

カルボン酸を出発原料とする種々の
ラクトン類及びその関連化合物の合成

1994年 1月

千葉大学大学院自然科学研究科
数理・物質科学専攻物質機能科学

菅 原 理 二

①
(千葉大学学位申請論文)

カルボン酸を出発原料とする種々の ラクトン類及びその関連化合物の合成

1994年 1月

千葉大学大学院自然科学研究科
数理・物質科学専攻物質機能科学

菅 原 理 二

目次

緒言および概要	1
第一章 シクロプロパン環の開裂を利用した選択的なラクトン化反応.....	2 2
1. 実験の部	2 4
1. 1 試薬、溶媒	2 4
1. 2 分析機器	2 5
1. 3 原料酸の合成	2 6
1. 4 種々の酸触媒によるジクロロシクロプロピルおよびシクロ プロピルアルカン酸のラクトン化反応	2 7
1. 4. 1 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジクロロ-3', 3'- ジメチルシクロプロピル)プロパン酸と1%硫酸水溶液と の反応	2 7
1. 4. 2 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジメチルシクロ プロピル)プロパン酸と1%硫酸との反応	2 9
1. 4. 3 ビシクロ[4. 1. 0]ヘプタン-1-イル酢酸と リン酸触媒との反応	3 1
1. 5 種々のジクロロシクロプロピルおよびシクロプロピル アルカン酸の酸触媒によるラクトン化反応	3 3
1. 6 結果と考察	3 4
第二章 立体障害を持つ3-ヒドロキシ酸からラクトンおよび 香料関連化合物の合成	6 0

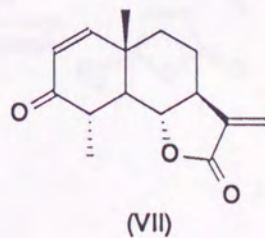
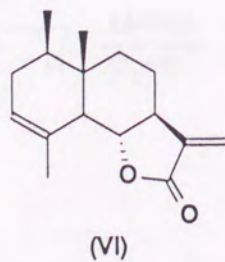
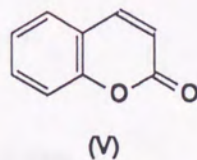
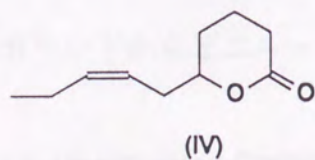
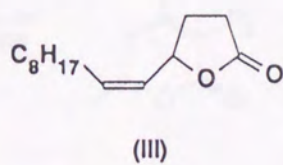
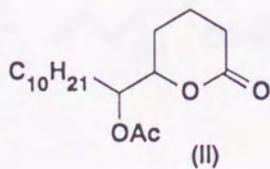
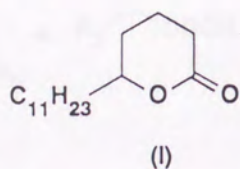
2.	実験の部	6 5
2. 1	試薬、溶媒	6 5
2. 2	分析機器	6 5
2. 3	双環性ケトンの調製	6 6
2. 4	双環性ケトンと酢酸との反応による 3-ヒドロキシ酸の調製 ...	6 6
2. 4. 1	(+) -カンファーと酢酸による 2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチルビシクロ [2. 2. 1]) ヘプチル酢酸の合成	6 6
2. 5	双環性 3-ヒドロキシ酸から γ -ラクトンの合成	6 8
2. 5. 1	2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチル ビシクロ [2. 2. 1]) ヘプチル酢酸から (-) -2-((2'-exo-ヒドロキシ-2', 3', 3'-トリメチル ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル) 酢酸ラクトンの合成	6 8
2. 6	双環性 3-ヒドロキシ酸から 1, 3-ジオールの合成	7 0
2. 7	光学活性ジオールを用いたアセトフェノンの LAH 不斉還元 ...	7 2
2. 8	1-シトロネラルから β -ラクタムの合成	7 3
2. 8. 1	N-[(3R)-3, 7-ジメチル-6-オクテン-1- イリデン]-N-シクロヘキシルアミンの調製	7 3
2. 8. 2	4-[(2S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテン-1- イル] アゼチジン-2-オンの合成	7 5
2. 9	双環性骨格を持つ不飽和酸と Grignard 試薬との反応...	7 7
2. 9. 1	2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチル ビシクロ [2. 2. 1]) ヘプチル酢酸から 2-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル)-2- イリデン-酢酸の合成	7 7

2. 9. 2	アリルマグネシウムクロリドを用いた不飽和酸から 5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オンの合成	7 9
2. 9. 3	5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-4-アリル-1-ペンテン-4-オールの熱分解による 5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オンの合成	8 2
2. 10	α -トリフルオロメチルアクリル酸から α -ジフルオロメチレン- γ -ラクトンの合成	8 3
2. 10. 1	2-ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸の合成	8 3
2. 10. 2	2-ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸のラクトン化反応	8 5
2. 11	結果と考察	10 9
3.	結語	12 4
4.	参考文献	12 6
5.	本論文に関する発表論文	13 2
6.	謝辞	13 4

カルボン酸を出発原料とする種々のラクトン及びその関連化合物の合成

緒言及び概要

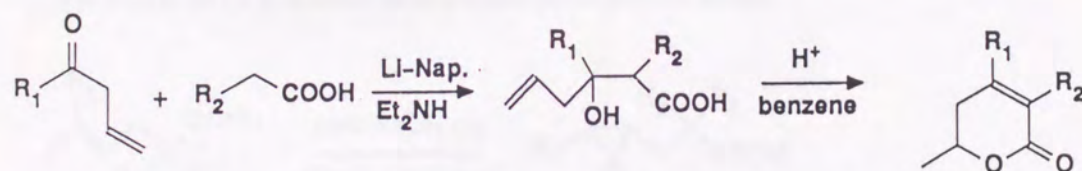
γ -および δ -ラクトン類の構造を有する化合物は天然物中に広く存在しており、例えば、5-ウンデシル- δ -ラクトン (I)、5-(1'-アセトキシウンデシル)- δ -ラクトン (II) および4-(cis-1'-デセニル)- γ -ラクトン (III) などが昆虫のフェロモンとして、ジャスミンラクトン (IV) やクマリン (V) などが香料として、サンタマリン (VI) とチュベルフェリン (VII) などが、それぞれ抗菌活性と抗腫瘍活性を示す医薬品として知られている。



この他にも重要な生理活性を示すものも多く、また、有機合成における重要な中間体として、例えば、プロスタグランジン合成の前駆体としての利用の報告もある¹⁾。このような γ -および δ -ラクトン類の広範囲に及ぶ有用性から、これまでに数多くのラクトン類の合成法が報告されている。例えば、ヒドロキシ酸の分子内エステル化反応²⁾、アルケン酸の環化反応³⁾、ハロ酸の環化反応⁴⁾、酸無水物の還元反応⁵⁾、ケテンとカルボニル化合物との縮合反応⁶⁾、ジオールの脱水反応⁷⁾、 γ -ケト酸の熱分解反応⁸⁾ などがある。

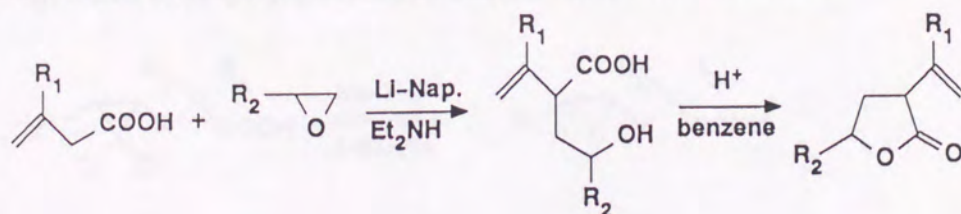
ラクトン類の簡便な合成法として、これまでに、アルカリ-ナフタレニドを利用し、不飽和ケトンとカルボン酸から 2, 3-ジアルキルパラソルビン酸の合成⁹⁾、

Synthesis of 2,3-Dialkyl Parasorbic Acids



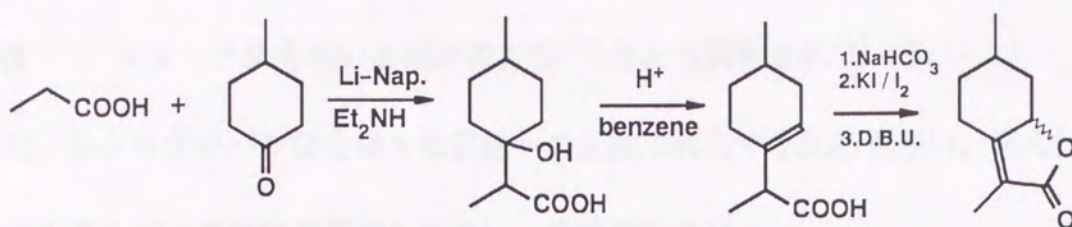
不飽和酸とエポキシドからビニル- γ -ラクトンの合成¹⁰⁾、

Reaction of 3,4-Unsaturated Carboxylic Acids with Epoxides



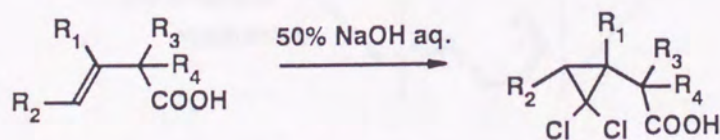
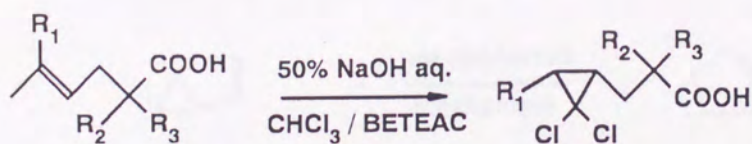
4-メチルシクロヘキサノンとプロピオン酸からミントラクトンの合成¹⁾などを報告してきた。

Synthesis of Mintlactone and Isomintlactone

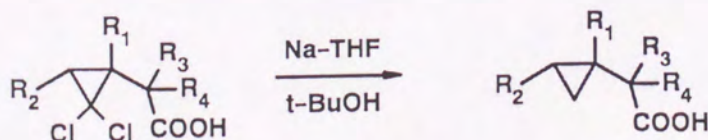
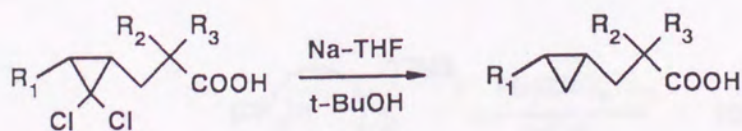


さらに、不飽和カルボン酸とジクロロカルベンの直接付加反応による、2-あるいは3-ジクロロシクロプロパンアルカン酸の合成^{1,2)}について報告し、ジクロロシクロプロピルアルカン酸とシクロプロパンアルカン酸の簡便な調製法を開発した。

Synthesis of 2- & 3-(Dichlorocyclopropyl)Alkanoic Acids.

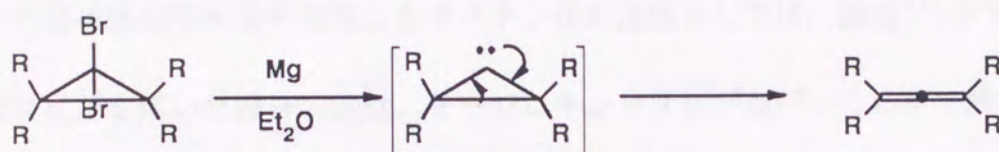


Synthesis of 2- & 3-(Cyclopropyl)Alkanoic Acids³⁾

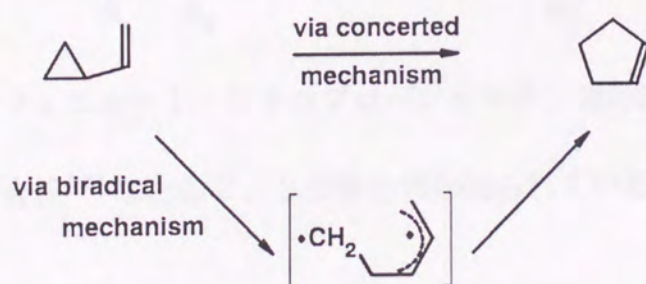


シクロプロパン環の性質はC=C二重結合と類似しているため、シクロプロパン環を含む誘導体は様々な試薬（求核試薬、求電子試薬、ラジカル）および、熱や光によって開裂反応を行うことが知られている¹³⁾。液体アンモニア中、金属リチウムとの反応による還元的方法¹⁵⁾、マジック酸を用いる開裂の方法¹⁵⁾なども報告されている。

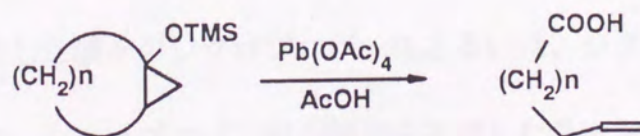
また、シクロプロパン環を様々な骨格への変換に利用する反応も多い。例えば、シクロプロピルカルベンの転移を利用したアレン骨格の形成¹⁶⁾、



ビニルシクロプロパンの転移を利用したシクロペンテン骨格の形成¹⁷⁾、

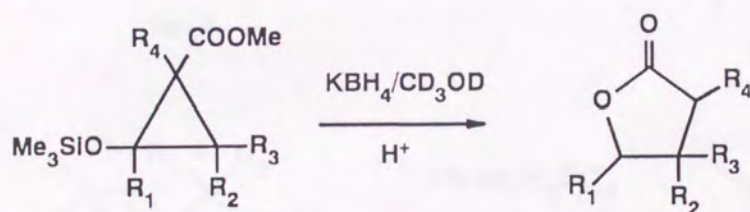


酢酸中で四酸化鉛を用いた酸化的方法による末端オレフィンの形成¹⁸⁾ などがある。

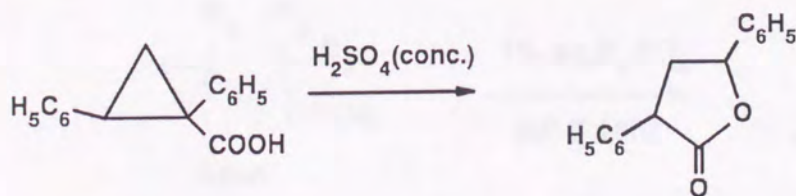


シクロプロパン環は電子吸引性の置換基で活性化されている場合を除いて、一般には求電子付加反応を受けやすく、三員環の歪みエネルギーの解放が駆動力となり容易に開裂反応をおこなう場合が多い。従って、開裂によって生成するカルボカチオンの安定性の差異を利用し、分子内求核付加反応をおこなうことで、選択的なラクトン化反応を進めることが可能である。

現在までに、ジハロシクロプロパン環あるいは、シクロプロパン環アルカン酸および、その誘導体の環開裂を利用したラクトン化の反応としては、銀塩¹⁹⁾や水銀塩²⁰⁾などの高価な試薬を用いた報告の他は、2-シロキシシクロプロパンカルボン酸メチルの、水素化ホウ素カリウムとの反応によるγ-ブチロラク톤の合成²¹⁾、

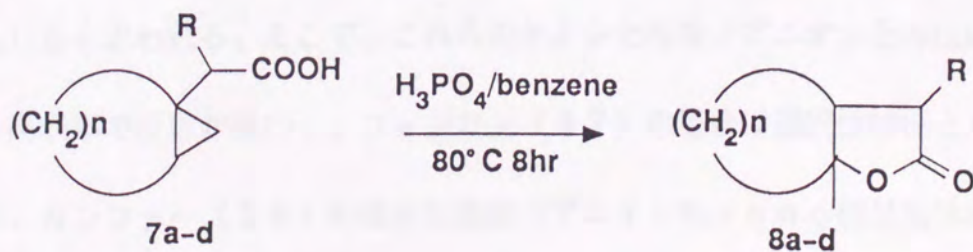
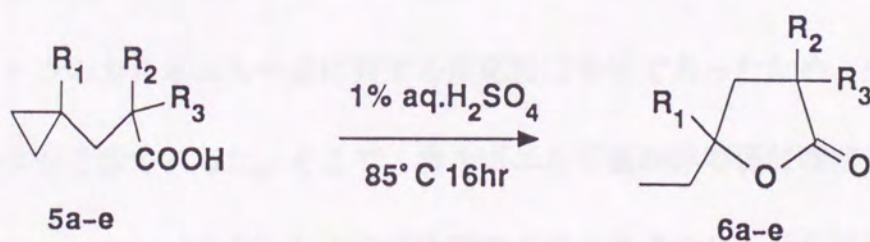
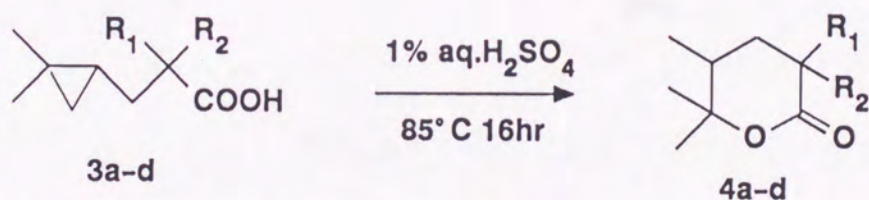
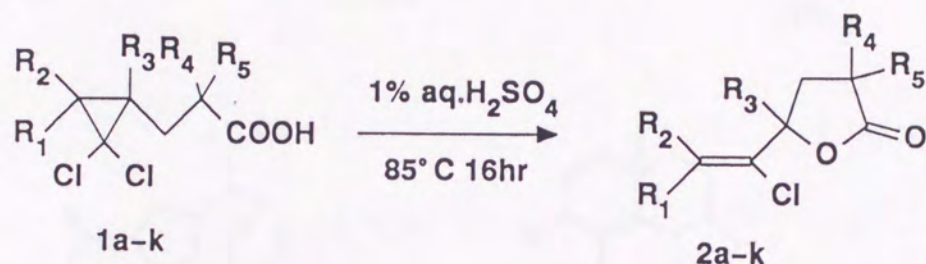


1, 2-ジフェニル-1-シクロプロパンカルボン酸の濃硫酸との反応によるγ-ブチロラク톤の合成²²⁾などの2、3の報告例が知られているにすぎない。

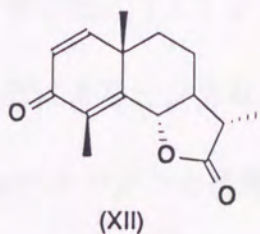
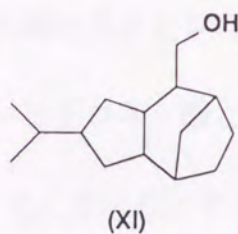
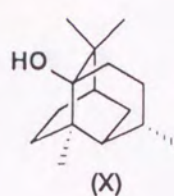
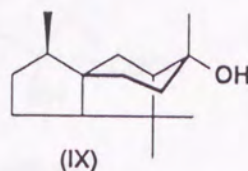
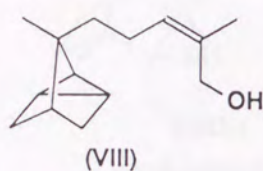


そこで、先に合成した種々のシクロプロパン環あるいは、ジクロロシクロプロパン環を有するアルカン酸の、シクロプロパン環の開裂を利用したラクトン化反応の条件について検討を行った。その結果、シクロプロパン環上の置換基の配列パターンの違いによって、

3-(2', 2'-ジクロロシクロプロパン)アルカン酸(1a-k)の場合はビニル- γ -ラクトン(2a-k)を、3-シクロプロパンアルカン酸(3a-d)、(5a-e)の場合はそれぞれ δ -ラクトン(4a-d)、 γ -ラクトン(6a-e)を、2-シクロプロパンアルカン酸(7a-d)の場合は γ -ラクトン(8a-d)を選択的に得ることが出来た。また、ジクロロおよびシクロプロパンアルカン酸のラクトン化の機構についても検討し、前者の場合はアリルカチオンを経て、後者の場合はカルボカチオンを経てラクトン化が進行したと考えられた。

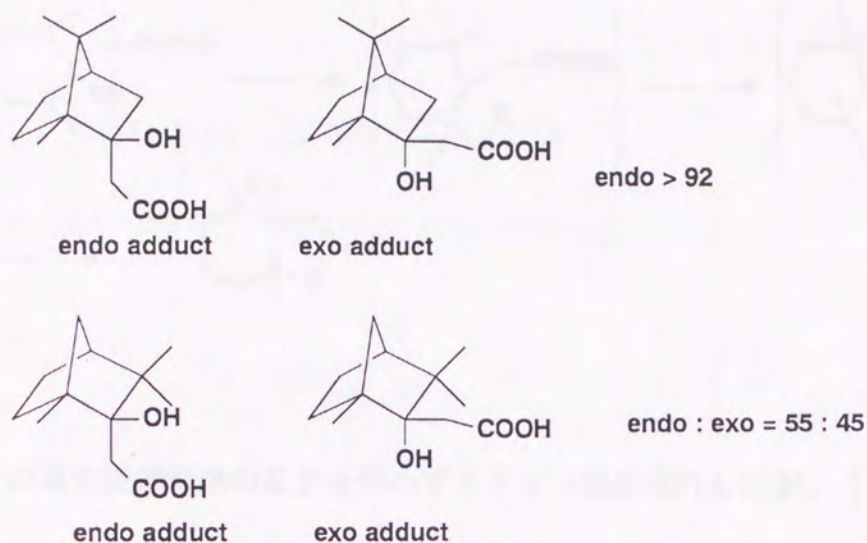


次に、三環性ラクトンの合成について検討した。三環性の構造をもつアルコールとしては、 α -サントノール (VIII)、セドロール (IX)、パチュリアルコール (X) および、トリシクロベチベノール (XI) などが天然物中に存在する木様香気成分²³⁾として知られており、 α -サントニン (XII) などのラクトン骨格を含む駆虫成分も知られている^{24) 25)}。

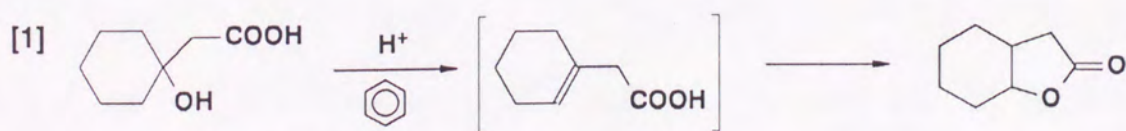


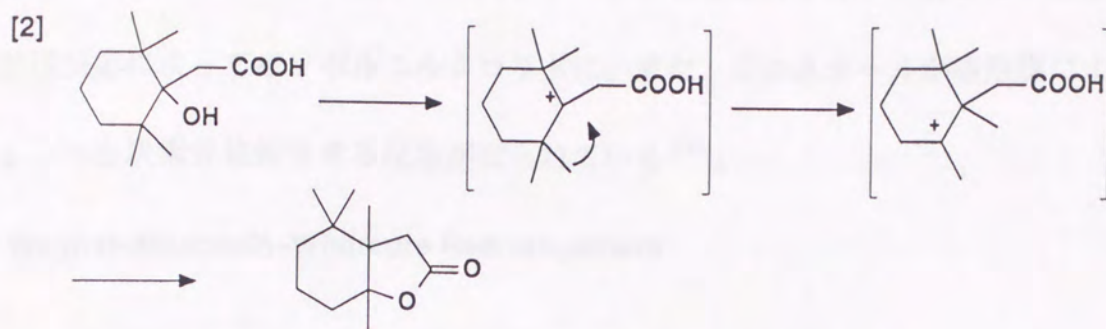
これまでに報告したカルボン酸ジアニオンとケトンの反応による3-ヒドロキシ酸の合成において、ケトンのカルボニル平面に対する反応性は等価であったため、生成する3-ヒドロキシ酸はラセミ体であった。そこで、カルボニル平面が非等価な環境にあるカンファー (36) やフェンコン (37) などの立体障害を持つ双還性ケトンを用いれば、立体選択性が生じると思われる。そこで、これらのケトンと酢酸ジアニオンとの反応をおこなったところ高収率で反応が進行し、フェンコン (37) の場合は選択性はほとんどみられなかったが、カンファー (36) の場合は酢酸ジアニオンの *endo* 側付加体が選択的に

得られた。

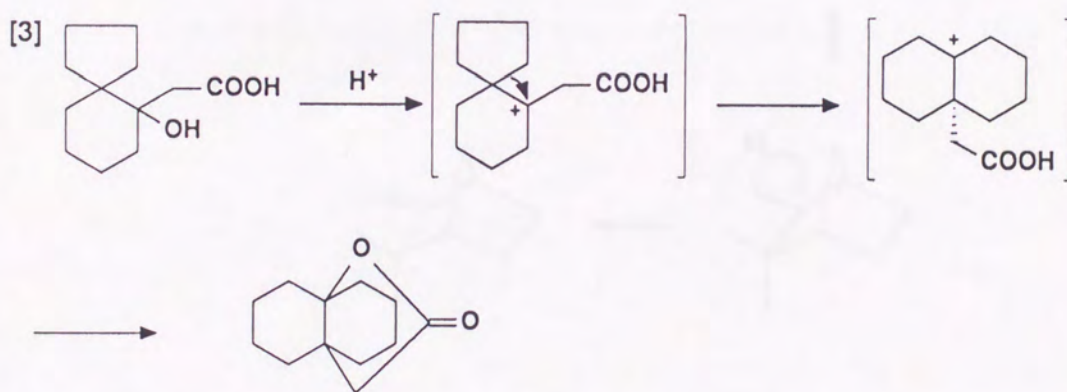


双還性および三環性ラクTONの合成としては、すでに、[1] シクロヘキサノンと酢酸から調製した3-ヒドロキシ酸と、酸触媒との反応によるビスクロ- γ -ラクTONの合成²⁶⁾、[2] 2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキサノンと酢酸から調製した3-ヒドロキシ酸と、酸触媒との反応によるビスクロ- γ -ラクTONの合成、および[3] スピロ環を有する3-ヒドロキシ酸と、酸触媒との反応によるプロペラ様 γ -ラクTONの合成²⁷⁾について報告している。



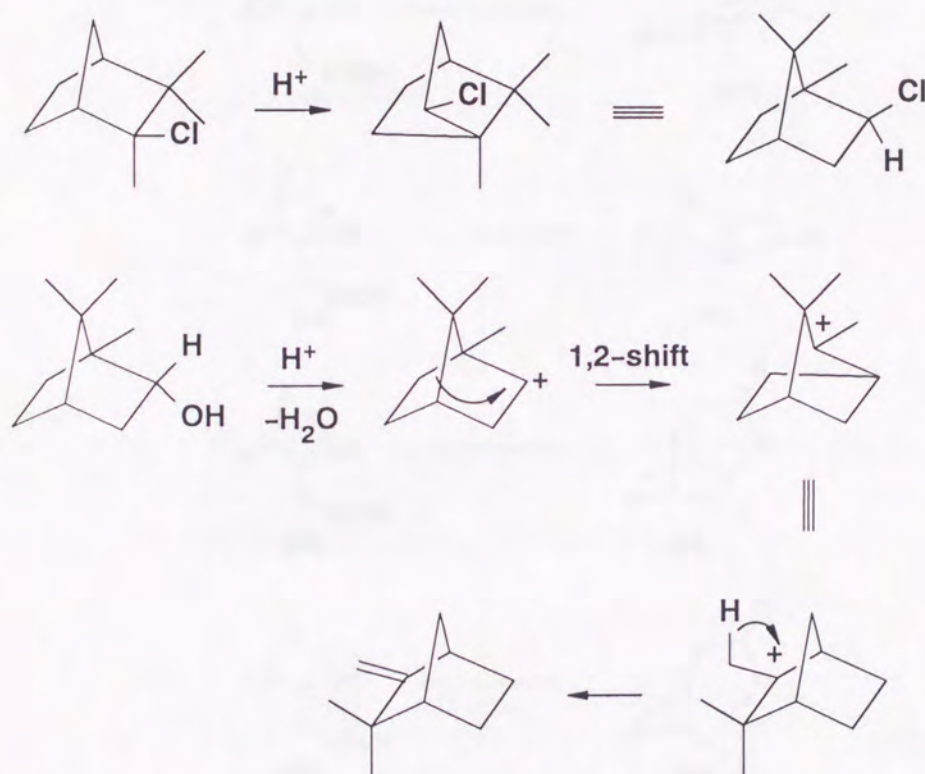


〔1〕の場合炭素骨格の転移を伴わずラクトン化が進行したが、〔2〕の場合は隣接するメチル基の転移を、また〔3〕の場合はスピロ環の開裂を経て、炭素骨格が転移してラクトン化が進行した。



