

# 2-オキサゾロン骨格の親ジエン活性を 利用したキラル合成

松永浩文

松永浩文学位論文 (1993) : 正誤表

ページ	場所・行	誤	正
11	Scheme 7 :  iii) Ene adduct		
23	Table 7 : Entry 2 Entry 5 Entry 7	0 °C r.t. -30 °C 0 °C 0 °C r.t.	0 °C → r.t. -30 °C → 0 °C 0 °C → r.t.
39	Table 14 : 4 行目	CH <sub>3</sub>	H
117	6 行目	Tetrahedron Lett.	<i>Tetrahedron Lett.</i>
118	12 行目	Synthesis	<i>Synthesis</i>

# 《 目 次 》

第 1 章 緒論 .....	1
1-1 本研究の背景 .....	1
1-2 目的 .....	4
第 2 章 アミノアルコール系キラル合成子の開発と応用 ...	5
2-1 2-オキサゾロン骨格の環化付加反応活性の検索 .....	7
(2-1-1) Diels-Alder 反応 .....	7
(2-1-2) ヘテロジェンとの [4+2] 環化付加反応 .....	9
2-2 不斉環化付加反応への展開 .....	12
(2-2-1) 不斉補助剤の合成 .....	12
(2-2-2) Azodicarboxylates とのジアステレオ選択的環化反応 .....	14
(2-2-3) 反応機構 .....	18
2-3 [4+2] 環化付加体の反応性 .....	20
(2-3-1) 新規脱アシル化法の開発 .....	20
(2-3-2) 4 位置換反応 .....	25
2-4 アミノアルコール系光学活性物質への誘導 .....	26
(2-4-1) 光学活性 2-アミノアルコール類への変換 .....	26
(2-4-2) 光学活性 2-オキサゾリジノン体への変換 .....	27
(2-4-3) 光学活性 $\alpha$ -アミノ酸類への変換 .....	28
(2-4-4) 反応機構の考察 .....	30
2-5 小括 .....	31
第 3 章 高性能不斉補助剤の開発 .....	33
3-1 2-オキサゾロンと環状ジェンとの光学活性環化付加体の合成 .....	34

(3-1-1) 不斉 Diels-Alder 反応 .....	34
(3-1-2) 光学分割 .....	35
3-2 不斉補助剤としての利用 .....	38
(3-2-1) 不斉アルキル化反応 .....	38
(3-2-2) 不斉 Diels-Alder 反応 .....	39
3-3 小括 .....	40
第 4 章 総括 .....	42
実験の部 .....	45
引用文献 .....	116
謝辞 .....	119

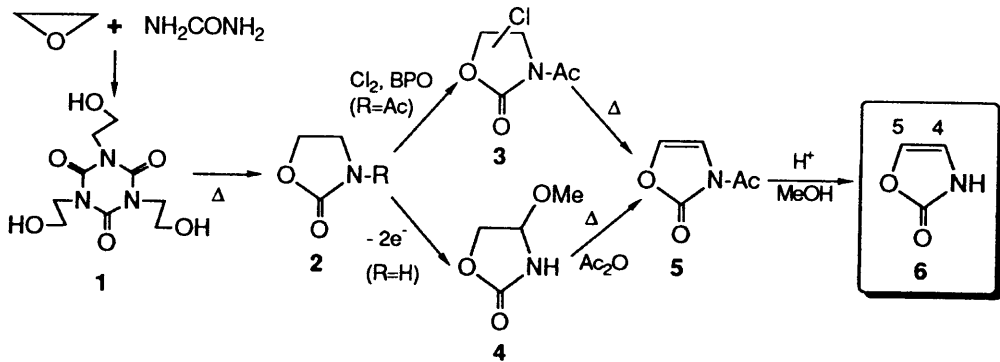
本論文は学術雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである：

- 1) Conformationally Rigid Chiral [4+2] Cycloadduct-based 2-Oxazolidinones as New Auxiliaries  
Matsunaga, H.; Kimura, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T.  
*Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7715.
  
- 2) Versatile Routes to Chiral 4-Substituted 2-Oxazolidinones and  $\alpha$ -Amino Acids. Use of Chiron, [4+2] Cycloadducts of Dialkyl Azodicarboxylates and 2-Oxazolones  
Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Marubayashi, N.; Kunieda, T.  
*Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1077.
  
- 3) Chiral Electrophilic "Glycinal" Equivalents. Versatile Routes to  $\alpha$ -Amino Acids and 2-Oxazolidinones  
Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T.  
*submitted.*

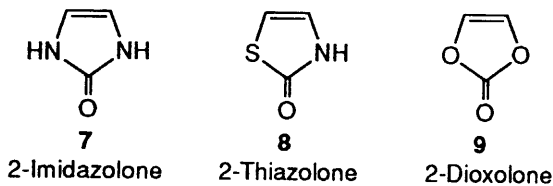
# 第1章 緒論

## 1-1 本研究の背景

2-アミノアルコールの最小単位構造を内包する多官能性 4-oxazolin-2-one、即ち 2-oxazolone (6) は尿素と ethylene oxide とから合成される安価な工業原料 tris(2-hydroxyethyl)isocyanuric acid (1) から 2-オキサゾリジノン体 (2) を経て実験室的に容易に合成でき、現在では市販もされている単純な複素環である (Scheme 1)。



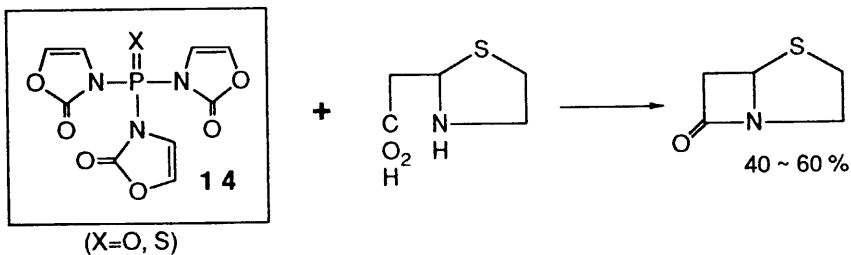
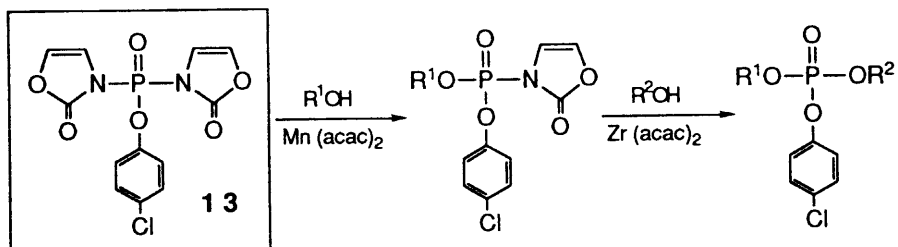
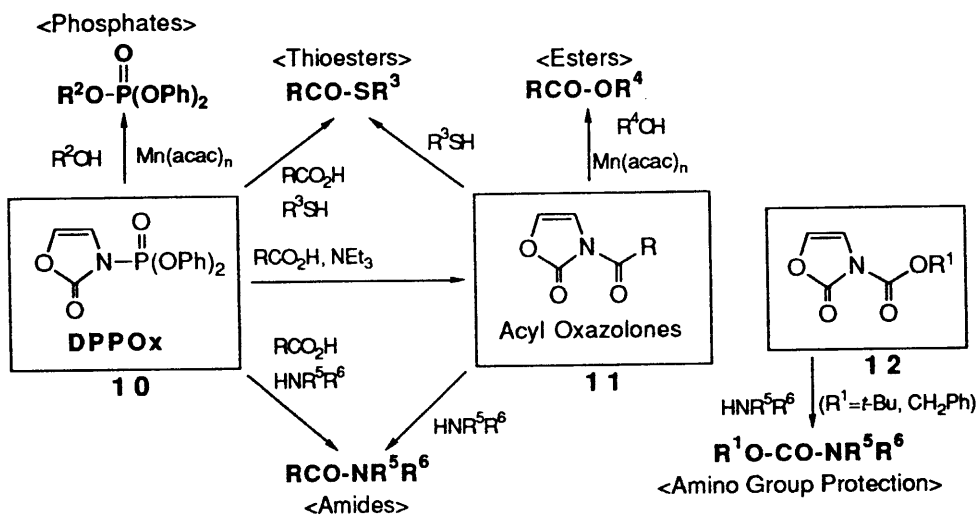
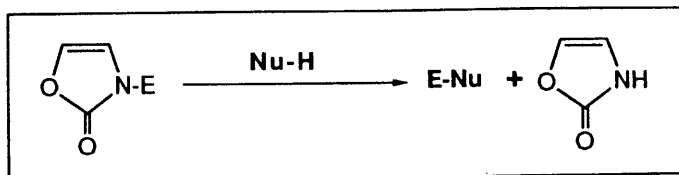
Scheme 1



本複素環は、類似環構造を持つイミダゾロン (7) (1882 年)<sup>1)</sup>、チアゾロン (8) (1930 年)<sup>2)</sup>、ジオキソロン (9) (1953 年)<sup>3)</sup> 等古くから知ら

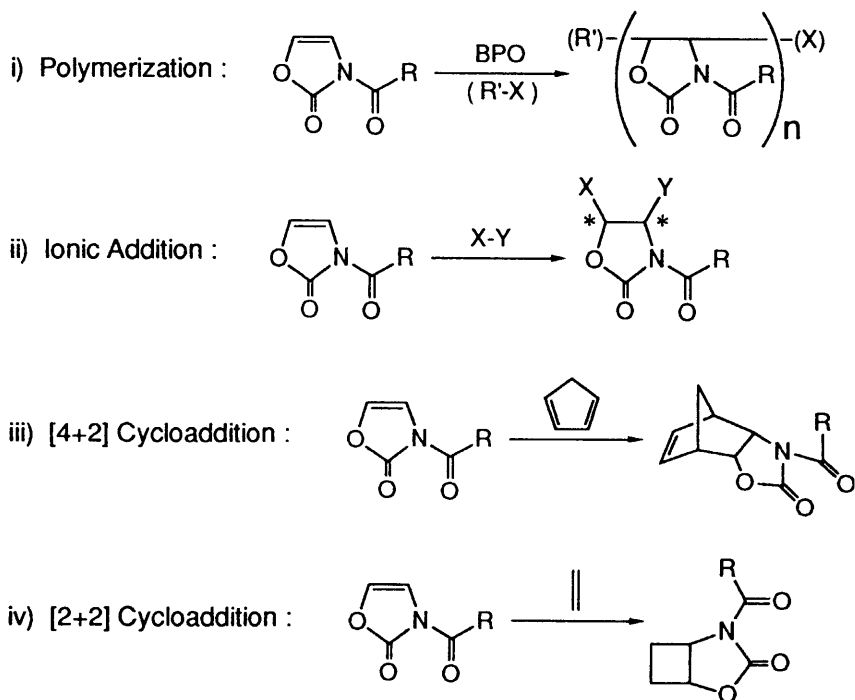
れているヘテロ環類と比べて、意外にも比較的新しく合成された (1976 年)<sup>4)</sup> 化合物であり、その反応性の検索及び利用研究については不十分な点が多い。これまでの研究により、簡単な骨格ではあるが様々な興味ある反応性を示す多官能性化合物である事が明らかとなっている (Scheme 2)。1つはその高い特徴ある脱離能であり、この性質を利用した縮合リン試薬 (10, 13, 14) や保護化剤 (12) などが開発され、ペプチド合成・β-ラク

a) 脱離活性の利用：



Scheme 2 (Continued)

b) 付加反応性：



Scheme 2

タム閉環・リン酸化などに利用され、その有用性も既に明らかとなっている<sup>5)</sup>。又、4、5位二重結合部位は興味あるラジカル的・イオンの付加反応活性を示し、これを利用したラジカルポリメリ化・テロメリ化反応<sup>6)</sup>や、プロモメトキシ化・ゼレノメトキシ化等<sup>7)</sup>のイオンの付加反応が報告されている。一方、熱 [4+2] 環化付加反応<sup>8)</sup>や光 [2+2] 環化付加反応<sup>9)</sup>が進行する事は知られていたが、反応性高いジエンやオレフィン類を用いた場合が殆どであり、キラル体合成への応用・展開については皆無である。

本骨格をキラル2-アミノアルコール類の構築材として不斉構築をはかる方向の研究については、現在のところ当グループが最も活発に展開しており、国の内外を問わず他にはない状況である。



## 1-2 目的

我々を取り巻く自然界には数多くの不斉中心を含む多種多様な生理活性物質が存在する。それら化合物の中でもアミノ糖系・ペプチド系抗生物質や酵素阻害剤などに内包される2-アミノアルコール構造は重要な基本骨格である。これまでに数多くのアミノアルコール系生理活性物質類の合成法が開発されてはいるものの<sup>10)</sup>、汎用性については問題があり、これら骨格の汎用性ある高選択的合成方法の開発・確立は、現在も尚重要な化学的課題である。

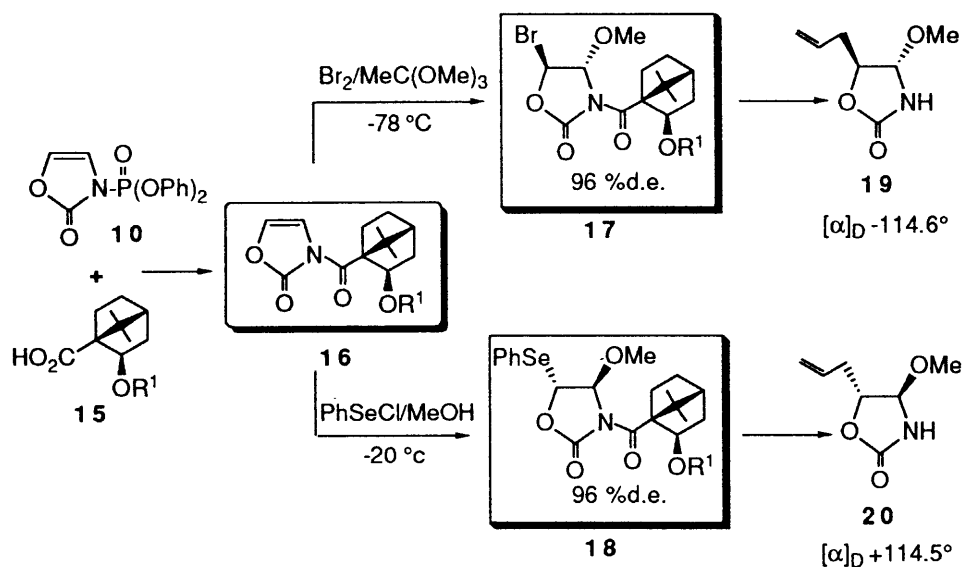
又、光学活性化合物の合成手法として不斉補助剤を化学量論的又は触媒的に用いる不斉合成法は、近年特に著しい進歩を遂げた分野の一つである。これは、効率の良い多彩な不斉補助剤の開発によるところが大きい。特に Evans らによって開発されたキラルな2-oxazolidinone 誘導体は、様々な反応系において良好な結果を与える優れた不斉補助剤である<sup>11)</sup>。しかしながら、これらは L-バリンや L-フェニルアラニンなどの入手容易な天然型  $\alpha$ -アミノ酸からの変換によって作られるため、4 置換基の種類及び絶対配置には限界があり、そのため、幾つかの反応系に於ては所要の絶対配置や高い不斉選択性が得られないという致命的欠陥があった。

これらの観点から、本研究では、その構造からアミノアルコール類の構築材として期待される2-oxazolone を 親ジェン剤として利用した [4+2] 環化付加反応を合成化学的見地から検討し、新規アミノアルコール系キラル合成子と高性能不斉補助剤の開発に焦点を絞り、不斉合成反応への応用をはかることを目的とした。本複素環の様に簡単な骨格の利用研究は、汎用性高い有用な化学変換プロセスの新規開発に連なる可能性を秘めている。

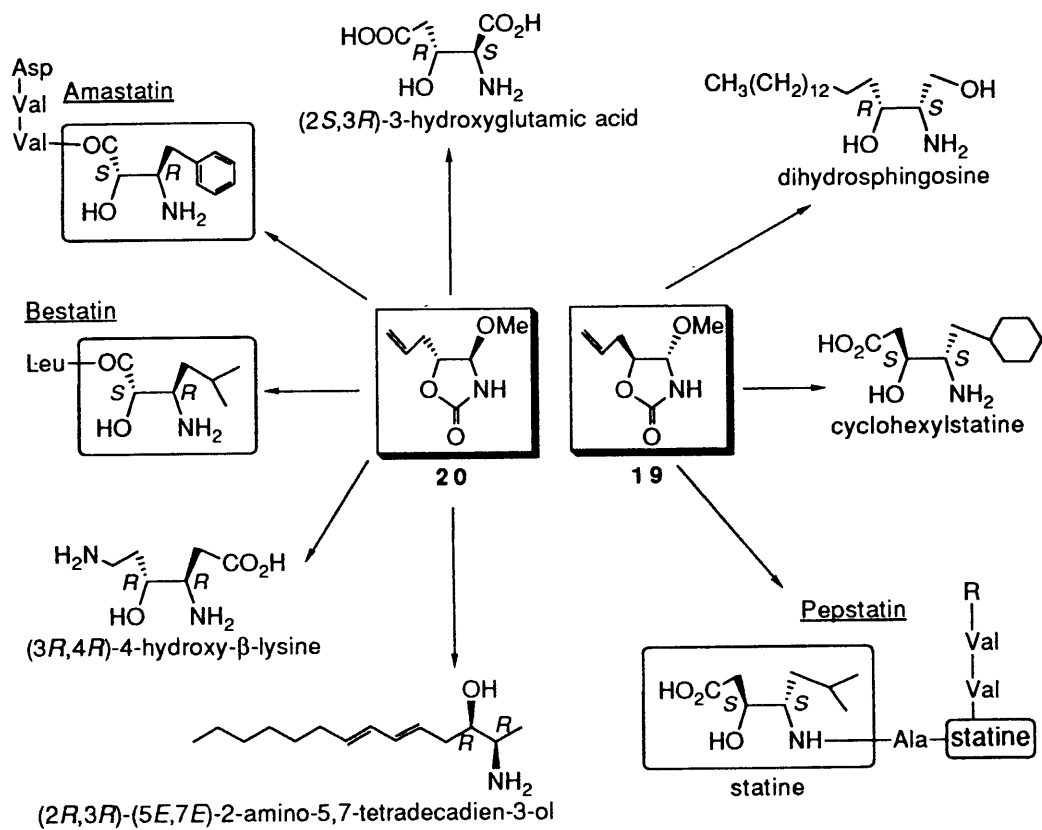
これらの成果は、広い展望が開かれつつある「オキサゾロン化学」の体系化に大いに寄与するものと思われる。

## 第2章 アミノアルコール系キラル合成子の開発と応用

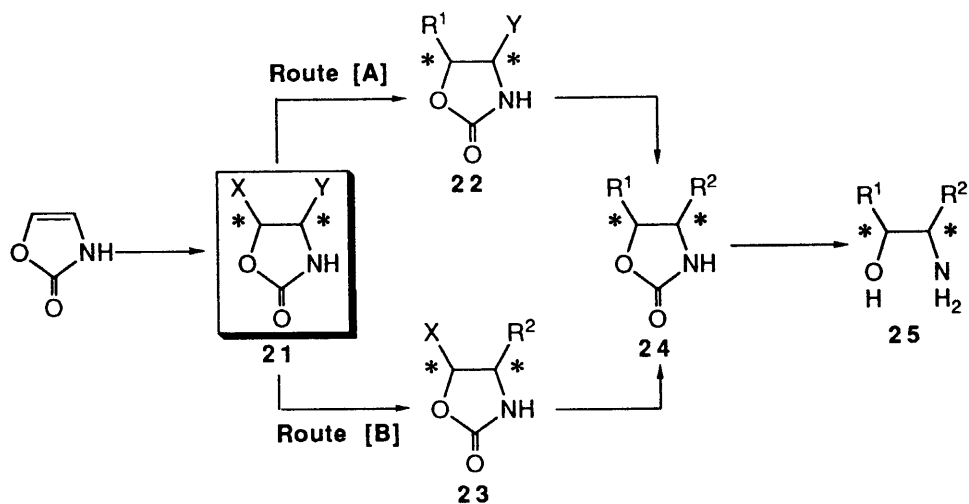
2-Oxazolone はその構造から 2-アミノアルコール類合成における有効な構築材として利用できるものと期待され、Scheme 3 に示すキラル合成子を用いる汎用性ある方法論が展開されている。即ち、*N*-acyl-2-oxazolones の 4、5 位二重結合部位は高い親電子付加反応性を有しており、縮合剤 DPPOx (**10**) と (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-alkoxy-apocamphanecarboxylic acids (**15**) との縮合により得られる *N*-acyl-2-oxazolone (**16**) を Br<sub>2</sub>/MeC(OMe)<sub>3</sub> (オルト酢酸メチル) にて処理すると 5-ブromo-4-メトキシ体 (**17**) が、又、phenylselenenyl chloride / MeOH にて処理すると 5-フェニルゼレノ-4-メトキシ体 (**18**) が、共に高いジアステレオ選択性 (それぞれ 96% d.e.) で、しかも全く逆の立体配置体で得られ、これらは各々容易に 5-allyl 置換体 (**19**, **20**) へと誘導できることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。得られた 5-allyl 体の両対掌体は生理活性ペプチドに含まれる異常アミノ酸類や各種光学活性アミノアルコール類のキラル構築材として有用であり、その汎用性を示すべく、応用・展開が精力的



Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

に行われている (Scheme 4)<sup>7a, 12)</sup>。即ち、5-プロモ4-メトキシ体 (17) 又は 5-フェニルゼレノ4-メトキシ体 (18) は、5位を先に置換変換することで光学活性 2-アミノアルコール体を合成し得る、"Route [A]" に適した汎用性高いキラル合成子である (Scheme 5)<sup>13)</sup>。

しかしながら、これらキラル合成子は "Route [B]" の方法、即ち、4位を5位に先立ち置換変換する場合には副反応を起こすために不適格である。従って、この様な方法論の汎用性を高めるためにも "Route [B]" に適する新規キラル合成子の開発が必要である。

この "Route [B]" に適したキラル合成子 (21) を、dialkyl azodicarboxylates との環化付加反応を利用して開発し、その応用・展開について検討した。

## 2-1 2-オキサゾロン骨格の環化付加反応活性の検索

### ( 2-1-1 ) Diels-Alder 反応

2-Oxazolone 骨格を親ジエン剤とする Diels-Alder 反応については過去数例が報告されている<sup>8a, b)</sup>。しかし用いられているジエン類は一般に反応性が高いものに限られ、しかも高温・長時間の反応条件 (普通 170 °C、24hr) を要している。

そこで様々なジエン類を用いて *N*-acyl-2-oxazolones との Diels-Alder 反応を再検討すると同時に、Lewis 酸を触媒とする低温条件下での反応性についても検討する事にした。

まず、*N*-acetyl- 及び *N*-pivaloyl-2-oxazolones と各種ジエン類とを *m*-キシレンを溶媒として加熱 (139 °C) し環化反応を行った (Table 1)。

Cyclopentadiene や anthracene を用いた場合には、目的とする [4+2] 環化付加体 (26-28) が高収率で得られたが、他のジエン類については同条件下での反応性は認められなかった。

一方、Lewis 酸触媒を用いた Diels-Alder 反応については i) Lewis 酸による反応の促進と ii) 選択性の顕著な向上 が認められる場合が多く、その応用例は多い。そこで、以下に示す種々の Lewis 酸・溶媒を用いて低温条件下 (-78 °C、0 °C)、*N*-acetyl- 及び *N*-pivaloyl-2-oxazolones と cyclopentadiene との Diels-Alder 反応を試みたが、いずれの場合

**Table 1. The Diels-Alder Reaction of 2-Oxazolones**

Entry	R	Diene	Time (h)	Product No.	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	Me		6	<b>26</b>	84
2	CMe <sub>3</sub>		6	<b>27</b>	72
3	Me		6		N.R. (82)
4	Me		6		N.R.
5	CMe <sub>3</sub>		6		N.R. (33)
6	CMe <sub>3</sub>		6		N.R.
7	Me		168	<b>28</b>	100

a) N.R.= No reaction. ; The values in parentheses are recovery yields.

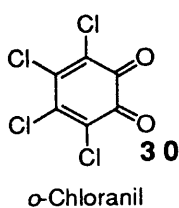
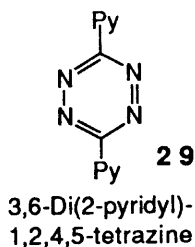
にも、目的とする [4+2] 付加体は全く得られず、原料の回収に終わった。2-Oxazolone 体は Lewis 酸が配位可能な官能基部位が多く、反応促進に有効な寄与がなかったためと思われる。

Lewis 酸...TiCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>2</sub>(O*i*-Pr)<sub>2</sub>, TiCl(O*i*-Pr)<sub>3</sub>, AlCl<sub>2</sub>Et, AlClEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>

溶媒...CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, トルエン, ベンゼン

2-Oxazolone の内部オレフィン部位は vinyl ether と enamine 構造を共有しており、電子的にはリッチな状態にあるものと思われる。そのため、一般に電子欠損型のオレフィンの方が反応性が高いとされている Diels-Alder 反応に於ては、それほど高い反応性は認められなかったのであろう。

## ( 2-1-2 ) ヘテロジエンとの [4+2] 環化付加反応



2-Oxazoloneとの環化反応例としては、3,6-di(2-pyridyl)-1,2,4,5-tetrazine (29) と *o*-chloranil (30) の2試薬が試みられているのみである<sup>8b)</sup>。[4+2] 反応活性を明らかにする上でも更なる検討が必要であったので、ヘテロジエンとして機能しうると考えられる種々の化合物について、*N*-pivaloyl- 及び *N*-benzoyl-2-oxazolone をモデル親ジエン剤として [4+2] 付加反応を検討した (Table 2)。その結果、*N*-pivaloyl-2-oxazolone は殆どのヘテロジエン (isoxazole や

vinyl ketone 類) に対しては反応性を示さなかった (Entries 1~5) が、diethyl azodicarboxylate (31) とは緩和な条件下収率良く 1:1 付加体を与えることが判明した (Entry 6)。また、*N*-benzoyl 体についても同様に付加体が得られた (Entry 7) が、*N*-acetyl-2-oxazolone との反応では、[4+2] 環化付加体の *N*-acetyl 位に hydrazino 基が置換したと思われる化合物 (32) が生成した (Entry 8)。


Azodicarboxylates 類は強力な酸化剤として<sup>14)</sup>、又は光延反応<sup>15)</sup>の基剤としてよく用いられる試薬であるが、Diels-Alder 反応の領域に於ては反応性高い“親ジエン剤”としてよく知られており<sup>16)</sup>、ヘテロジエンとして機能する例は比較的少ない<sup>17o-f, 18a,c, 19)</sup>。また、最近ではアミノ基導入に於けるシントンとしても汎用されている<sup>19, 20)</sup> (Scheme 6)。

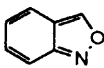
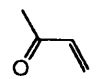
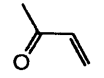
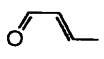
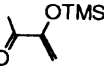
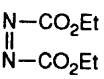
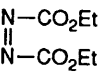
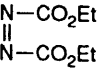
Azodicarboxylate とオレフィンとの付加反応については、Firl ら<sup>17)</sup> や Gustorf ら<sup>18)</sup> の報告がある。それらによると、付加形式は i) [2+2] cycloadduct, ii) [4+2] cycloadduct, iii) ene adduct の3パターンが主に確認され、これら以外にも iv) 1,6-adduct, v) 1,3-adduct のようなパターンも考えられるとされている (Scheme 7)。従って、2-oxazolone と azodicarboxylates との反応に於ても多様な付加反応形式が予想される。

*N*-Pivaloyl (*N*-benzoyl)-2-oxazolone と diethyl azodicarboxylate との付加体は、<sup>1</sup>H-NMR,

$^{13}\text{C}$ -NMR, IR, マススペクトルより [4+2] 形式の 1:1 環化付加体 (**33**, **34**) であろうと推測された (Table 3)。しかし、上述のように付加形式は多種考えられるので、それら付加体の構造の特徴上、分光データのみからの構造推定は困難であった。[4+2] 付加体構造は、後述 (2-2-2) の X線解析により確定した付加体との比較により決定した。

**Table 2. Uncatalyzed [4+2]Cycloaddition of Oxazolones with Heterodienes**

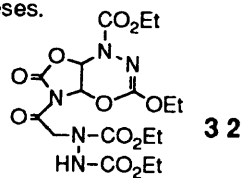


Entry	R	Diene	Conditions <sup>a)</sup>	Yield (%) <sup>b)</sup>
1	CMe <sub>3</sub>		<b>A</b> (6)	N.R.
2	CMe <sub>3</sub>		<b>A</b> (8)	N.R.
3	CMe <sub>3</sub>		<b>C</b> (2)	N.R.
4	CMe <sub>3</sub>		<b>A</b> (8)	N.R.
5	CMe <sub>3</sub>		<b>A</b> (7)	N.R.
6	CMe <sub>3</sub>		<b>B</b> (6)	91
7	Ph		<b>B</b> (6)	76
8	Me		<b>B</b> (6)	c)

a) **A**: *m*-Xylene, 139 °C ; **B**: Benzene, 80 °C ; **C**: neat, 150 °C  
Reaction time in hr is given in parentheses.

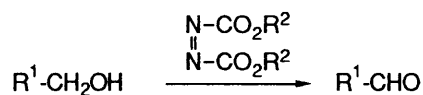
b) N.R.=No reaction.

c) The product is presumably as follows :

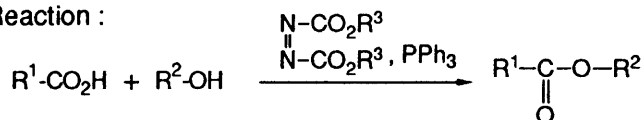


\* **Reactivity of "Azodicarboxylates" :**

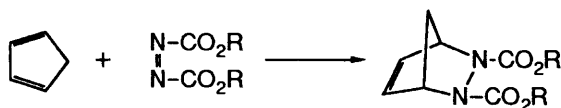
i) Oxidant :



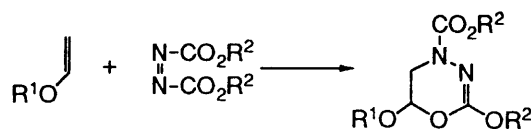
ii) Mitsunobu Reaction :



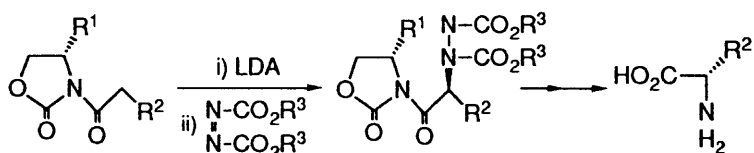
iii) Dienophile :



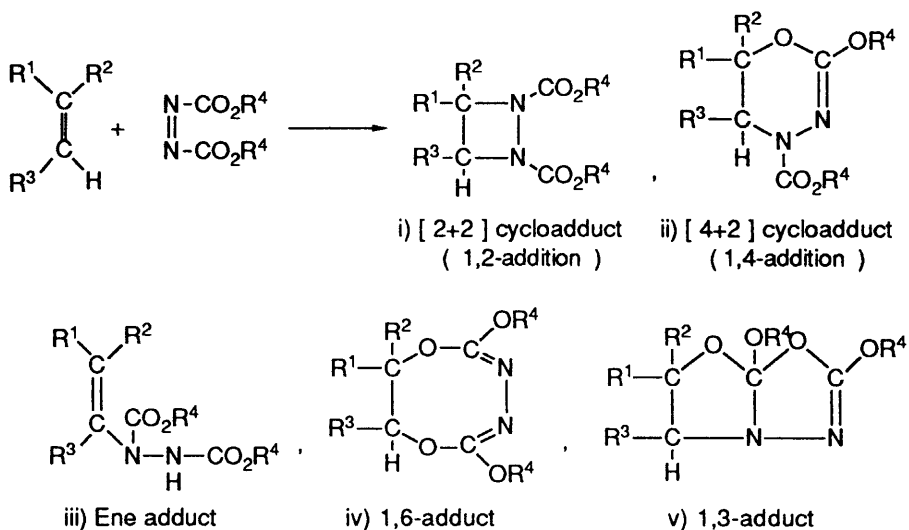
iv) Diene :



v) Synthon for Amination :



**Scheme 6**

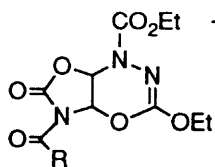


**Scheme 7**



**Table 3.  $^1\text{H-NMR}$ , IR and EI-MS Spectral Data  
for Cycloadducts **33** and **34****

Compd. No.	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$	IR (Nujol): $\text{cm}^{-1}$	EI-MS (m/z)
<b>33</b>	1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz)		
	1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz)	1806	343 ( $\text{M}^+$ )
	1.39 (9H, s)	1752	57 ( $\text{CMe}_3$ )
	4.25-4.37 (4H, m)	1720	
	6.51 (1H, d, $J=5.9$ Hz)	1675	
	6.59 (1H, br d, $J=5.9$ Hz)		
<b>34</b>	1.36 (6H, t, $J=7.0$ Hz)		
	4.28-4.37 (4H, m)	1810	363 ( $\text{M}^+$ )
	6.61 (1H, d, $J=5.5$ Hz)	1724	105 (COPh)
	6.70 (1H, br d, $J=5.5$ Hz)	1704	
	7.43-7.69 (5H, m)	1685	



**33:** R=CMe<sub>3</sub>

**34:** R=Ph

## 2 - 2 不斉環化付加反応への展開

前項のごとく、diethyl azodicarboxylate がヘテロジェンとして緩和な条件下 *N*-pivaloyl (*N*-benzoyl)-2-oxazolone と反応し、位置選択性よく [4+2] 環化付加体を与える事を見いだした。この知見を踏まえ、キラルな環化付加体を得ることを目的とし、2-oxazolone の 3 位に不斉アシル補助基を導入したキラル体のジアステレオ選択的環化付加反応について検討した。

