Hz), 5.51 (1H, s), 4.73 (1H, br), 3.48 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.14 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.26 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.6, 147.8, 141.3, 138.1, 133.9, 131.7, 129.9, 129.9, 126.7, 124.8, 115.1, 115.1, 102.0, 53.3, 53.2, 37.9, 34.3, 30.3, 20.0; FABMS  $m/z$ : 298 ( $\text{M}^+$ ), 267 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 298.1566 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+$ , 298.1569).

### 第三章 第二節 実験の部

<Scheme 41 に関する実験>

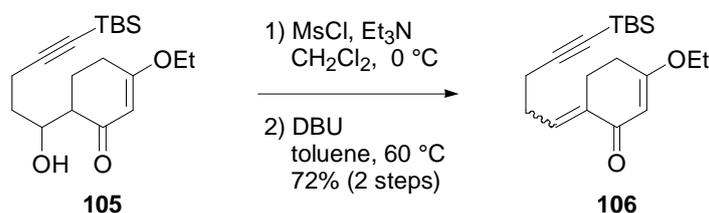
#### 6-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-1-hydroxy-pent-4-ynyl]-3-ethoxy-cyclohex-2-enone (105).



ジイソプロピルアミン (7.5 mL, 53.0 mmol) の無水 THF (116 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.39 M ヘキサン溶液, 35.0 mL, 48.9 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。-78 °C で 3-エトキシ-2-シクロヘキセノン (90) (6.6 mL, 48.9 mmol) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。その後、-78 °C にてアルデヒド 104<sup>35)</sup> (8.0 g, 40.8 mmol)、*N,N*-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) (9.9 mL, 81.6 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を滴下し、同温で 2.5 時間攪拌した。-78 °C で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製しアルコール 105 が 10.1 g (74% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 2171, 1635, 1603, 1471, 1461, 1191;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.35 (1H, m), 4.80 (1H, br), 3.86-3.97 (3H, m), 2.34-2.51 (4H, m), 1.91-2.26 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 1.37 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.91 (9H, s), 0.07 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 203.3, 201.4, 178.3, 178.1, 107.9, 107.6, 103.0, 102.5, 82.7, 82.4, 70.9, 69.7, 64.5, 64.4, 49.9, 49.4, 33.1, 32.1, 28.7, 28.6, 25.9, 23.6, 21.8, 16.8, 16.3, 15.5, 13.9, -4.7; FABMS  $m/z$ : 337 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 337.2197 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 337.2199).

6-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-pent-4-ynylidene]-3-ethoxy-cyclohex-2-enone (106).

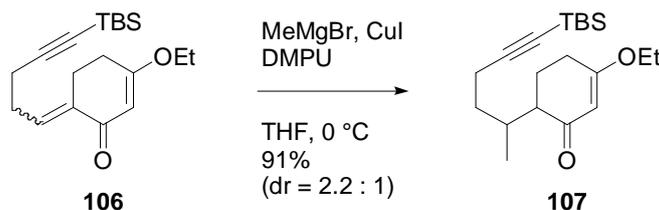


1) アルコール **105** (10.1 g, 30.0 mmol) の無水ジクロロメタン (100 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でトリエチルアミン (6.2 mL, 45.0 mmol)、塩化メシル (2.8 mL, 36.0 mmol) を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物のトルエン (100 mL) 溶液に室温でジアザビシクロウンデセン (DBU) (13.4 mL, 90.0 mmol) を加え、60 °C で 12 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し  $\alpha,\beta$ -不飽和エノン **106** が 6.89 g (2 工程, 72% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 2172, 1668, 1604, 1471, 1191; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.60 (1H, m), 5.46 (1H, m), 3.93 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.69 (2H, q, *J* = 6.4 Hz), 2.34-2.48 (6H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.91 (9H, s), 0.07 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 188.9, 176.8, 134.2, 133.8, 106.6, 103.0, 83.1, 64.2, 28.8, 27.3, 25.9, 25.9, 25.9, 23.7, 19.4, 16.3, 14.0, -4.7, -4.7; FABMS *m/z*: 319 (M<sup>+</sup>+H); HRFABMS *m/z*: 319.2105 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si: M<sup>+</sup>+H, 319.2093).