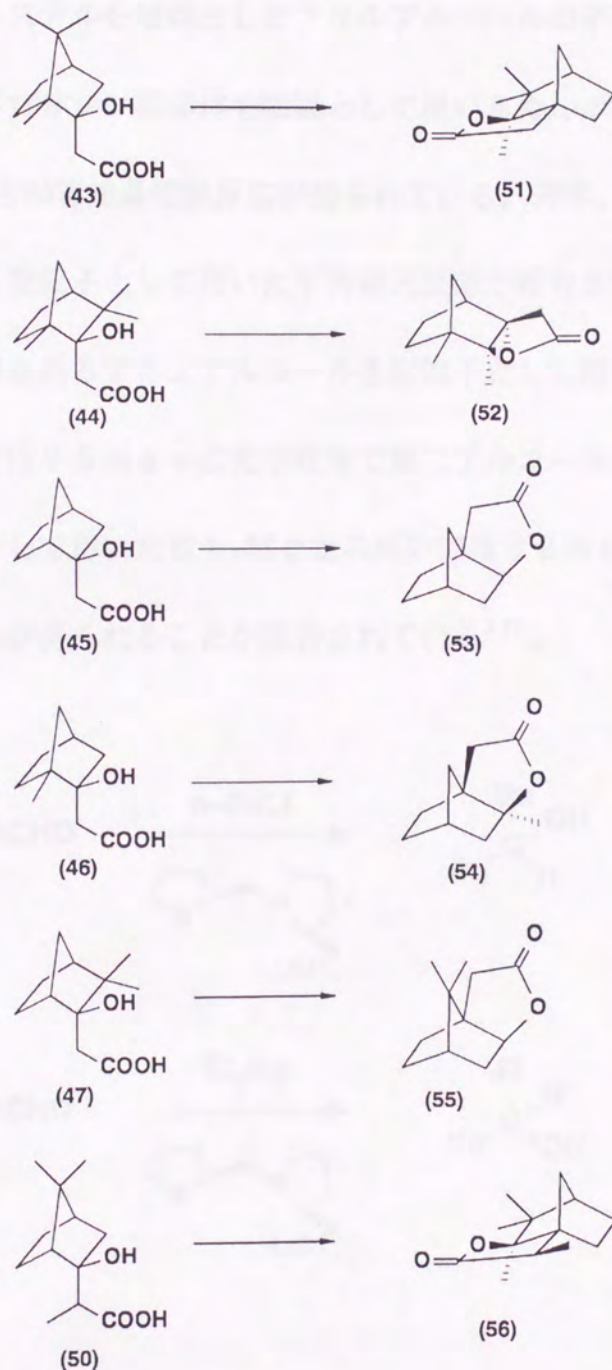
このような骨格転移を経た反応として、ボルナン骨格を持つカンフェンヒドロクロリドが酸触媒反応によってイソボルニルクロリドに、また、ボルネオールが酸触媒によってカンフェンへと炭素骨格転移する反応が知られている²⁸⁾。

Wagner-Meerwein-Whitmore Rearrangement

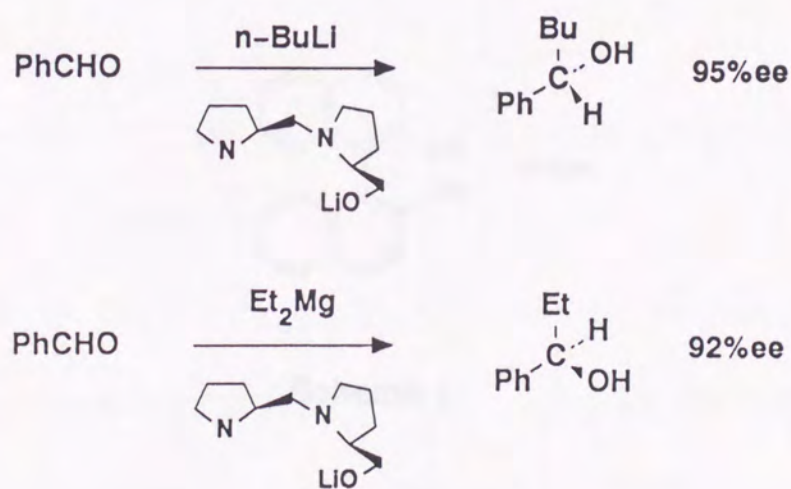


先に合成した双還性の3-ヒドロキシ酸(43)～(50)を酸触媒と反応させれば、このようなカルボカチオンを経てラクトン化が進行すると思われ、この場合、原料の3-ヒドロキシ酸のexoあるいはendo異性体に関係なく同じカルボカチオン中間体を経て[1]～[3]の機構、あるいはこれらの組合わさった機構により反応が進行すると思われる。この際、ラクトン化におけるカルボキシル基の反応性はその分子の立体構造に大きく影響され、3-ヒドロキシ酸(43)～(50)の場合、分子内の立体障害のために

反応面が制御され光学活性なラクトンの生成が予想できる。そこで、分子内に立体障害のある3-ヒドロキシ酸(43)～(50)の種々の酸触媒による反応を精製した酢酸中でおこなったところ位置及び、立体選択的にラクトン化が進行し対応する三環性の γ -ラクトンが得られた。

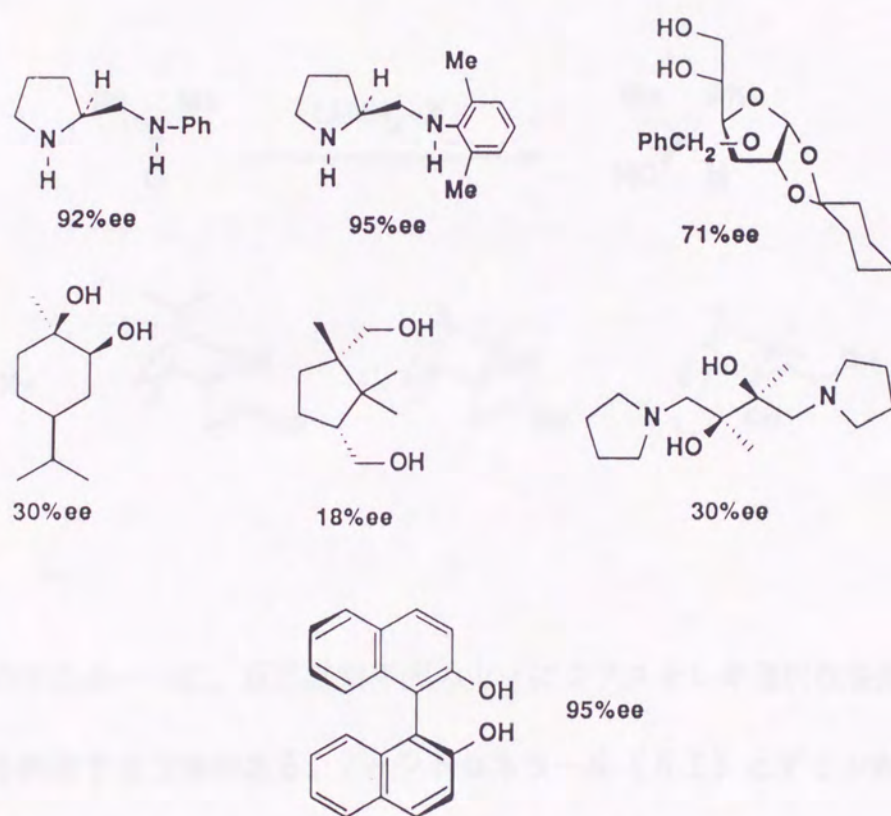


高能率で高選択的な不斉触媒の開発は、現在の有機合成化学における最も重要な課題の一つである。例えば、キラルなRu(I)-ホスフィン錯体を触媒として α -アミノアクリル酸誘導体を不斉水素添加し、光学活性なアミノ酸を得る反応²⁹⁾、テトライソプロポキシチタン-酒石酸エステルを触媒としたアリルアルコールの不斉エポキシ化反応³⁰⁾およびキラルなオキサゾポロリジン誘導体を触媒として用いるカルボニル化合物のボランによる不斉還元反応³¹⁾などの官能基変換反応が知られている。近年、このようなキラルな化合物を触媒としてではなく配位子として用いた不斉還元反応が報告されている。なかでも、(S)-プロリンから誘導されるアミノアルコールを配位子として用いたn-BuLiとベンズアルデヒドの反応では95% eeの光学収率で第二アルコールが得られ³²⁾、同じアミノアルコールを配位子として用いたEt₂Mgとの反応では92% eeの光学純度率で立体配置の異なるアルコールが得られることが報告されている³³⁾。



さらに、還元剤として汎用性の高い水素化アルミニウムリチウム（以下、L A Hと略す）の水素原子をキラルな化合物で置換した修飾L A Hを用いた不斉還元反応の開発が盛んになり、Scheme 1 の様な化合物がL A H不斉修飾剤として報告されている^{3,4)}。

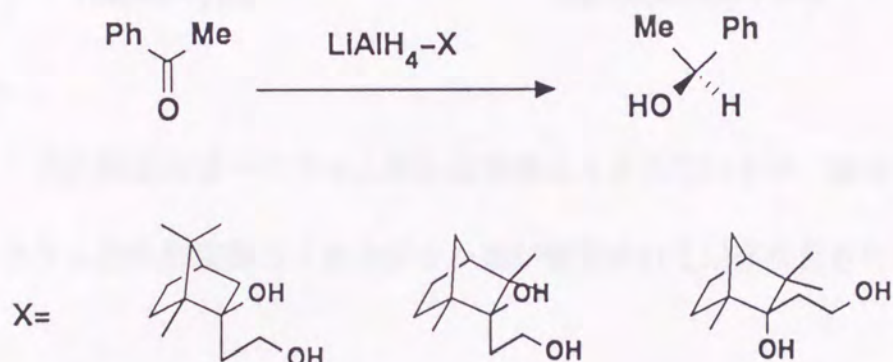
The Reduction of Acetophenone with LiAlH_2L^* .



Scheme 1

これらのL A H不斉修飾化合物は、おもに光学活性なアミン類、アルコール類、アミノアルコール類に分類されるが、不斉源として天然のテルペノイドを用いた不斉L A H還元

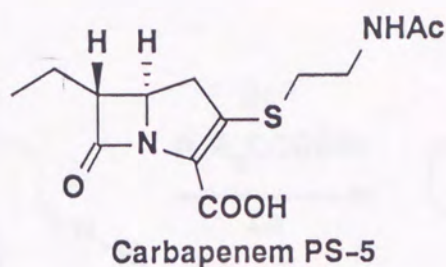
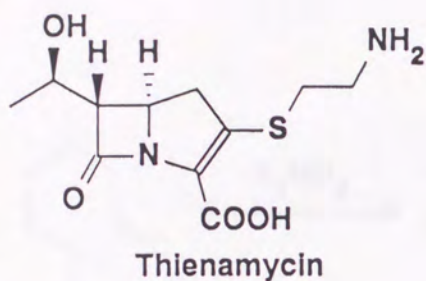
によって、高い光学収率が得られた反応例はほとんどない。そこでカンファーなどの立体障害ケトンと、酢酸ジアニオンから調製した3-ヒドロキシ酸を還元して得られる光学活性なジオールをL A Hの不斉修飾剤として、アセトフェノンの不斉還元をおこなった。反応条件を種々検討した結果、カンファーと酢酸ジアニオンから得られる3-ヒドロキシ酸を還元したジオール体において、比較的良好な光学収率で(S)- α -フェネチルアルコールが得られた。



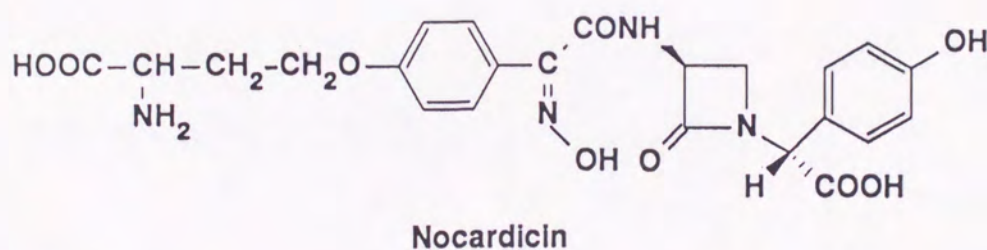
不斉合成の手法の一つに、反応基質平面の上下にジアステレオ選択性を持たせ、光学活性な化合物を誘導する方法がある。1-シトロネラル(61)とアミンから誘導されるイミン(62)にも、C=N結合に対して β 位に1-シトロネラル由来の不斉炭素が存在する。従って、C=N平面に対して上下のジアステレオ面の選択性が期待される。最近、芳香性のある1-ホルミル-3,5-ジメチル-3-シクロヘキセンや1-シトロネラル(61)等の化合物に、殺菌作用、防虫効果などの生理活性があることが報告されている³⁵⁾。そして、この様なモノテルペン化合物からの β -ラクタムの合成についてはほとん

ど知られていないようである。

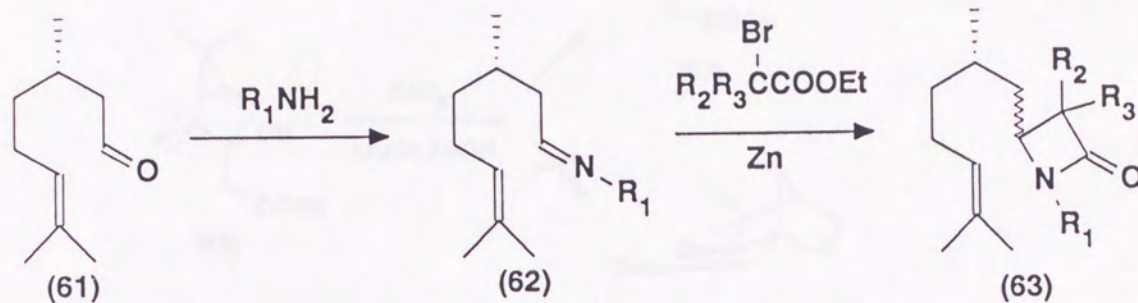
β -ラクタム系の化合物には、チエナマイシンやカルバペネム P S - 5 などの抗生物質の存在が知られている³⁶⁾。



この様な、抗生物質の β -ラクタム部が活性構造とされているが、縮合環を持たない単環性 β -ラクタム抗生物質群もノカルジシン類が報告されて以来注目されている。

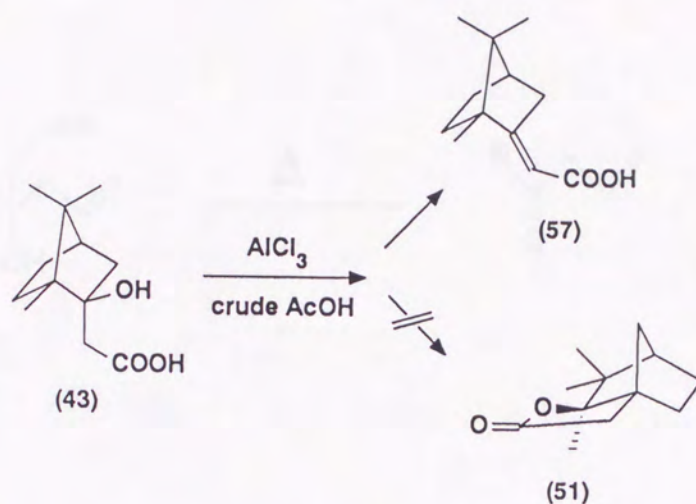


そこで、*l*-シトロネラル (61) とアミンから、イミン (62) へ変換し次いでブ
ロモ酢酸エステルとの R e f o r m a t s k y 型の反応によって、光学活性な β -ラクタ
ムの合成を試みたところ、収率よく β -ラクタムは得られたが不斉誘起は起こらず、生成
物はジアステレオマーであった。



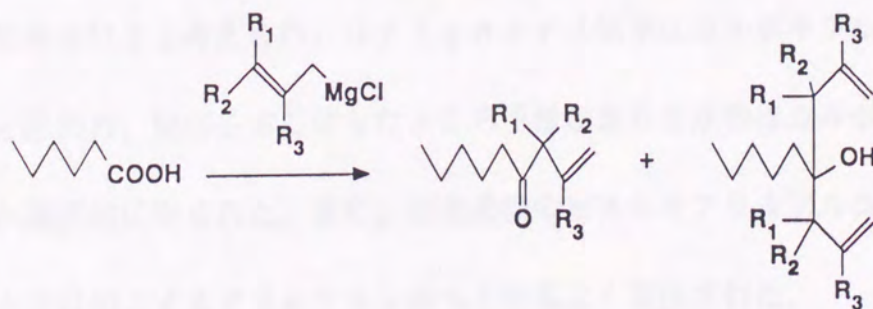
$R_1 = \text{-cyclohexyl, -n-propyl} ; R_2 = \text{-H, -CH}_3 ; R_3 = \text{-H, -CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5$

先に、カンファーと酢酸から調製した3-ヒドロキシ酸(43)のラクトン化反応を未精製の酢酸中でおこなったところ、ラクトン化よりも脱水反応が優先し α , β -不飽和酸が生成した。

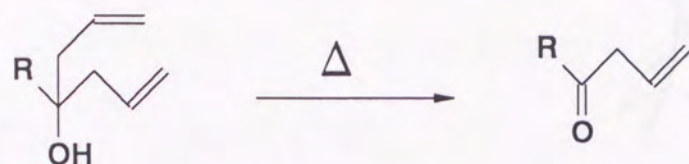


この反応は高収率かつ立体選択的であり、生成した α , β -不飽和酸(57)はE体のみであった。

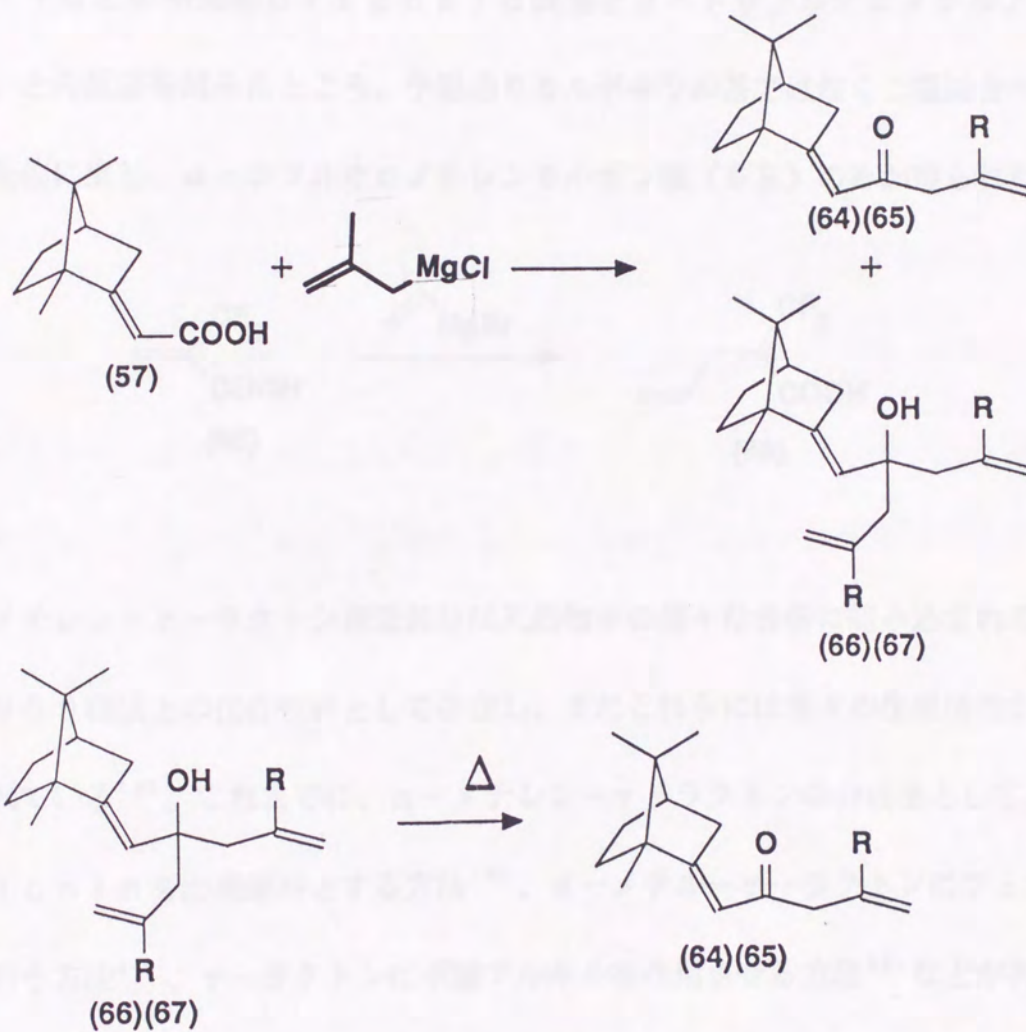
すでに、鎖状のカルボン酸に対し3倍モルのアリル型Grignard試薬を反応させると高収率でアリルケトンが得られることが報告されている³⁷⁾。



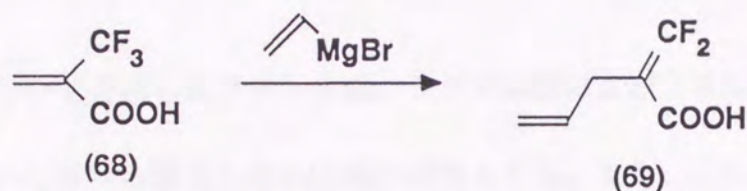
また、この反応の副生成物であるビスホモアリルアルコールの熱分解反応により、反応生成物と同じアリルケトンが得られることも報告されている³⁸⁾。



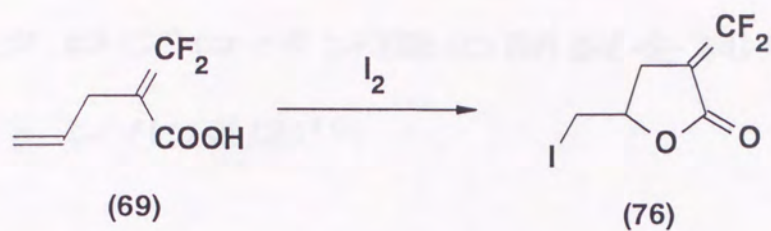
そこで、本研究で新たに高収率で合成できることを見出した α , β -不飽和酸 (57) 不飽和酸とアリルおよびメタリルマグネシウム=クロリドとの反応を検討した。一般に α , β -不飽和酸の Grignard 反応は、Grignard 試薬がカルボキシル基を攻撃するのと同時に二重結合も攻撃するために、1, 4-付加を起こして複雑な混合物が生成する。しかし、この不飽和酸はカンファー骨格の立体障害があるために、二重結合への 1, 4-付加は制御されと考えられ、Grignard 試薬はカルボキシル基のみを選択的に攻撃すると思われ、反応をおこなったところ予想どおり生成物はカルボキシル基への 1, 2-付加物が選択的に得られた。また、複生成物のビスホモアリルアルコールも熱分解反応を行うことで目的とするアリルケトン体へと収率よく変換された。



一方、 α -トリフルオロメチルアクリル酸の Grignard 試薬との反応の場合は、電子吸引性のトリフルオロメチル基が結合しているため、一般の α , β -不飽和酸と異なり、カルボニル基への付加反応が制御されると考えられる。そこで、ビニルマグネシウムブロミドなどの不飽和 Grignard 試薬と α -トリフルオロメチルアクリル酸 (68) との反応を試みたところ、予想通りカルボキシル基ではなく二重結合への付加反応が優先的に生じ、 α -ジフルオロメチレンカルボン酸 (69) のみが得られた。



α -メチレン- γ -ラクトン構造部分は天然物中の様々な骨格に組み込まれており、今日では 900 種以上の化合物群として存在し、またこれらには種々の生理活性があることも知られている³⁹⁾。これまでに、 α -メチレン- γ -ラクトンの合成法として、天然物の Santonin を出発原料とする方法⁴⁰⁾、 α -メチル- γ -ラクトンにフェニルセレン化を行う方法⁴¹⁾、 γ -ラクトンにギ酸アルキルを作用させる方法⁴²⁾ などがある。しかし、 α -ジフルオロメチレン- γ -ラクトンの簡便な調製法については、Wittig 型の反応を除きほとんど研究されていない。そこで、 α -ジフルオロメチレンカルボン酸のラクトン化反応について検討し、ヨードラクトン化反応をおこなうことで、有機合成上重要な合成中間体である α -ジフルオロメチレン- γ -ラクトン (76) を合成した。

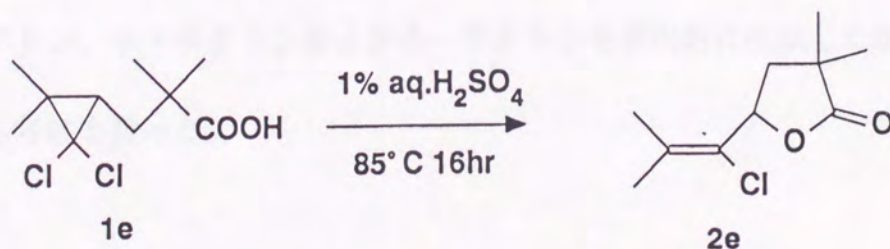


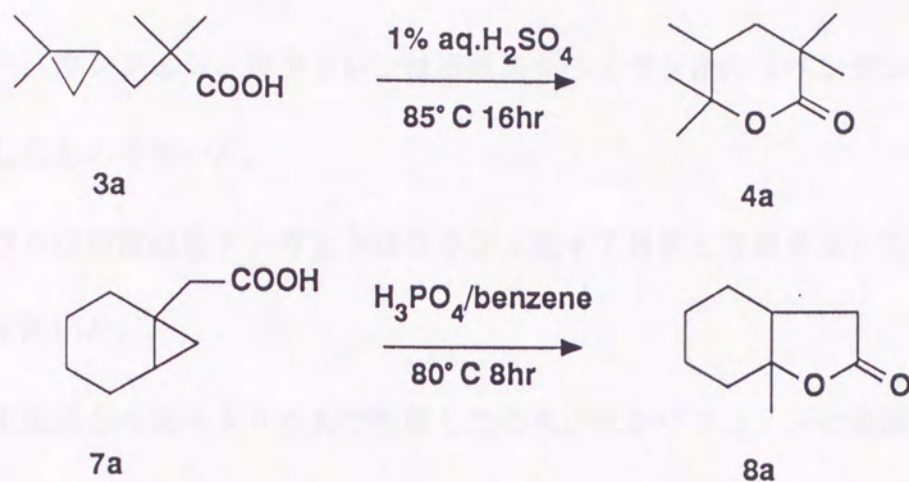
以上、本研究において合成したラクトン類、ラクタム類およびアリルケトン類は様々な生理活性物質あるいは香料物質としての応用が期待される。また、これらの化合物の簡便な合成法を開発し確立したことは、有機合成上大変価値があることと考えられる。

