

Title	ニッケル触媒による不斉環化反応の開発及びビスメタル化反応への展開
Author(s)	齋藤,望
Citation	北海道大学. 博士(薬学) 甲第5097号
Issue Date	2000-03-24
DOI	10.11501/3168661
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/32601
Туре	theses (doctoral)
File Information	5097.pdf



ニッケル触媒による不斉環化反応の開発 及びビスメタル化反応への展開

北海道大学大学院薬学研究科

精密合成化学分野

齋藤 望

本研究を遂行するにあたり、始終御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、北海 道大学大学院薬学研究科 森美和子教授に衷心より感謝いたします。

著者の直接の指導者として、常に暖かく御指導、御激励下さいました、北海道大 学大学院薬学研究科 佐藤美洋講師に心から御礼申し上げます。

有益なる御助言を頂きました、北海道大学大学院薬学研究科 浜田辰夫助教授、 瀧本真徳博士、西田まゆみ博士(現 広栄化学株式会社)、吉崎浩樹博士(現 広 栄化学株式会社)に深く感謝いたします。

常に討論に参加して頂き、貴重なる御助言をお聞かせ下さるとともに、様々な形 で御支援、御協力下さいました、北海道大学大学院薬学研究科 精密合成化学分野 の皆様、ならびに卒業生の皆様に厚く御礼申し上げます。

各種機器スペクトルデータを測定して下さいました、北海道大学機器分析センタ ーのオペレーターの皆さまに感謝いたします。また、X 線結晶構造解析を行なって 下さいました、千葉大学分析センター 山口健太郎博士に御礼申し上げます。

常に著者を理解し、あらゆる面から支えて下さいました両親に心から感謝いたし ます。

本研究はここに記し尽くせぬほどの多くの方々の御理解、御協力のもとに行なわれました。これまで著者を支えて下さった皆様に心から感謝し本論文を捧げます。

2000年春

著者

略語表

本論文中で以下の略語を使用した。

Ac	: acetyl
acac	: acetylacetonate
Ar	: aryl
BINAP	: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1.1'-binaphthyl
o-BiPh	: o-biphenyl
Bz	: benzoyl
cod	: 1,5-cyclooctadiene
Ср	: cyclopentadienyl
Cp*	: pentamethylcyclopentadienyl
DABCO	: diazabicylco[2.2.2]octane
dba	: dibenzylideneacetone
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	: diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	: diisobutylaluminum hydride
DMAP	: 4-(dimethylamino)pyridine
DMF	: N,N-dimethylformamide
ee	: enantiomeric excess
EE	: ethoxyethyl
(R)-H-MOP	: (R)-2-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl
mCPBA	: m-chloroperoxybenzoic acid
NMDPP	: neomenthyldiphenylphosphine
NOE	: nuclear Overhauser effect
NOESY	: nuclear Overhauser effect spectroscopy
(S)- (R) -PPFA	: $(S)-\alpha$ -[$(R)-2$ -diphenylphosphinoferrocenyl]ethyldimethylamine
PPTS	: pyridinium p-toluenesulfonate
proton sponge	e: 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene
TBAF	: tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	: tert-butyldimethylsilyl
TBDPS	: tert-butyldiphenylsilyl
THF	: tetrahydrofuran
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

序論

本論

第一章 含窒素複素環化合物の合成と天然物合成への応用	
第一節 単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築	6
第二節 ピロリチジン骨格の構築	10
第三節 インドリチジンアルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成	
第一項 インドリチジン骨格の構築	13
第二項 (-)-Elaeokanine C の合成	17
第二章 1,3-ジエンとアルデヒドの不斉環化反応の開発	
第一節 研究の背景	20
第二節 シクロペンタノール誘導体の触媒的不斉合成	
第一項光学活性配位子の検討	24
第二項反応条件の検討	27
第三節 反応機構の考察	32
第四節 適用範囲の拡大を目指した検討	37
第三章 ビスメタル化を伴う 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応への展開	
第一節 遷移金属触媒によるビスメタル化反応	44
第二節 ビスシリル化を伴う環化反応の開発	46
第三節 シリルスタニル化を伴う環化反応の開発	
第一項 シクロペンタン誘導体の合成	50
第二項 適用範囲の拡大	55
結語	59
実験の部	60
参考文献	118

1

序論

中世の時代「鉛から黄金を」作ろうとした者たちがいた。錬金術師と呼ばれた彼らは「ある物 質を異なる物質へと変換しよう」と考え、独自の方法論を打ち立てその実現に向け挑戦し続けた。 当時の神学者たちは、「神の手でつくられたものを人の手で作り出そう」とする錬金術師たちを 神と自然の摂理に敵対する異端者として罪有りとみなした。しかし現代の視点から見れば、彼ら は「この世のあらゆる物質の本質を解き明かそう」とする真理の探究者たちであった。すなわち、 ここに「物質の組成、生成・形成」を扱う学問である「化学」の始まりを見ることができる。錬 金術の時代を過ぎ、それまで信じられてきた常識を覆すような発明や発見によって、様々な自然 現象も理論的に説明することができるようになった。化学においても例外ではなく、新しい発明、 発見がきっかけとなり、さらに様々な分野に派生し、それぞれの分野で発展を遂げた。化学の一 分野である有機化学は炭素骨格を基本とする有機化合物を扱う研究領域であり、我々の生活に密 接にかかわっている。なぜなら現在の我々の生活に必要不可欠な医薬品、化粧品、衣料品などは その多くが有機化合物から成り立っているからである。そして、それらをより簡便に、より効率 良く作り出すために「有機合成化学」という研究分野が発展してきた。有機合成化学において重 要な課題の一つはいかにして効率良く炭素骨格を構築するかという点にある。それは効率的な炭 素-炭素結合形成法の開発につながり、現在では周期表のあらゆる元素を駆使した新しい反応が開 発されている。中でも、遷移金属錯体を利用した有機合成反応の開発が精力的に検討されてきた。 それらはポリマー合成の工業プロセスの開発に始まり、今日までに多くの研究がなされた結果、 精密有機合成の強力な手段として用いられるようになった。さらに、複雑な構造を有する巨大な 天然物の全合成において鍵反応としても利用されるに至り、現在「遷移金属が有機合成を変え た」とさえ言われているい。

そのような遷移金属錯体を用いた反応の大きな特徴の一つとして、多重結合間で容易に炭素-炭 素結合を形成させ得ることがあげられる。現在まで様々な遷移金属錯体によって多重結合間で重 合反応が進行することが見いだされてきたが、中でも後周期遷移金属であるニッケルは古くから、 オレフィンやアセチレンなどの重合反応に高い触媒活性を示すことが知られている²⁾。特に 1,3-ジ エンはニッケル触媒による重合反応の良い基質となり、環状オリゴマーを生成することが報告さ れている³⁾。例えばブタジエンの反応では、まず二分子のブタジエンが0価ニッケル錯体と反応し、 ビス*π*-アリルニッケル中間体 1 が生成する。中間体 1 ともう一分子のブタジエンが反応すると三 量体錯体 2 を経てシクロウンデカトリエン 5 が生成する。また、中間体 3 から還元的脱離が進行 すればビニルシクロへキセン 6 が生成し、一方錯体 4 からはシクロオクタジエン 7 が生成する (Scheme 1)。

- 1 -



このようにニッケル触媒を用いた 1,3-ジエンの重合反応は様々な環状化合物が生成する興味深い反応であるが、一般にポリブタジエンなどの鎖状の高分子化合物が生成する重合反応との競争になり制御が難しく、精密有機合成への応用はあまり報告されていなかった。しかし、近年このような重合反応のプロセスを分子内環化反応へと適用することにより、有機合成化学上、環状化合物の立体選択的構築法として有用な手段となることが報告されてきた⁴。

ニッケル触媒を用いる 1,3-ジエンと多重結合との環化反応の例を以下に示した ⁵。Wender らは、 ビスジエン 8 の分子内[4+4]環化反応が 0 価ニッケル触媒を用いることにより容易に進行し、 8 員 環化合物 9 が生成することを見い出し、さらに 9 から数工程で天然物(+)-Asteriscanolide 10 の合成 を達成し報告している ^{5d}。また玉尾、伊藤らはニッケル触媒存在下、ビスジエン 11 とシランとを 反応させると、ヒドロシリル化を経由して閉環反応が進行し化合物 12、13 が生成することを報告 している (Scheme 2)^{5g,h}。

Scheme 2

Wender



また、1,3-ジエンとアルキンとの反応では⁶⁾、例えば Wender らによって 14 の[4+2]環化反応がニ ッケル触媒を用いることにより進行し、Diels-Alder 型の生成物 15 を与えることが報告されている ^{6a)}。一方、玉尾、伊藤らはエンイン 16 をイソニトリル存在下で反応させると[2+2+1]型の環化反応 が進行し、二環式化合物 17 が得られることを報告している (Scheme 3)^{5g,h)}。



さらに、最近 Wender らは 1,3-ジエンとアレンを持つ基質 18 の環化反応によりデカリン誘導体 19 が生成することを報告しており^{7a)}、Montgomery らはジエチル亜鉛存在下で 20 のような 1,3-ジ エンとエノンの環化反応が進行することを見いだしている (Scheme 4)^{7b)}。



一方、当研究室では数年前より 1,3-ジエンとヘテロ元素を含む多重結合としてカルボニル基との反応を検討しており、その結果、新たな形式の環化反応の開発に成功し既に報告している⁸)。本反応は Scheme 5 及び Scheme 6 に示した二つの反応に分類することができる。

すなわち Scheme 5 に示す形式の反応では、基質 22 に対し 0 価ニッケル触媒存在下でトリエチ ルシランを加え反応を行なうと、5 から 7 員環の閉環体 27-I-29-I が立体選択的に生成する。本反 応では、まず0価ニッケル錯体にシランが酸化的付加し2価ヒドリドニッケル錯体 23 が生成する。 このヒドリド錯体 23 と基質 22 の 1,3-ジエン部分との反応でπ-アリルニッケル中間体 24 が生成し、 側鎖のアルデヒドと反応することにより閉環し、中間体 25 が生成する。その後、25 から還元的脱 離により内部オレフィンを持つ閉環体 26 がシリルエーテル体として立体選択的に生成したと考え られる。

序論



一方、Scheme 6 に示したように 'Bu₂Al(acac) 30 存在下で反応を行なうと、Scheme 5 に示した形 式の反応とは異なり末端オレフィンを有する閉環体 27-T-29-T が立体選択的に生成する。本反応 の機構は次のように考えられている。すなわち、0 価ニッケル錯体と基質 22 とが反応しオキサニ ッケラサイクル中間体 31 が生成する。ニッケラサイクル中間体 31 とアルミニウム試薬 30 とのト ランスメタル化、引き続くイソブチル基からのβ-水素脱離により中間体 32 が生成し、32 から還 元的脱離を経て反応が進行したものと考えられている。その結果、Scheme 5 に示した反応とは異 なり、末端オレフィンを側鎖に持つ閉環体 33 が生成する。





Scheme 5 及び Scheme 6 で述べた反応は、いずれの反応も同じ 0 価ニッケル触媒である Ni(cod)₂ を用いており、ほとんど同様の条件下で進行している。しかし、用いる試薬がシランかアルミニ

序論

ウム試薬かの違いのみによって、全く異なる経路で反応が進行している点でも非常にユニークな 反応である。

以上記してきたようにニッケル触媒を用いる多重結合間での環化反応は、多様な骨格を一段階 で構築し得ることから天然物合成の鍵反応としても用いられており、環状化合物を立体選択的に 合成するための非常に有用な方法論である。

そこで著者は当研究室で開発された Scheme 5 に示す 1,3-ジエンとアルデヒドとの立体選択的環 化反応のさらなる応用を目指し研究に着手した。

以下に本論文の概略を記す。

著者は、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応の応用性の拡大を目指し検討 を行なった結果、本反応が様々な含窒素複素環化合物の合成に適用できることを明らかにした。 さらに、本反応を鍵反応として用い、天然物(-)-Elaeokanine C の形式的全合成に成功した(第一 章)。次に、本閉環反応を不斉環化反応へと展開すべく検討した。その結果、様々な環状化合物 を光学活性体として合成することに成功し、本反応を初めて触媒的不斉環化反応へと展開するこ とができた(第二章)。さらに、ニッケル触媒を用いた本閉環反応にビメタリックな化合物ジシ ラン及びシリルスタナンを用い、ビスメタル化をともなう新しい環化反応へと展開することがで きた。(第三章)。

これらの研究の詳細について以下順に記載する。

第一章 含窒素複素環化合物の合成と天然物合成への応用⁹⁾

第一節 単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築

含窒素複素環骨格は有用な生物活性を有する化合物にしばしば見いだされる骨格であり、その 立体選択的構築法の開発は重要な課題である。著者は、序論で述べたニッケル触媒による 1,3-ジ エンとアルデヒドの環化反応を利用し含窒素複素環化合物を合成することを計画した (Scheme 7)。 すなわち、窒素原子上にアルデヒド側鎖と 1,3-ジエン側鎖を有する基質 34 に本反応を適用すれば、 含窒素複素環化合物 35 が生成するものと予想される。すなわち本方法論により、ピロリジン 36、 ピペリジン 37、アゼピン 38 骨格を有する単環式化合物、あるいはピロリチジン 39、インドリチ ジン 40、キノリチジン 41 などの二環式化合物を合成できるものと考えられる。



そこで 1,3-ジエン-アルデヒドの環化反応が含窒素複素環化合物の合成にも適用可能かどうかを 確かめるべく、まず単環式含窒素複素環化合物の合成を検討することにした。

第一章第一節 単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築

42^{*1}を基質として用い 5 員環形成反応の検討を行なった。20 mol %の Ni(cod)₂ 及び 40 mol %の PPh₃の存在下、基質 **42** と 5 当量の Et₃SiH を THF 中室温で反応させたところ、側鎖の立体配置が 完全に制御されたピロリジン誘導体 **43** が 63%の収率で単一生成物として得られてきた (Scheme 8)。



43 の側鎖の立体化学は、H_aと H_bとの間に NOE が観測されたことから syn の関係に完全に制御 されていることが明らかとなった。

閉環体 43 が生成した機構は次のように考えられる (Scheme 9)。まず、Et₃SiH の 0 価ニッケル錯 体への酸化的付加により生成した 2 価ヒドリドニッケル錯体 23 に基質 42 のジエン部分が挿入し、 π-アリルニッケル中間体 44 を与える。次に 44 のπ-アリルニッケル部分と側鎖のアルデヒド基と が反応することによって閉環し中間体 45 が生成する。その後 45 から還元的脱離が進行し、閉環 体 43 が生成すると同時に 0 価ニッケル錯体が再生し、触媒サイクルが成立する。



以上の結果から、本方法論が含窒素複素環化合物の合成にも適用可能であることが明らかとなった。そこで本反応を利用し6、7員環化合物の合成を行なうことにした。

第一章第一節 単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築

46^{*2} を基質とし同様の条件下で反応させたところ、ピペリジン誘導体 **47** が 70%の収率で単一生 成物として得られてきた (Scheme 10)。**47** の [']H NMR スペクトルにおいて H_aと H_b間の結合定数 は 9.7 Hz を示した。ピペリジン環をイス型配座で考えると、この結合定数からこれらのプロトン はそれぞれ axial に位置していると考えることができる。従って、**47** の側鎖の立体配置は *anti*の関 係に制御されていることになる。

Scheme 10



一方 48⁻³を基質として用いた閉環反応では、二種類のアゼピン誘導体 49a、49b がそれぞれ 18%、 41%の収率で得られてきた (Scheme 11)。49a と 49b はそれぞれアゼピン環の C3 位、C4 位の側鎖 に関する立体異性体であると推測されたが、立体配置を決定することはできなかった。そこで、 閉環体 49a 及び 49b を脱シリル化、水素化、酸化反応に付したところ、いずれの化合物からも同 一のケトン体 50 が単一生成物として得られた。従って、閉環体 49a と 49b は側鎖の立体化学に関 する異性体であることを確認することができた。

Scheme 11



以上の検討の結果、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応により、含窒素単 環式骨格、すなわちピロリジン環、ピペリジン環及びアゼピン環を立体選択的に構築できること が明らかとなった。

-8-

第一章第一節 単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築

*1 42 の合成は以下に示した方法で行なった (Scheme 12)。2-アミノエタノール 51 のアミノ基をト シル化した後、水酸基を TBDMS 基で保護し 52 とした。次いで 5-ブロモ-1,3-ペンタジエン 53¹⁰と縮合 し 54 とした後、脱シリル化し 55 を得た。最後に Dess-Martin 酸化 ¹¹に付し基質 42 を合成した。

Scheme 12



*2 基質 46 の合成方法を示した (Scheme 13)。トシルアミド 52 と 56¹²⁾を光延反応 ¹³⁾で縮合し 57 を 合成した。57 を脱シリル化し 58 とした後 Dess-Martin 酸化により 46 を合成した。

Scheme 13



*3 7 員環形成反応に用いた 48 は以下に示した方法で合成した (Scheme 14)。4-アミノブタノール 59 のアミノ基をトシル化しトシルアミド 60 を合成した。次に 60 と 53 を縮合し 61 を得た。さらに 61 を 脱シリル化しアルコール体 62 とした後、Dess-Martin 酸化に付し 48 を合成した。



第二節 ピロリチジン骨格の構築

前節における検討から、本反応が種々の単環式含窒素複素環化合物の合成においても立体選択 的に進行することが明らかとなった。そこで、さらに本方法論を利用し二環式化合物の合成を行 なうことにした。

66 を基質としピロリチジン骨格の構築を検討すべく基質の合成を行なった (Scheme 15)。すなわち、(S)-ピログルタミン酸から文献記載の方法¹⁴⁾に従い三工程で合成した 63 と 53 を縮合し 64 を得た。続いて 64 を脱保護しアルコール体 65 とした後、Dess-Martin 酸化を行ない 66 を合成した。なお、アルデヒド体 66 の光学純度はこのままでは決定することができなかった。そこで、66 を NaBH₄ で還元してアルコール体 65 とし、その HPLC 分析を行なったところ 99% ee 以上の鏡像 異性体過剰率を示した。従って 66 の合成のいずれの段階でもエピメリ化はおきていないことが確認できた。

Scheme 15



そこで、基質 66 と Et₃SiH を同様の条件下で反応させたところ、二種類の閉環体 67 と 68 が合わ せて 75%の収率、4.4:1の比で生成した (Scheme 16)。

Scheme 16



これらの閉環体は、各種機器スペクトルデータからピロリチジン骨格を持つと推測されたが、 側鎖の立体配置の決定には至らなかった。そこで、それぞれを脱シリル化し (Scheme 17)、得られ たアルコール体 69、71 の X 線結晶構造解析を行なった (Figure 1)。その結果、いずれの閉環体に おいても新たに炭素-炭素結合が生成した C3 位と C4 位の側鎖の関係は *syn* に制御されているもの の、C5 位の核間のプロトンと水酸基が 69 では *syn* に 71 では *anti* の関係になっていることが明ら かとなった。





一方、67 及び 68 をそれぞれベンゾアート体 70、72 に導き、光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なったところ、70 と 72 の鏡像異性体過剰率はそれぞれ 97% ee、95% ee を示した (Scheme 17)。この結果は、本反応が基質 66 の光学純度をほぼ保持した形で進行したことを意味している。



次に、二種類の閉環体 67 及び 68 の生成比の向上を目指し、本反応の立体選択性に及ぼすシラ ンの影響について検討することにした (Table 1)。これまでの検討で用いた Et₃SiH よりも嵩高い Ph₃SiH を用い同様の条件下反応を行なった。興味深いことに Et₃SiH を用いたときよりも反応は速 やかに進行し、室温 1 時間後に原料が消失し二種類の閉環体 67'、68'が合わせて 77%の収率で得 られた。また 67'と 68'の生成比は Et₃SiH を用いた場合と比べ大きく向上し 7.6:1 となった (run 1)。 さらに 0 ℃ で反応を行なったところ 1.5 時間で反応は終了し、閉環体 67'と 68'が合わせて 81%の 収率で得られ、これらの生成比は 9.1:1 にまで向上した (run 2)。



Ph₃SiH を用いた反応において、立体選択性が向上した理由は以下のように考えられる (Scheme 18)。Et₃SiH を用いた場合、まずヒドリドニッケル錯体 23 と基質 66 のジエン部分との反応によってπ-アリルニッケル中間体 73 が生成する。次に 73 のπ-アリル部分がアルデヒド基を攻撃し、二種類の閉環体 67、68 が生成する。いずれの閉環体においても新たに生成した炭素-炭素結合上の側鎖が syn に制御されていることから、それぞれ 74、75 のような中間体を経由して得られたものと考えられる。その際、閉環体 67 が 68 に優先して得られる要因は、恐らく中間体 74 においてニッケルがピロリチジン環の convex 面に立つのに対して、75 では concave 面に立つこと、また 75 ではそれぞれの側鎖が pseudoaxial 位に位置することから 74 の方が熱力学的に安定となるためと考えられる。一方、Ph₃SiH を用いた系では、74 と 75 の間の安定性の差がさらに大きくなり立体選択性が向上したものと考えられる。

一方、Ph₃SiH を用いた場合に反応速度が向上した理由は、現在のところよくわかっていないものの、非常に興味が持たれる。





以上の結果より、本閉環反応が含窒素二環式化合物の合成にも適用可能であることが明らかと なった。 第三節 インドリチジンアルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成

第一項 インドリチジン骨格の構築

前節まで記してきた結果から、本反応が二環式化合物を含め種々の含窒素複素環化合物の合成 に適用可能であることが明らかとなった。そこで次に本方法論を天然物合成へと応用すべく、イ ンドリチジンアルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成を行なうことにした。

インドリチジン骨格を有する化合物は、グルコシダーゼ阻害活性や抗 HIV 活性などの多様な生物活性を示すことが知られている。インドリチジンアルカロイドの一種である Elaeokanine は、 1971 年に Johns、Lamberton らによって *Elaeocarpus Kaniensis* Schltr.の葉から単離、構造決定された 化合物であり A から E の五種類が知られている¹⁵⁾。その中でも Elaeokanine C は連続する三つの不 斉炭素中心を有していることから有機合成的観点からも興味が持たれ、これまでにいくつかのグ ループによって全合成が達成されている¹⁶⁾。

Figure 2. Elaeokanines



小泉らは、カンファースルホン酸由来の不斉補助基を用い、78 のジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を鍵工程とする Elaeokanine C の合成を報告している (Scheme 19)。彼らは Diels-Alder 成 績体 79 を化合物 80 へと変換した後、80 の分子内アルドール反応によりインドリチジン骨格 77 を構築している。その後 76 へに導いた後、76 から三工程で非天然型の(+)-Elaeokanine C の合成を 達成している^{16j,k)}。

Scheme 19



第一章第三節第一項 インドリチジン骨格の構築

著者の合成計画を Scheme 20 に示した。前節まで検討してきた基質と異なり、82 は 1,3-ジエンの両末端に置換基を有する。基質 82 に対してもメチル基側からヒドロメタル化が進行するならば、 Elaeokanine C と炭素数が完全に一致する閉環体 83 が一段階で合成できる。83 の側鎖のオレフィン部分をエポキシ化して得られる 84 をアリルアルコール 81 へと変換することができるならば、小泉らの合成中間体 76 へと導くことが可能であり、恐らく(-)-Elaeokanine C の合成を達成することができると考えられる。

Scheme 20



そこで、まず本閉環反応がインドリチジン骨格の構築にも適用可能かどうかを確認すべく、ジ エン末端に置換基を持たない基質 90 を用い閉環反応を検討することにした。

基質 90 の合成方法を以下に示した (Scheme 21)。(S)-ピログルタミン酸から三工程で合成した 85 と 86 を縮合し 87 を得た。87 を脱保護し、得られたアルコール体 88 を Dess-Martin 酸化に付し た後、Wittig 反応による三炭素の増炭、脱保護を行ない 89 を合成した。89 はオレフィン部分の幾 何異性体の混合物 (*E:Z*=1:1)として得られた。さらに、89 の Dess-Martin 酸化により 90 に導いた。

Scheme 21



触媒量の Ni(cod)₂ 及び PPh₃ 存在下で 90 を Et₃SiH と反応させたところ、インドリチジン誘導体 91 および 92 がそれぞれ 40%、38%の収率で得られてきた (Scheme 22)。



閉環体 91 及び 92 の立体化学は、それぞれの 'H NMR スペクトルを測定したところ H_a 、 H_b 、 H_c 間の結合定数が Figure 3 の値を示したことから、下図に記した相対配置であると決定された。本結果は、91 の立体化学が Elaeokanine C の立体化学と完全に一致し、92 は 91 の水酸基に関する立体異性体であることを意味する。



これまで記してきたように本閉環反応はπ-アリルニッケル中間体を経由して進行する。従って、 本反応に用いる基質 90 がオレフィン部分の異性体の混合物であっても、反応は同一のπ-アリル ニッケル中間体 93 を経由して進行するため、本質的にジエンのオレフィン部分の幾何異性は本反 応の立体選択性に影響しないはずである (Scheme 23)。しかし、本環化反応で二種類の閉環体 91 と 92 が生成していることから、基質 90 のオレフィンの幾何異性が関与している可能性も考えら れる。そこで、立体選択的にジエン部分を構築した基質 90*E* を用いて閉環反応を検討することに した。

Scheme 23



基質 **90***E* は以下のように合成した (Scheme 24)。**88** を Swern 酸化、Wittig 反応、DIBAL-H 還元 に付し、*E* 配置のアリルアルコール **94** を合成した。次に **94** を Dess-Martin 酸化、Wittig 反応によ る一炭素の増炭、脱保護を行なってアルコール体 **89***E* へと変換した。さらに **89***E* の Dess-Martin 酸化を行ないアルデヒド体 **90***E* を合成した。

第一章第三節第一項 インドリチジン骨格の構築

Scheme 24



90E を基質として、Scheme 22 の反応と同様の条件下で閉環反応を行なったところ、やはり二種類の閉環体 91 と 92 がそれぞれ 42%、40%の収率で生成した (Scheme 25)。従って、基質のオレフィン部分の幾何異性は本閉環反応の立体選択性に影響しないことが明らかとなった。



そこで二種類の閉環体 91 及び 92 の生成比の向上を期待し、前節での検討結果をもとに嵩高い Ph₃SiH をヒドリド源として閉環反応を行なったが、本インドリチジン形成反応では Et₃SiH を用い たときとほぼ同様の立体選択性で二種類の閉環体 91'及び 92'を与えた (Scheme 26)。



そこで、92 に対し光延反応による水酸基の反転を試みたところ、収率良く 91 へと変換できた (Scheme 27)。



以上の結果から、90 を用いる本反応では二種類の閉環体が得られるものの、いずれの閉環体も Elaeokanine C の合成に利用できることがわかった。 第二項 (-)-Elaeokanine C の合成

前項における検討から、本環化反応がインドリチジン骨格の構築にも適用可能であることが明 らかとなった。そこで(-)-Elaeokanine C の合成を目指し、一炭素増炭した基質 98 を合成した (Scheme 28)。88 を Dess-Martin 酸化に付し、Wittig 反応により四炭素増炭した後、脱保護を行ない アルコール体 97 を得た。97 は ¹H NMR スペクトル上、ジエンのオレフィン部分の幾何異性体の 混合物であることが示唆された。しかし、前項での検討結果から基質のオレフィン部分の立体化 学は閉環反応の立体選択性に影響しないことが明らかとなっているので、それらの異性体を分離 することなく環化反応に用いることにした。得られた 97 から Dess-Martin 酸化により基質のアル デヒド体 98 を合成した。

Scheme 28



98 を 20 mol %の Ni(cod)₂ 及び 40 mol %の PPh₃ 存在下で Et₃SiH と反応させたところ、予想通り Elaeokanine C と炭素数が完全に一致する閉環体 **99** と **100** がそれぞれ 36%、37%の収率で得られた (Scheme 29)。

Scheme 29



閉環体 99 及び 100 の立体化学はそれぞれの 1 H NMR スペクトルデータの解析を行ない、 H_{a} 、 H_{b} 、 H_a間の結合定数から決定された。その結果 99 の立体化学は(-)-Elaeokanine C の立体化学と完全に 一致し、また 100 は 99 の水酸基に関する立体異性体であることが明らかとなった (Figure 4)。





そこで、100から 99 への変換を行なった (Scheme 30)。100を脱シリル化しアルコール体 101を 得た。101の水酸基を光延反応により反転させ 102とした後、Et₃Si 基で水酸基を保護したところ 99を四工程 81%の収率で合成することができた。



以上の結果は、本環化反応で生成した二種類の閉環体のいずれもが(-)-Elaeokanine C の合成に用いることができることを示している。そこで、99から(-)-Elaeokanine C の合成を進めることとした。

合成計画に従い閉環体の側鎖に酸素官能基を導入すべく、99 のオレフィン部分を mCPBA でエ ポキシ化したところ、103 を 95%の収率で得ることができた。103 はエポキシ基に関する立体異性 体の混合物であったが、それらを分離することなく合成を進めることとした。103 の水酸基の保護 基をアセチル基にかけ替え 104 とした後に、104 を MeCN 中 TMSI、DBU¹⁷⁾と反応させたところ、 アリルアルコール 105 へ収率良く変換することができた (Scheme 31)^{*1}。



*1 103 からアリルアルコール 105'へと変換すべく種々の条件¹⁸⁾で反応を行なったが、目的物は全く 得られなかった (Scheme 32)。その理由として、エポキシ基の近くに存在する嵩高い Et₃SiO 基が、試薬 が反応点に近づくのを妨げているのではないかと考えた。そこで、保護基をアセチル基にかけ替え検 討することとした。



第一章第三節第二項 (-)-Elaeokanine C の合成

合成したアリルアルコール 105 から(-)-Elaeokanine C への変換を進めることにした (Scheme 33)。 105 を MeOH 中 10%水酸化ナトリウムで脱アセチル化しジオール体 106 とした。得られた 106 の アリルアルコール部分を二酸化マンガンで選択的に酸化しエノン体 107 へと変換した後、パラジ ウム触媒を用いた水素化反応に付したところ、目的とする小泉らの中間体(-)-76 へ導くことができ た。著者が合成した 76 の各種機器スペクトルデータ、ならびに旋光度の絶対値は文献値と完全に 一致した。

Scheme 33



これまで天然型の(-)-Elaeokanine C の合成は報告されておらず、以上の結果から、著者は天然型の(-)-Elaeokanine C を合成する経路の開発に初めて成功したことになる^{9ab)}。

第二章 ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの不斉環化反応の開発¹⁹⁾

第一節 研究の背景

医薬品やそのリード化合物として天然から見い出される生物活性化合物のほとんどは不斉炭素 中心を持つ光学活性な化合物である。特に医薬品の場合、各鏡像異性体間で薬理活性の強さだけ でなく、その作用そのものが異なることも珍しいことではない。また時として片方の鏡像異性体 が重篤な副作用を示すことさえある。そのような各鏡像異性体間で異なる活性を示す医薬品の例 を Figure 5 に示した。例えば、(+)-エストロンは女性ホルモン作用を有しているのに対し、その鏡 像異性体である(-)-エストロンは活性を示さない。 同様に(+)-ペニシリン G は抗菌活性を持つが、 (-)体には抗菌活性が見られない。また(R)-サリドマイドは鎮静、催眠作用を示すが、一方その対掌 体の(S)体はそのような活性を持たず強い催奇形性を示した。その結果サリドマイドは薬害という 大きな悲劇を引き起こすこととなった^{*1}。このように医薬品の各鏡像異性体間で異なる作用を示す というこれらの例は、生体が核酸、アミノ酸、糖という光学活性な分子からできていることと密 接に関係している。



従って、現在医薬品はラセミ体ではなく純粋な光学活性体として用いることが強く求められて いる。このような現状を有機合成的観点から考えると、各鏡像異性体を効率良くつくり分け、光 学的に純粋な化合物を合成する手法の確立は急務である。

第二章第一節 研究の背景

望みとする化合物を光学活性体として得る方法論はこれまで種々開発されてきており、それらをFigure 6 にまとめた。

Figure 6.