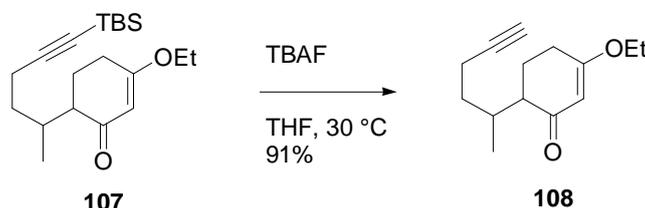
6-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-1-methyl-pent-4-ynyl]-3-ethoxy-cyclohex-2-enone (107).



ヨウ化銅 (10.3 g, 54.0 mmol) の無水 THF (78 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でメチルマグネシウムブロミド (0.99 M THF 溶液, 109 mL, 108 mmol) を滴下し、同温で 20 分間攪拌した。0 °C で $\alpha,\beta$ -不飽和エノン **106** (6.89 g, 21.6 mmol)、DMPU (7.8 mL, 64.8 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。0 °C で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **107** が 6.60 g (91% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2170, 1650, 1605, 1471, 1461, 1187;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.32 (1H, m), 3.87 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 2.05-2.49 (6H, m), 1.51-1.99 (4H, m), 1.35 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.81-0.96 (12H, m), 0.06 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.6, 200.5, 176.8, 176.7, 108.0, 107.8, 102.9, 102.8, 82.4, 82.2, 64.0, 50.5, 49.3, 33.4, 32.4, 31.1, 30.5, 28.5, 28.2, 25.9, 22.5, 21.3, 18.1, 18.0, 16.7, 16.3, 15.3, 14.0, -4.7; FABMS  $m/z$ : 335 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 335.2415 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 335.2406).

### 3-Ethoxy-6-(1-methyl-pent-4-ynyl)-cyclohex-2-enone (**108**).



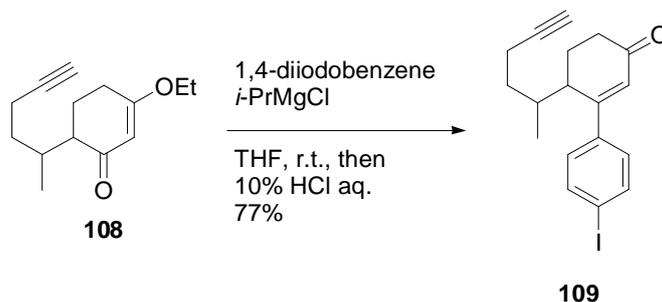
2-シクロヘキセノン **107** (6.60 g, 19.7 mmol) の THF (20 mL) 溶液に室温で TBAF (1.0 M THF 溶液, 39.4 mL, 39.4 mmol) を加え、30 °C で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **108** が 3.93 g (91% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3298, 2116, 1649, 1604, 1454, 1428, 1187;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.33 (1H, s), 3.88 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 2.06-2.51 (6H, m), 1.50-2.02 (5H, m), 1.35 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.80-0.97 (3H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.4, 200.4, 176.9, 176.8, 103.0, 102.9, 84.5, 84.3, 68.3, 68.0, 64.1, 50.5, 49.1, 33.2, 32.2, 30.9, 30.2, 28.6, 28.4, 22.2, 21.1, 16.8, 16.7, 16.5, 15.1, 14.0; FABMS  $m/z$ : 221 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 221.1533 (Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ ,

221.1542).

<Scheme 42 に関する実験>

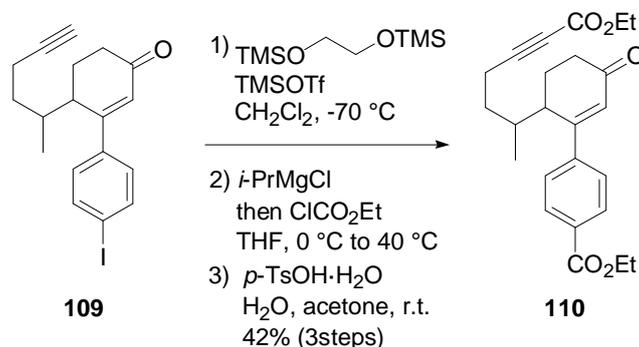
**3-(4-Iodo-phenyl)-4-(1-methyl-pent-4-ynyl)-cyclohex-2-enone (109).**