第 1 章

シクロプロパン環の開裂を利用した選択的 ラクトン化反応⁴⁴⁾

三員環上の置換基の配置の異なる種々の 2-および 3-シクロプロピルアルカン酸と 3-ジクロロシクロプロピルアルカン酸を用いて酸触媒によるラクトン化の条件を検討した。3-ジクロロシクロプロピルアルカン酸の中から 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジクロロ-3', 3'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸 (**1e**) を、3-シクロプロピルアルカン酸の中から 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸 (**3a**) を、2-シクロプロピルアルカン酸の中からビスクロ[4.1.0]ヘプタン-1-イル酢酸 (**7a**) を、それぞれ用いて酸触媒によるラクトン化の条件を検討した。





(1 e) および (3 a) の場合は 1% 硫酸中で 85°C で 16 h r 還流した時が、また (7 a) の場合はベンゼン中リン酸を触媒とし 80°C で 8 h r 還流した時が最も収率が良かった。さらに、シクロプロパン環上の置換基の種類と配列様式の差異によって、ビニル- γ -ラクトン、 γ -ラクトンおよび δ -ラクトンを選択的に生成したが、その反応機構についても考察を行った。

1. 実験の部

1. 1 試薬、溶媒

カンファー、カンフェン、ナフタレンは市販品をヘキサンまたはベンゼンから再結晶法により精製したものをを用いた。

金属リチウムは市販品をテトラヒドロフラン（以下THFと省略する）で洗浄してから小片に切って用いた。

THFは市販品を金属ナトリウムで乾燥したのち、ベンゾフェノンと金属ナトリウムを加えて窒素気流下8時間還流した。次いで蒸留したのちモレキュラーシーブ(5nm)を加えて窒素雰囲気下で保存したものをを用いた。

ベンゼン、およびジエチルエーテルは市販品を金属ナトリウムで乾燥したのち、蒸留したのちモレキュラーシーブ(5nm)を加えて窒素雰囲気下で保存したものをを用いた。

ジエチルアミンおよびN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（以下TMEDAと省略する）は市販品に水酸化カリウム(10g/l)を加えて8時間還流した。次いで蒸留後、水酸化カリウムを加えて窒素雰囲気下で保存したものをを用いた。

酢酸は市販品に五酸化二リン(10g/l)を加え8時間還流した。次いで蒸留後、窒素雰囲気下で保存したものをを用いた。

ヘキサンは市販品に塩化カルシウム(10g/l)を加え8時間還流し蒸留したものをを用いた。

その他、実験に使用した試薬、溶媒は常法に従って精製した。

1. 2 分析機器

赤外分光光度計 日本分光 A-202型

島津制作所 IR-420型

核磁気共鳴装置 ^1H -NMR 日立製作所 R-600型(60MHz)

日本電子 GX-270型(270MHz)

^{13}C -NMR 日本電子 GX-270型(67.8MHz)

ガスクロマトグラフィー 島津製作所 GC-9A型

日立製作所 663-30型

ガラスカラム : 3mm×2m、3mm×3m

担体 : セライト545、ユニソール400

液相 : シリコンDC 200(10%)、ユニポート S(5%)

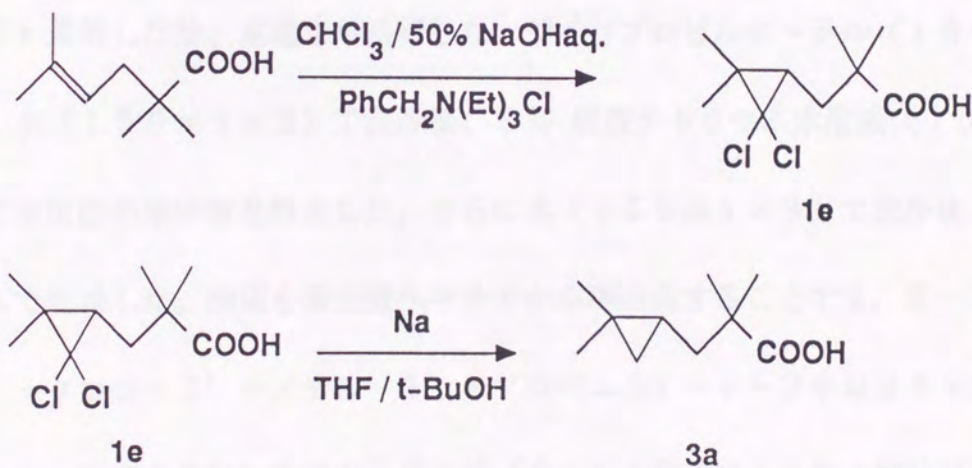
検知器 : FID

キャリアーガス : N_2 (50ml/min)

旋光度計 日本分光 DIP-140型

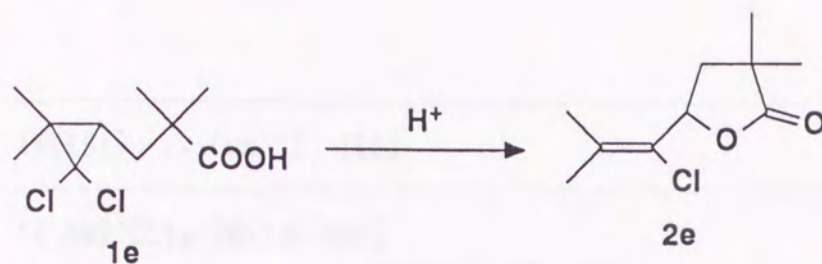
1. 3 原料酸の合成

2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジクロロ-3', 3'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸(1e)は2, 2, 5-トリメチル-4-ヘキセン酸とジクロロカルベンから以前報告した方法^{1,2)}により調製した。2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸(3a)は、(1e)を文献記載の方法^{4,3)}に従いTHFおよびt-BuOH中金属ナトリウムで還元して調製した。他のシクロプロパン環を有するアルカン酸についても同様にして調製した。

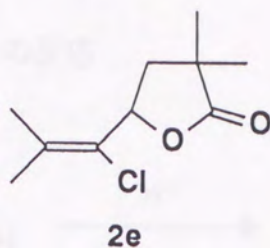


1. 4 種々の酸触媒によるジクロロシクロプロピル、およびシクロプロピルアルカン酸のラクトン化反応⁴³⁾

1. 4. 1 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジクロロ-3', 3'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸 (1e) と1%硫酸水溶液との反応



アルカン酸 (1e) (2.1 g ; 10 mmol) および1%硫酸水溶液50 mlの混合物を16 hr 還流した後、室温まで冷却した。ジイソプロピルエーテル (150 ml × 3) で抽出し、水 (150 ml × 3) で洗浄後、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml × 3) で洗浄して未反応の原料酸を除去した。さらに水 (150 ml × 3) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後ヘキサンから再結晶することで2, 2-ジメチル-4-(1'-クロロ-2'-メチル-1'-プロペニル)-γ-ブチロラクトン (2e) (1.83 g ; 収率90%) を得た。化合物 (2e) の構造はIRおよびNMRスペクトルにより確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(KBr) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 1760

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

- 1.30(6H, s, -CH₃ × 2)
 - 1.97(6H, s, -CH₃ × 2)
 - 2.09(1H, dd, J=13.2Hz, 7.2Hz, COOCHCH)
 - 2.37(1H, dd, J=13.2Hz, J=8.8Hz, COOCH)
 - 5.49(1H, dd, J=8.8Hz, J=7.2Hz, COOCH)
-

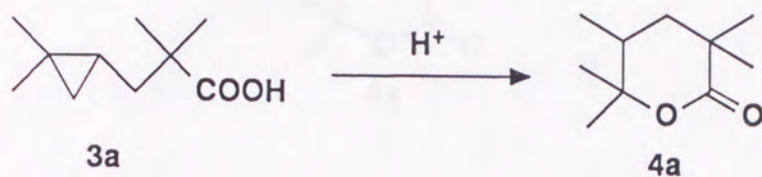
¹³C-NMR(CDCl₃) δ [ppm]

- 20.1[q, CH₃C=CCl-(cis)]
 - 22.3[q, CH₃C=CCl-(trans)]
 - 24.5[q, -(CH₃)₂C-CO-]
 - 39.9[s, -(CH₃)₂C-CO-]
 - 40.3(t, -CH-CH₂-)
 - 73.2(d, -CH-CH₂-)
 - 124.8[s, (CH₃)₂C=CCl-]
 - 134.8[s, (CH₃)₂C=CCl-]
 - 181.1(-CO-O-)
-

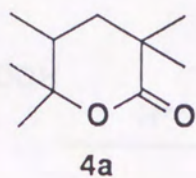
m. p. (°C) 41~42

同様に、(1e)と種々の酸触媒についてのラクトン化を行った結果をTable 1に示す。

1. 4. 2 2, 2-ジメチル-3-(2', 2'-ジメチルシクロプロピル)プロパン酸(3a)と1%硫酸水溶液との反応



アルカン酸(3a)(1.7g, 10mmol)および1%硫酸水溶液50mlの混合物を16hr還流した後、室温まで冷却した。以下、常法どおり処理した後、シリカゲル(ワコーゲルC-200)を用い酢酸エチル-ヘキサン(1:19)混合溶媒によるカラムクロマトグラフィーを行うことで、2,2,4,5,5-ペンタメチル- δ -バレロラクトン(4a)(1.67g; 収率98%)を得た。化合物(4a)の構造はIRおよびNMRスペクトルにより確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(neat) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 1720

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

0.96(3H, d, J=6.4Hz, -CHCH₃)

1.27(6H, s, -CH₃ × 2)

1.30(3H, s, -OCCH₃)

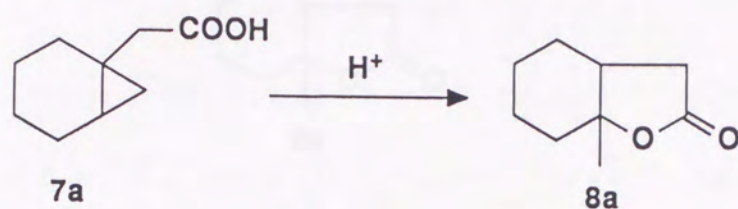
1.40(3H, s, -OCCH₃)

1.5-2.3(3H, m, -CHCH₂)

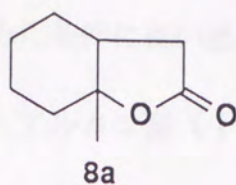
b. p. 87-89°C/4mmHg

同様に、(3a)と種々の酸触媒についてのラクトン化を行った結果をTable 2に示す。

1. 4. 3 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-1-イル酢酸 (7 a) とリン酸触媒との反応



アルカン酸 (7 a) (3. 1 g, 20 mmol)、ベンゼン 30 ml とリン酸 (0. 65 g, 6. 6 mmol) の混合物を 8 h r 還流した後、室温まで冷却した。以下常法どおり処理した後、シリカゲル (ワコーゲル C-200) を用い、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9) 混合溶媒によるカラムクロマトグラフィーを行うことで、6-メチル-7-オキサビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8-オン (8 a) (1. 45 g ; 収率 94 %) を得た。化合物 (8 a) の構造は IR および NMR スペクトルにより確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(neat) $\nu_{\text{C=O}}$ (cm⁻¹) 1780

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

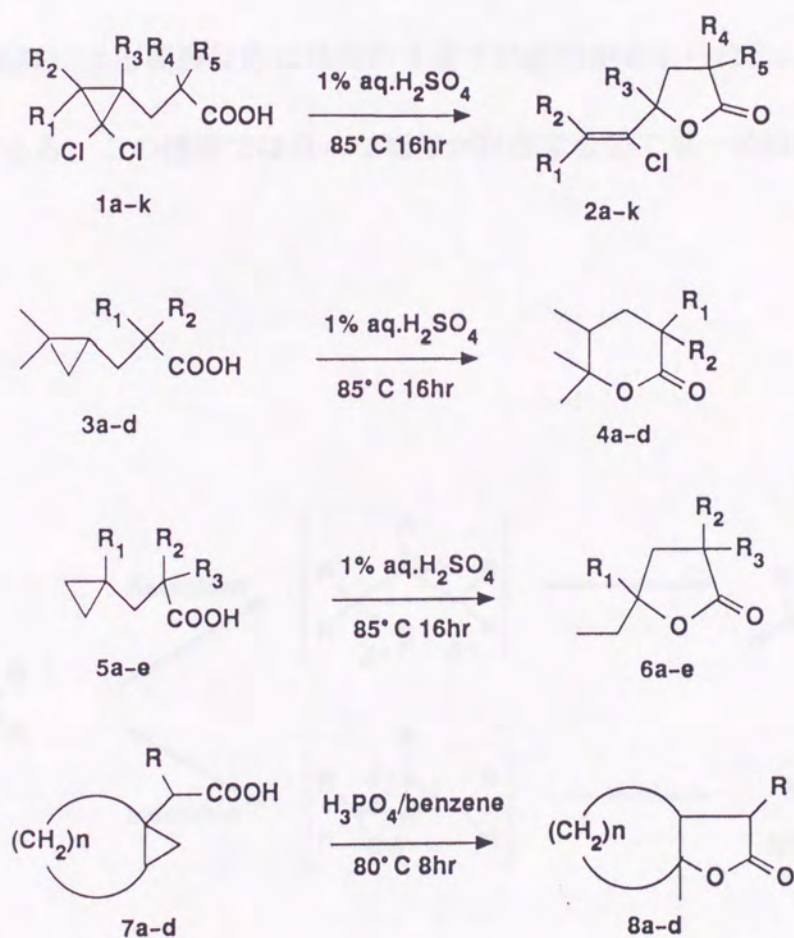
- 1.1-2.0 (9H, m)
 - 1.42 (3H, s, -CH₃)
 - 2.34 (1H, dd, J=16.5Hz, COCH)
 - 2.69 (1H, dd, COCH)
-

b. p. 97-98°C/3mmHg

同様に、(7a)と種々の酸触媒についてのラクトン化を行った結果をTable 3に示す。

1. 5 種々のジクロロシクロプロピル、およびシクロプロピルアルカン酸の酸触媒によるラクトン化反応

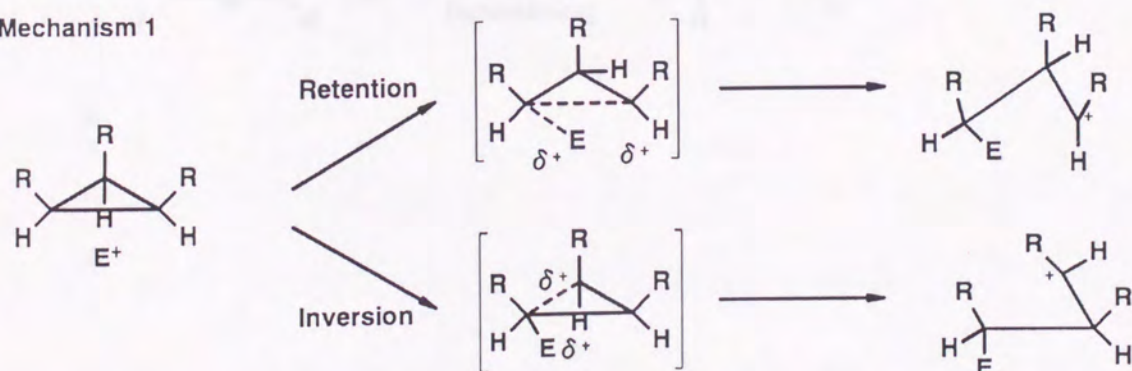
1. 4. 1 ~ 1. 4. 3 で求めた条件に従い種々の 3-(2', 2'-ジクロロ-3', 3'-ジメチルシクロプロピル) アルカン酸 (1 a-k)、3-シクロプロピルアルカン酸 (3 a-d)、(5 a-e) および 2-シクロプロピルアルカン酸 (7 a-d) のラクトン化反応を行った。結果を Table 4 ~ 7 に示す。



1. 6 結果と考察

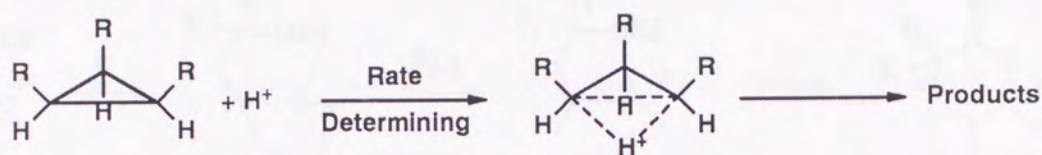
シクロプロパン環の形成には環のすべてのC-C-C結合が 60° になるような配置が要求される。これらの結合角は理想的な sp^3 混成による 109.5° よりかなり小さく、その結果著しい結合の歪をもたらす。さらに、シクロプロパンは3つの炭素原子が同一平面上にあるため、C-H結合がエクリップス形となるためにねじれ歪も加わる。この高度に歪んだ環の存在が、シクロプロパン環の高い反応性をもたらしている。このようなシクロプロパンの酸触媒による開裂反応には次の3通りの機構が考えられる。第1の機構は一段階 S_E2 型機構である。この機構では様々な転移が存在するので単一の経路の観測は不可能である。

Mechanism 1

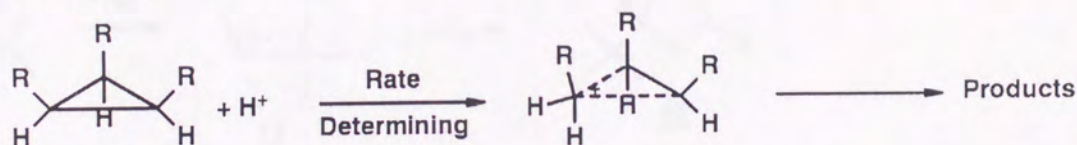


第2の機構はedge-protonated機構で、シクロプロパン環の一辺にプロトンが配位した形をとる段階が律速段階で、ついで開環して安定なカルボカチオンを与える。第3の機構はcorner-protonated機構で、シクロプロパン環の角にプロトンが付加する段階が律速段階で、ついで開環して安定なカルボカチオンを与える。

Mechanism 2



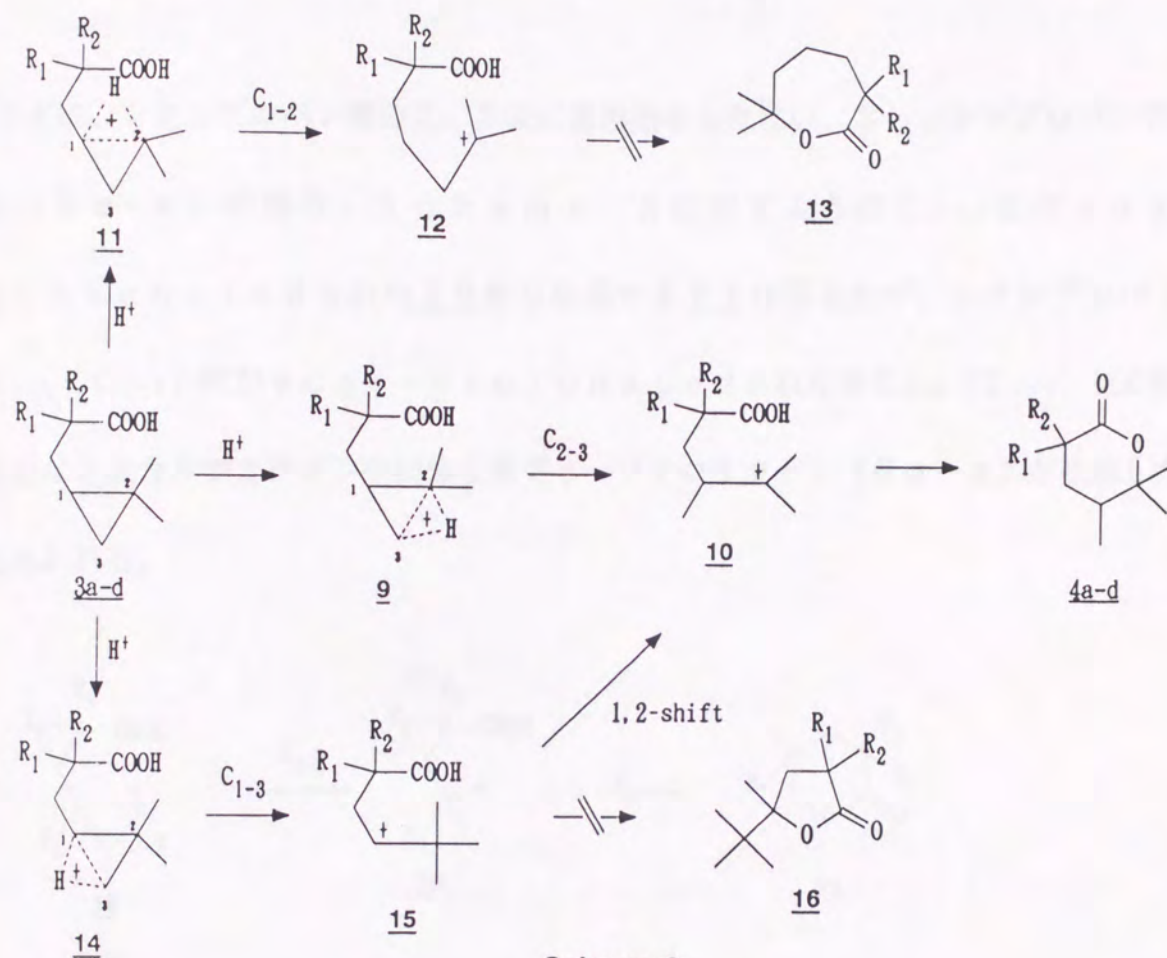
Mechanism 3



現在までのところいずれの機構も支持する実験結果が報告されているが⁴⁵⁾、C. J. Collins⁴⁶⁾ および C. C. Lee⁴⁷⁾ 等の支持する edge-

protonated機構に基づき、今回の反応機構について考察を行った。

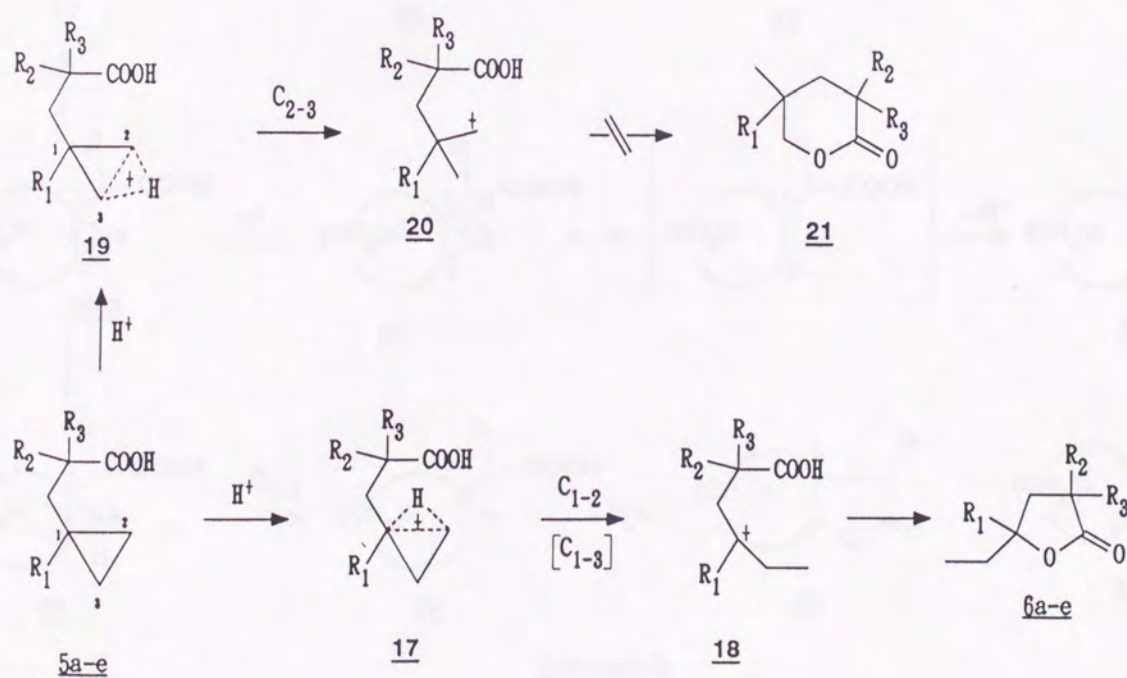
シクロプロパン環の2位に置換基のある、3-シクロプロパンアルカン酸 (**3 a-d**) は、



Scheme 2 に示すように、シクロプロパン環の C_{2-3} 位が edge-protonated された中间体 **9** が生成した後、 C_{2-3} 位が開裂することで、安定なカルボカチオン **10** が生成し分子内求核反応によって、 δ -バレロラクトン (**4 a-d**) が生成するものと思われる。ここで、 C_{1-3} 位が edge-protonated された **14** が生成した後、 C_{1-3} 位が開裂し **15** の様な 2 級のカルボカチオンを経て、直ちに C_2 位から C_3 位へメチル基が転移して **10** へ移行する経路も考えられる。しかし、**13** や **16** の様

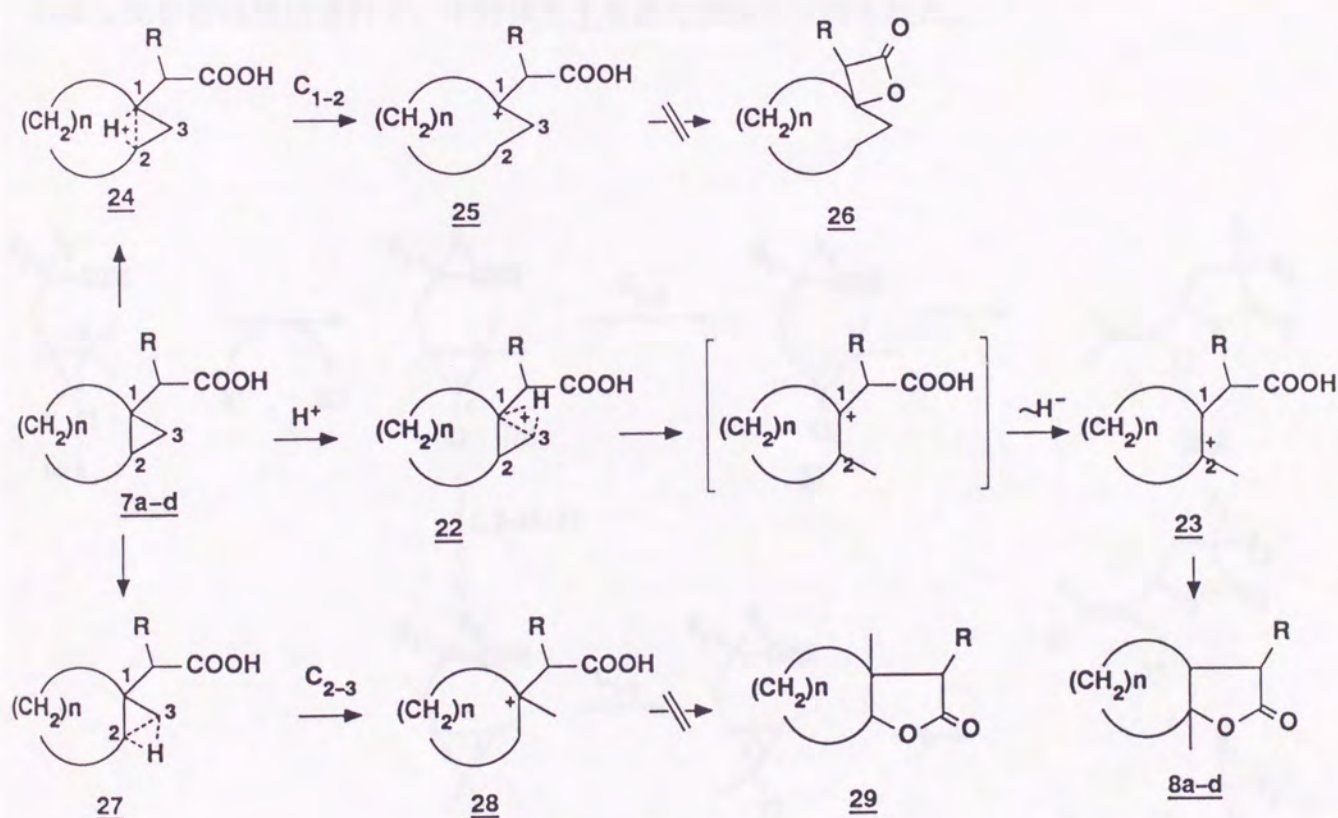
なラク톤は得られなかったので、15→16および12→13を経た機構による開裂は起こらないものと思われる。