### ( 2-2-1 ) 不斉補助剤の合成

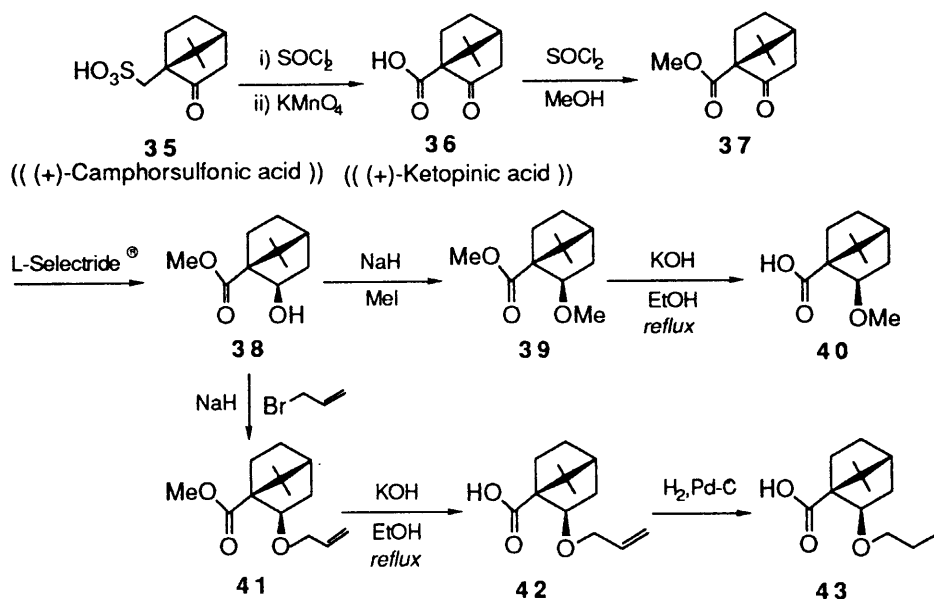
Rigid な camphor 骨格を持つ 4 級カルボン酸 (+)-ketopinic acid<sup>21)</sup> ((1*S*)-2-oxo-1-apocamphanecarboxylic acid ; **36**) は (+)-camphorsulfonic acid (**35**) から容易に合成でき、各種の不斉反応における優れた不斉補助剤である事が明らかにされている<sup>79)</sup>。例えば、2-oxazolone の *N*-アシル基として導入した場合、プロモメトキシ化やゼレノメトキシ化のイオンの付加反応が極めて高いジアステレオ面選択性で進行し、生成したジアステレオマーのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が容易であるなどの有利な特徴がある。現在では (+)-ketopinic acid は市販されているが、camphorsulfonic acid は (+) 体 (-)

体とも市販されているので、(1S) 及び (1R)-ketopinic acids の両対掌体の入手が可能である。

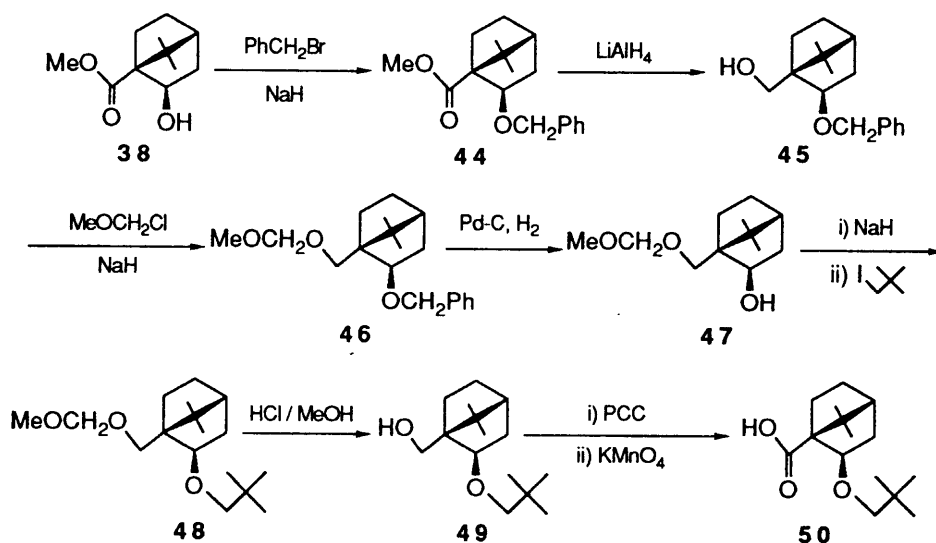
しかし、ketopinic acid はその骨格内にカルボニル基があり  $\alpha$ -水素を保有するため、強力な酸化剤である dialkyl azodicarboxylates との反応では副反応を起こす恐れがある。

そこで、このカルボニル基を化学修飾可能なアルコキシ基に変換した 2-*exo*-alkoxy 体 (**4 0**, **4 3**, **5 0**) ((1S, 2R)-2-*exo*-alkoxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylic acid; 以下 (1S, 2R)-2-*exo*-alkoxy-1-apocamphanecarboxylic acid と略記する) を合成し利用することとした。即ち、ketopinic acid を methyl ester (**3 7**) にした後、2 位のカルボニル基を L-Selectride<sup>®</sup> (lithium tri-*sec*-butylborohydride) で還元すると 選択的に *exo*-hydroxy 体 (**3 8**) のみを得られる<sup>22)</sup>。水素化ナトリウム存在下ハロゲン化アルキルと反応させることにより、目的とする 2-*exo*-alkoxy 体 (**4 0**, **4 3**) を収率良く得ることができた (Scheme 8)。

2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy] (neopentyloxy) 体 (**5 0**) は、i) neopentyl 基の立体的かさ高さによりアルキル化が極めて遅く、ii) 2-*endo* 体への一部エピメリ化も伴うため、Scheme 9 に示す別ルートで合成した。



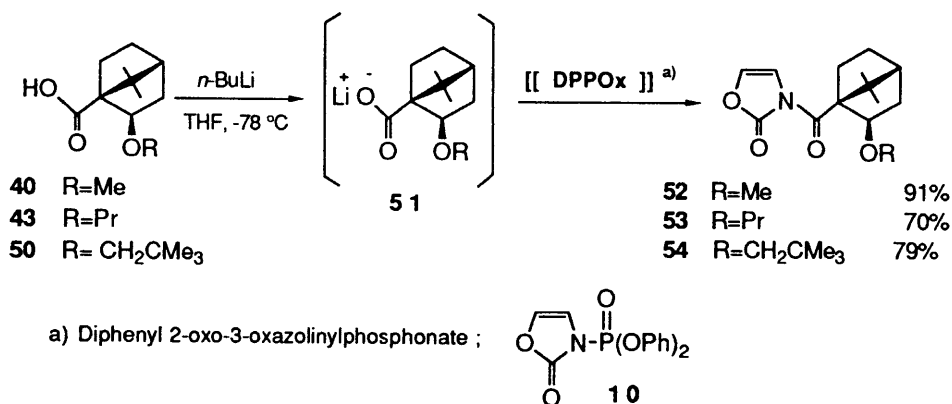
Scheme 8



Scheme 9

### (2-2-2) Azodicarboxylates とのジアステレオ選択的環化反応<sup>29)</sup>

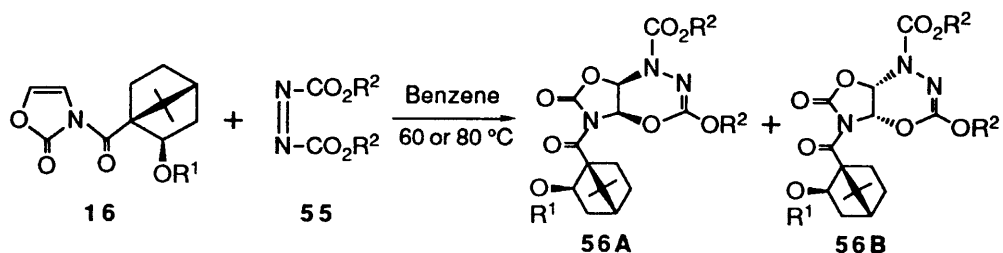
得られた各種 2-*exo*-alkoxy 体は *n*-BuLi でカルボン酸のリチウム塩 (51) とした後、縮合剤 diphenyl 2-oxazolinylphosphonate (DPPOx) (10) と反応させることにより目的とするキラルな *N*-acyl-2-oxazolones (52~54) を収率良く合成する事ができた (Scheme 10)。



Scheme 10

以上の様にして得られたキラル *N*-acyl-2-oxazolones と各種 azodicarboxylates との不斉 [4+2] 環化付加反応について検討した。即ち、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-alkoxy-1-apocamphanecar-

bonyl]-2-oxazolones (**16**) と dialkyl azodicarboxylates (**55**) (3 eq.) をベンゼン溶媒中 60 °C 又は 80 °C に加熱した所、いずれの場合にも 2 種類の付加体のみが生成した。<sup>1</sup>H-NMR 等のスペクトルデータより、これらはいずれも [4+2] 形式の 1:1 環化付加体であり、各々ジアステレオマー (**56A,B**) であることが推測された (Scheme 11)。3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-1-apocamphanecarbonyl]-2-oxazolone と dimethyl azodicarboxylate との反応により得られる結晶性の良い minor product (**56A**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me) の X線結晶解析によりその構造を確認した (Figure 1)。



Scheme 11

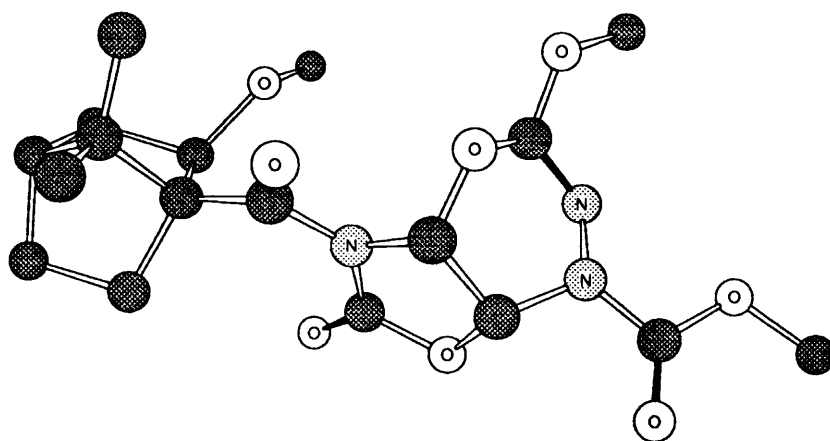
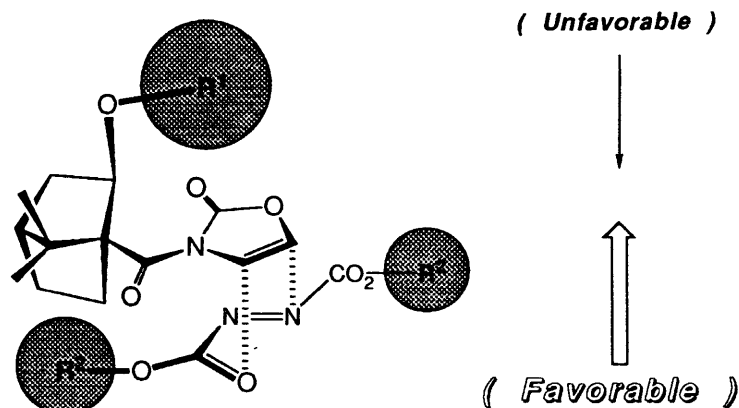


Figure 1. Perspective view of cycloadduct **56A** (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me).

この解析図より、minor product の場合 dimethyl azodicarboxylate は camphor 誘導体の側鎖 methoxy 基の出ている方の oxazolone 面から [4+2] 形式で付加している事が明らかとなった。従って、major product (**56B**) は methoxy 基の出ている側、つまり、立体障害の少ない方の面より付加しているものと思われる (Figure 2)。



**Figure 2. Plausible mechanism of cycloaddition of 2-oxazolones (16) with azodicarboxylates (55).**

よってこの反応は[4+2]環化付加反応のみが進行するクリーンな反応であることが判明した。

この環化付加反応の結果を Table 4 に示す。

この結果から、

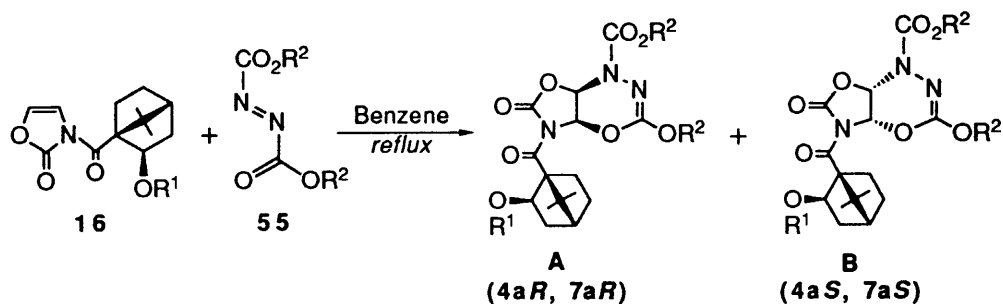
- i) この反応は位置選択的である
- ii) Azodicarboxylate のエステル基  $R^2$  を嵩高くしていくにつれてジアステレオ面選択性の向上が認められる (Entries 1~3, 4~7, 8~11)
- iii) Camphor 骨格のアルコキシ基  $R^1$  についても嵩高くしていくにつれて面選択性の向上が認められる (Entries 1, 4, 8 ; 2, 5, 9 ; 3, 6, 10 ; 7, 11)
- iv)  $R^1$  の大きさがジアステレオ面選択性にかなり大きな影響を与えている (Entries 1~3, 4~7, 8~11 を各々比較した場合)

という傾向が明らかになった。

この [4+2] 環化付加反応は、予想されるように heterodiene 及び dienophile 双方の立体的嵩高さによってそのジアステレオ面選択性をかなりの程度制御できることが明らかとなった。

また、生成したジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製可能であり、合成出発物質として光学的に純粋な付加体を用いることができる。

**Table 4. Diastereoselective [4+2] Cycloaddition of Azodicarboxylates to 2-Oxazolones**



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Time (h)	Product No.	Yield (%) <sup>a</sup>	A : B <sup>b</sup>	% d.e.
1	Me	Me	6	57A, 57B	83	34 : 66	32
2	Me	Et	6	58A, 58B	93	28 : 72	44
3	Me	<i>i</i> -Pr	12	59A, 59B	93	24 : 76	52
4	Pr	Me	6	60A, 60B	77	26 : 74	48
5	Pr	Et	9	61A, 61B	76	23 : 77	54
6	Pr	<i>i</i> -Pr	12.5	62A, 62B	76	22 : 78	56
7	Pr	Bzl	6	63A, 63B	86	18 : 82	64
8	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	Me	12	64A, 64B	83	16 : 84	68
9	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	Et	17	65A, 65B	92	16 : 84	68
10	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	19	66A, 66B	85	15 : 85	70
11	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	Bzl	18	67A, 67B	93	14 : 86	72

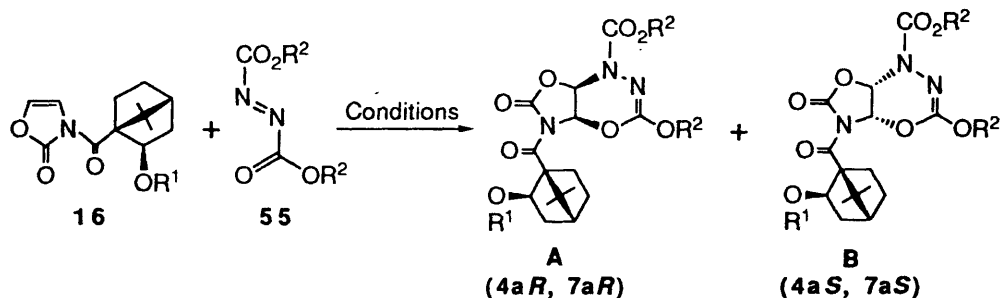
a) Isolated yields.

b) The ratios were determined by <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) spectral data.

ジアステレオ選択性の更なる向上を目指し、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-1-apocamphane-carbonyl]-2-oxazolone と diisopropyl azodicarboxylate との反応について更に詳しい検討を行った (Table 5, Entries 1~9)。その結果、比較的低温条件下での反応と光照射条件下での反応の場合には、選択性の向上が認められた (Entries 2, 3 and 9)。しかし、エーテル系やアルコール系媒体中又は無溶媒の場合、[4+2] 環化反応は進行するものの選択性の向上は認められなかった (Entries 5~8)。

現在の所、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-neopentyloxy-1-apocamphanecarbonyl]-2-oxazolone と dibenzyl azodicarboxylate との反応をベンゼン溶媒中 60 °C 又は 80 °C にて行った場合の 72% d.e. (生成比 86:14) が、選択性の最高値となっている。

**Table 5. Diastereoselectivities under Various Conditions**



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conditions	Yield (%) <sup>a)</sup>	A : B <sup>b)</sup>	% d.e.
1	Me	<i>i</i> -Pr	Benzene; 80 °C, 12h	93	24 : 76	52
2	Me	<i>i</i> -Pr	Benzene; 60 °C, 157h	90	16 : 84	68
3	Me	<i>i</i> -Pr	<i>m</i> -Xylene; 100 °C, 27h	91	17 : 83	66
4	Me	<i>i</i> -Pr	Mesitylene; 100 °C, 23h	87	22 : 78	56
5	Me	<i>i</i> -Pr	THF; 66 °C, 26h	71	22 : 78	56
6	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -BuOH; 100 °C, 27h	69	20 : 80	60
7	Me	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -BuOH; 83 °C, 23h	74	20 : 80	60
8	Me	<i>i</i> -Pr	neat; 100 °C	70	24 : 76	52
9	Me	<i>i</i> -Pr	Benzene; hv, 5~20 °C, 30h	62	17 : 83	66
10	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	Benzene; 60 °C, 232h	100	16 : 84	68
11	CH <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	Bzl	Benzene; 60 °C, 252h	98	14 : 86	72

a) Isolated yields.

b) The ratios were determined by <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) spectral data.

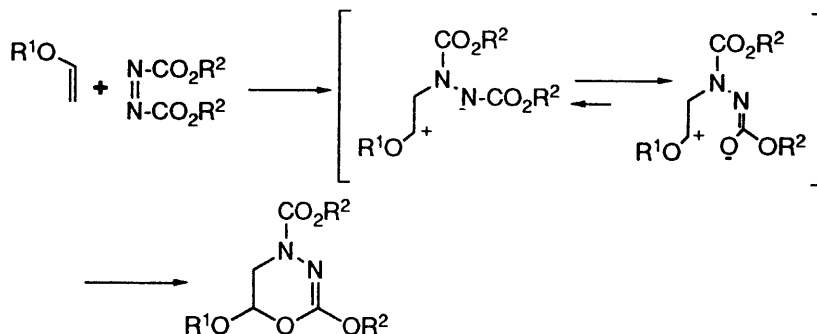
### ( 2-2-3 ) 反応機構

Azodicarboxylates と olefine 類との [4+2] 環化付加反応の機構としてはこれまでに

i) 協奏的反応 (viz. hetero Diels-Alder 反応)<sup>18c)</sup>

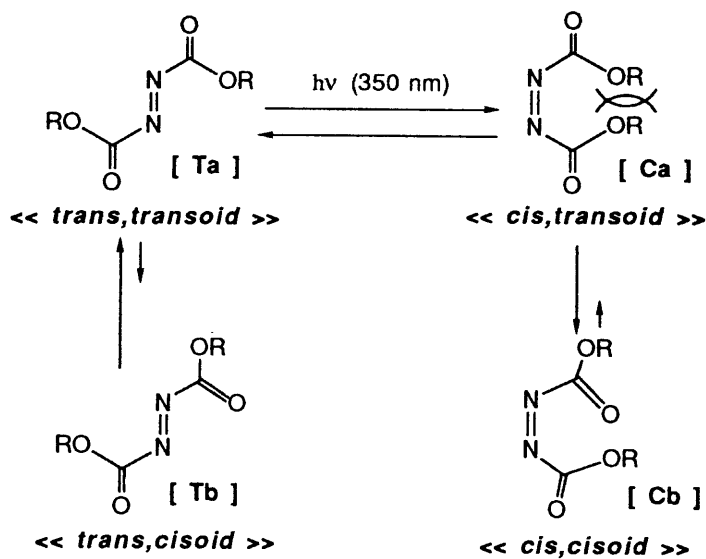
ii) 多段階反応 (イオンの付加; Scheme 12)<sup>17)</sup>

がそれぞれ提唱されている。



Scheme 12

i) については、azodicarboxylate をエネルギー的に最も安定な *trans-transoid* 配置 [Ta] (通常状態) から反応に有利な *trans-cisoid* 配置 [Tb] 又は *cis-cisoid* 配置 [Cb] に変換する必要がある。cis 型の場合、アルキル基 R 間の立体的反発と両カルボニル間の双極子引力によって、*transoid* [Ca] よりも *cisoid* [Cb] の存在割合が高いと思われる (Scheme 13)。350 nm 以上の光照射又は熱エネルギーによりこの変換が促進され、環化反応が進行するものと思われる<sup>18c, 19)</sup>。



Scheme 13



現在では i) 溶媒効果が特に認められない、ii) 電子吸引基 (e.g. acetoxy) の付いたオレフィンとは環化反応は進行しない 事などから、この反応は逆電子要求型 Diels-Alder 反応、即ち、協奏的反応であろうと推測されている。

2-Oxazolone と azodicarboxylate 類との反応に於ても、i) アルコール系やエーテル系溶媒を用いた場合 (Table 5, Entries 5~7)、中間体の捕捉はされず、又、立体選択性も同程度発現している、ii) 2-oxazolone の二重結合部位はその構造上 vinyl ether と enamine を共有しており、電子的には欠損というよりはむしろリッチな状態にある 事から、やはり協奏的反応であろうと思われる。しかし、この反応機構の確証を得るためには、詳細な検討を重ねる必要がある。

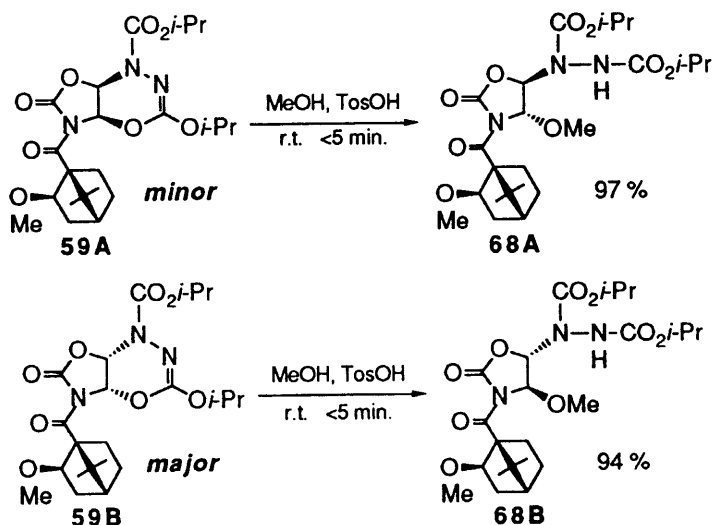
## 2 - 3 [4+2] 環化付加体の反応性

前項により得られた 2-oxazolone と azodicarboxylate との光学活性 [4+2] 環化付加体は、Scheme 3 に示すこれまでのキラル合成子 5-プロモ4メトキシ体 (**17**) 又は 5-フェニルゼレノ4メトキシ体 (**18**) とは異なり、4位を先行的に置換変換し得る新規キラル合成子として応用が期待できる。そこで、[4+2] 環化付加体の反応性について各種検討することにした。

### ( 2-3-1 ) 新規脱アシル化法の開発<sup>23)</sup>

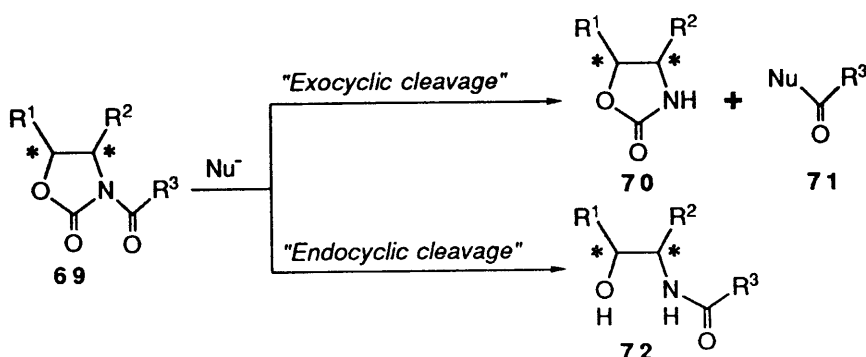
キラルな 2-oxazolone と azodicarboxylates との位置及びジアステレオ選択的反応によって得られた光学活性 [4+2] 環化付加体 (**59A,B**) は、メタノール溶媒中触媒量の *p*-toluenesulfonic acid 存在下室温ではほぼ瞬時に開環し、定量的に *trans*-4-methoxy 体 (**68A,B**) を与えた (Scheme 14)。その構造は<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) に於て oxazolone 骨格の 4位・5位プロトンのカップリングが認められない程極めて小さい事 及び 類似開環反応結果<sup>19)</sup>等より推定した。

この 4-methoxy-2-oxazolidinone 体の 4位は *N,O*-アセタール構造のため、イミニウムカ



Scheme 14

チオン経由のイオンの置換反応が可能と思われる。しかし、生成カチオンの安定化が困難な *N*-アシル体のままではこの反応は進行しないことがこれまでに分かっている<sup>13)</sup>。そこで、3位アシル部位の最適脱アシル化条件を検討した。



Scheme 15

*N*-Acyl-2-oxazolidinone 体の脱アシル化法についてはこれまでに Evans<sup>24)</sup>、國枝<sup>7a)</sup>、Damon<sup>25)</sup> らにより数例が報告されており、いずれの場合も 3 位アシル部位への選択的求核攻撃により収率良く "exocyclic" 脱アシル化を達成している (Scheme 15, "Exocyclic cleavage")。しかし、この種の反応においては、*N*-アシル部位が立体的にかなり込み入った化合物の場合には 2-oxazolidinone 環の環内カルボニル炭素への求核攻撃が主となり、脱アシル体 (70) ではなく 2-oxazolidinone の開環体 (72) が主に生成する (Scheme 15,

"Endocyclic cleavage") か、又は殆ど反応が進行しない事が多い。不斉構築手法として立体的に込み合った環状カルバメート体を経由する不斉合成手法<sup>11)</sup>が多用されていることを考えると、その選択的脱アシル化法の開発は今尚一般性のある重要な課題である。

検討の結果、*N*-アシル基が簡単な pivaloyl, benzoyl 基の場合には、炭酸セシウム、水酸化リチウム、ジブチル銅リチウムにより容易に脱アシル化反応が進行することが分かった (Table 6)。

**Table 6. Deacylation of *N*-Pivaloyl- and *N*-Benzoyl-2-oxazolidinones (73)**

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conditions	Yield (%)
1	CMe <sub>3</sub>	Et	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.), MeOH; r.t., 15min	59
2	Ph	Et	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.), MeOH; r.t., 15min	67
3	CMe <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	LiOH (5 eq.), MeOH-H <sub>2</sub> O; r.t., 2h	85
4	CMe <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	Bu <sub>2</sub> CuLi (4 eq.), THF; -30 °C → 0 °C	81

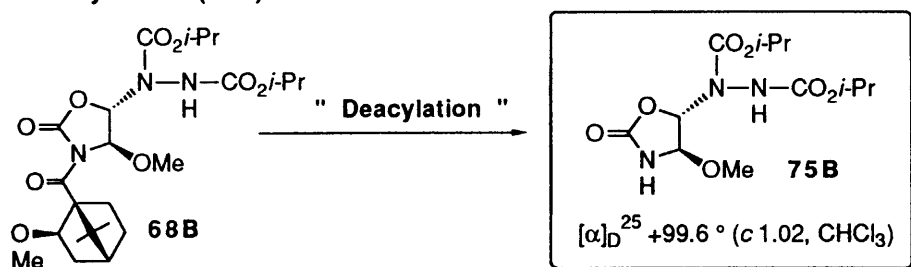
a) Isolated yields.

しかし、2-*exo*-alkoxy-1-apocamphanecarbonyl 誘導体 (68 B) の場合、これまでに報告されている脱アシル化法のいずれにおいても開環反応が優先した様子で、満足な結果は得られなかった (Table 7, Entries 1~7)。

そこで、LiBH<sub>4</sub> - MeOH 系による還元的手法について検討することにした (Table 7, Entries 8~11)。LiBH<sub>4</sub><sup>26)</sup> は手軽な還元剤として広く用いられている試薬であるが、メタノールの添加により還元力及び官能基選択性が増強されることが既に報告されている<sup>27)</sup>。LiBH<sub>4</sub> - MeOH (1 : 2) 系試薬により、これまでの方法に比べ格段に良好な 70% という収率で脱アシル化が可能となった (Entry 9)。この場合、LiBH<sub>4</sub> と MeOH の 1 : 2 モル混合比率が収率向上の大きな要因となっている (Entries 8~10)。又、LiBH<sub>4</sub> を系中で発生させること

を目的とした  $\text{NaBH}_4$  -  $\text{LiCl}$  -  $\text{MeOH}$  系についても、同様に良好な結果を収めている (Entry 11)。

**Table 7. Exocyclic Cleavage of *N*-Acyl-2-oxazolidinone (68B) to Chiral Synthone (75B)**

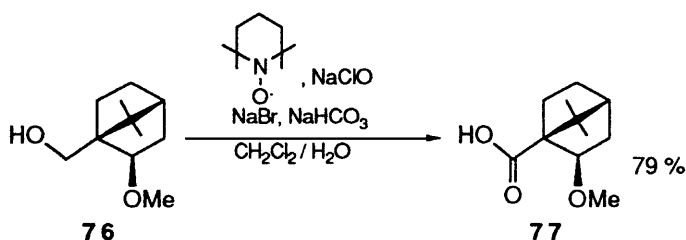
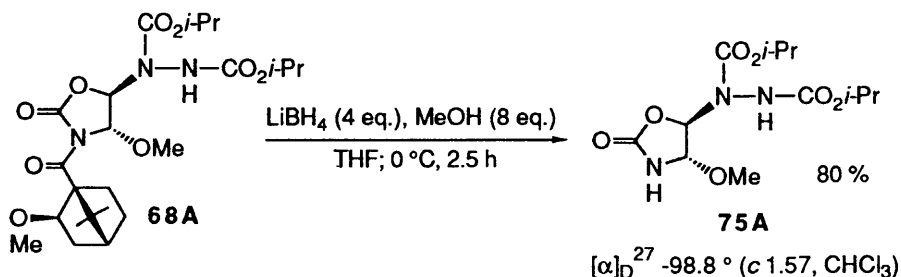


Entry	Reagents	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>
1	$\text{LiOH}$ (5 eq.), $\text{MeOH}$ , $\text{H}_2\text{O}$	r.t., 3h	0
2	$\text{PhCH}_2\text{OLi}$ (1.5 eq.)	0 °C r.t.	11
3	$\text{PhCH}_2\text{SLi}$ (1.5 eq.)	0 °C, 2h	23
4	$\text{NaBH}_4$ (8 eq.), $\text{MeOH}$ (48 eq.)	r.t., 2.5h	18
5	$\text{Bu}_2\text{CuLi}$ (8 eq.)	-30 °C 0 °C	16
6	$\text{H}_2\text{O}_2$ (8 eq.), $\text{LiOH}$ (2 eq.)	0 °C, 6h	23
7	$\text{LiBH}_4$ (8 eq.)	0 °C r.t.	21
8	$\text{LiBH}_4$ (8 eq.), $\text{MeOH}$ (8 eq.)	0 °C, 2.5h	57
9	$\text{LiBH}_4$ (8 eq.), $\text{MeOH}$ (16 eq.)	0 °C, 2.5h	70
10	$\text{LiBH}_4$ (8 eq.), $\text{MeOH}$ (24 eq.)	0 °C, 2.5h	40
11	$\text{NaBH}_4$ (20 eq.), $\text{LiCl}$ (20 eq.), $\text{MeOH}$ (10 eq.)	0 °C, 24h	68

a) Isolated yields.

この方法は、立体的環境の異なるもうひとつのジアステレオマー (**68A**) の脱アシル化においても極めて有効であった (収率 80%) (Scheme 16)。

この時、不斉補助剤はアルコール体 (**76**) として回収されるが、酸化することによって元のカルボン酸 (**77**) へと変換でき、再利用することができる (Scheme 17)<sup>28)</sup>。

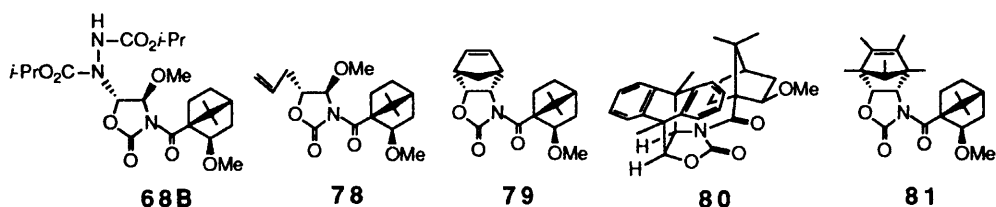


この  $\text{LiBH}_4$  -  $\text{MeOH}$  による還元的脱アシル化法は、立体的にかなり込み入った *N*-acyl-2-oxazolidinone 体 (78~81, 特に 80,

81) の "exocyclic" 脱アシル化に対しても問題なく有効であり、現在知られている手法の中で最も優れていることが明らかとなった (Table 8)。

**Table 8. Deacylation of Sterically Congested *N*-Acyl-2-oxazolidinones**

Reagents	Yield (%) <sup>a)</sup>				
	68B	78	79	80	81
$\text{PhCH}_2\text{OLi}$	11	28	13 (85)		
$\text{PhCH}_2\text{SLi}$	23	83	91	5 (90)	0 (100)
$\text{LiOOH}$	23 (44)	51	20 (68)		
$\text{LiBH}_4$	21	62	20 (59)		
$\text{LiBH}_4$ - $\text{MeOH}$ (1:2)	70 (7)	85	84	91 (9)	83



a) Isolated yields. Recovery yields are given in parentheses.

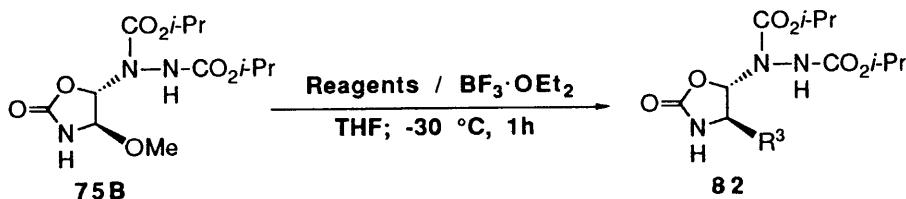
このようなメタノール添加による還元能力(ヒドリド添加)増強の理由については、

- i) アルコールの酸素原子が borohydride のホウ素原子に配位する時にヒドリドが一つ追い出される形で活性化され、これがカルボニル基を攻撃する<sup>29)</sup>、
- ii) 還元時に必要とされるプロトン源が、メタノールにより効果的に供給されるため<sup>27)</sup>、

と考えられている。今回行った脱アシル化反応に於ても、以上のような要因が作用した結果、位置選択的に脱アシル化が可能になったものと思われる。

### (2-3-2) 4 位置換反応<sup>23)</sup>

Table 9. BF<sub>3</sub>-Promoted Substitution of 4-Methoxy-2-oxazolidinone (75B)



Entry	Reagents	Product, R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	Bu <sub>2</sub> CuLi (4 eq.)	Bu	79 (81)
2	<i>i</i> -PrCuCNMgBr (4 eq.), LiCl (8.8 eq.)	<i>i</i> -Pr	85 (100)
3	( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub> (4 eq.)	<i>t</i> -Bu	75 (87)
4	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> CuCNMgBr (4 eq.), LiCl (8.8 eq.)	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	80 (90)
5	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CuCNMgBr (4 eq.), LiCl (8.8 eq.)	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	84 (90)
6	PhCuCNMgBr (4 eq.), LiCl (8.8 eq.)	Ph	85 (99)
7	(PhCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CuCN(MgCl) <sub>2</sub> (4 eq.)	Bzl	79 (92)
8	(CH <sub>2</sub> =CH) <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub> (4 eq.)	Vinyl	72 (95)
9	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -SiMe <sub>3</sub> (4 eq.) <sup>b)</sup>	Allyl	94 (94)

a) Yields and *trans* stereochemistry were determined by <sup>1</sup>H-NMR (400MHz) analysis. The values in parentheses are corrected yields based on unrecovered starting material.

b) -78 °C → r.t..