すなわち、1) 再結晶などの手段によってラセミ体を各鏡像体に分離する光学分割法。2) 容易に 入手可能な光学活性な化合物を出発原料として利用するキラルプール法。3) 何らかの不斉源の存 在下に反応を行なうことによって、プロキラルな化合物から一対の鏡像異性体の片方を優先的に 生成させる不斉合成法である。不斉合成は用いる不斉源の量によって二種類に分類でき、近年、 極微量の不斉源から理論上無限の光学活性体を合成し得る触媒的不斉合成法が注目されている。 中でも光学活性な配位子を組み込んだ遷移金属触媒を利用する不斉合成は、用いる配位子や金属 そのものを変えることによって様々な反応へと適用し得る汎用性に富む方法論である。

その反応例の一つに不斉環化反応がある。遷移金属触媒を用いる不斉環化反応は、環形成時に 骨格上の不斉中心を一挙に構築でき、Figure 5 に示したような化合物をはじめ、様々な環状化合物 を光学活性体として合成する有用な方法論であると考えられ、現在まで様々な研究グループによ り新しい手法が開発されてきた^{20,21)}。

1995 年以降新たに報告された不斉環化反応を以下に数例記した²¹⁾。前周期遷移金属錯体を用いた例では、Buchwald らによって光学活性なチタン触媒 109 による、エンイン 108 の Pauson-Khand型不斉環化反応により二環式化合物 110 が光学活性体として得られることが報告されている (Scheme 34)^{21a)}。



第二章第一節 研究の背景

当研究室でも光学活性ジルコニウム触媒 112 を用いたジエン 111 の不斉環化反応により、113 のような含窒素複素環化合物が高い鏡像異性体過剰率で得られることを見い出し報告した (Scheme 35)^{21b)}。



また Hoveyda、Schrock らはトリエン 114 を基質とし、光学活性モリブデンカルベン錯体 115 に よるオレフィンメタセシスを利用した、エナンチオ場選択的不斉環化反応を開発し報告している (Scheme 36)^{21c)}。



一方、後周期遷移金属錯体を用いた不斉環化反応では、最近 Widenhoefer らによって、光学活性 パラジウム触媒 118 によるジエン 117 のヒドロシリル化を経由した不斉環化反応が報告されてい る (Scheme 37)^{21d)}

Scheme 37



以上の反応はいずれも環形成の段階で環上の不斉炭素中心を構築しており、非常に興味深い反応である。

第二章第一節 研究の背景

前章まで記したようにニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応は、環形成時に 新たに生成する二つの不斉炭素の立体化学が完全に制御された形で閉環体が生成する。従って、 光学活性な配位子を用い、プロキラルな基質 120 の環化反応がエナンチオ選択的に進行するなら ば、側鎖の立体化学が制御された閉環体が光学活性体として生成するはずである (Scheme 38)。著 者は、本反応が不斉環化反応へと展開できるならば、環状化合物を光学活性体として合成するた めの新しい方法論を開発し得ると考え研究に着手した。

Scheme 38



第二節 シクロペンタノール誘導体の触媒的不斉合成

第一項 光学活性配位子の検討

まず、不斉炭素を持たないプロキラルなジエン-アルデヒド 124 を基質とし、シクロペンタノー ル誘導体の触媒的不斉合成を検討することにした。基質 124 の合成を以下に示す方法で行なった (Scheme 39)。マロナート体 122²³と 53 を縮合し 123 とした後、FeCl₃·SiO₂²⁴)で脱アセタール化し目 的の化合物 124 を合成した。

Scheme 39



不斉環化反応の検討に先立ち、124 を基質とする環化反応が立体選択的に進行するかどうかを確認すべく、これまで用いた PPh₃ を配位子として同様の条件下で反応を行った (Scheme 40)。その結果、シクロペンタノール誘導体 125a が 84%の収率で単一生成物として得られた。125a の側鎖の立体化学は C1 位及び C2 位のプロトン間に NOE が観測されたことから、やはり syn の関係に制御されていることがわかった。

Scheme 40



そこで、触媒的不斉環化反応への適用を目指し種々検討することにした。

124 に対し 20 mol %の Ni(cod)₂ を用い、Et₃SiH の存在下で種々の光学活性配位子について検討を 行なった (Table 2)。まず、単座光学活性配位子 (*R*)-H-MOP^{25a)}を用い反応を行なったが、反応はほ とんど進行せず閉環体 125a の収率はわずか 2%であり、原料を 50%回収する結果となった。しか し 125a を Scheme 41 に示した方法に従いベンゾアート体 127-I へと導いた後、光学活性カラムを 用いた HPLC 分析を行なったところ、閉環体 125a の鏡像異性体過剰率は 16% ee を示した (run 1)。 そこで単座配位子として PPFA^{25b}、NMDPP^{25c}、126^{25d}、また二座配位子 BINAP^{23e)}を用いて同様の 条件下で反応を行なったが、いずれの配位子を用いた場合も閉環体 125a の収率は極めて低く原料 を回収した。また、得られた 125a の鏡像異性体過剰率も低い値を示すのみであった (run 2-5)。

	20 mol % Ni(cod) ₂ , 40 mol % ligand	
10/	5 eq Et ₃ SiH	125a
124	THF, rt	1200

run	ligand	time (hr)	yield (%)	ee (%)	SM recov. (%)	
1	(<i>R</i>)-H-MOP	40	2	16	50	
2	(<i>S</i>)-(<i>R</i>)-PPFA	76	3	10	43	
3	NMDPP	27	2	b	38	
4	126	50	13	3	32	
5	(<i>S</i>)-BINAP	62	2	0	40	



Table 2. Cyclization of 124 Using Ni(cod)₂ and Various Ligands

^a20 mol % of BINAP was used.

^bEnantiomeric excess was not determined.



一方、Burk らによって報告されている 129²⁵⁰を単座配位子として用いたところ、反応は初めて 速やかに進行し室温 2 時間で完全に原料 124 が消失した (Scheme 42)。得られた化合物の [']H NMR スペクトルを詳細に解析したところ、二種類の閉環体が 4.3:1 の比で生成していることがわかり、 その収率は 85%であった。主生成物は*π*-アリルニッケル中間体を経由して得られた 125a であり、 副生成物はこの反応経路では生成機構が説明できない末端オレフィンを有する閉環体 128a と推測 された。



これらは分離困難な混合物として生成したことから、構造を確認すべく混合物のまま脱シリル 化、水素化反応に付したところ、5 員環化合物 130 のみが単一生成物として得られた。一方、すで に構造が決定している 125a も同様の方法を用いることにより 130 へ変換された (Scheme 43)。従 って、128a の 5 員環上の C1 位及び C2 の側鎖の立体化学は 125a と同一の *syn* 配置を有しており、 これらはオレフィンの位置異性体であることが明らかとなった。





-25-

第二章第二節第一項 光学活性配位子の検討

さらに本反応は Ni(cod)₂ の量を 10 mol %まで減らしても円滑に進行し、やはり二種類の閉環体 が 84%の収率、4.3:1 の比で生成した (Scheme 44)。

Scheme 44



閉環体 125a と 128a の鏡像異性体過剰率は、それぞれの側鎖のオレフィンの反応性の違いを利 用して、化学変換し分離した後に決定した (Scheme 45)。すなわち、閉環体 125a と 128a を混合物 のまま、脱シリル化、ベンゾイル化に付しそれぞれをベンゾアート体 127-I、127-T とした後に、 やはり混合物のままジオキサン中で Wacker 酸化を行なった。その結果、生成物はシリカゲルカラ ムクロマトグラフィーで容易に分離でき、メチルケトン体 131 が 21%の収率で得られ、未変化の 127-I が 79%の収率で回収された。この酸化反応における生成物の回収量は 100%であり、これら の収率は酸化反応前の 127-I と 127-T の異性体比をよく反映している。従って、混合物中の末端オ レフィン体 127-T のみが酸化され、ケトン体 131 へ変換されたことになる。そこで、それぞれの 化合物に関して光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行ない鏡像異性体過剰率を決定したところ、 内部オレフィンを持つ 127-I の鏡像異性体過剰率は 2% ee であり、末端オレフィン体 128a から誘 導された 131 は 47% ee の鏡像異性体過剰率を示すことがわかった。

Scheme 45



以上の結果より、129 を配位子とした場合に 124 の不斉環化反応は円滑に進行し、内部オレフィンを有する閉環体 125 と末端オレフィンを有する閉環体 128 の二種類の生成物が得られることがわかった。また、それらの鏡像異性体過剰率が大きく異なることが明らかとなった。

第二項 反応条件の検討

前項に示した検討結果から、129 を配位子として用いることにより初めて不斉環化反応が収率良 く進行し、二種類の閉環体 125 及び 128 が光学活性体として生成することが明らかとなった。そ こで 129 を配位子とし、種々の条件で不斉環化反応の検討を行なうことにした。

まず、シランが閉環体 125、128 の生成比と鏡像異性体過剰率にどのように影響を及ぼすかについて検討した。10 mol %の Ni(cod)₂ 及び 20 mol %の 129 存在下、THF 中で種々のシランを用い 124 の不斉環化反応を行なった (Table 3)。Et₃SiH よりも嵩高いと考えられる 'BuMe₂SiH を用いて反応させたところ、内部オレフィンを持つ 125b のみが 83%の収率で得られ、16% ee の鏡像異性体過 剰率を示した (run 1)。また、ケイ素原子上に電子求引性の置換基を持つ(EtO)₃SiH を用いた反応では、125c と 128c が合わせて 60%の収率、12:1 の比で得られ、それらの鏡像異性体過剰率は 46% ee、33% ee を示した (run 2)。このように、'BuMe₂SiH と(EtO)₃SiH を用いた反応では Et₃SiH をヒド リド源とした反応の結果と比べ、内部オレフィンを有する閉環体 125 の生成比が増大することが明らかとなった。一方、ケイ素原子上にフェニル基を持つ Ph₃SiH、Ph₂MeSiH、PhMe₂SiH を用いた反応では、 いずれの場合も末端オレフィンを持つ閉環体 128 の生成比が増加する傾向がみられた (run 3-5)。特に Ph₂MeSiH を用いた反応では、125e と 128e が合わせて 83%の収率、1.2:1 の比



Table 3. Asymmetric Cyclization of 124 Using $Ni(cod)_2$ and ligand 131 in the Presence of Various Silanes

7110		time	yield (%)	ratio	ee (%)	
1011	n3011	(hr) (125+128)		125 / 128	125 / 128	
1 ^{<i>a</i>}	^t BuMe ₂ SiH (b)	8	83	>50 / 1	16 / -	
2 ^b	(EtO)₃SiH (c)	5	60	12 / 1	46 / 33	
3 ^b	Ph ₃ SiH (d)	2	80	1.7 / 1	47 / 53	
4^b	Ph ₂ MeSiH (e)	2	83	1.2 / 1	27 / 78	
5^b	PhMe ₂ SiH (f)	7	82	1.9 / 1	21 / 72	

^a The reaction was carried out at rt.

^b The reaction was carried out at 0 °C.

以上の結果、本反応で生成する閉環体 125 と 128 の生成比及び鏡像異性体過剰率は、シランの ケイ素原子上の置換基によって大きく影響を受けることが明らかとなった。そこで閉環体 125 を 優先して生成し、最も高い鏡像異性体過剰率で閉環体を与えた(EtO)₃SiH と 128 を高い鏡像異性体 過剰率で与えた Ph₂MeSiH に焦点を絞り、さらに反応条件を検討することにした。

第二章第二節第二項 反応条件の検討

(EtO)₃SiH を用いて反応溶媒と温度の効果について検討を行った。まず種々の溶媒中で反応させたところ、極性の低いトルエンよりも極性の高い溶媒を用いた方が 125 と 128 の生成比が向上することがわかった (Table 4)。特に、DMF や MeCN 中で反応を行なうといずれの場合も 125 が優先して生成し、またその鏡像異性体過剰率も DMF 中では 58% ee に (run 3)、MeCN 中では 61% ee に向上することが明らかとなった (run 4)。



Table 4. Cyclization of 124 Using $Ni(cod)_2$ and Ligand 129 in the Presence of $(EtO)_3SiH$

rup ool	colvent	time	yield (%)	ratio	ee(%)
iun	Solvent	(hr)	(125c+128c)	125c / 128c	125c / 128c
1	toluene	7	69	5.7 / 1	35 / 24
2	Et ₂ O	5	63	16 / 1	43 / -
З	DMF	3	74	12 / 1	58 / 41
4	MeCN	2	79	>50 / 1	61 / -

そこで、DMF、MeCN を溶媒として用い反応温度について検討を行ったところ、-30 ℃ まで温 度を低下させても反応は円滑に進行することがわかった (Table 5)。また、いずれの溶媒を用いた 場合も内部オレフィンを持つ閉環体 125c のみが収率良く得られ、鏡像異性体過剰率も 73% ee に まで向上した。



Table 5. Cyclization of 124 Using $Ni(cod)_2$ and Ligand 129 in the Presence of $(EtO)_3SiH$

					_
run	solvent	time (hr)	yield (%)	ee (%)	
1	DMF	7	60	73	
2	MeCN	8	83	73	

第二章第二節第二項 反応条件の検討

次に Ph₂MeSiH を用い、同様に溶媒効果について検討した。その結果、極性の高い溶媒中で反応 を行なうと、末端オレフィン体 128e の生成比が増加することがわかった (Table 6)。特に DMF 中 での反応では 1.1:1 の比で 125e と 128e が得られ、128e の鏡像異性体過剰率は 81% ee を示した (run 3)。



Table 6. Cyclization of 124 Using $Ni(cod)_2$ and Ligand 129 in the Presence of Ph_2MeSiH

run	solvent	time	vield (%)	ratio	ee(%)
		(hr)	(125e+128e)	125e / 128e	125e / 128e
1	toluene	3	88	1.7 / 1	17 / 77
2	Et ₂ O	5	77	1.4 / 1	24 / 80
3	DMF	З	87	1.1 / 1	39 / 81

そこで DMF 中-20 ℃ で反応させたところ、末端オレフィン体 128e の生成が優先し、125e と 128e が 87%の収率 1:1.2 の比で得られた。また、本条件下では 128e の鏡像異性体過剰率は 86% ee にまで達した (Table 7, run 1)。一方、(EtO)₃SiH を用いた検討で良好な結果を与えた MeCN を溶媒 として同様に-20 ℃ で反応を行なったところ、125e と 128e が 1:1 の比で生成し、末端オレフィン 体 128e の鏡像異性体過剰率は 85% ee とやはり高い値を示した (run 2)。

Table 7. Cyclization of 124 Using $Ni(cod)_2$ and Ligand 129 in the Presence of Ph_2MeSiH

		time yield (%)	ratio	ee(%)	
run	solvent	(hr)	(125e+128e)	125e / 128e	125e / 128e
1	DMF	28	73	1 / 1.2	44 / 86
2	MeCN	24	83	1 / 1	40 / 85

^aThe reactions were carried out at -20 °C.

第二章第二節第二項 反応条件の検討

カラムを用いた HPLC 分析を行なった結果、閉環体 125a-125f の優先して生成した鏡像異性体の絶対配 置は、用いたシランの種類にかかわらずいずれも同じであることが明らかとなった。一方、末端オレ フィン体 128a、128c-128f に関しても同じ絶対配置の鏡像異性体が優先して生成していることがわかっ た。

そこで、閉環体 125 及び 128 の主鏡像異性体の絶対配置を以下に記した方法で決定した (Scheme 46)。 内部オレフィンを持つ閉環体 125e の主鏡像異性体の絶対配置は MTPA エステルへ変換し改良 Mosher 法を用いて決定した。

Scheme 46



すなわち、Scheme 46 に示した方法で得られた 127-I をアルコール体 125'とした (Scheme 47)。125'から MTPA エステルへと変換すべく種々検討したが、エステル化は全く進行しなかった。恐らく、水酸基の近傍にオレフィン側鎖が存在するため、立体障害によって水酸基の反応性が低下していると考え、 125'の水酸基を反転させ 132 とした後、132 を(S)-MTPA エステル 133 に導き、そのジアステレオマーを混合物として得た。



133 の各ジアステレオマーの 'H NMR スペクトルを解析し、主生成物のそれぞれのプロトンの化学 シフトから副生成物のそれぞれのプロトンの化学シフトを引いた値 (Δδ値)を求めたところ、MTPA プ レーンを境に符号の正負の分離が見られ、133 の絶対配置を決定するうえで改良 Mosher 法が適用でき ることがわかった。その結果 133 の主ジアステレオマーの絶対配置は(1*R*,2*S*)であることがわかった。 従って、内部オレフィンを有する閉環体 125e の優先して生成した鏡像異性体の絶対配置は(1*S*,2*S*)とい うことになる (Figure 7)。



一方、末端オレフィンを持つ閉環体 128e の主鏡像異性体の絶対配置は以下のように決定した (Scheme 48)。内部オレフィンを持つ 127-I は先の結果から絶対配置が(1*S*,2*S*)と決定されている。この 127-I は DMF 中で Wacker 酸化を行なうとケトン体 131 へと変換できた。従って HPLC 上、この 131 の 主鏡像異性体のピークは(1*S*,2*S*)体を示すことになる。先の閉環反応で生成した 128e から誘導した 131 の HPLC 分析を行なったところ、主鏡像異性体のピークは(1*S*,2*S*)体のピークと一致した。従って、 125e 及び 128e において優先して生成した鏡像異性体の絶対配置は、それぞれ(1*S*,2*S*)及び(1*S*,2*R*)という ことになる。

Scheme 48


第三節 反応機構の考察

前節までの検討から本不斉環化反応では二種類の閉環体、すなわち内部オレフィンを持つ閉環体 125 と末端オレフィンを持つ閉環体 128 が生成し、また二種類の閉環体の鏡像異性体過剰率が 大きく異なるという結果が得られた。また、閉環体の生成比及び鏡像異性過剰率は用いるシラン の種類と反応溶媒の極性に大きく影響されることが明らかとなった。そこで、以上の結果をもと に二種類の閉環体が得られてくる機構を考察した。

内部オレフィンを有する閉環体 125 は第一章に記載したようにπ-アリルニッケルを経由する機構で生成したと考えられる (Scheme 49)。すなわち、シランのニッケル錯体への酸化的付加により 生成したヒドリドニッケル錯体 (H-Ni-SiR₃)の、ニッケル-水素結合へ 1,3-ジエンが挿入しπ-アリ ルニッケル中間体 134 が生成する。その後、閉環反応によって生成した中間体 135 から還元的脱 離が進行し、内部オレフィンを有する 125 が生成したと考えられる。しかし、末端オレフィンを 持つ閉環体 128 の生成した機構は Scheme 49 に記した反応経路では説明することが出来ない。



一方、序論で述べたように当研究室では 'Bu₂Al(acac) 30 存在下、22'と0価ニッケル触媒を反応 させると、側鎖の立体配置が完全に制御された閉環体 27-T が生成することを見い出し報告してい る (Scheme 50)^{8d)}。本反応では、まず基質 22'のジエン部分とアルデヒド基が0価ニッケル錯体に 酸化的環化し、オキサニッケラサイクル 31'が生成する。次に、ニッケラサイクル中間体 31'とア ルミニウム試薬 30 とのトランスメタル化反応によりニッケル-酸素結合が開裂し、ヒドリドニッ ケル錯体 32'が生成する。その後、32'から還元的脱離が進行し、末端オレフィン体を持つ閉環体 27-T が立体選択的に生成する。また、最近当研究室では、136 が 0 価ニッケル錯体によって容易 にオキサニッケラサイクル 137 を生成することを見いだし報告している (Scheme 51)²⁷⁾。オキサニ ッケラサイクル 137 のニッケル-酸素結合は種々の有機金属試薬とのトランスメタル化反応によっ て開裂し、中間体 138 を経由して閉環体 139 が生成する ^{27b}。

第二章第三節 反応機構の考察



以上の例は 1,3-ジエンとアルデヒド基が 0 価ニッケル錯体によって容易に酸化的環化し、オキ サニッケラサイクルが生成し得ることを示している^{*1}。また、本不斉環化反応で生成した閉環体 128 は末端オレフィンを側鎖として持つことから、128 は Scheme 50 に示した反応機構と同様の反 応経路を経て生成した可能性が考えられる。

そこで、124 を基質とし Scheme 50 に示したアルミニウム試薬 30 を用いる閉環反応を行なった。 アルミニウム試薬 30 存在下、10 mol %の Ni(cod)₂ 及び 20 mol %の PPh₃ と基質 124 をトルエン中で 反応させたところ、末端オレフィンを有する閉環体 128'が単一生成物として得られた。128'の側鎖 の立体配置を決定したところ不斉環化反応で得られた 128 と同様に *syn* 配置を有していることが 明らかとなった (Scheme 52)^{*2}。

Scheme 52



本結果は、128 もニッケラサイクル中間体 140 を経由して生成したのではないかという仮説を支 持する。そこで以上の結果をもとに、シランを用いた不斉環化反応で末端オレフィン体 128 が得 られた機構を考察した (Scheme 53)。まず基質 124 のアルデヒド基と 1,3-ジエン部分がニッケル錯 体に酸化的環化し、5 員環のオキサニッケラサイクル中間体 140 が生成する。140 のニッケル-酸 素結合とシランとの間でσ-ボンドメタセシスが進行し、ニッケル-酸素結合が開裂するならばヒド リドニッケル中間体 142 が生成する。142 から還元的脱離が進行し閉環体が得られたと考えれば、 シランを用いた反応においても末端オレフィンを有する閉環体 128 が生成することになる。 第二章第三節 反応機構の考察



σ-ボンドメタセシス反応は、これまで前周期遷移金属錯体を用いた反応がかなり報告されているが²⁸⁾、ニッケルなどの後周期遷移金属錯体による反応例はあまり報告されていない^{*3}。

ごく最近 Montgomery らは、Et₃SiH 存在下で化合物 143 を 0 価ニッケル触媒と反応させると、閉 環体 144 が得られることを報告している ²⁹。彼らは、この反応は 0 価ニッケル錯体とアルキン、 アルデヒドとの酸化的環化反応によりオキサニッケラサイクル I を生成し、その後シランとのσ-ボンドメタセシスを経て進行しているという機構を提唱している (Scheme 54)。



以上の例は、ニッケラサイクル 140 の酸素-ニッケル結合とシランとの間でもσ-ボンドメタセシ スが進行し得ることを示している。

これまで述べたように、内部オレフィンを持つ閉環体 125 は Scheme 49 に示したπ-アリルニッ ケル中間体を経由する反応経路で生成したと考えてきたが、Scheme 53 の経路で生成したと考える こともできる。すなわち、142 から速度論的光学分割によりπ-アリルニッケル中間体 142a を経由 しσ-アリル錯体 142b となった後、還元的脱離が進行するならば 125 を与える (Scheme 55)。



Scheme 55



しかし、本反応が Scheme 53 に示した経路のみによって進行し、二種類の閉環体を与えたと考 えると、生成する二種類の閉環体の鏡像異性体過剰率が大きく異なる点を説明することができな い。従って著者は本反応の機構として、Scheme 55 に示した異性化による機構を含め、π-アリル ニッケル中間体を経る経路 (Scheme 49)とオキサニッケラサイクル形成を伴う経路 (Scheme 53)の 二つの反応が同時に進行したものと考えている^{*4}。





*2 128'を水素化反応に付したところ、すでに相対立体配置が決定している 130 へと変換されたこと から 128'の側鎖の立体化学は *syn* の関係に制御されていることが明らかとなった (Scheme 57)



*3 後周期遷移金属錯体を用いたσ-ボンドメタセシス反応の例を以下に示した (Scheme 58)。 Bergman らはイリジウム錯体 148 とベンゼンを反応させるとσ-ボンドメタセシスを経由しメチル基が フェニル基で置換された錯体 149 が生成すると報告している ^{30a)}。また、Hartwig らはルテニウム錯体

第二章第三節 反応機構の考察

150 のルテニウム-炭素結合とカテコールボラン(HB(cat))のホウ素-水素結合間でσ-ボンドメタセシスが 進行し、ヒドリドルテニウム錯体 151 とメチルカテコールボランが生成すると述べている ^{30b)}。一方 Brookhart らは、パラジウム触媒によるオレフィン類 152 のシリル化反応において、中間体 F から 153 が生成する過程にσ-ボンドメタセシスが関与している可能性を示唆している ^{30c)}。

Scheme 58

Bergman et al.



*4 124 の閉環反応で配位子として PPh₃を用いた場合には、内部オレフィンを持つ 125a のみが立体 選択的に生成した (Scheme 40)。一方、本反応に配位子 129 を用いると末端オレフィンを持つ閉環体 128 が初めて生成した。 従って、本環化反応において Scheme 49 に示した経路と Scheme 53 に示した 経路のいずれの経路が優先するかは、用いる配位子の性質に影響される可能性がある。そこで配位子 の電子的要因と立体的要因のどちらが影響するのかを確かめるべく、129 とリン原子上の電子密度がほ ぼ等しいと考えられる PMe₂Ph を配位子として閉環反応を行なった (Scheme 59)。その結果、内部オレ フィン体 125a とともに末端オレフィンを持つ 128a が 8.7:1 の比で生成した。

Scheme 59



以上の結果から、本反応がいずれの反応経路で進行するかは、配位子の立体的要因よりも主にリン 原子上の電子的要因に影響されることが示唆された。おそらく PPh₃ が配位したニッケル錯体と PMe₂Ph が配位したニッケル錯体の反応性が異なることに起因すると考えられる。現在のところその違いを明 確に説明することはできないが、用いる配位子の性質の違いによって、同じ反応条件でも異なる反応 経路で反応が進行する可能性があることは非常に興味深い。

第四節 適用範囲の拡大を目指した検討

前節までの検討結果をもとに、さらにジ tert-ブチルエステルを持つ 158 及び環状アセタールを 有する 164 を基質とし不斉環化反応の検討を行なうことにした。基質 158 の合成は以下に記した 方法で行なった。マロン酸ジ tert-ブチルとブロモエタノール誘導体 154 を縮合し 155 とした後に、 53 と反応させ 156 を合成した。156 の脱シリル化を行ない 157 を得た後、157 の PCC 酸化により 基質 158 を合成した (Scheme 60)。

Scheme 60



164 の合成方法を Scheme 61 に示した。マロン酸ジメチルと 159 を縮合し合成した 160 と 53 を 反応させ 161 を得た。161 の DIBAL-H 還元を行ないジオール体 162 とし、水酸基をアセタールで 保護、シリル基を脱保護して得られたアルコール体 163 の酸化反応を行ない、基質 164 を合成し た。

Scheme 61



第二章第四節 適用範囲の拡大を目指した検討

tert-ブチルエステルを持つ基質 **158** に(EtO)₃SiH を加え、10 mol %の Ni(cod)₂ 及び 20 mol %の **129** 存在下 DMF 中-30 ℃ で反応させたところ、内部オレフィンを持つ **165c** のみが 69%の収率で得ら れた (Scheme 62)^{*1}。**165c** を **165**'へと変換した後、光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なった ところ、**165c** の鏡像異性体過剰率は 66% ee を示した。





一方、基質 164 を用い(EtO)₃SiH の存在で反応を行なったところ、スピロ環骨格を有する 166c が選択的に 80%の収率で生成した^{*2}。166c を 166'に変換した後、鏡像異性体過剰率を HPLC 分析 によって決定したところ、64% ee と良好な値を示すことが明らかとなった (Scheme 63)。

Scheme 63





*2 166c の立体配置は以下のように決定した (Scheme 65)。すでに立体配置が確定している 125a を 6 工程で 166'へと変換した。従って 166c の側鎖の立体化学もやはり *syn* に制御されていること が明らかとなった。なお絶対配置の決定は行なっていない。



第二章第四節 適用範囲の拡大を目指した検討

次に、本不斉環化反応の拡大を目指し、分子内に窒素原子を有する基質 42 を用いてピロリジン 誘導体の不斉合成を行なった (Table 8)。42 を基質とし (EtO)₃SiH 存在下、MeCN 中 0 ℃ で反応さ せたところ、ピロリジン誘導体 167c 及び 168c が 60%の収率 4.6:1 の比で得られ、それぞれ 48% ee、 41% ee の鏡像異性体過剰率を示した (run 1)。一方、Ph₂MeSiH を用い DMF 中で反応させると閉環 体の収率は 22%と低下したが、末端オレフィン体 168e が主生成物として得られ、また 168e の鏡 像異性体過剰率は 67% ee となることが明らかとなった (run 2)^{*3}。



Table 8. Cyclization of 42 in the Presence of Ni(cod)₂ and Ligand 129

run	R ₃ SiH	solvent	time (hr)	yield (%)	ratio	ee (%)	
				(167+168)	167 / 168	167 / 168	
1	(EtO) ₃ SiH (c)	MeCN	6	60	4.6 / 1	48 / 41	
2	Ph ₂ MeSiH (e)	DMF	42	22	1 / 2.4	10 / 67	

以上の結果より、本不斉環化反応がピロリジン骨格の構築にも適用できることが明らかとなり、 極めて興味がもたれる。

Scheme 66



また、167c と 168c のそれぞれの鏡像異性体過剰率は、第二節の Scheme 45 に記した方法と同様に Wacker 酸化を経由し 167'及び 170 へ変換した後、それぞれについて HPLC 分析を行ない決定した (Scheme 67)。