つぎに、シクロプロパン環の2、3位に置換基をもたない、3-シクロプロパンアルカン酸 (5a-e) の場合、Scheme 3 に示すように C_{2-3} 位が *edge-protonated* された 19 から生成する 21 は得られず、シクロプロパン環の C_{1-3} (C_{1-2}) 位が *edge-protonated* された後 C_{1-3} (C_{1-2}) 位が開裂し、安定な3級カルボカチオン中間体を経て γ -ブチロラクトン (6a-e) が生成したものと思われる。



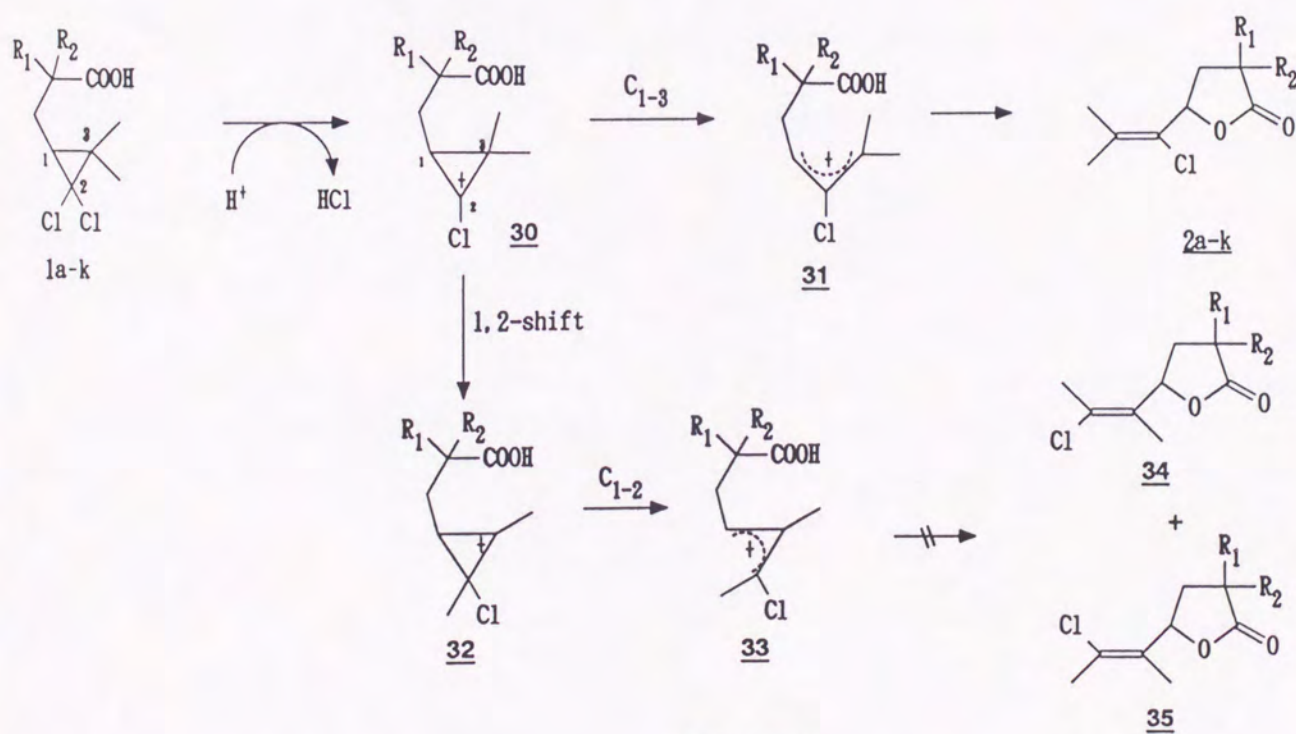
Scheme 3

さらに、ビスクロ骨格を有する2-シクロプロパンアルカン酸(7a-d)の場合、環拡大した生成物は得られず、Scheme 4に示すようにシクロプロパン環のC₁₋₃位がプロトン化されたのち開裂して生じた3級カルボカチオンが、より安定な3級カルボカチオンへヒドリドシフトし分子内でラクトン化することで、γ-ブチロラクトン(8a-d)が生成するものと思われる。



Scheme 4

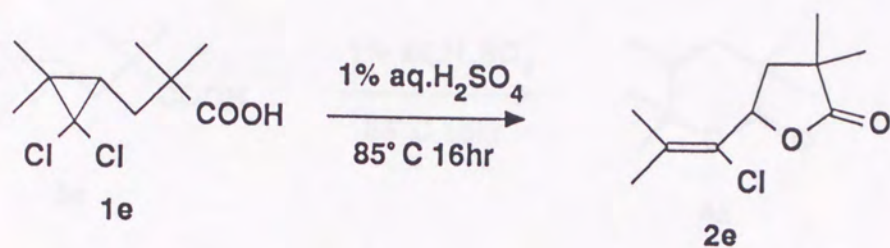
(3a-d)と同じ骨格をもち、そのジクロロ体である3-ジクロロシクロプロパンアルカン酸(1a-k)の場合、Scheme 5に示すように、まず塩素原子がプロトン化されたのち脱塩化水素によりシクロプロピルカチオンが生じ、1-3位の結合が開裂によりアリルカチオンとなる。さらに、分子内求核反応によって γ -ラクトン(2a-k)が生成すると思われる。この際、脱塩化水素によって生じた中間体30の3位のメチル基が転移した後、32の1-2結合が開裂して生成するアリルカチオン33からは、34あるいは35の様なラクトンが生成すると考えられるが、 ^{13}C -NMRスペクトルからはこのような化合物は検出されず、中間体31を経た機構が支持された。



Scheme 5

以上の様に、シクロプロパン環を分子内に持つアルカン酸でもジクロロシクロプロパン体の方は、脱塩化水素によって生じる安定なアリルカチオンを経て γ -ラクトンが生成するのに対し、シクロプロパン体の方はedge-protonated機構による安定な第3級カルボカチオンを経る過程によりラクトン化が進行する。また、ビスクロ骨格を有するアルカン酸もC₁₋₂位の開裂による環拡大生成物は得られず、同様の機構によりラクトン化が進行すると思われる。従って、これらの性質を利用することで選択的に γ -あるいは δ -ラクトンを合成できる。すでに、ジクロロおよびシクロプロパンアルカン酸の簡便な調製法を確立しており、容易に調製ができるので、 γ -あるいは δ -ラクトンの合成法として特に有用である。

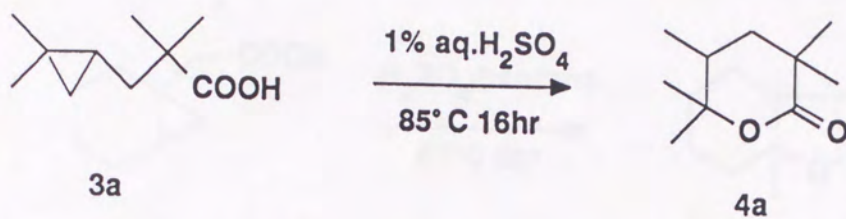
Table 1 The reaction of 2,2-dimethyl-3-(2',2'-dichloro-3',3'-dimethylcyclopropyl)propanoic acid (**1e**) with various acidic materials.



Acidic materials	Yield of 2e (%)	Acidic materials	Yield of 2e (%)
H ₂ SO ₄ /H ₂ O(50%)	31	H ₂ SO ₄ (1%)/H ₂ O	90
...../AcOH	8	H ₂ SO ₄ */AcOH	12
AlCl ₃ */AcOH	23	p-TsOH*/AcOH	6
KHSO ₄ */AcOH	39		

Alkanoic acid **1e** (10mmol;2.4g), solvent(50ml) and catalyst*(3mmol) were used.

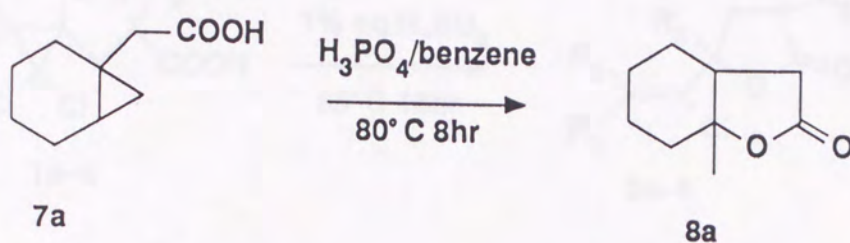
Table 2 The reaction of 2,2-dimethyl-3-(2',2'-dimethylcyclopropyl)propanoic acid (**3a**) with various acidic materials.



Acidic materials	Yield of 4a (%)	Acidic materials	Yield of 4a (%)
H ₂ SO ₄ /H ₂ O(50%)	28	H ₂ SO ₄ (1%)/H ₂ O	98
H ₂ SO ₄ */AcOH	0	KHSO ₄ */benzene	8
AlCl ₃ */benzene	62	p-TsOH*/benzene	3

Alkanoic acid **3a** (10mmol;1.7g), solvent(50ml) and catalyst*(3mmol) were used.

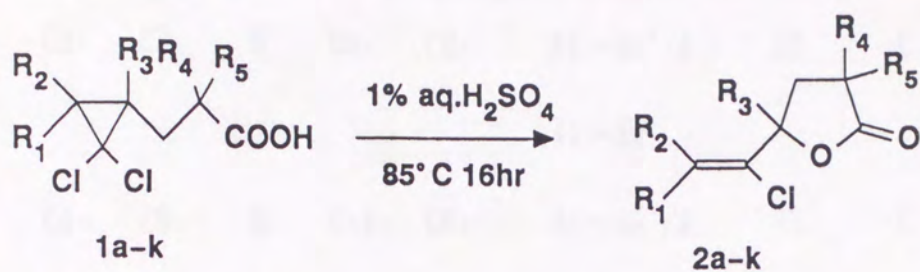
Table 3 The reaction of bicyclo[4.1.0]heptan-1-yl-acetic acid (**7a**) with various acidic materials.



Acidic materials	Yield of 8a (%)	Acidic materials	Yield of 8a (%)
H ₂ SO ₄ /H ₂ O(1%)	90	H ₂ SO ₄ */benzene	59
H ₂ SO ₄ */AcOH	58	KHSO ₄ */benzene	8
p-TsOH*/AcOH	64	p-TsOH*/benzene	72
AlCl ₃ */benzene	69	AlCl ₃ */AcOH	28
KHSO ₄ */benzene	3	KHSO ₄ */AcOH	8
H ₃ PO ₄ */benzene	94	H ₃ PO ₄ */AcOH	42

Alkanoic acid **7a** (20mmol;3.10g), solvent(30ml) and catalyst*(6.6mmol) were used.

Table 4 The reaction of 2,2-dialkyl-3-(2',2'-dichloro-1',3',3'-trialkylcyclopropyl)propanoic acids (1a-k) with 1% H₂SO₄ solution.



						bp[°C]/	Yield ^{a)}	Molecular
Product						torr or mp		
No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	[°C]	[%]	formula ^{b)}
2a	CH ₃	CH ₃	H	H	H	29~30°	61	C ₈ H ₁₁ ClO ₂ (174.6)
2b	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	74~76°/4	85	C ₉ H ₁₃ ClO ₂ (188.7)
2c	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	79~81°/4	60	C ₁₀ H ₁₅ ClO ₂ (202.7)
2d	CH ₃	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	H	42~43°	65	C ₁₁ H ₁₇ ClO ₂ (216.7)

Table 4 (continued)

2e	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	81~84°/4	90	C ₁₀ H ₁₅ ClO ₂ (202.7)
						41~42°		
2f	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	86~89°/4	85	C ₁₁ H ₁₇ ClO ₂ (216.7)
2g	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	88~91°/4	78	C ₁₂ H ₁₉ ClO ₂ (230.7)
2h	CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -		50.5~51°	25	C ₁₃ H ₁₉ ClO ₂ (242.7)
2i	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	81~83°/4	86	C ₁₁ H ₁₇ ClO ₂ (216.7)
2j	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	68~70°/2	8	C ₉ H ₁₃ ClO ₂ (188.7)
2k	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	68~70°/2	11	C ₉ H ₁₃ ClO ₂ (188.7)

a) Yields based on 3-(2,2-dichlorocyclopropyl)alkanoic acids **1**.

b) The microanalyses were in satisfactory agreement with the calculated values: C±0.30, H±0.04, Cl±0.31.

IR and NMR data of vinyl- γ -lactones (**2a-b**).

Product No.	IR (KBr or neat) $\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR(CCl ₄ /TMS) δ [ppm]
2a	1785	1.90 (6H, s, -CH ₃ × 2) 2.1-3.0 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ -) 5.57 (1H, dd, J=8.2Hz, 7.3Hz, -O-CH)
2b	1780	1.33 (3H, d, J=6.3Hz, -CHCH ₃) 1.90 (6H, s, -CH ₃ × 2) 2.1-3.1 (3H, m, -CH ₂ CH) 5.4 (1H, dd, J=8.4Hz, 7.6Hz, -O-CH)

IR and NMR data of vinyl- γ -lactones (**2c-e**).

2c	1775	1.00 (3H, t, $J=6.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.5-2.9 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$) 1.90 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 5.52 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 7.5Hz, $-\text{O}-\text{CH}$)
2d	1780	1.01 [6H, d, $J=6.2\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] 1.92 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 2.0-3.1 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}$) 5.44 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 7.4Hz, $-\text{O}-\text{CH}$)
2e	1760	1.30 [6H, s, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_2$] 1.97 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 2.09 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 7.2Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 2.37 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 8.8Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 5.49 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 7.2Hz, $-\text{O}-\text{CH}$)

IR and NMR data of vinyl- γ -lactones (**2f-g**).

2f	1775	1.00 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.31 (3H, s, $-\text{CH}_3$) 1.72 (2H, q, $J=6.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.92 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 2.12 (1H, dd, $J=13.8\text{Hz}$, 7.3Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 2.39 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 8.4Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 5.47 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 7.3Hz, $-\text{O}-\text{CH}$)
2g	1770	0.98 (6H, t, $J=6.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$) 1.68 (4H, q, $J=6.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$) 1.90 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 2.09 (1H, dd, $J=13.3\text{Hz}$, 7.2Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 2.32 (1H, dd, $J=13.3\text{Hz}$, 8.3Hz, $-\text{COOCHCH}-$) 5.46 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.2Hz, $-\text{O}-\text{CH}$)

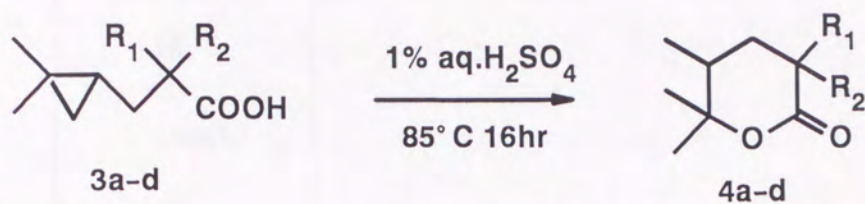
IR and NMR data of vinyl- γ -lactones (**2h-j**).

2h	1765	1. 1-1. 8 [10H, m, $-(\text{CH}_2)_5-$] 1. 92 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$) 2. 13 (1H, dd, $J=14.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$, $-\text{COOCHCH}-$) 2. 29 (1H, dd, $J=14.8\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$, $-\text{COOCHCH}-$) 5. 49 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}$)
2i	1770	1. 24 [3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 1. 29 [3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 1. 66 (3H, s, $-\text{COOCCH}_3$) 1. 89 [3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 2. 00 [3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 2. 89 (2H, q, $J_{AB}=13.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$)
2j	1780	1. 27 [3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 1. 32 [3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 1. 64 (3H, s, $-\text{COOCCH}_3$) 2. 32 (2H, q, $J_{AB}=13.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$) 5. 47 (2H, q, $J_{AB}=2.3\text{Hz}$, $=\text{CH}_2$)

IR and NMR data of vinyl- γ -lactones (**2k**).

2k	1775	1.30 [6H, s, -COC(CH₃)₂] 1.81 (3H, d, J=6.8Hz, C=CHCH₃) 3.22 (2H, d, J=8.0Hz, -CH₂-) 4.99 (1H, t, J=8.0Hz, COOCH) 6.05 (1H, q, J=6.8Hz, C=CH)
-----------	------	--

Table 5 The reaction of 2,2-dialkyl-3-(2',2'-dimethyl-cyclopropyl)propanoic acids (**3a-d**) with 1% H_2SO_4 solution.



Product No.	R ₁	R ₂	bp[°C]/ torr	Yield ^{a)} [%]	Molecular formula ^{b)}
4a	CH ₃	CH ₃	87~89°/4	98	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ (170.3)
4b	C ₂ H ₅	CH ₃	91~93°/4	95	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ (184.3)
4c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94~96°/4	94	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ (198.3)
4d	-(CH ₂) ₅ -		101~103°/4	82	C ₁₃ H ₂₂ O ₂ (210.3)

a) Yields based on 3-cyclopropylalkanoic acids **3**.

b) The microanalyses were in satisfactory agreement with the calculated values: C $\pm$ 0.30, H $\pm$ 0.04.

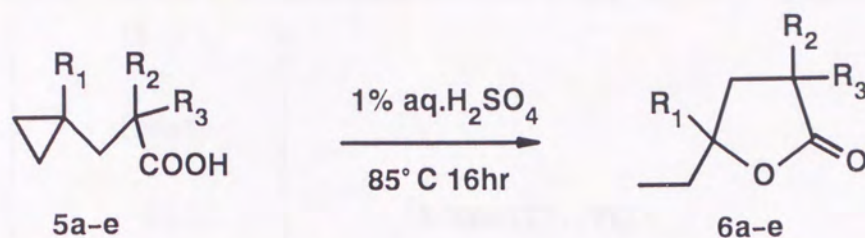
IR and NMR data of δ -lactones (**4a-b**).

Product No.	IR (neat) $\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR(CCl ₄ /TMS) δ [ppm]
4a	1720	0.96 (3H, d, J=6.4Hz, -CHCH ₃) 1.27 (6H, s, -CH ₃ × 2) 1.30 (3H, s, OCCH ₃) 1.40 (3H, s, OCCH ₃) 1.5-2.3 (3H, m, -CHCH ₂ -)
4b	1720	0.90 (3H, t, J=6.2Hz, -CH ₂ CH ₃) 0.95 (3H, d, J=6.4Hz, -CHCH ₃) 1.19 (3H, s, -CH ₃) 1.23 (3H, s, OCCH ₃) 1.38 (3H, s, OCCH ₃) 1.5-2.1 (5H, m, -CHCH ₂ -, -CH ₂ CH ₃)

IR and NMR data of δ -lactones (**4c-d**).

4c	1715	0.88 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$) 0.95 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CHCH}_3$) 1.21 (3H, s, OCCH_3) 1.34 (3H, s, OCCH_3) 1.4-2.2 (7H, m, $-\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$)
4d	1730	0.96 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CHCH}_3$) 1.22 (3H, s, OCCH_3) 1.38 (3H, s, OCCH_3) 1.5-2.3 [13H, m, $-\text{CHCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$]

Table 6 The reaction of 2,2-dialkyl-3-(1'-alkyl-cyclopropyl)propanoic acids (5a-e) with 1% H₂SO₄ solution.



Product				bp[°C]/	Yield ^{a)}	Molecular
No.	R ₁	R ₂	R ₃	torr	[%]	formula ^{b)}
6a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	72~73°/4	94	C ₉ H ₁₆ O ₂ (156.2)
6b	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	75~77°/4	91	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ (170.3)
6c	CH ₃	CH ₃	H	70~72°/4	97	C ₈ H ₁₆ O ₂ (142.2)
6d	CH ₃	C ₂ H ₅	H	74~76°/4	86	C ₉ H ₁₆ O ₂ (156.2)
6e	H	CH ₃	CH ₃	68~69°/4	68	C ₈ H ₁₆ O ₂ (142.2)

a) Yields based on 3-cyclopropylalkanoic acids 5.

b) The microanalyses were in satisfactory agreement with the calculated values: C±0.30, H±0.04.

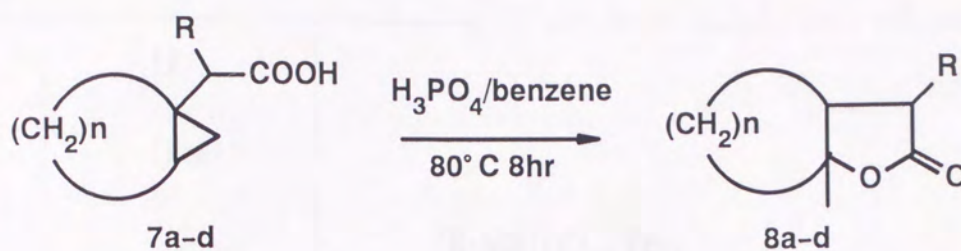
IR and NMR data of γ -lactones (**6a-b**).

Product No.	IR (neat) $\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR(CCl ₄ /TMS) δ [ppm]
6a	1765	0.95 (3H, t, J=6.5Hz, -CH₂<u>CH</u>₃) 1.30 (3H, s, -CCH₃) 1.33 (3H, s, -CCH₃) 1.41 (3H, s, -OCCH₃) 1.71 (2H, q, J=6.5Hz, -CH₂<u>CH</u>₃) 2.01 (2H, q, J_{AB}=16.4Hz, COOCCH₂)
6b	1760	0.95 (3H, t, J=6.2Hz, -CH₂<u>CH</u>₃) 0.98 (3H, t, J=6.4Hz, -CH₂<u>CH</u>₃) 1.30 (3H, s, -CCH₃) 1.41 (3H, s, -OCCH₃) 1.82 (2H, q, J_{AB}=16.2Hz, COOCCH₂) 1.93 (4H, q, -CH₂<u>CH</u>₃ × 2)

IR and NMR data of γ -lactones (**6c-e**).

6c	1765	0.96 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.25 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, $-\text{CHCH}_3$) 1.34 (3H, s, OCCH_3) 1.5-1.9(4H, m, OCCH_2, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 2.1-2.6(1H, m, COOCH)
6d	1765	1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{CCH}_2\text{CH}_3$) 1.38 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) 1.41 (3H, s, OCCH_3) 1.6-2.1(6H, m, OCCH_2CH_3, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$) 2.2-2.6(1H, m, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$)
6e	1780	0.90 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.19 [6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 1.4-2.0(4H, m, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$) 4.0-4.5(1H, m, $-\text{OCHCH}_2\text{CH}_3$)

Table 7 The reaction of bicyclic alkanolic acids (7a-d) with phosphoric acid.



Product			bp[°C]/	Yield ^{a)}	Molecular
No.	R	n	torr	[%]	formula ^{b)}
8a	H	4	97~98°/3	94	C ₉ H ₁₄ O ₂ (154.2)
8b	CH ₃	4	101~103°/3	89	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ (168.2)
8c	H	5	106~108°/3	79	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ (168.2)
8d	H	6	98~99°/2	82	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ (182.3)

a) Yields based on bicyclic alkanolic acids 7.

b) The microanalyses were in satisfactory agreement with the calculated values: C±0.29, H±0.05.

IR and NMR data of γ -lactones (**8a-c**).

Product No.	IR (neat) $\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR(CCl ₄ /TMS) δ [ppm]
8a	1780	1.1-2.0(9H, m) 1.42 (3H, s, -CH ₃) 2.34 (1H, dd, J=16.5Hz, 4.5Hz, COCH) 2.69 (1H, dd, J=16.5Hz, 9.5Hz, COCH)
8b	1775	1.05 (3H, d, J=6.2Hz, -CHCH ₃) 1.1-2.0(9H, m) 1.38 (3H, s, -CH ₃)
8c	1775	1.1-2.0(11H, m) 1.43 (3H, s, -CH ₃) 2.28 (1H, dd, J=18.4Hz, 4.1Hz, COCH) 2.91 (1H, dd, J=18.2Hz, 9.2Hz, COCH)

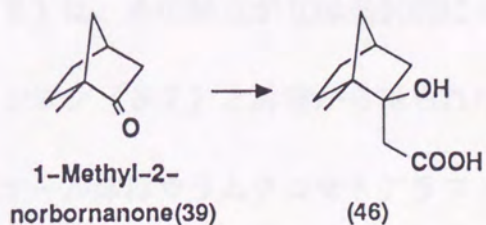
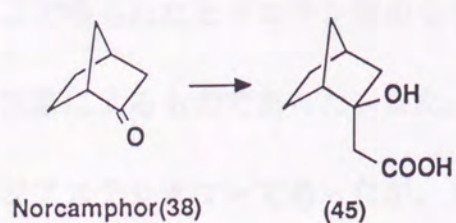
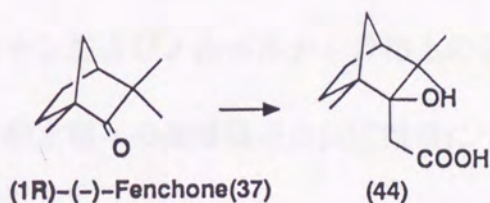
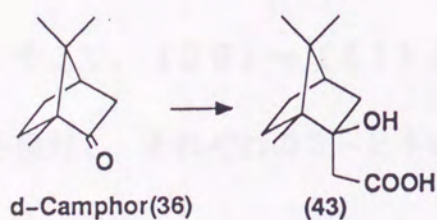
IR and NMR data of γ -lactones (**8d**).