得られた光学活性 4-methoxy-5-hydrazino-2-oxazolidinone (**75 B**) の 4 位は前述のごとく *N,O*-アセタール構造を有しており、5 位ヒドラジノ置換基に影響を与えることなくイオンの条件下での各種置換反応がイミニウムカチオン経由で可能であろうと思われる。そこで、Lewis 酸として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  存在下、有機銅試薬による 4 位置換反応<sup>12a)</sup>について検討した (Table 9)。

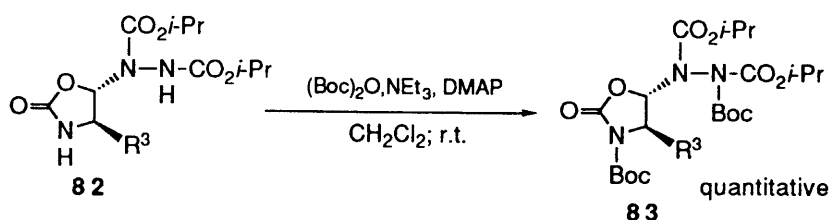
その結果、各種の 1 級, 2 級, 3 級アルキル基 (Entries 1~5)、芳香族基 (Entries 6, 7)、不飽和アルケニル基 (Entry 8) が対応する有機銅試薬により容易に導入できた。本反応は 5 位の脱離等による副反応を起こすことなくいずれも高収率で、しかも 5 位の嵩高い置換基の影響で完全に立体保持で進行した。

又、allyl 体については、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  存在下 allyltrimethylsilane との反応により、やはり高収率で得られた (Entry 9)。

## 2 - 4 アミノアルコール系光学活性物質への誘導

### ( 2-4-1 ) 光学活性 2 -アミノアルコール類への変換<sup>23)</sup>

2-Oxazolidinone 環の開環は、通常強い酸またはアルカリ条件が必要であり容易ではないが、*N*-Boc 化すると極めて容易に鎖状アミノアルコール体へ導くことができる<sup>30)</sup>。そこで、得られた光学活性 4 位置換体 (**8 2**) を  $\text{NEt}_3$ , DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 存在下 di-*tert*-butyl dicarbonate との反応により定量的に *N*-Boc 体 (**8 3**) へと誘導した (Scheme 18)。



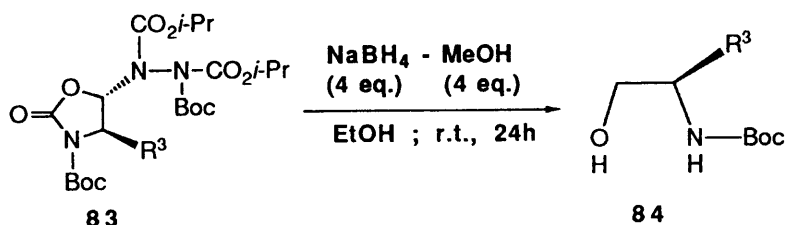
Scheme 18

この *N*-Boc 体をエタノール溶媒中  $\text{NaBH}_4$  (4 eq.),  $\text{MeOH}$  (4 eq.) との反応に付したところ開環と還元反応が one pot で進行し、いずれの場合にも収率良く光学活性 2 -モノ置換-2 -

アミノアルコール体 (84) を得ることができた (Table 10)。これまでのキラル合成子 (17, 18) (5-bromo- 又は 5-phenylseleno-4-methoxy-2-oxazolidinone) ではこの様なアミノアルコール体の合成は不可能であり、本方法論の有用性の一端を実証した。

これらはいずれも MTPA ((*R*)-(+)-2-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenylacetic acid)<sup>31)</sup> エステルとして HPLC にて光学純度を検定したところ 99% e.e. 以上であり、変換過程でのラセミ化は起きていないことが明らかになった。

Table 10. Ring Cleavage and Reduction to Optically Active 2-Amino Alcohols (84)



Entry	R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>	[α] <sub>D</sub> (CHCl <sub>3</sub> )
1	Bu	80	+20.8 °
2	<i>i</i> -Pr	74	+22.5 °
3	<i>t</i> -Bu	78	+6.6 °
4	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	74	+21.5 °
5	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	74	+13.6 °
6	Ph	76	-39.4 °
7	PhCH <sub>2</sub>	75	+24.4 °
8	Allyl	71	-4.9 °
9	Vinyl	75	+30.5 ° <sup>b)</sup>

a) Isolated yields. b) Lit.: [α]<sub>D</sub> +29.0 °<sup>32)</sup>

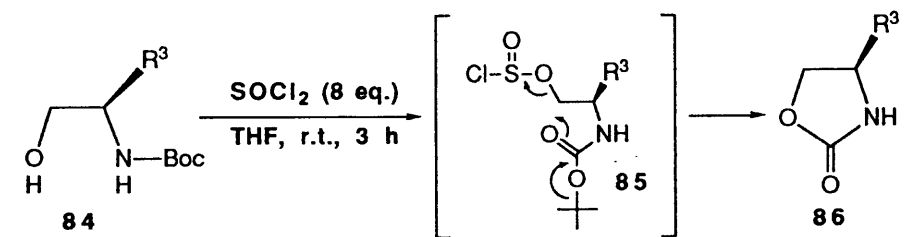
### (2-4-2) 光学活性 2-オキサゾリジノン体への変換<sup>23)</sup>

得られた光学活性 2-アミノアルコール体 (84) は THF 溶媒中塩化チオニルと処理したところ環化反応を起こし、いずれも定量的に、Evans 不斉補助剤としての利用が可能な光



学活性 4-置換-2-oxazolidinone 体 (86) を一工程で合成することができた (Table 11)。

Table 11. Preparation of Optically Active 4-Substituted- 2-oxazolidinones (86)



Entry	R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>	[α] <sub>D</sub>	Lit. [α] <sub>D</sub>
1	<i>i</i> -Pr	100	+17.5° (EtOH)	-16.6° (EtOH) <sup>b)</sup>
2	<i>t</i> -Bu	100	+21.8° (MeOH)	+22.8° (MeOH) <sup>b)</sup>
3	Ph	100	-56.7° (CHCl <sub>3</sub> )	-57.1° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup>
4	PhCH <sub>2</sub>	100	+63.0° (CHCl <sub>3</sub> )	+62.5° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup>

a) Isolated yields. b) (4*S*)-Form. See Ref. 33. c) See Ref. 34.

一般に、Evans 試薬は  $\alpha$ -アミノ酸を原料としており<sup>11, 35)</sup>、(S)型の 4-置換-2-oxazolidinone 体は L-バリンや L-フェニルアラニンなどの天然型 L- $\alpha$ -アミノ酸より作られるが、(R)型の 2-oxazolidinone 合成の際には非天然型の D- $\alpha$ -アミノ酸を用いる必要があり、入手しにくいという欠点がある。これに対し本法は、立体配置と 4 位置換基に殆ど制限のない光学活性な Evans 試薬を合成し得る汎用性高い方法であり、幅広い利用が期待できる。

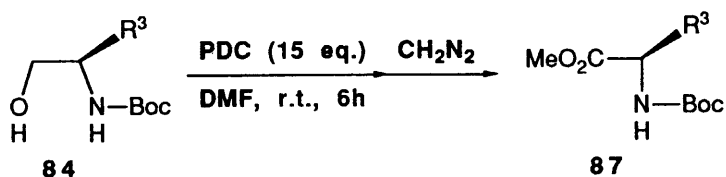
### ( 2-4-3 ) 光学活性 $\alpha$ -アミノ酸類への変換

前項の光学活性 2-アミノアルコール体 (84) は PDC<sup>36)</sup> 酸化処理することにより、対応する光学活性  $\alpha$ -アミノ酸類 (87) へ収率良く変換することができた (Table 12)<sup>37)</sup>。しかし、この様な 2-アミノアルコール体を経由する  $\alpha$ -アミノ酸合成のトータル収率は低下する (46~68%)。

そこで、N-Boc 体 (83) を一工程で  $\alpha$ -アミノ酸まで変換するため、*t*-BuOH - H<sub>2</sub>O (2 : 1)

の混合溶媒中 KOH - KMnO<sub>4</sub> で処理した。すると、開環と酸化反応が one pot で進行し、高収率で目的とする光学活性 α-アミノ酸類 (87) を、アミノアルコール体を経由することなく合成することができた (Table 13)<sup>38)</sup>。

Table 12. PDC Oxidation to Optically Active α-Amino Acids (87)



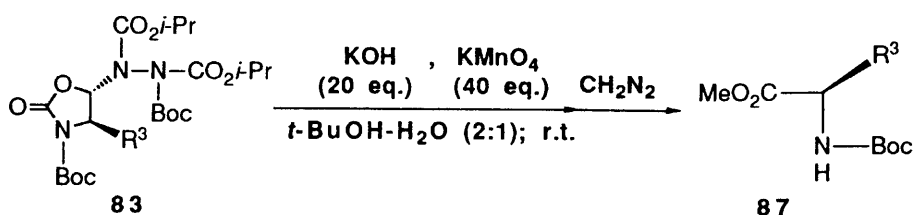
Entry	R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>	[α] <sub>D</sub> (CHCl <sub>3</sub> )
1	Bu	86	-7.9°
2	<i>i</i> -Pr	89	-10.4°
3	<i>t</i> -Bu	92	-16.5°
4	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	66	-8.2°
5	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	66	-24.0°
6	Ph	60	-134.7°
7	PhCH <sub>2</sub>	88	-51.4°
8	Allyl	82	-18.2° <sup>b)</sup>

a) Isolated yields. b) Lit.: (*R*)-form, [α]<sub>D</sub> +19.3°<sup>39)</sup>

これらはいずれも脱 Boc 化の後 MTPA<sup>31)</sup> アミドとして光学純度を HPLC にて検定したところ、99% e.e. 以上であり、ラセミ化は全く起きていないことが判明した。

この方法の場合、芳香族アミノ酸においては収率が悪く (Entries 6, 7; 特に6)、又、当然の事ながら不飽和系には使用できない。緩和な酸化剤を用いる改良法を見いだすべく現在検討中である。

Table 13. Direct Syntheses of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids (87)

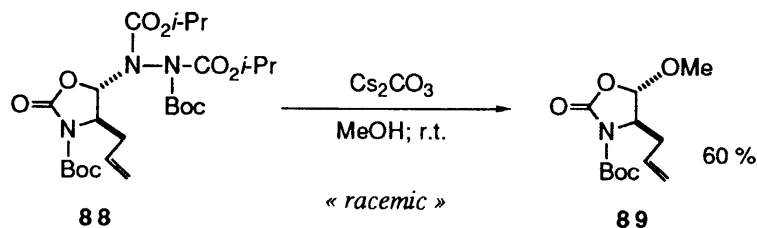


Entry	R <sup>3</sup>	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	Bu	21	81
2	<i>i</i> -Pr	21	92
3	<i>t</i> -Bu	21	82
4	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	23	82
5	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	23	81
6	Ph	20	16
7	PhCH <sub>2</sub>	17	54

a) Isolated yields.

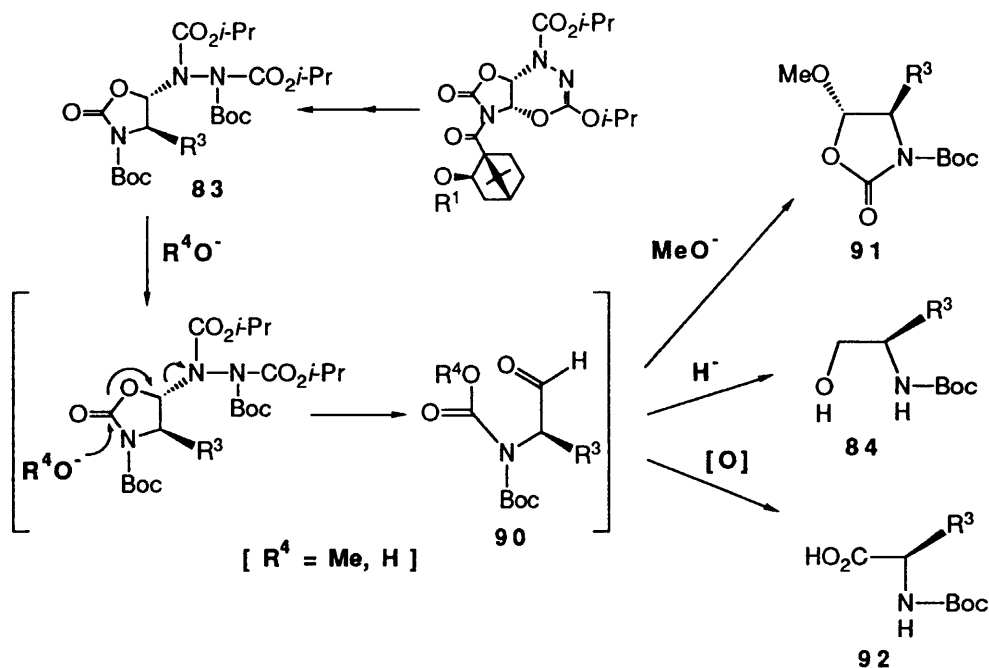
#### (2-4-4) 反応機構の考察<sup>38)</sup>

*N*-Boc-2-oxazolidinone 体 (**88**) を開環すべくメタノール中炭酸セシウムで処理した<sup>30)</sup>ところ、開環体ではなく 5-methoxy-2-oxazolidinone 体 (**89**) が生成するという興味ある知見を得た (Scheme 19) (4、5 位のカップリングが認められない程小さい事から、4, 5-*trans* 体であろうと思われる)。



Scheme 19

これらの知見を踏まえ、*N*-Boc-5-hydrazino-2-oxazolidinone 体の開環と酸化・還元ならびに 5-メトキシ化についての反応機構は次の様に考えている (Scheme 20)。



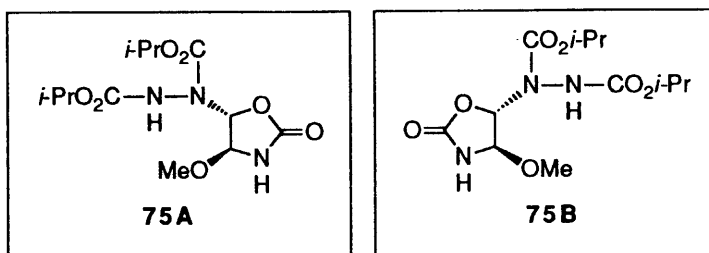
Scheme 20

即ち、2-oxazolidinone 環の 2 位のカルボニル炭素にメトキシドイオン若しくはヒドロキシオンが求核的に攻撃し、この時、5 位の hydrazino 基が優れた脱離基として作用することで図中矢印のような電子移動が起き、aldehyde 中間体 (90) を形成するものと思われる。この aldehyde 基に再度メトキシドイオンがアタックすると再閉環を起し 5-methoxy-2-oxazolidinone 体 (91) へと、又、ヒドリドにて還元すると 2-アミノアルコール体 (84) へと、酸化処理すると  $\alpha$ -アミノ酸類 (92) へと、それぞれ誘導されたものと思われる。

## 2 - 5 小括

不斉補助剤として 2-exo-alkoxy-1-apocamphanecarbonyl 基を 3 位に導入した *N*-acyl-2-oxazolones (16) の 4、5 位二重結合部位を親ジェン剤とした [4+2] 環化付加反応活性について種々探索し、dialkyl azodicarboxylates がヘテロジェンとして緩和な条件下収率よく [4+2] 環化付加体 (56B) のみを位置およびジアステレオ面選択性よく与えることを見い

でした。又、汎用性の高い "exocyclic" 脱アシル化法を開拓し、アミノアルコール系新規キラル合成子の開発・利用を可能にした。即ち、光学活性 [4+2] 環化付加体の開環メタノリシス後、 $\text{LiBH}_4\text{-MeOH}$  (1:2) を用いる還元的脱アシル化により容易に2-アミノアルコール類の新規キラル合成子 (**75B**) を得ることができた。

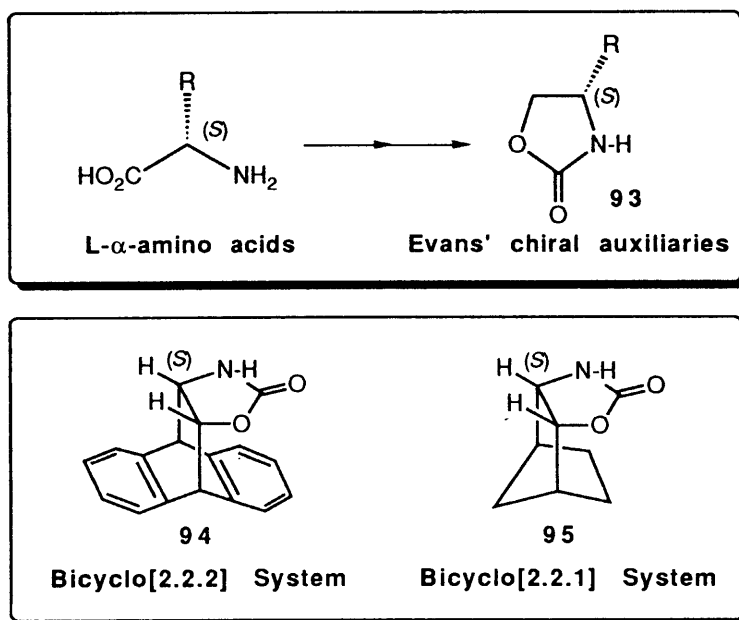


本 oxazolidinone 体は Lewis 酸存在下有機銅試薬又はアリルシランによる 4 位置換反応を先行させることができるため、“光学活性 glycinol '親電子' 等価体”として幅広い利用ができる。これまでの方法論によるキラル合成子では合成困難であった光学活性 2-モノ置換-2-アミノエタノール体のみならず、光学活性  $\alpha$ -アミノ酸、光学活性 4-置換-2-oxazolidinones をも合成することができ、汎用性高いキラル合成子であることが明らかとなった。又、4-置換-5-hydrazino-2-oxazolidinone 体は光学活性  $\alpha$ -アミノアルデヒド<sup>40)</sup>等価体であり、Aldol 反応や Wittig 反応などによる生理活性アミノアルコール類合成への幅広い応用が期待できる。

### 第 3 章 高性能不斉補助剤の開発

L-バリン、L-フェニルアラニンなどの天然アミノ酸から合成される光学活性 4-置換-2-oxazolidinone 体 (9 3) を不斉補助剤とする Evans の不斉合成戦略<sup>11)</sup> は、一般に高い不斉誘起が達成される簡便な手法のため広く用いられている。しかし、反応系によっては不斉制御が不完全で満足できない場合も多い。そこで、高性能不斉補助剤を開発し、これらの問題点の解決と本不斉戦略の適用範囲 (反応系) の拡大を目指した。

2-oxazolone と anthracene や cyclopentadiene などの環状ジエン類との付加体 (9 4, 9 5) は、oxazolidinone 環の一方の面を立体的に全面にわたり遮蔽しうるコンフォメーション固定の rigid な構造をもち、特に優れた不斉補助剤としての利用が期待できる (Scheme 21)。この観点から、本章では不斉 Diels-Alder 反応あるいは光学分割によって環化付加体の両対掌体を合成し、新規不斉補助剤としての有用性について検討した。



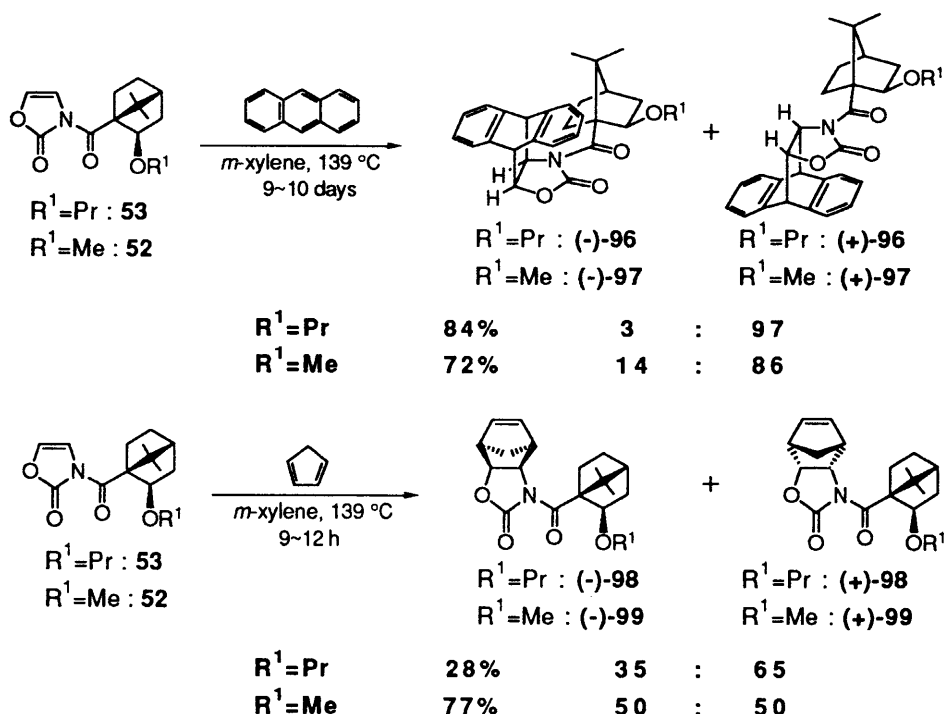
Scheme 21

### 3-1 2-オキサゾロンと環状ジエンとの光学活性環化付加体の合成<sup>41)</sup>

#### (3-1-1) 不斉 Diels-Alder 反応

2-Oxazolone の 4、5 位二重結合部位を親ジエン剤とした Diels-Alder 反応については前述のように anthracene や cyclopentadiene との付加体は知られていたが、キラルな環化付加体の入手までには至っていなかった<sup>8)</sup>。

そこで、キラルな 2-oxazolone を用いる環状ジエン類とのジアステレオ選択的不斉 Diels-Alder 反応による光学活性環化付加体の合成について検討した (Scheme 22)。



Scheme 22

即ち、不斉補助剤として 2-*exo*-alkoxy-apocamphanecarbonyl 基を導入した *N*-acyl-2-oxazolone (16) と anthracene とを *m*-キシレン溶媒中 139 °C にて加熱還流した。その結果、2 種のジアステレオマーが高収率で得られ、 $R^1 = \text{Me}$  の場合でも 14 : 86、 $R^1 = \text{Pr}$  の場合には 3 : 97 という高い選択性を示した。触媒を用いない高温反応であるにも拘わらず、こ

の様に高いジアステレオ選択性が得られたことは興味ある事実である。この理由としては、azodicarboxylateとの不斉環化付加反応の時と同様、アミドのカルボニルと oxazolidinone 環のカルボニルとが *anti-coplanar* 配座に強く固定され、apocamphane 骨格の 2位アルコキシ部位が 2-oxazolone 環の片方の面を有効に遮蔽したためと思われる (Figure 3)。

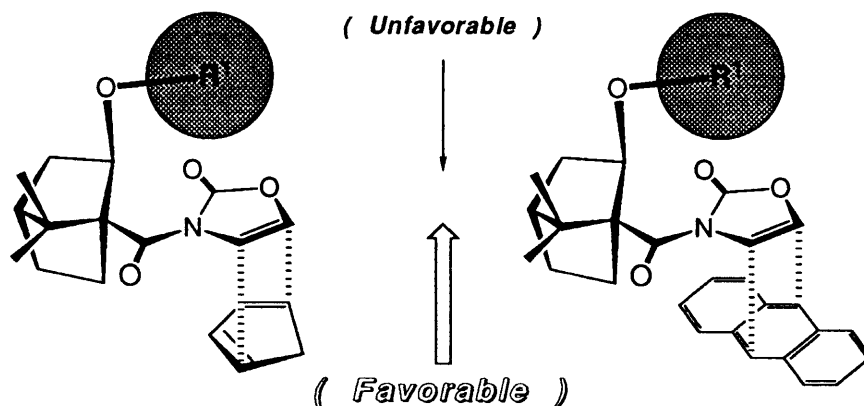


Figure 3. Plausible mechanism of cycloaddition of 2-oxazolones (16) with cyclopentadiene and anthracene.

一方、反応性の高い cyclopentadiene との Diels-Alder 反応を同条件下で行うと  $R^1=Pr$  の場合でも 1:2 程度の選択性しか示さず、 $R^1=Me$  の場合では選択性は認められなかった。

それぞれの [4+2] 環化付加体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー若しくは再結晶により容易に光学的に純粋化することができた。

両付加体の絶対配置は、化合物 (+)-97 及び (+)-99 の接触還元体 (+)-100 の X線結晶解析によりそれぞれ決定した (Figure 4)。

### ( 3-1-2 ) 光学分割

光学活性 [4+2] 環化付加体はジアステレオマー法による光学分割によっても入手容易である。

即ち、*N*-acetyl-2-oxazolone と anthracene 及び cyclopentadiene との Diels-Alder 付加体 (28, 26) を脱アセチル化し(±)-101 及び(±)-102 とした後、有効な光学分割剤として既に報



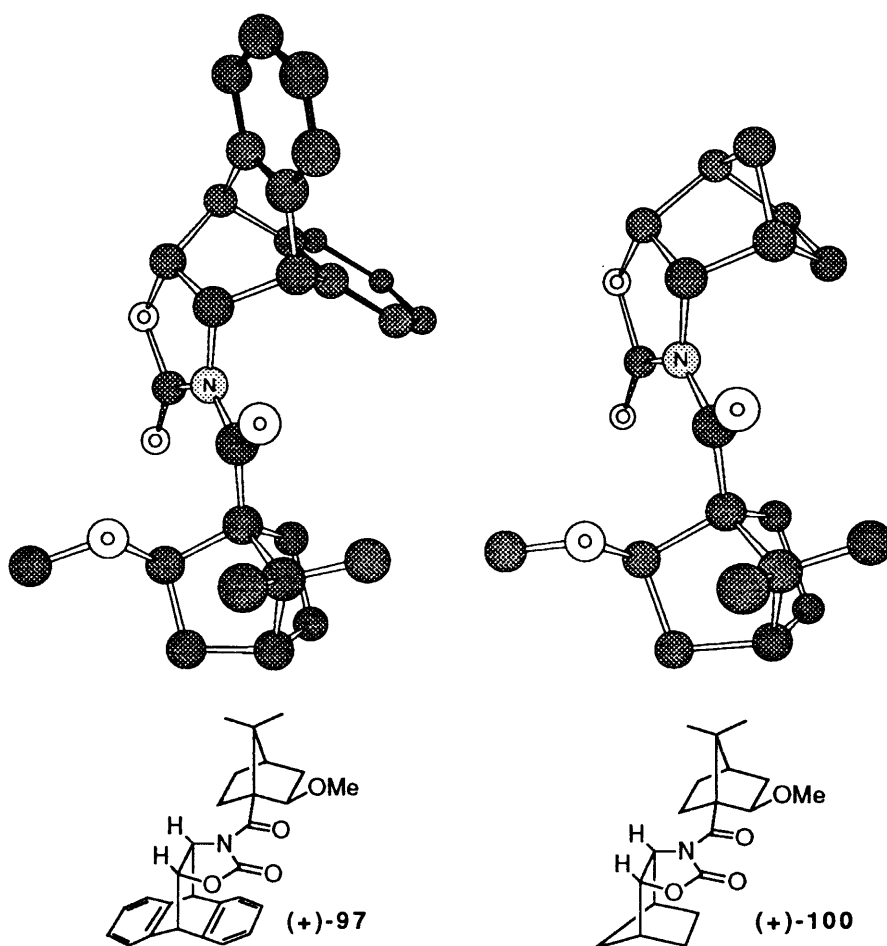
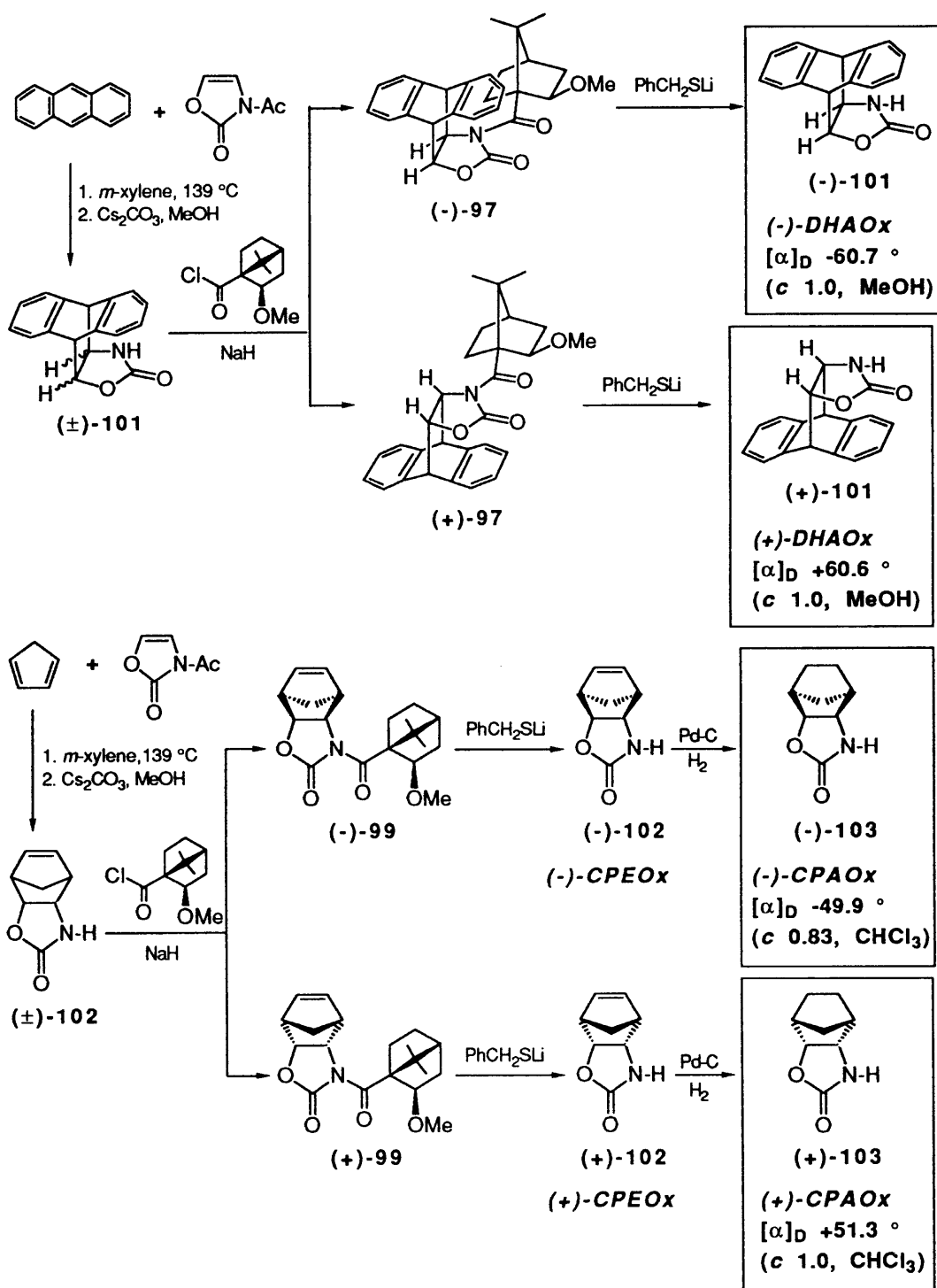


Figure 4. Perspective view of cycloadducts (+)-97 and (+)-100.

告されている<sup>34)</sup> 2-*exo*-methoxy-1-apocamphanecarbonyl (MAC) 基を *N*-acyl 基として導入した付加体は、極めて容易にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離でき、効率よく両ジアステレオマー ((-)-97, (+)-97; (-)-99, (+)-99) を純粋に得ることができた。

得られた光学活性 anthracene 付加体及び cyclopentadiene 付加体は、 $\text{PhCH}_2\text{SLi}$  により容易に脱アシル化ができ<sup>25)</sup>、更に cyclopentadiene 付加体の脱アシル体 ((-)-102, (+)-102) は接触還元により飽和ビスクロ環 ((-)-103, (+)-103) へと誘導することができた (Scheme 23)。



Scheme 23

これら oxazolidinone 体 **101** (4,5-(9,10-dihydroanthraceno)oxazolidin-2-one ; 以下 DHAOx と略す) 及び **103** (4,5-(1,4-cyclopentano)oxazolidin-2-one ; 以下 CPAOx と略す) はいずれも結晶性がよく、有機溶媒への溶解性も高く、扱い易い化合物で、立体的に込み入ったその rigid な骨格から、Evans 型の新規不斉補助剤として優れた利用が期待できる。

### 3 - 2 不斉補助剤としての利用<sup>41)</sup>

(+)-DHAOx, (+)-CPAOx の不斉補助剤としての有用性を明らかにするため、不斉アルキル化反応及び不斉 Diels-Alder 反応を量論的不斉反応モデルとして従来の補助剤との比較検討を行った。

#### (3-2-1) 不斉アルキル化反応<sup>42, 43)</sup>

Table 14. Diastereoselective Alkylation of Chiral 2-Oxazolidinones (**104**)

HXN*	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> X	Temp (°C)	Yield (%)	A : B
	H	PhCH <sub>2</sub> Br	0	71	120 : 1
	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> Br	0	72	19 : 1
	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I	0	20	10 : 1
	Me	CH <sub>3</sub> I	-30	93	2.5 : 1
	H	PhCH <sub>2</sub> Br	0	70	58 : 1
	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> Br	0	66	16 : 1
	H	PhCH <sub>2</sub> Br	0	92	99 : 1 <sup>a)</sup>
	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> Br	0	71	49 : 1 <sup>a)</sup>
	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I	0	36	16 : 1 <sup>a)</sup>
	Me	CH <sub>3</sub> I	-30		10 : 1 <sup>b)</sup>

a) See Ref. 42. b) See Ref. 43.