167e および 168e の鏡像異性体過剰率も同様の方法で決定した。また、これらの光学活性カラムを用いた HPLC 分析結果から、167c と 167e、及び 168c と 168e において優先して生成した鏡像異性体の絶対配置はいずれも同じであることが明らかとなった。

167 及び 168 の主鏡像異性体の絶対配置は第二節の Scheme 46 と同様の方法で決定した (Scheme 68)。 すなわち、167c を MTPA エステル 171 に導いた後改良 Mosher 法を適用したところ、167c の優先して 生成した鏡像異性体の絶対配置は(3*R*,4*R*)ということがわかった。従ってこの 169 を Wacker 酸化に付し て得られたケトン体 170 の主鏡像異性体は(3*R*,4*R*)体である。閉環反応で得られた 168c から誘導した 170 の HPLC 分析を行なったところ、主鏡像異性体のピークは(3*R*,4*R*)体のピークと一致した。従って、 168c の優先して生成した鏡像異性体は下図に示した通りの絶対配置をもつことがわかった。

Scheme 68



次に、6 員環化合物の不斉合成を検討すべく基質 176 の合成を行なった (Scheme 69)。マロン酸 ジメチルと 172 とを縮合し 173 を合成した。得られた 173 と 53 を反応させ 174 とした後に、174 の脱シリル化を行ないアルコール体 175 を得た。次に 175 の Dess-Maritin 酸化を行ない 176 を合 成した。

Scheme 69



176 を用い不斉環化反応を行なった (Table 9)。まず、(EtO)₃SiH 存在下 DMF 中-30 ℃ で反応さ せたところ、シクロヘキサン誘導体 177 及び 178 が合わせて 51%の収率、1:2.6 の比で得られた (run 1)。興味深いことに本 6 員環形成反応では、第二節の Table 4 に示した 5 員環形成反応の結果 と異なり、末端オレフィンを有する閉環体 178c が優先して生成する結果となった。また内部オレ フィン体 177c の鏡像異性体過剰率は 48% ee であり、末端オレフィン体 178c は 66% ee の鏡像異 性体過剰率を示した。一方、Ph₂MeSiH を用い 0 ℃ で反応させると、この場合も Table 6 に記した 5 員環形成反応の結果と異なり、内部オレフィンを持つ閉環体 177e が優先して生成した。また内 部オレフィン体 177e の鏡像異性体過剰率は若干向上し 61% ee を示した (run 2)*4。



Table 9. Cyclization of 176 in the Presence of Ni(cod)₂ and Ligand 129

run	R₃SiH	temp (°C)	time (hr)	yield (%) (177+178)	ratio 177 / 178	ee (%) 177 / 178
1	(EtO) ₃ SiH (c)	-30	24	51	1 / 2.6	42 / 66
2	Ph ₂ MeSiH (e)	0	9	61	7.3 / 1	61 / 66

第二節での検討結果から 5 員環形成反応では、(EtO)₃SiH を用いると内部オレフィンを持つ閉環 体が優先して生成し、Ph₂MeSiH を用いると末端オレフィンを有する閉環体の生成比が増大するこ とが明らかとなっている。しかし Table 9 に示したように 6 員環形成反応ではこの傾向が完全に逆 転し、(EtO)₃SiH を用いると末端オレフィン体が、Ph₂MeSiH を用いると内部オレフィン体が優先 して生成した。従って本不斉環化反応で生成する二種類の閉環体の生成比にはシランや反応条件 の違いだけでなく、基質の構造の違いも関与していることになる。

第二章第四節 適用範囲の拡大を目指した検討

*4 177c 及び 178c の構造決定は以下に記した方法で行なった (Scheme 70)。176 と(EtO)₃SiH を触媒 量の Ni(cod)₂ 及び PPh₃存在下で反応させたところ、177c が単一生成物として 81%の収率で得られた。 177c の ¹H NMR スペクトルにおいて二つのメチンプロトン間の結合定数が 10.5 Hz を示したことから、 側鎖の立体配置は *anti* に制御されていることがわかった。一方 177c と 178c を混合物のまま脱シリル 化、水素化反応に付したところ 179 が単一生成物として得られた。179 の機器スペクトルデータと 177c から誘導した 179 は完全に一致した。従って、178c は 177c のオレフィンの位置異性体であるこ とがわかった。177e 及び 178e に関しても同様の方法で構造を決定した。



177c と **178c** の鏡像異性体過剰率は第二節の Scheme 45 の方法と同様に、Wacker 酸化を利用してそれぞれを **177**'及び **180** へ変換した後、HPLC 分析によって決定した (Scheme 71)。**177e** 及び **178e** の鏡像異性体過剰率も同様の方法で決定した。

Scheme 71



また、光学活性カラムを用いた HPLC 分析の結果から、閉環体 177c と 177e、及び 178 c と 178e において優先して生成した鏡像異性体はいずれも同じ絶対配置であることがわかった。

閉環体 177 及び 178 の優先して生成した鏡像異性体の絶対配置は第二節の Scheme 46 に示した方法 と同様に決定した (Scheme 72)。すなわち、177c を MTPA エステル 181 に導き改良 Mosher 法を適用し た結果、177c の主鏡像異性体の絶対配置は(1*R*,2*S*)であることがわかった。従ってこの 177'を DMF 中 Wacker 酸化に付して得られた 180 の主鏡像異性体は(1*R*,2*S*)体である。閉環反応で生成した 178c から変 換した 180 の HPLC 分析を行なったところ、主鏡像異性体ピークは(1*R*,2*S*)と一致した。従って、178c の優先して生成した鏡像異性体は下図に記した通りの絶対配置であることがわかった。



Scheme 72

以上の結果から、著者はニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応を不斉環化反応へと初めて展開することができた¹⁹。また、後周期遷移金属錯体を用いた例があまり知られていないσ-ボンドメタセシスが、本反応において進行している可能性を見いだした。

第三章 ビスメタル化を伴う 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応への展開

第一節 遷移金属触媒によるビスメタル化反応

金属-金属結合を有するビメタリックな化合物は多様な反応性を示し、非常に興味深い化合物で ある。近年のインターエレメント結合の化学^{33a)}の急速な発展により、ビメタリックな化合物を利 用してこれまでにない新しい有機合成反応が開発されてきている³³⁾。その代表的な反応例として、 金属-金属結合を持つ錯体が遷移金属触媒存在下で多重結合に付加し、ジメタル化合物を与える反 応が挙げられる。この反応の機構は次のように考えられている(Scheme 73)^{33b)}。まず、ビメタリッ クな化合物(*X-Y*)の金属-金属結合が遷移金属錯体に酸化的付加しビスメタル錯体 | が生成する。| の M-*X* あるいは M-*Y* 結合に不飽和結合が挿入し中間体 || となった後、還元的脱離が進行しジメタ ル化合物 ||| が生成するとともに、遷移金属錯体が再生し触媒サイクルが成立する。

Scheme 73



Scheme 73 に示した形式の反応は一般にビスメタル化反応と呼ばれており、本反応では遷移金属 触媒として 10 族元素であるニッケル、パラジウム、白金が主として用いられている。一方、多重 結合に付加するビメタリックな化合物には典型元素同士の結合を持つものが多い。特に 14 族元素 を含む化合物を利用した反応は、1970 年代前半から現在まで数多く報告されている。例えば、Si-Si³⁴、Sn-Sn³⁵、Ge-Ge 結合 ³⁶⁾などの同じ金属同士の結合を持つ化合物だけでなく、Si-Sn³⁷⁾、Si-Ge 結合 ³⁸⁾、あるいは Si-B³⁹⁾、Sn-B⁴⁰⁾結合など、異なる金属同士の結合を有する化合物を利用した反応 が開発されている。

これらの化合物を用いる反応のほとんどは単純なアルキン、オレフィン、ジエンなどへの付加 反応であり、本反応を分子内環化反応に適用している例はわずか数例にとどまっている (Scheme 74)。例えば、辻らはビスジエン 182 のパラジウム触媒によるビスシリル化、ビススタニル化、シ リルスタニル化を伴う環化反応により、閉環体 183 が生成することを報告している^{34d)}。また田中 らは、シリルホウ素及びスタニルホウ素 185 を用いる環化反応を報告している^{394,40a)}。一方、伊藤 らはシリルホウ素 188 を用いるジイン 187 の環化反応がニッケル触媒によって進行し、ケイ素と ホウ素が取り込まれた閉環体 189 が生成することを見いだしている^{396,6}。



著者は、第二章まで述べてきたニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応にビメ タリックな化合物を利用するならば、ビスメタル化を伴う新しい環化反応へと展開できると考え た (Scheme 75)。すなわち、0 価ニッケル触媒存在下、ビメタリックな化合物(*M-M*)を用いる環化 反応が進行するならば、分子内に二つの金属原子が導入された閉環体 191 が生成すると予想され る。

Scheme 75



191 はアリルメタル側鎖を持つことから、さらに有機合成に利用できる可能性がある。また、 ビメタリックな化合物を用いる閉環反応が、第二章で記したようにπ-アリルニッケル中間体 190a、 あるいはニッケラサイクル中間体 190b のいずれの過程を経て進行するのかにも興味がもたれた。 さらに Scheme 75 に示した環化反応が立体選択的に進行するならば、第二章で述べたシランを用 いる閉環反応の場合と同様に、ビスメタル化を伴う本反応も不斉環化反応へと展開し得る。以下、 1,3-ジエンとアルデヒドの閉環反応を、ビメタリックな化合物を用いる環化反応へ展開すべく検討 した結果について記す。 第二節 ビスシリル化を伴う環化反応の開発

ケイ素-ケイ素結合を有する化合物、すなわちジシランを多重結合に反応させる例はこれまで数 多く報告されている³⁴⁾。1972 年、熊田らはニッケル触媒によってテトラメチルジシランがブタジ エンに 1,4 付加することを見いだした (式 1)^{34e)}。この反応はジシランの炭素-炭素多重結合に対す る付加反応の最初の例である。その後、1975 年に桜井³⁴⁰、熊田^{34g)}らによってジシランのアルキ ンへの付加反応が初めて報告された。桜井らはパラジウム触媒存在下、フェニルアセチレンに環 状ジシラン 192 が付加し、ジシラシクロヘプテン 193 が生成することを見いだした (式 2)。熊田 らは触媒として PdCl₂(PPh₃)₂ を用いることによって、テトラメチルジシランがアセチレンカルボン 酸ジメチルに付加することを報告している (式 3)。一方、単純オレフィンへのビスシリル化反応 は、白金触媒を用いた場合に収率良く進行することが田中らによって見いだされている (式 4)³⁴⁰。 また、伊藤らは酢酸パラジウムとイソニトリルから調製したパラジウム錯体を用い、194 の分子内 ビスシリル化によって 195 が立体選択的に生成することを見いだし、195 を用いたトリオール 196 合成への応用を報告している (式 5)³⁴⁰ (Scheme 76)。

Scheme 76



以上記したように、ジシランは様々な多重結合へと付加し、分子内に二つのシリル基が取り込まれた興味深い化合物を与える。そこで著者はビメタリックな化合物としてジシランを用いることにし、ニッケル触媒によるジエン-アルデヒド 124 の環化反応を検討することとした。

第三章第二節 ビスシリル化を伴う環化反応の開発

基質 124 に対し 20 mol %の Ni(cod)₂及び 40 mol %の PPh₃を用いてジシランとの反応を検討した (Scheme 77)。以下に示した対称なジシラン Me₃SiSiMe₃、PhMe₂SiSiMe₂Ph、及び二つのケイ素原子 上の置換基がそれぞれ異なる非対称なジシラン Ph₃SiSiMe₃、Ph(Et₂N)₂SiSiMe₃ を用いて反応させた が、トルエン中で還流させてもいずれの場合も反応は全く進行せず、ビスシリル化成績体 197 は 得られなかった。





一般に遷移金属触媒によるビスシリル化反応では、ジシランの遷移金属触媒に対する酸化的付 加反応の過程が律速段階となるため、高い温度を必要とすることが知られている。従って、本反 応が進行しない理由としても上記のジシランの反応性の低さに原因があると考えられた。

一方林らは、ケイ素上に塩素原子をもつ PhCl₂SiSiMe₃ を用いると、Pd 触媒を用いたエノンのビスシリル化反応がベンゼン中 80 ℃ で進行し、収率良く生成物が得られることを報告している (Scheme 78)³⁴⁾。

Scheme 78



そこで PhCl₂SiSiMe₃を用い、本閉環反応の検討を行なうことにした (Table 10)。

まず、124 を用い触媒量の Ni(cod)₂ および PPh₃ 存在下、トルエン中 50 ℃ で反応させたが、反応 は全く進行せず原料を回収する結果となった (Table 10, run 1)。また反応中にニッケル触媒が失活 した。その原因として系内で発生する塩酸がニッケルを失活させたのではないかと考えられた。 そこで、run 2-5 に示した種々の塩基を用い検討することにした。その結果、4 当量の Hünig base を用いた場合に原料が消失し、ビスシリル化された閉環体 197 及び 198 が合わせて 38%の収率で 得られた (run 5)^{*1}。機器スペクトルデータの解析により 197 と 198 は側鎖の立体化学は *syn* に制御 されているものの、シリル基がオレフィン側鎖の末端に位置するものと内部に位置するものの混 合物であり、さらにそれぞれについて Me₃Si 基および Ph(EtO)₂Si 基の位置異性体が存在するとこ とがわかった^{*2}。

第三章第二節 ビスシリル化を伴う環化反応の開発



 $^{a}4$ mol eq of base was used.

 b 124 was recovered in 68% yield.

以上の結果から、PhCl₂SiSiMe₃を用いると目的とするビスシリル化を伴う環化反応が進行することがわかった。しかしながら、本反応ではシリル基の位置選択性は全くみられなかった。そこで 選択性の向上を目指し、さらに他のジシランを用い検討することにした。

小澤、林らは、ケイ素上に二つのフッ素原子を有する PhF₂SiSiMe₃ は非常に反応性が高く、パラジウム触媒によるアルキンのビスシリル化が、室温という非常に穏和な条件で進行することを見出し報告している (Scheme 79)^{34k)}。

Scheme 79

$$R^1 \longrightarrow R^2$$
 + PhF₂SiSiMe₃ $\xrightarrow{\text{cat. Pd}(0)}$ $\xrightarrow{R^1 \times R^2}$ PhF₂Si SiMe₃

本閉環反応に PhF₂SiSiMe₃ が適用可能ならば、PhCl₂SiSiMe₃ を用いた場合よりも温和な条件下で 反応が進行することが期待される。そこで PhF₂SiSiMe₃用いて環化反応を検討することにした。

124 を基質とし、1.5 当量の PhF₂SiSiMe₃ を用いトルエン中で反応させたところ、予想通り反応 は室温でも進行し閉環体 **199** が 45%の収率で単一生成物として得られた (Scheme 80)。 Scheme 80



199 の側鎖の立体化学は五員環上の C1 位および C2 位のプロトン間に NOE が観測されたことか ら、シランを用いた系と同様に syn の関係に制御されていることが確認された。また PhF₂SiSiMe₃ を用いる本反応では、PhF₂Si 基がオレフィン側鎖の 3'位に選択的に導入されていた。199 がアルコ ール体として得られてきた理由に関しては明らかではないが、PhF₂SiSiMe₃ を用いることによって

第三章第二節 ビスシリル化を伴う環化反応の開発

本環化反応が立体選択的に進行し、側鎖の立体化学と側鎖上のシリル基の位置を制御して閉環体が生成したことは興味深い。

次に、199のアリルシランとしての反応性を検討することとした (Scheme 81)。

しかし、**199** を CF₃CO₂H と反応させてもケイ素-炭素結合の切断 ⁴¹は起こらず、また玉尾-Fleming 酸化 ⁴²の条件に付しても反応は全く進行しなかった。



従って閉環体 199 のアリルシリル基を有機合成的に利用することは困難であると予想された。 しかし、PhF₂SiSiMe₃のように非対称なジシランが本閉環反応に高い活性を示したことは、非常に 興味深い結果であると考えられる。そこで次節において、異なる金属同士の結合を有するヘテロ ビメタリックな化合物を用いて閉環反応を検討することとした。

*2 閉環体 197、198 は [']H NMR スペクトルの解析から、シリル基の位置異性体の混合物として得ら れていると推測された。そこで、構造を確認すべく混合物のままフッ化水素酸を用い脱シリル化した ところ、125'及び 128'が 1:1 の比で得られた (Scheme 82)。125'と 128'の構造は、第二章において既に 決定されている。また、酸によるアリルシランのケイ素-炭素結合の切断は S_E2'機構で進行することが 知られていることから⁴¹⁾、125'は 198 から、128'は 197 からそれぞれ生成したと考えられる。従って、 閉環反応で生成した 197 と 198 の生成比もほぼ 1:1 であったことになる。なお、197 と 198 のそれぞれ の閉環体中の Me₃Si 基、Ph(OEt)₂Si 基の位置異性体の比は決定できなかった。



第三節 シリルスタニル化を伴う環化反応の開発

第一項 シクロペンタン誘導体の合成

ヘテロビメタリックな化合物として、ケイ素-スズ結合を持つ Me₃SiSnBu₃(本論文中では、ケイ 素-スズ結合を持つ化合物を総称してシリルスタナンと記す)を用い、環化反応を検討することに した。Me₃SiSnBu₃はケイ素とスズという異なる金属同士の結合を持つため非常に興味深い反応性 を示すことが知られている。その代表的な例を以下に示した (Scheme 83)。1985 年に Mitchell^{37a)}、 Chenard^{37b)}らはそれぞれ独立して、パラジウム触媒存在下シリルスタナンがアルキンに付加するこ とを初めて見い出した (式 6)。その後、伊藤らはパラジウム触媒によりシリルスタナンのケイ素-スズ結合にイソニトリルが挿入することを見いだしており(式 7)^{37c)}、辻らは 1,3-ジエンへの 1,4 付 加反応 (式 8)、オレフィンへの付加反応 (式 9)を報告している ^{37d,e)}。また、当研究室ではパラジ ウム触媒存在下シリルスタナンを用いると、二度のトランスメタル化を経由してタンデム環化反 応が進行することを見いだし報告している (式 10)^{44a)}。



一方、当研究室では Me₃SiSnBu₃ が極性溶媒中 CsF、R₄NCl などのハロゲン化物イオン源 (MX) の存在下で 5 配位のシリカートを経由して活性化され、スズアニオン(Bu₃Sn⁻)が生成することを見 い出しており、この Bu₃Sn⁻を活性種として用いた様々な有機合成反応への応用にも成功し報告し てきた (Scheme 84)^{44b)}。



第三章第三節第一項 シクロペンタン誘導体の合成

以上記したようにシリルスタナンは多用な反応性を示す興味深い化合物であり、本反応にシリ ルスタナンが利用できれば、おそらく中間体 190a'あるいは 190b'を経由してアリルスタニル側鎖 を持つ閉環体 191'が生成すると予想される (Scheme 85)。また、アリルスタニル基は前節で示した 化合物 199 のアリルシリル基と比べ反応性が高いと考えられ、容易に有機合成に利用できると思 われる。



そこで、Me₃SiSnBu₃を用いて124の環化反応を検討することにした。

まず、1.5 当量の Me₃SiSnBu₃ 存在下でトルエン溶媒中、種々の配位子を用いて反応させた (Table 11)。PPh₃、P(OEt)₃、P(Cy)₃ を配位子とした場合、反応は加熱条件下でも全く進行しなかっ た (run 1-3)。一方、PMe₂Ph を用いると反応は室温で進行し、側鎖の立体配置が完全に制御された 閉環体(*E*)-**200b** が 23%の収率で生成した (run 4)。



^{*a*}124 was recovered in 30% yield.

(E)-200b は各機器スペクトルデータの解析から、オレフィン側鎖の 3'位にトリブチルスタニル 基を持つことが確認された。また、(E)-200b をアセタート体(E)-200c へ変換した後に NOESY 実験 を行なったところ、C1 位と C2 位のプロトン間に NOE が観測された (Figure 8)。従って、シリル スタナンを用いる反応においても 5 員環上の側鎖の立体化学は *syn* の関係に制御されていること が明らかとなった。



第三章第三節第一項 シクロペンタン誘導体の合成

そこで閉環体の収率の向上を目指し、反応条件を検討することにした。

PMe₂Ph を配位子として種々の溶媒中で反応を行なった (Table 12)。THF を溶媒として用いると、 シリルスタニル化成績体 200a とアルコール体 200b が合わせて 43%の収率、1:21 の比で生成した (run 1)。また、200b はオレフィンの幾何異性体の混合物であった (*E:Z*=7.6:1)。一方、MeCN 中で 反応を行なうと 4 時間で反応が終了し、二種類の閉環体 200a と 200b が合わせて 46%の収率、 2.5:1 の比で生成した。得られた閉環体はいずれもオレフィンの幾何異性体の混合物であった (run 2)。さらに DMF 中で反応を行なったところ、反応は 2 時間で終了し、閉環体 200a 及び 200b の収 率は 66%まで向上した (run 3)^{*2}。

以上の結果から、シリルエーテル体 200a とアルコール体 200b の生成比は、用いる溶媒の極性 によって影響されることがわかった。その理由は明らかではないが、run 2 に示したように 200a 及び 200b において、それぞれオレフィンの幾何異性体の生成比が異なっている。従ってアルコー ル体 200b は 200a から脱シリル化によって生成したのではく、これらの二種類の閉環体は異なる 反応経路で得られた可能性も考えられる。



Table 12. Nickel-Catalyzed Cyclization of 124 in the Presence of Me₃SiSnBu₃

run	solvent	time (hr)	yield (%) (200a+200b)	ratio (200a/200b)	ratio o 200a	f <i>E/Z</i> 200b
1	THF	18	43	1/21	_a	7.6/1
2	MeCN	4	46	2.5/ 1	3.8/1	2.5/1
3	DMF	2	66	1.5/ 1	3.6/1	3.4/1

^aRatio of E to Z was not determined.

一方 Me₃SiSnBu₃ を用いる本反応は、DMF 中ではホスフィン配位子が無くても進行し、シリルス タニル化成績体(*E*)-200a のみが単一生成物として得られた (Scheme 86)^{*3}。ホスフィン配位子の有 無によっても生成物の比が変化する点を明確に説明することはできないが、興味深い結果である と考えている。

Scheme 86



以上の結果、シリルスタナンを利用した本閉環反応は、DMF を溶媒として用いた場合に収率良 く進行することがわかった。

第三章第三節第一項 シクロペンタン誘導体の合成



一方、アルコール体(Z)-200b は(E)-200b と容易に分離できたことから、平面構造を決定することがで きた。(Z)-200b をアセタート体(Z)-200c に変換した後、CF₃CO₂H との反応で生成した 128"のスペクト ルデータは、Figure 8 で立体配置が決定されている(E)-200c から得られた 128"と完全に一致した。従っ て(Z)-200b の側鎖の立体化学も *syn* の関係にあることがわかった (Scheme 88)。



*2 本節で記載した閉環体の収率は全て単離収率である。一般にアリルスズは酸などに対して不安定 であることから、アリルスタニル基を持つ閉環体が精製の段階で分解し、収率が低下している可能性 がある。そこで、最も高い収率で閉環体を与えた Table 12, run 3 に示した条件で反応を行ない、得られ た粗生成物を生成することなく CF₃CO₂H と反応させた。その結果、末端オレフィンを持つ閉環体 128' が 78%の収率で得られた。(Scheme 89)。従って、恐らく反応系内では 78%程度の収率で閉環体が生成 しており、精製中に一部分解していると思われる。



*3 トルエン中で PMe₂Ph を加えずに反応させると、80 ℃ でも反応は全く進行しなかった。DMF 中では PMe₂Ph を添加しなくても反応が進行したのは、おそらく Me₃SiSnBu₃のケイ素原子に DMF が配位し、高配位のシリカートを形成することによってケイ素-スズ結合の活性化が起こっているためではないかと考えている。

シリルスタナンを用いた閉環反応の反応機構を考察した (Scheme 90)。第二章で述べた不斉環化 反応の反応機構と同様に、シリルスタナンを用いる本反応でも二種類の反応経路が考えられる。 すなわち、シリルスタナンが 0 価ニッケル錯体に酸化的付加し 201 を与え、これが基質のジエン 部分と反応し生成したπ-アリルニッケル中間体 190a'を経由する機構 (path A)と、オキサニッケラ サイクル中間体 190b'とシリルスタナンとのσ-ボンドメタセシスを経る経路 (path B)である。本反 応では、オレフィン側鎖の3位にトリブチルスタニル基が位置する閉環体200のみが得られた。 この結果は、path A の経路で反応が進行したならば、ニッケル錯体 201 のニッケル-ケイ素結合と ニッケル-スズ結合の2つの結合のうち、より反応性に富むと考えられるニッケル-スズ結合にジェ ンが挿入し、π-アリルニッケル中間体 190a'が生成したことを意味する。一方 path B で示した経 Bでは、ニッケラサイクル 190b'とシリルスタナンとのσ-ボンドメタセシスの過程において、 HSAB 則から考えると、よりハードなケイ素原子が酸素原子と結合を作るようにニッケラサイク ルが開裂し中間体 190b"を与える。その後π-アリルニッケル中間体 190b" 経て 191'が生成したも のと思われる。現時点では本反応がいずれの機構で進行しているかを特定するには至っていない。 またアルコール体 200b の生成を本反応機構のみで説明することも困難である。しかし、シリルス タナンを用いた本閉環反応はケイ素とスズのそれぞれの元素の特性を活かした非常に興味深い反 応である。

Scheme 90





第二項 適用範囲の拡大

前項で得られた結果をもとに、本反応の適用範囲の拡大を目指し検討することにした。

まず、176 を用いて 6 員環形成反応を行なった (Table 13)。PMe₂Ph の存在下で基質 176 と Me₃SiSnBu₃ を DMF 中で反応させたところ、シリルエーテル体 202a およびアルコール体 202b の 二種類の閉環体が合わせて 51%で生成した (run 1)。機器スペクトルデータの解析から、202a 及び 202b の側鎖のオレフィンの幾何異性はいずれも E 配置に制御されていることがわかった。また、 シランを用いた環化反応の結果と同様に、いずれの閉環体においても側鎖の立体配置は *anti* の関 係に完全に制御されていた^{*1}。一方 6 員環形成反応でも PMe₂Ph を加えなくても反応は進行し、ア リルスタニル側鎖をもつ閉環体 202a と 202b が合わせて 31%の収率で得られた (run 2)。

6 員環形成反応では、PMe₂Ph の存在下で反応させるとアルコール体 202b が主生成物となった。 一方、PMe₂Ph を加えずに反応させるとシリルエーテル体 202a が主生成物として得られた。この ように配位子の有無により生成物の比が逆転する理由は明らかではないが、非常に興味がもたれ る。



Table 13. Cyclization of 176 Using Me ₃ SiSnBu ₃				
run	ligand	time (hr)	yield(%) (202a + 202b)	ratio (202a/202b)
1	PMe ₂ Ph	5	51	1 / 7.5
2	-	6	31	1.8 / 1

以上の結果、シリルスタナンを用いた閉環反応が 6 員環形成にも適用可能であることが明らか となった。

*1 閉環体 202a の側鎖の立体化学は ^IH NMR スペクトルの解析により下図に示したように、6 員環 上の二つのメチンプロトン間の結合定数が 10.3 Hz であったことから、*anti*の関係に制御されていると 決定した。また、202b の側鎖の立体配置も同様に ^IH NMR スペクトルの解析により、6 員環上の二つ のメチンプロトン間の結合定数から *anti* であると決定した (Figure 9)。



第三章第三節第二項 適用範囲の拡大

次に本反応をピロリジン骨格の構築に適用すべく検討することにした。すなわち、42 を基質とし DMF 中で反応を行なった (Table 14)。まず、PMe₂Ph の存在下で基質 42 と Me₃SiSnBu₃ を反応させた ところ、二種類の閉環体 203a 及び 203b が合わせて 38%の収率で得られ、本閉環反応がピロリジン骨 格にも適用可能であることがわかった(run 1)^{*2}。また本反応は PMe₃Ph を加えなくても進行するが、閉 環体 203a の収率は 18%と低下した (run 2)。



Table 14. Cyclization of 42 Using Me₃SiSnBu₃

run	ligand	time (hr)	yield(%) (203a +203b)	ratio (203a/203b)	ratio c 203b	of <i>E/Z</i> 203b
1	PMe ₂ Ph	2	38	1 / 1.9	3/1	2.4/1
2	-	2	18	>99 / 1	>99 / 1	-

以上の検討の結果、シリルスタナンを利用する本閉環反応が 6 員環形成、及びピロリジン骨格 の構築にも適用でき得ることが明らかとなった。



第三章第三節第二項 適用範囲の拡大

次に本環化反応によって得られた閉環体のアリルスタナンとしての反応性を検討することにした。 すなわち、BF₃·OEt₂存在下、5 員環化合物(*E*)-200a とベンズアルデヒドとを反応させたところ、トリブ チルスタニル基のγ位で炭素-炭素結合形成が起こり、カップリング体 205 が 54%の収率で単一異性体 として得られた (Scheme 92)*3。

Scheme 92



本結果より、シリルスタナンを用いる環化反応で得られた閉環体がアリルスタナンとして利用 し得ることを示すことができた。

*3 カップリング成績体 205 の立体化学は未決定であるが、一般に BF₃·OEt₂ によるクロチルスズの アルデヒドへの付加は *syn* 選択的に進行することが知られている (式 11)⁴⁶⁾。従って新たに形成された 炭素-炭素結合上の立体化学も *syn* に制御されていると考えられる。また、アリルスタニル基に対して より立体障害の少ない紙面手前側からアルデヒドが近づいて反応が起こったと考えると (Figure 10)、 205 は Scheme 92 に示した立体配置を持っているのではないかと推測された。



以上述べてきたように、シリルスタナンを用いる環化反応もシランを用いた環化反応の場合と 同様に、側鎖の立体配置が制御された形で閉環体が生成する。第二章での検討結果から考えると、 光学活性配位子存在下でシリルスタナンを用いる閉環反応を行なうならば、本反応はエナンチオ 選択的に進行し、ケイ素とスズが導入された閉環体が光学活性体として生成すると期待された。