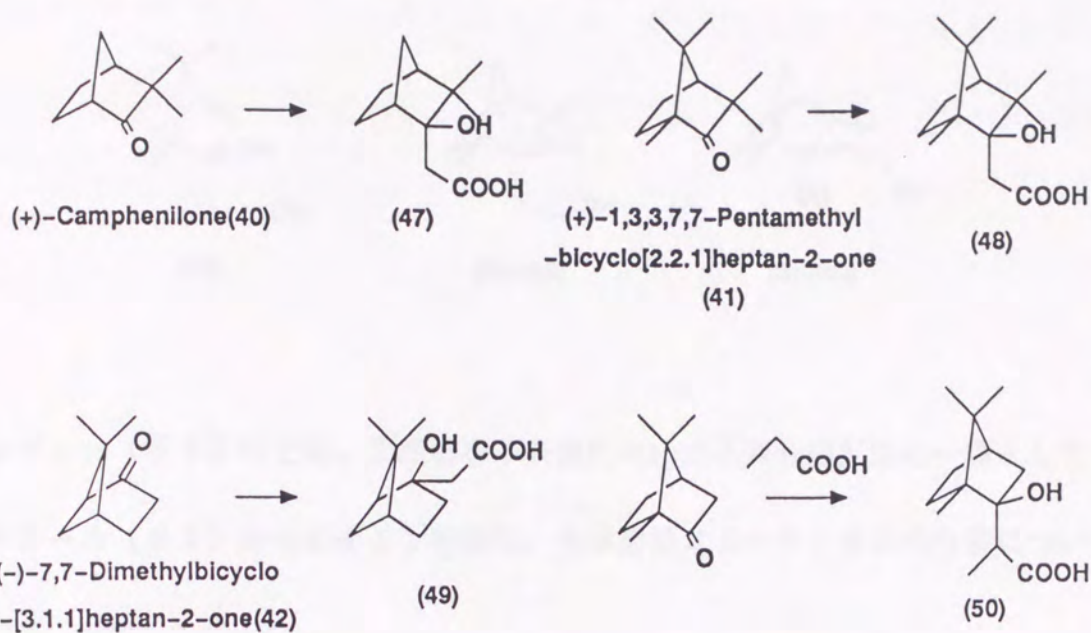
8d	1775	1.2-1.9(13H, m) 1.40 (3H, s, -CH ₃) 2.40 (1H, dd, J=18.2Hz, 4.8Hz, COCH) 3.06 (1H, dd, J=18.2Hz, 9.4Hz, COCH)
-----------	------	--

第2章

立体障害を持つ3-ヒドロキシ酸からのラクトンおよび香料関連化合物の合成

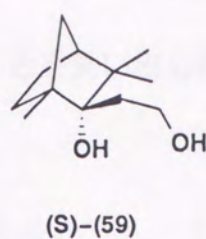
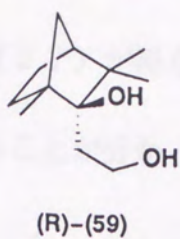
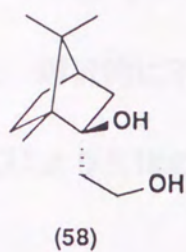
リチウム-ナフタレニドを用いて酢酸ジアニオンを調製し、カンファー(36)などの立体障害ケトン(36)~(42)と反応をおこなったところ、それぞれ対応する双環式の3-ヒドロキシ酸(43)~(49)が得られた。また、プロピオン酸とカンファー(36)との反応では、3-ヒドロキシ酸(50)が得られた。



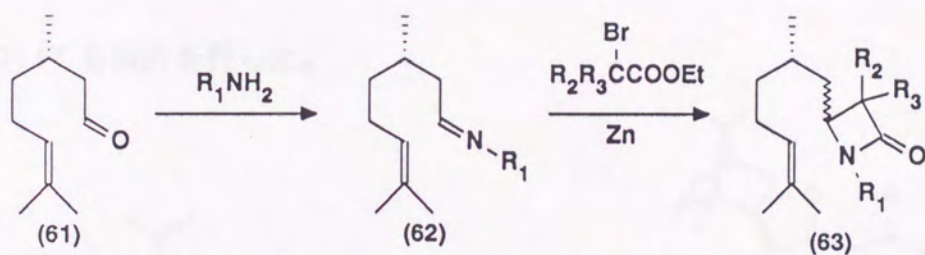


この橋頭位、あるいは隣接位置に立体障害をもつ 3-ヒドロキシ酸を酸触媒と反応させ、ラクトン化の条件についての検討を行った。ほとんどの場合、単一の γ -ラクトンが得られた。そこで、(36) ~ (41) のボルナンおよびノルボルナン骨格上の置換基の立体効果を検討し、それぞれの 3-ヒドロキシ酸と種々の酸触媒との反応機構について考察を行った。

ここで得られたヒドロキシ酸のうち (43) は、その構造が立体選択的に *endo* 側からの攻撃によるものであった。また、フェンコン (37) と酢酸から得られたヒドロキシ酸はジアステレオマーであったが、そのジオール体はカラムクロマトグラフィーで分けることができた。そこで、これらの 3-ヒドロキシ酸のジオール体を、LAH還元における不斉配位子として用い、アセトフェノンの不斉還元について検討した。

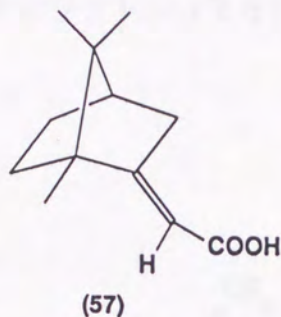


カンファー (36) などの、天然物を不斉源に用いた不斉合成反応の一環として *l*-シトロネラル (61) からのイミンを経た、光学活性な β -ラクタムの合成についても試みた。

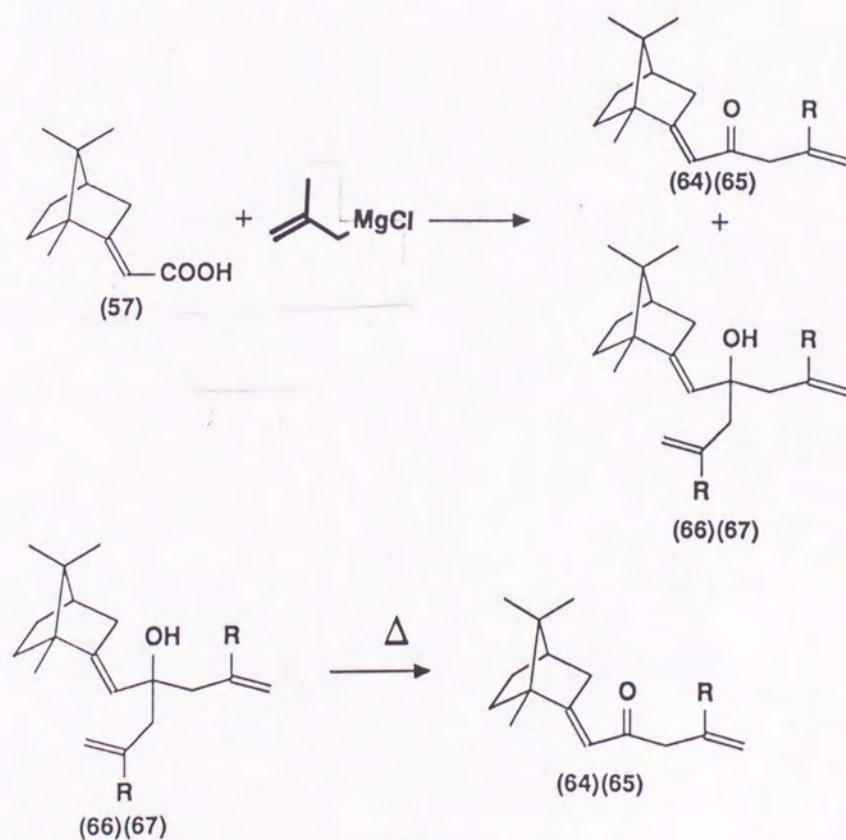


$R_1 = \text{-cyclohexyl, -n-propyl}$; $R_2 = \text{-H, -CH}_3$; $R_3 = \text{-H, -CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5$

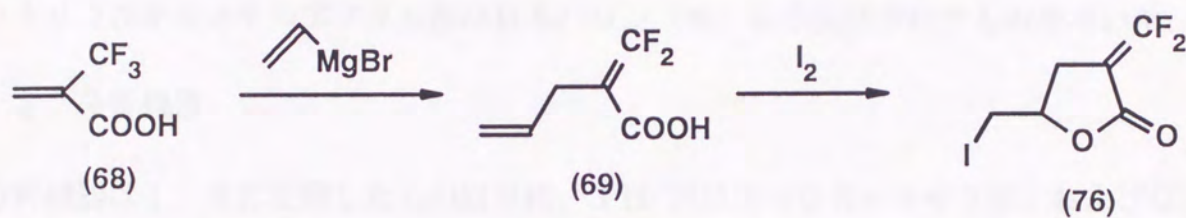
3-ヒドロキシ酸 (43) のラクトン化の条件を検討した際に、未生成の酢酸を溶媒として用いると、選択的に不飽和酸 (57) が得られることを見出した。この不飽和酸は NOE の測定により E 体のみであることが分かった。



そこで、この不飽和酸と不飽和 Grignard 試薬との反応による香料化合物の合成についても検討を行った。この反応での副生成物であるビスホモアリルアルコールの熱分解反応についても検討を行った。



一方、入手が容易であり、フッ素原子を持つ構造の特殊性から通常のカルボン酸とは異なる挙動が期待される α -トリフルオロメチルアクリル酸 (68) と Grignard 試薬との反応について検討を行い、 α -ジフルオロメチレンカルボン酸 (69) を経て α -ジフルオロメチレン- γ -ブチロラクトン (76) を得ることが出来た。



2. 実験の部

2. 1 試薬、溶媒

試薬、溶媒はすべて1. 1に従って精製した。

l-シトロネラル (61) は高砂香料 (株) より提供されたものを用いた。

$$[\alpha]_D^{20} = -11.16 \quad (c = 1.00), \quad 97\% \text{ e e}$$

α -トリフルオロメチルアクリル酸は日本ハロン (株) より提供されたものを用いた。

2. 2 分析機器

分析機器は1. 2に記載したもの以外に、 ^1H NMR (GX-400型) およびG. C.

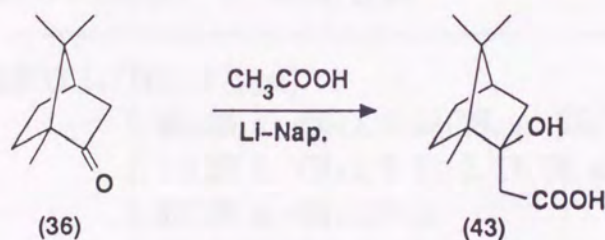
(HP 5890A キャピラリーカラム0.25 ϕ ×25m) を用いた。

2. 3 双環性ケトンの調製

1-メチル-2-ノルボルナノン (39)⁴⁸⁾、(+)-カンフェニロン (40)⁴⁹⁾、(-)-7,7-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタン-2-オン (42)⁴⁹⁾ および (+)-1,3,3,7,7-ペンタメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン (41)⁴⁸⁾ の合成はいずれも文献記載の方法に従って調製した。

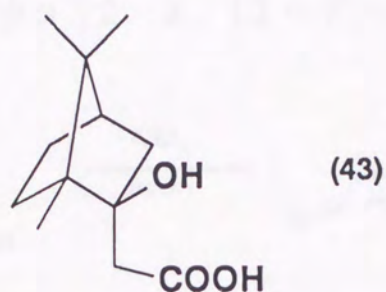
2. 4 双環性ケトンと酢酸との反応による3-ヒドロキシ酸の調製

2. 4. 1 (+)-カンファーと酢酸による2-(2'-ヒドロキシ-1',7',7'-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプチル)酢酸 (43) の合成



乾燥窒素気流下、500 ml の三ツ口フラスコに THF 150 ml、ナフタレン 12.8 g (0.1 mol) および金属リチウムの小片 1.4 g (0.2 mol) を入れ 2 時間攪拌した。金属リチウム片が完全に溶解したのち、酢酸 6.0 g (0.1 mol) の THF 100 ml 溶液を 2 時間かけて滴下したのち、さらに 1 時間攪拌した。次いで、(+)-カンファー 7.6 g (0.05 mol) の THF 溶液を 1 時間で滴下し、室温で 24 時間攪拌したのち、100 ml の水を加えて加水分解を行った。反応溶液を常法どおり処理したのち、シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン) により精製し、2-(2'-ヒドロキシ-1',7',7'-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプチル)酢酸 (43)

8. 8 g (収率 83%) を得た。構造は IR, ^1H -NMR および, ^{13}C -NMR により決定した。



IR(neat) $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1}) 3000, 1700

^1H -NMR(CCl_4/TMS) δ [ppm]

0.86(3H, s, $-\text{CH}_3$), 0.88(3H, s, $-\text{CH}_3$),
 1.11(3H, s, $-\text{CH}_3$), 0.91-2.17(7H, m, $-\text{CH}_2 \times 3$, $-\text{CH}$),
 2.60(2H, s, $-\text{CH}_2\text{COO}-$),
 7.00-7.20(2H, br, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$)

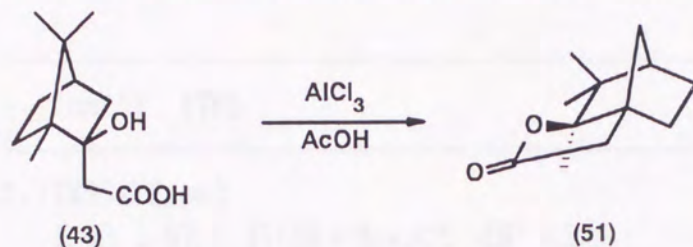
^{13}C -NMR[δ , ppm]

178.0(s), 79.0(s), 52.0(s), 49.0(s), 46.0(t),
 45.0(d), 42.0(t), 30.0(t), 26.0(t), 21.3(q),
 21.0(q), 10.0(q)

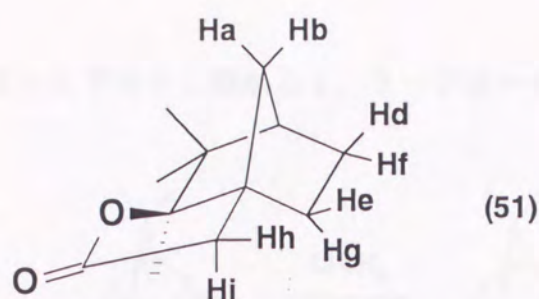
その他のケトン (37) ~ (42) についても同様の反応を行い結果を Table 8 に示す。

2. 5 双環性3-ヒドロキシ酸から γ -ラクトンの合成

2. 5. 1 2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)酢酸(43)から(-)-2-(2'-exo-ヒドロキシ-2', 3', 3'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)酢酸ラクトン(51)の合成



還流冷却器を付けた100mlのナス型フラスコに精製した酢酸50mlを入れ、2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)酢酸(43)2.1g(10mmol)および塩化アルミニウム0.67g(5mmol)を溶解したのち、8時間還流した。反応溶液を室温まで冷却したのち常法通り処理した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)で精製し、(-)-2-(2'-exo-ヒドロキシ-2', 3', 3'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)酢酸ラクトン(51)1.7g(収率88%)を得た。構造はIR、 ^1H -NMRおよび ^{13}C -NMRにより決定した。



IR(KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ (cm⁻¹) 1765

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

1.03, 1.07, 1.17(3H×3, s×3, -CH³×3),
 1.28[1H, dd, J=10.07Hz(Hb), J=1.53Hz(Hc), Ha]
 1.41[1H, dd, J=10.07Hz(Ha), J=2.13Hz(Hc), Hb]
 1.55[1H, ddd, J=10.07Hz(Hd), J=3.06Hz(He), J=7.02Hz(Hg), Hf]
 1.60[1H, ddd, J=2.44Hz(Hd), J=11.29Hz(He), J=7.02Hz(Hf), Hg]
 1.72[1H, ddd, J=5.19Hz(Hd), J=3.06Hz(Hf), J=11.29Hz(Hg), He]
 1.85[1H, ddd, J=1.53Hz(Ha), J=2.13Hz(Hb), J=1.53Hz(Hd), Hc]
 1.95[1H, dddd, J=1.53Hz(Hc), J=5.19Hz(He),
 J=2.44Hz(Hg), J=10.07Hz(Hf), Hd]
 2.45, 2.59(1H×2, d×2, J=17.39Hz, Hh, Hi]

¹³C-NMR[δ , ppm]

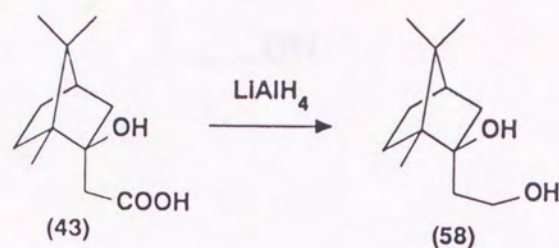
176(s), 95(s), 55(s), 48(d), 39(t), 34(t), 24(t), 24(q),
 23(t), 22(q), 17(q)

m. p. 125~127

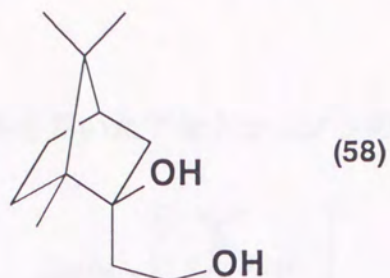
[α]_D²⁰ (C₂H₅OH): -55.6(c=1.00)

同様にして種々の双環式3-ヒドロキシ酸(43)~(50)についてもラクトン化を行い結果をTable 9に示す。また、種々の酸触媒によるラクトン化の条件についても検討し結果をTable 10に示す。

2. 6 双還性3-ヒドロキシ酸から1, 3-ジオールの合成



乾燥窒素気流下、室温でTHF 120 ml と LAH (1.14 g, 0.03 mol) の混合物に、3-ヒドロキシ酸 (43) (4.20 g, 0.02 mol) の THF 100 ml 溶液を 1.5 時間で滴下した後、8 時間還流した。室温まで冷却後、氷冷下で水 100 ml を滴下し加水分解した。常法通り処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、2-(2'-exo-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプチル)-1-エタノール (58) を 3.57 g (収率 90%) で得た。構造は IR、 ^1H -NMR および ^{13}C -NMR により決定した。



IR(KBr) $\nu_{\text{C-O}}$ (cm^{-1}) 3400, 2900

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4/\text{TMS}) \delta$ [ppm]

0.94(3H, s, $-\text{CH}_3$)

0.96(3H, s, $-\text{CH}_3$)

1.02(3H, s, $-\text{CH}_3$)

0.82-1.98(11H, m, $-\text{CH}_2 \times 4$, $-\text{CH}$, $-\text{OH} \times 2$)

3.86-4.02(2H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}[\delta, \text{ppm}]$

90.6(s), 66.3(t), 59.0(s), 49.8(d), 44.9(s),

39.3(t), 28.7(t), 25.9(t), 24.8(q), 23.9(t),

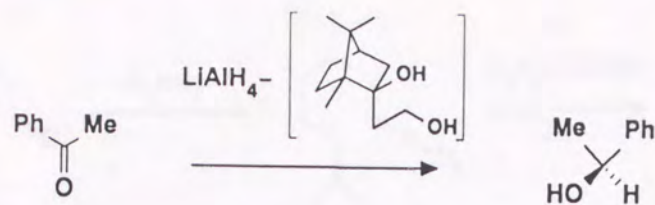
23.2(q), 17.0(q),

m. p. 26~33°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: -5.3(c=1.00)

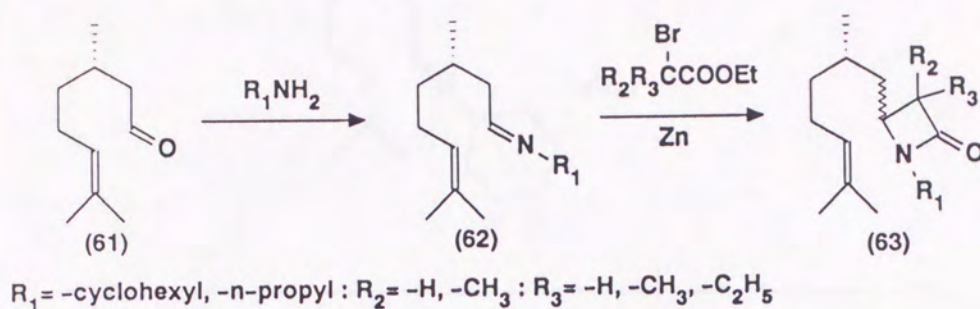
その他の、3-ヒドロキシ酸からも同様にして1, 3-ジオールを合成し、その結果を Table 11に示す。

2. 7 光学活性ジオールを用いたアセトフェノンのLAH不斉還元

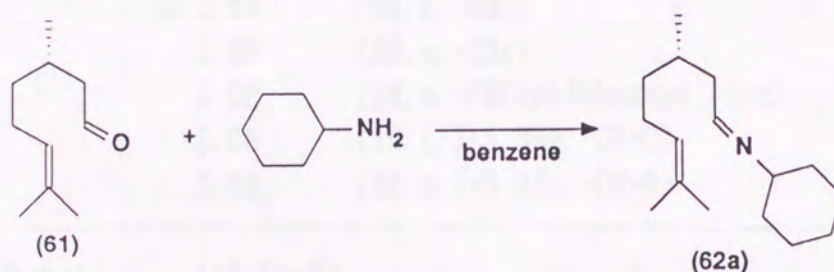


乾燥窒素気流中 -78°C の条件下、LAH (0.32 g, 8.4 mmol) とジエチルエーテル10 ml の懸濁液に、(1R, 2R) - (-) - 2 - (2' - exo - ヒドロキシ - 1', 7', 7' - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチル) - 1 - エタノール (58) (1.20 g, 5.6 mmol) のジエチルエーテル10 ml 溶液を、シリンジを用いて30分で加えた。徐々に反応溶液の温度を上げ、10時間還流した。反応溶液を -78°C まで再度冷却し、アセトフェノン (1.00 g, 8.4 mmol) のジエチルエーテル10 ml 溶液を、シリンジを用いて30分で加えた後、 -78°C で4時間攪拌を行った。反応溶液を室温まで戻してから、1M HCl で処理した。常法に従って抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により、 α -フェネチルアルコールの単離およびジオールの回収を行い、(S) - (-) - α -フェネチルアルコール (0.96 g, 収率96%) 71% e. e. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.51^{\circ}$ (CHCl_3) を得た。生成した α -フェネチルアルコールの光学収率 (% e. e.) は、100%の(S) - (-) - α -フェネチルアルコールの旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57^{\circ}$ (CHCl_3) ⁵⁰⁾ と比較することにより計算した。(R) - および (S) - ジオール (59) についても同様の反応を行った。また、反応条件の検討も行い結果をTable 12に示す。

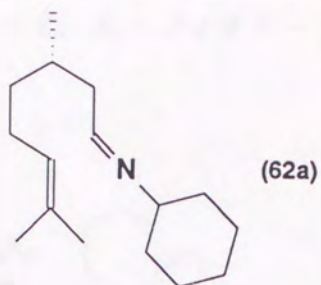
2. 8 1-シトロネラルからβ-ラクタムの合成⁵¹⁾



2. 8. 1 N-[(3S)-3,7-ジメチル-6-オクテン-1-イリデン]-N-シクロヘキシルアミン(62a)の調製



1-シトロネラル(61)(15.4g, 0.1mol)とシクロヘキシルアミン(11.0g, 0.12mol)およびベンゼン100mlの混合物を、生成する水を除去しながら3hr還流した。ベンゼンを留去しイミン(62a)(20.9g、収率89%)を得た。化合物(62a)の構造はIR、および、¹H-NMRで確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(neat) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 1650

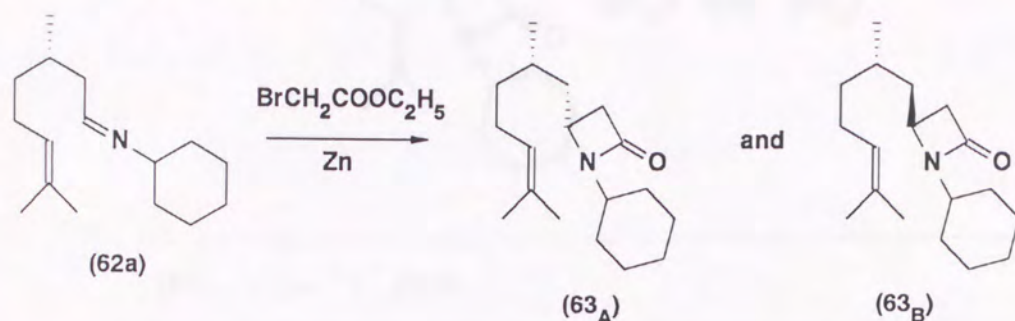
¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

0.93	(3H, d, J=6.7Hz, -CH ₃)
1.15-2.25	(17H, m, -CH-, -CH ₂ - × 8)
1.58	(3H, s, -CH ₃)
1.69	(3H, s, -CH ₃)
2.92	[1H, m, -CH(cyclohexane ring)]
5.08	(1H, t, J=4.3Hz, -CH=C)
7.66	(1H, t, J=5.4Hz, -CH=N)

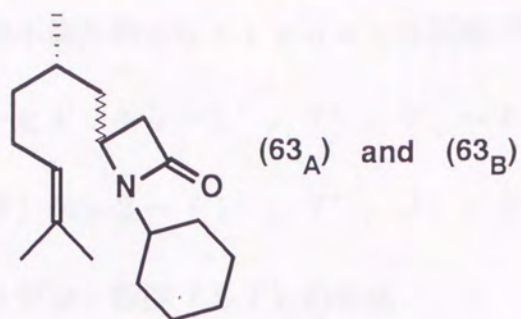
b. p. 116/5mmHg

$[\alpha]_D^{20}$ (C₂H₅OH) : -1.55° (c=1.02)

2. 8. 2 4-[(2S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテン-1-イル]-アゼチチン-2-オン (63) の合成



乾燥窒素気流下、イミン (62a) (1.18 g, 5 mmol)、ヨウ素 (0.15 g, 0.6 mmol)、亜鉛 (0.98 g, 15 mmol)、ブromo酢酸エチル (1.00 g, 6 mmol) およびベンゼン 30 ml の混合物を 6 hr 還流した。反応混合物に 25% アンモニア水 20 ml と 25% 塩化アンモニウム水溶液 20 ml で加水分解した後、ジエチルエーテルで抽出した。このエーテル抽出物を、水、5% 塩酸水溶液、5% 炭酸ナトリウム水溶液および水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去し淡黄色の油状物質 1.63 g を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:ヘキサン = (1:1)) で精製し、4-[(2S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテン-1-イル]-アゼチチン-2-オン (63) (1.12 g, 収率 81%) を得た。化合物 (63) の構造は IR および、 ^1H -NMR で確認した。また、(63) はキャピラリーガスクロマトグラフィーによって、ジアステレオマー (63A) と (63B) のほぼ等量混合物であった (GC Column: HP5890A 0.25 ϕ ×25m)。スペクトルデータを以下に示す。



IR $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 1750.