N-Acyl 基として propionyl 基又は butyryl 基を導入した (+)-DHAOx 又は (+)-CPAOx (104) を LDA にてエノラートに変換し、各アルキルハライドを滴下してアルキル化を行った (Table 14)。

ベンジル化・アリル化・エチル化については (+)-DHAOx, (+)-CPAOx いずれも従来の Evans 試薬と同等かそれ以上の高い選択性が達成できた。又、この様なアルキル化の中で最も選択性が低いとされているメチル化についても検討したが、残念ながら改善には至らなかった。

### (3-2-2) 不斉 Diels-Alder 反応<sup>44)</sup>

Table 14. Diastereoselective Diels-Alder Reaction of Chiral *N*- $\alpha,\beta$ -Unsaturated-carbonyl-2-oxazolidinones (105) with Cyclopentadiene

HXN*	R'	Temp (°C)	Yield (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i> (C+D):(A+B)	A (S) : B (R)
	CH <sub>3</sub>	-78	100	1 : 49	1 : 55
	H	-78	98	1 : 49	1 : 17
	CH <sub>3</sub>	-100	82	1 : 48	1 : 32 <sup>a)</sup>
	CH <sub>3</sub>	-100	82	1 : 98	1 : 19 <sup>a)</sup>

a) See Ref. 44.

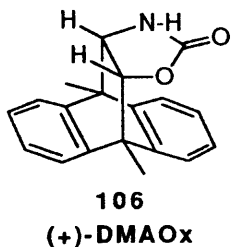
N-Acyl 基として crotonyl 基又は acryloyl 基を導入した (+)-DHAOx (105) と cyclopentadiene との反応を Lewis 酸 (Et<sub>2</sub>AlCl) 存在下 -78 °C にて行った (Table 15)。

その結果、短時間且つ高収率で Diels-Alder 付加体を得られ、従来の Evans 試薬と同等若しくはそれ以上の高い *endo* 選択性並びに *endo* 付加体のジアステレオ面選択性が達成さ

れた。

このように、2-oxazolone との不斉 Diels-Alder 反応によって得られた光学活性な環化付加体 DHAOx, CPAOx は、その rigid な骨格の特徴を反映して、いずれも従来の Evans 試薬と同等以上の優れた選択性を示し、不斉補助剤として極めて有効なことが明らかとなった。

現在、これらの結果をもとに、9,10-dimethylanthracene, 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene 及び 1,1,2,3,4,5-hexamethylcyclopentadiene をジエンとする光学活性 [4+2] 環化付加体を利用した不斉反応の検討が活発に行われている。特に 9,10-dimethylanthracene 付加体 (106, 4,5-(9,10-dihydro-9,10-dimethyl-anthraceno)oxazolidin-2-one ; DMAOx ) については、従来の Evans 試薬はおろか DHAOx, CPAOx をも凌駕する最も高い不斉誘起が惹起されること



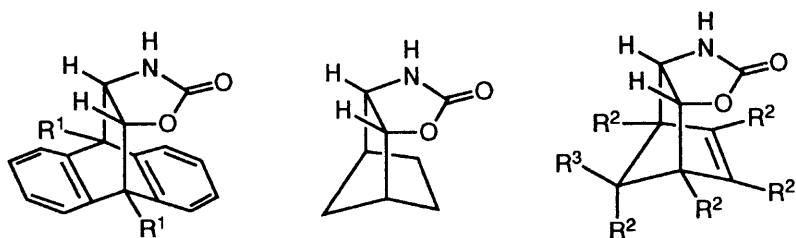
が明らかとなりつつある。アルキル化や不斉 Diels-Alder 反応ではもちろんのこと、アルドール反応やマイケル型共役反応など従来適していなかった種々の反応系に於ても好結果が得られている<sup>45)</sup>。

### 3 - 3 小括

不斉補助剤として 2-exo-alkoxy-1-apocamphanecarbonyl 基を 3 位に導入した 2-oxazolone (16) と anthracene, cyclopentadiene などの環状ジエン類との Diels-Alder 反応について検討したところ、最高 3 : 97 という高いジアステレオ選択性で付加反応が進行し、光学活性な環化付加体が入手できることを見いだした。又、光学活性環化付加体は 2-exo-methoxy-1-apocamphanecarboxylic acid (MAC acid) を用いるジアステレオマー法によっても容易に光学分割可能である。

得られた光学活性付加体は、立体的に込み入ったその rigid な特徴ある骨格から Evans 型新規不斉補助剤として、従来の Evans 試薬と同等以上の優れた不斉補助剤であること

を見いだした。



これらの基礎的知見は、現在最も高性能な Evans 型不斉補助剤としての地位を占めるに到った **106** 型不斉補助剤の開発に大きく寄与したという点でも評価されよう。

又、その構造から予想されるように oxazolidinone 環の開環により得られる 2-アミノアルコール体は、金属触媒の新規不斉配位子として多方面にわたる不斉触媒反応系構築への応用も期待できる。

## 第4章 総括

簡単な複素環体 2-oxazolone の 4, 5 位二重結合部位を親ジェン活性部位とする [4+2] 環化付加反応性を検索・利用し、新規アミノアルコール系キラル合成子及び効率不斉補助剤の開発研究を展開し、以下の知見を得た。

### (1) 光学活性 [4+2] 環化付加体の合成

不斉補助剤として 2-*exo*-alkoxy-1-apocamphanecarbonyl 基を 3 位に導入した 2-oxazolone 体は、ヘテロジェンとして機能する dialkyl azodicarboxylates と極めて容易に反応し位置及びジアステレオ面選択性よく [4+2] 環化付加体を与えることを見いだした。又、anthracene 等の環状ジェン類との反応に於てもジアステレオ面選択的 [4+2] 環化付加反応が進行することを明らかにした。これら付加体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー若しくは再結晶により容易に光学的に純粋化できるので、アミノアルコール系キラル合成子として及び不斉補助剤としての幅広い利用ができる。(2-1, 2-2, 3-1)

### (2) 新規脱アシル化法の開発

本研究の過程で新規に開発した  $\text{LiBH}_4$  - MeOH [1 : 2] による *N*-acyl-2-oxazolidinone 体の脱アシル化法は、これまで困難であった立体的に込み合った系に於ける "exocyclic" 脱アシル化に十分適用できる汎用性高い優れた手法であることを明らかにした。これにより、以下記述の新規キラル合成子や不斉補助剤の開発が可能となった。(2-3-1)

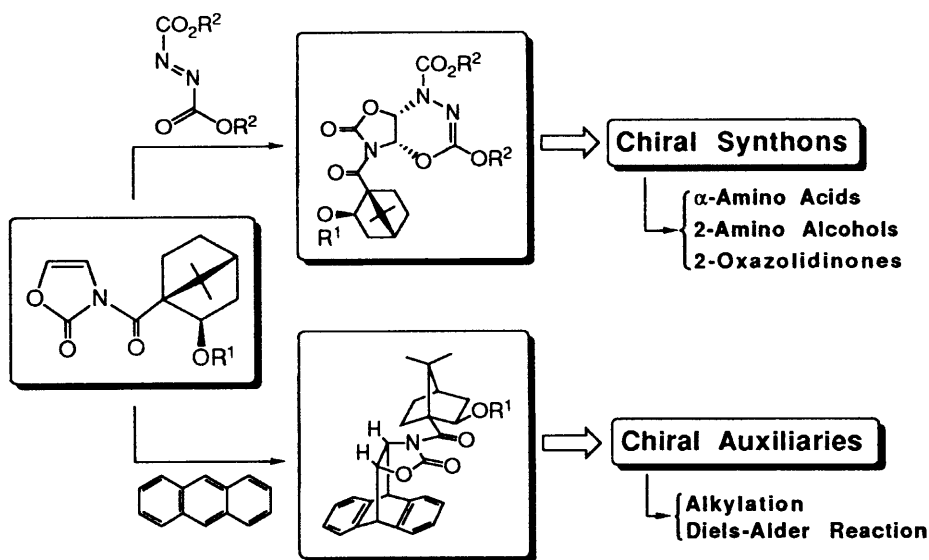
### (3) 光学活性 “ $\alpha$ -methoxyglycinal” 等価体の合成と利用

光学活性 “glycinal” 等価体である 4-methoxy-5-hydrazino-2-oxazolidinone の 4 位はイミニウムカチオン経由のイオニック置換反応により、立体保持で各種置換基へと変換できるこ

とを明らかにし、4位置換変換を先行できる "Route [B]" (Scheme 5) に適したキラル合成子であることを示した。この4位置換体は光学活性  $\alpha$ -アミノアルデヒド等価体として、酸化処理により光学活性  $\alpha$ -アミノ酸類へ、還元処理により光学活性 2-アミノアルコール体へそれぞれ誘導でき、更に2-アミノアルコール体は光学活性 4-置換-2-oxazolidinone 体へと容易に変換できることを見だし、その有用性を実証した。(2-3-2, 2-4)

#### (4) 新規不斉補助剤の開発

キラルな 2-oxazolone と環状ジエン類との不斉 Diels-Alder 反応によって得られる光学活性な環化付加体 (DHAOx, CPAOx) は、立体的に込み合ったその rigid な骨格から、従来の Evans 試薬と同等以上の優れた不斉補助剤であることを見いだした。この知見は、最も優れた Evans 型不斉補助剤の開発のみならず、新規アミノアルコール系不斉配位子の導入に大きく寄与している。(3-1, 3-2)



Scheme 24

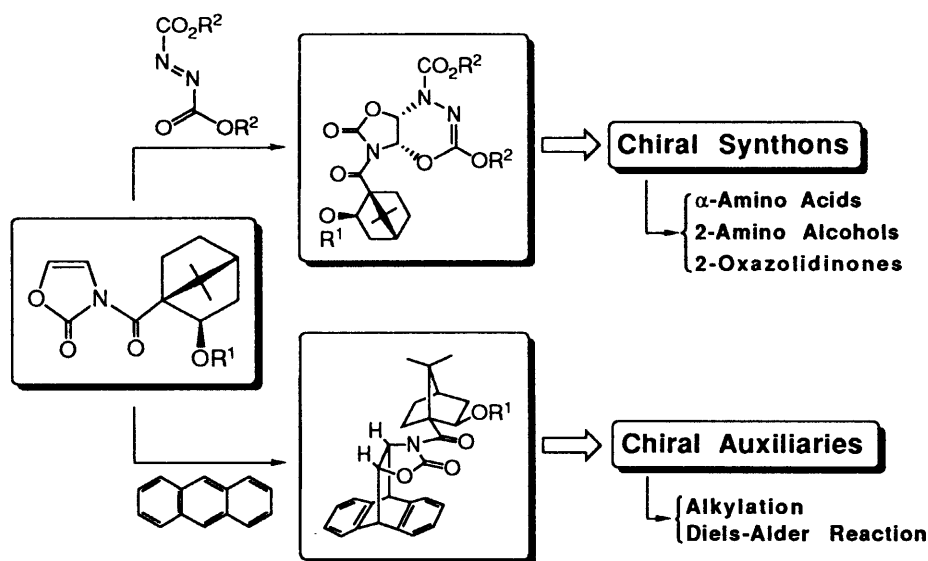
以上、簡単な複素環 2-oxazolone とジエン類との光学活性 [4+2] 環化付加体が、汎用性高い新規キラル合成子としてあるいは Evans 型の新規不斉補助剤として極めて有効であ



とを明らかにし、4 位置換変換を先行できる "Route [B]" (Scheme 5) に適したキラル合成子であることを示した。この4 位置換体は光学活性  $\alpha$ -アミノアルデヒド等価体として、酸化処理により光学活性  $\alpha$ -アミノ酸類へ、還元処理により光学活性 2-アミノアルコール体へそれぞれ誘導でき、更に 2-アミノアルコール体は光学活性 4-置換-2-oxazolidinone 体へと容易に変換できることを見だし、その有用性を実証した。(2-3-2, 2-4)

#### (4) 新規不斉補助剤の開発

キラルな 2-oxazolone と環状ジエン類との不斉 Diels-Alder 反応によって得られる光学活性な環化付加体 (DHAOx, CPAOx) は、立体的に込み合ったその rigid な骨格から、従来の Evans 試薬と同等以上の優れた不斉補助剤であることを見いだした。この知見は、最も優れた Evans 型不斉補助剤の開発のみならず、新規アミノアルコール系不斉配位子の導入に大きく寄与している。(3-1, 3-2)



Scheme 24

以上、簡単な複素環 2-oxazolone とジエン類との光学活性 [4+2] 環化付加体が、汎用性高い新規キラル合成子としてあるいは Evans 型の新規不斉補助剤として極めて有効であ

ることを、その有機化学的応用をはかることにより明らかにした (Scheme 24)。これらの知見は、アミノアルコール構造を内包する生理活性物質を初めとする光学活性化合物の効率キラル合成に大きく寄与するものと思われる。

# 実験の部

融点は、柳本製作所製微量融点測定器により測定した(値は全て未補正)。核磁気共鳴スペクトルはHITACHI R-24B 又は R-1200 (60 MHz)、JEOL JNM-GX400 (400 MHz) を使用し、ケミカルシフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした $\delta$  値 (ppm) で示した。赤外線吸収スペクトルはJASCO IR Report-100 を、比旋光度はJASCO DIP-370 を、マススペクトルは JEOL JMS-DX303HF を用いてそれぞれ測定した。

X 線結晶解析は Enraf-Nonius CAD4 型回折計 (CuK $\alpha$  ( $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ )) で測定し、MULTAN82 によりその構造を解析した。又、絶対配置についてはそれぞれ含有する apocamphane 骨格を基準に判定した。

3-Acetyl-2-oxazolone, 3-pivaloyl-2-oxazolone, 3-benzoyl-2-oxazolone は既存の方法<sup>6)</sup> で合成した。Ketopinic acid についても同様に、既存方法<sup>9)</sup> で合成した。

テトラヒドロフランはベンゾフェノンケチルから、ジエチルエーテルは水素化リチウムアルミニウムから、ベンゼンとジメチルホルムアミドは水素化カルシウムから、塩化メチレンは五酸化リン、ついで水素化カルシウムから、*m*-キシレンはナトリウムから、それぞれ蒸留精製したものをを用いた。シクロペンタジエンはジシクロペンタジエンを加熱分解し蒸留精製したものを保存せずに用いた。Azodicarboxylates は市販品 (東京化成, Merck Inc., Fluka Inc.) をそのまま用いた。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには Silicagel 60 (70 - 230 mesh, Merck Inc.) を用いた。

以下では、溶媒は次のように略記する。

塩化メチレン... CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、酢酸エチル... AcOEt、テトラヒドロフラン... THF、*n*-ヘキサン... hexane、ジメチルホルムアミド... DMF、メタノール... MeOH、エタノール... EtOH、ベンゼン... benzene、*m*-キシレン... *m*-xylene、クロロホルム... CHCl<sub>3</sub>、重クロロホルム... CDCl<sub>3</sub>、トリエチルアミン... NEt<sub>3</sub>

## (( 第 2 章に関する実験 ))

### 2 - 1 2-オキサゾロン骨格の環化付加反応活性の検索

#### ◆ 5-Acetyl-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one (26)

3-Acetyl-2-oxazolone (1.525 g, 12 mmol), cyclopentadiene (9.86 ml, 120 mmol, 10 eq.), *m*-xylene (12 ml) をボンベンロールに入れ、8時間加熱還流した。溶媒及び過剰の cyclopentadiene を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=8:2 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、無色結晶 (1.955 g, 10.12 mmol, 84%) を得た。

mp 51.0 °C (from hexane);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 1.75 (1H, dt, *J* = 1.8, 10.3 Hz), 2.45 (3H, s), 3.31 (1H, s), 3.48 (1H, s), 4.50 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz), 4.93 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.7 Hz), 6.18 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.7 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25.

Found : C, 62.40; H, 5.78; N, 7.32.

#### ◆ 5-Pivaloyl-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one (27)

5-Acetyl-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one (26) と同様の方法で 3-pivaloyl-2-oxazolone (0.677 g, 4 mmol), cyclopentadiene (3.29 ml, 40 mmol, 10 eq.), *m*-xylene (4 ml) から、無色結晶 (0.681 g, 2.90 mmol, 72%) を得た。

mp 101.8 °C (from hexane);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.32 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 1.34 (9H, s), 1.71 (1H, dt, *J* = 1.8, 10.3 Hz), 3.31 (1H, s), 3.48 (1H, s), 4.50 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz), 4.93 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.7 Hz), 6.18 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.7 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95.

Found: C, 66.14; H, 7.02; N, 5.89.

◆ **5-Acetyl-3-oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one (28)**

3-Acetyl-2-oxazolone (15.863 g, 127.1 mmol, 1.3 eq.), anthracene (17.111 g, 96 mmol), *m*-xylene (25.6 ml) をボンベンロールに入れ、7日間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=8:2 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 及び再結晶で精製し、無色結晶 (26.062 g, 85.36 mmol, 89%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 2.28 (3H, s), 4.33-4.83 (3H, m), 4.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.02-7.50 (8H, m).

◆ **Ethyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-ethoxy-6-oxo-5-pivaloyl-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (33)**

3-Pivaloyl-2-oxazolone (0.500 g, 2.96 mmol), diethyl azodicarboxylate (1.40 ml, 8.87 mmol, 3 eq.), benzene (0.41 ml) をボンベンロール中で8時間加熱還流したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=5:5 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、無色アモルファス (0.93 g, 2.71 mmol, 92%) を得た。

IR (nujol / cm<sup>-1</sup>): 1806, 1752, 1720, 1675;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.36 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.39 (9H, s), 4.25-4.37 (4H, m), 6.51 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.59 (1H, br d, *J*=5.9 Hz);

MS (EI) : *m/z* 343 (M<sup>+</sup>), 259 (M<sup>+</sup>-COCMe<sub>3</sub>+H), 176 ((NHCO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>), 57 (CMe<sub>3</sub>).

HRMS (EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 343.1379, found : *m/z* 343.1370.

◆ **Ethyl 5-benzoyl-*cis*-4a,7a-dihydro-3-ethoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (34)**

Ethyl *cis*-3-ethoxy-4a,7a-dihydro-6-oxo-5-pivaloyl-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (33) と同様に、3-benzoyl-2-oxazolone (0.400 g, 2.11 mmol), diethyl azodicarboxylate (0.10 ml, 6.34 mmol, 3 eq.), benzene (0.29 ml) から、無色結晶 (0.581 g, 1.60 mmol, 76%) を得た。

mp 147.2 °C (from hexane);

IR (nujol / cm<sup>-1</sup>): 1810, 1724, 1704, 1685;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.36 (6H, t, *J*=7.0 Hz), 4.28-4.37 (4H, m), 6.61 (1H, d, *J*=5.5 Hz), 6.70 (1H, br d, *J*=5.5 Hz), 7.43-7.69 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C, 52.89; H, 4.72; N, 11.57.

Found: C, 53.08; H, 4.76; N, 11.77.

## 2 - 2 不斉環化付加反応への展開

### ( 2-2-1 ) 不斉補助剤の合成

#### ◆ Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-hydroxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylate (38)

MeOH (20 ml) に氷冷下攪拌しながら SOCl<sub>2</sub> (7.3 ml, 0.1 mol, 5 eq.) を滴下した後、ketopinic acid (3 6) (3.644 g, 20 mmol) を加えて 10 時間攪拌した。溶媒留去後、得られた黄色油状物を THF (29 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 -78 °C で L-Selectride® (1.0 M in THF; 22 ml, 22 mmol, 1.1 eq.) を滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した後、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下 H<sub>2</sub>O (7.9 ml), 6N NaOH 水溶液 (11.5 ml), 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>aq (17 ml) を加えた後、AcOEt (100 ml × 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 ml × 5) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、無色結晶 (3.595 g, 18.1 mmol, 91%) を得た。

mp 58 °C (from hexane);

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30.6 ° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.07 (3H, s), 1.08-1.16 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.28-1.34 (1H, m), 1.71-1.91 (4H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.78 (1H, s), 4.05 (1H, dd, *J*=2.8, 7.8 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.64; H, 9.15.

Found: C, 66.61; H, 9.05.

◆ **(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylic acid ((1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-1-apocamphanecarboxylic acid) (40)**

Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-hydroxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylate (**38**) (4.257 g, 21.47 mmol) を THF (47.5 ml) に溶解し CH<sub>3</sub>I (5.4 ml, 85.88 mmol, 4 eq.) を加え、氷冷下 NaH (60% in oil; 2.06 g, 51.53 mmol, 2.4 eq.) を徐々に加えた。室温にて 2 時間攪拌後、MeOH を加えシリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮し、AcOEt (150 ml) を加え飽和食塩水 (50 ml × 3) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、溶媒を減圧留去した。油状残渣 (**39**) を EtOH (122.6 ml) と H<sub>2</sub>O (2 ml) の混合溶媒に溶解し、KOH (24.09 g, 0.43 mmol, 1.2 eq.) を加え加熱還流した。1 時間後、塩酸酸性にした後 EtOH を減圧留去した。AcOEt (150 ml) を加え飽和食塩水 (50 ml × 2) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=8:2) で精製し、無色油状物 (3.384 g, 17.1 mmol, 80%) を得た。

mp 85 ~ 85.5 °C (from hexane);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.04 (3H, s), 1.10-1.13 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.26-1.33 (1H, m), 1.75-1.93 (3H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.67 (1H, dd, *J*=3.3, 7.3 Hz), 11.1 (1H, br).

Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.64; H, 9.15.

Found: C, 66.42; H, 8.93.

◆ **Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-allyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylate (41)**

Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-hydroxy-7,7-dimethylbicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylate (**38**) (1.983 g, 10 mmol) を THF (20 ml) に溶解し allyl bromide (17.3 ml, 0.2 mol, 20 eq.) を加え、氷冷下



NaH (60% in oil; 0.8 g, 20 mmol, 1.2 eq.) を徐々に加えた。室温にて 2 時間攪拌後、MeOH を加えシリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、無色油状物 (2.154 g, 9.0 mmol, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (3H, s), 1.03-1.30 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.41-1.56 (1H, m), 1.64-1.82 (3H, m), 1.86-2.06 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.72 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 3.87 (1H, ddt, *J*=1.5, 5.1, 13.6 Hz), 3.97 (1H, ddt, *J*=1.5, 5.1, 13.6 Hz), 5.10 (1H, dq, *J*=1.5, 3.3 Hz), 5.21 (1H, dq, *J*=1.8, 3.7 Hz), 5.77-5.86 (1H, m).

◆ (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Allyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (42)

Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-allyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate (**4 1**) (9.369 g, 39.3 mmol) に KOH (44.113 g, 0.79 mol, 20 eq.), EtOH (250 ml), H<sub>2</sub>O (6.3 ml) を順次加え、1 時間加熱還流した。氷冷下、濃塩酸で酸性にし EtOH を減圧下留去後、AcOEt (200 ml × 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100ml × 3) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=9:1) で精製し、無色油状物 (8.817 g, 39.31 mmol, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.90-2.55 (7H, m), 1.05 (3H, s), 1.23 (3H, s), 3.65-3.92 (1H, m), 3.92-4.25 (2H, m), 5.03-5.47 (2H, m), 5.6-6.22 (1H, m), 11.2 (1H, br).

◆ (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid ((1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-1-apocamphanecarboxylic acid) (43)

(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Allyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (**4 2**) (8.817 g, 39.31 mmol) を MeOH (100 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。ガラスフィルター (3G4) でパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下留去後、無色油状物 (8.896 g, 39.31 mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.77-2.61 (9H, m), 1.04 (3H, s), 1.20 (3H, s), 3.15-3.83 (3H, m), 8.81 (1H, br).

◆ **Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-benzyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate (44)**

Methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-hydroxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate (**38**) (3.508 g, 17.69 mmol), benzyl bromide (8.42 ml, 70.76 mmol, 4 eq.) を THF (35 ml) に溶かし、0 °C に冷却して NaH (60% in oil; 1.698 g, 42.46 mmol, 2.4 eq.) を加え、室温で 5 時間攪拌した。MeOH (3 ml) を加え、シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =8:2→ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製し、無色油状物 (5.563 g, *crude*) を得たが、副生成物 (恐らく  $\text{PhCH}_2\text{OCH}_3$ ) との分離が困難な為、そのまま次の反応に用いた。

◆ **(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (45)**

水素化アルミニウムリチウム (1.343 g, 35.38 mmol, 2 eq.) を  $\text{Et}_2\text{O}$  (52 ml) に懸濁させて 0 °C に冷却し、methyl (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-benzyloxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate (**44**) (5.563 g, *crude*) の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液 (25 ml) を滴下した。白色になるまで水を加えた後、6N 塩酸水溶液を加えて酸性にした。AcOEt (100 ml × 3) で抽出し、抽出液を飽和食塩水 (80ml × 3) で洗浄、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ → $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :AcOEt=9:1) で精製して、無色油状物 (3.572 g, 13.72 mmol, 78%; **38** より) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.78-2.13 (7H, m), 0.92 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.29 (1H, br), 3.51-3.89 (3H, m), 4.38 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 7.23 (5H, s).

◆ **(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Benzyloxy-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (46)**

(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**45**) (3.572 g, 13.72 mmol), クロロメチルメチルエーテル (4.17 ml, 54.88 mmol, 4 eq.) を DMF (41.4 ml) に溶かし、0 °C に冷却して NaH (60% in oil, 1.317 g, 32.93 mmol, 2.4eq.) を加え、室温で 2 時間攪拌した。MeOH (3 ml), AcOEt (500 ml) を順次加え、飽和食塩水 (100ml × 3) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=5:5 → 1:9 ; 0.5% 程 NEt<sub>3</sub> を加える) で精製し、無色油状物 (3.354 g, 11.02 mmol, 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.80-2.20 (7H, m), 0.89 (3H, s), 1.09 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.28-3.70 (1H, m), 3.48 (1H, d, *J*=9.4 Hz), 3.79 (1H, d, *J*=9.4 Hz), 4.56 (2H, s), 4.34-4.69 (2H, m), 7.21 (5H, s).

◆ (1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Hydroxy-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**47**)

(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Benzyloxy-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**46**) (3.004 g, 9.87 mmol) を MeOH (31.4 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (0.946 g) を加え、水素雰囲気下 (1.7kgf/cm<sup>2</sup>) 室温で 22 時間振盪した。グラスフィルター (3G4) でパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=8:2 ; 0.5% 程 NEt<sub>3</sub> を加える) で精製し、無色油状物 (2.038 g, 9.51 mmol, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.80-1.90 (7H, m), 0.87 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.90 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.64 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 3.70-4.06 (1H, m), 3.74 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 4.60 (2H, s).

◆ (1*R*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**48**)

NaH (60% in oil, 1.141 g, 28.53 mmol, 3 eq.) をアルゴン雰囲気下 *n*-ペンタンで数回洗浄

し、減圧下乾燥した。NMP (*N*-methyl-2-pyrrolidinone; 7.0 ml) を加えて 0 °C に冷却し、(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-hydroxy-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**4 7**) (2.038 g, 9.51 mmol) NMP 溶液 (15.3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌後 1-iodo-2,2-dimethylpropane (6.3 ml, 47.55 mmol, 5 eq.) を加え 100 ~ 110 °C にて 3 時間加熱した。MeOH (2.0 ml), AcOEt (300 ml) を順次加え、飽和食塩水 (50 ml × 3) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=5:5 → 1:9 ; 0.5% 程 NEt<sub>3</sub> を加える) で精製し、無色油状物 (2.026 g, 7.12 mmol, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (12H, s), 0.90-2.00 (7H, m), 1.04 (3H, s), 2.89 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 2.98 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 3.31 (3H, s), 3.35-3.58 (1H, m), 3.48 (1H, d, *J*=9.4 Hz), 3.69 (1H, d, *J*=9.4 Hz), 4.57 (2H, s).

◆ (1*R*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-1-hydroxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**49**)

(1*R*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-1-methoxymethoxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**4 8**) (1.629 g, 5.73 mmol) に、氷冷下飽和塩酸 MeOH 溶液 (20 ml) を加え、5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=9:1) で精製し、無色油状物 (1.336 g, 5.56 mmol, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (12H, s), 0.95-2.02 (7H, m), 1.20 (3H, s), 2.90 (1H, br s), 2.91 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 3.06 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 3.38-3.90 (3H, m).

◆ (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid ((1*S*, 2*R*)-2-*exo*-neopentyloxy-1-apocamphanecarboxylic acid) (**50**)

(1*R*, 2*R*)-2-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-1-hydroxymethyl-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane (**4 9**) (1.336 g, 5.56 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.4 ml) 溶液に PCC (pyridinium chlorochromate) (2.395 g, 11.11 mmol, 2 eq.) を加え、室温で 4 時間攪拌した。Et<sub>2</sub>O (11.4 ml) を加え、シリカゲルシ

ヨートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣にアセトン (12.1 ml),  $\text{KMnO}_4$  (1.054 g, 6.67 mmol, 1.2 eq.) の水溶液 (12.1 ml) を順次加え、室温下 1 時間攪拌した。30% ホルマリン水溶液 (8.0 ml) を加えて室温下 30 分間攪拌後、沈殿物を濾別し濾液を濃塩酸で酸性にした。AcOEt (100 ml  $\times$  2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水 (45 ml  $\times$  3) で洗浄、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}=8:2$ ) で精製し、無色結晶 (1.081 g, 4.25 mmol, 77%) を得た。

mp 106.0 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{25}$  -88.7 ° (c 0.59,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.95 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.13-1.17 (1H, m), 1.19 (3H, s), 1.23-1.29 (1H, m), 1.7 (1H, dd,  $J=7.3, 13.2$  Hz), 1.85-1.99 (3H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 3.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 3.2 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J=3.3, 7.3$  Hz).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$  : C, 70.83; H, 10.30.

Found : C, 71.08; H, 10.41.

## ( 2-2-2 ) Azodicarboxylates とのジアステレオ選択的環化反応

### ◆ 3-[(1S, 2R)-2-exo-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (52)

(1S, 2R)-2-exo-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (**40**, 3.091 g, 15.59 mmol) に THF (75.8 ml) を加えてアルゴン雰囲気下 -78 °C に冷却し、*n*-BuLi (1.62M in Hexane, 9.62 ml, 15.59 mmol, 1.0 eq.) を滴下した。30 分間攪拌後、DPPOx (4.946 g, 15.59 mmol, 1.0 eq.) の THF 溶液 (75.8 ml) を滴下し、0 °C で 5 時間攪拌した。シリカゲルシヨートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2=5:5 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製し、無色結晶 (3.742 g, 14.10 mmol, 91%) を得た。

mp 77.5 ~ 78 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{30}$  -58 ° (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.14 (1H, s), 1.17-1.21 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.61-1.93 (5H, m), 2.39-2.43 (1H, m), 3.18 (3H, s), 4.61 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.78 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 7.29 (1H, d, *J*=2.2 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28.

Found : C, 63.32; H, 7.18; O, 5.39.

◆ **3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (53)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 2**) と同様に、(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (**4 3**) (0.419 g, 1.85 mmol), DPPPOx (0.587 g, 1.85 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (1.62M in hexane, 1.14 ml, 1.85 mmol, 1 eq.) から、無色油状物 (0.397 g, 1.29 mmol, 70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.58-2.67 (12H, m), 1.12 (3H, s), 1.29 (3H, s), 2.84-3.64 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.78 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 7.28 (1H, d, *J*=2.2 Hz).

◆ **3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (54)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 2**) と同様に、(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (**5 0**) (1.043 g, 4.10 mmol), DPPPOx (1.310 g, 4.10 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (1.62M in hexane, 2.5 ml, 4.10 mmol, 1 eq.) から、無色結晶 (1.044 g, 3.25 mmol, 79%) を得た。

mp 51.0-51.5 °C (from hexane);

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -55.0 ° (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.74 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.20-1.22 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.63-1.70 (2H, m), 1.82-1.87 (3H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.76 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.07 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 4.62 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.75 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 7.28 (1H, d, *J*=2.2 Hz).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{27}NO_4$  : C, 67.26; H, 8.47; N, 4.36.

Found : C, 66.95; H, 8.50; N, 4.28.

◆ **Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-methoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (57A, 57B)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 2**) (0.4 g, 1.51 mmol), dimethyl azodicarboxylate (0.661 g, 4.53 mmol, 3 eq.), benzene (0.21 ml) をボンベンロール中で、6時間加熱還流した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane :  $CH_2Cl_2$  = 5:5 →  $CH_2Cl_2$ ) で分離精製し、(4a*R*, 7a*R*) 体 (**57A**, 173 mg, 0.43 mmol, 28%)、(4a*S*, 7a*S*) 体 (**57B**, 341 mg, 0.83 mmol, 55%) を得た (32% d.e.)。

**57A** : 無色結晶 : mp 195.3-196.0 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{26}$  -279.7 ° (c 0.97,  $CHCl_3$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz/ $CDCl_3$ ) 1.11 (3H, s), 1.11-1.18 (1H, s), 1.30 (3H, s), 1.65-1.92 (5H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.43 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.59 (1H, br d,  $J=5.9$  Hz).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{25}N_3O_8$  : C, 52.55; H, 6.12; N, 10.21.

Found : C, 52.48; H, 6.11; N, 10.13.

**57B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{28}$  +241.3 ° (c 1.01,  $CHCl_3$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz/ $CDCl_3$ ) 1.16 (3H, s), 1.16-1.18 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.63-1.93 (5H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.32 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.55 (1H, br d,  $J=5.9$  Hz);

MS (EI) :  $m/z$  411( $M^+$ ), 181, 149, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for  $C_{18}H_{25}N_3O_8$  ( $M^+$ ) :  $m/z$  411.1642, found :  $m/z$  411.1631.