そこで、第二章に記したシランを用いた不斉環化反応の検討で、良好な結果を与えることが明 らかとなっている 129 を配位子として用い、シリルスタナン存在下 DMF 中で 124 の環化反応を行 なった (Scheme 93)。反応終了後、粗生成物を精製せずに CF₃CO₂H と反応させたところ、末端オ レフィンを有する閉環体 128'が二工程 63%の収率で単一生成物として得られた。128'をベンゾア ート体 127-T に変換し光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なったところ、127-T は 50% ee の 鏡像異性体過剰率を示した。すなわち本結果は、CF₃CO₂H と反応させる前のシリルスタニル化成 績体 200a が鏡像異性体過剰率 50% ee で生成していることを意味している。

シリルスタナンを用いた反応は DMF 中ではホスフィン配位子を加えなくても進行する。 Scheme 93 に示した反応では 50% ee の鏡像異性体過剰率で閉環体が得られたものの、一部 129 が 配位していないニッケル錯体が関与して閉環体が生成し、鏡像異性体過剰率が低下している可能 性がある。従って、129 が配位したニッケル錯体のみによって反応が進行する条件を確立すること で、本反応のエナンチオ選択性が向上することが期待され、非常に興味がもたれる。



これまでビスメタル化を伴う環化反応を不斉環化反応へと展開した例は全く報告されていない。 従って予備的な検討結果ではあるものの、本結果よりビスメタル化を伴う閉環反応を不斉環化反 応へ展開できる可能性を示すとともに、全く新しい不斉環化反応の開発に向け新たに道を拓くこ とができた。

-58-

結語

結語

本論文は以下に記す如く要約できる。

- 当研究室で開発されたシラン存在下ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの立体選択的 環化反応の応用性の拡大を目指し検討を行なった結果、本反応が様々な含窒素複素環骨格の構 築にも適用可能であることを明らかにすることができた。さらに、本方法論を鍵工程に利用し てインドリチジンアルカロイド (-)-Elaeokanine C の形式的全合成を達成した⁹。
- 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応を不斉環化反応へと展開することに初めて成功した。その 結果、種々の環状化合物を光学活性体として合成する方法論の開発に向け新たに道を切り開く ことができた。また本不斉環化反応の開発研究途上において、ニッケラサイクル中間体とシラ ンとのσ-ボンドメタセシスが起きている可能性を見い出すことができた¹⁹。
- 本ニッケル触媒を用いたジエン-アルデヒドの環化反応に対しジシランおよびシリルスタナン を用いることにより、ビスメタル化を伴う新しい環化反応へと展開することに成功した。さら にこの反応を不斉環化反応へと展開する道を拓くことができた。

実験の部

実験の部

赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (NMR)及び質量分析スペクトル (MS)の測定には以下の機 器を用いた。

IR	: Perkin Elmer FTIR 1605
'H NMR	: JEOL EX270 (270 MHz), JEOL AL400 (400 MHz)
	: Bruker ARX-500 (500 MHz)
	: Bruker AMX-600 (600 MHz)
¹³ C NMR	: JEOL EX270 (67.5 MHz), Bruker ARX-500 (125 MHz)

各試料の化学シフトは、TMS (tetramethylsilane)またはクロロホルムを内部標準とし、ppm で表示した。結合 定数はJ値 (Hz)で示し、カップリングパターンは、singlet (s)、doublet (d)、triplet (t)、quartet (q)、broad (br)、 multiplet (m)と略した。

MS : JEOL DX303, JEOL JMS-700TZ, JEOL JMS-FAB mate, Perkin Elmer Q-mass 910

組成分析 (Anal.)、比旋光度 ([α]_ρ)、及び融点 (mp)の測定には以下の機器を用いた。

Elemental Analysis : Yanaco CHN CORDER MT-13

[α]_D : JASCO DIP-370, JASCO P-1030

mp : Yanagimoto Micro Melting Point Aparatus mp の値は全て未補正である。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは Merck Silica gel 60 (70-230 mesh ASTM)を、また、シリカゲルフラ ッシュカラムクロマトグラフィーは Merck Silica gel 60 (230-400 mesh ASTM)を充填剤として使用した。分析 及び分取薄層クロマトグラフィーは Merck Kiesel gel 60 PF₂₅₄を使用した。

無水溶媒として、THF は関東化学株式会社から購入したテトラヒドロフラン(脱水)安定剤無添加を精製す ることなく用いた。ジエチルエーテル、トルエンはナトリウム-ベンゾフェノンより蒸留したものを用いた。 塩化メチレン、DMF は水素化カルシウムより蒸留したものを用いた。アセトニトリルは予め五酸化リンよ り蒸留したものを、さらに水素化カルシウムより蒸留して用いた。

反応は特に記載しないかぎりアルゴン雰囲気下、無水溶媒を用いて行なった。

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」

ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル錯体 (Ni(cod)₂)及び配位子を、予め Freeze-Pump up-Thaw サイクル (F.P.T. 法) で脱気した溶媒に0 ℃ で溶解し、同温で 30 分攪拌した。その溶液にシラン (シランが固体の 場合は用いる溶媒に溶解したものを加える)を加え 0 ℃ で 10 分撹拌した。その溶液に 0 ℃ で基質の溶液を 加え、本文中で示した温度で攪拌した。反応終了後 0 ℃ で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層 を分取した後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは分 取薄層クロマトグラフィーで精製し閉環体を得た。

実験の部 第一章第一節の実験

第一章第一節の実験

―ピロリジン誘導体 43 の合成に関する実験―

<基質 42 の合成>

N-(2-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-N-[(2E)-2,4-pentadienyl]-p-toluenesulfonamide (54)

60%水素化ナトリウム(66.5 mg, 1.66 mmol)の DMF (1 ml)懸濁液に0 ℃で 52 (435 mg, 1.32 mmol)の DMF (4 ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に0 ℃で 53 (291 mg, 1.98 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加 え室温で 20 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=8:1)で精製したところ、54 (497 mg, 95%)が無 色油状物質として得られた。

54 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1600, 1346, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 3.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 5.08 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, *J* = 16.7, 1.6 Hz, 1 H), 5.50 (dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 14.9, 10.2 Hz, 1 H), 6.25 (ddd, *J* = 16.7, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 395 (M⁺), 338 (M⁺-'Bu), 327, 281, 213, 199, 182, 155, 91

EI-HRMS calcd for $C_{16}H_{24}NO_3SSi$ (M⁺-'Bu) 338.1242, found 338.1238.

N-(2-Hydroxyethyl)-N-[(2E)-2,4-pentadienyl]-p-toluenesulfonamide (55)

54 (486 mg, 1.23 mmol)の THF (5 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.9 ml, 1.90 mmol)を加え同温に て 15 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え後、水層をエーテルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)で精製したところ、55 (339 mg, 98%)が無色 油状物質として得られた。

55 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3528, 1654, 1600, 1334, 1158 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (br s, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.11 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J = 16.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.51 (dt, J = 14.8, 6.8 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 14.8, 10.1 Hz, 1 H), 6.25 (ddd, J = 16.6, 10.1, 10.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 281 (M⁺), 250 (M⁺-CH₂OH), 184, 155, 126, 91, 67

EI-HRMS calcd for C₁₃H₁₆NO₂S (M⁺-CH₂OH) 250.0882, found 250.0861.

N-Formylmethyl-N-[(2E)-2,4-pentadienyl]-p-toluenesulfonamide (42)

Dess-Martin 試薬(343 mg, 0.810 mmol)の塩化メチレン(3 ml)懸濁液に 55 (114 mg, 0.405 mmol)の塩化メチレン(4.4 ml)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=1:1)で精製したところ、42 (102 mg, 90%)が無色油状物質として得られた。

42の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1734, 1654, 1598, 1342, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3 H), 3.80 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 3.85 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.51 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 15.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.26 (ddd, J = 16.8, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.58 (t, J = 1.3 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 279 (M⁺), 278 (M⁺-H), 198, 184, 155, 139, 123, 91 EI-HRMS calcd for C₁₄H₁₇NO₃S 279.0937, found 279.0944.

<42を基質とする閉環反応>

(3*S**,4*S**)-4-[(1*E*)-Propenyl)]-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-triethylsilyloxypyrrolidine (43)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、Ni(cod)₂ (12.5 mg, 0.0454 mmol)、 PPh₃ (23.9 mg, 0.0911 mmol)の THF (2.4 ml)溶液に、Et₃SiH (0.18 ml, 1.13 mmol)、**43** の THF (3.3 ml)溶液を加え 室温で 6 時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1,5:1)で 精製したところ、**50** (56.0 mg, 63%)が無色固体として得られた。

43の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1346, 1164, 1068 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.48 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H), 1.62 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.56 (dddd, *J* = 8.1, 7.6, 3.6, 3.6 Hz, 1 H), 3.09 (dd, *J* = 10.9, 8.9 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 11.1, 0.9 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J* = 8.9, 7.6 Hz, 1 H), 3.49 (dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 3.5, 3.5 Hz, 1 H), 5.28 (ddq, *J* = 15.5, 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 5.48 (dq, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) EI-LRMS *m*/z 395 (M⁺), 380, 367, 240, 211, 183, 155, 139, 115, 91, 42

EI-HRMS calcd for $C_{20}H_{33}NO_3SSi$ 395.1963, found 395.1950

Anal. Calcd for C₂₀H₃₃NO₃SSi: C, 60.72; H, 8.41; N, 3.54; S, 8.10. Found: C, 60.61; H, 8.33; N, 3.42; S, 8.12 mp 75-76 °C (recrystallized from hexane).

―ピペリジン誘導体 47 の合成に関する実験―

<基質 46 の合成>

N-(2-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-N-[(3E)-3,5-hexadienyl]-p-toluenesulfonamide (57)

52 (1.52 g, 4.61 mmol)の THF (6 ml)溶液に PPh₃ (1.43 g, 5.45 mmol)、56 (411 mg, 4.19 mmol)の THF (4 ml)溶 液、DEAD (0.73 ml, 4.64 mmol)を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を 加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1, 5:1)で精製したところ、57 (1.06 g, 62%)が無色油状物質として得られた。

57 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1600, 1342, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 2.36 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 5.00 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J* = 16.9, 1.2 Hz, 1 H), 5.54 (dt, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1 H), 6.04 (dd, *J* = 15.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.25 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 394 (M⁺-Me), 352, 342, 272, 256, 172, 155, 115, 81

EI-HRMS calcd for C₂₀H₃₂NO₃SSi (M⁺-Me) 394.1873, found 394.1874.

N-(2-Hydroxyethyl)-N-[(3E)-3,5-hexadienyl]-p-toluenesulfonamide~(58)

57 (1.01 g, 2.47 mmol)の THF (10 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 3.7 ml, 3.70 mmol)を加え同温に て 30 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)で精製したところ、58 (713 mg, 98%)が 無色油状物質として得られた。

58の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3526, 1652, 1598, 1336, 1156, 1088 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (br s, 1 H), 2.36 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 3.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 5.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.56 (dt, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1 H), 6.06 (dd, *J* = 15.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 296 (M⁺+H), 295 (M⁺), 264, 228, 155, 91, 56

EI-HRMS calcd for 295.1228, $C_{15}H_{21}NO_3S$ found 295.1214.

N-Formylmethyl-*N*-[(3*E*)-3,5-hexadienyl]-*p*-toluenesulfonamide (46)

Dess-Martin 試薬 (347 mg, 0.818 mmol)の塩化メチレン (4.4 ml)懸濁液に 58 (121 mg, 0.409 mmol)の塩化メチレン (3 ml)溶液を加え、室温で 15 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=1:1)で精製したところ、46 (107 mg, 89%)が無色油状物質として得られた。

46 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1734, 1654, 1598, 1342, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 2 H), 5.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 5.53 (dt, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 1 H), 6.05 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.25 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 9.61 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 293 (M⁺), 266 (M⁺-C₅H₇), 226, 212, 155, 139, 91, 81

EI-HRMS calcd for $C_{10}H_{12}NO_3S$ (M⁺-C₅H₇) 226.0538, found 226.0538.

<46を基質とする閉環反応>

 $(3S^*, 4R^*)$ -4-[(1*E*)-Propenyl]-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-triethylsilyloxypiperidine (47)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、 PPh₃ (29.4 mg, 0.112 mmol)の THF (3 ml)溶液に、Et₃SiH (0.23 ml, 1.41 mmol)、**46** (82.1 mg, 0.280 mmol)の THF (4 ml)溶液を加え室温で 12 時間攪拌した。粗生成物シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテ ル=8:1,5:1)で精製したところ、**47** (80.8 mg, 70%)が無色固体として得られた。

47 の機器スペクトルデータ

IR (nujol) 1596, 1344, 1172, 1108 cm⁻¹

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 1.51 (dddd, *J* = 13.8, 12.2, 12.2 4.9 Hz, 1 H), 1.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.68 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 2.05 (dd, *J* = 11.0, 9.7Hz, 1 H), 2.18 (ddd, *J* = 11.9, 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.41 (ddd, *J* = 9.7, 9.7, 4.9 Hz, 1 H), 3.70 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.76 (ddd, *J* = 11.0, 4.9, 1.9 Hz, 1 H), 5.28 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1 H), 5.42 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 4.9, 6.7, 17.9, 21.4, 29.6, 45.6, 47.0, 52.4, 71.1, 126.5, 127.6, 129.5, 131.9, 133.3, 143.4

EI-LRMS *m/z* 409 (M⁺), 380, 254, 155, 115, 87

EI-HRMS calcd for $C_{21}H_{35}NO_3SSi$ 409.2089, found 409.2071

Anal. Calcd for $C_{21}H_{35}NO_3SSi$: C, 61.57; H, 8.61; N, 3.42; S, 7.83. Found: C, 61.62; H, 8.62; N, 3.37; S, 7.79 mp 75-76 °C (recrystallized from hexane).

実験の部 第一章第一節の実験

<基質 48 の合成>

N-(4-*tert*-Buthyldimethylsilyloxybutyl)-*N*-[(2*E*)-2,4-pentadienyl]-*p*-toluenesulfonamide (61)

60%水素化ナトリウム (78.9 mg, 2.00 mmol)の DMF (5 ml)懸濁液に 0 ℃ で 60 (543 mg, 1.52 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に 0 ℃ で 53 (344 mg, 2.34 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加 え室温で 30 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=8:1)で精製したところ、61 (516 mg, 80%)が無 色油状物質として得られた。

61 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1598, 1340, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.029 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.40-1.65 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 5.47 (dt, J = 14.7, 6.7 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1 H), 6.23 (ddd, J = 16.7, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 408 (M⁺-Me), 366, 342, 300, 284, 268, 202, 187, 155, 130, 115, 91

EI-HRMS calcd for C₂₁H₃₄NO₃SSi 408.2009, found 408.1989.

N-(4-Hydroxybutyl)-*N*-[(2*E*)-2,4-pentadienyl]-*p*-toluenesulfonamide (62)

61 (519 mg, 1.22 mmol)の THF(10 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.9 ml, 1.90 mmol)を加え同温に て 30 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後水層をエーテルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)で精製したところ、**62** (333 mg, 89%)が無色 油状物質として得られた。

62の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3534, 1654, 1600, 1334, 1158 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.47-1.70 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H) 3.64 (dt, *J* = 5.0, 5.6 Hz, 2 H), 3.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.09 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.47 (dt, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 14.8, 10.2 Hz, 1 H), 6.24 (ddd, *J* = 16.8, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.3 H, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 309 (M⁺), 250, 184, 155, 126, 91, 67

EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₃NO₃S 309.1417, found 309.1435.

N-(3-Formylpropyl)-N-[(2E)-2,4-pentadienyl]-p-toluenesulfonamide (48)

Dess-Martin 試薬 (505 mg, 1.19 mmol)の塩化メチレン (6 ml)懸濁液に 62 (184 mg, 0.595 mmol)の塩化メチレン (4 ml)溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=1:1)で精製したところ、48 (164 mg, 90%)が無色油状物質として得られた。

48の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1722, 1654, 1600, 1336, 1158 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (tt, *J* = 7.0, 6.9 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.54 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2 H), 3.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 5.09 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 5.44 (dt, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 14.6, 10.2 Hz, 1 H), 6.23 (ddd, *J* = 16.7, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 9.77 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 307 (M⁺), 250, 224, 152, 134, 108, 67

EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₁NO₃S 307.1250, found 307.1258.

<48を基質とする閉環反応>

1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-1-(*p*-toluenesulfonyl)-4-triethylsilyloxycycloheptane (49a and 49b)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、Ni(cod)₂ (22.3 mg, 0.0811 mmol)、 PPh₃ (42.5 mg, 0.162 mmol)の THF (4.3 ml)溶液に、Et₃SiH (0.32 ml, 2.00 mmol)、**48** (125 mg, 0.405 mmol)の THF (5.7 ml)溶液を加え室温で 18 時間攪拌した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル =20:1)にて精製したところ、**49a** (31.1 mg, 18%)、**49b** (70.7 mg, 41%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

49a の機器スペクトルデータ

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.54 (q, *J* = 7.8 Hz, 6 H), 0.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 9 H), 1.65 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 3 H), 1.60-1.75 (m, 2 H), 1.80-2.00 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H), 2.93 (dd, *J* = 14.1, 10.8 Hz, 1 H), 2.99 (ddd, *J* = 12.5, 6.3, 6.3 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 3.61 (ddd, *J* = 12.5, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 3.97 (br d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.35 (ddq, *J* = 15.6, 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 5.49 (dq, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 4.9, 6.9, 18.1, 21.4, 26.7, 32.3, 47.8, 48.3, 50.8, 72.6, 126.4, 126.9, 129.5, 130.9, 136.9, 142.8.

49aの機器スペクトルデータ

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.54 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 1.57 (m, 1 H), 1.68 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 3 H), 1.63-2.82 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.4 1 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1 H), 3.23-3.32 (m, 2 H), 3.62 (ddd, *J* = 8.0, 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 5.44 (ddq, *J* = 15.4, 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 5.52 (dq, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 4.9, 6.8, 18.1, 21.4, 21.5, 32.1, 47.3, 48.1, 50.6, 74.8, 127.1, 127.0, 129.5, 130.8, 135.8, 142.9.

<49a 及び 49b の構造確認>

-- 閉環体 49a からケトン体 50 への変換--

(49a の脱シリル化)

4-Aza-2-[(1E)-propenyl]-4-(p-toluenesulfonyl)cycloheptan-1-ol (アルコール体 a)

49a (25.8 mg, 0.0609 mmol)の THF (1 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 95 ml, 0.0950 mmol)を加え同 温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、アルコール体 a(18.0 mg, 96%)が無色油状物質として得られた。

アルコール体 a の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3532, 1654, 1598, 1334, 1158 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 5.59 (dq, J = 15.6, 6.1 Hz, 1 H), 5.44 (ddq, J = 15.6, 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.35-3.55 (m, 2 H), 2.99-3.11 (m, 2 H), 2.57 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.85-2.05 (m, 2 H), 1.60-1.82 (m, 2 H), 1.71 (dd, J = 6.1, 1.2 Hz, 3 H), 1.65 (br s, 1 H).

(アルコール体 a の水素化)

4-Aza-2-propyl-4-(p-toluenesulfonyl)cycloheptan-1-ol (飽和体 a)

アルコール体 a (18.5 mg, 0.0598 mmol)をメタノール (1 ml)に溶解し、10% Pd-C (3.2 mg)を加え、水素雰囲 気下室温で 12 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製したところ、飽和体 a (18.6 mg, 100%)が無色油 状物質として得られた。 飽和体 a の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3520, 1598, 1330, 1156 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.10-1.45 (m, 4 H), 1.59 (br s, 1H), 1.50-2.05 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 2.97 (d, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.16 (ddd, *J* = 12.7, 4.9, 4.9 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, *J* = 12.7, 10.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) EI-LRMS *m*/*z* 311(M⁺), 293, 250, 184, 156, 138, 127, 109, 91

EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₅NO₃S 311.1567, found 311.1579.

(飽和体 a の酸化)

4-Aza-2-propyl-4-(p-toluenesulfonyl)cycloheptanone (50)

Dess-Martin 試薬(21.8 mg, 0.0514 mmol)の塩化メチレン(0.3 ml)懸濁液に飽和体 a(8.0 mg, 0.0257 mmol)の塩 化メチレン(0.7 ml)溶液を加え、室温で 40 分攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後、飽和炭酸水素ナ トリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取した後、水層をエーテルで抽出し た。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られ た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、50 (7.5 mg, 94%)が無色固体として得られた。

50の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1704, 1598, 1338, 1158 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.27-1.40 (m, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.77-1.87 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.56 (ddd, J = 13.4, 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.82 (dd, J = 14.4, 9.8 Hz, 1 H), 2.89 (ddd, J = 13.4, 9.0, 4.5 Hz, 1 H), 3.67-3.70 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)

 $^{13}C\ \text{NMR}\ (125\ \text{MHz}, \text{CDCl}_3)\ \delta\ 13.9,\ 20.1,\ 21.4,\ 25.4,\ 31.4,\ 40.6,\ 50.1,\ 50.6,\ 53.4,\ 127.0,\ 129.8,\ 135.8,\ 143.5,\ 212.2$

EI-LRMS *m/z* 309(M⁺), 295, 280, 267, 240, 155, 125, 112

EI-HRMS calcd for $C_{16}H_{23}NO_3S$ 309.1405, found 309.1399

mp 76-77 °C (recrystallized from hexane)

Anal. Calcd for C₁₆H₂₃NO₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53; S, 10.36. Found: C, 62.01; H, 7.53; N, 4.41; S, 10.28.

-- 閉環体 49b からケトン体 50 への変換--

(49bの脱シリル化)

4-Aza-2-[(1*E*) -propenyl]-4-(*p*-toluenesulfonyl)cycloheptan-1-ol (アルコール体 b)

49b (46.0 mg, 0.109 mmol)の THF (1.5 ml)溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.17 ml, 0.17 mmol)を加え同 温にて 1 時間攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を 分取した後水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ チル=1:1)で精製したところ、アルコール体 b (32.9 mg, 97%)が無色油状物質として得られた。

アルコール体 b の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3528, 1654, 1598, 1326, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.70 (m, 2 H), 1.71 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 3 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.80-2.06 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.75 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.29-3.50 (m, 2 H), 3.49 (dd, J = 14.7, 3.6 Hz, 1 H), 5.26 (ddq, J = 15.2, 9.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.68 (dq, J = 15.2, 6.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

(アルコール体 b の水素化)

4-Aza-2-propyl-4-(p-toluenesulfonyl)cycloheptan-1-ol (飽和体 b)

アルコール体 b (28.5 mg, 0.0921 mmol)をメタノール (1.5 ml)に溶解し、10% Pd-C (3.0 mg, 2.82 mmol)を加 え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下留去して得られた残留物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製したところ、飽和体 b (28.4 mg, 99%)が無色油状物質として得られた。 飽和体 b の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3518, 1600, 1330, 1155 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.20-1.70 (m, 7 H), 1.70-2.00 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.87 (d, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1 H), 3.10 (ddd, *J* = 12.1, 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.29 (m, 1 H), 3.38 (dd, *J* = 14.6, 3.2 Hz, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 311(M⁺), 294, 250, 184, 156, 138, 127, 109, 91

EI-HRMS calcd for $C_{16}H_{25}NO_3S$ 311.1575, found 311.1595.

(飽和体 b の酸化)

Dess-Martin 試薬 (43.8 mg, 0.103 mmol)の塩化メチレン (0.3 ml)懸濁液に飽和体 b (16.1 mg, 0.0517 mmol)の塩 化メチレン (1.2 ml)溶液を加え、室温で 40 分攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後、飽和炭酸水素 ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取した後、水層をエーテルで抽出 した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得ら れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、50 (15.2 mg, 95%)が白色固体として得られた。58 の機器スペクトルデータは 49a から変換したケトン体 50 のものと 完全に一致した。
実験の部 第一章第二節の実験

第一章第二節の実験

<基質 66 の合成>

(5S)-5-[(1-Ethoxyethoxy)methyl]-1-[(2E)-2,4-pentadienyl]-2-pyrrolidinone (64)

60%水素化ナトリウム (253 mg, 6.31 mmol)の DMF (2.5 ml)懸濁液に 0 ℃ で 63 (937 mg, 5.01 mmol)の DMF (5 ml)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に 0 ℃ で 53 (956 mg, 6.49 mmol)の DMF (2.5 ml)溶液 を加え室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1~1:1)で精製したところ 64 (1.12 g, 89%)が無色油状物質として得られた。

64の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1686, 1657, 1604, 1134 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 3.38-3.79 (m, 6 H), 4.28 (m, 1 H), 4.69 (q, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 5.09 (dd, *J* = 9.7, 1.6 Hz, 1 H), 5.18 (dd, *J* = 16.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.61 (ddd, *J* = 14.9, 7.5, 5.6 Hz, 1 H), 6.16 (dd, *J* = 14.9, 10.5 Hz, 1 H), 6.30 (ddd, *J* = 16.6, 10.5, 9.7 Hz, 1 H)

EI-LRMS m/z 253 (M⁺), 207, 181, 164, 152, 98, 84, 67, 45

EI-HRMS calcd for C₁₄H₂₃NO₃ 253.1679, found 253.1680.

(5S)-5-Hydroxymethyl-1-[(2E)-2,4-pentadienyl]-2-pyrrolidinone (65)

64 (497 mg, 1.96 mmol)のメタノール (20 ml)溶液に触媒量の *p*-TsOH·H₂O を加え、室温で 15 時間攪拌した。 反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。メタノールを減圧下留去した後水層を酢酸エチルで抽 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ 65 (334 mg, 94%)が無色油状物質として得られた。

65 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3374, 1664, 1600, 1174 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.16 (m, 2 H), 2.31 (ddd, J = 17.1, 9.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.45 (ddd, J = 17.1, 9.7, 4.7 Hz, 1 H), 3.10 (br s, 1 H), 3.55 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.59-3.69 (m, 2 H), 3.78 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 15.5, 5.5 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 16.3, 1.9 Hz, 1 H), 5.59 (ddd, J = 14.8, 7.6, 5.5 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1 H), 6.29 (ddd, J = 16.3, 10.2 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 181 (M⁺), 164, 150, 139, 124, 98, 84, 67

EI-HRMS calcd for C₁₀H₁₅NO₂ 181.1090, found 181.1077

 $[\alpha]_{D}^{27}$ +97.8 (*c* 2.00, CHCl₃).

65の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OD 検出方法: UV detector (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: *S* 体: 21.5 min, *R* 体: 25.3 min

(5S)-5-Formyl-1-[(2E)-2,4-pentadienyl]-2-pyrrolidinone (66)

Dess-Martin 試薬 (206 mg, 0.484 mmol)の塩化メチレン (5 ml)懸濁液に0 ℃ で 65 (67.5 mg, 0.372 mmol)の塩 化メチレン (2 ml)溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後、0 ℃ で飽和炭酸 水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取した後水層を酢酸エチルで 抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去 して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製したところ、66 (59.3 mg, 89%)が無色油状物質として得られた。

66 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2711, 1732, 1686, 1651, 1602 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.13 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.40-2.49 (m, 2 H), 3.74 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 1 H), 4.12 (ddd, J = 9.3, 4.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 10.1, 1.4 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J = 16.7, 1.4 Hz, 1 H), 5.44 (ddd, J = 14.9, 7.7, 6.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 14.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.29 (ddd, J = 16.7, 10.1, 10.1 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)

EI-LRMS m/z 179 (M⁺), 150, 124, 113, 84, 67, 44

EI-LRIVIS m_2 179 (M), 130, 124, 115, 84, 07, 44

EI-HRMS calcd for $C_{10}H_{13}NO_2$ 179.0931, found 179.0916.

<66を基質とする閉環反応>

(3R,4R,5S)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triethylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (67) and (3S,4S,5S)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triethylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (68)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、66 (51.5 mg, 0.287 mmol)、 Ni(cod)₂ (15.8 mg, 0.0574 mmol)、PPh₃ (30.1 mg, 0.116 mmol)及び Et₃SiH (0.23 ml, 1.44 mmol)、の THF (7.2 ml) 溶液を室温で 12.5 時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢 酸エチル=3:1)で精製したところ、67 (51.7 mg, 61%)及び 68 (24.2 mg, 14%)がそれぞれ無色油状物質として得 られた。

67 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1702, 1652, 1104 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.65 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9 H), 1.68 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3 H), 1.59-1.70 (m, 1 H), 2.26-2.40 (m, 2 H), 2.54-2.72 (m, 2 H), 2.94 (ddd, J = 11.7, 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 3.74-3.86 (m, 3 H), 5.41-5.57 (m, 2 H)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 4.67, 6.63, 18.0, 26.2, 33.9, 46.4, 48.4, 68.5, 78.6, 127.5, 127.9, 176.1; EI-LRMS *m/z* 295 (M⁺), 226, 163, 115, 97

EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₉NO₂Si 295.1970, found 295.1973

 $[\alpha]_{D}^{22}$ +6.63 (*c* 1.25, CHCl₃) (97% ee)

68 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1694, 1655, 1116 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.59 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9 H), 1.69 (dd, J = 5.9, 0.74 Hz, 3 H), 1.87-2.17 (m, 2 H), 2.39 (ddd, J = 16.5, 9.8, 3.5 Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.92 (ddd, J = 18.2, 8.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, J = 10.9, 8.6, 0.88 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 10.9, 10.9 Hz, 1 H), 3.88-4.01 (m, 2 H), 5.44 (ddq, J = 15.3, 7.7, 0.74 Hz, 1 H), 5.56 (dq, J = 15.3, 5.9 Hz, 1 H); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 5.03, 6.81, 17.9, 19.2, 34.2, 45.0, 50.9, 67.1, 74.5, 128.0, 128.2, 176.3 ELL PMS m/z 295 (M[±]) 226 163 115 97

EI-LRMS *m/z* 295 (M⁺), 226, 163, 115, 97

- EI-HRMS calcd for $C_{16}H_{29}NO_2Si\ 295.1963,$ found 295.1958
- $[\alpha]_{D}^{22}$ -12.6 (*c* 2.21, CHCl₃) (95% ee)

(鏡像異性体過剰率の決定方法)

(3R,4R,5S)-1-Aza-4-hydroxy-3-[(1E)-propenyl]bicyclo[3.3.0]octan-8-one (69)

67 (21.0 mg, 71.1 µmol)の THF (0.5 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.11 ml, 0.11 µmol)を加え同温 にて 15 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物

実験の部 第一章第二節の実験

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製したところ、69 (12.8 mg, 99%)が無色固体として得られた。

69 の機器スペクトルデータ IR (nujol) 3294, 1664, 1190 cm⁻¹ ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (m, 1 H), 1.75 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3 H), 1.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 2.28-2.46 (m, 2 H), 2.65 (ddd, *J* = 16.4, 11.4, 8.8 Hz, 1H), 2.79 (m, 1 H), 2.99 (ddd, *J* = 11.8, 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 3.75-3.92 (m, 3 H), 5.45 (ddq, *J* = 15.4, 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 5.68 (dq, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/*z* 181 (M⁺), 152, 97, 84, 69, 55 EI-HRMS calcd for C₁₀H₁₅NO₂ 181.1107, found 181.1112 mp 130-133 °C (dec.) (recrystallized from benzene).