¹H-NMR (CCl₄/TMS) δ [ppm]

0.92, 0.93 (each 1.5H, d, each J=6.71Hz, -CH₃)
 1.12-1.82 (15H, m, -CH₂- $\times$ 5, -CH₂- $\times$ 2, -CH-)
 1.61 (3H, s, -CH₃)
 1.69 (3H, s, -CH₃)
 1.88 (2H, m, -CH₂-C=C)
 2.42 (1H, m, N-CH)
 2.92 (1H, m, -CH-NCO)
 3.37-3.63 (2H, m, -CH₂CO)
 5.08 (1H, m, -CH=C)

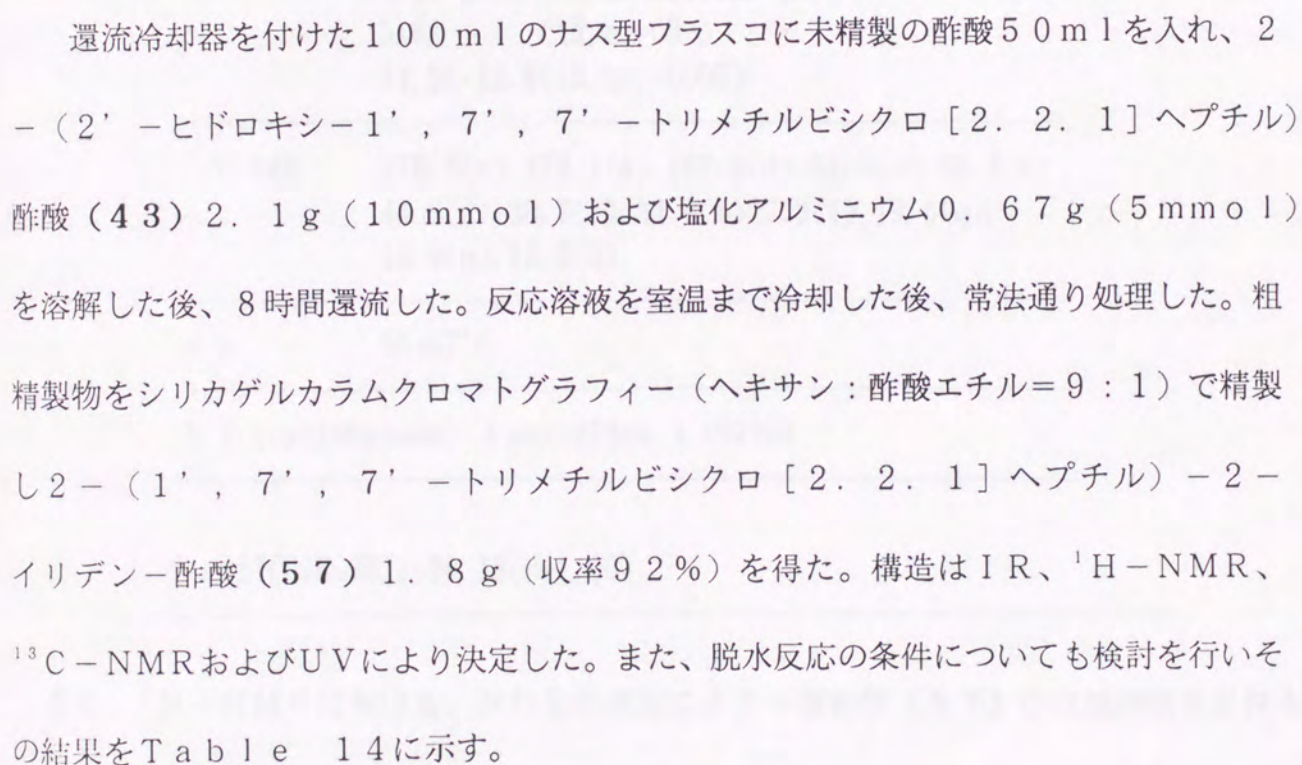
MS(m/e): M⁺(obs.) 277. Calcd. for C₁₈H₃₁NO, 277.

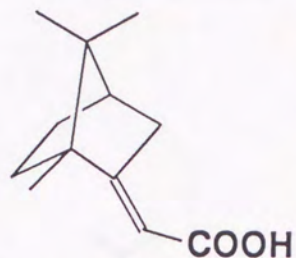
G. C. Rt (63_A): 35.56min(50.6%)

(63_B): 35.81min(48.4%)

イミン (62 a) および n-プロピルアミンより調製したイミン (62 b) と種々の α -ブロモ酢酸エチルエステルについても同様の反応を行い結果を Table 13 に示す。

2. 9. 1 2-(2'-ヒドロキシ-1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)酢酸(43)から2-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)-2-イリデン-酢酸(57)の合成





(57)

IR(KBr) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 2950, 1680, 1640

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

0.74 (3H, s, -CH₃)
 0.93 (3H, s, -CH₃)
 0.98 (3H, s, -CH₃)
 1.17-2.98 (7H, m, -CH₂ × 3, -CH-)
 5.61 (1H, s, =CH-)
 11.54-12.0 (1H, br, -COOH)

¹³C-NMR 178.5(s), 173.1(s), 107.8(d), 54.0(s), 48.1(s)
 44.3(d), 38.7(t), 34.0(t), 27.2(t), 19.6(q),
 18.9(q), 12.5(q)

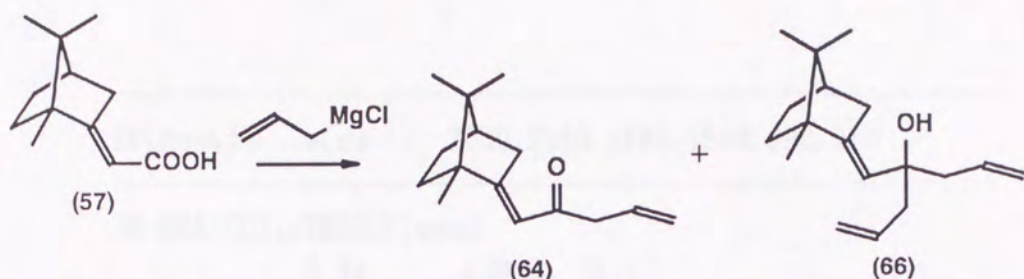
m. p. 96-97°C

U. V. (cyclohexane) λ_{max} =228nm ϵ =20000

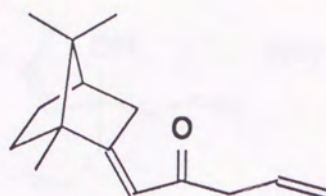
$[\alpha]_D^{20}$ (C₂H₅OH): -90.18(c=1.00)

また、¹H-NMRにおける、NOEの測定により不飽和酸(57)の立体構造をE体と決定した。

2. 9. 2 アリルマグネシウム＝クロリドを用いた不飽和酸 (57) から 5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オン (64) の合成



乾燥窒素気流中、塩化カルシウム管を付けた還流冷却器および500mlの滴下ロータを付けた1000mlの三口フラスコに、2-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)-2-イリデン-酢酸 (57) (19.4g, 0.1mol) とTHF100mlを入れ、塩化アリル (38.3g, 0.5mol) とマグネシウム (13.4g, 0.55mol) から調製したアリルマグネシウムクロリドのTHF溶液を、氷冷下2時間で滴下し、さらに5時間攪拌をした。反応溶液を塩化アンモニウム100mlで加水分解後、常法通り処理した。減圧蒸留を行い5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オン (64) (1.7g, 収率23%) および5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-4-アリル-1-ペンテン-4-オール (66) (5.9g, 収率76%) を得た。構造はIRおよび¹H-NMRにより確認した。



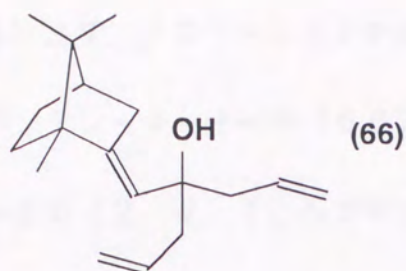
(64)

IR(neat) $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1}) 3050, 2910, 1680, 1640, 990, 910

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4/\text{TMS}) \delta$ [ppm]

0.74	(3H, s, -CH ₃)
0.93	(3H, s, -CH ₃)
0.98	(3H, s, -CH ₃)
1.15-2.80	(7H, m, -CH ₂ × 3, -CH-)
3.17	(2H, d, J=6.6Hz, -COCH ₂)
4.84-5.30	(2H, m, -C=CH ₂)
5.40-6.15	(2H, m, -C=CHCO-, -CH=C-)

b. p. 73-74°C/5mmHg



IR(neat) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 3450, 3010, 2900, 1660, 990, 900

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

0.74	(3H, s, -CH ₃)
0.93	(3H, s, -CH ₃)
0.98	(3H, s, -CH ₃)
1.15-2.80	(7H, m, -CH ₂ × 3, -CH-)
1.85	(1H, s, -OH)
2.27	(4H, d, J=7.2Hz, -CH ₂ C= × 2)
4.80-5.28	(7H, m, -CH=CH ₂ × 2, >C=CH-)

b. p. 80°C/5mmHg

同様の反応をメタリルマグネシウム=クロリドについても行った。また、反応条件についても検討を行いそれぞれの結果をTable 15に示す。

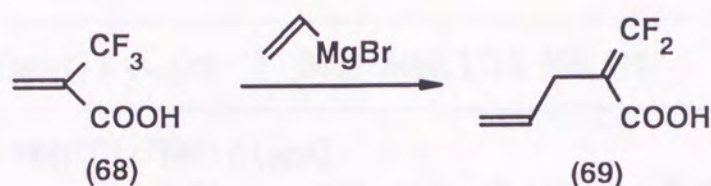
2. 9. 3 5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-4-アリル-1-ペンテン-4-オール(66)の熱分解反応による5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オン(64)の合成



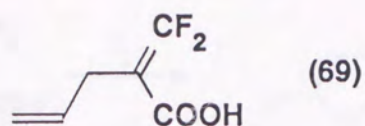
440℃に加熱した熱分解装置に、5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-4-アリル-1-ペンテン-4-オール(66)(2. 0g, 7. 7mmol)のIPE2. 0ml溶液を、滴下ロートより2. 0ml/minの速度で滴下し熱分解反応を行ったところ、5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-1-ペンテン-4-オン(64)(1. 1g, 収率65%)を得た。同様にして、5-(1', 7', 7'-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプチリデン)-4-メタリル-1-ペンテン-4-オール(67)の熱分解反応と熱分解温度の検討も行った。結果をTable 16に示す。

2. 10 α -トリフルオロメチルアクリル酸から α -ジフルオロメチレン- γ -ラク
トンの合成

2. 10. 1 α -ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸 (69) の合成^{5,2)}



乾燥窒素気流下、 α -トリフルオロメチルアクリル酸 (68) (3.5 g, 25 mmol) の THF 35 ml 溶液に、マグネシウム (2.4 g, 100 mmol) と臭化ビニル (10.7 g, 100 mmol) および THF 100 ml から調製したビニルマグネシウム=ブロミド溶液を、 -60°C 以下でゆっくりと滴下した。滴下後、5時間攪拌し一晩放置した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液で処理した後、IPEで抽出した。水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し蒸留を行ったところ淡黄色の油状物質が得られた。さらに、減圧蒸留したところ2-ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸 (69) (1.11 g; 収率30%) を得た。化合物 (69) の構造はIR、 ^1H -NMRおよび ^{19}F -NMRで確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(neat) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 3000-3400, 1710, 990, 910.

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

2.98	(2H, dt, $J_{HH}=7.44$ Hz, $J_{HF}=2.2$ Hz, -CH ₂ -)
5.10	(2H, m, -CH=CH ₂)
5.80	(1H, m, -CH=CH ₂)
12.2	(1H, s, -COOH)

¹⁹ F-NMR*	+8.461	(1F, dt, $J_{FF}=13.77$ Hz, $J_{FH}=2.2$ Hz)
	+6.324	(1F, d, $J_{FF}=13.77$ Hz)

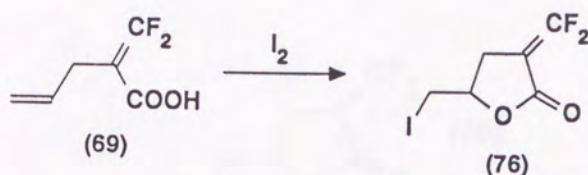
b. p. 90-91°C/25mmHg

MS(m/e):M⁺ 148.0340. Calcd. for C₆H₆F₂O₂, 148.0335

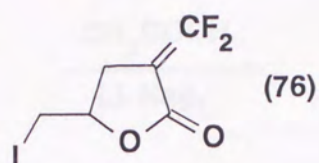
*¹⁹F-NMRはCF₃COOHを外部標準物質として用いた。

同様にして、 α -トリフルオロメチルアクリル酸(68)と種々のGrignard試薬との反応を行い α -メチレン不飽和酸(69)-(75)を得た。その結果をTable 17に示す。

2. 10. 2 2-ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸 (69) のラクトン化反応



乾燥窒素気流下、2-ジフルオロメチレン-4-ペンテン酸 (69) (0.815 g, 5.5 mmol)、ヨウ素 (4.14 g, 16.3 mmol) およびアセトニトリル 30 ml の混合物を 0°C で 24 hr 攪拌した。反応混合物を 200 ml の IPE に溶解し、チオ硫酸ナトリウム溶液および水で順次洗浄を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し淡黄色の油状物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ジクロロメタン = 8 : 2) で精製し 2-ジフルオロメチレン-4-ヨードメチル-γ-ブチロラクトン (76) (0.340 g, 収率 22.5%) を得た。化合物 (76) の構造は IR、 ^1H -NMR および、 ^{19}F -NMR で確認した。スペクトルデータを以下に示す。



IR(neat) $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) 1780, 1730, 1040.

¹H-NMR(CCl₄/TMS) δ [ppm]

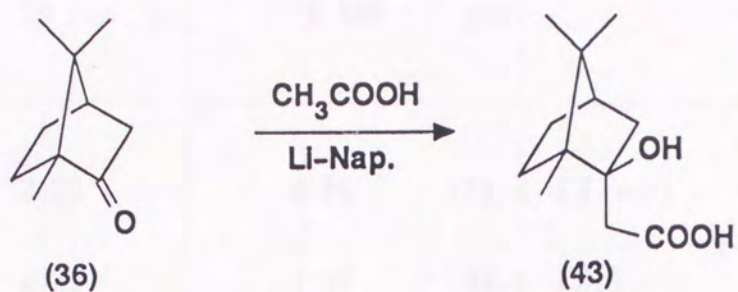
2.80	(1H, m, -CHCH ₂ -)
3.20	(1H, m, -CHCH ₂ -)
3.42	(2H, m, -CH ₂ I)
4.61	(1H, m, -OCH-)

¹⁹ F-NMR	+10.488	(1F, dt, J _{FF} =12.4Hz, J _{FH} =3.76Hz)
	+11.269	(1F, dt, J _{FF} =12.4Hz, J _{FH} =3.76Hz)

MS(m/e):M⁺(obs.)273.9320. Calcd. for C₆H₅F₂O₂I, 273.9303

他のジフルオロメチレンカルボン酸についても同様の反応を行ったが、相当するラク
 トンは得られなかった。

Table 8 Synthesis of 3-hydroxy acids from bicyclic ketones and acetic acid.



Ketone	Product	Yield(%)	Ketone	Product	Yield(%)
36	 (43)	83	40	 (47)	93
37	 (44)	91	41	 (48)	75
38	 (45)	90	42	 (49)	19
39	 (46)	89	36	 (50)	48*

*Propanoic acid was used instead of acetic acid.

IR and NMR data of 3-Hydroxy Acids (43) ~ (45).

No.	IR (cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm)
43	3400	0.85 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$)
	2920	1.10 (3H, s, $-\text{CH}_3$)
	1700	1.28-2.06 (7H, m, $-\text{CH}_2 \times 3$, $-\text{CH}$)
		2.51 (2H, bs, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		7.00-7.20 (2H, bs, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$)
44	3480	1.03 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$)
	2960	1.43-1.68 (6H, m, $-\text{CH}_2 \times 3$)
	1690	1.92-2.16 (1H, m, $-\text{CH}$)
		2.59 (2H, bs, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		7.25-7.32 (2H, bs, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$)
45	3460	1.55-1.72 (8H, m, $-\text{CH}_2 \times 4$)
	2930	2.32-2.43 (2H, m, $-\text{CH} \times 2$)
	1690	2.77 (2H, bs, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		6.85-7.15 (2H, bs, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$)

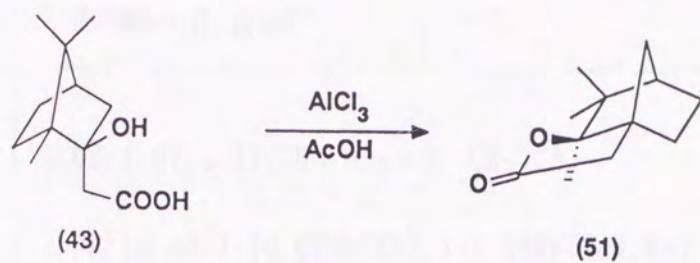
IR and NMR data of 3-Hydroxy Acids (46) ~ (48).

46	3400	1. 20 (3H, s, -CH ₃)
	2950	1. 28-2. 13 (9H, m, -CH ₂ × 4, -CH)
	1700	2. 52 (2H, d, J=3. 0Hz, -CH ₂ -CO) (2H, bs, -COOH, -OH)
47	3450	0. 98 (3H, s, -CH ₃)
	2950	1. 05-2. 10 (8H, m, -CH ₂ × 3, -CH × 2)
	1700	2. 56 (2H, d, J=2. 0Hz, -CH ₂ -CO) 7. 00-7. 25 (2H, bs, -COOH, -OH)
48	3450	1. 08, 1. 18 (6H, s × 2, -CH ₃ × 2)
	2950	1. 50-2. 16 (8H, m, -CH ₂ × 2, -CH × 2)
	1700	2. 57 (2H, bs, -CH ₂ -CO) 6. 85-7. 16 (2H, bs, -COOH, -OH)

IR and NMR data of 3-Hydroxy Acids (49) ~ (50).

49	3400	0. 92, 0. 95, 1. 16, 1. 20, 1. 28
	2910	(12H, s $\times$ 5, -CH ₃ $\times$ 5)
	1725	1. 05-1. 55 (5H, m, -CH ₂ $\times$ 2, -CH)
		2. 65 (2H, s, -CH ₂ -CO)
		7. 12-7. 33 (2H, bs, -COOH, -OH)
50	3400	0. 82 (3H, s, -CH ₃)
	1700	0. 84 (3H, s, -CH ₃)
		1. 08 (3H, s, -CH ₃)
		1. 32 (3H, d, J=7. 0Hz, -CHCH ₃)
		0. 99-1. 32 (7H, m, -CH ₂ - $\times$ 3, -CH-)
		2. 64 (1H, q, J=7. 0Hz, -CHCH ₃)
		7. 26 (2H, br, -COOH, -OH)

Table 9 The synthesis of γ -lactones from 3-hydroxy acids (43) - (47) & (50).



3-Hydroxy Acid	Product	Yield(%)	3-Hydroxy Acid	Product	Yield(%)
43	 (51)	88 ^{a)}	46	 (54)	67 ^{b)}
44	 (52)	75 ^{a)}	47	 (55)	58 ^{b)}
45	 (53)	64 ^{b)}	50	 (56)	58 ^{c)}

^{a)} $\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$; ^{b)} $\text{p-TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$

^{c)} Propanoic acid was used instead of acetic acid.

Physical Constants of γ -Lactones (51).

No.	IR(cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$
51	2950	1.03, 1.07, 1.17($3\text{H} \times 3$, $\text{s} \times 3$, $-\text{CH}_3 \times 3$)	176.3(s), 95.1(s)
	1765	1.28[1H, dd, $J=10.07\text{Hz}(\text{Hb})$, $J=1.53\text{Hz}(\text{Hc})$, Ha]	55.6(s), 48.5(d)
		1.41[1H, dd, $J=10.07\text{Hz}(\text{Ha})$, $J=2.13\text{Hz}(\text{Hc})$, Hb]	39.7(t), 34.5(t)
		1.55[1H, ddd, $J=10.07\text{Hz}(\text{Hd})$, $J=3.06\text{Hz}(\text{He})$, $J=7.02\text{Hz}(\text{Hg})$, Hf]	24.7(t), 24.4(q) 23.8(t), 22.4(q)
		1.60[1H, ddd, $J=2.44\text{Hz}(\text{Hd})$, $J=11.29\text{Hz}(\text{He})$, $J=7.02\text{Hz}(\text{Hf})$, Hg]	17.8(q)
		1.72[1H, ddd, $J=5.19\text{Hz}(\text{Hd})$, $J=3.06\text{Hz}(\text{Hf})$, $J=11.29\text{Hz}(\text{Hg})$, He]	
		1.85[1H, ddd, $J=1.53\text{Hz}(\text{Ha})$, $J=2.13\text{Hz}(\text{Hb})$, $J=1.53\text{Hz}(\text{Hd})$, Hc]	
		1.95[1H, dddd, $J=1.53\text{Hz}(\text{Hc})$, $J=5.19\text{Hz}(\text{He})$, $J=2.44\text{Hz}(\text{Hg})$, $J=10.07\text{Hz}(\text{Hf})$, Hd]	
		2.45, 2.59($1\text{H} \times 2$, $\text{d} \times 2$, $J=17.39\text{Hz}$, Hh, Hi)	
	m. p. ($^{\circ}\text{C}$): (-)125-127; (+)119-124 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}): (-)-55.6; (+)+59.0(c=1.00)$		

Physical Data of γ -Lactones (52) - (53).

52	2950	0.95, 1.03, 1.34(3H $\times$ 3, s $\times$ 3, -CH ₃ $\times$ 3)	176.9(s), 92.7(s)
	1755	1.18-1.27(1H, m, Hd) 1.42-1.62(2H, m, Hc, Hf) 1.72-1.92(3H, m, Hb, He, Hg) 2.33, 2.39(1H $\times$ 2, d $\times$ 2, J=27.90Hz, Hh, Hi) 2.45-2.52(1H, m, Ha)	56.3(s), 49.0(s) 44.9(d), 43.2(t) 30.4(t), 26.4(t) 24.6(q), 24.4(t) 20.7(q), 20.4(q)
m. p. (°C): (-)183-184; (+)190-194		[α] _D ²⁰ (C ₂ H ₅ OH): (-)61.1; (+)63.1(c=1.00)	
53	2950	0.93, 0.98(3H $\times$ 3, s $\times$ 2, -CH ₃ $\times$ 2)	176.8(s), 86.6(d)
	1745	1.20-1.28, 1.84-1.96 (2H, 3H, m $\times$ 2, Hd, He, Hf, Hg, Hh) 1.79 [1H, dd, J=7.93Hz(Ha), J=13.73Hz(Hc), Hb] 2.23 [1H, ddd, J=3.66Hz(Ha), J=6.71Hz(Hd), J=13.73Hz(Hb), Hd] 2.33, 2.46(1H $\times$ 2, d $\times$ 2, J=17.70Hz, Hi, Hj) 4.25 (1H, dd, J=3.66Hz(Hc), J=7.93Hz(Hb) Ha)	51.7(s), 39.8(t) 38.5(t), 36.7(d) 34.5(t), 28.6(t) 27.2(t)

Physical Data of γ -Lactones (54).

54	2950	1.26-1.66, 1.74-1.87	176.2(s), 91.7(s)
	1780	(6H, 1H, $m \times 2$, Hb, Hc, Hd, He, Hf, Hg, Hi)	54.3(s), 45.4(t)
	1.31	(3H, s, $-CH_3$)	43.1(t), 36.7(d)
	2.10	[1H, dt, $J=6.50\text{Hz}(\text{Hb})$, $J=3.90\text{Hz}(\text{Hg})$, Ha]	33.6(t), 28.1(t) 27.2(t), 22.0(q)
	2.30	[1H, dd, $J=2.20\text{Hz}(\text{Hi})$, $J=2.20\text{Hz}(\text{Hg})$, Hh]	
	2.52, 2.60	($1H \times 2$, $d \times 2$, $J=19.30\text{Hz}$, $-CH_2-CO$)	
m. p. ($^{\circ}\text{C}$): 107.5-110.0		$[\alpha]_D^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}): +0.8(c=1.00)$	

Physical Data of γ -Lactones (55) - (56).

55	2900	1.24-1.48, 1.68-1.91, 2.35	177.7(s), 88.7(d)
	1780	(4H, 4H, 1H, m, m, bs, $-\text{CH}_2 \times 4$, $-\text{CH}$)	53.7(s), 46.6(s)
		2.56, 2.63(1H $\times$ 2, d $\times$ 2, $J=17.09\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)	44.9(d), 36.5(t)
		4.14-4.18(1H, m, $-\text{O}-\text{CH}$)	31.5(t), 28.1(t)
			26.9(t), 19.9(q)
		m. p. ($^{\circ}\text{C}$): 122.0-127.5	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}): +1.4(c=1.00)$
56	2900	1.04 (3H, s, $-\text{CH}_3$)	179.1(s), 92.9(s)
	1760	1.05 (3H, s, $-\text{CH}_3$)	60.0(s), 48.1(d)
		1.17 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$)	45.2(s), 38.3(d)
		1.17 (3H, s, $-\text{CH}_3$)	36.0(t), 24.4(q)
		1.20-1.81(7H, m, $-\text{CH}_2-\times 3$, $-\text{CH}<$)	23.8(t), 23.7(q)
		2.64 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{COO}-$)	22.3(q), 17.4(q)
			9.9(q)
		m. p. ($^{\circ}\text{C}$): 74-78	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}): -33.3(c=1.00)$

Table 10 The lactonization of 3-hydroxy acids (43) - (47) with various acidic materials.

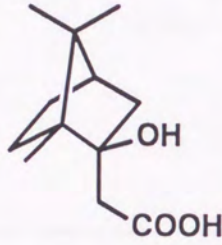
3-Hydroxy acids	Acidic materials	Yield of γ -lactone
(43) 	$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$	26
	p-TsOH/AcOH	42
	$\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$	88
	$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_6\text{H}_6$	25
	$\text{KHSO}_4/\text{C}_6\text{H}_6$	58
	p-TsOH/ C_6H_6	56
	Polypohosphoric acid/ C_6H_6	40
	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2/\text{C}_6\text{H}_6$	41
	$\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_6$	31
	$\text{SiO}_2/\text{C}_6\text{H}_6$	17
	$\text{AlCl}_3/\text{C}_6\text{H}_6$	29
	AlCl_3/DMF	50

Table 10 (continued)

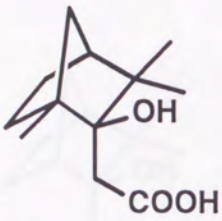
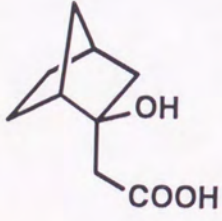
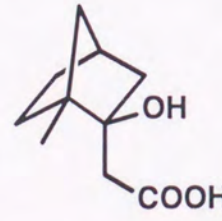
(44) 	$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ $p\text{-TsOH}/\text{AcOH}$ $\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$ $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_6\text{H}_6$ $p\text{-TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$ $\text{AlCl}_3/\text{C}_6\text{H}_6$	21 48 75 28 31 21
(45) 	$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ $p\text{-TsOH}/\text{AcOH}$ $\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$ $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_6\text{H}_6$ $p\text{-TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$ $\text{AlCl}_3/\text{C}_6\text{H}_6$	trace 27 trace 10 64 trace
(46) 	$\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$ $p\text{-TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$	trace 67

Table 10 (continued)

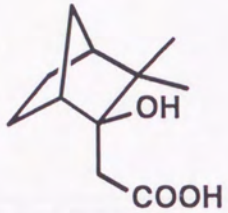
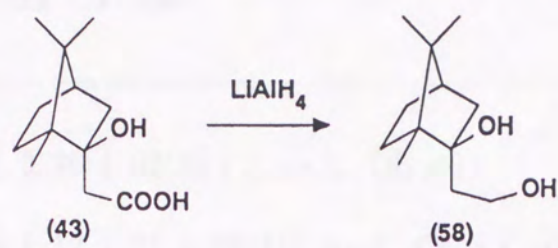
(47) 	$\text{AlCl}_3/\text{AcOH}$ p-TsOH/C_6H_6	trace 58
---	---	------------------------

Table 11 The reduction of 3-hydroxy acids with LiAlH_4 .