1,4-ジヨードベンゼン (23.6 g, 71.6 mmol) の無水 1,4-ジオキサソラン (70 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 35.8 mL, 71.6 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。その後、0 °C で 2-シクロヘキセノン **108** (3.93 g, 17.9 mmol) の 1,4-ジオキサソラン (20 mL) 溶液を滴下し、80 °C で 2 時間攪拌した。0 °C で 10% 塩酸 (90 mL) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し 3-アリール-2-シクロヘキセノン **109** が 5.20 g (77% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 92-95 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2114, 1652, 1597, 1483;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72-7.75 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 6.23 (1H, m), 2.89-3.07 (1H, m), 2.37-2.61 (2H, m), 1.72-2.25 (6H, m), 1.43-1.61 (1H, m), 1.26 (1H, m), 0.72-0.90 (3H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5, 199.4, 163.4, 163.2, 139.4, 138.8, 138.0, 137.9, 128.8, 128.4, 128.4, 95.3, 83.7, 83.3, 68.9, 68.5, 41.8, 39.3, 35.3, 34.8, 33.8, 33.3, 33.3, 31.5, 23.1, 21.6, 17.8, 16.3, 16.3, 15.0; FABMS  $m/z$ : 379 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 379.0559 (Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{IO}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 379.0559).

**Ethyl 4-[6-(5-ethoxycarbonyl-1-methylpent-4-ynyl)-3-oxocyclohex-1-enyl]benzoate (110).**



1) 3-アリール-2-シクロヘキセノン **109** (3.86 g, 10.2 mmol) の無水ジクロロメタン (51 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下-70 °C で 1,2-ビストリメチルシロキシエタン (10.0 mL, 40.8 mmol)、TMSOTf (370  $\mu$ L, 2.14 mmol) を順次滴下し、同温で 40 時間撹拌した。-70 °C でピリジン (4.3 mL) を加え、同温で 5 分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し生成物が含まれた分離困難な混合物が得られた。

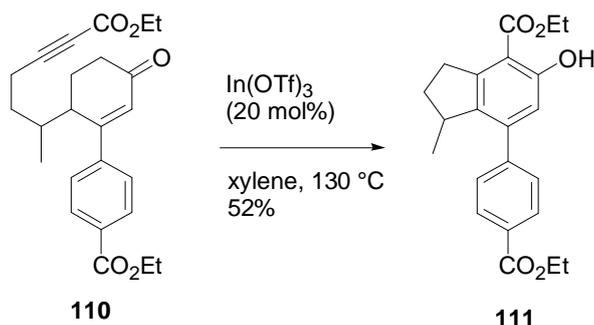
2) 1)の反応で得られた混合物の無水 THF (57 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下-10 °C で *i*-プロピルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 17 mL, 34.3 mmol) を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。0 °C でクロロギ酸エチル (6.6 mL, 68.6 mmol) を滴下し、40 °C で 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 1)の反応で得られた粗生成物のアセトン (86 mL) 溶液に 0 °C にて水 (6.0 mL)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (326 mg, 1.72 mmol) を順次加え、室温で 18 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し 2-シクロヘキセノン **110** が 1.70 g (3 工程, 42% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 2234, 1708, 1671, 1604, 1447; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.08 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 6.25 (1H, s), 4.39 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.14-4.28 (2H, m), 3.05 (1H, m), 1.95-2.62 (5H, m), 1.49-1.67 (3H, m), 1.22-1.43 (7H, m), 0.70-0.92 (3H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.2, 199.2, 166.0, 166.0, 163.0, 153.6, 153.5, 144.1, 143.6, 131.2, 131.1, 130.1, 130.0, 129.8, 129.3, 126.7, 126.6, 88.0, 87.8, 73.8, 73.3, 61.9, 61.7, 61.1, 61.1, 42.0, 39.6, 35.5,

34.8, 34.0, 33.2, 32.3, 30.5, 23.0, 21.4, 17.8, 16.6, 16.6, 14.7, 14.2, 13.9, 13.9; FABMS  $m/z$ : 397 ( $M^+ + H$ ), 351 ( $M^+ - OEt$ ), 323 ( $M^+ - CO_2Et$ ); HRFABMS  $m/z$ : 397.2003 (Calcd for  $C_{24}H_{29}O_5$ :  $M^+ + H$ , 397.2015).