(3*R*,4*S*,5*S*)-1-Aza-4-hydroxy-3-[(1*E*)-propenyl]bicyclo[3.3.0]octan-8-one (71)

68 (12.4 mg, 42.0 µmol)の THF (0.3 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 65 µl, 65.0 µmol)を加え同温に て 15 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた、水層を酢酸エチルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製したところ、71 (7.4 mg, 97%)が無 色固体として得られた。

71 の機器スペクトルデータ

IR (nujol) 3284, 1660 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 3 H), 1.85 (br s, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.22 (ddd, *J* = 11.2, 8.9, 1.1 Hz, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.83-4.05 (m, 2 H), 5.55 (ddq, *J* = 15.4, 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 5.68 (dq, *J* = 15.4, 6.0 Hz, 1 H); EI-LRMS *m*/*z* 181 (M⁺), 166, 163, 152, 124, 122, 97, 84, 69

EI-HRMS calcd for $C_{10}H_{15}NO_2$ 181.1105, found 181.1107

mp 150-154 °C (dec.) (recrystallized from benzene).

(3R,4R,5S)-1-Aza-4-benzoyloxy-3-[(1E)-propenyl]bicyclo[3.3.0]octan-8-one (70)

69 (12.8 mg, 70.6 µmol)のピリジン(1 ml)溶液にベンゾイルクロリド(10 µl, 86.8 µmol)加え室温で 25 時間攪 拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を分取薄層ク ロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、70 (18.3 mg, 91%)が無色油状物質として得 られた。

70の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1720, 1700, 1654, 1600, 1112 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.81-1.99 (m, 1 H), 2.37 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1 H), 2.46-2.73 (m, 2 H), 2.87-3.09 (m, 2 H), 3.97-4.07 (m, 2 H), 5.05 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 1 H), 5.49 (dd, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1 H), 5.61 (dq, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 8.00-8.03 (m, 2 H)

EI-LRMS m/z 285 (M⁺), 256, 207, 180, 163, 148, 105, 84

EI-HRMS calcd for C₁₇H₁₉NO₃ 285.1370, found 285.1375.

70の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OD 検出方法: UV detector (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: (3*S*,4*S*,5*R*)体: 24.8 min, (3*R*,4*R*,5*S*)体: 32.5 min

(3S,4S,5S)-1-Aza-4-benzoyloxy-3-[(1E)-propenyl]bicyclo[3.3.0]octan-8-one (72)

71 (11.7 mg, 64.6 µmol)のピリジン(1 ml)溶液にベンゾイルクロリド(10 µl, 86.8 µmol)加え室温で 25 時間攪

実験の部 第一章第二節の実験

拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽 和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を分取薄層 クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、72 (16.7 mg, 91%)が無色油状物質として 得られた。

72 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1720, 1694, 1655, 1600, 1110 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 3.22-3.70 (m, 3 H), 4.23 (m, 1 H), 5.35 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 1 H), 5.45 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 5.64 (dq, J = 15.3, 6.7 Hz, 1 H), 7.43-7.55 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.95-8.03 (m, 2 H); EI-LRMS *m*/*z* 285 (M⁺), 256, 207, 180, 163, 143, 122, 105, 84

EI-HRMS calcd for C₁₇H₁₉NO₃ 285.1370, found 285.1375.

70の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OD 検出方法: UV detector (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: (3*R*,4*R*,5*R*)体: 21.5 min, (3*S*,4*S*,5*S*)体: 35.0 min

<Ph₃SiH を用いた閉環反応>

(Table 1, run 2 の実験)

(3R,4R,5S)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triphenylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (67') and (3S,4S,5S)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triphenylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (68')

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、66 (50.1 mg, 0.280 mmol)、 Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、PPh₃ (29.4 mg, 0.112 mmol)及び Ph₃SiH (365 mg, 1.13 mmol)の THF (7 ml)溶液 を0 ℃ で 1.5 時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エ チル=3:1)で精製したところ、67' (89.8 mg, 73%)及び 68' (10.0 mg, 8%)がそれぞれ無色油状物質として得られ た。

67'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1698, 1654, 1590, 1118 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (m, 1 H), 1.70 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3 H), 1.81 (m, 1 H), 2.16 (ddd, J = 16.4, 9.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.58 (ddd, J = 15.0, 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 3.03 (ddd, J = 11.6, 7.8, 0.9 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1 H), 3.84 (ddd, J = 8.7, 7.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 1 H), 5.44 (dq, J = 15.4, 6.3 Hz, 1 H), 5.67 (ddq, J = 15.4, 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.35-7.51 (m, 9 H), 7.58-7.67 (m, 6 H)

EI-LRMS *m/z* 439 (M⁺), 362, 259, 181, 105, 97

EI-HRMS calcd for $C_{28}H_{29}NO_2Si$ 439.1992, found 439.2016.

68'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1692, 1648, 1558, 1116 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.31 (ddd, J = 16.7, 10.1, 2.9 Hz, 1 H), 2.56 (ddd, J = 16.7, 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 3.24 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, J = 7.2, 7.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 3.0, 3.0 Hz, 1 H), 5.35 (dd, J = 15.5, 7.0 Hz, 1 H), 5.45 (dq, J = 15.5, 5.8 Hz, 1 H), 7.33-7.49 (m, 9 H), 7.55-7.65 (m, 6 H)

EI-LRMS *m/z* 439 (M⁺), 362, 259, 181, 163, 105, 97, 77

EI-HRMS calcd for $C_{28}H_{29}NO_2Si$ 439.1975, found 439.1983.

EXPERIMENTAL DETAILS		Take-off Angle	6.0°	
A. Crystal Data		Detector Aperture	9.0 mm horizontal 13.0 mm vertical	
		Crystal to Detector Distance	258 mm	
Empirical Formula	$\mathrm{C_{10}II_{15}NO_{2}}$	Temperature	23.0°C	
Formula Weight	181.23	Scan Type	ω -20	
Crystal Color, Habit	colorless, prismatic	Scan Rate	16.0°/min (in ω) – up to 3 scans	
Crystal Dimensions	0.10 X 0.10 X 0.48 mm	Scan Width	$(0.89 \pm 0.30 \tan \theta)^{\circ}$	
Crystal System	tetragonal	29 _{max}	120.1°	
Lattice Type	Primitive	No. of Reflections Measured	Total: 963	
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2 θ range)	20 (44.2 - 48.6°)	Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.4700 - 1.0688)	
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.14°		(wans. racios. 0.4700 - 1.0000)	
Lattice Parameters	a = 10.847(1) \dot{A} c = 17.383(4) \ddot{A}	C. Structure Solution and Refinement		
		Structure Solution	Direct Methods (SIR88)	
	$v = 2043.4(5) A^{3}$	Refinement	Full-matrix least-squares	
Space Group	P4 ₁ 2 ₁ (#92)	Function Minimized	$\Sigma w(Fo - Fc)^2$	
Z value	8	Least Squares Weights	$\frac{1}{\sigma^2(Fo)} = \frac{4Fo^2}{\sigma^2(Fo^2)}$	
	1.177 g/cm ³	p-factor	0.00	
P'000	784.00	Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms	
$\mu(CuK\alpha)$	6.62 cm^{-1}	No. Observations $(1>3.00\sigma(1))$		
		No. Variables	178	
B. Intensity Measurements		Reflection/Parameter Ratio	2.60	
Diffractometer	Rigaku AFC5S	Residuals: R; Rw	0.062;0.052	
Radiation	$CuK\alpha \ (\lambda = 1.54178 \ \dot{A})$	Goodness of Fit Indicator	3.08	
	graphite monochromated	Max Shift/Error in Final Cycle	3.87	
Attenuator	Ni foil (factors = $1.00, 3.57, 12.70, 45.11$)	Maximum peak in Final Diff. Map	$0.19 \ c^{-}/\hat{A}^{3}$	

atom	x	У	z	Beg
O(1)	0.6519(7)	-0.0956(8)	0.7700(5)	7.8(3)
O(2)	0.3061(7)	0.2463(6)	0.6803(3)	6.3(2)
N(1)	0.5102(7)	0.0347(8)	0.7220(5)	5.2(3)
C(1)	0.550(1)	-0.074(1)	0.7436(7)	5.9(4)
C(2)	0.450(1)	-0.164(1)	0.7292(6)	6.1(4)
C(3)	0.335(1)	-0.086(1)	0.7326(8)	6.3(4)
C(4)	0.3800(10)	0.040(1)	0.7029(6)	4.8(3)
C(5)	0.328(1)	0.158(1)	0.7402(6)	5.0(3)
C(6)	0.4355(10)	0.1977(9)	0.7943(6)	4.7(3)
C(7)	0.550(1)	0.153(1)	0.7508(7)	6.3(4)
C(8)	0.443(1)	0.3347(10)	0.8132(7)	6.2(3)
C(9)	0.455(1)	0.3820(10)	0.8813(6)	6.8(4)
C(10)	0.467(2)	0.519(1)	0.892(1)	8.6(5)
H(1)	0.458(10)	-0.199(9)	0.683(4)	7(1)
11(2)	0.447(8)	-0.226(7)	0.767(4)	4(1)
H(3)	0.275(10)	-0.117(9)	0.703(5)	8(1)
H(4)	0.30(1)	-0.07(1)	0.789(6)	13.1(8)
H(5)	0.366(9)	0.04(1)	0.643(6)	9(1)
H(6)	0.249(7)	0.144(8)	0.770(5)	5(1)
H(7)	0.43(1)	0.14(1)	0.838(7)	12.4(10)
11(8)	0.612(8)	0.130(9)	0.787(5)	7(1)
H(9)	0.570(10)	0.213(9)	0.712(5)	7(1)
H(10)	0.443(9)	0.389(7)	0.773(5)	7(1)
H(11)	0.47(1)	0.313(10)	0.928(5)	11(1)

Table I. Atomic coordinates and $\mathrm{B}_{iso}/\mathrm{B}_{eg}$ (continued)

H(15)	H(14)	H(13)	H(12)	atom
0.218(10)	0.55(1)	0.45(1)	0.38(1)	×
0.32(1)	0.54(1)	0.54(1)	0.56(1)	У
0.700(5)	0.874(8)	0,942(5)	0.889(7)	2
10(1)	13(1)	12.6(10)	13.7(9)	\mathbf{B}_{eq}

 $B_{eq} = \frac{8}{3}\pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos\alpha)$



-74-

EXPERIMENTAL DETAILS		Detector Aperture	2.0 - 2.5 mm horizontal 2.0 mm vertical	
	A Constal D. t.	Crystal to Detector Distance	21 mm	
A. Orýstal Data		Temperature	22.0°C	
Empirical Formula	$C_{10}H_{15}NO_2$	Scan Type	ω	
Formula Weight	181.23	Scan Rate	$0.0^{\circ}/\text{min}$ (in ω) – up to 0 scans	
Crystal Color, Habit	clear, plate	Scan Width	$(0.00 + 0.00 \tan \theta)^{\circ}$	
Crystal Dimensions	0.22 X 0.30 X 0.03 mm	20 _{max}	43.9°	
Crystal System	orthorhombic	No. of Reflections Measured	Total: 573	
Lattice Type	Primitive	Corrections	Lorentz-polarization	
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (20 range)	0 (0.0 - 0.0°)			
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.00°	G. Birucua	e Jontton and Remement	
Lattice Parameters	a - 1353(9) Å	Structure Solution	Direct Methods (SHELXS86)	
Lattice rarameters	a = 10.50(2) Å b = -7.932(2) Å c = -9.150(4) Å	Refinement	Full-matrix least-squares	
	c = 5.130(4) M	Function Minimized	$\Sigma w(Fo - Fc)^2$	
	$V = 982(2) \ddot{A}^3$	Least Squares Weights	$\frac{1}{\sigma^2(Fo)} = \frac{4Fo^2}{\sigma^2(Fo^2)}$	
Space Group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)	p-factor	0.01	
Z value	4	Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms	
D _{calc}	1.225 g/cm^3	No. Observations $(I>4.50\sigma(I))$	322	
F000	392.00	No. Variables	178	
$\mu(MoKlpha)$	$0.00 \mathrm{cm^{-1}}$	Reflection/Parameter Ratio	1.81	
		Residuals: R; Rw	0.074;0.084	
	B. Intensity Measurements	Goodness of Fit Indicator	3.13	
		Max Shift/Error in Final Cycle	2.75	
Diffractometer	RAXISH	Maximum peak in Final Diff. Map	$0.19 \ c^{-}/\dot{A}^{3}$	
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71070 A$) graphite monochromated	Minimum peak in Final Diff. Map	$-0.22 \ c^{-}/\dot{A}^{3}$	
Take-off Angle	2.8°			

-75-

atom	x	У	z	Beq
O(1)	1.0062(9)	0.317(2)	-0.078(2)	10.4(4)
O(2)	0.6923(8)	0.255(2)	0.008(1)	8.1(3)
N(1)	0.859(1)	0.302(2)	-0.186(1)	7.0(3)
C(1)	0.939(2)	0.237(3)	-0.128(2)	8.0(5)
C(2)	0.922(1)	0.048(3)	-0.126(2)	9.0(7)
C(3)	0.809(2)	0.017(3)	-0.147(3)	10.2(7)
C(4)	0.773(1)	0.182(2)	-0.210(3)	7.7(5)
C(5)	0.690(1)	0.273(2)	-0.145(2)	7.3(5)
C(6)	0.711(1)	0.460(2)	-0.192(2)	7.2(4)
C(7)	0.826(1)	0.477(2)	-0.163(2)	7.3(4)
C(8)	0.652(1)	0.593(2)	-0.104(3)	8.6(5)
C(9)	0.601(2)	0.701(3)	-0.176(3)	10.2(6)
C(10)	0.549(2)	0.834(3)	-0.085(4)	11.8(8)
H(1)	0.96(2)	0.00(2)	-0.20(3)	13(5)
H(2)	0.94(1)	0.00(2)	-0.03(2)	9(3)
H(3)	0.80(2)	-0.07(3)	-0.21(3)	13(4)
H(4)	0.78(1)	-0.01(2)	-0.06(2)	7(3)
H(5)	0.76(1)	0.17(2)	-0.31(2)	9(4)
H(6)	0.63(1)	0.23(2)	-0.18(1)	6(2)
H(7)	0.70(1)	0.47(2)	-0.29(2)	10(3)
H(8)	0.84(1)	0.51(2)	-0.07(2)	10(3)
H(9)	0.86(1)	0.55(2)	-0.23(2)	6 (2)
Н(10)	0.65(2)	0.59(3)	0.00(2)	12(4)
H(11)	0.60(3)	0.70(3)	-0.28(3)	17(7)

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	У	z	\mathbf{B}_{eq}
H(15)	0.64(2)	0.33(3)	0.05(2)	9(4)
H(18)	0.56(2)	0.82(3)	0.02(2)	14(4)
H(19)	0.5717	0.9428	-0.1129	14.2136
H(20)	0.4794	0.8275	-0.1005	14.2136

 $B_{eq} = \frac{8}{3}\pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos\alpha$



第一章第三節第一項の実験

<基質 90 の合成>

(5S)-5-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-[3-(1-ethoxyethoxy)propyl]-2-pyrrolidinone (87)

60%水素化ナトリウム (60.7 mg, 1.52 mmol)の DMF (4 ml)懸濁液に 0 ℃ で 85 (278 mg, 1.21 mmol)の DMF (3 ml)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に 0 ℃ で 86 の DMF (2 ml)溶液を加え 50 ℃ で 2 時間攪拌した。0 ℃ で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1,酢酸エチル)で精製したところ、87 (387 mg, 89%)が無色油状物質として得られた。

87 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1690, 1112 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.044 (s, 3H), 0.048 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.29 (d, *J* = 5.4, 3 H), 1.69-1.95 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 2.28 (ddd, *J* = 16.6, 9.6, 4.8 Hz, 1 H), 2.44 (ddd, *J* = 16.6, 8.9, 8.9 Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.35-3.54 (m, 2 H), 3.54-3.75 (m, 6 H), 4.65 (q, *J* = 5.4 Hz, 1 H); EI-LRMS *m*/*z* 344 (M⁺-Me), 314, 302, 286, 270, 258, 314, 142, 73

EI-HRMS calcd for C₁₇H₃₄NO₄Si (M⁺-Me) 344.2257, found 344.2257.

(5S)-1-[3-(1-Ethoxyethoxy)propyl]-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidinone (88)

87 (346 mg, 0.96 mmol)の THF (2.4 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.5 ml, 1.50 mmol)を加え同温に て 1 時間攪拌した。反応溶液をに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル, 酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、88 (206 mg, 87%)が無色油状物質として得られた。

88の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3392, 1666, 1058 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.29 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.77-2.20 (m, 4 H), 2.30 (ddd, J = 15.6, 9.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.47 (ddd, J = 15.6, 10.0, 7.1 Hz, 1 H), 2.85 (br s, 1 H), 3.25-3.73 (m, 8 H), 3.84 (br d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.65 (q, J = 5.8 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 228 (M⁺-OH), 214 (M⁺-CH₂OH), 200, 172, 156, 142

EI-HRMS calcd for $C_{11}H_{20}NO_3$ (M⁺-CH₂OH) 214.1459, found 214.1444.

(5S)-5-(1,3-Butadienyl)-1-(3-hydroxypropyl)-2-pyrrolidinone (89)

イリド THF 溶液の調製:アリルトリフェニルホスホニウムブロミド(3.85 g, 1.00 mmol)の THF(5 ml)懸濁液 に0 ℃ でカリウム *tert*-ブトキシド(1.68 g, 1.50 mmol)を加え同温で1時間攪拌しイリドの THF 溶液を調製し た。

Dess-Martin 試薬 (5.66 g, 1.33 mmol)の塩化メチレン(4.2 ml)懸濁液に0 ℃で 88 (1.64 g, 0.667 mmol)の塩化 メチレン (2.5 ml)溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チ オ硫酸ナトリウム水溶液水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残留物を THF(1 ml)に溶解した。この溶 液に 0 ℃ で上記の方法に従って調製したイリド THF 溶液を加え室温で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニ ウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾 燥した。粗生成物をメタノールに溶解し *p*-TsOH·H₂O (11.6 mg, 60.9 mmol)を加え室温で 20 時間攪拌した。飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧下留去した後水層を酢酸エチルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル,酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製したところ、89 (30.3 mg, 三 工程 23%, 異性体比 1:1)が無色油状物質として得られた。89 は分離困難な幾何異性体の混合物として得ら

れた。

89 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3414, 1668, 1604, 1258 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (*E*)-isomer δ 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.35-2.55 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.40-3.70 (m, 4 H), 4.04 (ddd, *J* = 8.9, 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.34 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 5.50 (dd, *J* = 15.0, 8.9 Hz, 1 H), 6.23 (dd, *J* = 15.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.34 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 10.3 Hz, 1 H). (*Z*)-isomer δ 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.35-2.55 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.40-3.70 (m, 4 H), 4.57 (ddd, *J* = 9.5, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 5.28 (dd, *J* = 9.8, 9.5 Hz, 1 H), 6.22 (dd, *J* = 15.0, 9.8 Hz, 1 H), 6.64 (ddd, *J* = 16.9, 10.9, 10.9 Hz, 1 H) EILR-MS *m*/z 195 (M⁺), 178, 167, 164, 150, 140, 136, 122, 94, 67, 59.

(5S)-1-(2-Formylethyl)-5-(1,3-butadienyl)-2-pyrrolidinone (90)

Dess-Martin 試薬 (281 mg, 0.663 mmol)の塩化メチレン (5.3 ml)懸濁液に 89 (99.5 mg, 0.510 mmol)の塩化メ チレン (4 ml)溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫 酸ナトリウム水溶液を加え水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製したところ、90 (82.2 mg, 83%, 異性体比 1:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

90の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1722, 1682, 1604 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (*E*)-isomer δ 1.74 (m, 1 H), 2.2-2.46 (m, 3 H), 2.61 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.11 (ddd, *J* = 8.3, 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 5.36 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.50 (dd, *J* = 15.1, 8.3 Hz, 1 H), 6.25 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1 H), 6.34 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H). (*Z*)-isomer δ 1.74 (m, 1 H), 2.2-2.46 (m, 3 H), 2.61 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.26 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 5.28 (dd, *J* = 10.9, 9.4 Hz, 1 H), 6.22 (dd, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 6.71 (ddd, *J* = 16.7, 10.9, 10.9 Hz, 1 H), 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H).

<90を基質とする閉環反応>

(7R,8S,8aS)-8-[(1E)-Propenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (91) and (7S,8S,8aS)-8-[(1E)-Propenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (92)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、90 (77.3 mg, 0.400 mmol)、 Ni(cod)₂ (22.0 mg, 0.0800 mmol)、PPh₃ (23.1 mg, 0.160 mmol)及び Et₃SiH (0.32 ml, 2.00 mmol)の THF (10 ml)溶液 を室温で 12 時間攪拌した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製した ところ、91 (49.8 mg, 40%)及び 92 (46.4 mg, 38%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

91 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1694, 1654, 1056 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (q, J = 8.0 Hz, 6 H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 1.51-1.57 (m, 2 H), 1.69 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 3 H), 1.70 (m, 1 H), 1.75 (ddd, J = 10.5, 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 2.06 (dddd, J = 13.6, 7.4, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.62 (d J = 6.9 Hz, 1 H), 2.65 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.03 (ddd, J = 12.9, 12.9, 3.4 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, J = 10.5, 7.4, 7.4 Hz, 1 H), 3.91 (ddd, J = 12.9, 5.4, 1.5 Hz, 1 H), 3.98 (br s, 1 H), 5.38 (ddq, J = 15.4, 8.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.53 (dq, J = 15.4, 6.4 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 4.9, 6.8, 18.1, 23.6, 30.3, 32.4, 34.1, 53.1, 54.7, 68.8, 127.9, 129.7,173.6; EI-LRMS *m/z* 309 (M⁺), 280, 253, 228, 209, 195, 171, 143, 136, 122, 115, 87

EI-HRMS calcd for $C_{17}H_{31}NO_2Si$ 309.2118, found 309.2112.

92の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1694, 1655, 1102 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 1.45 (m, 1 H), 1.59-1.67 (m, 1 H), 1.69 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 3 H), 1.73 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 9.2 Hz, 1 H), 1.86 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.25-2.40 (m, 2 H), 2.65 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 2.8 Hz, 1 H), 3.21 (ddd, *J* = 10.0, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.35 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.12 (ddd, *J* = 13.3, 5.2, 1.8 Hz, 1 H), 5.10 (ddq, *J* = 15.2, 9.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 5.0, 6.7, 18.2, 23.4, 30.3, 34.0, 37.6, 56.1, 59.2, 72.5, 128.8, 129.5, 173.5; EI-LRMS *m/z* 309 (M⁺), 280, 254, 228, 209, 195, 171, 143, 136, 122, 115

EI-HRMS calcd for C₁₇H₃₁NO₂Si 309.2124, found 309.2124.

<基質 90E の合成>

(5S)-1-[3-(1-Ethoxyethoxy)propyl]-5-[3-hydroxy-(1E)-propenyl]-2-pyrrolidinone (94)

塩化オキザリル (1.6 ml, 18.3 mmol)の塩化メチレン (35 ml)溶液に、-78 ℃ で DMSO (1.3 ml, 18.3 mmol)の 塩化メチレン (7 ml)溶液を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。この溶液に-78 ℃ で 88 (3.00 g, 12.2 mmol)の塩 化メチレン(8 ml)溶液を加え、同温で 10 分攪拌した。さらにこの溶液にトリエチルアミン(17 ml, 122 mmol) を滴下し、0 ℃ まで二時間かけて徐々に昇温した。0 ℃ で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸 エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去 して得られた残留物をベンゼン(50 ml)に溶解し、Ph₃PCHCO₂Et (4.25 g, 12.2 mmol)を加え、12 時間加熱還流 した。溶媒を留去して得られた得られた粗生成物を、トルエン-塩化メチレン混合溶媒(混合比 2:1, 27 ml)に 溶解した。その溶液に-78 ℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.02 M, トルエン溶液, 29.5 ml, 30 mmol)を 滴下し、同温で 2 時間攪拌した。同温で少量のメタノールを加えた後、0 ℃ で酒石酸ナトリウム-カリウム 50%水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ ル, 酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製したところ、94 (1.00 g, 三工程 30%)が無色油状物質として得られた。

94 の機器スペクトルデータ

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 3 H), 1.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 3 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.65-1.90 (m, 3 H), 2.13-2.51 (m, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 3.35-3.74 (m, 5 H), 4.11 (m, 1 H), 4.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 4.64 (q, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.57 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 1 H), 5.87 (dt, *J* = 15.1, 5.1 Hz, 1 H)

(5S)-5-[(E)-1,3-Butadienyl]-1-(3-hydroxypropyl)-2-pyrrolidinone (89E)

イリド THF 溶液の調製:メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.32 g, 3.69 mmol)の THF(5 ml)懸濁液 に-78 ℃ で *n*-ブチルリチウム (2.25 ml, 2.25 mmol)を加え同温で 1 時間攪拌しイリドの THF 溶液を調製した。

Dess-Martin 試薬 (2.35 g, 5.53 mmol)の塩化メチレン (22 ml)懸濁液に0 ℃ で 89 (1.00 g, 3.69 mmol)の塩化メ チレン (8 ml)溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ 硫酸ナトリウム水溶液水溶液を加え水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残留物を THF(10 ml)に溶解した。この溶液を-78 ℃ で上記の方法に従って調製したイリド THF 溶液に加え 0 ℃ で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化 アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナ トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をメタノールに溶解し、*p*-TsOH·H₂O (21.1 mg, 110 mmol)を加え室温で 12 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧下留去した 後水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧 下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-酢酸エチル:メタノー ル=20:1)にて精製したところ、89E (238 mg, 三工程 33%)が無色油状物質として得られた。

(5S)-5-[(E)-1,3-Butadienyl]-1-(3-formylethyl)-2-pyrrolidinone (90E)

Dess-Martin 試薬 (143 mg, 0.336 mmol)の塩化メチレン (1.1 ml)懸濁液に 89E (43.7 mg, 0.224 mmol)の塩化メ チレン (3 ml)溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫

酸ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル)で精製したところ、90E (37.4 mg, 86%)が無色油状物質として得られた。このものの機器スペクトル データは90 中の E 体のスペクトルデータと一致した。

<90E を基質とする閉環反応>

ニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法に従い、**90***E* (33.9 mg, 0.175 mmol)、Ni(cod)₂ (9.6 mg, 0.0350 mmol)、PPh₃ (18.4 mg, 0.0702 mmol)及び Et₃SiH (0.14 ml, 0.877 mmol)の THF (4.4 ml)溶液を室温で 12 時間撹拌 した。上述した方法で後処理をしたところ **91** (22.8 mg, 42%)及び **92** (22.2 mg, 40%)が得られた。

<Ph₃SiH 用いた閉環反応>

(7*R*,8*S*,8*aS*)-8-[(1*E*)-Propenyl]-7-triphenylsilyloxyindolizidin-3-one (91') and (7*S*,8*S*,8*aS*)-8-[(1*E*)-Propenyl]-7-triphenylsilyloxyindolizidin-3-one (92')

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、90 (77.3 mg, 0.400 mmol)、 Ni(cod)₂ (10.1 mg, 0.0364 mmol)、PPh₃ (19.1 mg, 0.0728 mmol)及び Ph₃SiH (237 mg, 0.910 mmol)の THF (4.7 ml) 溶液を 0 ℃ で 1 時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製したところ、91'及び 92' (67.7 mg, 82%, 1:1.1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

91'及び92'の機器スペクトルデータ

91': ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.50-1.60 (m, 1 H), 1.58-1.69 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.89 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.23-2.42 (m, 2 H), 3.17 (ddd, *J* = 12.9, 12.9, 3.0 Hz, 1 H), 3.87 (ddd, *J* = 10.6, 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 4.04 (ddd, *J* = 13.5, 5.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.24 (br s, 1 H), 5.36 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1 H), 5.45 (dq, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 6 H), 7.42-7.46 (m, 3 H), 7.60-7.63 (m, 6 H)

92': ¹H.NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.95 (ddd, J = 9.8, 9.8, 9.8 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.23-2.42 (m, 2 H), 2.47 (ddd, J = 13.3, 13.3, 2.2 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 10.8, 7.1, 7.1 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J = 10.8, 10.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 4.84 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1 H), 5.63 (dq, J = 15.1, 6.5 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 6 H), 7.42-7.46 (m, 3 H), 7.60-7.63 (m, 6 H)

<92から91への変換:光延反転>

(7S,8S,8aS)-7-Hydroxy-8-[(1E)-propenyl]indolizidin-3-one (95)

100 (34.5 mg, 0.111 mmol)の THF (1 ml)溶液に0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.13 ml, 0.130 mmol)を加え同 温にて 10 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、103 (20.2 mg, 93%)が白色固体として得られた。

95 の機器スペクトルデータ

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.68 (ddd, J = 9.7, 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 1.73 (ddd, J = 6.5, 1.4 Hz 3 H), 2.01 (br d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.15 (br s, 1 H), 2.25-2.40 (m, 2 H), 2.68 (ddd, J = 13.4, 13.2, 2.9 Hz, 1 H), 3.23 (ddd, J = 10.2, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, J = 10.2, 10.4, 3.9 Hz, 1 H), 4.14 (ddd, J = 13.4, 5.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.14 (ddq, J = 15.3, 9.3, 1.4 Hz, 1 H), 5.73 (dq, J = 15.3, 6.5 Hz, 1 H).

(7R,8S,8aS)-7-Hydroxy-8-[(1E)-propenyl]indolizidin-3-one (96)

95 (13.6 mg, 0.0697 mmol)の THF (1 ml)溶液に PPh3 (91.4 mg, 0.348 mmol)、安息香酸 (42.6 mg, 0.349 mmol)、

DEAD (0.18 ml, 1.14 mmol)を加え 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、 水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒 を留去して得られた残留物をメタノール (1 ml)に溶解し、0 ℃ で 10%水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)を加え 室温で 4.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー(酢酸エチル,酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、96 (12.6 mg, 二工程 93%) が白色固体として得られた。

96の機器スペクトルデータ

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.65 (m, 2 H), 1.65 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 3 H), 1.83-1.90 (m, 2 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.13 (dddd, J = 13.4, 7.3, 7.1, 7.0 Hz, 1 H), 2.32 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.33 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.03 (ddd, J = 13.2, 13.2, 3.4 Hz,1 H), 3.68 (ddd, J = 10.8, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 3.93 (ddd, J = 13.2, 5.5, 1.3 Hz, 1 H), 3.98 (br s, 1 H), 5.43 (ddq, J = 15.5, 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 5.61 (dq, J = 15.5, 6.5 Hz, 1 H).