3-Hydroxy Acid	Product	Yield(%)	3-Hydroxy Acid	Product	Yield(%)
43	 58	90	(S)-44	 (S)-59	94
(R)-44	 (R)-59	94	50	 60	88

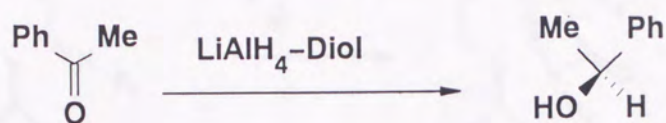
Physical Data of 1,3-Diol (58) - (59).

No.	IR(cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$
58	3400	0.94, 0.96, 1.02($3\text{H} \times 3$, s $\times 3$, $-\text{CH}_3 \times 3$)	90.6(s), 66.3(t)
	2900	0.85-1.12, 1.21-1.98(11H , m $\times 2$, $-\text{CH}_2 \times 4$, $-\text{CH}$, -OH $\times 2$) 3.86-4.02(2H , m, $-\text{CH}_2\text{OH}$)	59.0(s), 49.8(d) 44.9(s), 39.3(t) 28.7(t), 25.9(t) 24.8(q), 23.9(t) 23.2(q), 17.0(q)
m. p. ($^{\circ}\text{C}$): 26-33		$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: -5.3(c=1.00)	
(R)- 59	3400	1.00, 1.03, 1.04($3\text{H} \times 3$, s $\times 3$, $-\text{CH}_3 \times 3$)	82.6(s), 61.2(t)
	2900	1.06-1.94(9H , m, $-\text{CH}_2 \times 4$, $-\text{CH}$) 2.46-2.68(2H , br, $-\text{OH} \times 2$) 3.82-3.89(2H , m, $-\text{CH}_2\text{OH}$)	52.8(s), 50.0(d) 44.3(s), 40.9(t) 37.0(t), 30.0(t) 28.0(q), 24.9(t) 22.6(q), 17.9(q)
m. p. ($^{\circ}\text{C}$): 102-105		$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: -3.2(c=1.00)	

Physical Data of 1,3-Diol (59) - (60).

(S)- 59	3400	1.00, 1.03, 1.04(3H×3, s×3, -CH ₃ ×3)	82.5(s), 60.8(t)
	2900	0.88-1.94(9H, m, -CH ₂ ×4, -CH)	52.8(s), 50.1(d)
		2.62(2H, br, -OH×2)	44.4(s), 42.5(t)
		3.18-3.96(2H, m, -CH ₂ OH)	37.1(t), 30.1(t)
			28.1(q), 25.0(t) 22.6(q), 17.7(q)
m. p. (°C): 123-137		[α] _D ²⁰ (C ₂ H ₅ OH): -3.2(c=1.00)	
60	3400	0.84(3H, s, -CH ₃)	83.9(s), 66.2(t)
	2900	1.04(3H, s, -CH ₃)	52.4(s), 50.3(d)
		1.06(3H, s, -CH ₃)	47.1(t), 44.2(d)
		1.17(3H, d, J=6.78Hz, -CHCH ₃)	41.2(d), 29.3(t)
		0.97-1.90(8H, m, -CH ₂ -×3, -CH×2)	27.4(t), 21.3(q)
		2.66-2.79(2H, m, -OH×2)	21.1(q), 13.6(q)
		3.62(1H, d, J=10.6Hz, -CHOH)	11.0(q)
		4.23(1H, d, J=10.4Hz, -CHOH)	
m. p. (°C): 103-104		[α] _D ²⁰ (C ₂ H ₅ OH): -3.2(c=1.00)	

Table 12 Asymmetric reduction of acetophenone.



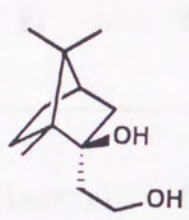
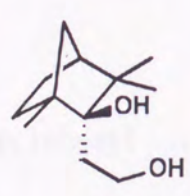
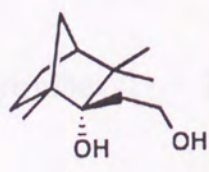
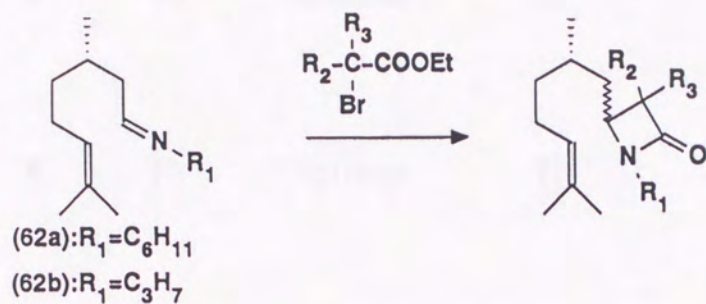
Diol	Reaction condition			Optical active alcohol		
	Molar/Eq.	Temp.	Solv.	Absolute config.	Optical yield	Yield(%)
 58	1.5	-78	THF	S	27	96
	1.7	-78	THF	S	25	92
	1.0	-78	Et ₂ O	S	7	22
	1.5	-78	Et ₂ O	S	71	95
	1.7	-78	Et ₂ O	S	60	95
	2.0	0	Et ₂ O	S	19	89
 (R)-59	1.7	-78	THF	S	9	86
	1.5	-78	Et ₂ O	S	18	90
	1.0	-78	Et ₂ O	S	4	91
	2.0	0	Et ₂ O	-	-	94
 (S)-59	1.7	-78	THF	S	4	97
	1.5	-78	Et ₂ O	S	2	96
	1.0	-78	Et ₂ O	-	-	95
	2.0	0	Et ₂ O	-	-	95

Table 13 The reaction of imine (62a) and (62b) with various ethyl α -bromoesters.



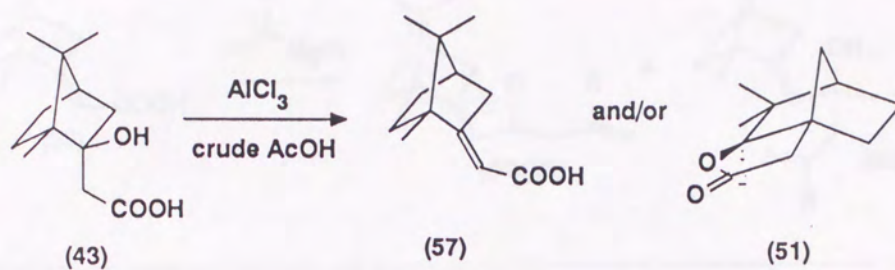
Product (63) ^a			Reaction		Yield
R_1	R_2	R_3	Solvent	Catalyst	time(h) (%)
cyclohexyl	H	H	benzene	I_2	6 81
cyclohexyl	H	H	benzene	none	6 65
cyclohexyl	H	CH_3	benzene	I_2	6 78
cyclohexyl	H	CH_3	benzene	none	6 53
cyclohexyl	H	C_2H_5	benzene	I_2	6 58
cyclohexyl	H	C_2H_5	toluene	I_2	12 72

Table 13 (continued)

cyclohexyl	H	Ph	benzene	I ₂	6	trace
cyclohexyl	H	Ph	toluene	I ₂	24	trace
cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	benzene	I ₂	12	77
propyl	H	H	benzene	I ₂	6	89
propyl	H	CH ₃	benzene	I ₂	6	85
propyl	H	C ₂ H ₅	toluene	I ₂	12	75
propyl	H	Ph	toluene	I ₂	24	trace
propyl	CH ₃	CH ₃	benzene	I ₂	12	84

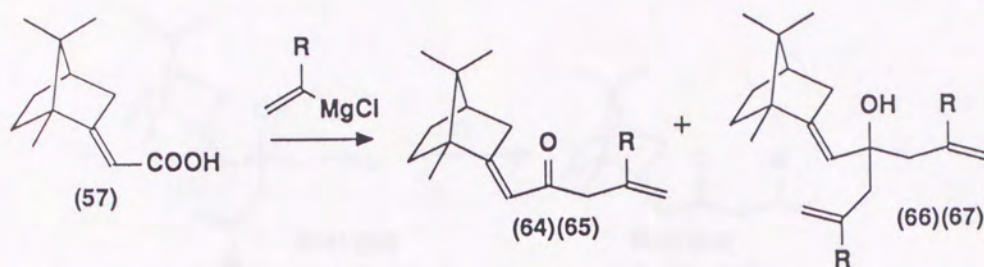
^aThe microanalyses were satisfactory agreement with the calculated values.

Table 14 The reaction of 3-hydroxy acid(43) with various acidic materials.



Catalyst	Solvent	Yield of α, β -unsaturated acid (57) (%)	Yield of γ -lactone (51) (%)
AlCl_3	crude AcOH	92	--
AlCl_3	benzene	77	--
p-TsOH	crude AcOH	57	26
p-TsOH	benzene	--	62

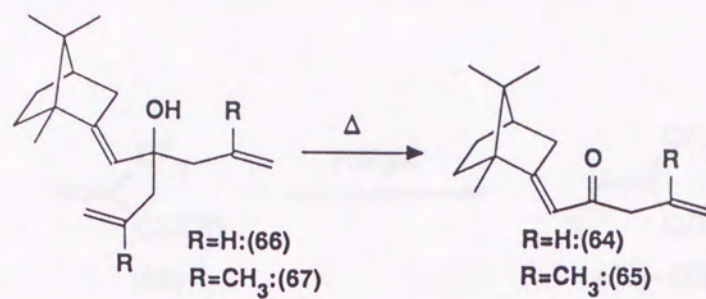
Table 15 The reaction of α, β -unsaturated acid (57) with Grignard reagents.



Grignard Reagents	Ketone	Yield(%)	Alcohol	Yield(%)
Allylmagnesium Chloride		23 (14)*		76 (20)*
		(64)		(66)
Methallylmagnesium Chloride		18		67
		(65)		(67)

*3 Molar/Eq. of Grignard reagents were used.

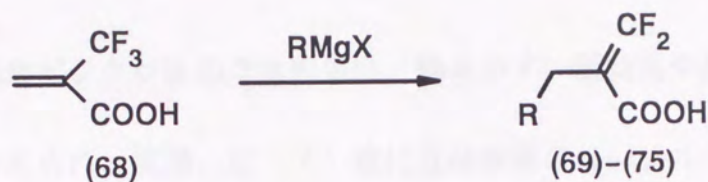
Table 16 Thermal decomposition of alcohol (66) & (67).



Temp. (°C)	Alcohol	Ketone (64)	Alcohol	Ketone (65)
320		- (8)*		-
330		- (7)*		-
340		- (8)*		-
360		- (9)*		-
380		- (12)*		57
400	(66)	49 (13)*	(67)	58
420		58 (-)*		70
440		65 (-)*		74
460		56 (9)*		67
480		52 (-)*		62
500		- (-)*		61

*Dropping rate(0.2ml/min).

Table 17 The reaction of α -trifluoromethylacrylic acid with various unsaturated Grignard reagents.



Product No. ^{a, b}	R	X	Yield ^c (%)	b. p. (°C/mmHg)	¹⁹ F-NMR δ (ppm)	J_{FF} (Hz)
69	H ₂ C=CH-	Br	30	90-91/25	+12.93(d) +8.46(d)	13.77 13.77
70	H ₂ C=CH-	Cl	38.5	-	-	-
71	CH ₃ CH=CH-	Br	12.9	134-140/18	+11.25(d) +10.52(d)	15.05 15.05
72	H ₂ C=CHCH ₂ -	Br	20.3	82-84/6	+10.177(d) +6.324(d)	13.78 13.78
73	H ₂ C=CHCH ₂ -	Cl	35.0	-	-	-
74	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	Br	15.0	111-116/24	+12.75(d) +9.78(d)	12.41 12.41
75	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	Cl	18.9	-	-	-

^aThe microanalyses were satisfactory agreement with the calculated values: C, $\pm 0.30\%$; H, $\pm 0.05\%$.

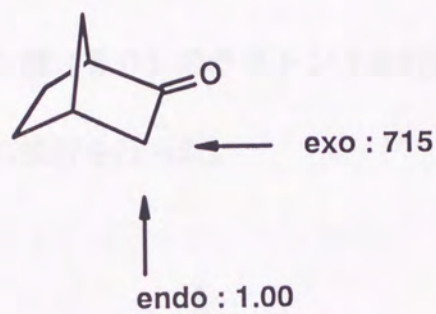
^bAll compounds were separated by vacuum distillation. All these compounds were liquid.

^cThe yield was calculated as isolated yield.

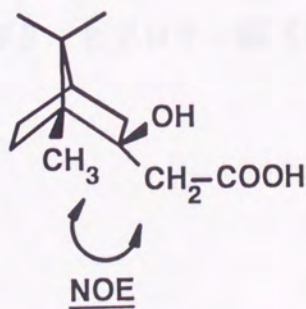
2. 1 1 結果と考察

2. 1 1. 1 双環性ケトンと酢酸およびプロピオン酸からの3-ヒドロキシ酸の合成

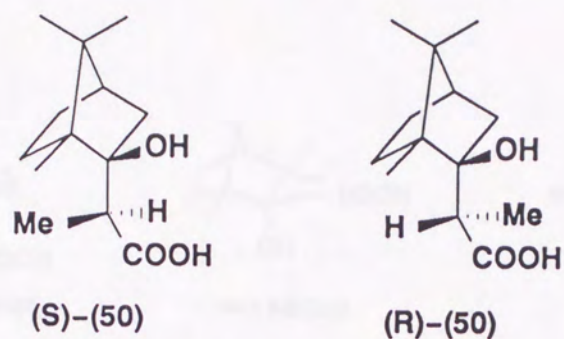
一般に、固定されたビシクロ系の立体効果は、動きやすい脂肪族や脂環式の化合物に比べて大きくなると考えられ、実際、C(7)位に立体障害のないノルカンファー(38)の塩基触媒による重水素交換反応において、 $exo/endo$ 比が715/1となることが報告されている^{5,3)}。



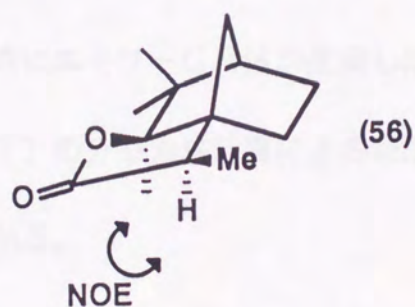
カンファー(36)と酢酸ジアニオンとの反応で得られた3-ヒドロキシ酸(43)の立体構造は、 exo -ヒドロキシ体であることが、NOEの測定により判明した。



また、カンファー（36）とプロピオン酸から得られた3-ヒドロキシ酸（50）の立体構造では、 α -位のメチル基が（S）と（R）の2つが考えられた。

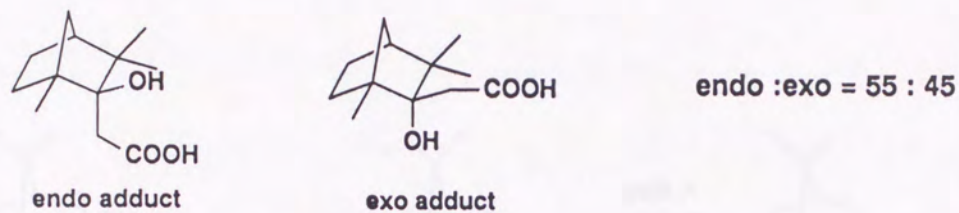


そこで、後述の3-ヒドロキシ酸（50）のラクトン化を行い生成物のNOEを測定して、 α -位のメチル基の立体配置の検討を行った。

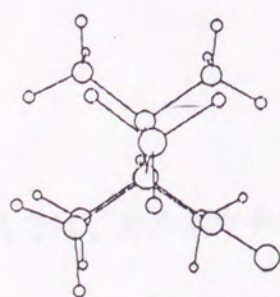


その結果、ラクトン（56）および3-ヒドロキシ酸（50）の α 位は（R）配置と決定した。

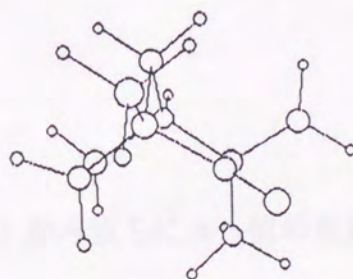
しかし、フェンコン (37) と酢酸ジアニオンとの反応で得られた 3-ヒドロキシ酸 (44) の立体構造のエキソ-OH体とエンド-OH体の比は、55 : 45であった。



これらのことから、カンファーとの反応では、C (7) 位のメチル基の立体障害の影響が非常に大きいために、選択的にエキソ-OH体が生成したものと考えられる。カンファー (36) とフェンコン (37) の分子力場計算による最適化構造でも C (7) 位のメチル基の立体障害の大きさが分かる。



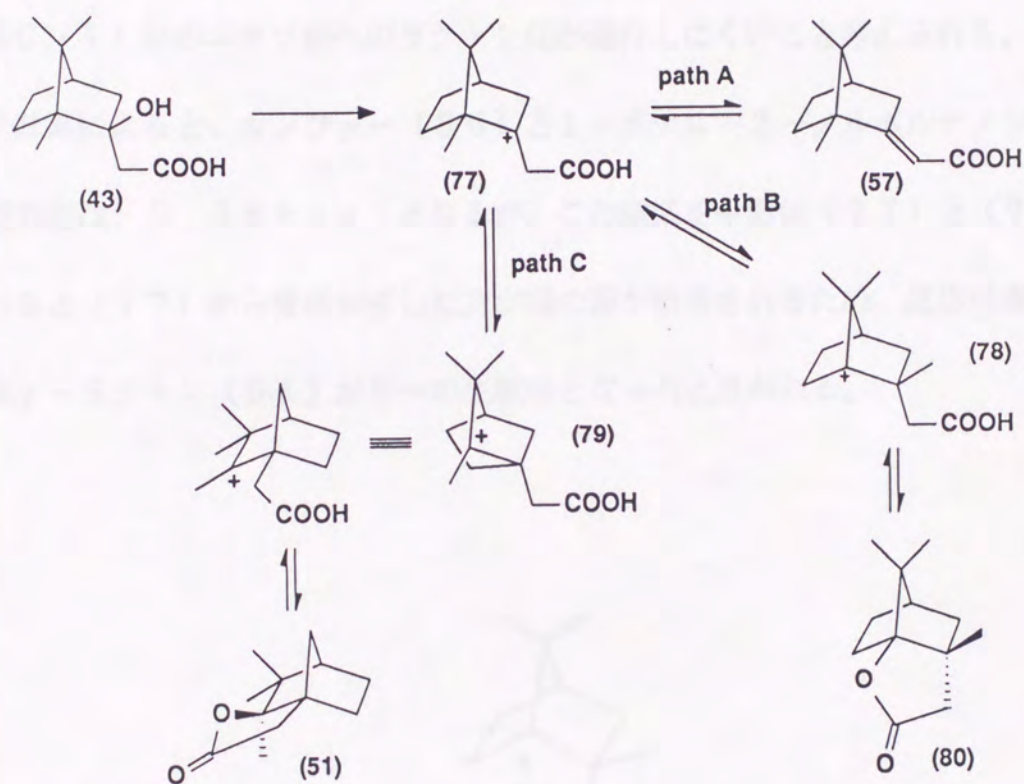
CAMPHOR



FENCHONE

2. 11. 2 3-ヒドロキシ酸のラクトン化反応

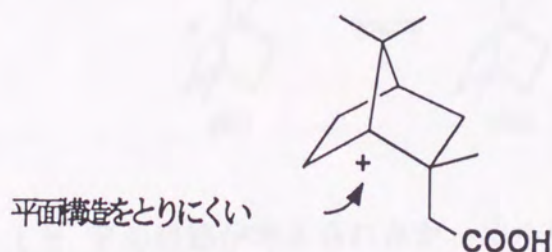
3-ヒドロキシ酸 (43) のラクトン化の機構については path A ~ path C の3つの経路が考えられた。



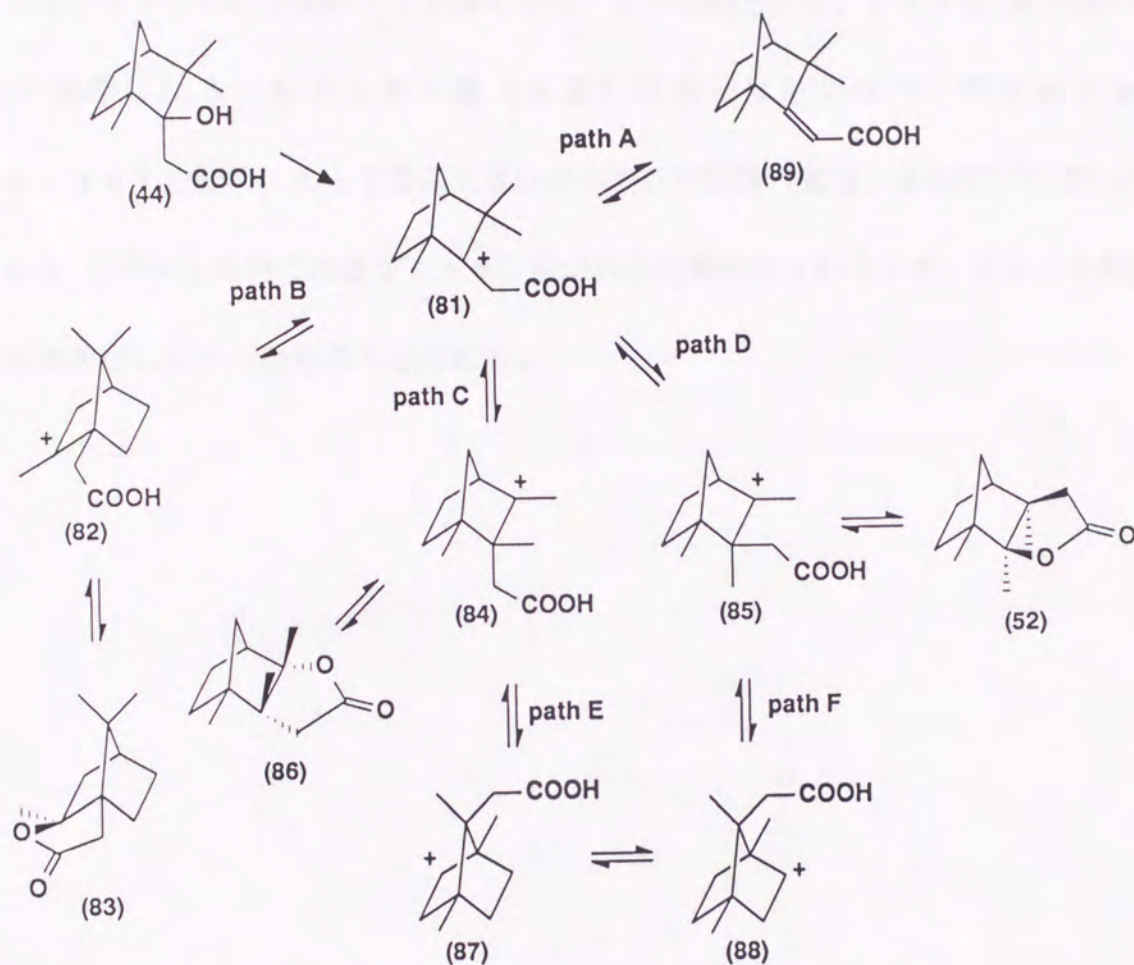
path Aでは、カルボカチオン中間体 (77) から直ちに α -位の水素が脱離して、 α, β -不飽和酸 (57) を生成する。path Bでは、(77) の C (1) 位のメチル基が転移して (78) へ異性化した後、 γ -ラクトン (80) を生成する。path Cでは、(77) の C (2) - C (3) 位間で骨格転移 (Wagner-Meerwein転

移)した後、 γ -ラクトン(51)を生成する。以上、3通りの経路が考えられ(51)、(57)、(80)の混合物を与えるものと思われたが、精製した酢酸中での反応では予想に反し γ -ラクトン(51)を単一生成物として与えた。この理由として、(77)のC(1)位からメチル基が転移して生じるカチオン(78)は、骨格が固定されているためC(1)位の炭素が平面構造をとりにくいこと、さらに、(78)のC(2)位のエンド側からC(1)位のエキソ側へのラクトン化が進行しにくいと考えられる。

MM2計算によると、カンファー(36)と1-メチル-2-ノルボルナノン(39)の立体歪の差は、5.38 kcalとなるが、この結果を中間体(77)と(78)とに当てはめると(77)から骨格転移した方が環の歪が解消されるため、反応は進行し易くその結果 γ -ラクトン(51)が単一の生成物となったと思われる。



次にフェンコン (37) から誘導した 3-ヒドロキシ酸 (44) のラクトン化の場合は、
 γ -ラクトン (52) を主生成物として得た。この反応では次図に示すように

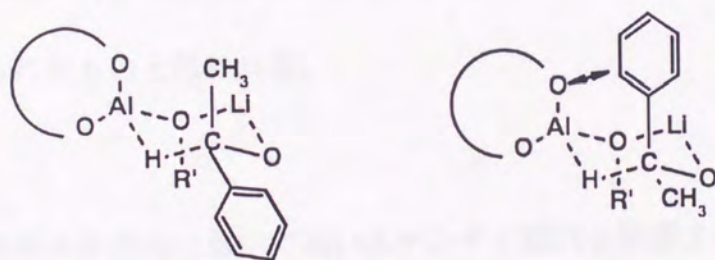


path A～path Fの経路が考えられたが、カルボカチオン中間体 (81) から
 path Aの不飽和酸 (89) が生成する経路、path BのWagner-Meerwein
 転移を経てラクトン (83) の生成する経路、path CのC (3) 位
 -C (2) 位のexo間でメチル基が転移して中間体 (84) を生成した後、カルボキシ
 ル基がendo側から攻撃してラクトン (86) を生成する経路、path Cから (84)
 を経てさらに (87) → (88) → (85) → (52) のラクトンを生成する経路、

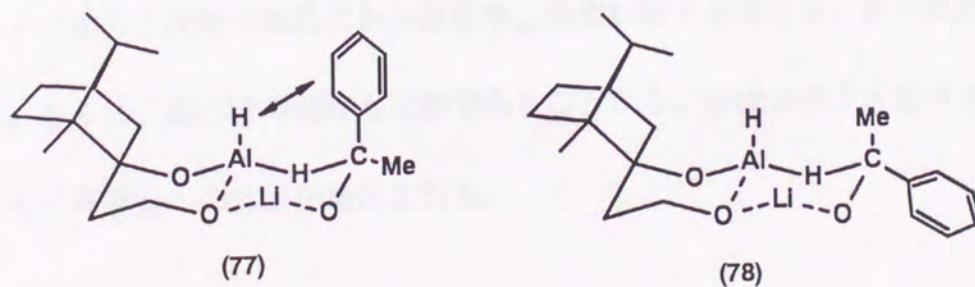
path DのC(3)位-C(2)位endo間でメチル基が転移してから、カルボキシル基のexo側からのラクトン化により(52)を生成する経路が考えられた。しかし、ラクトン(52)が主生成物として得られた。この理由として、path Bではカンファーから誘導した3-ヒドロキシ酸(43)場合とは逆になり、Wagner-Meerwein転移によって歪の大きいカチオン中間体(82)を経なければならず、path Cでは立体的に困難なendo側からの攻撃が含まれるため、これらの経路を経た反応は進行しなかったものと思われる。

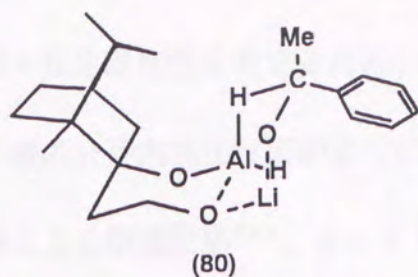
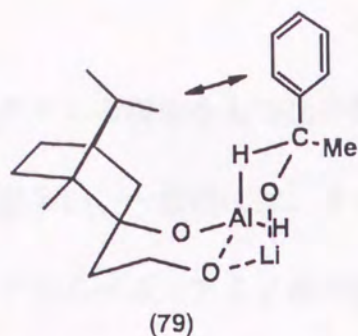
2. 1 1. 3 光学活性ジオールを用いたアセトフェノンの不斉還元