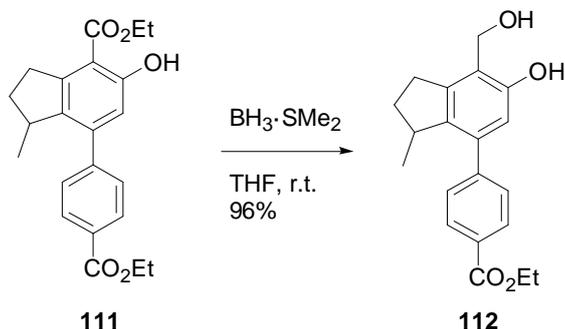
**Ethyl 7-(4-ethoxycarbonylphenyl)-5-hydroxy-1-methylindan-4-carboxylate (111).**



2-シクロヘキセノン **110** (1.70g, 4.29 mmol) の無水キシレン (80%, 43 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で  $In(OTf)_3$  (482 mg, 0.858 mmol) を加え 130 で 5 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。反応溶液を室温に冷却し、シリカゲル (ca. 100 g) カラム (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0, 1 : 2) を通過させ、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製しフェノール誘導体 **111** が 822 mg (52% 収率) 白色固体質得られた。

mp: 100-101 °C; IR (neat)  $cm^{-1}$ : 1715, 1658, 1602, 1557, 1456;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.20 (1H, s), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.76 (1H, s), 4.37-4.47 (4H, m), 3.44 (1H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 2.29 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.39-1.47 (6H, m), 0.71 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 171.3, 166.5, 161.4, 146.9, 145.2, 144.4, 138.5, 129.7, 129.7, 128.3, 128.3, 116.7, 109.5, 61.4, 61.0, 41.0, 37.2, 33.5, 33.0, 20.3, 14.2, 14.2; FABMS  $m/z$ : 369 ( $M^+ + H$ ), 323 ( $M^+ - OEt$ ); HRFABMS  $m/z$ : 369.1706 (Calcd for  $C_{22}H_{25}O_5$ :  $M^+ + H$ , 369.1702).

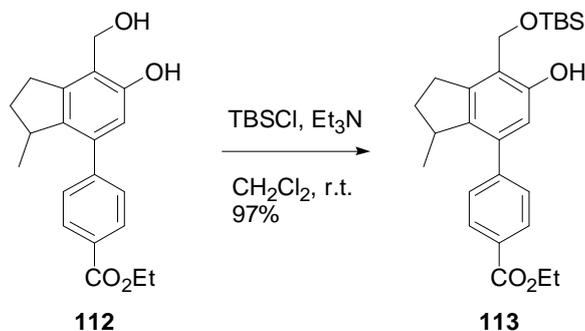
**Ethyl 4-(6-hydroxy-7-hydroxymethyl-3-methylindan-4-yl)benzoate (112).**



フェノール誘導体 **111** (691 mg, 1.88 mmol) の無水 THF (19 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (90%, 260  $\mu\text{L}$ , 2.44 mmol) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 30 分攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製しジオール **112** が 590 mg (96% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314, 1692, 1605, 1563;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.07 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.46 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.69 (1H, s), 4.96 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.50 (1H, m), 2.74-2.94 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.73 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.9, 155.3, 146.1, 142.6, 138.1, 129.6, 129.6, 128.9, 128.5, 128.5, 120.0, 116.0, 61.7, 61.7, 61.0, 37.6, 33.4, 29.1, 20.3, 14.2; FABMS  $m/z$ : 326 ( $\text{M}^+$ ); HRFABMS  $m/z$ : 326.1502 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ :  $\text{M}^+$ , 326.1518).