(7R,8S,8aS)-8-[(1E)-1-Propenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (92)

96 (15.0 mg, 0.0768 mmol)のピリジン(1 ml)溶液に0 ℃でクロロトリエチルシラン(20 ml, 0.119 mmol)、触 媒量の DMAP を加え室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢 酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し て得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製したところ、 92 (21.9 mg, 92%)が無色油状物質として得られた。得られた 92 の機器スペクトルデータは閉環反応で生成し た 99 と一致した。

第一章第三節第二項の実験

<基質 98 の合成>

(5S)-1-(3-Hydroxypropyl)-5-(1,3-pentadienyl)-2-pyrrolidinone (97)

イリド THF 溶液の調製: クロチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.42 g, 6.09 mmol)の THF (10 ml)懸 濁液に0 ℃ でカリウム *tert*-ブトキシド (683 mg, 6.09 mmol)を加え同温で 1 時間攪拌しイリドの THF 溶液を 調製した。

Dess-Martin 試薬 (3.36 g, 7.92 mmol)の塩化メチレン (15 ml)懸濁液に0 ℃で 88 (1.49 g, 6.09 mmol)の塩化メ チレン(15 ml)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫 酸ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残留物を THF (5 ml)に溶解した。この溶液に0 ℃ で上記の方 法に従って調製したイリド THF 溶液を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶 液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒を留去して得られた残留物をメタノールに溶解した、*p*-TsOH·H₂O (11.6 mg, 60.9 µmol)を加え室温で 20 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えメタノールを減圧下留去した後、水層を酢酸エチ ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られ た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製した ところ、97 (582 mg, 三工程 46%)が分離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。

97 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3404, 1668, 1655, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.71 (m, 3 H), 1.78 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 3 H), 2.20-2.58 (m, 3 H), 3.14-3.30 (m, 1 H), 3.38-3.65 (m, 3 H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.95-4.17 (m, 5/8 H), 4.56 (ddd, J = 9.9, 6.7, 6.7 Hz, 3/8 H) 4.95-6.60 (m, 4 H)

EI-LRMS m/z 209 (M⁺), 194, 192, 178, 168, 164, 150, 142, 136, 111, 98, 84, 67, 59 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₂ 209.1435, found 209.1454.

EI-FIRMIS calcul for $C_{12}\pi_{19}NO_2$ 209.1455, found 209.1454.

(5S)-1-(2-Formylethyl)-5-(1,3-pentadienyl)-2-pyrrolidinone (98)

Dess-Martin 試薬 (149 mg, 0.351 mmol)の塩化メチレン (2 ml)懸濁液に0 °C で 97 (56.5 mg, 0.270 mmol)の塩 化メチレン (3 ml)溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)にて精製したところ、98 (48.3 mg, 86%)が無色油状物質として得られた。

98の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2728, 1722, 1682, 1656 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl3) δ 1.65-1.83 (m, 4 H), 2.19-2.48 (m, 3H), 2.60 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.03-4.17 (m, 5/8 H), 4.61 (m, 3/8 H), 5.08-6.60 (m, 4 H), 9.76 (t, J = 5.3 Hz, 1 H) EI-LRMS m/z 207 (M⁺), 192, 189, 178, 194, 150, 148, 136, 134, 122, 108, 97, 82, 67, 55 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₇NO₂ 207.1247, found 207.1234.

<98 を基質とする閉環反応>

(7*R*,8*S*,8*aS*)-8-[(1*E*)-Butenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (99) and (7*S*,8*S*,8*aS*)-8-[(1*E*)-Butenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (100)

シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法に従い、**98** (45.6 mg, 0.220 mmol)、Ni(cod)₂ (12.1mg, 0.0440 mmol)、PPh₃ (23.1 mg, 0.0881 mmol)及び Et₃SiH (0.175 ml, 1.10 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を室 温で 14.時間攪拌した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したとこ

ろ、99 (25.5 mg, 36%)及び 100 (26.5 mg, 37%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

99の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1696, 1656, 1058 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.58 (q, J = 8.0 Hz, 6 H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.50-1.56 (m, 2 H), 1.69 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 1.74 (ddd, J = 10.6, 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.04 (dq, J = 6.3, 7.3 Hz, 2 H), 2.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.31 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.03 (ddd, J = 13.0, 13.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.63 (ddd, J = 10.5, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, J = 13.0, 5.3, 1.3 Hz, 1 H), 3.98 (br s, 1 H), 5.35 (ddt, J = 15.5, 9.0, 1.3 Hz, 1 H),5.56 (dt, J = 5.5, 6.3 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 4.9, 6.8, 13.5, 23.5, 25.7, 30.3, 32.4, 34.1, 53.2, 54.7, 69.8, 127.3, 135.2, 173.6 EI-LRMS *m*/*z* 323 (M⁺), 294, 267, 238, 228, 209, 171, 136, 115, 96

EI-HRMS calcd for C₁₈H₃₃NO₂Si 323.2252, found 323.2224

 $[\alpha]_{D}^{21}$ -90.6 (*c* 1.02, CHCl₃).

100 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1698, 1654, 1106 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.72 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 8.9 Hz, 1 H), 1.85 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.03 (dq, *J* = 6.3, 7.5 Hz, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.29 (dd, *J* = 17.1, 9.3 Hz, 1 H), 2.35 (ddd, *J* = 17.1, 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 2.64 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 2.5 Hz, 1 H), 3.20 (ddd, *J* = 9.2, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.49 (ddd, *J* = 10.2, 9.9, 4.1 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, *J* = 13.3, 5.0, 1.5 Hz, 1 H), 5.08 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1 H), 5.57 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 5.0, 6.8, 13.4, 23.3, 25.8, 30.3, 34.0, 37.6, 56.0, 59.2, 72.6, 126.5, 136.5, 173.5

EI-LRMS m/z 323 (M⁺), 294, 267, 238, 228, 209, 171, 136, 115, 96

EI-HRMS calcd for $C_{18}H_{33}NO_2Si$ 323.2275, found 323.2270

 $[\alpha]_{D}^{26}$ -47.9 (*c* 1.18, CHCl₃).

<100から99への変換:光延反転>

(7S,8S,8aS)-8-[(1E)-Butenyl]-7-hydroxyindolizidin-3-one (101)

100 (77.2 mg, 0.239 mmol)の THF (1 ml)溶液に 0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.36 ml, 0.360 mmol)を加え同 温にて 30 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有 機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、101 (46.4 mg, 93%)が白 色固体として得られた。

101 の機器スペクトルデータ

IR (nujol) 3374, 1658, 1645, 1152 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 1.65 (ddd, J = 10.1, 10.1, 9.5 Hz, 1 H), 1.98 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.05 (dq, J = 6.4, 7.4 Hz, 2 H), 2.25-2.40 (m, 3 H), 2.66 (ddd, J = 13.4, 13.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.21 (ddd, J = 10.0, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J = 10.4, 10.1, 4.0 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, J = 13.4, 5.2, 1.8 Hz, 1 H), 5.09 (ddt, J = 15.4, 9.5, 1.3 Hz, 1 H),5.73 (dt, J = 15.4, 6.4 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 209 (M⁺), 191, 142, 124, 114, 96, 86, 79, 68, 55

EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₂ 209.1430, found 209.1444

mp 80-83 °C

 $[\alpha]_{D}^{22}$ -65.9 (*c* 1.15, CHCl₃).

(7R,8S,8aS)-8-[(1E)-Butenyl]-7-hydroxyindolizidin-3-one (102)

101 (46.4 mg, 0.220 mmol)の THF (4 ml)溶液に PPh₃ (300 mg, 1.14 mmol)、安息香酸 (140 mg, 1.14 mmol)、 DEAD (0.18 ml, 1.14 mmol)を加え室温で3日間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去して得られた残留物をメタノール (1 ml)に溶解し、0 ℃ で 10%水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え 室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー (酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、102 (40.6 mg, 二工程 93%)が白色固体として得られた。

102の機器スペクトルデータ

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.49-1.58 (m, 2 H), 1.80-1.85 (m, 2 H), 2.03 (dq, J = 6.3, 7.4 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.28 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.30 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.56 (br s, 1 H), 3.02 (ddd, J = 13.1, 13.1, 3.2 Hz, 1 H), 3.66 (ddd, J = 10.7, 7.3, 7.2 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1 H), 3.96 (br s, 1 H), 5.39 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1 H), 5.59 (dt, J = 15.6, 6.3 Hz, 1 H).

(7R,8S,8aS)-8-[(1E)-Butenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (99)

102 (40.6 mg, 0.194 mmol)のピリジン (1 ml)溶液に0 ℃ でクロロトリエチルシラン (0.05 ml, 0.298 mmol)、 触媒量の DMAP を加え室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製したところ、107 (62.6 mg, 100%)が無色油状物質 として得られた。得られた 99 の機器スペクトルデータは閉環反応で生成した 99 と完全に一致した。

<Elaeokanie C への変換>

(7R,8R,8aS)-8-(1,2-Epoxybutyl)-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (103)

99 (143 mg, 0.442 mmol)の塩化メチレン (5 ml)溶液に0 ℃ で mCPBA (226 mg, 1.31 mmol)を加え室温で6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液をを加え室温で2 時間攪拌した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製したところ、103 (149 mg, 99%, 異性体比 3:1)が無色油状物質として得られた。

103 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1694, 1234 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.64 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 9/4 H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3/4 H), 1.35-1.90 (m, 6 H), 2.18 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 2.66 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 3/4 H), 2.68 (dt, *J* = 2.1, 6.1 Hz, 1/4 H), 2.75 (dt, *J* = 2.1, 5.5 Hz, 3/4 H), 2.80 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1/4 H), 3.01 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.8 Hz, 1/4 H), 3.04 (ddd, *J* = 13.0, 12.8, 3.1 Hz, 3/4 H), 3.73 (ddd, *J* = 10.6, 7.6, 7.6 Hz, 3/4 H), 3.91 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 3/4 H), 3.85-3.95 (m, 2/4 H), 4.17 (br s, 1/4 H), 4.27 (br s, 3/4 H)

EI-LRMS *m/z* 339 (M⁺), 323, 310, 280, 225, 136, 115, 87

EI-HRMS calcd for $C_{18}H_{33}NO_3Si$ 339.2232, found 339.2234.

(7R,8R,8aS)-7-Acetoxy-8-(1,2-epoxybutyl)indolizidin-3-one (104)

103 (13.8 mg, 40.6 µmol)の THF (1.5 ml)溶液に0 ℃ で TBAF (1.0 M THF 溶液, 60 µl, 60 µmol)を加え同温に て 15 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製したところ、アルコール体 (9.2 mg, 100%, 異性体比 3:1)が無色油状物質として得られた。

アルコール体の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3268, 1600, 1126 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3/4 H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 9/4 H), 1.29 (m, 1/4 H), 1.36 (m, 3/4 H), 1.45-1.70 (m, 4 H), 1.80 (br d, J = 12.4 Hz, 1/4 H), 1.85 (br d, J = 13.8 Hz, 3/4 H), 2.25-2.43 (m, 3 H), 2.65 (br s, 1H), 2.75 (dt, J = 2.2, 5.5 Hz, 1/4 H), 2.85 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 3/4 H), 2.89 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1/4 H), 2.99 (dt, J = 2.3, 5.6 Hz, 3/4 H), 3.06 (ddd, J = 13.0, 13.0, 3.6 Hz, 1/4 H), 3.08 (ddd, J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd, J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd, J = 13.0, 13.0, 3.6 Hz, 1/4 H), 3.08 (ddd, J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J = 13.1, 13.1, 3.4 Hz, 3/4 H), 3.85 (ddd), J

J = 10.9, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, *J* = 13.1, 5.7, 1.5 Hz, 3/4 H), 3.95 (ddd, *J* = 13.0, 5.7, 1.2 Hz, 1/4 H), 4.19 (br s, 3/4 H), 4.26 (br s, 1/4 H)

EI-LRMS *m*/*z* 225 (M⁺), 209, 207, 196, 178, 153, 136, 122, 95, 68

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{19}NO_3$ 225.1351, found 225.1337.

このアルコール体 (63.2 mg, 0.281 mmol)のピリジン (1 ml)溶液に無水酢酸 (53 µl, 0.48 mmol)、触媒量の DMAP を加え室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチル で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られ た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=15:1)で精製したところ、104 (75.2 mg, 100%, 異性体比 3:1)が無色油状物質として得られた。

104 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1740, 1690, 1240 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3/4 H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 9/4 H), 1.12 (m, 1/4 H), 1.23 (m, 3/4 H), 1.47-1.70 (m, 4 H), 1.95 (m, 1/4 H), 2.07 (m, 3/4 H), 2.10 (s, 3/4 H), 2.11 (s, 9/4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.35-2.43 (m, 2 H), 2.57 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1/4 H), 2.61 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 3/4 H), 2.70 (dt, J = 2.0, 5.6 Hz, 1/4 H), 2.80 (dt, J = 2.2, 5.7 Hz, 3/4 H), 2.87 (ddd, J = 13.5, 13.5, 3.2 Hz, 3/4 H), 2.90 (ddd, J = 13.9, 13.9, 3.2 Hz, 1/4 H), 3.51 (ddd, J = 10.8, 7.5, 7.5 Hz, 3/4 H), 3.83 (ddd, J = 10.6, 7.0, 7.0 Hz, 1/4 H), 4.01 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 3/4 H), 4.03 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1/4 H), 5.29 (br s, 1/4 H), 5.32 (br s, 3/4 H)

EI-LRMS m/z 268 (M⁺+H), 238, 207, 196, 178, 166, 150, 138, 96, 84

EI-HRMS calcd for $C_{14}H_{22}NO_4$ (M⁺+H) 268.1554, found 268.1559.

(7R,8R,8aS)-7-Acetoxy-8-[(E)-1-hydroxy-2-butenyl]indolizidin-3-one (105)

104 (96.0 mg, 0.359 mmol)の MeCN (2 ml)溶液に 0 ℃ で TMSI (0.11 ml, 0.773 mmol)、DBU (0.27 ml, 1.81 mmol)を加え同温で 10 分攪拌した後、6.5 時間還流した。0 ℃ で 1%塩酸を加え同温で 30 分攪拌した。反応 溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト グラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製したところ、105 (75.4 mg, 79%, 異性体比 3:1)が無色油状物 質として得られた。

105 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3394, 1738, 1668, 1654 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.70 (m, 3 H), 1.69 (dd, J = 6.4, 1.3 Hz, 3/4 H), 1.72 (dd, J = 6.1, 1.2 Hz, 9/4 H), 1.99 (m, 1 H), 2.04 (br s, 1 H), 2.05 (s, 3/4 H), 2.10 (s, 9/4 H), 2.20-2.48 (m, 3 H), 2.82 (ddd, J = 12.3, 12.3, 3.4 Hz, 1/4 H), 2.87 (ddd, J = 13.2, 13.2, 3.2 Hz, 3/4 H), 3.70 (ddd, J = 10.6, 6.6, 6.6 Hz, 1/4 H), 3.72 (ddd, J = 10.5, 6.7, 6.7 Hz, 3/4 H), 3.95-4.19 (m, 2 H), 5.21 (br s, 1/4 H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.1, 7.4, 1.2 Hz, 3/4 H), 5.61 (dq, J = 14.8, 6.4 Hz, 1/4 H), 5.71 (dq, J = 15.1, 6.1 Hz, 3/4 H) EI-LRMS m/z 267 (M⁺), 249, 224, 207, 190, 164, 153, 136, 107, 96, 84

EI-HRMS calcd for $C_{14}H_{21}NO_{4}$ 267.1457, found 267.1444.

(7R,8R,8aS)-7-Hydroxy-8-[(E)-1-hydroxy-2-butenyl]indolizidin-3-one (106)

105 (54.2 mg, 0.203 mmol)のメタノール(1 ml)溶液に0 ℃ で 10%水酸化ナトリウム水溶液(0.1 ml)を加え同 温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に少量の水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製したところ、106 (42.8 mg, 94%, 異性体比 3:1)が無色 油状物質として得られた。

106の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3344, 1664 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.70 (m, 3 H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3/4 H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 9/4 H), 1.83 (br d, J = 13.8 Hz, 1 H), 2.25-2.43 (m, 3 H), 2.77 (br d, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.04 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.4 Hz, 1/4 H), 3.10 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.3 Hz, 3/4 H), 3.32 (br s, 1 H), 3.94 (ddd, J = 12.8, 5.3, 1.0 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J = 10.9, 7.4,

7.4 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1/4 H), 4.37 (m, 3/4 H), 4.44 (br s, 1 H), 5.61 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1/4 H), 5.65 (dd, J = 15.0, 6.2 Hz, 3/4 H), 5.74 (dq, J = 15.4, 6.6 Hz, 1/4 H), 5.80 (dq, J = 15.0, 6.4 Hz, 3/4 H) EI-LRMS m/z 225 (M⁺), 207, 192, 182, 178, 164, 153, 136, 125, 110, 98, 84, 71 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₃ 225.1370, found 225.1375.

(7R,8S,8aS)-7-Hydroxy-8-(2-butenoyl)indolizidin-3-one (107)

106 (42.8 mg, 0.190 mmol)の塩化メチレン (3 ml)溶液に MnO₂ (496mg, 0.700 mmol)を加え室温で 23 時間攪拌 した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ フィー (酢酸エチル:メタノール=15:1)で精製したところ、107 (27.3 mg, 64%)が無色固体として得られた。

107 の機器スペクトルデータ

IR (nujol) 3284, 1675, 1660 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.51-1.60 (m, 2 H), 1.93 (br d, J = 14.1 Hz, 1 H), 1.98 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 2.72 (dd, J = 10.7, 1.7 Hz, 1 H), 3.11 (br s, 1 H), 3.13 (ddd, J = 13.2, 13.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.98 (ddd, J = 13.2, 5.6, 1.3 Hz, 1 H), 4.07 (ddd, J = 10.7, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 6.25 (dq, J = 15.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.01 (dq, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H)

EI-LRMS *m/z* 223 (M⁺), 205, 178, 164, 124, 111, 95, 83, 69, 55

EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₇NO₃ 223.1229, found 223.1249

mp 158-160 °C

 $[\alpha]_{D}^{21}$ -129.5 (*c* 1.09, CHCl₃).

(7R,8S,8aS)-8-Butyryl-7-hydroxyindolizidin-3-one (76)

107 (25.6 mg, 0.115 mmol)の酢酸エチル (2 ml)溶液に 10% Pd-C (6.1 mg, 5.73 mmol)を加え、水素雰囲気下、 室温で 18 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=15:1)で精製したところ、76 (24.2 mg, 93%)が無色固体として 得られた。76 の機器スペクトルデータは、小泉らによって報告されている(+)-76 と旋光度の符号を除き完全 に一致した。

76の機器スペクトルデータ

IR (nujol) 3266, 1706, 1654 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.50-1.70 (m, 2 H), 1.64 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.4 Hz, 2 H), 1.91 (br d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 2.25-2.40 (m, 3 H), 2.47 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1 H), 2.47 (ddd, *J* = 17.4, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.60 (ddd, *J* = 17.4, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.71 (br s, 1 H), 3.09 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 3.3 Hz, 1 H), 3.97 (ddd, *J* = 13.2, 5.5, 1.2 Hz, 1 H), 4.03 (ddd, *J* = 10.7, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 4.36 (br s, 1 H) EI-LRMS *m*/*z* 225 (M⁺), 196, 182, 181, 168, 166, 153, 138, 111, 83, 55 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₃ 225.1366, found 225.1367 [α]_D²⁴-109.2 (*c* 1.11, CHCl₃).

第二章第二節第一項の実験

<基質124の合成>

8,8-Dimethoxy-6,6-bismethoxycarbonyl-1,3-octadiene (123)

60%水素化ナトリウム (310.8 mg, 7.77 mmol)の THF (2 ml)懸濁液に 0 ℃ で **122** (1.37 g, 6.22 mmol)の THF (8 ml)溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。この懸濁液に 0 ℃ で **53** (1.20 g, 8.13 mmol)の THF (3 ml)溶液を 滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製したところ、**123** (1.76 g, 99%) が無色油状物質として得られた。

123の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1652, 1602, 1200, 1124 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.72 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.30 (s, 6 H), 3.71 (s, 6 H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.02 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.49 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 1 H), 6.09 (dt, J = 15.1, 10.4 Hz, 1 H), 6.27 (dtd, J = 16.8, 10.4, 10.4 Hz, 1 H) EI-LRMS m/z 286 (M⁺), 270, 254, 222, 195, 164, 156, 137, 75, 59

EI-HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₆ 286.1417, found 286.1397.

3,3-Bismethoxycarbonyl-5,7-octadienal (124)

123 (109.6 mg, 0.383 mmol)のアセトン (26 ml)溶液に室温で 10% FeCl₃·SiO₂ (175.3 mg, 0.108 mmol)を加え、 同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液をフロリジルで濾過した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリ カゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=20:1)で精製したところ、**124** (87.4mg, 95%)が無色油状物質として得られた。

124の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2738, 1736, 1721, 1652, 1602, 1208 cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.98 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 5.05 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.49 (dt, J = 15.1, 7.7 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1 H), 6.27 (ddd, J = 16.9, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 9.60 (t, J = 1.2 Hz, 1 H) EI-LRMS m/z 240 (M⁺), 208, 197, 180, 164, 148, 137, 120, 113, 91, 67, 59 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₆O₅ 240.0998, found 240.1012.

<PPh, を配位子とする 124 の環化反応>

(Scheme 40 の実験)

(15, 25)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethylsilyloxycyclopentane (125a)

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的操作法」に従い、**124** (69.2 mg, 0.288 mmol)、 Ni(cod)₂ (15.8 mg, 0.0574 mmol)、PPh₃ (30.2 mg, 0.115 mmol)及び Et₃SiH (0.23 ml, 1.44 mmol)の THF (5.8 ml) 溶液を室温で 12 時間撹拌した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エー テル=10:1)で精製したところ、**125a** (86.7 mg, 84%)が無色油状物質として得られた。

125a の機器スペクトルデータ IR (neat) 1738, 1654, 1264, 1114, cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.53 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H), 1.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.37-2.42 (m, 2 H), 2.41-2.54 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.11 (m, 1 H), 5.40-5.53 (m, 2 H) EI-LRMS *m*/*z* 356 (M⁺), 327, 295, 227, 165, 59 EI-HRMS calcd for C₁₈H₃₂O₅Si 356.2019, found 356.2009.

<配位子129を用いた不斉環化反応>(一般的方法)

(Scheme 44 の実験)

(1S, 2S)-4, 4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethylsilyloxycyclopentane (125a) and (1S, 2R)-4, 4-Bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)-1-triethylsilyloxycyclopentane (128a)

Ni(cod)₂ (7.7 mg, 0.0280 mmol)の THF (0.8 ml)溶液に、0 ℃ で **129** (10.8 mg, 0.0562 mmol)の THF (1.4 ml)溶液を滴下し、同温にて 20 分撹拌した。その反応溶液に 0 ℃ で Et₃SiH (0.225 ml, 1.41 mmol)を加え、同温で 10 分撹拌した。その反応溶液に **124** (67.4 mg, 0.280 mmol)の THF (3.4 ml)溶液を加え、室温で 5 時間撹拌 した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル=10:1)で精製したところ、**125a** と **128a** (83.6 mg, 84%, 4.3:1)が分離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。

この段階でこれらの化合物の構造決定には至らなかったため、以下に記す実験により確認した。

---125a 及び 128a の構造確認----Scheme 43

(125aから130への変換)

(1S, 2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]cyclopentan-1-ol (125')

PPh, を用いた閉環反応で得られた **125a** (60.8 mg, 0.171 mmol)を MeCN (1 ml)に溶解し、0 ℃ でフッ化水 素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加え室温で 20 分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を 留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したとこ ろ、アルコール体 **125**' (64.1 mg, 93%)が無色油状物質として得られた。

125'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3526, 1732, 1654, 1198, 1142 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 3 H), 1.82 (br d, J = 3.4 Hz, 1 H), 2.31-2.45 (m, 3 H), 2.49 (dd, J = 14.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.15 (m, 1 H), 5.50 (dq, J = 15.5, 1.3 Hz, 1 H), 5.61 (dq, J = 15.5, 6.2 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 242 (M⁺), 224, 174, 164, 145, 113, 105, 68, 59

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{18}O_5$ 242.1154, found 242.1176.

(1S, 2R)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-propylcyclopentan-1-ol (130)

125' (9.4 mg, 38.8 µmol)の酢酸エチル (1.5 ml)溶液に 10% Pd-C (2.0 mg, 1.88 µmol)を加え水素雰囲気下室 温で 13 時間撹拌した。不溶物を瀘去した後、瀘液を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト グラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、130 (9.5 mg, quant.)が無色油状物質として得られ た。

130 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3536, 1732, 1200, 1142 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.29-1.44 (m, 3 H), 1.51 (m, 1 H), 1.82-1.97 (m, 2 H), 2.01 (dd, J = 12.5, 12.5 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J = 14.7, 4.4 Hz, 1 H), 2.48 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 2.51 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.18 (m, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 245 (M⁺+H), 244 (M⁺), 226, 213, 202, 174, 167, 145, 113, 107, 59

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{21}O_5$ (M⁺+H) 245.1389, found 245.1377.

(125a 及び 128a の混合物から 130 への変換)

125aと128aの混合物 (78.9 mg, 0.221 mmol, 4.3:1)を上述した方法で脱シリル化したところ、アルコール体 (50.9 mg, 95%, 異性体比 4.3:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

このアルコール体 (10.2 mg, 42.1 µmol)の酢酸エチル (1.5 ml)溶液に 10% Pd-C (2.2 mg, 2.1 µmol)を加え、 水素雰囲気下室温で 12 時間撹拌した。不溶物を瀘去した後、瀘液をを留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、130 (10.3 mg, 100%)が無色油状 物質として得られた。この 130 の機器スペクトルデータは上記の 125a から変換された 130 と完全に一致 した。 <閉環体125及び128の鏡像異性体過剰率の決定>(一般的方法)

(1S,2S)-1-Benzoyloxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]cyclopentane (127-I) and (1S,2S)-1-Benzoylox-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[2-oxopropyl]cyclopentane (131)

125a 及び 128a の混合物 (83.6 mg, 0.234 mmol, 異性体比 4.3:1)の MeCN (1 ml)溶液にフッ化水素酸-MeCN 混合溶液 (9:1)を加え室温で 20 分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層 をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去 して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、 アルコール体 125'及び 128' (55.0 mg, 97%, 異性体比 4.3;1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状 物質)。このアルコール体 (55.0 mg. 0.227 mmol)のピリジン (1.5 ml)溶液にベンゾイルクロリド (0.26 ml, 2.24 mmol)、触媒量のを加え 50 ℃ で 18 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をエー テルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得 られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=3:1)で精製したところ、ベンゾア ート体 127-I 及び 127-T (77.3 mg、98%、異性体比 4.3:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物 質)。このベンゾアート体 (36.9 mg, 0.107 mmol, 4.3:1)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 0.3 ml)溶液を PdCl₂(1.9 mg, 10.7 µmol)及び CuCl (1.4 mg, 14.1 µmol)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 1.2 ml)溶液に滴下し、酸素雰囲気下 室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後 10%塩酸を加えた。有機層を分取した後、水層 をエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)で精製 したところ、127-I (29.3 mg, 79%)及び131 (8.1 mg, 21%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

127-Iの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1736, 1720, 1654, 1602, 1114 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 3 H), 2.37 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J = 13.6, 11.8 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J = 15.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.34 (m, 1 H), 5.37 (ddq, J = 15.3, 7.3, 1.3 Hz, 1 H), 5.50 (dq, J = 15.3, 6.3 Hz, 1 H), 7.30-7.41 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.88-7.93 (m, 2 H)

EI-LRMS m/z 346 (M⁺), 315, 278, 241, 224, 164, 105, 77, 59

EI-HRMS calcd for C₁₉H₂₂O₆ 346.1417, found 346.1402

 $[\alpha]_{D}^{23}$ +26.8 (c 1.66, CHCl₃) (73% ee).

127-Iの HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALPAK AD

検出方法: UV detector (235 nm)

展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1

流出速度: 0.5 ml/min

保持時間: (1R,2R)体: 11.7 min, (1S,2S)体: 17.5 min

131の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1734, 1720, 1718, 1654, 1602, 1114 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3 H), 2.39 (dd, J = 13.6, 11.1 Hz, 1 H), 2.49-2.52 (m, 2 H), 2.63 (dd, J = 15.2, 1.2 Hz, 1 H), 2.67-2.78 (m, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.51 (m, 1 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.94-7.99 (m, 2 H)

EI-LRMS *m*/*z* 363 (M⁺+H), 362 (M⁺), 331, 319, 305, 240, 198, 183, 105, 77

EI-HRMS calcd for C₁₉H₂₃O₇ (M⁺+H) 363.1444, found 363.1416

 $[\alpha]_{D}^{24}$ -3.72 (*c* 1.36, CHCl₃) (86% ee).

131の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム:DAICEL CHIRALPAK AD

検出方法: UV detector (235 nm)

展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1

流出速度: 1.0 ml/min

保持時間: (1R,2R)体:11.3 min, (1S,2S)体:19.1 min

実験の部 第二章第二節第二項の実験

第二章第二節第二項の実験

<種々のシランを用いた不斉環化反応>

(15,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-tert-butyldimethylsilyloxy-2-[(1E)-propenyl]cyclopentane (125b) (Table 3, run 1)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、124 (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod), (7.7 mg, 0.028 mmol)、 129 (10.8 mg, 0.0562 mmol)及び Bu, MeSiH (0.23 ml, 1.39 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を室温で 8 時間撹拌した。 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で生成したところ、125b (82.8 mg,83%,16% ee)が無色油状物質として得られた。

125b の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1654, 1198, 1114 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.01 (s, 3 H), 0.001 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.65 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.34-2.57 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 5.39-5.53 (m, 2 H) EI-LRMS m/z 341 (M⁺-Me), 299 (M⁺-Bu^t), 165, 105, 59 EI-HRMS calcd for C₁₄H₂₃O₅Si 299.1315 (M⁺-Bu^t), found 299.1320 $[\alpha]_{D}^{24}$ +2.61 (c 1.57, CHCl₃) (16% ee).