※ X線結晶解析による付加体の構造確認

- ◆ 3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (5 2) と dimethyl azodicarboxylate (5 5, R<sup>2</sup>=Me) との付加反応に於ける minor product (57 A) の X線結晶解析：

X線結晶解析は、吉富製薬（株）中央研究所 丸林信洋 氏によるものである。

データは以下の通りである：

orthorhombic P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> Z=4

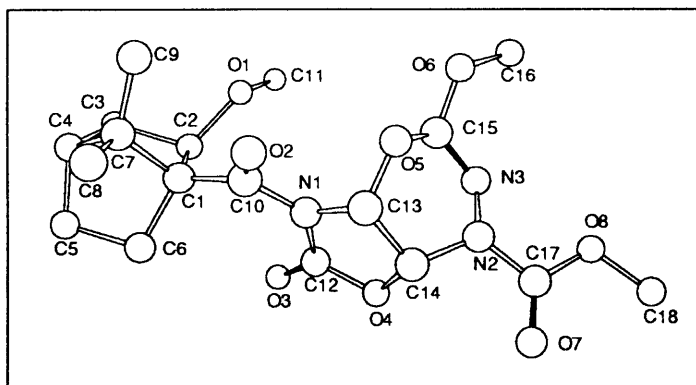
a=12.258(1), b=18.482(2), c=9.009(1) Å

V=2040.8(3) Å<sup>3</sup>

Dx=1.338 g/cm<sup>3</sup> μ=0.857 mm<sup>-1</sup>

Nobs=1632 (I≥2.3σ(I))

R=0.053



(1) Atomic Parameters [O, N, C]<sup>a)</sup> (×10<sup>4</sup>)

Atom	X	Y	Z	Beq
O(1)	-1170 (2)	-1642 (2)	2624 (4)	6.98 (9)
O(2)	858 (2)	-482 (1)	3843 (3)	5.29 (7)
O(3)	1126 (3)	-1795 (1)	11 (3)	7.35 (10)
O(4)	1383 (3)	-697 (1)	-934 (3)	5.48 (7)
O(5)	-162 (2)	324 (1)	1336 (3)	4.85 (6)
O(6)	-1850 (2)	106 (1)	671 (3)	5.65 (7)
O(7)	1798 (2)	680 (2)	-3110 (3)	6.23 (8)
O(8)	22 (2)	944 (2)	-3502 (3)	5.81 (7)
N(1)	870 (2)	-758 (1)	1437 (3)	3.86 (6)
N(2)	525 (2)	425 (2)	-1363 (3)	4.39 (7)
N(3)	-597 (2)	252 (2)	-1188 (4)	4.75 (7)
C(1)	720 (3)	-1752 (2)	3404 (4)	3.80 (8)
C(2)	-279 (3)	-2139 (2)	2738 (5)	5.13 (10)



C(3)	-455 (3)	-2766 (2)	3813 (7)	6.38 (13)
C(4)	478 (4)	-2691 (2)	4928 (5)	5.83 (11)
C(5)	1520 (3)	-2904 (2)	4117 (5)	5.60 (11)
C(6)	1722 (3)	-2249 (2)	3078 (4)	4.59 (9)
C(7)	588 (3)	-1860 (2)	5119 (4)	4.82 (9)
C(8)	1587 (4)	-1632 (3)	6039 (5)	6.25 (12)
C(9)	-418 (4)	-1509 (3)	5844 (6)	6.60 (13)
C(10)	825 (3)	-967 (2)	2955 (4)	3.87 (8)
C(11)	-1931 (4)	-1817 (3)	1525 (7)	7.57 (16)
C(12)	1118 (4)	-1156 (2)	169 (4)	4.99 (10)
C(13)	915 (3)	11 (2)	1141 (4)	4.06 (8)
C(14)	1296 (3)	44 (2)	-472 (4)	4.42 (9)
C(15)	-841 (3)	228 (2)	172 (4)	4.54 (9)
C(16)	-2678 (4)	44 (3)	-462 (7)	7.14 (15)
C(17)	856 (3)	674 (2)	-2735 (4)	4.72 (9)
C(18)	299 (5)	1262 (3)	-4907 (6)	7.51 (16)

a) Thermal parameters are given by the equivalent temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).

(2) Atomic Parameters [H]<sup>a)</sup> ( $\times 10^3$ )

Atom	X	Y	Z	Beq
H(C1)	-8 (3)	-228 (2)	177 (4)	4.1 (0.7)
H(C3-1)	-44 (3)	-322 (2)	336 (5)	5.9 (0.9)
H(C3-2)	-108 (3)	-271 (2)	424 (5)	6.3 (0.9)
H(C4)	40 (3)	-295 (2)	584 (5)	6.2 (0.9)
H(C5-1)	142 (3)	-338 (2)	349 (4)	4.3 (0.7)
H(C5-2)	212 (3)	-291 (2)	468 (4)	5.2 (0.8)
H(C6-1)	173 (3)	-238 (2)	202 (4)	4.4 (0.8)
H(C6-2)	242 (3)	-197 (2)	330 (5)	5.0 (0.8)
H(C8-1)	153 (3)	-182 (2)	709 (5)	6.9 (1.0)
H(C8-2)	234 (4)	-186 (3)	567 (6)	8.2 (1.2)
H(C8-3)	172 (3)	-109 (2)	605 (5)	7.0 (1.1)
H(C9-1)	-48 (4)	-167 (3)	680 (7)	10.2 (1.5)
H(C9-2)	-38 (4)	-99 (3)	584 (5)	7.7 (1.1)
H(C9-3)	-112 (4)	-166 (3)	530 (6)	8.2 (1.2)
H(C11-1)	-251 (4)	-148 (3)	151 (6)	8.8 (1.3)
H(C11-2)	-160 (3)	-181 (2)	52 (5)	5.8 (0.9)
H(C11-3)	-218 (3)	-236 (2)	163 (5)	7.3 (1.1)
H(C13)	142 (3)	25 (2)	188 (4)	4.7 (0.8)
H(C14)	207 (3)	28 (2)	-64 (4)	4.9 (0.8)
H(C16-1)	-337 (4)	-1 (2)	0 (5)	7.6 (1.1)
H(C16-2)	-273 (4)	52 (3)	-109 (7)	10.6 (1.5)
H(C16-3)	-247 (3)	-39 (2)	-109 (5)	7.5 (1.1)

H(C18-1)	-39 (4)	154 (3)	-538 (6)	9.5 (1.3)
H(C18-2)	91 (4)	168 (2)	-470 (5)	7.5 (1.1)
H(C18-3)	66 (4)	94 (3)	-554 (5)	8.0 (1.1)

a) Thermal parameters are given by the equivalent temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).

### (3) Mean Square Displacement Tensor of Atoms ( $\times 10^3$ )

Atom	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	63 (2)	69 (2)	133 (3)	11 (1)	-40 (2)	-17 (2)
O(2)	108 (2)	45 (1)	47 (1)	-5 (1)	-5 (2)	-12 (1)
O(3)	173 (4)	50 (1)	57 (2)	17 (2)	7 (2)	-13 (1)
O(4)	103 (2)	61 (1)	45 (1)	16 (1)	6 (1)	-2 (1)
O(5)	79 (2)	48 (1)	57 (1)	13 (1)	6 (1)	-3 (1)
O(6)	64 (2)	68 (2)	83 (2)	8 (1)	22 (2)	11 (2)
O(7)	63 (2)	101 (2)	73 (2)	-14 (2)	11 (1)	18 (2)
O(8)	83 (2)	76 (2)	61 (2)	4 (1)	2 (2)	24 (1)
N(1)	64 (2)	36 (1)	46 (1)	-1 (1)	-4 (1)	-6 (1)
N(2)	54 (2)	61 (2)	52 (2)	-5 (1)	2 (1)	10 (1)
N(3)	52 (2)	64 (2)	64 (2)	-5 (1)	2 (2)	8 (2)
C(1)	49 (2)	40 (2)	56 (2)	3 (1)	-2 (2)	2 (2)
C(2)	60 (2)	47 (2)	88 (3)	4 (2)	-15 (2)	-6 (2)
C(3)	66 (2)	54 (2)	122 (4)	-11 (2)	14 (3)	0 (3)
C(4)	79 (3)	61 (2)	82 (3)	3 (2)	12 (3)	24 (2)
C(5)	63 (2)	61 (2)	89 (3)	15 (2)	1 (2)	16 (2)
C(6)	61 (2)	47 (2)	66 (2)	7 (2)	3 (2)	-1 (2)
C(7)	63 (2)	62 (2)	58 (2)	5 (2)	5 (2)	10 (2)
C(8)	91 (3)	84 (3)	62 (2)	15 (2)	-22 (3)	-4 (2)
C(9)	89 (3)	81 (3)	80 (3)	14 (3)	29 (3)	9 (3)
C(10)	57 (2)	41 (2)	49 (2)	-1 (2)	-6 (2)	-2 (1)
C(11)	7 (3)	101 (4)	110 (4)	-10 (3)	-41 (3)	18 (3)
C(12)	90 (3)	52 (2)	48 (2)	11 (2)	-1 (2)	-5 (2)
C(13)	62 (2)	45 (2)	48 (2)	-1 (2)	-1 (2)	0 (1)
C(14)	58 (2)	56 (2)	54 (2)	-2 (2)	-1 (2)	1 (2)
C(15)	68 (2)	44 (2)	60 (2)	5 (2)	7 (2)	5 (2)
C(16)	55 (3)	102 (3)	114 (4)	-1 (2)	8 (3)	19 (3)
C(17)	74 (2)	50 (2)	55 (2)	-9 (2)	0 (2)	7 (2)
C(18)	114 (4)	98 (4)	73 (3)	2 (3)	6 (3)	38 (3)

### (4) Bond Distances ( $\text{\AA}$ )

O(1)-C(2)	1.4302 (47)	O(1)-C(11)	1.3980 (65)	O(2)-C(10)	1.2019 (41)
O(3)-C(12)	1.1905 (45)	O(4)-C(12)	1.3462 (45)	O(4)-C(14)	1.4363 (44)
O(5)-C(13)	1.4526 (44)	O(5)-C(15)	1.3503 (47)	O(6)-C(15)	1.3349 (47)

O(6)-C(16)	1.4443 (61)	O(7)-C(17)	1.2033 (49)	O(8)-C(17)	1.3311 (49)
O(8)-C(18)	1.4365 (59)	N(1)-C(10)	1.4227 (44)	N(1)-C(12)	1.3924 (46)
N(1)-C(13)	1.4456 (42)	N(2)-N(3)	1.4213 (41)	N(2)-C(14)	1.4267 (47)
N(2)-C(17)	1.3798 (49)	N(3)-C(15)	1.2623 (51)	C(1)-C(2)	1.5399 (51)
C(1)-C(6)	1.5615 (49)	C(1)-C(7)	1.5662 (53)	C(1)-C(10)	1.5116 (45)
C(2)-C(3)	1.5255 (64)	C(3)-C(4)	1.5291 (68)	C(4)-C(5)	1.5228 (62)
C(4)-C(7)	1.5519 (56)	C(5)-C(6)	1.5510 (58)	C(7)-C(8)	1.5374 (63)
C(7)-C(9)	1.5383 (64)	C(13)-C(14)	1.5277 (51)		

#### (5) Bond Angles (degree)

C(2)-O(1)-C(11)	114.34 (36)	C(12)-O(4)-C(14)	111.61 (28)
C(13)-O(5)-C(15)	114.44 (27)	C(15)-O(6)-C(16)	115.26 (35)
C(17)-O(8)-C(18)	115.41 (35)	C(10)-N(1)-C(12)	130.80 (27)
C(10)-N(1)-C(13)	116.45 (26)	C(12)-N(1)-C(13)	111.09 (28)
N(3)-N(2)-C(14)	117.85 (29)	N(3)-N(2)-C(17)	117.34 (30)
C(14)-N(2)-C(17)	118.29 (30)	N(2)-N(3)-C(15)	110.18 (31)
C(2)-C(1)-C(6)	106.23 (27)	C(2)-C(1)-C(7)	104.07 (30)
C(2)-C(1)-C(10)	114.18 (29)	C(6)-C(1)-C(7)	101.07 (28)
C(6)-C(1)-C(10)	116.56 (28)	C(7)-C(1)-C(10)	113.22 (28)
O(1)-C(2)-C(1)	109.69 (29)	O(1)-C(2)-C(3)	115.14 (34)
C(1)-C(2)-C(3)	102.61 (34)	C(2)-C(3)-C(4)	104.00 (33)
C(3)-C(4)-C(5)	106.78 (39)	C(3)-C(4)-C(7)	103.16 (33)
C(5)-C(4)-C(7)	103.72 (33)	C(4)-C(5)-C(6)	102.78 (32)
C(1)-C(6)-C(5)	102.71 (30)	C(1)-C(7)-C(4)	91.44 (30)
C(1)-C(7)-C(8)	114.50 (33)	C(1)-C(7)-C(9)	116.63 (33)
C(4)-C(7)-C(8)	113.56 (35)	C(4)-C(7)-C(9)	113.25 (35)
C(8)-C(7)-C(9)	107.12 (35)	O(2)-C(10)-N(1)	115.82 (29)
O(2)-C(10)-C(1)	122.77 (31)	N(1)-C(10)-C(1)	121.40 (28)
O(3)-C(12)-O(4)	122.34 (35)	O(3)-C(12)-N(1)	128.64 (35)
O(4)-C(12)-N(1)	109.01 (29)	O(5)-C(13)-N(1)	109.54 (27)
O(5)-C(13)-C(14)	112.14 (28)	N(1)-C(13)-C(14)	103.10 (27)
O(4)-C(14)-N(2)	110.91 (29)	O(4)-C(14)-C(13)	105.08 (28)
N(2)-C(14)-C(13)	110.66 (29)	O(5)-C(15)-O(6)	109.38 (32)
O(5)-C(15)-N(3)	127.11 (35)	O(6)-C(15)-N(3)	123.51 (36)
O(7)-C(17)-O(8)	126.05 (36)	O(7)-C(17)-N(2)	122.46 (36)
O(8)-C(17)-N(2)	111.32 (33)		

#### (6) Torsion Angles (degree)<sup>a)</sup>

C(11)-O(1)-C(2)-C(1)	154.62 (36)	C(11)-O(1)-C(2)-C(3)	-90.28 (46)
C(14)-O(4)-C(12)-O(3)	179.23 (37)	C(14)-O(4)-C(12)-N(1)	-1.64 (41)
C(12)-O(4)-C(14)-N(2)	-120.08 (33)	C(12)-O(4)-C(14)-C(13)	-0.46 (38)

C(15)-O(5)-C(13)-N(1)	-80.03 (34)	C(15)-O(5)-C(13)-C(14)	33.80 (39)
C(13)-O(5)-C(15)-O(6)	142.17 (29)	C(13)-O(5)-C(15)-N(3)	-38.49 (50)
C(16)-O(6)-C(15)-O(5)	175.78 (33)	C(16)-O(6)-C(15)-N(3)	-3.57 (55)
C(18)-O(8)-C(17)-O(7)	0.54 (58)	C(18)-O(8)-C(17)-N(2)	175.83 (34)
C(12)-N(1)-C(10)-O(2)	161.99 (34)	C(12)-N(1)-C(10)-C(1)	-19.20 (53)
C(13)-N(1)-C(10)-O(2)	-1.82 (43)	C(13)-N(1)-C(10)-C(1)	176.98 (29)
C(10)-N(1)-C(12)-O(3)	17.81 (66)	C(10)-N(1)-C(12)-O(4)	-161.23 (31)
C(13)-N(1)-C(12)-O(3)	-177.69 (40)	C(13)-N(1)-C(12)-O(4)	3.25 (40)
C(10)-N(1)-C(13)-O(5)	-76.87 (34)	C(10)-N(1)-C(13)-C(14)	163.57 (27)
C(12)-N(1)-C(13)-O(5)	116.19 (30)	C(12)-N(1)-C(13)-C(14)	-3.35 (36)
C(14)-N(2)-N(3)-C(15)	46.78 (41)	C(17)-N(2)-N(3)-C(15)	-161.97 (32)
N(3)-N(2)-C(14)-O(4)	70.31 (37)	N(3)-N(2)-C(14)-C(13)	-45.90 (40)
C(17)-N(2)-C(14)-O(4)	-80.65 (38)	C(17)-N(2)-C(14)-C(13)	163.13 (30)
N(3)-N(2)-C(17)-O(7)	-162.72 (35)	N(3)-N(2)-C(17)-O(8)	21.78 (44)
C(14)-N(2)-C(17)-O(7)	-11.61 (54)	C(14)-N(2)-C(17)-O(8)	172.89 (30)
N(2)-N(3)-C(15)-O(5)	-2.09 (52)	N(2)-N(3)-C(15)-O(6)	177.14 (32)
C(6)-C(1)-C(2)-O(1)	-164.33 (30)	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	72.81 (35)
C(7)-C(1)-C(2)-O(1)	89.46 (35)	C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-33.39 (37)
C(10)-C(1)-C(2)-O(1)	-34.46 (42)	C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-157.31 (31)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-70.22 (34)	C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	38.12 (34)
C(10)-C(1)-C(6)-C(5)	161.28 (30)	C(2)-C(1)-C(7)-C(4)	53.40 (32)
C(2)-C(1)-C(7)-C(8)	170.20 (33)	C(2)-C(1)-C(7)-C(9)	-63.61 (41)
C(6)-C(1)-C(7)-C(4)	-56.62 (31)	C(6)-C(1)-C(7)-C(8)	60.17 (38)
C(6)-C(1)-C(7)-C(9)	-173.65 (33)	C(10)-C(1)-C(7)-C(4)	177.94 (29)
C(10)-C(1)-C(7)-C(8)	-65.25 (41)	C(10)-C(1)-C(7)-C(9)	60.92 (43)
C(2)-C(1)-C(10)-O(2)	122.35 (37)	C(2)-C(1)-C(10)-N(1)	-56.36 (42)
C(6)-C(1)-C(10)-O(2)	-113.11 (38)	C(6)-C(1)-C(10)-N(1)	68.16 (41)
C(7)-C(1)-C(10)-O(2)	3.50 (47)	C(7)-C(1)-C(10)-N(1)	-175.21 (29)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-121.39 (38)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.27 (41)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-71.40 (42)	C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	37.55 (41)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	73.23 (40)	C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-35.32 (39)
C(3)-C(4)-C(7)-C(1)	-54.53 (34)	C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-172.14 (35)
C(3)-C(4)-C(7)-C(9)	65.38 (44)	C(5)-C(4)-C(7)-C(1)	56.70 (34)
C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	-60.90 (43)	C(5)-C(4)-C(7)-C(9)	176.62 (35)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-2.10 (38)	O(5)-C(13)-C(14)-O(4)	-115.48 (29)
O(5)-C(13)-C(14)-N(2)	4.29 (40)	N(1)-C(13)-C(14)-O(4)	2.25 (34)
N(1)-C(13)-C(14)-N(2)	122.03 (29)		

a) Looking for atom 2 to atom 3, the clockwise rotation of bond 3-4 with reference of bond 2-1 is given.

◆ Ethyl 3-ethoxy-*cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (58A, 58B)

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-methoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (57A, 57B) と同様に、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (52) (0.40 g, 1.5 mmol), diethyl azodicarboxylate (0.71 ml, 4.5 mmol, 3 eq.), benzene (0.21 ml) から、(4a*R*, 7a*R*) 体 (58A, 0.171 g, 0.39 mmol, 26%)、(4a*S*, 7a*S*) 体 (58B, 0.439 g, 1.00 mmol, 67%) を得た (44% d.e.)。

**58A** : 無色結晶 : mp 159 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{26}$  -265.7 ° (*c* 0.28, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.11 (3H, s), 1.13-1.17 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.34 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.66-1.92 (5H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.18 (3H, s), 4.20-4.37 (4H, m), 4.45 (1H, dd, *J*=3.7, 3.9 Hz), 6.54 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.58 (1H, br d, *J*=5.9 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> : C, 54.66; H, 6.65; N, 9.56.

Found : C, 54.55; H, 6.55; N, 9.54.

**58B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{28}$  +227.5 ° (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (3H, s), 1.16-1.20 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.36 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.63-1.94 (5H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 3.17 (3H, s), 4.20-4.37 (5H, m), 6.49 (1H, d, *J*=5.5 Hz), 6.55 (1H, br d, *J*=5.5 Hz);

MS (EI) : *m/z* 439(M<sup>+</sup>), 181, 149, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 439.1955, found : *m/z* 439.1949.

◆ Isopropyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-isopropoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*]

### [1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (59A, 59B)

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-methoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (57A, 57B) と同様に (12時間加熱還流)、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (52) (0.400 g, 1.51 mmol), diisopropyl azodicarboxylate (0.89 ml, 4.53 mmol, 3 eq.), benzene (0.21 ml) から、(4a*R*, 7a*R*) 体 (59A, 0.153 g, 0.33 mmol, 22%)、(4a*S*, 7a*S*) 体 (59B, 0.489 g, 1.07 mmol, 71%) を得た (52% d.e.)。

**59A** : 無色結晶 : mp 155 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{26}$  -255.4 ° (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (3H, s), 1.13-1.17 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.30 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.319 (3H, s), 1.32 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.34 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.66-1.91 (5H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 3.19 (3H, s), 4.46 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 4.96 (1H, br septet, *J*=6.2 Hz), 5.08 (1H, septet, *J*=6.2 Hz), 6.52 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.57 (1H, d, *J*=5.9 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> : C, 56.52; H, 7.11; N, 8.99.

Found : C, 56.47; H, 7.07; N, 8.96.

**59B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{25}$  +208.8 ° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.12-1.20 (1H, m), 1.15 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.32 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.33 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.34 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.18 (3H, s), 4.33 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 5.00 (1H, br septet, *J*=6.2 Hz), 5.07 (1H, septet, *J*=6.2 Hz), 6.48 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.53 (1H, br d, *J*=5.9 Hz);

MS (EI) : m/z 467(M<sup>+</sup>), 181, 149, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : m/z 467.2268, found : m/z 467.2285.

### ◆ Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-methoxy-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,

#### 4-e][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (60A, 60B)

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**53**) (0.5 g, 1.70 mmol), dimethyl azodicarboxylate (0.747 g, 5.1 mmol, 3 eq.), benzene (0.24 ml) をボンベンロールに入れ、6時間加熱還流した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=9:1 → 8:2) で分離精製し、(4*aR*, 7*aR*) 体 (**60A**, 0.150 g, 0.34 mmol, 20%)、(4*aS*, 7*aS*) 体 (**60B**, 0.427 g, 0.97 mmol, 57%) を得た (48% d.e.)。

**60A** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{28} -229.3^\circ$  (*c* 0.66, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.83 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.10 (3H, s), 1.13-1.20 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.45 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.63-1.91 (5H, m), 2.14-2.18 (1H, m), 3.16 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.33 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.53 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.58 (1H, d, *J*=5.9 Hz);

MS (EI) : *m/z* 439(M<sup>+</sup>), 209, 172, 151, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 439.1955, found : *m/z* 439.1971.

**60B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{30} +225.2^\circ$  (*c* 1.22, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.13-1.20 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.43-1.52 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 3.11 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.36 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.47 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.49 (1H, d, *J*=5.9 Hz).

#### ◆ Ethyl 3-ethoxy-*cis*-4*a*,7*a*-dihydro-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (61A, 61B)

Methyl *cis*-4*a*,7*a*-dihydro-3-methoxy-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**60A**, **60B**) と同様に (9

時間加熱還流)、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**53**) (0.50 g, 1.7 mmol), diethyl azodicarboxylate (0.81 ml, 5.1 mmol, 3 eq.), benzene (0.24 ml) から、(4*aR*, 7*aR*) 体 (**61A**, 0.139 g, 0.30 mmol, 17%)、(4*aS*, 7*aS*) 体 (**61B**, 0.467 g, 0.99 mmol, 59%) を得た (54% d.e.)。

**61A** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{30}$  -171.8 ° (*c* 0.93, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.09 (3H, s), 1.14-1.20 (1H, m), 1.31 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.36 (3H, s), 1.46 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.64-1.92 (5H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 3.17 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.33 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 4.19-4.37 (4H, m), 4.58 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.52 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.57 (1H, br d, *J*=5.9 Hz);

MS (EI) : *m/z* 467(M<sup>+</sup>), 209, 172, 151, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 467.2268, found : *m/z* 467.2254.

**61B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{30}$  +211.6 ° (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.13-1.20 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.36 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 1.46 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 1.78-1.95 (3H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 3.12 (1H, dd, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.36 (1H, dd, *J*=6.6, 9.2 Hz), 4.25-4.37 (5H, m), 6.45 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.49 (1H, br d, *J*=5.9 Hz).

◆ **Isopropyl *cis*-4*a*,7*a*-dihydro-3-isopropoxy-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**62A**, **62B**)**

Methyl *cis*-4*a*,7*a*-dihydro-3-methoxy-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**60A**, **60B**) と同様に (12.5 時間加熱還流)、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-



2-oxazolone (**5 3**) (0.500 g, 1.7 mmol), diisopropyl azodicarboxylate (1.01 ml, 5.1 mmol, 3 eq.), benzene (0.24 ml) から、(4aR, 7aR) 体 (**6 2 A**, 0.141 g, 0.28 mmol, 17%)、(4aS, 7aS) 体 (**6 2 B**, 0.500 g, 1.01 mmol, 59%) を得た (56% d.e.)。

**6 2 A** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{29}$  -214.8 ° (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.08 (3H, s), 1.11-1.17 (1H, m), 1.29 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.32 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.34 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.36 (3H, s), 1.47 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.61-1.92 (5H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 3.17 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.34 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 4.59 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 4.97 (br septet, 1H, *J*=6.2 Hz), 5.08 (septet, 1H, *J*=6.2 Hz), 6.48 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.55 (1H, d, *J*=5.9 Hz);

MS (EI) : *m/z* 495(M<sup>+</sup>), 209, 172, 151, 121, 95.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 495.2581, found : *m/z* 495.2566.

**6 2 B** : 無色結晶 : mp 129.6 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{28}$  +215.0 ° (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.13-1.20 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.32 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.33 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.34 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.49 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.63-1.95 (5H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 3.11 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.36 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 4.35 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 5.00 (1H, m), 5.07 (1H, septet, *J*=6.2 Hz), 6.43 (1H, d, *J*=5.5Hz), 6.48 (1H, br d, *J*=5.5Hz).

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> : C, 58.17; H, 7.53; N, 8.48.

Found : C, 58.23; H, 7.61; N, 8.45.

◆ **Benzyl 3-benzyloxy-*cis*-4a,7a-dihydro-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5, 4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (63A, 63B)**

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-3-methoxy-6-oxo-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.

1] heptane-1-carbonyl]-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**60A**, **60B**)と同様に、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**53**) (0.4 g, 1.36 mmol), dibenzyl azodicarboxylate (1.63 ml, 5.45 mmol, 4 eq.), benzene (0.19 ml) から、(4*aR*, 7*aR*) 体 (**63A**, 0.125 g, 0.21 mmol, 15%)、(4*aS*, 7*aS*) 体 (**63B**, 0.569 g, 0.96 mmol, 71%) を得た (64% d.e.)。

**63A** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{30} -187.8^\circ$  (c 0.74, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.74 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.08 (3H, s), 1.12-1.16 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.39 (2H, tq, *J*=6.6, 7.3 Hz), 1.58-1.90 (5H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 3.13 (1H, dt, *J*=6.6, 8.8 Hz), 3.30 (1H, dt, *J*=6.6, 8.8 Hz), 4.57 (1H, dd, *J*=3.7, 7.4 Hz), 5.10 (1H, br d, *J*=11.7 Hz), 5.24 (1H, d, *J*=11.7 Hz), 5.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.54 (1H, br d, *J*=5.9 Hz), 7.29-7.41 (10H, m);

MS (EI) : *m/z* 591(M<sup>+</sup>), 209, 91, 44.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 591.2581, found : *m/z* 591.2595.

**63B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{31} +165.3^\circ$  (c 1.21, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.82 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.11-1.17 (1H, m), 1.14 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.43 (2H, sextet, *J*=6.6 Hz), 1.60-1.66 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.24-2.29 (1H, m), 3.08 (1H, dt, *J*=6.6, 8.8 Hz), 3.33 (1H, dt, *J*=6.6, 8.8 Hz), 4.33 (1H, dd, *J*=3.7, 7.4 Hz), 5.14-5.32 (4H, m), 6.42 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 6.48 (1H, br d, *J*=5.9 Hz), 7.31-7.41 (10H, m).

◆ **Methyl *cis*-4*a*,7*a*-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)-oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-methoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**64A**, **64B**)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-Dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**54**) (0.150 g, 0.47 mmol), dimethyl azodicarboxylate (0.273 g, 1.87 mmol, 4 eq.),

benzene (0.06 ml) をボンベンロール中、12 時間加熱還流した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt=9:1 → 8:2) で分離精製し、(4aR, 7aR) 体 (**64A**) と (4aS, 7aS) 体 (**64B**) の混合物 (0.044 g, 0.09 mmol, 20%) 及び (4aS, 7aS) 体 (**64B**, 0.137 g, 0.29 mmol, 63%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) より、**64A** : **64B** = 16 : 84 (68% d.e.)

**64A** : <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.82 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.15-1.20 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.62-1.94 (5H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.81 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.05 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.61 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.46 (1H, d, *J*=5.1 Hz), 6.56 (1H, d, *J*=5.1 Hz).

**64B** : 無色結晶 : mp 143.5 °C (from hexane);

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +215.4 ° (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (9H, s), 1.15-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.76 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.05 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.35 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 6.46 (2H, s);

MS (EI) : *m/z* 467(M<sup>+</sup>), 424, 237, 151, 71.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 467.2268, found : *m/z* 467.2263.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> : C, 56.52; H, 7.11; N, 8.99.

Found : C, 56.11; H, 7.21; N, 9.22.

◆ Ethyl *cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-ethoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**65A**, **65B**)

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-methoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**64A**, **64B**)と同様に、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**54**) (0.150 g, 0.47 mmol), diethyl azodicarboxylate (0.29 g, 1.87 mmol, 4

eq.), benzene (0.06 ml) から、(4aR, 7aR) 体 (**65 A**) と (4aS, 7aS) 体 (**65 B**) の混合物 (0.036 g, 0.07 mmol, 15%) 及び (4aS, 7aS) 体 (**65 B**, 0.177 g, 0.36 mmol, 77%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) より、**65 A** : **65 B** = 16 : 84 (68% d.e.)

**65 A** : <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.82 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.14-1.20 (1H, m), 1.31 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.37 (3H, s), 1.62-1.95 (5H, s), 2.04-2.10 (1H, m), 2.83 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.05 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 4.16-4.36 (4H, m), 4.62 (1H, dd, *J*=3.7, 7.4 Hz), 6.44 (1H, d, *J*=5.1 Hz), 6.50 (1H, br d, *J*=5.1 Hz).

**65 B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{30} +194.2^\circ$  (*c* 1.65, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (9H, s), 1.14-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.347 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.352 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.61-1.69 (2H, m), 1.78-1.95 (3H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.76 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 3.04 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 4.25-4.36 (5H, m), 5.30 (2H, s);

MS (EI) : *m/z* 495(M<sup>+</sup>), 452, 237, 151, 71.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 495.2581, found : *m/z* 495.2560.

◆ **Isopropyl *cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)-oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-isopropoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**66 A**, **66 B**)**

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-methoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**64 A**, **64 B**)と同様に、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 4**) (0.150 g, 0.47 mmol), diisopropyl azodicarboxylate (0.37 ml, 1.87 mmol, 4 eq.), benzene (0.06 ml) から、(4aR, 7aR) 体 (**66 A**) と (4aS, 7aS) 体 (**66 B**) の混合物 (0.047 g, 0.09 mmol, 19%) 及び (4aS, 7aS) 体 (**66 B**, 0.162 g, 0.31 mmol, 66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) より、**66 A** : **66 B** = 15 : 85 (70% d.e.)

**66 A** :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.83 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.15-1.20 (1H, m), 1.28-1.35 (12H, m), 1.38 (3H, s), 1.62-1.90 (5H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.84 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.62 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 4.96 (1H, m), 5.08 (1H, septet,  $J=5.9$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.50 (1H, br d,  $J=5.1$  Hz).

**66 B** : 無色結晶 : mp 147.9 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{27} +200.8^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.85 (9H, s), 1.15-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.33 (12H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.61-1.69 (2H, m), 1.78-1.96 (3H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.77 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.35 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 5.00 (1H, br s), 5.1 (1H, septet,  $J=5.9$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.42 (1H, s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$  : C, 59.64; H, 7.89; N, 8.02.

Found : C, 59.88; H, 7.97; N, 8.19.

◆ **Benzyl 3-benzyloxy-*cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (67A, 67B)**

Methyl *cis*-4a,7a-dihydro-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-methoxy-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**64 A**, **64 B**)と同様に、3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-[(2,2-dimethylpropyl)oxy]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 4**) (0.150 g, 0.47 mmol), dibenzyl azodicarboxylate (0.557 g, 1.87 mmol, 4 eq.), benzene (0.06 ml) から、(4a*R*, 7a*R*) 体 (**67 A**) と (4a*S*, 7a*S*) 体 (**67 B**) の混合物 (0.100 g, 0.16 mmol, 35%) 及び (4a*S*, 7a*S*) 体 (**67 B**, 0.167 g, 0.27 mmol, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) より、**67 A** : **67 B** = 14 : 86 (72% d.e.)

**67 A** :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.75 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.12-1.18 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.59-1.90 (5H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.79 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 3.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.60 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 5.07-5.30 (4H, m), 6.36 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.49 (1H, br d,

$J=5.1$  Hz), 7.25-7.41 (10H, m).

**67B** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{28} +158.9^\circ$  ( $c$  1.42,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.80 (9H, br s), 1.12-1.18 (1H, m), 1.15 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.59-1.67 (2H, m), 1.77-1.91 (3H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.73 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 5.15 (1H, br d,  $J=11.7$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.42 (1H, br s), 7.25-7.41 (10H, m);

MS (EI) :  $m/z$  619( $\text{M}^+$ ), 575, 237, 151, 91, 44.

HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ) :  $m/z$  619.2894, found :  $m/z$  619.2910.

## 2 - 3 [4+2] 環化付加体の反応性

### ( 2-3-1 ) 新規脱アシル化法の開発

\* 開環・*trans*-4-メトキシ化 :

◆ (4*S*, 5*R*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-  
[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-  
carbonyl]-2-oxazolidinone (68A)

Isopropyl (4*aR*, 7*aR*)-*cis*-4*a*,7*a*-dihydro-3-isopropoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (**59A**) (0.800 g, 1.71 mmol) の MeOH 溶液 (17.1 ml) に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.016 g, 0.09 mmol, 0.05 eq.) を加え、室温中 2 ~ 3 分間攪拌した後、 $\text{NEt}_3$  (0.05 ml, 0.34 mmol, 0.2 eq.) を加えた。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}=9:1$ ) で精製し、無色アモルファス (0.828 g, 1.66 mmol, 97%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} -74.8^\circ$  ( $c$  0.88,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.12 (3H, s), 1.15-1.19 (1H, m), 1.22-1.27 (12H, m), 1.25 (3H,

s), 1.65-1.69 (2H, m), 1.79-1.90 (3H, m), 2.17-2.33 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.40 (1H, br s), 4.94-5.02 (2H, m), 5.73 (1H, br s), 6.15 (1H, br), 6.50 (1H, br s);

MS (EI) : m/z 499 ( $M^+$ ), 467, 181, 180, 43.

HRMS (EI) Calcd for  $C_{23}H_{37}N_3O_9$  ( $M^+$ ) : m/z 499.2530, found : m/z 499.2488.

◆ (4R, 5S)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-  
[(1S, 2R)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-  
carbonyl]-2-oxazolidinone (68B)

Isopropyl (4*S*, 7*aS*)-*cis*-4*a*,7*a*-dihydro-3-isopropoxy-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-6-oxo-oxazolino[5,4-*e*][1,3,4]oxadiazine-1-carboxylate (59B) (3.528 g, 7.55 mmol) の MeOH 溶液 (80 ml) に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.072 g, 0.38 mmol, 0.05 eq.) を加え、室温中 2~3 分間攪拌した後、NEt<sub>3</sub> (0.21 ml, 1.51 mmol, 0.2 eq.) を加えた。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=9:1) で精製し、無色結晶 (3.521 g, 7.05 mmol, 94%) を得た。

mp 140.7 ~ 141.4 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

$[\alpha]_D^{26} +65.2^\circ$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.07 (3H, s), 1.12-1.17 (1H, m), 1.23-1.30 (12H, m), 1.30 (3H, s), 1.64-1.75 (4H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.50 (3H, s), 4.53 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 4.92-5.02 (2H, m), 5.78 (1H, br s), 6.11 (1H, br), 6.47 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{37}N_3O_9$  : C, 55.30; H, 7.45; N, 8.41.