**Ethyl 4-[7-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-hydroxy-3-methylindan-4-yl]benzoate (113).**

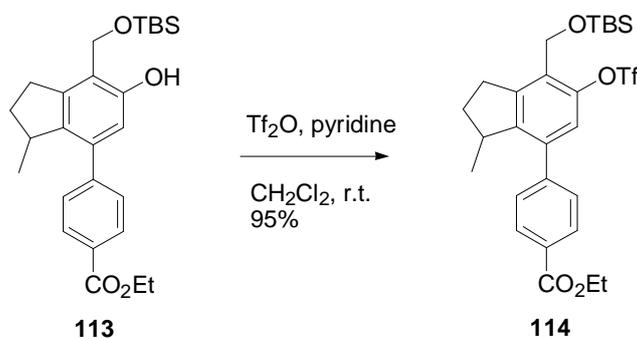


ジオール **112** (590 mg, 1.81 mmol) の無水ジクロロメタン (18 mL) 溶液に 0 にてトリエチルアミン (1.3 mL, 9.05 mmol)、TBS クロリド (300 mg, 1.99 mmol) を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で精製しフェノール **113** が 773 mg (97% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3344, 1716, 1607, 1582, 1462, 1271, 1100;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.67 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.48 (1H, m), 2.65-2.86 (2H, m), 2.32 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.96 (9H, s), 0.72 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.18 (6H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.7, 155.8, 146.2, 141.2, 137.8, 137.5, 129.6, 129.6, 129.0, 128.5, 128.5, 119.0, 116.2, 63.5, 60.9, 37.5, 33.4, 28.9, 25.6, 25.6, 25.6, 20.3, 18.0, 14.2, -5.8, -5.8; FABMS  $m/z$ : 439 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 439.2285 (Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ :  $\text{M}^+ - \text{H}$ , 439.2305).

## Ethyl

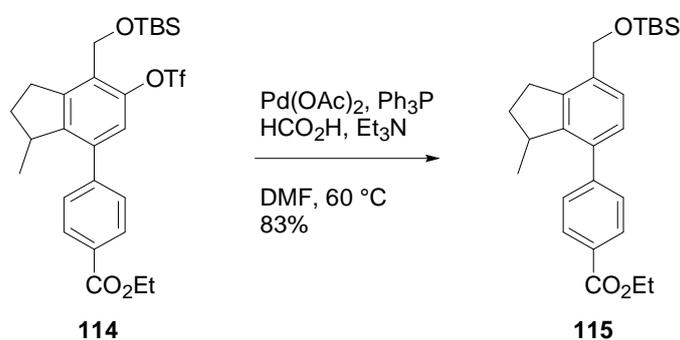
### 4-[7-(tert-butyl dimethylsilanyloxymethyl)-3-methyl-6-trifluoromethanesulfonyloxyindan-4-yl]benzoate (**114**).



フェノール **113** (717 mg, 1.63 mmol) の無水ジクロロメタン (16 mL) 溶液に 0 にてピリジン (1.3 mL, 16.3 mmol)、 $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.5 mL, 3.26 mmol) を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製しトリフラート **114** が 888 mg (95% 収率) 無色油状物質として得られた。IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1708, 1608, 1471, 1420, 1200, 1073;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (2H, d,  $J$

= 8.3 Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.98 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.41 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.54 (1H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 2.37 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.92 (9H, s), 0.77 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.12 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.4, 147.3, 147.2, 146.1, 144.3, 138.6, 129.8, 129.8, 128.6, 128.5, 128.5, 120.8, 120.3, 116.6, 61.0, 57.8, 38.1, 33.3, 29.8, 25.8, 25.8, 25.8, 19.7, 18.3, 14.2, -5.7, -5.7; FABMS  $m/z$ : 571 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 527 ( $\text{M}^+\text{-OEt}$ ), 515 ( $\text{M}^+\text{-CF}_3$ ); HRFABMS  $m/z$ : 571.1813 (Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSi}$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 571.1797).

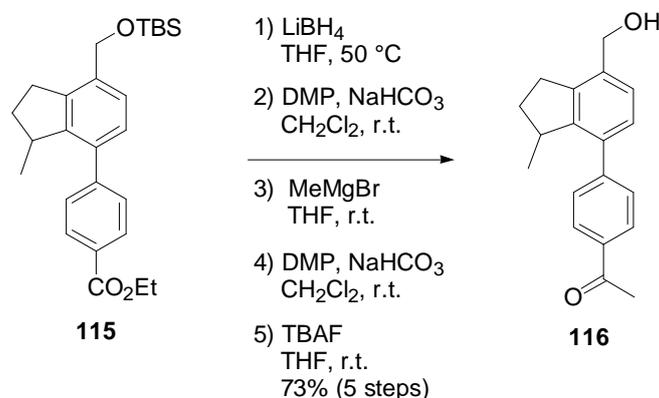
### Ethyl 4-[7-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-methylindan-4-yl]benzoate (**115**).