(15,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethoxysilyloxycyclopentane (125c)

(Table 5, run 2)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、124 (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod), (7.8 mg, 0.0284 mmol)、 129 (11.0 mg, 0.0572 mmol)及び(EtO),SiH (0.23 ml, 1.39 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を-30 ℃ で 8 時間撹拌した。 粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で生成したところ、 125c (94.2 mg, 83%, 73% ee)が無色油状物質として得られた。

125cの機器スペクトルデータ IR (neat) 1738, 1654, 1170, 1106 cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t J = 7.0 Hz, 9 H), 1.65 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 2.23 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 1 H), 2.47 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.53 (dd, J = 14.6, 1.7 Hz, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.80 (a, J = 7.0 Hz, 6 H), 4.31 (m, 1 H), 5.45-5.60 (m, 2 H) EI-LRMS m/z 404 (M⁺), 359, 304, 292, 224, 164, 163, 105, 59 EI-HRMS calcd for C₁₈H₃₂O₈Si 404.1866, found 404.1861 $[\alpha]_{D}^{23}$ +8.85 (*c* 1.78, CHCl₃) (73% ee).

(1S,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triphenylsilyloxycyclopentane (125d)(1S,2R)-4,4and Bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)-1-triphenylsilyloxycyclopentane (128d)

(Table 3, run 3)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、124 (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod), (7.7 mg, 0.0280 mmol)、 129 (10.8 mg, 0.0562 mmol)及び Ph₃SiH (364.4 mg, 1.39 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を0 ℃ で2 時間撹拌した。粗 生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で生成したところ、125d 及び 128d (111.7 mg, 80%, 異性体比 1.7:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

(15,25)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1E)-propenyl]cyclopentane (125e) and (15,2R)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-(2-propenyl)cyclopentane (128e)

(Table 7, run 1)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、124 (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod)₂ (7.8 mg, 0.0284 mmol)、 129 (10.9 mg, 0.0567 mmol)及び Ph₂MeSiH (0.28 ml, 1.40 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を-20 ℃ で 28 時間撹拌した。 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で生成したところ、125e 及び 128e (89.6 mg, 73%, 異性体比 1:1.2)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

(1S,2S)-4,4-B is methoxy carbonyl-1-dimethyl phenisilyloxy-2-[(1E)-propenyl] cyclopentane (125f) and (1S,2R)-4,4-B is methoxy carbonyl-1-dimethyl phenyl silyloxy-2-(2-propenyl) cyclopentane (128f)

(Table 5, run 5)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、124 (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod)₂ (7.7 mg, 0.0280 mmol)、 129 (10.8 mg, 0.0562 mmol)及び PhMe₂SiH (0.215 ml, 1.40 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を0℃で7時間撹拌した。 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で生成したところ、125f 及び 128f (87.4 mg, 83%, 異性体比 1.9:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

125d-125f 及び 128d-128f の構造は、脱シリル化、水素化反応を行なって 130 へと変換した後、125a から 誘導した 130 と関連づけることによりそれぞれ確認された。また異性体比は、脱シリル化後得られたアルコ ール体 125'及び 128'の 'H NMR スペクトルを解析することによって決定された。

また、それぞれの閉環体の鏡像異性体過剰率は「第二章第二節第一項の実験の部」に記した方法で決定された。

<閉環体 125 及び 128 の絶対配置の決定方法>

「第二章第二節第一項の実験の部」に記した方法に従い、125e 及び 128e の混合物 (100.7 mg, 0.230 mmol, 異性体比 1.2:1)をベンゾアート体 (80.0 mg, 2 steps 100%)へと変換した。ベンゾアート体 (35.8 mg, 0.103 mmol) を PdCl₂ (1.9 mg, 10.7 µmol)及び CuCl (1.4 mg, 14.1 µmol)とジオキサン-水溶液中 (10:1, 1.5 ml)、酸素雰囲気下 3.5 時間反応させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル =5:1~2:1)で精製したところ、127-I (19.3 mg, 54%, 27% ee)及び 131 (16.1 mg, 43%, 78% ee)がそれぞれ無色油状 物質として得られた。

<閉環体 125e の優先絶対配置の決定>

scheme 47 の実験 (127-I から 132 への変換:光延反応)

(1R,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]cyclopentan-1-ol (132)

127-I (341mg, 0.983 mmol, 27% ee)のメタノール (10 ml)溶液に炭酸カリウム (677 mg, 4.90 mmol)を加え、 室温で 20 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、少量の水と 10%塩酸を加え反応溶液を酸性 とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残 留物をエーテルに溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。減圧下エーテル層を留去して得られた残 留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製したところ、125' (225mg, 二工程 95%、[α]_p²² +7.27 (c 1.15, CHCl₃ (27% ee))が無色油状物質として得られた。

125' (85.3 mg, 0.352 mmol)の THF (2 ml)溶液に PPh₃ (185 mg, 0.704 mmol)、安息香酸 (102 mg, 0.457 mmol)、 DEAD (136 mg, 0.781 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加 え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留 去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=5:1)で精製 したところ、ベンゾアート体 (70.9 mg, 58%)が無色油状物質として得られた。

ベンゾアート体の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1736, 1722, 1654, 1602, 1270 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.02 (dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1 H), 2.44 (dd, *J* = 14.5, 5.1 Hz, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 7.9 Hz, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 14.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.12 (m, 1 H), 5.43 (dd, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 1 H), 5.58 (dq, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 346 (M⁺), 315, 224, 164, 105, 77

EI-HRMS calcd for C₁₉H₂₂O₆ 346.1416, found 346.1438

 $[\alpha]_{D}^{23}$ -8.60 (*c* 2.42, CHCl₃) (27% ee).

このベンゾアート体 (70.9 mg, 0.205 mmol)のメタルール (3 ml)溶液に炭酸カリウム (142 mg, 1.03 mmol)を 加え、室温で 36 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、少量の水と 10%塩酸を加え反応溶液

を酸性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をエーテルに溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。減圧下、エーテル層を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 5:1)で精製したところ 132 (48.4 mg, 二工程 98%)が無色油状物質として得られた。

132の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3432, 1734, 1640, 1168, 1076 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (dd, J = 6.5, 1.2 Hz, 3 H), 1.05 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1 H), 2.01 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.16 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.57 (dd, J =13.6, 7.7 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.89 (m, 1 H), 5.31 (ddq, J = 15.2, 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.58 (ddq, J = 15.2, 1.0, 6.5 Hz, 1 H)

EI-LRMS m/z 224 (M⁺-H₂O), 164, 105, 59

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{16}O_4$ 224.1048 (M⁺-H₂O), found 224.1051

 $[\alpha]_{D}^{24}$ -3.23 (*c* 1.93, CHCl₃) (27% ee).

(132から MTPA エステル 133 への変換)

MTPA ester of 133

132 (27.7 mg, 0.114 mmol)の塩化メチレン (1.5 ml)溶液に、DCC (35.5 mg, 0.172 mmol)、(S)-メトキシフェニ ルトリフルオロ酢酸 [(S)-MTPA] (40.1 mg, 0.171 mmol)、DMAP (22.1 mg, 0.181 mmol)を加え、室温で 15.5 時 間撹拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後、10%塩酸を加え室温で時間撹拌した。不溶物をセライトで 瀘去した後、水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (ヘキサン:エーテル=5:1~3:1)で精製したところ、133_{major} と 133_{minor} (45.5 mg, 87%, 26% de)が分 離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。

133 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1736, 1654, 1252 cm⁻¹

133_{*major*}: 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.97 (dd, J = 13.6, 10.5 Hz, 1 H), 2.38 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.83 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 5.14 (ddd, J = 7.4, 7.4, 6.5 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1 H), 5.43 (dq, J = 15.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.36-7.43 (m, 3 H), 7.49-7.51 (m, 2 H)

133_{*minor*}: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.95 (dd, J = 13.6, 11.7 Hz, 1 H), 2.23 (dd, J = 14.5, 6.4 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.85 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 5.12 (ddd, J = 7.3, 7.3, 6.4 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1 H), 5.56 (dq, J = 15.1, 6.3 Hz, 1 H), 7.36-7.43 (m, 3 H), 7.49-7.51 (m, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 427 (M⁺-OMe), 224, 189, 165, 105, 77, 59

EI-HRMS calcd for C₂₁H₂₂F₃O₆ (M⁺-OMe) 427.1368, found 427.1379

<閉環体 128e の優先絶対配置の決定>

-Wacker 酸化による 127-I から 131 へ変換-Scheme 48 の実験

優先絶対配置が(15,25)の127-Iを基質として Wacker 酸化を行なった

127-I (39.8 mg, 0.115 mmol, 46 % ee)をPdCl₂ (2.0 mg, 11.3 μmol)及びCuCl (1.4 mg, 14.1 μmol)とDMF-水 (10:1, 1.5 ml)溶液中、酸素雰囲気下室温で 45 時間反応させた。反応溶液に 10%塩酸を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減 圧下溶媒を留去して得られた残留物を (ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)で精製したところ、**131** (34.6 mg, 83%, 47% ee)が無色油状物質として得られた。

得られた 131 (47% ee)の HPLC 上での主鏡像異性体のピークは(15,25)体を示す。閉環反応で得られた 128e から誘導した 131 (78% ee)の HPLC 分析の結果、主鏡像異性体のピークは (15,25)体のピークと一致した。

第二章第三節の実験

—ⁱBu₂Al(acac)を用いたの環化反応一

Scheme 52 の実験

(1S*,2R*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)cyclopentan-1-ol (128')

Ni(cod)₂ (7.7 mg, 0.0280 mmol)及び PPh₃ (14.7 mg, 0.0560 mmol)のトルエン溶液 (2.2 ml)に、'Bu₂Al(acac) (1 M トルエン溶液, 0.42 ml, 0.420 mmol)、**124** (67.4 mg, 0.280 mmol)のトルエン溶液 (3.4 ml)を加え、0 °C で一時間 撹拌した。反応溶液に 10%塩酸水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、**128'** (62.6 mg, 92%)が無色油状物質として得られた。

128'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3546, 1734, 1654, 1200, 1170 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (br d, J = 5.1 Hz, 1 H), 1.94-2.10 (m, 2 H), 2.18 (ddd, J = 13.8, 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.30 (ddd, J = 13.8, 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.36 (dd, J = 14.8, 4.5 Hz, 1 H), 2.43-2.54 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 5.00 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1 H), 5.82 (dddd, J = 17.1, 10.1, 7.0, 7.0 Hz, 1 H)

EI-LRMS m/z 242 (M⁺), 242, 224, 211, 192, 174, 164, 145, 133, 113, 105, 59 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₈O₅ 242.1154, found 242.1131.

--128'の水素化反応---

Scheme 57 の実験

128' (15.4 mg, 63.6 µmol)の酢酸エチル (1 ml)溶液に 10% Pd-C (3.4 mg, 3.19 µmol)を加え、水素雰囲気下室 温で 12 時間撹拌した。不溶物を瀘去した後、瀘液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト グラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で生成したところ、130 (15.0 mg, 97%)が得られた。このものの機器 スペクトルデータは「第二章第二節第一項の実験の部」に記したものと一致した。

—PMe,Phを配位子として用いた閉環反応—

Scheme 59 の実験

「シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的方法」に従い、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、 PMe₂Ph (16.0 µl, 0.112 mmol)の THF (2.2 ml)溶液に、Et₃SiH (0.225 ml, 1.41 mmol)、**124** (67.4 mg, 0.281 mmol)の THF (3.4 ml)溶液を加え、室温で 1.5 時間反応させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で精製したところ、**125a** 及び **128a** (82.8 mg, 83%, 異性体比 8.7:1)が分離困難 な混合物として得られた(無色油状物質)。

実験の部 第二章第四節の実験

第二章第四節の実験

---158 を用いた不斉環化反応に関する実験---

<基質 158 の合成>

6,6-Bis-tert-butoxycarbonyl-8-tert-butyldimethylsilyloxy-1,3-octadiene (156)

60%水素化ナトリウム (317 mg, 7.91 mmol)の THF (3 ml)懸濁液に 0 ℃ で 155 (2.47 g, 6.58 mmol)の THF (10 ml)溶液を滴下し、室温で 30 分攪拌した。この懸濁液に 0 ℃ で 53 (1.26 g, 8.56 mmol)の THF (3 ml)溶液を滴 下し、50 ℃ で 2.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=50:1)で精製したところ、156 (2.78 g, 96%) が無色 油状物質として得られた。

156 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1728, 1654, 1602, 1148 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.44 (s, 18 H), 2.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 15.1, 10.3 Hz, 1 H), 6.27 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 10.3 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/z 441 (M⁺+H), 385, 367, 330, 311, 271, 253, 197, 151, 135, 67, 57

EI-HRMS calcd for $C_{24}H_{45}O_5Si$ 441.3036, found 441.3041.

6,6-Bis-tert-butoxycarbonyl-5,7-octadien-1-ol (157)

156 (2.60 g, 5.90 mmol)の MeCN 溶液 (10 ml)に 0 ℃ にてフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 10 ml)を加え、同 温で 1 時間撹拌した。0 ℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=2:1)で精製したところ、157 (1.92 g, quant.)が無色油状物 質として得られた。

157 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3448, 1726, 1654, 1602, 1148 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 18 H), 1,91 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 2.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.71 (dt, *J* = 5.7, 6.5 Hz, 2 H), 5.01 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1 H), 5.12 (dd, *J* = 16.9, 1.0 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 15.1, 10.3 Hz, 1 H), 6.28 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 10.3 Hz, 1 H) EI-LRMS *m/z* 326 (M⁺), 270 (M⁺-Bu+H), 214, 196, 168, 150, 122, 105, 67, 57 EI-HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₅ 270.1467 (M⁺-Bu+H), found 270.1480.

6,6-Bis-tert-butoxycarbonyl-5,7-octadien-1-al (158)

157 (122 mg, 0.373 mmol)の塩化メチレン (3.7 ml)溶液に0 ℃ にてモレキュラーシブス 4A (965 mg)、PCC (242 mg, 1.12 mmol)を加え、同温で 1 時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、不溶物をフロリジルで瀘去した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:=5:1)で精製したところ、158 (73.0 mg, 86%) が無色油状物質として得られた。

158 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2728, 1742, 1726, 1652, 1602, 1148 cm-1

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 18 H), 2.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.54 (d, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1 H), 6.08 (dd, *J* = 15.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.28 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 9.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 324 (M⁺), 268 (M⁺-'Bu+H), 212, 194, 166, 150, 138, 122, 83, 68, 57

EI-HRMS calcd for $C_{14}H_{20}O_5$ 268.1310 (M⁺-'Bu+H), found 268.1317.

<158 を基質とする不斉環化反応>

Scheme 62 の実験

(15,2S)-4,4-Bis-*tert*-butoxycarbonyl-2-[(1*E*)-propenyl]-1-triethoxysilyloxycyclopentane (165c)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、158 (90.8 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (7.9 mg, 0.0287 mmol)、129 (11.2 mg, 0.0583 mmol) 及び(EtO)₃SiH (0.26 ml, 1.41 mmol)の DMF (5.6 ml))溶液を-30 ℃ で 24 時 間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘ キサン:エーテル=20:1)で精製したところ、165c (94.0 mg, 69%, 66% ee)が無色油状物質として得られた。

165cの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1728, 1655, 1138 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.44 (s, 9 H), 1.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 3 H), 2.12 (dd, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 1 H), 2.31 (dd, *J* = 14.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 3.81 (q, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 4.34 (m, 1 H), 5.49 (dq, *J* = 15.6, 5.8 Hz, 1 H), 5.55 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 488 (M⁺), 432 (M⁺-'Bu+H), 415, 376, 369, 330, 264, 244, 196, 181, 150, 57 EI-HRMS calcd for $C_{20}H_{36}O_8Si$ 432.2179 (M⁺-'Bu+H), found 432.2173 $[\alpha]_D^{23}$ +5.80 (*c* 1.04, CHCl₃) (66% ee).

(ベンゾアート体 165'への変換)

(1S,2S)-1-Benzoyloxy-4,4-Bis-tert-butoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]cyclopentane (165')

165c (66.6 mg, 0.136 mmol)の MeCN (1 ml)溶液に、0 ℃ でフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加え室温 で 10 分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有 機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を ピリジン (1.5 ml)に溶解した。この溶液に塩化ベンゾイル (0.16 ml, 1.4 mmol)、DMAP (4.8 mg, 0.0393 mmol) を加え 50 ℃ で 19 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテル で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得 られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=5:1)で精製したところ、165' (55.7 mg, 二工程 95%)が無色油状物質として得られた。

165'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1742, 1724, 1642, 1602, 1170 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1 H), 2.54-2.47 (m, 2 H) 2.61 (dd, *J* = 15.3, 4.7 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 5.46 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 7.2 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H) EI-LRMS *m*/*z* 357 (M⁺-'BuO), 318 (M⁺-'Bu*2+H*2), 301, 252, 196, 150, 105, 57 EI-HRMS calcd for C₁₇H₁₈O₆ 318.1103 (M⁺-'Bu*2+H*2), found 318.1117

 $[\alpha]_{D}^{23}$ +20.6 (*c* 1.78, CHCl₃) (66% ee).

165'の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALPAK AD 検出方法:UV detecter (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=99:1 流出速度: 0.7 ml/min 保持時間: (1*R*,2*R*)体: 10.3 min, (1*S*,2*S*)体: 15.8 min

(165cの構造確認):Scheme 64 の実験

165' (61.3 mg, 0.142 mmol, 66% ee)の塩化メチレン (2.5 ml)溶液にトリフルオロ酢酸 (0.22 ml, 2.90 mmol)を 加え室温で 24 時間撹拌した。得られた粗生成物をエーテルに溶解し、0 ℃ でジアゾメタンのエーテル溶液 を加えた。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン酢酸エ チル=2:1)で精製したところ、127-I (46.0 mg, 二工程 94%, 66% ee)が無色油状物質として得られた。この 127Iの機器スペクトルデータは、「第二章第二節第一項の実験の部」で記載したものと完全に一致した。また、 このものの HPLC 分析を行なったところ結果、主鏡像異性体のピークは(1*S*,2*S*)体のピークと一致した。故に、 165cの優先絶対配置を(1*S*,2*S*)と決定した。

—164 を用いた不斉環化反応に関する実験—

<基質 164 の合成>

8-tert-Butyldiphenylsilyloxy-6,6-bismethoxycarbonyl-1,3-octadiene (161)

60%水素化ナトリウム (181 mg, 4.54 mmol)の THF (1 ml)懸濁液に0 ℃ で 160 (1.57 g, 3.78 mmol)の THF (7 ml)溶液を滴下し、室温で 20 分攪拌した。この懸濁液に0 ℃ で 53 (657 mg, 4.47 mmol)の THF (2 ml)溶液を滴 下し、室温で 45 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留 物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=20:1)で精製したところ、161 (1.78 g, 98%)が無色油状物質として得られた。

161 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1654, 1602, 1212, 1164 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9 H), 2.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 6 H), 3.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.47 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 6.00 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1 H), 6.23 (ddd, *J* = 16.8, 10.1, 10.1 Hz, 1 H), 7.46-7.30 (m, 6 H), 7.85-7.70 (m, 4 H)

EI-LRMS *m/z* 480 (M⁺), 449, 423 (M⁺-'Bu), 213, 197, 165, 105, 67

EI-HRMS calcd for $C_0H_{27}O_5Si$ 423.1628 (M⁺-'Bu), found 423.1631.

8-tert-Butyldiphenylsilyloxy-6,6-dihydroxymethyl-1,3-octadiene (162)

161 (1.77 g, 3.68 mmol)のトルエン (6 ml)溶液に-78 ℃ で DIBAL-H (1.01 M トルエン溶液, 36 ml, 36.4 mmol) を滴下した。0 ℃ まで徐々に昇温し、0 ℃ にて 2 時間撹拌した。0 ℃ でメタノール (3.3 ml, 36.2 mmol)をゆ っくり加えた後、同温で飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル= 1:1)で精製したところ、162 (918 mg, 59%)が 無色油状物質として得られた。

162 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3382, 1652, 1590, 1084 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 9 H), 1.67 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 2.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.66-3.50 (m, 4 H), 3.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 4.98 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.61 (dt, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1 H), 6.02 (dd, *J* = 15.4, 10.3 Hz, 1 H), 6.26 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 7.51-7.35 (m, 6 H), 7.70-7.63 (m, 4 H)

EI-LRMS m/z 425 (M⁺+H), 289, 239, 213, 183, 169, 151, 135, 91, 67 EI-HRMS calcd for C₂₆H₃₇O₃Si 425.2512 (M⁺+H), found 425.2483.

2,2-Dimethyl-5-(2-hydroxyethyl)-5-(2,4-pentadienyl)-1,3-dioxane (163)

162 (906 mg, 2.13 mmol)の塩化メチレン (10 ml)溶液に室温で 2,2-ジメトキシプロパン (1.3 ml, 10.6 mmol) と PPTS (53.5 mg, 0.213 mmol)を加え同温で 2 時間撹拌した。0 ℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた 後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去し、得られた粗生成物 (966 mg)を THF (5.2 ml)に溶解した。その溶液に0 ℃ にて TBAF (1 M THF 溶液, 2.7 ml, 2.7 mmol)を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。0 ℃ で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取した後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製したところ、163 (454 mg, 二工程, 94%)が無色油状物質として得られた。

163 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3420, 1648, 1602, 1112, 1086 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.56 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 2 H), 3.71 (d, *J* = 11.4 Hz, 2 H), 3.84 (dt, *J* = 5.7, 6.3 Hz, 2 H), 5.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.62 (dt, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 15.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.31 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 10.3 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/z 226 (M⁺), 153, 124, 107, 67

EI-HRMS calcd for C₁₃H₂₂O₃ 226.1569, found 226.1558.

2,2-Dimethyl-5-(formylmethyl)-5-(2.4-pentadienyl)-1,3-dioxane (164)

163 (148 mg, 0.655 mmol)の塩化メチレン (10 ml)溶液に 0 ℃ にてモレキュラーシブス 4A (2.21 g)、PCC (426 mg, 1.97 mmol)を加え、同温で 30 分撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、不溶物をフロ リジルで瀘去した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル=2:1)で精製したところ、**164** (119 mg, 81%)が無色油状物質として得られた。

164 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2728, 1720, 1652, 1602, 1198 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 3.71 (br s, 4 H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 17.0 Hz, 1 H), 5.57 (dt, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 1 H), 6.08 (dd, *J* = 15.2, 10.3 Hz, 1 H), 6.30 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 9.90 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 224 (M⁺), 209, 180, 166, 137, 122, 91, 80, 67

EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{20}O_3$ 224.1412, found 224.1399

<164 を基質とする不斉環化反応>

(2S,3S)-7,7-Dimethyl-3-[(1*E*)-propenyl]-2-triethyoxysilyloxy-6,8-dioxaspiro[4.5]decane (166c)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、164 (62.8 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (7.7 mg, 0.0280 mmol)、129 (10.9 mg, 0.0567 mmol) 及び(EtO)₃SiH (0.26 ml, 1.41 mmol)の MeCN (5.6 ml))溶液を-30 ℃ で 10 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で精製したところ、166c (86.6 mg, 80%, 64% ee)が無色油状物質として得られた。

166cの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1200, 1104 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.54 (dd, *J* = 14.4, 4.2 Hz, 1 H), 1.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.76 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 1.81 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.82 (q, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 4.32 (m, 1 H), 5.47 (dq, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1 H), 5.58 (dd, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/z 388 (M⁺), 373, 330, 320. 315, 285, 221, 209, 181, 163, 150, 119, 107, 68

EI-HRMS calcd for $C_{19}H_{36}O_6Si$ 388.2281, found 388.2253

 $[\alpha]_{D}^{23}$ +9.49 (*c* 3.04, CHCl₃) (64% ee).

(ベンゾアート体166'への変換)

2-Benzoyloxy-7,7-Dimethyl-3-[(1E)-propenyl]-6,8-dioxaspiro[4.5]decane (166')

166c (85.2 mg, 0.220 mmol)の THF (1.5 ml)溶液に、TBAF (1M THF 溶液, 1.3 ml, 1.3 mmol)を加え室温で10 分撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食 塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物をピリジン (1.5 ml)に溶解し、塩化ベンゾイル (0.26 ml, 2.24 mmol)及び DMAP (8.1 mg, 0.0662 mmol)を加え 50 ℃で11 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩 水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=4:1)で精製したところ、166' (72.6 mg, 二工程 100%)が無色油状 物質として得られた。 166'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1718, 1654, 1602, 1276, 1112 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.60 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 1.80 (dd, J = 15.2, 4.7 Hz, 1 H), 1.89 (br d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 5.41 (m, 1 H), 5.47 (dd, J = 15.8, 6.9 Hz, 1 H), 5.55 (dq, J = 15.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.7. Hz, 2 H) EI-LRMS m/z 330 (M⁺), 315, 252, 208, 150, 133, 119, 105, 77

EI-HRMS calcd for $C_{20}H_{26}O_4$ 330.1831, found 330.1835

 $[\alpha]_{D}^{23}$ +26.3 (*c* 2.55, CHCl₃) (64% ee).

166'の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-R 検出方法: UV detecter (235 nm) 展開溶媒: MeCN:水=1:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: major enantiomer: 28.8 min, minor enantiomer: 31.5 min

(166cの構造確認)

125a (60.0 mg, 0.168 mmol)を「第二章第二節第一項の実験の部」に記した方法でフッ化水素酸によって脱シリル化し、アルコール体 125' (40.7 mg, 100%)を得た。

125' (77.7 mg, 0.321 mmol)の DMF (1 ml)溶液に、'BuPh₂SiCl (0.11 ml, 0.423 mmol)、イミダゾール (32.8 mg, 0.482 mmol)を加え、70 °C で 16 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物をトルエン (3.2 ml)に溶解した。その溶液に 0 °C で DIBAL-H (1M トルエン溶液, 3.2 ml, 3.2 mmol)を加え、同温で 2 時間撹拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、飽和酒石酸ナトリウム-カリウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、ジオール体 (103.2 mg, 二工程 76%)が無色油状物質として得られた。

ジオール体の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3374, 1654, 1590 1112 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (s, 9 H), 1.41 (dd, J = 14.5, 4.2 Hz, 1 H), 1.52 (dd, J = 14.5, 1.4 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 5.5 Hz, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.73 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.26 (br s, 1 H), 2.30-2.45 (m, 2 H), 3.38-3.55 (m, 2 H), 3.69-3.72 (m, 2 H), 4.27 (m, 1 H), 5.37 (dq, J = 15.4, 5.5 Hz, 1 H), 5.40 (dd, J = 15.4, 7.3 Hz, 1 H), 7.30-7.45 (m, 6 H), 7.62-7.69 (m, 4 H)

EI-LRMS *m/z* 367 (M⁺-'Bu), 349, 331, 289, 271, 253, 199, 151, 133, 105 EI-HRMS calcd for C₂₂H₂₇O₃Si 367.1729 (M⁺-'Bu), found 367.1722.

ジオール体 (71.0 mg, 0.167 mmol)の塩化メチレン (2 ml)溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (0.1 ml, 0.813 mmol)及び PPTS (4.2 mg, 0.0167 mmol)を加え室温で1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた粗生成物を THF (1.5 ml)に溶解し、TBAF (1 M THF 溶液, 0.8 ml, 0.800 mmol)を加え 50 °C で 12 時間撹拌した。この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有 機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したところ、アルコール体 (34.8 mg, 二工程 92%)が無色油状物質として得られた。

アルコール体の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3462, 1654, 1062 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H) 1.49 (br s, 1 H), 1.52 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1 H), 1.69-1.61 (m, 2 H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.83 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 3.54 (d, J = 11.2 Hz, 1 H),

実験の部 第二章第四節の実験

3.58 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 5.52 (dd, J = 15.5, 6.1 Hz, 1 H), 5.61 (dq, J = 15.5, 6.0 Hz, 1 H) EI-LRMS m/z 211 (M⁺-Me), 168, 151, 137, 133, 107, 95 EI-HRMS calcd for C₁₂H₁₉O₃ 211.1334 (M⁺-Me), 211.1341.