Found : C, 55.29; H, 7.52; N, 8.53.

\* 脱アシル化法の開発 :

◆ (±)-*trans*-5-[1,2-Bis(ethoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-  
2-oxazolidinone (74, R<sup>2</sup>=Et)

(1) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> による方法 :

(±)-*trans*-5-[1,2-Bis(ethoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-pivaloyl-2-oxazolidone (0.200 g, 0.53 mmol) の MeOH 溶液 (1.1 ml) に Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.347 g, 1.06 mmol, 2eq.) を加え、室温で 15 分間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=8:2) で精製し、無色アモルファス (0.092 g, 0.32 mmol, 59%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.29 (6H, t, *J*=7.0 Hz), 3.38 (3H, s), 4.21-4.27 (4H, m), 5.07 (1H, s), 6.17 (1H, br s), 7.15 (2H, br s).

◆ (±)-*trans*-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (74, R<sup>2</sup>=*t*-Pr)

(2) LiOH による方法 :

(±)-*trans*-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-pivaloyl-2-oxazolidone (0.200 g, 0.50 mmol) に MeOH (2.64 ml), H<sub>2</sub>O (0.53 ml), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.104 g, 2.5 mmol, 5eq.) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。クエン酸 (0.521 g, 2.5 mmol, 5eq.) を加えて中和し Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加えて乾燥させた後、溶媒を減圧下留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=7:3) で精製し、無色アモルファス (0.135 g, 0.42 mmol, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (12H, d, *J*=5.8 Hz), 3.34 (3H, s), 4.68-5.30 (3H, m), 6.11 (1H, br s), 7.14 (1H, br s), 7.40 (1H, br s).

(3) 銅アート錯体による方法 :

CuI (1.662 g, 8.73 mmol, 4.4 eq.) の THF 懸濁液をアルゴン雰囲気下 -30 °C に冷却し、*n*-BuLi (1.60M in hexane; 9.92 ml, 15.86 mmol, 8.0 eq.) を滴下して 30 分間攪拌した。(±)-*trans*-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-pivaloyl-2-oxazolidone (0.800 g, 1.98 mmol) の THF 溶液 (9.2 ml) を加え、-30 °C で 30 分間、0 °C で 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (4.3 ml) を加えた。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加えて乾燥させた後シリカゲルシ



ョートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色アモルファス (0.510 g, 1.60 mmol, 81%) を得た。

◆ (4R, 5S)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (75B)

(4) NaBH<sub>4</sub>-MeOH による方法：

NaBH<sub>4</sub> (0.182 g, 4.80 mmol, 8 eq.) の THF 懸濁液 (6.4 ml) をアルゴン雰囲気下 0 °C に冷却し、(4R, 5S)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-[(1S, 2R)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolidinone (**68B**) (0.300 g, 0.6 mmol) の THF (6.2 ml) 溶液、MeOH (0.924 g, 28.82 mmol, 48 eq.) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。再び 0 °C に冷却し、MeOH (32 ml) を加えて 15 分間攪拌し、Amberlist (3.2 g, H<sup>+</sup>型) を加えて更に 20 分間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色アモルファス (0.035 g, 0.11 mmol, 18%) を得た。

(5) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-LiOH [LiOOH] による方法：

(4R, 5S)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-[(1S, 2R)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolidinone (**68B**) (0.300 g, 0.6 mmol) を THF (9.6 ml), H<sub>2</sub>O (2.4 ml) に溶かし、0 °C 冷却下 30% 過酸化水素水 (0.545 g, 4.80 mmol, 8 eq.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.050 g, 1.20 mmol, 2 eq.) を順次加え、0 °C にて 6 時間攪拌した。1.5N Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (0.666 g, 5.28 g, 8.8 eq.; in H<sub>2</sub>O 3.5 ml) を加えて過剰の過酸化水素を分解した後、AcOEt にて抽出 (100 ml)、洗浄 (brine, 20 ml × 3)、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、脱アシル体 (0.044 g, 0.14 mmol, 23%) を得、原料を回収した (0.131 g, 44%)。又、水層を塩酸酸性にして AcOEt にて抽出することにより、不斉補助剤 (1S, 2R)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]-heptane-1-carboxylic acid (0.048 g, 0.24 mmol, 40%) を回収した。

(6) PhCH<sub>2</sub>SLiによる方法 (PhCH<sub>2</sub>OLiによる方法もこれと同様である) :

PhCH<sub>2</sub>SLi (0.124 g, 1.00 mmol, 2.5 eq.) を THF (2 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下氷冷して *n*-BuLi (1.55M in hexane; 0.39 ml, 0.60 mmol, 1.5 eq.) を滴下して 15 分間攪拌した後、(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolidinone (**68B**) (0.200 g, 0.4 mmol) の THF (2 ml) 溶液を加えた。0 °C にて 2 時間攪拌した後シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色アモルファス (0.030 g, 0.093 mmol, 23%) を得た。

(6) LiBH<sub>4</sub> - MeOH (1 : 2) による方法

(LiBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub> - MeOH (1:1, 1:3) による方法もこれと同様である) :

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolidinone (**68B**) (0.300 g, 0.6 mmol) を THF (8 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下氷冷して LiBH<sub>4</sub> (2.0M in THF; 2.4 ml, 4.80 mmol, 8 eq.) を加え、続いて MeOH (0.39 ml, 9.62 mmol, 16 eq.) の THF (2.2 ml) 溶液を滴下した。氷冷下 2.5 時間攪拌した後シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、脱アシル体 (無色アモルファス; 0.134 g, 0.42 mmol, 70%) を得た。又、この時、不斉補助剤のアルコール体 (**76**) (無色油状物; 0.085 g, 0.46 mmol, 77%) を回収した。

$[\alpha]_D^{25} +99.6^\circ$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.29 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 4.92-5.07 (2H, m), 5.07 (1H, br s), 6.20 (1H, br), 6.92 (2H, br s);

MS (EI) : *m/z* 320(MH<sup>+</sup>), 204, 162, 118, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>) : *m/z* 320.1458, found : *m/z* 320.1423.

(6) NaBH<sub>4</sub> - LiCl - MeOH (20 : 20 : 10) による方法 :

NaBH<sub>4</sub> (0.303 g, 8.01 mmol, 20 eq.), LiCl (0.339 g, 8.01 mmol, 20 eq.) を THF (10 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下 0 °C で 30 分間攪拌した後、(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolidinone (**68 B**) (0.200 g, 0.4 mmol) の THF (2 ml) 溶液、MeOH (0.16 ml, 4.0 mmol, 10 eq.) の THF (1 ml) 溶液を順次加えた。0 °C にて 24 時間攪拌した後、シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、脱アシル体 (無色アモルファス; 0.087 g, 0.27 mmol, 68%) を得た。又、この時、不斉補助剤のアルコール体 (**76**) (無色油状物; 0.056 g, 0.31 mmol, 76%) を回収した。

**\* 回収アルコール体 (**76**) のカルボン酸 (**77**) への変換反応：**

LiBH<sub>4</sub>-MeOH (1:2) 法により回収したアルコール体 (**76**) (0.922 g, 5 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) 溶液に、氷冷下 Bu<sub>4</sub>NCl (0.073 g, 0.25 mmol, 0.05 eq.), NaBr (0.054 g, 0.5 mmol, 0.1 eq.), H<sub>2</sub>O (3 ml), TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical; 0.008 g, 0.05 mmol, 0.01 eq.) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.5 ml) 溶液、NaHCO<sub>3</sub> (0.054 g / NaClO 1 ml; 1.406 g) を NaClO (8.5~13.5% in H<sub>2</sub>O; 26 ml, ca.77 eq.) に溶解したものを順次加え、0 °C にて 2.5 時間攪拌した。2*N* KOH aq を加えて反応溶液をアルカリ性にして生成カルボン酸を塩にし、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄 (30 ml × 3) した。水層を塩酸酸性にし、抽出 (Et<sub>2</sub>O, 30 ml × 3)、洗浄 (brine, 30 ml × 3)、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) した後、溶媒を減圧留去することにより、白色結晶 (**77**) (0.786 g, 3.96 mmol, 79%) を得た。

**( 2-3-2 ) 4 位の置換反応**

**◆ (4*R*, 5*S*)-4-Butyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=Bu)**

CuI (0.525 g, 2.76 mmol, 4.4 eq.) の THF (13.2 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下 -30 °C に冷却し、*n*-BuLi (1.59*M* in hexane; 3.15 ml, 5.01 mmol, 8 eq.) を滴下し、30 分間攪拌した。

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.200 g, 0.626 mmol) の THF (2.9 ml) 溶液、BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.089 g, 0.626 mmol, 1 eq.) を順次加えて -30 °C にて 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.4 ml) を加えて反応を停止させた。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加えて乾燥させ、シリカゲルショートカラム (AcOEt) にて濾過し、溶媒を減圧下留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=7:3 → 6:4) で精製し、無色アモルファス (0.170 g, 0.491 mmol, 79%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +73.3^\circ$  (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (3H, t, *J*=6.6 Hz), 1.26-1.29 (12H, m), 1.33-1.44 (4H, m), 1.56-1.76 (2H, m), 3.83 (1H, br s), 4.98 (2H, m), 5.90-6.39 (2H, br), 6.77 (1H, br s);

MS (EI) : *m/z* 346(MH<sup>+</sup>), 302, 259, 204, 162, 118, 103, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : *m/z* 346.1978, found : *m/z* 346.1970.

◆ (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=*i*-Pr)

無水 LiCl (0.175 g, 4.13 mmol, 8.8 eq.), CuCN (0.185 g, 2.07 mmol, 4.4 eq.) の THF (9.9 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下 -30 °C に冷却し、*i*-PrMgBr (0.40M in THF; 4.70 ml, 1.88 mmol, 4 eq.) を滴下し、30 分間攪拌した。(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.150 g, 0.47 mmol) の THF (2.2 ml) 溶液、BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.067 g, 0.47 mmol, 1 eq.) を順次加えて -30 °C にて 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.1 ml) を加えて反応を停止させた。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加えて乾燥させ、シリカゲルショートカラム (AcOEt) にて濾過し、溶媒を減圧下留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=7:3 → 6:4) で精製し、無色アモルファス (0.132 g, 0.40 mmol, 85%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} +56.8^\circ$  (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (6H, d, *J*=6.6 Hz), 1.29 (12H, d, *J*=6.2 Hz), 1.83 (1H, septet, *J*=6.6 Hz), 3.61 (1H, br), 4.98 (2H, m), 6.20 (2H, br), 6.67 (1H, br s);

MS (EI) : m/z 332(MH<sup>+</sup>), 302, 288, 245, 204, 162, 118, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : m/z 332.1822, found : m/z 332.1800.

◆ (4*R*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-  
2-oxazolidinone (82, R<sup>3</sup> = *t*-Bu)

CuCN (0.185 g, 2.07 mmol, 4.4 eq.) の THF (9.9 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下 -30 °C に冷却し、*t*-BuMgBr (1.12 M in THF; 3.36 ml, 3.76 mmol, 8 eq.) を滴下し、30 分間攪拌した。(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (75 B) (0.150 g, 0.47 mmol) の THF (2.2 ml) 溶液、BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.067 g, 0.47 mmol, 1 eq.) を順次加えて -30 °C にて 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.1 ml) を加えて反応を停止させた。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加えて乾燥させ、シリカゲルショートカラム (AcOEt) にて濾過し、溶媒を減圧下留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=95:5 → 7:3) で精製し、無色アモルファス (0.121 g, 0.35 mmol, 75%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +50.0 ° (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (9H, s), 1.29 (12H, d, *J*=6.2 Hz), 3.57 (1H, br), 4.99 (2H, m), 6.29 (2H, br), 6.71 (1H, br s);

MS (EI) : m/z 346(MH<sup>+</sup>), 288, 204, 162, 118, 76, 57, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : m/z 346.1978, found : m/z 346.1974.

◆ (4*R*, 5*S*)-4-Cyclopentyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-  
2-oxazolidinone (82, R<sup>3</sup> = *cyclo*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>)

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (82, R<sup>3</sup> = *i*-Pr) と同様に、無水 LiCl (0.117 g, 2.76 mmol, 8.8 eq.), CuCN (0.123 g, 1.38 mmol, 4.4 eq.)/THF (5.0 ml), *cyclo*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>MgBr (0.44M in THF; 2.82 ml, 1.25 mmol, 4 eq.), (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (75 B) (0.100 g, 0.31 mmol) / THF (1.2 ml), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.045 g, 0.31 mmol, 1 eq.) から、無色アモルファス (0.090 g, 0.25 mmol,

80%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} +67.5^\circ$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.15-1.42 (3H, m), 1.28 (12H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.63 (4H, m), 1.82 (2H, m), 3.71 (1H, br s), 4.98 (2H, m), 6.26 (2H, br), 6.70 (1H, br s);

MS (EI) :  $m/z$  358( $\text{MH}^+$ ), 314, 271, 204, 162, 118, 103, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{MH}^+$ ) :  $m/z$  358.1978, found :  $m/z$  358.1988.

◆ (4*R*, 5*S*)-4-Cyclohexyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-  
2-oxazolidinone (82,  $\text{R}^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ )

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (82,  $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ ) と同様に、無水 LiCl (0.117 g, 2.76 mmol, 8.8 eq.), CuCN (0.123 g, 1.38 mmol, 4.4 eq.)/THF (5.0 ml), *cyclo-C*<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgBr (0.31M in THF; 4.04 ml, 1.25 mmol, 4 eq.), (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (75 B) (0.100 g, 0.31 mmol) / THF (1.2 ml),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.045 g, 0.31 mmol, 1 eq.) から、無色アモルファス (0.098 g, 0.26 mmol, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +53.9^\circ$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (2H, m), 1.09-1.36 (4H, m), 1.28 (12H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.50 (1H, m), 1.61-1.85 (4H, m), 3.58 (1H, br s), 4.98 (2H, m), 6.23 (2H, br), 6.67 (1H, br s);

MS (EI) :  $m/z$  372( $\text{MH}^+$ ), 328, 285, 204, 162, 118, 103, 76, 43.

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{MH}^+$ ) :  $m/z$  372.2135, found :  $m/z$  372.2133.

◆ (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-phenyl-  
2-oxazolidinone (82,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ )

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (82,  $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ ) と同様に ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}=7:3$ )、無水 LiCl (0.526 g, 12.40 mmol, 8.8 eq.), CuCN (0.555 g, 6.20 mmol, 4.4 eq.) / THF (33.8 ml), PhMgBr (0.63M in THF; 8.90 ml, 5.64 mmol, 4

eq.), (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.450 g, 1.41 mmol) / THF (8.5 ml), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.200 g, 1.41 mmol, 1 eq.) から、無色結晶 (0.440 g, 1.20 mmol, 85%) を得た。

mp 148 ~ 149 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[α]<sub>D</sub><sup>29</sup> +97.0 ° (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.23-1.32 (12H, m), 4.98 (3H, m), 6.28 (1H, br s), 5.91-6.51 (1H, br), 6.90 (1H, br), 7.34-7.42 (5H, m);

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : C, 55.88; H, 6.34; N, 11.50.

Found : C, 55.68; H, 6.35; N, 11.28.

◆ (4*R*, 5*S*)-4-Benzyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-  
2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>Ph)

(4*R*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=*t*-Bu) と同様に、CuCN (0.185 g, 2.07 mmol, 4.4 eq.) / THF (9.9 ml), PhCH<sub>2</sub>MgCl (1.06M in THF; 3.56 ml, 3.76 mmol, 8 eq.), (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.150 g, 0.47 mmol) / THF (2.2 ml), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.067 g, 0.47 mmol, 1 eq.) から、無色アモルファス (0.140 g, 0.37 mmol, 79%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +72.6 ° (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (12H, d, *J*=6.2 Hz), 2.84 (1H, br s), 3.06 (1H, br s), 4.11 (1H, br s), 4.96 (2H, septet, *J*=6.2 Hz), 5.42-6.47 (2H, br), 6.86 (1H, br);

MS (EI) : m/z 379(MH<sup>+</sup>), 293, 288, 204, 162, 118, 91, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : m/z 379.1743, found : m/z 379.1764.

◆ (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-Bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-vinyl-  
2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=Vinyl)

CuCN (0.555 g, 6.20 mmol, 4.4 eq.) / THF (33.8 ml), CH<sub>2</sub>=CH-MgBr (1.01M in THF; 11.16

ml, 11.28 mmol, 8 eq.), (4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.450 g, 1.41 mmol) / THF (8.5 ml), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.200 g, 1.41 mmol, 1 eq.) から、(4*R*, 5*S*)-4-*tert*-butyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=*t*-Bu) と同様に、無色アモルファス (0.320 g, 1.02 mmol, 72%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +86.3 ° (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 1.29 (6H, d, *J*=6.2 Hz), 4.39 (1H, br s), 4.98 (2H, m), 5.32 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 5.42 (1H, d, *J*=16.9 Hz), 5.90 (1H, ddd, *J*=6.6, 10.3, 16.9 Hz), 5.96 (1H, br), 6.21 (1H, br s), 6.92 (1H, br s);

MS (EI) : m/z 316(MH<sup>+</sup>), 288, 272, 204, 162, 118, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : m/z 316.1508, found : m/z 316.1512.

◆ (4*R*, 5*S*)-4-Allyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-  
2-oxazolidinone (**82**, R<sup>3</sup>=Allyl)

(4*R*, 5*S*)-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-4-methoxy-2-oxazolidinone (**75 B**) (0.100 g, 0.31 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 -50 °C に冷却し、allyltrimethylsilane (0.143 g, 1.25 mmol, 4 eq.), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.045 ml, 0.31 mmol, 1 eq.) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 ml) 溶液を順次滴下して、温度を徐々に室温まで戻しながら 10 時間搅拌した。シリカゲルシヨートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=7:3) で精製し、無色アモルファス (0.097 g, 0.29 mmol, 94%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +75.4 ° (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (12H, d, *J*=5.9 Hz), 2.34-2.50 (2H, m), 3.95 (1H, br s), 4.97 (2H, m), 5.21 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 5.23 (1H, d, *J*=18.3 Hz), 5.72-5.82 (1H, m), 6.14 (2H, br), 6.84 (1H, br s);

MS (EI) : m/z 330(MH<sup>+</sup>), 243, 204, 162, 118, 76, 43.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) : m/z 330.1665, found : m/z 330.1697.



## 2-4 アミノアルコール系光学活性物質への誘導

### (2-4-1) 光学活性 2-アミノアルコール類への変換

(1) *N*-Boc 化 :

◆ (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-butyl-2-oxazolidinone (83, R<sup>3</sup>=Bu)

【一般法】 (4*R*, 5*S*)-4-Butyl-5-[1,2-bis(isopropoxycarbonyl)hydrazino]-2-oxazolidinone (82, R<sup>3</sup>=Bu) (0.125 g, 0.33 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) 溶液に NEt<sub>3</sub> (0.116 g, 1.15 mmol, 3.5 eq.), di-*tert*-butyl dicarbonate (0.215 g, 0.98 mmol, 3 eq.), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine; 0.040 g, 0.33 mmol, 1 eq.) を順次加え、室温にて 9 時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: AcOEt=97:3 → 95:5) で精製し、無色油状物 (0.190 g, 0.33 mmol, 100%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +34.9^\circ$  (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (3H, t, *J*=6.8 Hz), 1.22-1.40 (16H, m), 1.53 (18H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.98-5.10 (2H, m), 5.46\* (0.18H, d, *J*=2.0 Hz), 5.53\* (0.18H, d, *J*=2.0 Hz), 5.46\* (0.32H, d, *J*=2.0 Hz), 5.46\* (0.32H, d, *J*=2.0 Hz).

[\* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (83, R<sup>3</sup>=*i*-Pr)

無色油状物 :

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.17-1.41 (12H, m), 1.51 (18H, s), 4.24 (1H, m), 5.01 (2H, m), 5.64\* (0.4H, m), 5.97\* (0.6H, m).

[\* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-*tert*-butyl-2-oxazolidinone  
(83, R<sup>3</sup> = *t*-Bu)

無色油状物 :

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (9H, s), 1.18-1.43 (12H, m), 1.53 (18H, s), 4.18 (1H, m), 4.96 (2H, m), 6.06 (1H, m).

◆ (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-cyclopentyl-2-oxazolidinone  
(83, R<sup>3</sup> = *cyclo*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>)

無色油状物 :

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> +29.6 ° (c 0.71, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.22-1.43 (15H, m), 1.52 (18H, m), 1.56-1.83 (6H, m), 4.36 (1H, m), 4.97-5.10 (2H, m), 5.66\* (0.34H, d, *J*=1.5 Hz), 5.71\* (0.34H, d, *J*=1.5 Hz), 5.92\* (0.16H, d, *J*=1.5 Hz), 5.99\* (0.16H, d, *J*=1.5 Hz).

[ \* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-cyclohexyl-2-oxazolidinone  
(83, R<sup>3</sup> = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

無色油状物 :

[α]<sub>D</sub><sup>29</sup> +27.9 ° (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.98-1.35 (17H, m), 1.52 (18H, m), 1.60-1.93 (6H, m), 4.21 (1H, m), 4.98-5.08 (2H, m), 5.65\* (0.13H, d, *J*=1.5 Hz), 5.71\* (0.13H, d, *J*=1.5 Hz), 5.99\* (0.37H, d, *J*=1.5 Hz), 6.06\* (0.37H, d, *J*=1.5 Hz).

[ \* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ **(4R, 5S)-3-tert-Butoxycarbonyl-5-[[2-tert-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-phenyl-2-oxazolidinone**  
**(83, R<sup>3</sup>=Ph)**

無色油状物 :

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.27-1.43 (21H, m), 1.52 (9H, m), 5.01 (2H, m), 5.30 (1H, m), 5.42\* (0.4H, m), 5.85\* (0.6H, m), 7.28 (5H, m).

[ \* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ **(4R, 5S)-4-Benzyl-3-tert-butoxycarbonyl-5-[[2-tert-butoxycarbonyl-1,2-bis(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-2-oxazolidinone**  
**(83, R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>Ph)**

無色油状物 :

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.11-1.40 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.51 (9H, s), 3.09 (2H, m), 4.57 (1H, m), 4.96 (2H, m), 5.66\* (0.45H, m), 5.94\* (0.55H, m), 7.23 (5H, m).

[ \* : rotational isomers of C-5 proton]

◆ **(4R, 5S)-3-tert-Butoxycarbonyl-5-[[2-tert-butoxycarbonyl-1,2-bis-(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-vinyl-2-oxazolidinone**  
**(83, R<sup>3</sup>=Vinyl)**

無色油状物 :

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.15-1.37 (12H, m), 1.44 (9H, s), 1.50 (9H, s), 4.56-6.17 (7H, m).

◆ **(4R, 5S)-4-Allyl-3-tert-butoxycarbonyl-5-[[2-tert-butoxycarbonyl-1,2-bis(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-2-oxazolidinone (83, R<sup>3</sup>=Allyl)**

無色油状物 :

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> +36.7 ° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.22-1.36 (12H, m), 1.52-1.55 (18H, m), 2.57 (2H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 4.99-5.09 (2H, m), 5.20-5.26 (2H, m), 5.46\* (0.19H, d,  $J=2.6$  Hz), 5.53\* (0.19H, d,  $J=2.6$  Hz), 5.73 (1H, ddt,  $J=7.0, 9.9, 17.2$  Hz), 5.84\* (0.31H, d,  $J=2.6$  Hz), 5.91\* (0.31H, d,  $J=2.6$  Hz).

[ \* : rotational isomers of C-5 proton]

(2) 光学活性 2-アミノアルコールへの変換 :

◆ (2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-1-hexanol

((2*R*)-*N*-Boc-norleucinol) (**84**,  $\text{R}^3 = \text{Bu}$ )

【一般法】 (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis(isopropoxycarbonyl)]hydrazino]-4-butyl-2-oxazolidinone (**83**,  $\text{R}^3 = \text{Bu}$ ) (0.297 g, 0.54 mmol) の EtOH (11 ml) 溶液に  $\text{NaBH}_4$  (0.082 g, 2.18 mmol, 4 eq.), MeOH (0.070 g, 2.18 mmol, 4 eq.) を順次加え、室温にて 24 時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}=9:1 \rightarrow 7:3$ ) で精製し、無色結晶 (0.094 g, 0.43 mmol, 80%) を得た。

mp 39 ~ 40 °C (from hexane);

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +20.8^\circ$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.92 (3H, t,  $J=5.4$  Hz), 1.09-1.75 (6H, m), 1.45 (9H, s), 3.13 (1H, br s), 3.59 (3H, br s), 4.84 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  : C, 60.80; H, 10.67; N, 6.45.

Found : C, 60.92; H, 10.87; N, 6.51.

◆ (2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methyl-1-butanol

((2*R*)-*N*-Boc-valinol) (**84**,  $\text{R}^3 = \textit{iPr}$ )

無色油状物 :

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +22.5^\circ$  ( $c$  1.06,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.91 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.84 (1H, m), 2.69 (1H, br s), 3.43 (1H, m), 3.60 (1H, dd,  $J=6.6, 11.0$  Hz), 3.69 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.71 (1H, m);

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) :  $m/z$  407( $2\text{MH}^+$ ), 204( $\text{MH}^+$ ), 148.

HRMS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ) :  $m/z$  204.1600, found :  $m/z$  204.1581.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3,3-dimethyl-1-butanol**

**((2*R*)-*N*-Boc-*tert*-leucinol) (84,  $\text{R}^3 = t\text{-Bu}$ )**

無色結晶 : mp 107.2 °C (from hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6.6^\circ$  ( $c$  1.70,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.92 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.76 (1H, br s), 3.52 (3H, m), 4.79 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  : C, 60.80; H, 10.67; N, 6.45.

Found : C, 60.52; H, 10.83; N, 6.41.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-cyclopentyl-1-ethanol**

**((2*R*)-*N*-Boc-cyclopentylglycinol) (84,  $\text{R}^3 = \text{cyclo-C}_5\text{H}_9$ )**

無色油状物 :

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 21.5^\circ$  ( $c$  1.25,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.19-1.97 (9H, m), 1.47 (9H, s), 2.79 (1H, br s), 3.24-3.92 (3H, m), 4.83 (1H, br s);

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) :  $m/z$  459( $2\text{MH}^+$ ), 230( $\text{MH}^+$ ), 174, 72.

HRMS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ) :  $m/z$  230.1756, found :  $m/z$  230.1759.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-cyclohexyl-1-ethanol**

**((2*R*)-*N*-Boc-cyclohexylglycinol) (84,  $\text{R}^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ )**

無色結晶 : mp 84 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{28} +13.6^\circ$  ( $c$  1.30,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.78-1.95 (11H, m), 1.45 (9H, s), 2.51 (1H, br s), 3.24-3.87 (3H, m), 4.78 (1H, br).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  : C, 64.17; H, 10.36; N, 5.76.

Found : C, 64.26; H, 10.52; N, 5.77.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-phenyl-1-ethanol**

**((2*R*)-*N*-Boc-phenylglycinol) (84,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ )**

無色結晶 : mp 137.3 ~ 138 °C (from hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$[\alpha]_D^{25} -39.4^\circ$  ( $c$  1.62,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.39 (9H, s), 2.52 (1H, br s), 3.76 (2H, d,  $J=5.0$  Hz), 4.72 (1H, m), 5.34 (1H, br s), 7.22 (5H, s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  : C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90.

Found : C, 65.79; H, 8.13; N, 6.01.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-phenyl-1-propanol**

**((2*R*)-*N*-Boc-phenylalaninol) (84,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$ )**

無色結晶 : mp 96.8 °C (from hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$[\alpha]_D^{24} +24.4^\circ$  ( $c$  1.62,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (9H, s), 2.81 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 3.12 (1H, br), 3.35-4.10 (3H, m), 4.94 (1H, br), 7.17 (5H, s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  : C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57.

Found : C, 66.69; H, 8.68; N, 5.61.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-butenol**

**((2*R*)-*N*-Boc-vinylglycinol) (84,  $\text{R}^3 = \text{Vinyl}$ )**

無色結晶 : mp 36.5 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{24} +30.5^\circ$  ( $c$  1.68,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.45 (9H, s), 2.59 (1H, br s), 3.80 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.97 (1H, br s), 5.14 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.73-6.17 (1H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$  : C, 57.73; H, 9.15; N, 7.48.

Found : C, 57.96; H, 9.31; N, 7.46.

◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-4-pentenol**

**((2*R*)-*N*-Boc-allylglycinol) (84,  $\text{R}^3=\text{Allyl}$ )**

無色結晶 : mp 46.8 °C (from hexane);

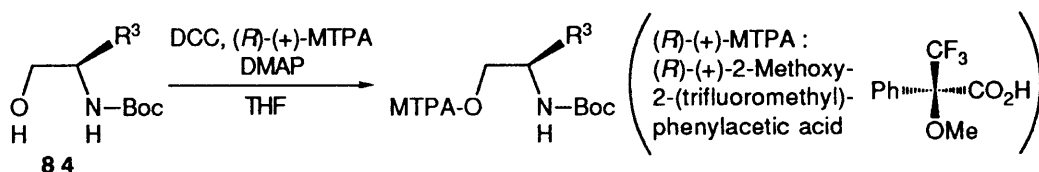
$[\alpha]_D^{27} -14.7^\circ$  ( $c$  1.73, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 (9H, s), 2.25 (1H, quintet,  $J=7.0$  Hz), 2.31 (1H, quintet,  $J=7.0$  Hz), 2.90 (1H, br s), 3.59 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.79 (1H, s), 5.11 (1H, dd,  $J=1.5$ , 10.3 Hz), 5.13 (1H, dd,  $J=1.5$ , 17.3 Hz), 5.78 (1H, ddt,  $J=7.0$ , 10.3, 17.3 Hz).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  : C, 59.67; H, 9.52; N, 6.96.

Found : C, 59.87; H, 9.68; N, 7.01.

\* 2-アミノアルコール体の光学純度検定 (MTPA エステル化) :



◆ **(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-phenyl-1-ethyl (R)-(+)-2-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenylacetate ( $\text{R}^3=\text{Ph}$ )**

【一般法】 (R)-(+)-2-Methoxy-2-(trifluoromethyl)phenylacetic acid (0.057 g, 0.24 mmol, 2.1 eq.) の THF (1.2 ml) 溶液に氷冷下 DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide) (0.048 g, 0.23 mmol, 2 eq.) の THF (1.2 ml) 溶液を滴下し、0 °C で 30 分間攪拌した後、(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-phenyl-1-ethanol (**84**,  $\text{R}^3=\text{Ph}$ ) (0.027 g, 0.12 mmol) の THF (3.5 ml) 溶液、

DMAP (0.007 g, 0.06 mmol, 0.5 eq.) を順次加え、室温にて 9 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=5:5 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、無色油状物 (0.052 g, 0.12 mmol, 100%) を得た。

HPLC 検定により、*R*体 : *S*体 = 100 : 0 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (9H, s), 3.44 (3H, s), 4.56 (2H, m), 5.05 (2H, br s), 7.23-7.40 (10H, m).

HPLC 定量条件 :

- i) Column : CHIRALCEL OD (250×4.6 mm)
- ii) Eluent : Hexane:*i*-PrOH = 99:1
- iii) Flow rate : 0.5 ml / min.
- iv) Wave length : 254 nm
- v) Scale : 0.08 mV
- vi) Retention time : 43.8 min. (*R*体) ; 50.1 min. (*S*体)

## ( 2-4-2 ) 2 - オキサゾリジノン体への変換

### ◆ (4*R*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinone (86, R<sup>3</sup> = *i*-Pr)

【一般法】 (2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-1-hexanol (84, R<sup>3</sup> = *i*-Pr) (0.200 g, 0.98 mmol) の THF (19.6 ml) 溶液に 0 °C 冷却下 SOCl<sub>2</sub> (0.936 g, 7.87 mmol, 8 eq.) を滴下して、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=9:1 → 8:2) で精製し、無色結晶 (0.127 g, 0.98 mmol, 100%) を得た。

mp 71.6 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 8.3 ° (c 1.78, CHCl<sub>3</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +17.5 ° (c 2.58, EtOH);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.86 (3H, d, *J*=3.8 Hz), 0.97 (3H, d, *J*=3.8 Hz), 1.32-2.07 (1H, m), 3.37-4.53 (3H, m), 7.04 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> : C, 55.80; H, 8.58; N, 10.84.

Found : C, 55.60; H, 8.35; N, 10.72.

### ◆ (4*R*)-4-*tert*-Butyl-2-oxazolidinone (86, R<sup>3</sup> = *t*-Bu)



無色結晶 : mp 120.3 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

$[\alpha]_D^{29} +21.8^\circ$  (c 1.81, MeOH);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (9H, s), 3.62 (1H, m), 4.28 (2H, m), 7.29 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> : C, 58.72; H, 9.15; N, 9.78.

Found : C, 58.86; H, 9.26; N, 9.84.

◆ (4*R*)-4-Phenyl-2-oxazolidinone (86, R<sup>3</sup>=Ph)

無色結晶 : mp 132 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

$[\alpha]_D^{29} -56.7^\circ$  (c 1.29, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $[\alpha]_D^{28} -62.9^\circ$  (c 2.11, EtOH);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 4.04-5.09 (3H, m), 6.27 (1H, br s), 7.37 (5H, s).

Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> : C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58.

Found : C, 66.03; H, 5.58; N, 8.62.

◆ (4*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone (86, R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>Ph)

無色結晶 : mp 88 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

$[\alpha]_D^{28} +63.0^\circ$  (c 1.07, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 2.87 (2H, d, *J*=6.0 Hz), 3.78-4.57 (3H, m), 5.87 (1H, br s), 7.17 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> : C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90.

Found : C, 67.51; H, 6.26; N, 7.86.

( 2-4-3 ) α-アミノ酸類への変換

(1) PDC 酸化による合成法 :

◆ Methyl (2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoate

((2*R*)-*N*-Boc-norleucine methyl ester) (87, R<sup>3</sup>=Bu)

【一般法】 (2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-1-hexanol (84, R<sup>3</sup>=Bu) (0.120 g, 0.55 mmol)

の DMF (2.1 ml) 溶液に PDC (pyridinium dichromate; 2.078 g, 5.52 mmol, 10 eq.) を加え、室温で 6 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O (5 ml), AcOEt (2 ml) を順次加え、AcOEt にて抽出 (50 ml × 4), 洗浄 (brine, 20 ml × 3), 乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、溶媒を減圧留去した後、残渣を少量の Et<sub>2</sub>O に溶かし、ジアゾメタンの Et<sub>2</sub>O 溶液を過剰量加えて再び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=2:8 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=95:5) で精製し、無色油状物 (0.117 g, 0.48 mmol, 86%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} - 7.9^\circ$  (c 1.90, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (3H, t, *J*=5.6 Hz), 1.15-1.97 (6H, m), 1.45 (9H, s), 3.72 (3H, s), 4.26 (1H, m), 4.95 (1H, br);

MS (CI, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>): *m/z* 491(2MH<sup>+</sup>), 391, 246(MH<sup>+</sup>), 190.