トリフラート **114** (851 mg, 1.48 mmol) の無水 DMF (15 mL) 溶液に室温にてギ酸 (0.9 mL, 23.8 mmol)、トリエチルアミン (4.9 mL, 35.5 mmol)、 $\text{Pd(OAc)}_2$  (33.2 mg, 0.148 mmol)、トリフェニルホスフィン (77.6 mg, 0.296 mmol) を順次加え、60 で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製しエチルエステル **115** が 518 mg (83% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1609, 1462, 1270, 1099;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 4.73 (2H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.58 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.78-2.97 (2H, m), 2.33 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.96 (9H, s), 0.77 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.12 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.8, 146.6, 146.4, 141.0, 136.8, 136.6, 129.6, 129.6, 128.9, 128.7, 128.7, 127.8, 124.6, 63.2, 60.9, 38.1, 33.2, 28.7, 25.9, 25.9, 25.9, 20.0, 18.3, 14.3, -5.4, -5.4; FABMS  $m/z$ : 423 ( $\text{M}^+\text{-H}$ ), 379 ( $\text{M}^+\text{-OEt}$ ), 293 ( $\text{M}^+\text{-OTBS}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 423.2336 (Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ :  $\text{M}^+\text{-H}$ , 423.2355).

1-[4-(7-Hydroxymethyl-3-methylindan-4-yl)-phenyl]ethanone (116).



1) エチルエステル 115 (385 mg, 0.908 mmol) の無水 THF (9.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で水素化ホウ素リチウム (158 mg, 7.26 mmol) を加え、50 °C で 24 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 30 分撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

2) 1)の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (9.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で炭酸水素ナトリウム (762 mg, 9.08 mmol)、DMP (770 mg, 1.82 mmol) を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 2)の反応で得られた粗生成物の無水 THF (9.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C でメチルマグネシウムブロミド (0.97 M THF 溶液, 1.2 mL, 1.18 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

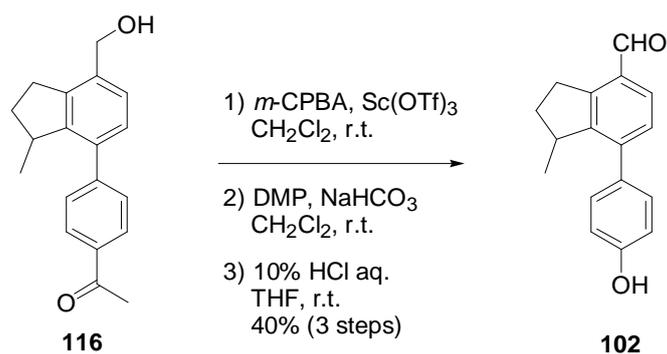
4) 3)の反応で得られた粗生成物の無水ジクロロメタン (9.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 °C で炭酸水素ナトリウム (762 mg, 9.08 mmol)、DMP (770 mg, 1.82 mmol) を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

5) 4)の反応で得られた粗生成物の THF (9.0 mL) 溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液,

2.7 mL, 2.72 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製しメチルケトン **116** が 187 mg (5 工程, 73% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3384, 1652, 1601, 1458, 1415;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 4.73 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.60 (1H, m), 2.88-3.08 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.36 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.60 (1H, m), 0.79 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.1, 146.9, 146.7, 142.2, 137.3, 136.3, 135.7, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.0, 125.6, 63.4, 38.2, 33.1, 28.8, 26.5, 20.0; FABMS  $m/z$ : 281 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 281.1537 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 281.1542).

### 2,3-Dihydro-7-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-1H-inden-4-carboxaldehyde [(±)-Incargutine A, **102**]



1) メチルケトン **116** (85.5 mg, 0.305 mmol) の無水ジクロロメタン (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 ° でメタクロロ過安息香酸 (65%, 306 mg, 2.75 mmol)、 $\text{Sc(OTf)}_3$  (75.1 mg, 0.153 mmol) を順次加え、室温で 4 日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し生成物が含まれた分離困難な混合物が得られた。

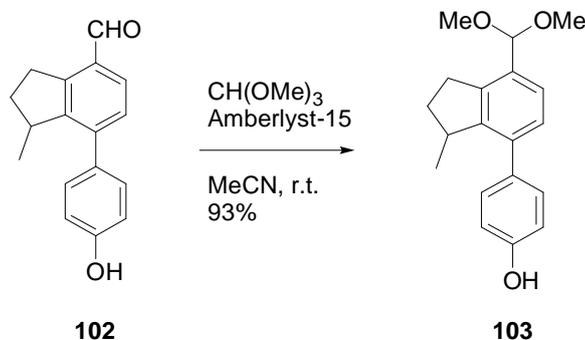
2) 1)の反応で得られた混合物の無水ジクロロメタン (5.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 ° で炭酸水素ナトリウム (156 mg, 1.86 mmol)、DMP (157 mg, 0.371 mmol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 混合溶液を加え 10 分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及