3-ヒドロキシ酸(43)、(R)-および(S)-(44)から調製したジオール(58)、(R)-(59)、(S)-(59)を用いて、LAHの不斉修飾剤としてアセトフェノンの不斉還元を試みたが、ジエチルエーテル中、 -78°C で(58)をLAHに対して1.5モル当量用いた系では収率95%(71% e. e.)で(S)-体の α -フェネチルアルコールが得られた反応以外、他の条件およびジオール体での光学収率はあまり良くなかった。野依らはLAH還元の変移状態に6員環擬芳香族性遷移状態モデルを提唱しているが⁵⁴⁾、



本反応の場合エタノールを第二の補助配位子として用いても、収率の低下が生じただけであった。そこで2つの6員環が縮合したデカリン型の遷移状態(77)(78)を考えた。



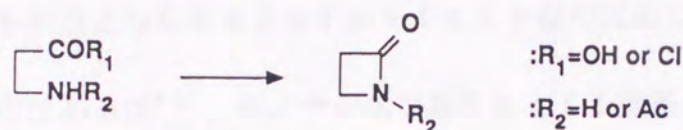


(79) (80) のような *cis* 型も考えられるが、*trans* 型の方が安定であるので (77) (78) の場合のみ比較した。シクロヘキサン環上では 1, 3-ジアルキル相互作用があるために *axial* 位に結合している置換基が小さいものの方が安定な構造となる。その結果、(78) の遷移状態を優先的に生成し (S) - 体の α -フェネチルアルコールが得られたものと思われる。

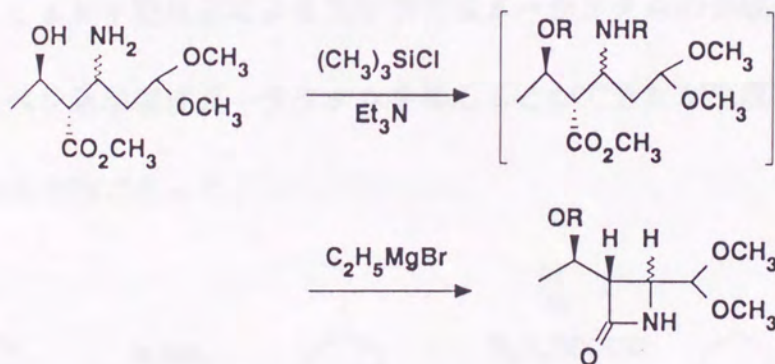
L A H 修飾不斉還元において高いエナンチオ識別を誘導するには、修飾剤のもつ不斉場の大きさや選択的な錯体の形成能力などの立体的な要因の他に、溶媒和や電子反発などの電子的要因の制御が問題となってくる。これらの要因を総合的に踏まえた不斉誘導能力の向上は、今後の重要な研究課題である。本研究において合成したジオール (58) は、酢酸とカンファーから 2 段階で容易にかつ高収率、高選択性で合成でき、また試薬の入手も容易である。さらに、反応後の回収も可能であることから、有機合成上大変有用である。今後さらなる不斉還元への応用が期待される。

2. 11. 4 l-シトロネラルからのβ-ラクタムの合成

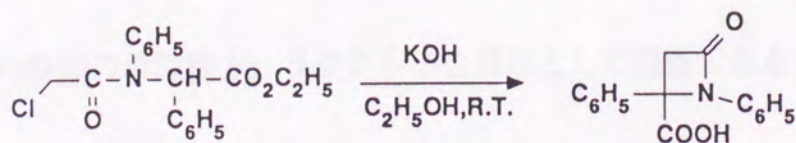
β-ラクタムの構造をもつ化合物は、様々な生理活性を有するため、その合成法に関する報告は数多い。一般的には、β-アミノ酸の分子内環化反応がよく知られている。例えば、N-アシル-β-アミノ酸の直接加熱による閉環反応⁵⁵⁾、β-アミノ酸塩化物をアミンなどの塩基で処理する方法⁵⁶⁾、



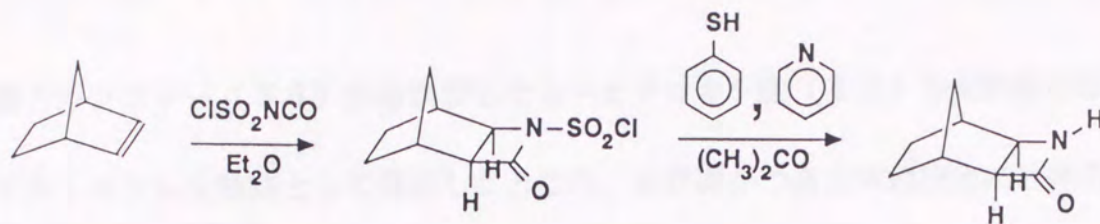
β-アミノ酸エステルとGrignard試薬による反応⁵⁷⁾などがあり、



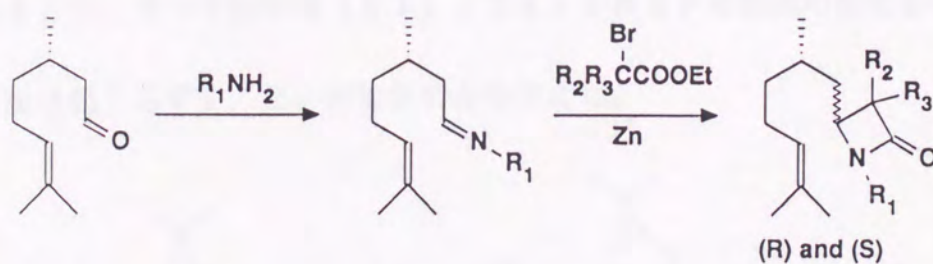
β-アミノ酸以外を用いるものでは、カルボン酸アミドの閉環反応⁵⁸⁾や、



オレフィンとイソシアナートの付加反応⁵⁹⁾



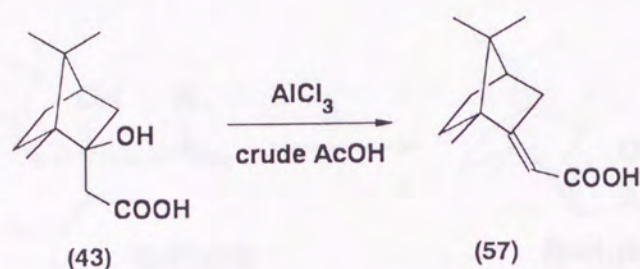
などの他に、3-ヒドロキシ酸を原料とした反応についても報告されている⁶⁰⁾。しかし、Shiff塩基を原料としたReformatsky型の反応によるカルバペネム類の合成についての報告はあるが⁶¹⁾、モノテルペン系Shiff塩基を用いたモノテルペン系単環性ラクタムの合成については報告がない。そこで、N-アルキルアミンと1-シトロネラルを原料とした光学活性なテルペン系イミンを合成し、ブromo酢酸エステルとのReformatsky型反応による光学活性な β -ラクタムの合成を試みたところ、収率よくモノテルペン系単環性 β -ラクタムを得ることができたが生成物は(R)と(S)体がほぼ等量の混合物であった。



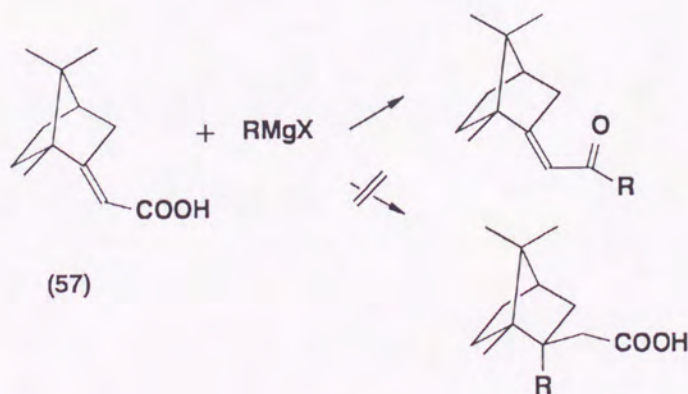
本反応は新しい種類の単環性 β -ラクタムの合成法として簡便であるため、さらなる検討が期待される。

2. 1 1. 5 双環性骨格を持つ不飽和酸と G r i g n a r d 試薬との反応

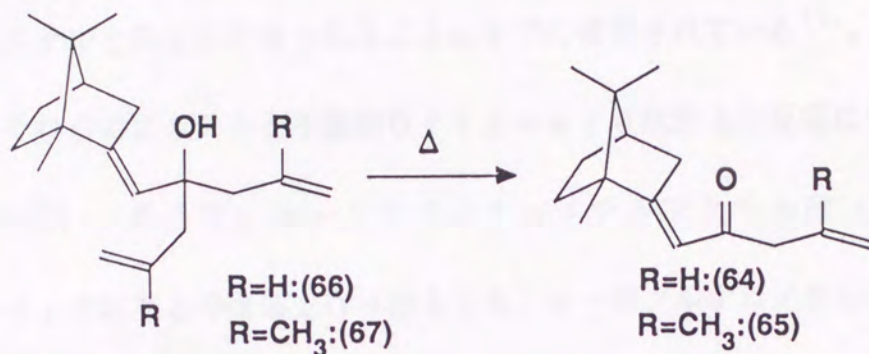
酢酸とカンファー (36) から調製した 3-ヒドロキシ酸 (43) を未精製の酢酸中、塩化アルミニウムを触媒として還流したところ、高収率かつ高立体選択的に E 体の不飽和酸 (57) が得られた。



一般に α , β -不飽和酸と G r i g n a r d 試薬との反応では、試薬がカルボキシル基との反応の他に 1, 4-付加をするため、複雑な生成物を与えてしまう。カンファー (36) とビニルマグネシウム=クロリドとの反応において、C (7) 位のメチル基の立体障害のために、高い *endo* 選択性が得られることが報告されている⁶²⁾。そこで、カンファー骨格を β 位に持つ不飽和酸 (57) と G r i g n a r d 試薬の反応を行ったところ、1, 4-付加は起こらず 1, 2-付加体のみを与えた。



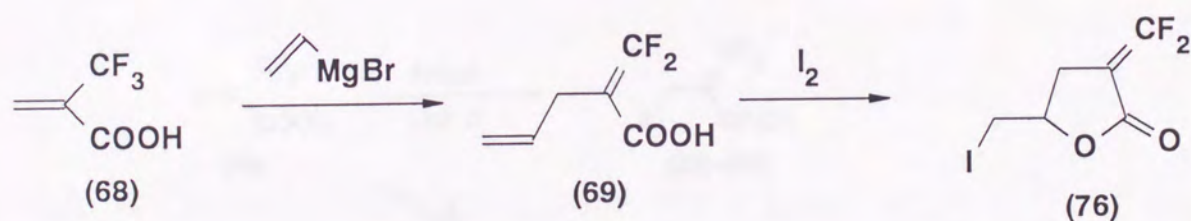
本反応において、カルボキシル基に対する攻撃にも障害があると考えられ、不飽和酸に対し Grignard 試薬を 3 倍モル用いた反応では収率が低かった (Table 15)。そこで Grignard 試薬を 5 倍モル用いて行ったところ、収率の向上がみられた。ここで約 7 割のビスホモアリルアルコール (66)、(67) が副生成物として得られたが、これらは熱分解することで容易にケトン体に変換できた。



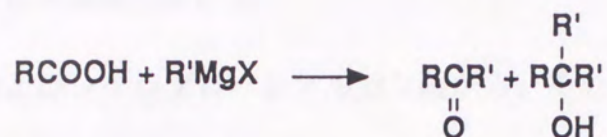
以上のように、立体選択性の高い α , β -不飽和酸 (57) が容易に得られ、この酸と Grignard 試薬との位置選択的な反応により、香料関連化合物の合成において大変有用であるアリルおよびメタリルケトンが得られた。

2. 11. 6 α -トリフルオロメチルアクリル酸からの α -メチレン- γ -ラク톤の合成

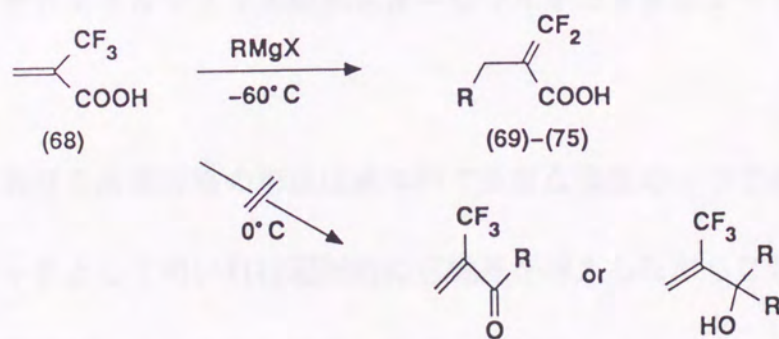
フッ化アクリル酸とそれらのエステル ($F_2C=CR'COOR''$) が、 $-40^\circ C$ で Grignard 試薬と α -トリフルオロメチルプロペン酸のトリメチルシリルあるいはベンジルエステルとの反応で得られることはすでに報告されている⁶³⁾。しかし、フッ化アクリル酸とそれらのエステルと不飽和 Grignard 試薬との反応については詳細に検討されていない。そこで、 α -トリフルオロメチルアクリル酸 (68) と不飽和 Grignard 試薬との反応を行ったところ、 α -ジフルオロメチレン不飽和酸 (69) が得られた。この酸はヨードラクトン化によって容易に α -ジフルオロメチレン- γ -ラク톤 (76) を与えた。



一般に、Grignard 試薬とカルボン酸の反応ではカルボキシル基への攻撃によるケトンあるいは、アルコールが生成する。



本研究においては -60°C 以下で、不飽和G r i g n a r d試薬と α -トリフルオロメチルアクリル酸(68)を反応させるとメチレン基への付加反応のみが進行し α -メチレン不飽和酸(69)が生成することを見いだした。この酸は、アセトニトリル中ヨウ素と反応することで容易に α -ジフルオロメチレン- γ -ラクトン(70)へと誘導できるため、種々の α -メチレン- γ -ラクトン合成における中間体としての利用が期待される。



3. 結語

以上のように、本研究において

1. ジクロロおよびシクロプロパンアルカン酸から、そのシクロプロパン環上の置換基様式の差異を利用した、 γ -あるいは δ -ラクトンの選択的な合成法を開発しその反応機構を明らかにした。
2. リチウム-ナフタレニドを用いて酢酸およびプロピオン酸とカンファーなどの立体障害ケトンから立体選択的に3-ヒドロキシ酸を合成し、この3-ヒドロキシ酸から光学活性な γ -ラク톤を合成した。また、同じ3-ヒドロキシ酸から立体選択的に不飽和酸を合成した。なお、この3-ヒドロキシ酸の不斉修飾剤への応用とテルペン系化合物を用いた β -ラクタム合成を行った。
3. 先に得られた不飽和酸と不飽和G r i g n a r d試薬の反応による香料化合物を合成した。即ち、ビスホモアリルアルコールの熱分解反応によるアリルケトンを合成した。
4. トリフルオロメチルアクリル酸から α -ジフルオロメチレン- γ -ラクトンの合成をした。

有機合成における炭素骨格の形成は基本的で重要な課題の一つである。特に、ラクトン類を合成ブロックとして用いれば選択的に官能基を導入しながら3個以上の炭素鎖延長が可能である。例えば、 γ -あるいは δ -ラクトン類にG r i g n a r d試薬や有機リチウム試薬を反応させれば、ラクトンのアシル炭素上で反応した水酸基とカルボニル基をもつ開環生成物を得ることが出来る。また、ラクトンの ω -炭素上で開環すると末端に二重結合を有する増炭反応となり、プロスタグランジンの合成などに利用されている¹⁾。したが

って、今回合成した種々のラクトン類の新たな合成ブロックとしての利用が期待される。

なかでも、キラルなラクトンおよび不飽和酸は、不斉合成における中間体や不斉修飾剤として有機合成上重要な化合物であると思われる。本研究において種々のラクトン類、 β -ラクタム類およびアシルケトンの合成法について多くの知見を得ることが出来た。

4. 参考文献

- 1) E. J. Corey, J. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6832 (1973).
- 2) a) E. R. Blout, R. C. Elderfield, *J. O. Chem.*, **8**, 29 (1943). b) Newman and Rosher, *J. O. Chem.*, **9**, 221 (1944). c) W. S. Johnson, V. J. Bauer, J. L. Margrave, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 606 (1961)
- 3) a) E. J. Boorman, R. P. Linstread, *J. Chem. Soc.*, 577 (1933). b) M. D. Bachi, J. Wepstein, *J. O. Chem.*, **34**, 126 (1969). c) M. Dischmann, L. Ernst, H. Wolf, *Ann.*, **1989**, 727.
- 4) a) R. P. Linstread, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 580 (1933). b) C. S. Marvel, Birkhimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 261 (1929). c) L. Maciejewski, M. Martin, *Synth. Commun.*, **18**, 1757 (1988).
- 5) a) F. Micheel, W. Peschke, *Ber.*, **75**, 1603 (1942). b) H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 595 (1936). c) R. Askani, U. Keller, *Ann.*, **1988**, 61.
- 6) H. J. Hagemeyer, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 765 (1949).
- 7) a) L. P. Kyrides, F. B. Zienty, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1385 (1946). b) L. E. Schniepp, H. H. Geller, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1545 (1947). c) Z. Paryzek, K. Ptaszczyk, *Can. J. Chem.*, **65**, 229 (1987). d) C. W. Jefford, Y. Wang, *Chem. Commun.*, **1988**, 634
- 8) J. Thiele, *Ann.*, **319**, 144 (1901).
- 9) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Sugahara, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*,

32, No. 2, 421 (1982).

10) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Ishikame, K. Sugahara, *Chem. & Ind.*

(London), No. 23, 897 (1984).

11) T. Fujita, S. Watanabe, K. Miharu, K. Itho, K. Sugahara, *J. Chem. Technol.*

Biotechnol., 35A, 57 (1985).

12) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Sugahara, *SYNTHESIS*, 1004 (1981). b) K.

Sugahara, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 33A,

109 (1983).

13) a) H. N. C. Wong, M. Hon, *Chem. Rev.*, 89, 165 (1989). b) B. M. Trost, *Top.*

Curr. Chem., 133, 3 (1986). c) J. R. Y. Salaun, *Top. Curr. Chem.*, 144, 1 (1988).

14) P. M. Warner, B.-L. Chen, E. Wada, *J. Org. Chem.*, 46, 4795 (1981).

15) G. M. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.*, 40, 73 (1973).

16) D. Peters, *Tetrahedron*, 19, 1539 (1963).

17) N. P. Neureiter, *J. Org. Chem.*, 44, 3266 (1979).

18) G. M. Rubottom, R. Marrero, *Tetrahedron Lett.*, 4013 (1977).

19) R. L. Danheiser, J. M. Morin, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4205 (1985).

20) D. B. Collum, F. Mohamadi, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6882 (1983).

21) E. L. Grimm, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.*, 50, 242 (1985).

22) L. D. Sychkova, O. V. Kharitonova, *J. Org. Chem. USSR.*, 19, 1298 (1983).

23) a) E. Demole, C. Demole, P. Ernggist, *Helv. Chim. Acta*, 59, 737 (1976). b) E.

Guenther, "The Essential Oils" , Vol.5., Robert Krieger Publishing Co., Inc.,
Huntington. N. Y., p.173 (1952).

- 24) M. Ando, T. Wada, K. Isogaki, *J. Org. Chem.*, 56, 6235 (1991).
- 25) J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, 45, 1113 (1980).
- 26) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, R. Yanagi, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, 27, 593
(1977).
- 27) a) T. Fujita, S. Watanabe, Y. Higuchi, T. Sotoguchi, *J. Org. Chem.*, 49, 1975
(1984). b) T. Fujita, S. Watanabe, T. Sotoguchi, K. Ogawa, K. Sugahara,
Aust. J. Chem., 39, 799 (1986).
- 28) a) G. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem.*, 31, 690 (1899). b) H. Meerwein, *Ann.*, 405,
129 (1914). c) F. Whitmore, H. S. Rothrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 1106 (1933).
- 29) H. Takaya, T. Ohata, N. Sayo, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 1596 (1987).
- 30) Y. Gao, R. M. Hauson, J. M. Klunder, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5765 (1987).
- 31) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5551 (1987).
- 32) a) T. Mukaiyama, K. Soai, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 219 (1978). b) T.
Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 101,
1455 (1979).
- 33) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 601 (1978).
- 34) a) T. Mukaiyama, M. Asami, J. Hanna, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 783 (1977). b)
M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51, 1869

- (1978). c) S. R. Landor, B. J. Miller, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc. (C)*, 1822 (1966). d) E. D. Lund, P. E. Shaw, *J. Org. Chem.*, 42, 2973 (1977). e) M. Suhmidt, R. Amstutz, G. Grass, D. Seebach, *Chem. Ber.*, 113, 1691 (1980). f) T. H. Jhonson, G. Rangarajan, *J. Org. Chem.*, 42, 1578 (1977). g) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 3129 (1979).
- 35) a) S. Gocho, *J. Antibact. Antifung. Agents.* (in English), 19, 389 (1991). b) S. Gocho, *J. Antibact. Antifung. Agents.* (in English), 19, 511 (1991).
- 36) a) 大野雅二, 大村智, 現代化学増刊 9 「抗生物質研究の最先端」, 東京化学同人 (1987). b) 伊藤芳雄, 寺島孜郎, 有合化, 47, 606 (1989).
- 37) a) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, T. Inaba, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, 28, 822 (1978). b) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, T. Inaba, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, 29, 100 (1979).
- 38) K. Suga, S. Watanabe, T. Fujita, T. Kuramoti, *Yukagaku.*, 12, 793 (1977).
- 39) a) N. H. Fisher, E. J. Olivier, H. D. Fisher, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 38, 214 (1979). b) 安東政義, 有合化, 50, 858 (1992).
- 40) M. Ando, T. Wada, K. Isogai, *J. Org. Chem.*, 56, 6235 (1991).
- 41) M. Carda, M. Arno, J. A. Marco, *Tetrahedron*, 42, 3655 (1986).
- 42) C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.*, 39, 1854 (1974).
- 43) P. G. Gassman, J. Seter, F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1673 (1971).
- 44) a) K. Sugahara, K. Suga, T. Fujita, S. Watanabe, K. Sugimoto, *SYNTHESIS.*,

- 342 (1985). b) K. Sugahara, T. Fujita, S. Watanabe, M. Sakamoto, K. Sugimoto, *SYNTHESIS*, 783 (1990). c) K. Sugahara, S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto, K. Sugimoto, *J. Chem. Soc. Jpn.*, 11, 1526 (1991).
- 45) a) L. Radom, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1813 (1971). b) N. C. Deno, D. LaVietes, J. Mockus, P. C. Scholl, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 6457 (1968). c) C. H. Depuy, R. H. McGirk, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1121 (1974). d) C. H. Depuy, A. H. Andrist, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 948 (1974). e) C. H. Depuy, *Fortschr. Chem. Forshung.*, 40, 73 (1973).
- 46) C. J. Collins, *Chem. Rev.*, 69, 543 (1969).
- 47) C. C. Lee, *Prog. Phy. Org. Chem.*, 7, 129 (1970).
- 48) J. A. Berson, A. Remanick, S. Suzuki, P. Reynolds-Warnhoff, D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3986 (1961).
- 49) R. S. Monson, "Advanced Organic Synthesis", P. 6, Academic Press, New York (1971).
- 50) M. Kasai, C. Froussions, H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 48, 459 (1983).
- 51) S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto, I. Shirakawa, K. Sugahara, *J. Essent. Oil. Res.*, 4, 595 (1992).
- 52) S. Watanabe, K. Sugahara, T. Fujita, M. Sakamoto, T. Kitazume, *J. Fluorine Chem.*, 62, 201, (1993).
- 53) T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1448 (1970).

- 54) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 3129 (1979).
- 55) J. C. Sheehan, E. J. Corey, *Org. React.*, 9, 393 (1957).
- 56) E. Testa, F. Fava, L. Fontanella, *Liebigs Ann. Chem.*, 614, 167 (1958).
- 57) T. Kametani, T. Nagahara, Y. Suzuki, *Tetrahedron.*, 37, 715 (1981).
- 58) B. G. Chatterjee, V. V. Rao, *Tetrahedron.*, 23, 487 (1967).
- 59) R. Graf, *Liebigs Ann. Chem.*, 661, 111 (1963).
- 60) P. G. Mattingly, J. F. Kerwin Jr., M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 3983 (1979).
- 61) C. Palomo, F. P. Cossio, A. Arrieta, J. M. Odriozola, M. Oiarbide, J. M. *J. Org. Chem.*, 54, 5736 (1989).
- 62) S. Watanabe, K. Suga, M. Suemathu, T. Suzuki, *Aust. J. Chem.*, 21, 531 (1968).
- 63) a) T. Kitazume, T. Ohnogi, *SYNTHESIS.*, 614 (1988). b) T. Fuchikami, Y. Shibata, Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3173 (1986). c) T. Kitazume, T. Ohnogi, H. Miyauchi, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, 54, 5630 (1989).

5. 本論文に関する発表論文

第一章

- 1) K. Sugahara, S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto, K. Sugimoto, *J. Chem. Soc. Jpn.*, 11, 1526 (1991).
- 2) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Sugahara, *SYNTHESIS*, 1004 (1981).
- 3) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Sugahara, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 32, No. 2, 421 (1982).
- 4) K. Sugahara, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 33A, 109 (1983).
- 5) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, K. Ishikame, K. Sugahara, *Chem. & Ind.* (London), 23, 897 (1984).
- 6) T. Fujita, S. Watanabe, K. Mihar, K. Itho, K. Sugahara, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 35A, 57(1985).
- 7) K. Sugahara, K. Suga, T. Fujita, S. Watanabe, K. Sugimoto, *SYNTHESIS.*, 342 (1985).
- 8) T. Fujita, S. Watanabe, T. Sotoguchi, K. Ogawa, K. Sugahara, *Aust. J. Chem.*, 39, 799(1986).
- 9) K. Sugahara, T. Fujita, S. Watanabe, M. Sakamoto, K. Sugimoto, *SYNTHESIS.*, 783 (1990).

第二章

- 10) S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto, I. Shirakawa, K. Sugahara, *J. Essent. Oil. Res.*, 4, 595 (1992).
- 11) S. Watanabe, K. Sugahara, T. Fujita, M. Sakamoto, T. Kitazume, *J. Fluorine Chem.*, 62, 201, (1993).

6. 謝辞

本研究を行うにあたり、終始暖かく直接御指導してくださいました千葉大学工学部応用化学科・渡辺昭次教授ならびに藤田力助教授に心から感謝いたします。

また、本研究に際し御助言と御激励をいただきました千葉大学工学部応用化学科・坂本昌巳助手に感謝いたします。

さらに、本研究活動を進めるのにあたり、細部にわたり適切な御助言と御協力をしてくださいました千葉大学工学部応用化学科渡辺研究室の皆様、特に稲葉昭彦氏、檜山佳朋氏、高木史明氏ならびに山野辺聡氏に感謝いたします。

最後に、多数の化合物の分析をしていただいた千葉大学分析センターの方々にあらためて感謝いたします。