HRMS (CI, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): *m/z* 246.1705, found: *m/z* 246.1693.

#### ◆ Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoate

((2*R*)-*N*-Boc-valine methyl ester) (87, R<sup>3</sup>=*i*-Pr)

無色油状物:

$[\alpha]_D^{28} - 10.4^\circ$  (c 1.51, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 0.95 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.44 (9H, s), 2.04 (1H, septet, *J*=6.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.18 (1H, dd, *J*=4.8, 9.2 Hz), 4.94 (1H, br d, *J*=9.2 Hz);

MS (CI, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>): *m/z* 232(MH<sup>+</sup>), 176, 132.

HRMS (CI, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): *m/z* 232.1549, found: *m/z* 232.1582.

#### ◆ Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-3,3-dimethylbutanoate

((2*R*)-*N*-Boc-*tert*-leucine methyl ester) (87, R<sup>3</sup>=*t*-Bu)

無色油状物:

$[\alpha]_D^{30} - 9.6^\circ$  (c 2.02, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (9H, s), 1.41 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.10 (1H, d, *J*=9.6 Hz),

5.05 (1H, br d,  $J=9.6$  Hz);

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) :  $m/z$  491( $2\text{MH}^+$ ), 246( $\text{MH}^+$ ), 190.

HRMS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ) :  $m/z$  246.1705, found :  $m/z$  246.1689.

◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-cyclopentylacetate**

**((2*R*)-*N*-Boc-cyclopentylglycine methyl ester) (87,  $\text{R}^3 = \text{cyclo-C}_5\text{H}_9$ )**

無色結晶 : mp 68 °C (from hexane);

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8.2$  ° ( $c$  1.28,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.27-1.76 (9H, m), 1.45 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.98 (1H, br).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  : C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44.

Found : C, 60.67; H, 9.10; N, 5.46.

◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-cyclohexylacetate**

**((2*R*)-*N*-Boc-cyclohexylglycine methyl ester) (87,  $\text{R}^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ )**

無色結晶 : mp 87.2 °C (from hexane);

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 24.0$  ° ( $c$  1.48,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.03-1.30 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.57-1.77 (6H, m), 3.73 (3H, s), 4.20 (1H, dd,  $J=5.1, 8.8$  Hz), 5.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  : C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16.

Found : C, 62.06; H, 9.47; N, 5.24.

◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-phenylacetate**

**((2*R*)-*N*-Boc-phenylglycine methyl ester) (87,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ )**

無色結晶 : mp 105 °C (from hexane);

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} - 134.7$  ° ( $c$  1.47,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (60 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (9H, s), 3.72 (3H, s), 5.17-5.79 (2H, m), 7.37 (5H, s).

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{19}NO_4$  : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28.

Found : C, 63.54; H, 7.39; N, 5.33.

◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-3-phenylpropanoate**

**((2*R*)-*N*-Boc-phenylalanine methyl ester) (87,  $R^3 = CH_2Ph$ )**

無色油状物 :

$[\alpha]_D^{27} -51.4^\circ$  ( $c$  1.72,  $CHCl_3$ );

$^1H$ -NMR (60 MHz/ $CDCl_3$ ) 1.40 (9H, s), 3.09 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.71 (3H, s), 4.61 (1H, m),  
4.97 (1H, br), 7.24 (5H, m);

MS (CI,  $i$ - $C_4H_{10}$ ) :  $m/z$  280( $MH^+$ ), 224, 88.

HRMS (CI,  $i$ - $C_4H_{10}$ ) Calcd for  $C_{15}H_{22}NO_4$  ( $MH^+$ ) :  $m/z$  280.1549, found :  $m/z$  280.1531.

◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-4-pentenoate**

**((2*R*)-*N*-Boc-allylglycine methyl ester) (87,  $R^3 = Allyl$ )**

無色油状物 :

$[\alpha]_D^{27} -18.2^\circ$  ( $c$  1.81,  $CHCl_3$ );

$^1H$ -NMR (60 MHz/ $CDCl_3$ ) 1.42 (9H, s), 2.50 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.73 (3H, s), 4.38 (1H, m),  
4.88-6.18 (4H, m);

MS (CI,  $i$ - $C_4H_{10}$ ) :  $m/z$  459( $2MH^+$ ), 230( $MH^+$ ), 174.

HRMS (CI,  $i$ - $C_4H_{10}$ ) Calcd for  $C_{11}H_{20}NO_4$  ( $MH^+$ ) :  $m/z$  230.1392, found :  $m/z$  230.1404.

(2)  $KMnO_4$  -  $KOH$  による合成法 :

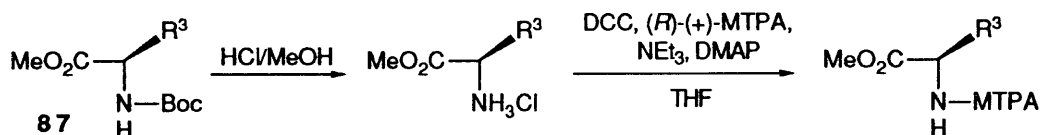
◆ **Methyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoate**

**((2*R*)-*N*-Boc-valine methyl ester) (87,  $R^3 = i$ -Pr)**

【一般法】 (4*R*, 5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-{[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis(isopropoxycarbonyl)]hydrazino}-4-isopropyl-2-oxazolidinone (83,  $R^3 = i$ -Pr) (0.110 g, 0.21 mmol) の  $t$ -BuOH (4.5 ml) -  $H_2O$  (1.1 ml) 混合溶液に  $KMnO_4$  (1.307 g, 8.27 mmol, 40 eq.),  $KOH$  (0.232 g, 4.13

mmol, 20 eq.) の水溶液 (1.2 ml) を順次加え、室温で 21 時間攪拌した。氷冷下ホルムアルデヒド水溶液 (35%; 4 ml) を加え 1 時間攪拌して過剰の  $\text{KMnO}_4$  を分解した後、クエン酸を加えて反応溶液を酸性にし、AcOEt にて抽出 (35 ml  $\times$  4), 洗浄 (brine, 25 ml  $\times$  3), 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。溶媒を減圧留去した後、残渣を少量の  $\text{Et}_2\text{O}$  に溶かし、ジアゾメタンの  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液を過剰量加えて再び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =2:8  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :AcOEt=95:5) で精製し、無色油状物 (0.044 g, 0.19 mmol, 92%) を得た。

\*  $\alpha$ -アミノ酸の光学純度検定 (MTPA アミド化):



◆ **Methyl (2*R*)-2-[(*R*)-(+)-2-methoxy-2-(trifluoromethyl)-phenylacetamide]hexanoate ( $\text{R}^3 = \text{Bu}$ )**

【一般法】 (*R*)-(+)-2-Methoxy-2-(trifluoromethyl)phenylacetic acid (0.060 g, 0.26 mmol, 2.1 eq.) の THF (1.2 ml) 溶液に氷冷下 DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide) (0.051 g, 0.24 mmol, 2 eq.) の THF (1.2 ml) 溶液を滴下し、0 °C で 30 分間攪拌した後、methyl (2*R*)-2-amino-hexanoate hydrochloride (methyl (2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoate (**87**,  $\text{R}^3 = \text{Bu}$ ) (0.030 g, 0.12 mmol) を塩酸酸性メタノールで処理後、溶媒を減圧留去したもの) の THF (3.5 ml) 懸濁液、 $\text{NEt}_3$  (0.034 ml, 0.24 mmol, 2 eq.), DMAP (0.008 g, 0.06 mmol, 0.5 eq.) を順次加え、室温にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =2:8  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製し、無色油状物 (0.044 g, 0.12 mmol, 100%) を得た。

HPLC 検定により、*R*体 : *S*体 = 100 : 0 であった。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.83 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.11-1.29 (3H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 3.55 (3H, t,  $J=1.5$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.66 (1H, td,  $J=8.1, 4.8$  Hz), 7.04

(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.56 (2H, m).

HPLC 定量条件：

- i) Column : LiChrospher Si60 (250×4 mm, 5 μm)
- ii) Eluent : Hexane:AcOEt = 9:1
- iii) Flow rate : 1.0 ml / min.
- iv) Wave length : 254 nm
- v) Scale : 0.04 mV
- vi) Retention time : 11.9 min.(*R*体) ; 14.3 min. (*S*体)

#### ( 2-4-4 ) 反応機構の考察

##### ◆ (±)-*trans*-4-Allyl-3-*tert*-butoxycarbonyl-5-methoxy-2-oxazolidinone

(89)

(±)-*trans*-4-Allyl-3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-[[2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-bis(isopropoxycarbonyl)]-hydrazino]-2-oxazolidinone (**8**) (3.141 g, 5.93 mmol) を MeOH (59.3 ml) に溶解し、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.580 g, 1.78 mmol, 0.3 eq.) を加えて室温にて2時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=95:5) で精製し、無色油状物 (0.922 g, 3.58 mmol, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.50 (3H, s), 4.07 (1H, dd,  $J=3.7, 8.8$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 5.17-5.24 (2H, m), 5.67-5.76 (1H, m).

## (( 第 3 章に関する実験 ))

### 3 - 1 光学活性 [4+2] 環化付加体の合成

#### ( 3-1-1 ) 不斉 Diels-Alder 反応

##### ◆ 5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azadibenzo[*h,k*]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one ((-)-96, (+)-96)

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 3**) (0.205 g, 0.7 mmol, 1.4 eq.), anthracene (0.089 g, 0.5 mmol)、*m*-xylene (1 ml) をボンベンロール中、139 °C にて 216 時間加熱した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane :CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=7:3 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、2 種のジアステレオマーの混合物 ((-)-96 と (+)-96) (無色アモルファス, 0.198 g, 0.42 mmol, 84%) を得た。

得られたジアステレオマーを HPLC により定量したところ、(-)-96 : (+)-96 = 3 : 97 であった。又、(+)-96 は、このまま脱アシル化の後、再結晶により容易に純粋に得ることができた。

**(-)-96** : 無色アモルファス;

$[\alpha]_D^{28}$  -118.7 ° (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (3H, d, *J*=7.3 Hz), 1.01-1.11 (1H, m), 1.07 (3H, s), 1.23-1.51 (3H, m), 1.44 (3H, s), 1.57-2.06 (5H, m), 2.95 (1H, dt, *J*=7.3, 9.9 Hz), 3.03 (1H, ddd, *J*=5.3, 7.7, 9.9 Hz), 4.41 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 4.48 (1H, dd, *J*=2.9, 8.8 Hz), 4.68 (1H, d, *J*=3.7 Hz), 4.80 (1H, dd, *J*=3.7, 8.8 Hz), 5.11 (1H, d, *J*=2.9 Hz), 7.10-7.43 (8H, m);

MS (EI) : *m/z* 471(M<sup>+</sup>), 411, 209, 178.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 471.2410, found : *m/z* 471.2418.

**(+)-96** : 無色アモルファス;

$[\alpha]_D^{27} +73.1^\circ$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.76 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 1.32-1.44 (3H, m), 1.36 (3H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.04 (1H, dt,  $J=6.2, 9.2$  Hz), 3.29 (1H, dt,  $J=6.2, 9.2$  Hz), 4.39 (1H, dd,  $J=3.7, 7.7$  Hz), 4.65 (1H, dd,  $J=3.3, 8.8$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 4.73 (1H, dd,  $J=3.3, 8.8$  Hz), 5.02 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.16-7.25 (5H, m), 7.34-7.42 (3H, m).

HPLC 定量条件:

- i) Column : LiChrospher Si60 (250×4 mm, 5  $\mu\text{m}$ )
- ii) Eluent : Hexane:AcOEt = 97:3
- iii) Flow rate : 1.0 ml / min.
- iv) Wave length : 254 nm
- v) Scale : 0.08 mV
- vi) Retention time : 41.8 min.((-)-96) ; 28.0 min. ((+)-96)

◆ **5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one** ((-)-97, (+)-97)

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 2**) (0.371 g, 1.4 mmol, 1.4 eq.)、anthracene (0.178 g, 1 mmol)、*m*-xylene (1.5 ml) をボンベンロール中、139 °C にて 216 時間加熱した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2=7:3 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製し、2 種のジアステレオマーの混合物 ((-)-97 と (+)-97) (無色結晶, 0.430 g, 0.97 mmol, 97%) を得た。

得られたジアステレオマーを HPLC により定量したところ、(-)-97 : (+)-97 = 13 : 87 であった。又、両ジアステレオマーは上述のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製できた。

**(-)-97** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{29} -119.9^\circ$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ) 0.90-0.93 (1H, m), 1.03-1.13 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.86 (3H, s), 4.26 (1H, dd,



$J=3.7, 7.7$  Hz), 4.54 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 4.79 (1H, dd,  $J=6.7, 8.8$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.16-7.42 (8H, m);

MS (EI) :  $m/z$  443( $M^+$ ), 178.

HRMS (EI) Calcd for  $C_{28}H_{29}NO_4$  ( $M^+$ ) :  $m/z$  443.2097, found :  $m/z$  443.2091.

**(+)-97** : 無色結晶 : mp 227 °C (from  $CCl_4$ -hexane);

$[\alpha]_D^{26} +79.2^\circ$  ( $c$  1.01,  $CHCl_3$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz/ $CDCl_3$ ) 0.97-1.03 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.32-1.39 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.52-1.71 (3H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 3.11 (3H, s), 4.34 (1H, dd,  $J=3.1, 7.7$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=3.1, 9.2$  Hz), 4.75 (1H, dd,  $J=3.1, 9.2$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.18-7.23 (5H, m), 7.35-7.42 (3H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{29}NO_4$  : C, 75.82; H, 6.59; N, 3.16.

Found : C, 76.17; H, 6.61; N, 3.14.

HPLC 定量条件 :

- i) Column : LiChrospher Si60 (250×4 mm, 5  $\mu$ m)
- ii) Eluent : Hexane:AcOEt = 94:6
- iii) Flow rate : 1.0 ml / min.
- iv) Wave length : 254 nm
- v) Scale : 0.08 mV
- vi) Retention time : 18.3 min.((-)-97) ; 41.0 min. ((+)-97)

◆ **3-Oxa-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]-heptane-1-carbonyl]-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one**  
**((-)-98, (+)-98)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-Propoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**53**) (0.783 g, 2.67 mmol), cyclopentadiene (4.38 ml, 53.38 mmol, 20 eq.), *m*-xylene (2.7 ml) をボンベンロール中、9 時間加熱還流した。溶媒及び過剰の cyclopentadiene を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=95:5) で精製し、2 種類のジアステレオマー **((-)-98** ((2*S*, 6*R*)-(-) 体; 0.093 g, 0.26 mmol, 10%) と **(+)-98** ((2*R*, 6*S*)-(+)) 体; 0.172 g, 0.48

mmol, 18%) を分離精製した。

**(-)-98** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{29}$  -148.8 ° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.08-1.10 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.28 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 1.35 (3H, s), 1.51 (2H, tq, *J*=7.0, 7.3 Hz), 1.59-1.74 (4H, m), 1.68 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.25 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 3.26 (1H, br s), 3.54 (1H, br s), 4.47 (1H, dd, *J*=4.0, 8.4 Hz), 4.59 (1H, dd, *J*=3.7, 7.7 Hz), 4.87 (1H, dd, *J*=4.0, 8.4 Hz), 6.10 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz), 6.16 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz);

MS (EI) : *m/z* 359(M<sup>+</sup>), 300, 209, 151, 66.

HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) : *m/z* 359.2097, found : *m/z* 359.2084.

**(+)-98** : 無色アモルファス :

$[\alpha]_D^{28}$  +100.0 ° (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.08-1.14 (1H, m), 1.15 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.29-1.31 (1H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.59-1.86 (5H, m), 1.69 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 2.29-2.34 (1H, m), 3.09 (1H, dt, *J*=6.6, 9.2 Hz), 3.28 (1H, br s), 3.36 (1H, dt, *J*=6.2, 9.2 Hz), 3.47 (1H, s), 4.43 (1H, dd, *J*=4.0, 8.4 Hz), 4.53 (1H, dd, *J*=3.7, 8.4 Hz), 4.85 (1H, dd, *J*=4.0, 8.4 Hz), 6.09 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz), 6.18 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz).

◆ **5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one**

**((-)-99, (+)-99)**

3-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-2-oxazolone (**5 2**) (0.300 g, 1.13 mmol), cyclopentadiene (1.86 ml, 22.62 mmol, 20 eq.), *m*-xylene (1.14 ml) をボンベンロール中、12 時間加熱還流した。溶媒及び過剰の cyclopentadiene を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=8:2 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、2 種類のジアステレオマー **(-)-99** ((2*S*, 6*R*)-(-) 体; 0.143 g, 0.43 mmol, 38%) と **(+)-99** ((2*R*, 6*S*)-

(+) 体; 0.143 g, 0.43 mmol, 38%) を分離精製した。

**(-)-99** : 無色結晶 : mp 85.5 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{26}$  -152.8 ° (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.08-1.16 (1H, m), 1.10 (3H, s), 1.28 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 1.32 (3H, s), 1.61-1.77 (4H, m), 1.71 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.24-2.29 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.27 (1H, br s), 3.51 (1H, br s), 4.47 (1H, dd, *J*=3.7, 7.3 Hz), 4.52 (1H, dd, *J*=3.7, 8.1 Hz), 4.87 (1H, dd, *J*=3.7, 8.1 Hz), 6.13 (2H, septet, *J*=2.9Hz).

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> : C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

Found : C, 69.16; H, 7.64; N, 4.36.

**(+)-99** : 無色結晶 : mp 102 ~ 104.5 °C (from hexane);

$[\alpha]_D^{26}$  +108.9 ° (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.09-1.15 (1H, m), 1.13 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.31 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 1.61-1.87 (5H, m), 1.70 (1H, d, *J*=10.3 Hz), 2.25-2.31 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.28 (1H, br s), 3.45 (1H, br s), 4.43 (1H, dd, *J*=3.7, 7.3 Hz), 4.61 (1H, dd, *J*=3.7, 8.1 Hz), 4.88 (1H, dd, *J*=3.7, 8.1 Hz), 6.08 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz), 6.19 (1H, dd, *J*=2.9, 5.8 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> : C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

Found : C, 69.16; H, 7.64; N, 4.36.

※ X線結晶解析による付加体の構造確認

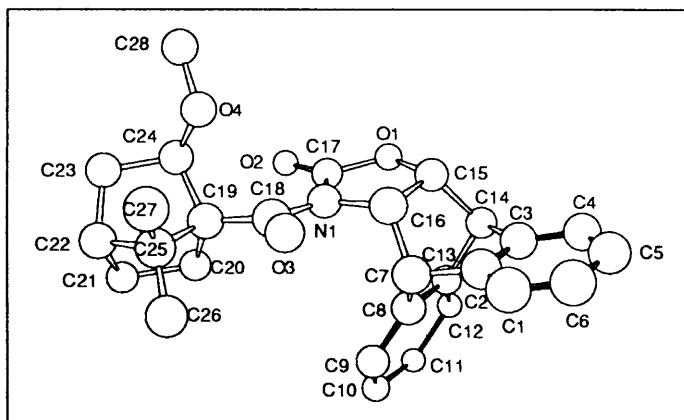
(1) (+)-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azadibenzo[*h,k*]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one ((+)-**97**)

のX線結晶解析：

X線結晶解析は、吉富製薬（株）中央研究所 原武衛氏によるものである。

データは以下の通りである：

monoclinic  $P2_1$   $\beta=90.12^\circ$   
 $a=11.324(2)$ ,  $b=12.438(3)$ ,  $c=8.130(1)$  Å  
 $V=1145.1$  Å<sup>3</sup>  $Z=2$   
 $D_x=1.286$  Mg/m<sup>3</sup>  $\mu=0.648$  mm<sup>-1</sup>  
 Nobs=1644  
 R=0.0413



(1) Atomic Parameters [O, N, C]<sup>a)</sup> ( $\times 10^4$ )

Atom	X	Y	Z	Beq
O(1)	2663 (2)	5194 (3)	5211 (4)	4.49 (8)
O(2)	4165 (2)	4872 (3)	6892 (4)	4.86 (8)
O(3)	1604 (2)	2711 (2)	8758 (4)	3.77 (7)
O(4)	4401 (2)	2102 (2)	7435 (3)	3.87 (7)
N(1)	2331 (2)	4048 (3)	7277 (4)	2.89 (7)
C(1)	-1968 (3)	4287 (3)	6488 (5)	3.52 (10)
C(2)	-857 (3)	4746 (3)	6366 (4)	2.88 (8)
C(3)	-602 (3)	5461 (3)	5080 (5)	3.27 (9)
C(4)	-1447 (4)	5696 (4)	3914 (5)	4.12 (11)
C(5)	-2561 (4)	5239 (4)	4039 (6)	4.53 (12)
C(6)	-2827 (4)	4556 (4)	5333 (6)	4.27 (11)

C(7)	170 (3)	4570 (3)	7531 (4)	2.89 (8)
C(8)	575 (3)	5654 (3)	8135 (4)	2.88 (8)
C(9)	704 (3)	5965 (4)	9751 (5)	3.60 (10)
C(10)	1073 (4)	7010 (4)	10114 (6)	4.81 (13)
C(11)	1326 (4)	7726 (4)	8869 (7)	5.02 (13)
C(12)	1209 (4)	7423 (4)	7206 (6)	4.18 (11)
C(13)	827 (3)	6369 (3)	6863 (5)	3.17 (9)
C(14)	642 (4)	5908 (3)	5171 (5)	3.56 (10)
C(15)	1439 (3)	4897 (4)	5020 (5)	3.74 (10)
C(16)	1181 (3)	4107 (3)	6436 (4)	2.93 (8)
C(17)	3159 (3)	4709 (3)	6537 (5)	3.64 (10)
C(18)	2456 (3)	3276 (3)	8540 (5)	2.90 (8)
C(19)	3547 (3)	3193 (3)	9588 (5)	2.95 (8)
C(20)	3886 (4)	4223 (4)	10547 (6)	4.34 (11)
C(21)	4698 (5)	3796 (5)	11939 (6)	5.69 (15)
C(22)	4717 (4)	2573 (4)	11680 (6)	4.58 (12)
C(23)	5448 (4)	2375 (4)	10101 (6)	4.29 (11)
C(24)	4691 (3)	2847 (3)	8697 (5)	3.18 (9)
C(25)	3441 (4)	2353 (4)	11038 (5)	3.51 (10)
C(26)	2488 (5)	2603 (5)	12326 (6)	5.20 (13)
C(27)	3260 (4)	172 (3)	10509 (5)	3.91 (11)
C(28)	5396 (5)	1835 (5)	6406 (7)	5.52 (14)

a) Thermal parameters are given by the equivalent temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).

(2) Mean Square Displacement Tensor of Atoms ( $\times 10^3$ )

Atom	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	43 (2)	65 (2)	62 (2)	6 (1)	17 (1)	26 (2)
O(2)	37 (1)	57 (2)	91 (2)	-5 (1)	3 (1)	27 (2)
O(3)	35 (1)	36 (1)	73 (2)	-5 (1)	-5 (1)	16 (1)
O(4)	48 (2)	49 (2)	50 (2)	1 (1)	9 (1)	-11 (1)
N(1)	31 (2)	33 (2)	46 (2)	1 (1)	5 (1)	7 (1)
C(1)	33 (2)	36 (2)	59 (2)	5 (2)	-1 (2)	-4 (2)
C(2)	39 (2)	31 (2)	39 (2)	9 (2)	1 (2)	-2 (2)
C(3)	46 (2)	40 (2)	38 (2)	11 (2)	0 (2)	3 (2)
C(4)	65 (3)	46 (3)	45 (2)	14 (2)	-4 (2)	5 (2)
C(5)	57 (3)	52 (2)	64 (3)	16 (2)	-19 (2)	-8 (2)
C(6)	44 (2)	49 (3)	70 (3)	5 (2)	-12 (2)	-6 (2)
C(7)	33 (2)	37 (2)	39 (2)	4 (2)	1 (1)	7 (2)
C(8)	28 (2)	39 (2)	42 (2)	7 (2)	3 (1)	0 (2)
C(9)	34 (2)	53 (3)	50 (2)	1 (2)	4 (2)	-6 (2)
C(10)	48 (2)	67 (3)	67 (3)	0 (2)	-2 (2)	-19 (3)
C(11)	49 (3)	48 (3)	93 (4)	1 (2)	-2 (3)	-10 (3)

C(12)	38 (2)	44 (2)	77 (3)	-1 (2)	5 (2)	4 (2)
C(13)	35 (2)	35 (2)	50 (2)	6 (2)	2 (2)	6 (2)
C(14)	42 (2)	42 (2)	51 (2)	8 (2)	7 (2)	13 (2)
C(15)	43 (2)	53 (3)	46 (2)	12 (2)	9 (2)	9 (2)
C(16)	36 (2)	37 (2)	39 (2)	5 (2)	1 (2)	0 (2)
C(17)	40 (2)	38 (2)	61 (2)	6 (2)	11 (2)	14 (2)
C(18)	36 (2)	27 (2)	47 (2)	3 (2)	5 (2)	0 (2)
C(19)	35 (2)	30 (2)	48 (2)	-1 (2)	-1 (2)	1 (2)
C(20)	61 (3)	38 (2)	66 (3)	2 (2)	1 (2)	-13 (2)
C(21)	79 (3)	72 (4)	65 (3)	-11 (3)	-15 (3)	-21 (3)
C(22)	60 (3)	57 (3)	57 (3)	-3 (2)	-12 (2)	-1 (2)
C(23)	35 (2)	54 (3)	74 (3)	6 (2)	-9 (2)	1 (2)
C(24)	37 (2)	33 (2)	51 (2)	-1 (2)	4 (2)	-2 (2)
C(25)	51 (2)	44 (2)	38 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (2)
C(26)	73 (3)	73 (3)	52 (3)	6 (3)	20 (2)	-1 (3)
C(27)	58 (3)	32 (2)	59 (2)	-2 (2)	3 (2)	10 (2)
C(28)	69 (3)	65 (3)	75 (3)	-1 (3)	30 (3)	-16 (3)

### (3) Bond Distances (Å)

O(1)-C(15)	1.4430 (49)	O(1)-C(17)	1.3553 (51)	O(2)-C(17)	1.1916 (47)
O(3)-C(18)	1.2075 (44)	O(4)-C(24)	1.4203 (49)	O(4)-C(28)	1.4439 (60)
N(1)-C(16)	1.4716 (46)	N(1)-C(17)	1.3855 (51)	N(1)-C(18)	1.4123 (48)
C(1)-C(2)	1.3857 (53)	C(1)-C(6)	1.3917 (60)	C(2)-C(3)	1.4032 (53)
C(2)-C(7)	1.5139 (49)	C(3)-C(4)	1.3767 (58)	C(3)-C(14)	1.5165 (57)
C(4)-C(5)	1.3976 (66)	C(5)-C(6)	1.3860 (67)	C(7)-C(8)	1.5064 (55)
C(7)-C(16)	1.5626 (51)	C(8)-C(9)	1.3774 (56)	C(8)-C(13)	1.3940 (55)
C(9)-C(10)	1.3963 (69)	C(10)-C(11)	1.3793 (73)	C(11)-C(12)	1.4099 (73)
C(12)-C(13)	1.4081 (61)	C(13)-C(14)	1.5040 (57)	C(14)-C(15)	1.5533 (60)
C(15)-C(16)	1.5410 (56)	C(18)-C(19)	1.5030 (51)	C(19)-C(20)	1.5473 (60)
C(19)-C(24)	1.5473 (53)	C(19)-C(25)	1.5797 (56)	C(20)-C(21)	1.5505 (71)
C(21)-C(22)	1.5363 (78)	C(22)-C(23)	1.5484 (66)	C(22)-C(25)	1.5600 (62)
C(23)-C(24)	1.5425 (61)	C(25)-C(26)	1.5370 (64)	C(25)-C(27)	1.5440 (60)

### (4) Bond Angles (degree)

C(15)-O(1)-C(17)	11.62 (32)	C(24)-O(4)-C(28)	112.87 (32)
C(16)-N(1)-C(17)	11.53 (30)	C(16)-N(1)-C(18)	17.32 (29)
C(17)-N(1)-C(18)	130.75 (31)	C(2)-C(1)-C(6)	119.08 (38)
C(1)-C(2)-C(3)	120.18 (34)	C(1)-C(2)-C(7)	126.29 (34)
C(3)-C(2)-C(7)	113.52 (31)	C(2)-C(3)-C(4)	120.28 (37)
C(2)-C(3)-C(14)	112.87 (33)	C(4)-C(3)-C(14)	126.85 (37)
C(3)-C(4)-C(5)	119.54 (40)	C(4)-C(5)-C(6)	120.40 (41)

C(1)-C(6)-C(5)	120.46 (40)	C(2)-C(7)-C(8)	107.89 (30)
C(2)-C(7)-C(16)	105.06 (28)	C(8)-C(7)-C(16)	106.97 (29)
C(7)-C(8)-C(9)	126.42 (35)	C(7)-C(8)-C(13)	113.09 (32)
C(9)-C(8)-C(13)	120.49 (37)	C(8)-C(9)-C(10)	119.60 (40)
C(9)-C(10)-C(11)	120.56 (45)	C(10)-C(11)-C(12)	120.82 (45)
C(11)-C(12)-C(13)	117.83 (42)	C(8)-C(13)-C(12)	120.69 (38)
C(8)-C(13)-C(14)	114.01 (34)	C(12)-C(13)-C(14)	125.29 (37)
C(3)-C(14)-C(13)	108.17 (32)	C(3)-C(14)-C(15)	103.81 (33)
C(13)-C(14)-C(15)	107.54 (32)	O(1)-C(15)-C(14)	110.00 (35)
O(1)-C(15)-C(16)	105.41 (30)	C(14)-C(15)-C(16)	110.26 (31)
N(1)-C(16)-C(7)	113.74 (29)	N(1)-C(16)-C(15)	102.16 (29)
C(7)-C(16)-C(15)	109.34 (31)	O(1)-C(17)-O(2)	120.73 (38)
O(1)-C(17)-N(1)	109.25 (32)	O(2)-C(17)-N(1)	130.01 (39)
O(3)-C(18)-N(1)	115.11 (32)	O(3)-C(18)-C(19)	122.17 (34)
N(1)-C(18)-C(19)	122.67 (31)	C(18)-C(19)-C(20)	115.55 (33)
C(18)-C(19)-C(24)	116.21 (31)	C(18)-C(19)-C(25)	113.89 (31)
C(20)-C(19)-C(24)	105.00 (31)	C(20)-C(19)-C(25)	101.01 (31)
C(24)-C(19)-C(25)	103.36 (30)	C(19)-C(20)-C(21)	103.31 (37)
C(20)-C(21)-C(22)	104.34 (40)	C(21)-C(22)-C(23)	106.19 (39)
C(21)-C(22)-C(25)	101.87 (38)	C(23)-C(22)-C(25)	101.04 (34)
C(22)-C(23)-C(24)	104.84 (34)	O(4)-C(24)-C(19)	109.07 (30)
O(4)-C(24)-C(23)	114.42 (33)	C(19)-C(24)-C(23)	102.91 (32)
C(19)-C(25)-C(22)	93.55 (31)	C(19)-C(25)-C(26)	115.42 (36)
C(19)-C(25)-C(27)	115.57 (32)	C(22)-C(25)-C(26)	112.82 (35)
C(22)-C(25)-C(27)	112.45 (36)	C(26)-C(25)-C(27)	106.83 (36)

#### (5) Torsion Angles (degree)

C(17)-O(1)-C(15)-C(14)	118.032 (361)	C(17)-O(1)-C(15)-C(16)	-0.820 (421)
C(15)-O(1)-C(17)-O(2)	-179.230 (377)	C(15)-O(1)-C(17)-N(1)	1.680 (443)
C(28)-O(4)-C(24)-C(19)	172.875 (336)	C(28)-O(4)-C(24)-C(23)	-72.501 (440)
C(17)-N(1)-C(16)-C(7)	-116.401 (344)	C(17)-N(1)-C(16)-C(15)	1.304 (392)
C(18)-N(1)-C(16)-C(7)	70.110 (400)	C(18)-N(1)-C(16)-C(15)	-172.185 (304)
C(16)-N(1)-C(17)-O(1)	-1.897 (433)	C(16)-N(1)-C(17)-O(2)	179.125 (422)
C(18)-N(1)-C(17)-O(1)	170.461 (345)	C(18)-N(1)-C(17)-O(2)	-8.518 (715)
C(16)-N(1)-C(18)-O(3)	2.599 (474)	C(16)-N(1)-C(18)-C(19)	-174.829 (321)
C(17)-N(1)-C(18)-O(3)	-169.397 (368)	C(17)-N(1)-C(18)-C(19)	13.175 (590)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.898 (582)	C(6)-C(1)-C(2)-C(7)	178.315 (372)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	2.740 (642)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.196 (584)
C(1)-C(2)-C(3)-C(14)	178.352 (349)	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	179.495 (359)
C(7)-C(2)-C(3)-C(14)	-0.956 (462)	C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	125.056 (396)
C(1)-C(2)-C(7)-C(16)	121.088 (396)	C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	54.202 (406)
C(3)-C(2)-C(7)-C(16)	-59.654 (389)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.450 (631)

C(14)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.030 (407)	C(2)-C(3)-C(14)-C(13)	-52.535 (435)
C(2)-C(3)-C(14)-C(15)	61.504 (411)	C(4)-C(3)-C(14)-C(13)	126.978 (435)
C(4)-C(3)-C(14)-C(15)	-118.983 (443)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.391 (685)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-2.513 (695)	C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	126.289 (403)
C(2)-C(7)-C(8)-C(13)	-53.635 (408)	C(16)-C(7)-C(8)-C(9)	-121.134 (407)
C(16)-C(7)-C(8)-C(13)	58.942 (399)	C(2)-C(7)-C(16)-N(1)	170.234 (290)
C(2)-C(7)-C(16)-C(15)	56.762 (368)	C(8)-C(7)-C(16)-N(1)	55.733 (383)
C(8)-C(7)-C(16)-C(15)	-57.740 (376)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-178.987 (389)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	0.932 (608)	C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	179.465 (357)
C(7)-C(8)-C(13)-C(14)	-0.045 (472)	C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-0.464 (592)
C(9)-C(8)-C(13)-C(14)	-179.974 (358)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.005 (685)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.604 (741)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.127 (695)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	0.054 (621)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	179.505 (405)
C(8)-C(13)-C(14)-C(3)	53.510 (440)	C(8)-C(13)-C(14)-C(15)	-58.037 (434)
C(12)-C(13)-C(14)-C(3)	-125.974 (423)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	122.480 (427)
C(3)-C(14)-C(15)-O(1)	-175.729 (312)	C(3)-C(14)-C(15)-C(16)	-59.899 (395)
C(13)-C(14)-C(15)-O(1)	-61.242 (408)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	54.588 (413)
O(1)-C(15)-C(16)-N(1)	-0.293 (372)	O(1)-C(15)-C(16)-C(7)	120.513 (322)
C(14)-C(15)-C(16)-N(1)	-118.973 (329)	C(14)-C(15)-C(16)-C(7)	1.833 (424)
O(3)-C(18)-C(19)-C(20)	-119.500 (409)	O(3)-C(18)-C(19)-C(24)	116.789 (402)
O(3)-C(18)-C(19)-C(25)	-3.190 (515)	N(1)-C(18)-C(19)-C(20)	57.748 (479)
N(1)-C(18)-C(19)-C(24)	-65.963 (461)	N(1)-C(18)-C(19)-C(25)	174.059 (322)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	159.767 (353)	C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	-70.827 (397)
C(25)-C(19)-C(20)-C(21)	36.382 (402)	C(18)-C(19)-C(24)-O(4)	-34.630 (433)
C(18)-C(19)-C(24)-C(23)	-156.504 (330)	C(20)-C(19)-C(24)-O(4)	-163.650 (310)
C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	74.477 (370)	C(25)-C(19)-C(24)-O(4)	90.874 (342)
C(25)-C(19)-C(24)-C(23)	-30.999 (373)	C(18)-C(19)-C(25)-C(22)	179.904 (327)
C(18)-C(19)-C(25)-C(26)	-62.727 (457)	C(18)-C(19)-C(25)-C(27)	62.917 (440)
C(20)-C(19)-C(25)-C(22)	-55.571 (350)	C(20)-C(19)-C(25)-C(26)	61.798 (428)
C(20)-C(19)-C(25)-C(27)	-172.558 (341)	C(24)-C(19)-C(25)-C(22)	52.920 (345)
C(24)-C(19)-C(25)-C(26)	170.289 (350)	C(24)-C(19)-C(25)-C(27)	-64.067 (404)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-1.606 (467)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	71.021 (459)
C(20)-C(21)-C(22)-C(25)	-34.328 (458)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-67.487 (444)
C(25)-C(22)-C(23)-C(24)	38.466 (416)	C(21)-C(22)-C(25)-C(19)	54.706 (382)
C(21)-C(22)-C(25)-C(26)	-64.811 (465)	C(21)-C(22)-C(25)-C(27)	174.275 (365)
C(23)-C(22)-C(25)-C(19)	-54.638 (360)	C(23)-C(22)-C(25)-C(26)	-174.156 (368)
C(23)-C(22)-C(25)-C(27)	64.931 (428)	C(22)-C(23)-C(24)-O(4)	-122.514 (368)
C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	-4.337 (414)		

a) Looking for atom 2 to atom 3, the clockwise rotation of bond 3-4 with reference of bond 2-1 is given.