び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

3) 2)の反応で得られた粗生成物の THF (3.0 mL) 溶液に 0 で 10% 塩酸 (3.0 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し(±)-Incargutine A (**102**) が 30.8 mg (3 工程, 40% 収率) 白色固体物質として得られた。

mp: 166-167 °C; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3259, 1663, 1610, 1585, 1515, 1438;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.18 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.24 (1H, m), 6.91 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.91 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 2.36 (1H, m), 1.79 (1H, m), 0.82 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.7, 155.3, 148.4, 146.5, 144.3, 133.0, 130.9, 129.9, 129.7, 129.7, 128.4, 115.4, 115.4, 37.7, 33.3, 29.9, 19.7; FABMS  $m/z$ : 253 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 253.1218 (Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$ :  $\text{M}^+\text{+H}$ , 253.1229).

#### 4-[2,3-Dihydro-7-(dimethoxymethyl)-3-methyl-1H-inden-4-yl]phenol [(±)-Incargutine B, **103**]



(±)-Incargutine A (**102**) (10.5 mg, 0.0416 mmol) のアセトニトリル (2.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 0 でオルトギ酸トリメチル (50  $\mu\text{L}$ , 0.440 mmol)、アンバーリスト-15 (7.3 mg) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、脱脂綿にてろ過した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し(±)-Incargutine B (**103**) が 11.5 mg (93% 収率) 無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 1612, 1592, 1519, 1214, 1108;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36 (1H, d,  $J$

= 7.8 Hz), 7.27 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.41 (1H, s), 4.81 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.37 (6H, s), 2.92-3.04 (2H, m), 2.30 (1H, m), 1.71 (1H, m), 0.80 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.6, 146.9, 142.0, 138.7, 134.1, 132.2, 129.8, 129.8, 127.6, 124.6, 115.1, 115.1, 102.7, 53.2, 53.2, 38.2, 33.3, 29.3, 19.9; FABMS  $m/z$ : 298 ( $\text{M}^+$ ), 267 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ); HRFABMS  $m/z$ : 298.1579 (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ :  $\text{M}^+$ , 298.1569).

## 引用文献

- 1) Berthelot, M. *Compt. Rend.* **1866**, 62, 905.
- 2) Diels, O.; Alder, K.; Stein, G.; Pries, P.; Winckler, H. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2337.
- 3) Alder, K.; Rickert, H. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 524, 180.
- 4) For recent reports, see: (a) Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Vol. 1; Wiley: New York, **2009**; p 41. (b) Rickborn, B. In *Organic Reaction*, Vol. 52; Paquette, L. A.; Eds.; Wiley: New York, **1998**; p 33.
- 5) For recent reports, see: (a) Katoh, N.; Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9073. (b) Yang, Z. Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7881-7889. (c) Geng, X.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 413. (d) Yang, Z. Q.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9602. (e) Subba Rao, G. S. R. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1443.
- 6) Naffziger, M. R.; Ashburn, B. O.; Perkins, J. R.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9857.
- 7) Schomburg, D.; Thielmann, M.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1705.
- 8) Prella, A.; Winterfeldt, E. *Heterocycles* **1989**, 28, 333.
- 9) For review, see: (a) Foster, R. A. A.; Willis, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6376. (b) van der Plas, H. C. *ARKIVOC* **2008**, 127. (c) van der Plas, H. C. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2003**, 84, 31.
- 10) For review, see: Woodard, B. T.; Posner, G. H. *Advances in Cycloaddition*; JAI Press Inc.: **1999**; Vol. 5, p 47.
- 11) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Buurman, D. G.; Pollmann, C. A. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5611.
- 12) Kinbara, A.; Yamagishi, T.; Hanzawa, N.; Kawashima, E.; Miyaoka, H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8999.
- 13) Kinbara, A.; Yamagishi, T.; Fujishige, T.; Miyaoka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61, 768.
- 14) Kinbara, A.; Yamagishi, T.; Ouchi, H.; Miyaoka, H. *Synlett* **2013**, 24, 1998-2002.
- 15) Wei, X.; Rodríguez, I. I.; Rodríguez, A. D.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7386.
- 16) Kozmin, S. A.; He, S. W.; Rawal, V. H. *Organic Syntheses* **2002**, 78, 160-168.
- 17) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357.
- 18) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