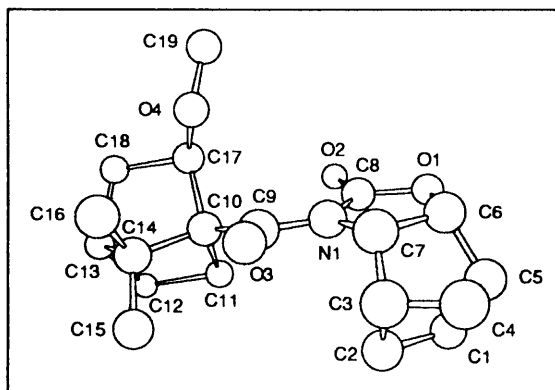
(2) (+)-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>26</sup>]decan-4-one ((+)-100)

の X 線結晶解析：

X 線結晶解析は、吉富製薬（株）中央研究所 原武衛氏によるものである。

データは以下の通りである：

monoclinic P2  $\beta=94.41^\circ$   
 $a=15.533(2)$ ,  $b=7.575(1)$ ,  $c=15.373(5)$  Å  
 $V=1803.5$  Å<sup>3</sup>  $Z=4$   
 $D_x=1.227$  Mg/m<sup>3</sup>  $\mu=0.655$  mm<sup>-1</sup>  
 $N_{obs}=2232$   
 $R=0.0757$



(1) Atomic Parameters [O, N, C]<sup>a)</sup> ( $\times 10^4$ )

Atom	X	Y	Z	Beq
O(1)	7230 (4)	586 (9)	631 (4)	6.25 (0)
O(2)	6560 (4)	-683 (9)	1690 (5)	7.01 (0)
O(3)	5057 (3)	3925 (9)	1297 (4)	5.40 (0)
O(4)	4252 (4)	-160 (9)	1439 (4)	6.17 (0)
N(1)	6146 (4)	2120 (10)	1139 (4)	4.20 (0)
C(1)	8114 (6)	3649 (16)	1331 (7)	6.79 (0)
C(2)	7355 (7)	4787 (14)	1595 (7)	6.62 (0)
C(3)	6780 (6)	5038 (14)	724 (6)	5.35 (0)
C(4)	5710 (6)	5213 (19)	67 (7)	7.36 (0)
C(5)	7963 (5)	3447 (14)	339 (7)	6.33 (0)
C(6)	7180 (6)	2195 (14)	134 (6)	5.97 (0)
C(7)	6412 (5)	3238 (14)	457 (4)	4.53 (0)
C(8)	6626 (5)	538 (13)	1236 (6)	5.08 (0)
C(9)	5429 (5)	2637 (12)	1585 (5)	3.97 (0)

C(10)	5164 (5)	1723 (11)	2395 (5)	3.97 (0)
C(11)	5904 (5)	1455 (17)	3136 (5)	5.93 (0)
C(12)	5388 (6)	1205 (20)	3989 (6)	7.18 (0)
C(13)	4450 (6)	1341 (17)	3602 (5)	5.84 (0)
C(14)	4473 (5)	2723 (12)	2892 (5)	4.35 (0)
C(15)	4769 (6)	4526 (14)	3229 (6)	6.17 (0)
C(16)	3594 (5)	3045 (14)	2368 (6)	5.30 (0)
C(17)	4758 (5)	-142 (11)	2228 (6)	4.76 (0)
C(18)	4234 (6)	-344 (14)	3053 (7)	6.46 (0)
C(19)	4133 (11)	-1724 (21)	1060 (10)	12.11 (0)

a) Thermal parameters are given by the equivalent temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).

### (2) Mean Square Displacement Tensor of Atoms ( $\times 10^3$ )

Atom	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	78 (0)	57 (0)	105 (0)	-2 (0)	23 (0)	19 (0)
O(2)	83 (0)	53 (0)	134 (0)	-18 (0)	31 (0)	-11 (0)
O(3)	59 (0)	66 (0)	83 (0)	-23 (0)	17 (0)	-20 (0)
O(4)	86 (0)	48 (0)	95 (0)	4 (0)	-26 (0)	23 (0)
N(1)	45 (0)	63 (0)	51 (0)	-4 (0)	1 (0)	5 (0)
C(1)	60 (0)	85 (0)	109 (0)	18 (0)	-26 (0)	-10 (0)
C(2)	92 (0)	57 (0)	97 (0)	9 (0)	-30 (0)	16 (0)
C(3)	72 (0)	69 (0)	62 (0)	8 (0)	6 (0)	-6 (0)
C(4)	67 (0)	117 (0)	100 (0)	9 (0)	30 (0)	-11 (0)
C(5)	51 (0)	71 (0)	122 (0)	5 (0)	26 (0)	5 (0)
C(6)	74 (0)	87 (0)	67 (0)	5 (0)	10 (0)	12 (0)
C(7)	53 (0)	82 (0)	38 (0)	-2 (0)	5 (0)	1 (0)
C(8)	57 (0)	61 (0)	76 (0)	1 (0)	14 (0)	15 (0)
C(9)	43 (0)	54 (0)	53 (0)	-2 (0)	2 (0)	2 (0)
C(10)	54 (0)	49 (0)	45 (0)	-5 (0)	-9 (0)	-2 (0)
C(11)	55 (0)	113 (0)	55 (0)	-6 (0)	-13 (0)	-6 (0)
C(12)	69 (0)	147 (0)	58 (0)	-11 (0)	10 (0)	-3 (0)
C(13)	70 (0)	100 (0)	53 (0)	-13 (0)	9 (0)	-16 (0)
C(14)	47 (0)	60 (0)	59 (0)	-2 (0)	8 (0)	4 (0)
C(15)	84 (0)	74 (0)	79 (0)	6 (0)	22 (0)	21 (0)
C(16)	46 (0)	67 (0)	88 (0)	-3 (0)	7 (0)	-5 (0)
C(17)	63 (0)	40 (0)	76 (0)	-11 (0)	-5 (0)	-2 (0)
C(18)	60 (0)	63 (0)	125 (0)	2 (0)	22 (0)	-25 (0)
C(19)	206 (0)	93 (0)	145 (0)	-16 (0)	-94 (0)	33 (0)

### (3) Bond Distances ( $\text{\AA}$ )

O(1)-C(6)	1.4375 (127)	O(1)-C(8)	1.3713 (110)	O(2)-C(8)	1.1680 (118)
-----------	--------------	-----------	--------------	-----------	--------------

O(3)-C(9)	1.2011 (103)	O(4)-C(17)	1.3938 (101)	O(4)-C(19)	1.3269 (170)
N(1)-C(7)	1.4416 (106)	N(1)-C(8)	1.4011 (114)	N(1)-C(9)	1.4116 (97)
C(1)-C(2)	1.5399 (146)	C(1)-C(5)	1.5326 (149)	C(2)-C(3)	1.5630 (129)
C(3)-C(4)	1.5809 (138)	C(3)-C(7)	1.5226 (140)	C(4)-C(5)	1.5539 (169)
C(5)-C(6)	1.5554 (138)	C(6)-C(7)	1.5443 (131)	C(9)-C(10)	1.5093 (107)
C(10)-C(11)	1.5681 (104)	C(10)-C(14)	1.5607 (112)	C(10)-C(17)	1.5604 (119)
C(11)-C(12)	1.5998 (125)	C(12)-C(13)	1.5344 (124)	C(13)-C(14)	1.5148 (135)
C(13)-C(18)	1.5526 (155)	C(14)-C(15)	1.5194 (139)	C(14)-C(16)	1.5504 (107)
C(17)-C(18)	1.5662 (140)				

#### (4) Bond Angles (degree)

C(6)-O(1)-C(8)	111.78 (71)	C(17)-O(4)-C(19)	116.17 (88)
C(7)-N(1)-C(8)	113.73 (65)	C(7)-N(1)-C(9)	117.53 (68)
C(8)-N(1)-C(9)	128.66 (69)	C(2)-C(1)-C(5)	104.86 (76)
C(1)-C(2)-C(3)	103.95 (79)	C(2)-C(3)-C(4)	99.60 (72)
C(2)-C(3)-C(7)	107.46 (77)	C(4)-C(3)-C(7)	100.12 (78)
C(3)-C(4)-C(5)	95.05 (86)	C(1)-C(5)-C(4)	102.32 (86)
C(1)-C(5)-C(6)	108.66 (80)	C(4)-C(5)-C(6)	98.02 (73)
O(1)-C(6)-C(5)	113.57 (73)	O(1)-C(6)-C(7)	105.93 (73)
C(5)-C(6)-C(7)	103.55 (81)	N(1)-C(7)-C(3)	117.49 (64)
N(1)-C(7)-C(6)	101.52 (73)	C(3)-C(7)-C(6)	105.16 (70)
O(1)-C(8)-O(2)	121.49 (84)	O(1)-C(8)-N(1)	106.96 (72)
O(2)-C(8)-N(1)	131.49 (83)	O(3)-C(9)-N(1)	115.46 (69)
O(3)-C(9)-C(10)	121.52 (69)	N(1)-C(9)-C(10)	122.96 (69)
C(9)-C(10)-C(11)	115.31 (64)	C(9)-C(10)-C(14)	115.00 (68)
C(9)-C(10)-C(17)	114.33 (63)	C(11)-C(10)-C(14)	101.57 (60)
C(11)-C(10)-C(17)	105.47 (73)	C(14)-C(10)-C(17)	103.62 (63)
C(10)-C(11)-C(12)	103.02 (62)	C(11)-C(12)-C(13)	101.24 (65)
C(12)-C(13)-C(14)	104.57 (81)	C(12)-C(13)-C(18)	108.34 (92)
C(14)-C(13)-C(18)	101.10 (70)	C(10)-C(14)-C(13)	94.15 (68)
C(10)-C(14)-C(15)	113.69 (68)	C(10)-C(14)-C(16)	115.68 (65)
C(13)-C(14)-C(15)	113.51 (72)	C(13)-C(14)-C(16)	114.49 (70)
C(15)-C(14)-C(16)	105.49 (75)	O(4)-C(17)-C(10)	110.23 (66)
O(4)-C(17)-C(18)	114.22 (69)	C(10)-C(17)-C(18)	100.59 (67)
C(13)-C(18)-C(17)	104.82 (75)		

#### (5) Torsion Angles (degree)

C(8)-O(1)-C(6)-C(5)	110.311 (869)	C(8)-O(1)-C(6)-C(7)	-2.660 (958)
C(6)-O(1)-C(8)-O(2)	178.649 (861)	C(6)-O(1)-C(8)-N(1)	1.425 (943)
C(19)-O(4)-C(17)-C(10)	155.957 (956)	C(19)-O(4)-C(17)-C(18)	-91.667 (1117)
C(8)-N(1)-C(7)-C(3)	-116.052 (819)	C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	-2.033 (881)

C(9)-N(1)-C(7)-C(3)	66.945 (948)	C(9)-N(1)-C(7)-C(6)	-179.037 (671)
C(7)-N(1)-C(8)-O(1)	0.531 (928)	C(7)-N(1)-C(8)-O(2)	-176.308 (957)
C(9)-N(1)-C(8)-O(1)	177.128 (705)	C(9)-N(1)-C(8)-O(2)	0.288 (1540)
C(7)-N(1)-C(9)-O(3)	6.533 (1025)	C(7)-N(1)-C(9)-C(10)	-170.641 (691)
C(8)-N(1)-C(9)-O(3)	-169.954 (766)	C(8)-N(1)-C(9)-C(10)	12.873 (1211)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	4.072 (992)	C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	31.429 (995)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-71.546 (967)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-37.139 (929)
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	66.748 (913)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	54.731 (855)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	-55.098 (836)	C(2)-C(3)-C(7)-N(1)	39.035 (1003)
C(2)-C(3)-C(7)-C(6)	-72.950 (871)	C(4)-C(3)-C(7)-N(1)	142.551 (769)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	30.566 (884)	C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	-53.152 (888)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	58.043 (837)	C(1)-C(5)-C(6)-O(1)	-48.971 (1061)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	65.430 (935)	C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	-154.932 (810)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-40.531 (895)	O(1)-C(6)-C(7)-N(1)	2.698 (857)
O(1)-C(6)-C(7)-C(3)	125.612 (747)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-117.071 (737)
C(5)-C(6)-C(7)-C(3)	5.843 (913)	O(3)-C(9)-C(10)-C(11)	-126.141 (840)
O(3)-C(9)-C(10)-C(14)	-8.410 (1080)	O(3)-C(9)-C(10)-C(17)	111.333 (853)
N(1)-C(9)-C(10)-C(11)	50.865 (1016)	N(1)-C(9)-C(10)-C(14)	168.596 (677)
N(1)-C(9)-C(10)-C(17)	-71.661 (934)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	158.554 (726)
C(14)-C(10)-C(11)-C(12)	33.523 (835)	C(17)-C(10)-C(11)-C(12)	-74.303 (820)
C(9)-C(10)-C(14)-C(13)	-179.488 (686)	C(9)-C(10)-C(14)-C(15)	-61.546 (922)
C(9)-C(10)-C(14)-C(16)	60.769 (918)	C(11)-C(10)-C(14)-C(13)	-54.249 (739)
C(11)-C(10)-C(14)-C(15)	63.692 (854)	C(11)-C(10)-C(14)-C(16)	-173.992 (707)
C(17)-C(10)-C(14)-C(13)	55.006 (724)	C(17)-C(10)-C(14)-C(15)	172.948 (698)
C(17)-C(10)-C(14)-C(16)	-64.737 (834)	C(9)-C(10)-C(17)-O(4)	-36.798 (910)
C(9)-C(10)-C(17)-C(18)	-157.716 (686)	C(11)-C(10)-C(17)-O(4)	-164.533 (675)
C(11)-C(10)-C(17)-C(18)	74.549 (776)	C(14)-C(10)-C(17)-O(4)	89.136 (744)
C(14)-C(10)-C(17)-C(18)	-31.782 (772)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.785 (940)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-36.563 (946)	C(11)-C(12)-C(13)-C(18)	70.642 (955)
C(12)-C(13)-C(14)-C(10)	56.747 (816)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-61.343 (986)
C(12)-C(13)-C(14)-C(16)	177.448 (767)	C(18)-C(13)-C(14)-C(10)	-55.731 (761)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-173.822 (759)	C(18)-C(13)-C(14)-C(16)	64.970 (917)
C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-71.112 (956)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	38.467 (893)
O(4)-C(17)-C(18)-C(13)	-121.450 (805)	C(10)-C(17)-C(18)-C(13)	-3.421 (868)

a) Looking for atom 2 to atom 3, the clockwise rotation of bond 3-4 with reference of bond 2-1 is given.

### ( 3-1-2 ) 光学分割

◆ (±)-3-Oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one

**(4,5-(9,10-Dihydroanthraceno)oxazolidin-2-one ; DHAOx) ((±)-101)**

5-Acetyl-3-oxa-5-azadibenzo[h, k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one (**28**) (5.00 g, 16.4 mmol) を MeOH (164 ml) に溶解し、炭酸セシウム (1.071 g, 3.3 mmol, 0.2 eq.) を加え 40 °C で 1 時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Acetone=1:1) で分離精製し、無色結晶 (4.251 g, 16.1 mmol, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 4.05 (1H, dd, *J*=3.3, 8.8 Hz), 4.36 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 4.67 (1H, d, *J*=3.7 Hz), 4.86 (1H, dd, *J*=4.0, 8.8 Hz), 5.93 (1H, s), 7.16-7.29 (6H, m), 7.34-7.39 (2H, m).

◆ **5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one ((-)-97, (+)-97)**

(±)-DHAOx ((±)-**101**) (0.264 g, 1.0 mmol) を THF (8 ml) に溶解し、NaH (60% in oil; 0.080 g, 2.0 mmol, 2 eq.) を加え室温で1時間攪拌後、(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (0.258 g, 1.3 mmol, 1.3 eq.) を塩化チオニル (10 ml) に溶解し 1 時間加熱還流して得られる黄色油状酸クロライドを加え、室温で 15 時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2 種類のジアステレオマー **(-)-97** ((2*S*, 6*R*)-(-) 体; 0.209 g, 0.47 mmol, 47%) と **(+)-97** ((2*R*, 6*S*)-(+)) 体; 0.220 g, 0.50 mmol, 50%) を得た。

これらのスペクトルデータは前述と同様であった。

◆ **(±)-3-Oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one**

**(4,5-(1,4-Cyclopenteno)oxazolidin-4-one ; CPEOx) ((±)-102)**

5-Acetyl-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one (**26**) (5.249 g, 27.2 mmol) を MeOH (100 ml) に溶かし、炭酸セシウム (1.770 g, 5.4 mmol, 0.2 eq.) を MeOH (30 ml) に溶かした

ものを加え室温で6時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=8:2 → 3:7) で精製し、無色結晶 (3.927 g, 25.9 mmol, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.20 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 1.47 (1H, dd, *J*=1.8, 9.5 Hz), 2.92 (1H, s), 3.14 (1H, s), 3.99 (1H, dd, *J*=3.3, 8.4 Hz), 4.91 (1H, dd, *J*=4.0, 8.4 Hz), 6.07 (1H, dd, *J*=2.9, 5.9 Hz), 6.12 (1H, dd, *J*=2.9, 5.9 Hz), 7.57 (1H, br s).

◆ **5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-Methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one**  
**((-)-99, (+)-99)**

(±)-CPEOx ((±)-**102**) (4.0 g, 26.47 mmol) を THF (212 ml) に溶解し、NaH (60% in oil; 2.12 g, 52.94 mmol, 2 eq.) を加え室温で1時間攪拌後、(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (5.79 g, 29.19 mmol, 1.1 eq.) を塩化チオニル (79.6 ml) に溶解し1時間加熱還流して得られる黄色油状酸クロライドを加え、室温で15時間攪拌した。シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2種類のジアステレオマー **(-)-99** ((2*S*, 6*R*)-(-) 体; 4.20 g, 12.68 mmol, 48%) と **(+)-99** ((2*R*, 6*S*)-(+)) 体; 4.11 g, 12.4 mmol, 48%) を得た。

これらのスペクトルデータは前述と同様であった。

\* 脱アシル化反応：

◆ **(2*S*, 6*R*)-(-)-3-Oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one** **((-)-DHAOx) ((-)-101)**

【一般法】 PhCH<sub>2</sub>SLi (0.25 g, 2 mmol, 2 eq.) を THF (5 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下氷冷して *n*-BuLi (1.55 M in hexane; 0.97 ml, 1.5 mmol, 1.5 eq.) を滴下して15分間攪拌した後、(2*S*, 6*R*)-(-)-5-[(1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl]-3-oxa-5-azadibenzo[h,k]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one **((-)-97)** (0.444 g, 1 mmol) の THF (5

ml) 溶液を加えた。0 °C にて 2 時間攪拌した後シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色結晶 (0.261 g, 0.99 mmol, 99%) を得た。又、この時、不斉補助剤である (1*S*, 2*R*)-2-*exo*-methoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid の benzyl thioester を 99% で回収した。

mp 244 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -60.7 ° (c 1.00, MeOH);

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): 1730, 1760 (C=O).

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32.

Found : C, 77.21; H, 4.98; N, 5.33.

この化合物の <sup>1</sup>H-NMR データは (±)-**101** と同様であった。

◆ **(2*R*, 6*S*)-(+)-3-Oxa-5-azadibenzo[*h,k*]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one ((+)-DHAOx) ((+)-101)**

無色結晶 : mp 244 °C (from hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> +60.6 ° (c 1.00, MeOH).

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32.

Found : C, 77.66; H, 5.03; N, 5.36.

この化合物の <sup>1</sup>H-NMR データは (±)-**101** と同様であった。

◆ **(2*S*, 6*R*)-(-)-3-Oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one ((-)-CPEOx) ((-)-102)**

無色結晶 : mp 190 °C (from AcOEt);

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -85.3 ° (c 1.01, MeOH);

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): 1710, 1730 (C=O).

Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 63.57; H, 6.00; N, 9.27.

Found : C, 63.59; H, 5.97; N, 9.23.

この化合物の  $^1\text{H-NMR}$  データは (±)-**102** と同様であった。

◆ (2*R*, 6*S*)-(+)-3-Oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-one

((+)-CPEOx) ((+)-102)

無色結晶 : mp 189 °C (from AcOEt);

$[\alpha]_D^{27} +85.5^\circ$  (*c* 1.00, MeOH).

Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 63.57; H, 6.00; N, 9.27.

Found : C, 63.74; H, 6.26; N, 9.20.

この化合物の  $^1\text{H-NMR}$  データは (±)-**102** と同様であった。

\* CPEOx から CPAOx への変換 (接触還元) :

◆ (2*S*, 6*R*)-(-)-3-Oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-4-one

(4,5-(1,4-Cyclopentano)oxazolidin-4-one ; CPAOx) ((-)-103)

【一般法】 (-)-CPEOx (0.626 g, 4.14 mmol) を MeOH (44 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (0.220 g) を加え水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。セライトパッドを通してパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=9:1 → 7:3) で精製し、無色結晶 (0.587 g, 3.83 mmol, 93%) を得た。

mp 181 °C (from CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>);

$[\alpha]_D^{27} -49.9^\circ$  (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>) 1.37-1.63 (4H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 2.39 (1H, br s), 2.57 (1H, br s), 3.89 (1H, dd, *J*=4.4, 10.3 Hz), 4.75 (1H, dd, *J*=4.8, 10.3 Hz), 6.49 (1H, br s).

◆ (2*R*, 6*S*)-(+)-3-Oxa-5-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-4-one

((+)-CPAOx) ((+)-103)

無色結晶 : mp 181 °C (from CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>);

$[\alpha]_D^{27} +51.3^\circ$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>);



IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1700, 1740 (C=O).

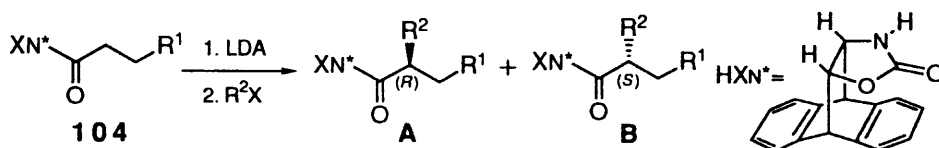
Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : C, 62.73; H, 7.24; N, 9.14.

Found: C, 62.60; H, 7.18; N, 9.04.

この化合物の  $^1\text{H-NMR}$  データは (+)-**103** と同様であった。

## 3 - 2 不斉補助剤としての利用

### ( 3-2-1 ) 不斉アルキル化反応



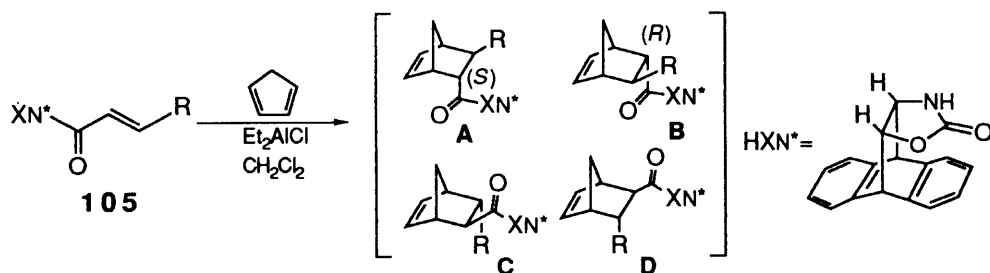
【 $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{Ph}$  のとき】 (2*R*, 6*S*)-(±)-5-Propionyl-3-oxa-5-azadibenzo[*h,k*]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one (**104**) (0.110 g, 0.35 mmol) を THF (0.69 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で lithium diisopropylamide (1.0M in THF; 0.38 ml, 0.38 mmol, 1.1 eq.) を加え、氷冷下 30 分間攪拌した後、benzyl bromide (0.12 ml, 1.01 mmol, 3.0 eq.) を加え氷冷下 2 時間攪拌した。TLC で反応終了確認後、シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexane=1:1  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製し、2 種のジアステレオマーの混合物 (**A+B**) (無色結晶, 0.100 g, 0.25 mmol, 71%) を得た。

得られたジアステレオマーを HPLC により定量したところ、(*R*)-体 (**A**): (*S*)-体 (**B**) = 120:1 であった。

HPLC 定量条件:

- i) Column: LiChrospher Si60 (250×4 mm, 5  $\mu\text{m}$ )  
+ LiChrosorb Si60 (250×4 mm, 7  $\mu\text{m}$ )
- ii) Eluent: Hexane:AcOEt = 9:1
- iii) Flow rate: 1.3 ml / min.
- iv) Wave length: 254 nm
- v) Scale: 0.16 mV
- vi) Retention time: 29.1 min.(**A**); 24.1 min. (**B**)

### ( 3-2-2 ) 不斉 Diels-Alder 反応



【R=Me のとき】(2*R*, 6*S*)-(±)-5-Crotonyl-3-oxa-5-azadibenzo[*h,k*]tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeca-8,10-dien-4-one (**105**) (0.166 g, 0.5 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 -78 °C で cyclopentadiene (0.41 ml, 5 mmol, 10 eq.) と Et<sub>2</sub>AlCl (0.94M in hexane, 0.74 ml, 0.7 mmol, 1.4 eq.) を順次加え、-78 °C で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 ml) を加え反応を止め、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水した後シリカゲルショートカラム (AcOEt) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexane=2:1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製し、4 種のジアステレオマーの混合物 (**A+B+C+D**) (無色結晶, 0.198 g, 0.5 mmol, 100%) を得た。

得られたジアステレオマーを HPLC により定量したところ、*exo*-付加体 (**C+D**): *endo*-付加体 (**A+B**) の比は 1:99 であり、更に *endo*-(2*R*)-体 (**B**): *endo*-(2*S*)-体 (**A**) の比は 55:1 であった。

HPLC 定量条件:

- i) Column : LiChrospher Si60 (250×4 mm, 5 μm)  
+ LiChrosorb Si60 (250×4 mm, 7 μm)
- ii) Eluent : Hexane:AcOEt = 19:1
- iii) Flow rate : 1.3 ml / min.
- iv) Wave length : 254 nm
- v) Scale : 0.16 mV
- vi) Retention time : 55.1 min.(**A**) ; 60.7 min. (**B**) ; 47.1 min., 53.1 min. (**C, D**)

## 引用文献

- 1) Marckward, W. *Chem. Ber.* **1892**, *25*, 2354.
- 2) Schwaneberg, H. Dissertation, Leipzig (1930).
- 3) Newman, M. S.; Addor, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1263.
- 4) a) Scholz, K. H.; Heine, H. G.; Hartmann, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1319; b) Matsuura, T.; Kunieda, T.; Takizawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 239; c) Wang, P. -C. *Heterocycles* **1985**, *9*, 2237.
- 5) a) 國枝武久、広部雅昭、有機合成化学協会誌 **1983**, *41*, 77; b) Nagamatsu, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2375; c) Kunieda, T.; Nagamatsu, T.; Higuchi, T.; Hirobe, M. *ibid.* **1988**, *29*, 2203; d) 國枝武久、薬誌 **1988**, *108*, 593; e) Otsubo, T.; Matsukawa, C.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Heterocycles* **1992**, *33*, 131.
- 6) a) Abe, Y.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5007; b) Kunieda, T.; Abe, Y.; Iitaka, Y.; Hirobe, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4291.
- 7) a) Kunieda, T.; Ishizuka, T.; Higuchi, T.; Hirobe, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3381; b) Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3449.
- 8) a) Scholz, K. H.; Heine, H. G.; Hartmann, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 2027; b) Deyrup, J. A.; Gingrich, H. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3115; c) D'Andrea, S. V.; Freeman, J. P.; Szmuskovics, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4356.
- 9) a) Scholz, K. H.; Heine, H. G.; Hartmann, W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1467; b) Sekretár, S.; Kopecky, J.; Cerny, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 899.
- 10) a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989; Vol. 7; b) Williams, R. M. *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 11.
- 11) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
- 12) a) Ishibuchi, S.; Ikematsu, Y.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3523; b) Ishibuchi, S.; Nagatani, T.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Natural Products Letters* **1992**, *1*, 21; c) Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Tetrahedron* in press.
- 13) a) 石塚忠男、國枝武久、有機合成化学協会誌 **1991**, *49*, 118; b) Kunieda, T.; Ishizuka, T. *Studies in Natural Products Chemistry*; Ed. Atta-ur-Rahman; Elsevier Science Publishers: Amsterdam; in press.

- 14) 米田文郎、有機合成化学協会誌 **1980**, 38, 679.
- 15) a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1; b) Hughes, D. L. *Organic Reactions*; Ed. Paquette, L. A. et al.; John Wiley and Sons, Inc: New York, **1992**; 42, 335.
- 16) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1987.
- 17) a) Firl, J.; Sommer, S. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1133; b) *idem, ibid.* **1969**, 1137; c) *idem, ibid.* **1970**, 1925; d) *idem, ibid.* **1970**, 1929; e) *idem, ibid.* **1971**, 4193; f) *idem, ibid.* **1972**, 4713.
- 18) a) Gustorf, E. K.; Leitich, J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 3109; b) *idem ibid.* **1969**, 3113; c) Gustorf, E. K.; White, D. V.; Kim, B.; Hess, D.; Leitich, J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1155.
- 19) a) Fitzsimmons, B. J.; Leblanc, Y.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 285; b) Fitzsimmons, B. J.; Leblanc, Y.; Chan, N.; Rokach, J. *ibid.* **1988**, 110, 5229; c) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Springer, J. P.; Rokach, J. *ibid.* **1989**, 111, 2995; d) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2889.
- 20) a) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6394; b) Trimble, L.; Vederas, J. C. *ibid.* **1986**, 108, 6397; c) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5525; d) Oppolzer, W.; Moretti, R. *ibid.* **1988**, 44, 5541; e) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *ibid.* **1988**, 44, 5553.
- 21) Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *Org. Synth.* **1965**, 45, 14 and 15.
- 22) Ishizuka, T.; Kimura, K.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1717.
- 23) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Marubayashi, N.; Kunieda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1077.
- 24) a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartroli, J.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4957; c) Evans, D. A.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *ibid.* **1987**, 28, 1123; d) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *ibid.* **1987**, 28, 6141.
- 25) Damon, R. E.; Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2849.

- 26) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley and Sons, Inc.: New York, 1967; 1, 607.
- 27) a) Soai, K.; Ookawara, A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4000; b) 碇合憲三、有機合成化学協会誌 1987, 45, 1148.
- 28) Leanna, M. R.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5029.
- 29) Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4702.
- 30) Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4185.
- 31) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2543.
- 32) Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1071.
- 33) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1830.
- 34) Ishizuka, T.; Kimura, K.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Chem. Lett.* 1992, 991.
- 35) Wuts, P. G. M.; Pruitt, L. E. *Synthesis* 1989, 622.
- 36) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* 1979, 399.
- 37) Sasaki, N. A.; Hashimoto, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6069.
- 38) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *submitted*.
- 39) Ohfuné, Y.; Nishio, H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4133.
- 40) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* 1989, 89, 149.
- 41) Matsunaga, H.; Kimura, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7715.
- 42) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737.
- 43) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 1184.
- 44) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238.
- 45) Kimura, K.; Murata, K.; Otsuka, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4461.

## 謝 辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました熊本大学薬学部薬化学研究室 國枝武久教授に深甚なる感謝の意を表します。

併せて、本研究を行うにあたり、直接有益なる御指導と御助言を賜りました当研究室 助手 石塚忠男博士に心より厚く御礼申し上げます。

X線結晶解析を行って頂きました吉富製薬株式会社中央研究所 丸林信洋、原武衛 両氏に深く感謝致します。

本研究の一部を担当並びに御協力いただきました熊本大学薬学部薬化学研究室の諸氏に感謝致します。

NMR、元素分析、マススペクトルを測定して頂いた熊本大学機器分析センター 武田勝士、白木邦子、入口利之の各氏に感謝致します。

平成5年 3月 3日

松 永 浩 文