- 19) For review, see: Andersen, N. G.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997.
- 20) Kende, A. S.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4329.
- 21) Tashima, T.; Toriumi, Y.; Mochizuki, Y.; Nonomura, T.; Nagaoka, S.; Furukawa, K.; Tsuru, H.; Adachi-Akahane, S.; Ohwada, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8014.
- 22) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Faulk, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745.
- 23) For review, see: Jung, M. E.; Grazia Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.
- 24) Dai, J.; Krohn, K.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Kurtán, T.; van Ree, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3498.
- 25) Okpekon, T.; Millot, M.; Champy, P.; Gleye, C.; Yolou, S.; Bories, C.; Loiseau, P.; Laurens, A.; Hocquemiller, R. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 909.
- 26) Fu, J.-J.; Jin, H.-Z.; Shen, Y.-H.; Qin, J.-J.; Wang, Y.; Huang, Y.; Zeng, Q.; Yan, S.-K.; Zhang, W.-D. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 491.
- 27) For selected papers, see: (a) Chosson, E.; Santoro, F.; Rochais, C.; Santos, J. S. O.; Legay, R.; Thoret, S.; Cresteil, T.; Sinicropi, M. S.; Besson, T.; Dallemagne, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2614. (b) Sahn, J. J.; Su, J. Y.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2590. (c) Li, Z.; Zhao, W.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Yu, M.; Liu, J.; Zhang, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7096. (d) Boyé, O.; Itoh, Y.; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1690.
- 28) Matt, B.; Moussa, J.; Chamoreau, L. -M.; Afonso, C.; Proust, A.; Amouri, H.; Izzet, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 35.
- 29) Hill, R. A.; Sutherland, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 725.
- 30) Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Peifer, M.; Jones, C. R.; Miles, T. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5460.
- 31) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- 32) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067.
- 33) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morea, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541.
- 34) Kotsuki, H.; Arimura, K.; Araki, T.; Shinohara, T. *Synlett* **1999**, 462.
- 35) Bertolini, T. M.; Nguyen, Q. H.; Harvey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8657.
- 36) Lin Y.-C.; Chen C.-T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4858.
- 37) Dragoli D. R.; Burdett M. T.; Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10127.
- 38) Koldsø H.; Severinsen K.; Tran T. T.; Celik L.; Jensen H. H.; Wiborg O.; Schiøtt B.; Sinning S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1311.
- 39) Gilman H.; St. John N. B.; Schulze F. *Org. Synth.* **1931**, *11*, 80.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました東京薬科大学薬学部 宮岡宏明准教授に衷心より感謝いたします。

終始有益なる御指導、御助言を頂きました東京薬科大学薬学部元教授 川島悦子先生に心より感謝いたします。

終始有益なる御指導、御助言を頂きました奥羽大学薬学部 山岸丈洋准教授に心より感謝いたします。

終始有益なる御指導、御助言を頂きました東京薬科大学薬学部 釜池和大講師に心より感謝いたします。

終始有益なる御助言、御協力を頂きました東京薬科大学薬学部 太田浩一朗助手に心より感謝いたします。

本論文を執筆するにあたり、貴重なご助言を頂きました東京薬科大学薬学部 林良雄教授に心より感謝致します。

本論文を執筆するにあたり、貴重なご助言を頂きました東京薬科大学薬学部 三浦剛教授に心より感謝致します。

本論文を執筆するにあたり、貴重なご助言を頂きました東京薬科大学薬学部 横松力教授に心より感謝致します。

元素分析、質量分析、NMR スペクトル測定をしていただきました東京薬科大学中央分析センターの皆様にご心より感謝いたします。

有益な御助言を頂きました東京薬科大学薬学部生物分子有機化学教室の諸氏並びに卒業生の皆様にご厚くお礼申し上げます。

本研究の一部を担当して頂きました奥羽大学薬学部卒業生 大内宏輝学士、半澤菜穂子学士に深く感謝いたします。

最後に、あらゆる面から著者を支えて下さいました家族に心より感謝いたします。