アルコール体 (34.8 mg, 0.154 mmol)のピリジン (1.5 ml)溶液に、塩化ベンゾイル (0.18 ml, 1.55 mmol)、 DMAP (5.6 mg, 0.458 mmol)を加え 50 ℃ で 12 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、 水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を 留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=4:1)で精製したとこ ろ、166' (50.8 mg, 100%)が無色油状物質として得られた。この 166'の機器スペクトルデータは上記の 166c から変換した 166'と完全に一致した。

― ピロリジン誘導体の触媒的不斉合成に関する実験―

<42 を基質とする不斉環化反応>

(Table 8, run 1 の実験)

(3R,4R)-4-[(1E)-Propenyl]-1-(p-toluenesulfonyl)-3-triethoxysilyloxypyrrolidine (167c) and (3R,4R)-4-(2-Propenyl)-1-(p-toluenesulfonyl)-3-triethoxysilyloxypyrrolidine (168c)

129 を用いた不斉環化反応の一般的方法に従い、42 (78.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (8.0 mg, 0.0291 mmol)、 129 (10.8 mg, 0.0562 mmol) 及び(EtO)₃SiH (0.26 ml, 1.41 mmol)の MeCN (5.6 ml))溶液を0 ℃ で 6 時間撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテ ル=20:1)で精製したところ、167c 及び 168c (74.5 mg, 60%, 異性体比 4.6:1)が分離困難な混合物として得られ た (無色油状物質)。

(Table 8, run 2 の実験)

(3R,4R)-3-Diphenylmethylsilyloxy-4-[(1E)-propenyl]-1-(p-toluenesulfonyl)pyrrolidine (167e) and (3R,4R)-3-Diphenylmethylsilyloxy-4-[2-propenyl]-1-(p-toluenesulfonyl)pyrrolidine (168e)

42 (78.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)2 (8.0 mg, 0.0291 mmol)、**129** (11.1 mg, 0.0577 mmol) 及び Ph2MeSiH (0.28 ml, 1.40 mmol)の DMF (5.6 ml))溶液を 0 °C で 42 時間撹拌した。粗生成物ををシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=5:1~3:1)で精製したところ、**167e** 及び **168e** (29.3 mg, 22%, 異性体 比 1:2.4)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

-167 及び 168 の構造確認- Scheme 66 の実験

(167c 及び 168c の 169 への変換)

(3R,4R)-3-Hydroxy-propyl 1-(p-toluenesulfonyl)pyrrolidine (169)

167c 及び **168c** (51.9 mg, 0.117 mmol)の MeCN (1 ml)溶液に 0 ℃ でフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加 え、室温で 20 分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出 した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた 粗生成物をメタノール (1 ml)に溶解し、10% Pd-C (6.2 mg, 5.8 µmol)を加え水素雰囲気下、室温で 13 時間撹 拌した。不溶物を瀘去した後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、**169** (31.5 mg, 二工程 95%)が無色油状物質として得られた。

169の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3512, 1598, 1336, 1162 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.15-1.50 (m, 4 H), 1.72 (br s, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.94 (dd, J = 10.8, 9.4 Hz, 1 H), 3.34 (br d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.41 (dd, J = 11.4 Hz, 3.7 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J

= 9.4, 7.9 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 21.0, 21.5, 28.4, 43.9, 50.5, 56.5, 71.6, 127.4, 129.6, 134.1, 143.4 EI-LRMS m/z 283 (M⁺), 240, 214, 198, 184, 155, 128, 91, 44 EI-HRMS calcd for C₁₄H₂₁NO₃S 283.1230, found 283.1218

(43から169への変換)

43 (23.4 mg, 0.0591 mmol)をメタノール (2 ml)に溶解し、10% Pd-C (3.1 mg, 2.91 mmol)を加え水素雰囲気下 室温で 35 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製したところ、飽和体 (23.5 mg, 100%)が無色油状物質 として得られた。

飽和体の機器スペクトルデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.44 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H), 0.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.14-1.40 (m, 4 H), 1.92 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.92 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1 H), 3.15 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1 H), 3.50 (dd, *J* = 8.8, 7.3 Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

飽和体 (23.5 mg, 0.0591 mmol)の THF (1 ml)溶液に0 ℃ で TBAF(1.0 M THF 溶液, 90 ml, 0.09 mmol)を加え 同温にて 10 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1, 1:1)で精製したところ、**169** (16.7 mg, 98%)が無色油状物質として得られた。

この169の機器スペクトルデータは、167c及び168cの混合物から変換した169と完全に一致した。

167e 及び 168e の構造も同様にして 169 へと変換し最終的に決定した。

<閉環体 167 及び 168 の鏡像異性体過剰率の決定方法>

---167c 及び 168c の鏡像異性体過剰率の決定---Scheme 67 の実験

(3*R*,4*R*)-3-Acetoxy-4-[(1*E*)-propenyl]-1-(*p*-toluenesulfonyl)pyrrolidine (167') and (3*R*,4*R*)-3-Acetoxy-4-(2-oxopropyl)-1-(*p*-toluenesulfonyl)pyrrolidine (170)

167c 及び 168c の混合物 (64.6 mg, 0.146 mmol, 4.6:1)の MeCN (1 ml)溶液にフッ化水素酸-MeCN 混合溶液 (9:1)を加え室温で 10 分撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、アルコール体 (38.3 mg, 95%, 異性体比 4.6:1)が分離困難な混合物として得られた(無色油状物質)。

このアルコール体 (38.3 mg, 0.139 mmol)のピリジン (2 ml)溶液に無水酢酸 (1 ml)を加え室温で 11 時間撹 拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製したところ、アセタート体 167'及び 168' (45.0 mg, 100%, 異性体比 4.6:1)が分離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。

アセタート体 (42.8 mg, 0.132 mmol, 異性体比 4.6:1)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 0.3 ml)溶液を PdCl₂ (2.3 mg, 13.0 µmol)及び CuCl (1.7 mg, 17.2 µmol)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 1.2 ml)溶液に滴下し、酸素雰囲気下室温 で 45 分撹拌した。反応溶液に 10%塩酸を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1)で精製したところ、167' (34.2 mg, 80%)及び 170 (7.9 mg, 18%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

167'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1740, 1654, 1598, 1374, 1164 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 1.63 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.76 (m, 1 H), 3.13 (dd, J

実験の部 第二章第四節の実験

= 9.6, 9.6, Hz, 1 H), 3.38 (br d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1 H), 3.55 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1 H), 1 H)5.03 (m, 1 H), 5.21 (ddq, J = 15.4, 7.9, 1.1 Hz, 1 H), 5.54 (dq, J = 15.3, 6.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)EI-LRMS m/z 324 (M⁺+H), 263, 222, 184, 168, 155, 126, 108, 91, 81 EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₂O₄NS (M⁺+H) 324.1269, found 324.1266 $[\alpha]_{D}^{23}$ -1.98 (c 1.95, CHCl₃) (48% ee). **167'**の HPLC 分析条件 鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALPAK AD 検出方法: UV detector (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: (3R,4R)体: 21.5 min, (3S,4S)体: 25.0 min 170 の機器スペクトルデータ IR (neat) 1740, 1716, 1596, 1374, 1156 cm⁻¹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.51-2.65 (m, 2 H), 2.96 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.42 (br d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) EI-LRMS m/z 340 (M⁺+H), 279, 222, 184, 155, 124, 91, 82 EI-HRMS calcd for C₁₆H₂₂O₅NS (M⁺+H) 340.1218, found 340.1246 $[\alpha]_{D}^{22}$ +13.7 (*c* 1.18, CHCl₃) (67% ee). **170**の HPLC 分析条件 鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALPAK AD 検出方法: UV detector (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:エタノール=9:1

167e 及び 168e の鏡像異性体過剰率も同様の方法で 177'及び 180 へ変換した後に決定した。

保持時間: (3R,4R)体: 26.2 min, (3S,4S)体: 39.5 min

<閉環体 167 及び 168 の絶対配置の決定方法> Scheme 68 の実験

167c 及び 168c の混合物から上記の方法に従い、Wacker 酸化を経由しそれぞれを 167'及び 176 に誘導した。

<閉環体 167c の優先絶対配置の決定>

(MTPA エステル 171 への変換)

流出速度: 1.5 ml/min

MTPA ester of 171

167' (5.0 mg, 15.5 µmol, 48 % ee)のメタノール (1 ml)溶液に、炭酸カリウム (21.4 mg, 154.8 µmol)を加え、 室温で 2 時間撹拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物を塩化メチレン (1 ml)に溶解し、その溶液に(S)-メトキシフェニルトリフルオロ酢酸 [(S)-MTPA] (16.6 mg, 70.9 µmol)、DCC (14.6 mg, 70.8 µmol)、DMAP (8.7 mg, 71.2 µmol)を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応溶液に 10%塩酸を加 え室温で 1 時間撹拌した。不溶物をセライトで瀘去した後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸 水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得ら れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したところ、 171*maJor* 及び 171*minor* (6.8 mg, 二工程 88%, 47% de)が分離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。 171 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1750, 1654, 1598, 1348, 1164 cm⁻¹

171_{*major*}: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.31 (br d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.60 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 5.56 (dq, J = 15.5, 6.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.35-7.45 (m, 5 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)

171_{*minor*}: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 9.8, 9.8 Hz, 1 H), 3.45 (br d, J = 12.1 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.55 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 12.1, 4.4 Hz, 1 H), 4.98 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 5.48 (dq, J = 15.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.35-7.45 (m, 5 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS *m*/*z* 478 (M⁺-F), 467, 342, 263, 189, 155, 108, 91

EI-HRMS calcd for $C_{24}H_{26}F_2O_5NS$ (M⁺-F) 478.1505, found 478.1499.

 $\Delta\delta$ 値を求めたところ MTPA プレーンを境に正負の分離が見られたことから、改良 Mosher 法を 171 に適用した。



<閉環体 168c の優先絶対配置の決定>

---Wacker 酸化による 167'から 170 への変換----

優先絶対配置が(3R,4R)の167'を基質として Wacker 酸化を行なった。

167' (19.5 mg, 60.3 µmol, 48 % ee)を PdCl₂ (1.6 mg, 9.0 µmol)及び CuCl (1.2 mg, 12.1 µmol)と DMF-水 (10:1, 1.5 ml)溶液中、酸素雰囲気下室温で 18 時間反応させた。反応溶液に 10%塩酸を加えた後、水層をエーテル で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物を (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、**170** (20.5 mg, 100%, 47% ee)が無色油透明状物質として得られた。

得られた 170 の HPLC 上の主鏡像異性体のピーク (3*R*,4*R*)体を示すことになる。閉環反応で生成した 168c から誘導した 170 (41% ee)の HPLC 分析の結果、主鏡像異性体のピークは(3*R*,4*R*)と一致した。

―シクロヘキサン誘導体の不斉合成に関する実験―

<基質 176 の合成>
9-tert-Butyldimethylsilyoxy-5,5-bismethoxycarbonyl-1,3-nonadiene (174)

60%水素化ナトリウム (249 mg, 6.22 mmol)の THF (2 ml)懸濁液に0 ℃ で **173** (1.56 g, 5.14 mmol)の THF (8 ml)溶液を滴下し、室温で 30 分攪拌した。この懸濁液に0 ℃ で **53** (1.14 g, 7.77 mmol)の THF (3 ml)溶液を滴 下し、室温で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=30:1)で精製したところ、**174** (1.85 g, 97%)が無色油状物 質として得られた。

174 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1736, 1654, 1602, 1260 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.50-1.48 (m, 2 H), 1.89 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 1.92 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 2.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.71 (s, 6 H), 5.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 5.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.50 (dt, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1 H), 6.07 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1 H), 6.27 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 313 (M⁺-'Bu), 283, 255, 223, 195, 163, 121, 89, 59

EI-HRMS calcd for $C_{15}H_{25}SiO_5$ 313.1471 (M-'Bu), found 313.1481.

4,4-Bismethoxycarbonyl-6,8-nonadien-1-ol (175)

174 (1.78 g, 4.80 mmol)の MeCN 溶液 (6 ml)に 0 ℃ にてフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 6 ml)を加え、同温 で 30 分撹拌した。0 ℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、175 (650 mg, 53%)が無色油状物 質として得られた。

175 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3640, 1738, 1654, 1605, 1263, 1051 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 1.55-1.43 (m, 2 H), 1.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.63 (dt, *J* = 5.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 5.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.51 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 15.2, 10.5 Hz, 1 H), 6.28 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H) EI-LRMS *m/z* 257 (M⁺+H), 224, 165, 136, 105, 91, 67, 59 EI-HRMS calcd for C₁₃H₂₁O₅ 257.1389 (M⁺+H), found 257.1374.

4,4-Bismethoxycarbonyl-6,8-nonadienal (176)

Dess-Martin 試薬 (225.3 mg, 0.531 mmol)の塩化メチレン (0.5 ml)懸濁液に、0 ℃ で 175 (90.2 mg, 0.352 mmol)の塩化メチレン (3 ml)溶液を滴下し、反応溶液を室温で 45 分撹拌した。0 ℃ で反応溶液をエーテル で希釈した後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え水層をエーテルで抽 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=3:2)で精製したところ、176 (87.1 mg, 97%) が無色油状物質として得られた。

176 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 2728, 1740, 1732, 1654, 1602, 1204 cm⁻¹

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.49 (dt, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 2 H), 2.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.50 (dt, *J* = 15.1, 7.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 15.1, 10.3 Hz, 1 H), 6.27 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 10.3 Hz, 1 H), 9.73 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/*z* 254 (M⁺), 236 (M⁺-H₂O), 223, 197, 176, 117, 67

EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{16}O_4$ 236.1048 (M⁺-H₂O), found 236.1053.

<PPh, を配位子とする 176 の環化反応>

(Scheme 70 の実験)

実験の部 第二章第四節の実験

(1R,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethoxysilyloxycyclohexane (177c)

シランを用いたニッケル触媒による閉環反応の一般的方法に従い、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、PPh₃ (29.4 mg, 0.112 mmol)の THF (2.2 ml)溶液に、(EtO)₃SiH (0.26 ml, 1.41 mmol)、**176** (71.2 mg, 0.288 mmol)の THF (3.4 ml)溶液を加え、室温で 1 時間反応させた。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマト グラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で精製したところ、**177c** (94.7 mg, 81%)が無色油状物質として得られ た。

177cの機器スペクトルデータ IR (neat) 1736, 1654, 1170, 1102 cm⁻¹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 9 H), 1.41 (m, 1 H), 1.60 (d, *J* = 13.3, 13.3 Hz, 1 H), 1.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.74 (ddd, *J* = 13.7, 13.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.01 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.30-2.41 (m, 2 H), 3.56 (ddd, *J* = 10.5, 10.5, 4.5 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.80 (q, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 5.38 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1 H), 5.51 (dq, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/z 418 (M⁺), 403, 373, 272, 238, 179, 163, 135 119

EI-HRMS calcd for $C_{19}H_{34}O_8Si$ 418.2023, found 418.2037.

<176 を基質とする不斉環化反応>

(Table 9, run 1 の実験)

(1R,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethoxysilyloxycyclohexane (177c) and (1R,2R)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)-1-triethoxysilyloxycyclohexane (178c)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、176 (71.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (8.0 mg, 0.0291 mmol)、129 (11.0 mg, 0.0572 mmol) 及び(EtO)₃SiH (0.26 ml, 1.41 mmol)の DMF (5.6 ml))溶液を-30 ℃ で 24 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=20:1)で精製したところ、177c 及び 178c (60.3 mg, 51%, 1:2.6)が分離困難な混合物とした得られた(無色油状物質)。

(Table 9, run 2 の実験)

(1R,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1E)-propenyl]cyclohexane (177e) and (1R,2S)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1E)-propenyl]cyclohexane (178e)

「129 を用いた不斉環化反応の一般的方法」に従い、176 (71.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (8.1 mg, 0.0294 mmol)、129 (11.0 mg, 0.0572 mmol) 及び Ph₂MeSiH (0.28 ml, 1.40 mmol)の DMF (5.6 ml))溶液を 0℃ で 9 時間 撹拌した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1)で精製し たところ、177e 及び 178e (77.3 mg, 61%, 7.3:1)が分離困難な混合物とした得られた (無色油状物質)。

-177c 及び 178c の構造確認-Scheme 70 の実験

(1R*,2R*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-propylcyclohexanol (179)

177c (85.8 g, 0.205 mmol)の MeCN 溶液 (1 ml)に0 ℃ にてフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加え、室 温で 10 分撹拌した。0 ℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したところ、アルコール体 (51.5 mg, 98%) が無色油状物質として得られた。

アルコール体の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3528, 1732, 1654, 1208, 1108 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHZ, CDCl₃) δ 1.37 (m, 1 H), 1.59 (dd, J = 13.5, 13.5 Hz, 1 H), 1.71 (dd, J = 6.4, 1.3 Hz, 3 H), 1.77 (ddd, J = 13.8, 13.8, 3.7 Hz, 1 H), 1.91 (br s, 1 H), 2.19-1.97 (m, 2 H), 2.37 (ddd, J = 13.5, 3.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.42 (dddd, J = 13.8, 3.3, 3.3, 3.3 Hz, 1 H), 3.24 (ddd, J = 10.4, 10.4, 4.3 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.23 (ddq, J = 15.2, 8.7, 1.3 Hz, 1 H), 5.66 (dq, J = 15.2, 6.4 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 256 (M⁺), 238 (M⁺-H₂O), 179, 132, 119, 91, 68

EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O_4$ 238.1205 (M⁺-H₂O), found 238.1172.

アルコール体 (10.2 mg, 39.8 µmol)の酢酸エチル (1 ml)溶液に、10%Pd-C (2.2 mg, 2.07 µmol)を加え、水素 雰囲気下室温で 15 時間撹拌した。不溶物を瀘去した後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルショートカラムクロマトグラフィー (エーテル)で精製したところ、179 (10.2 mg, 100%)が無色油状物質と して得られた。

179 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3432, 1732, 1203, 1056 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.11 (m, 1 H), 1.24-1.53 (m, 6 H), 1.71-1.79 (m, 2 H), 1.96 (dddd, *J* = 13.1, 3.9, 3.9, 3.9 Hz, 1 H), 2.40 (dddd, *J* = 13.7, 3.3, 3.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H)

EI-LRMS *m*/*z* 258 (M⁺), 240, 227, 198, 188, 180, 160, 149, 145, 132, 121, 79, 59

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{22}O_5$ 258.1467, found 258.1446.

(177c 及び 178c の混合物から 130 への変換)

177c 及び **178c** の混合物 (60.3 mg, 0.144 mmol, 1:2.6)の MeCN 溶液 (1 ml)に0 ℃ にてフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加え、室温で 15 分撹拌した。0 ℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層を エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し て得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したところ、 アルコール体 (33.8 mg, 92%, 異性体比 1:2.6)が分離困難な混合物として得られた (無色油状物質)。

このアルコール体 (10.1 mg, 39 µmol, 1:2.6)の酢酸エチル (1 ml)溶液に、10%Pd-C (2.1 mg, 1.97 µmol)を加え、 水素雰囲気下室温で 12 時間撹拌した。不溶物を瀘去した後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリ カゲルショートカラムクロマトグラフィー (エーテル)で精製したところ、179 (10.2 mg, 100%)が無色油状物 質として得られた。この 179 の機器スペクトルデータは上記の 177c から変換された 179 と完全に一致した。

177e 及び 178e も同様の方法で 179 へ誘導し構造を確認した。

<閉環体 177 及び 178 の鏡像異性体過剰率の決定>

—177c 及び 178c の鏡像異性体過剰率の決定— Scheme 71

(1R,2S)-1-Benzoyloxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]cyclohexane (177') and (1R,2S)-1-Benzoylox-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[2-oxopropyl]cyclohexane (180)

177c 及び 178c の混合物 (異性体比 1:2.6)から脱シリル化し後、得られたアルコール体 (20.5 mg, 80.0 µmol, 異性体比 1:2.6)をピリジン (1.5 ml)に溶解し、この溶液にベンゾイルクロリド (0.26 ml, 2.24 mmol)、触媒量 の DMAP を加え 50 ℃ で 11 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=2:1)で精製したところ、ベンゾアート 体 177'及び 178' (28.9 mg, 100%, 異性体比 1:2.6)が分離困難な異性体の混合物として得られた (無色油状物 質)。

このベンゾアート体(28.9 mg, 0.107 mmol, 1:2.6)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 0.3 ml)溶液を PdCl₂ (2.8 mg, 15.8 µmol)及び CuCl (2.1 mg, 20.8 µmol)の 1,4-ジオキサン-水 (10:1, 1.2 ml)溶液に滴下し、酸素雰囲気下室温で 4 時間撹拌した。反応溶液に 10%塩酸を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~1:1)で精製したところ、177' (7.2 mg, 25%)及び 180 (22.0 mg, 73%)がそれぞれ 無色油状物質として得られた。

177'の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1732, 1715, 1654, 1602, 1274, 1110 cm⁻¹

実験の部 第二章第四節の実験

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.58 (m, 1 H), 1.74 (dd, *J* = 13.0, 13.0 Hz, 1 H), 1.89 (dd, *J* = 14.0, 14.0, 3.7 Hz, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.39-2.51 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.80 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.37 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 1 H), 5.34 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) EI-LRMS *m*/z 329 (M⁺-OMe), 292, 252, 238, 179, 119, 105, 77 EI-HRMS calcd for C₁₉H₂₁O₅ (M⁺-OMe) 329.1389, found 329.1413 [α]_D²² -45.5 (*c* 1.51, CHCl₃) (61% ee).

177'の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-R 検出方法: UV detecter (235 nm) 展開溶媒: アセトニトリル:水=99:1 流出速度: 0.5 ml/min 保持時間: (1*S*,2*R*)体: 14.1 min, (1*R*,2*S*)体: 17.6 min

180 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1732, 1721, 1715, 1654, 1602, 1160 (neat) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.70 (m, 2 H), 1.86 (ddd, J = 14.0, 14.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.26 (dd, J = 16.6, 8.0 Hz, 1 H), 2.39-2.55 (m, 3 H), 2.64 (dd, J = 16.6, 4.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.76 (ddd, J = 10.8, 10.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 345 (M⁺-OMe), 319, 254, 222, 197, 145, 137, 122, 105, 77

EI-HRMS calcd for $C_{19}H_{21}O_6$ (M⁺-OMe) 345.1338, found 345.1352

 $[\alpha]_{D}^{23}$ -39.5 (*c* 1.24, CHCl₃) (66% ee).

180 の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ 検出方法: UV detecter (235 nm) 展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=99:1 流出速度: 1.0 ml/min 保持時間: (1*S*,2*R*)体: 25.1 min, (1*R*,2*S*)体: 29.9 min

177e 及び 178e の鏡像異性体過剰率も同様の方法で 177'及び 180 へ変換した後に決定した。

<閉環体 177 及び 178 の絶対配置の決定方法> Scheme 72 の実験

<閉環体 177c の優先絶対配置の決定>

(MTPA エステル 181 への変換)

MTPA ester of 181

177' (10.1 mg, 28.0 µmol, 48 % ee)のメタノール (1.5 ml)溶液に、炭酸カリウム (38.7 mg, 280 µmol)を加え、 室温で 11 時間撹拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後少量の水と 10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をエーテル (1 ml) に溶解し、0 ℃ でジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、アルコール体 (5.8 mg, 81%)が 無色油状物質として得られた。このものの機器スペクトルデータは上記の 177c から誘導したアルコール体 のデータと一致した。

このアルコール体 (5.8 mg, 22.6 µmol)の塩化メチレン (1.5 ml)溶液に、(S)-メトキシフェニルトリフルオロ 酢酸 [(S)-MTPA] (26.7 mg, 114 µmol)、DCC (23.4 mg, 113 µmol)、DMAP (14.1 mg, 115 µmol)を加え、室温で

実験の部 第二章第四節の実験

52 時間撹拌した。反応溶液に 10%塩酸を加え室温で 1 時間撹拌した。不溶物をセライトで瀘去した後、水 層をエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル=3:1)で精製したところ、181_{major}及び 181_{minor} (10.2 mg, 96%, 47% de)が分離困難な混合物として得ら れた (無色油状物質)。

181 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1733, 1252 cm⁻¹

181_{*major*}: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.69 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 1.84 (ddd, J = 13.8, 13.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.40-2.53 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.83 (ddd, J = 10.9, 10.9, 4.5 Hz, 1 H), 5.13 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, 1 H), 5.40 (dq, J = 15.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 2 H)

181_{*minor*}: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (m, 1 H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.69 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 1.84 (ddd, J = 13.8, 13.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.40-2.53 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.83 (ddd, J = 10.9, 10.9, 4.5 Hz, 1 H), 5.26 (dd, J = 15.1, 8.1 Hz, 1 H), 5.55 (dq, J = 15.1, 6.7 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 2 H)

EI-LRMS *m/z* 441 (M⁺-OMe), 409, 238, 207, 189, 179, 119

EI-HRMS calcd for $C_{22}H_{24}F_{3}O_{6}$ 441.1525 (M⁺-OMe), found 441.1547.

Δδ値を求めたところ MTPA プレーンを境に正負の分離が見られたことから、改良 Mosher 法を 171 に適用した(下図)。



<閉環体 178c の優先絶対配置の決定>

---Wacker 酸化による 177'から 180 への変換---

優先絶対配置が(1R,2S)の 177'を基質として Wacker 酸化を行なった。

177' (34.8 mg, 96.6 µmol, 61 % ee)を PdCl₂ (5.2 mg, 29.3 µmol)及び CuCl (3.4 mg, 34.3 µmol)と DMF-水 (10:1, 1.5 ml)溶液中、酸素雰囲気下 50 ℃ で 4 日間反応させた。反応溶液に 10%塩酸を加えた後、水層をエーテル で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物を (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製したところ、180 (11.3 mg, 31%, 61% ee)が無色油透明状物質として得られた。

得られた 180 の HPLC 上の主鏡像異性体のピークは(1*R*,2*R*)を示すことになる。閉環反応で生成した 178c から誘導した 180 (60% ee)の HPLC 分析の結果、主鏡像異性体のピークは(1*R*,2*R*)体と一致した。

第三章第二節の実験

<PhCl₂SiSiMe₃を用いた環化反応>

Table 10 run 4 の実験

化合物 197 and 198

Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)及び PPh₃ (29.4 mg, 0.112 mmol)をトルエン (2.2 ml)に溶解し、0 °C で 20 分 撹拌した。その溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml, 1.15 mmol)及び PhCl₂SiSiMe₃ (98 µl, 0422 mmol) を加え 0 °C で 10 分撹拌した。この溶液に 124 (67.4 mg, 0.281 mmol)のトルエン溶液 (3.4 ml)を加え 80 °C で 12 時間撹拌した。この溶液に 0 °C でエーテル (2.8 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml, 1.00 mmol)、エタノー ル (74 µl, 1.26 mmol)を加え同温で 1.5 時間撹拌した。不溶物をセライトで瀘去した後、減圧下溶媒を留去し て得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:1)で精 製したところ、197 及び 198 (50.3 mg, 38%)が分離困難な混合物として得られた(無色透明油状物質)。

—構造の確認—Scheme 82 の実験

混合物 (13.0 mg, 25.5 µmol)を MeCN (1 ml)に溶解し、0 °C でフッ化水素酸-MeCN 溶液 (9:1, 1 ml)を加え室 温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出した。有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製したところ、125'及び 128' (5.6 mg, 91%, 1:1)が分離困難な混合物として得られた (無色透明油状物質)。

これらの機器スペクトルデータはそれぞれ「第二章第二節第一項の実験の部」及び「第二章第 三節の実験の部に」記したものと一致した

<PhF₂SiSiMe₃を用いた環化反応> Scheme 80 の実験

(1*R**,2*R**)-2-[3-Difruorophenylsilyl-(1*E*)-propenyl]-4,4-dimethoxycarbonyl-cyclopentan-1-ol (199)

Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)及び PPh₃ (29.4 mg, 0.112 mmol)をトルエン (2.2 ml)に溶解し、0 ℃ で 20 分 撹拌した。その溶液に PhF₂SiSiMe₃ (90 µl, 0420 mmol)を加え 0 ℃ で 10 分撹拌した。この溶液に **124** (67.4 mg, 0.281 mmol)のトルエン溶液 (3.4 ml)を加え室温でで 12 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留 物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製したところ、 **199** (48.1 mg, 45%)が分離困難な混合物として得られた(無色透明油状物質)。

199 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3536, 1732, 1654, 1602, 1264 cm⁻¹

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (br d, J = 3.4 Hz, 1 H), 2.45 (dd, J = 13.6, 11.9 Hz, 1H), 2.48-2.54 (m, 2 H), 2.57 (br d, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.46 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.26 (br s, 1 H), 5.76 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1 H), 5.83 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1 H), 7.23-7.30 (m, 3 H), 7.34-7.39 (m, 2 H) EI-LRMS m/z 241 (M⁺-SiF₂Ph), 181, 174, 145, 113, 77, 59.

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{17}O_5$ calcd for 241.1138 (M⁺-SiF₂Ph), found 241.1159.

第三章第三節第一項の実験

<Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法>

Table 11, run 4

$(1R^*, 2R^*)$ -4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3'-(tributyl)stannyl-(1E)-propenyl]cyclopentan-1-ol (E-200b)

Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)のトルエン (2.2 ml)溶液に 0 ℃ で PMe₂Ph (16 µl, 0.112 mmol)を加え、同温 で 20 分撹拌した。この溶液に Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)を加え 0 ℃ で 10 分撹拌した。この溶液に 124 (67.4 mg, 0.281 mmol)のトルエン (3.4 ml)溶液を滴下した後、室温で 24 時間撹拌した。減圧下溶媒を留 去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1, 含 1% トリエチルアミン)で精製したところ、(E)-200b (35.1 mg, 23%)が無色透明油状物質として得られ、同時に 124 (20.0 mg, 30%)を回収した。

(*E*)-200bの機器スペクトルデータ

IR (neat) 3854, 1736, 1654, 1264, 1170 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.92 (m, 15 H), 1.25-1.33 (m, 6 H), 1.38-1.55 (m, 6 H), 1.73 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 1.75 (ddd, J = 8.6 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 29.4 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 29.4 Hz, 2 H), 2.29-2.39 (m, 2 H), 2.40-2.48 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.09 (m, 1 H), 5.25 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 1 H), 5.73 (dt, J = 15.3, 8.6 Hz, 1 H)

 ^{13}C NMR (67.4 MHz, CDCl₃) δ 9.20, 13.5, 14.8, 27.3, 29.1 36.9, 42.3, 48.5, 52.8, 52.9, 58.4, 75.2, 221.4, 133.5, 173.1, 163.2

EI-LRMS *m*/*z* 532 (M⁺), 475, 369, 291, 235, 177, 164, 105

EI-HRMS calcd for $C_{24}H_{44}O_5^{120}$ Sn 532.2210, found 532.2187.

(アセタート体(E)-200cへの変換)

(*I R**, 2*R**)-1-Acetoxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[3-(tributyl)stannyl-(1*E*)-propenyl]cyclopentane (*E*-200c)

(E)-200b (24.0 mg, 45.2 µmol)のピリジン (0.1 ml)溶液に無水酢酸 (0.1 ml)を加え室温で 11 時間撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテ ル=8:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、(E)-200c (23.3 mg, 90%)が無色透明油状物質として得ら れた。

(E)-200cの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1742, 1738, 1654, 1232 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.77-0.91 (m, 15 H), 1.25-1.33 (m, 6 H), 1.38-1.55 (m, 6 H), 1.70 (ddd, J = 8.6 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 29.5 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 29.5 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.31 (dd, J = 13.4, 12.2 Hz, 1 H), 2.38 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz, 1 H), 2.29-56 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 5.15 (dd, J = 15.1, 8.0 Hz, 1 H), 5.77 (dt, J = 15.1, 8.6 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 574 (M⁺), 517, 291, 235, 179, 164, 105

EI-HRMS calcd for $C_{26}H_{46}O_6^{-120}Sn$ 574.2316, found 574.2305.

Table 12, run 4 の実験

(1R*, 2R*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-(3-tributylstannyl-1-propenyl)-1-

trimethylsilyloxycyclopentane(200a)and $(1R^*, 2R^*)$ -4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-(tributyl)stannyl-1-propenyl]cyclopentan-1-ol(200b)

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、**124** (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、PMe₂Ph (16 µl,, 0.112 mmol)及び Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を室温 で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ

- (ヘキサン:エーテル=100:1~10:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、200a (67.6 mg, 40%, *E:Z*=3.6:1)、(*E*)-200b (29.2 mg, 20%)及び(*Z*)-200b (8.7 mg, 6%)がそれぞれ無色透明油状物質として得られた。 なお、200a はオレフィンの幾何異性体の分離困難な混合物として得られた。

(E)-200a 及び(Z)-200a の機器スペクトルデータ

(*E*)-**200a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.057 (s, 9 H), 0.82-0.91 (m, 15 H), 1.26-1.34 (m, 6 H), 1.40-1.56 (m, 6 H), 1.70 (ddd, J = 8.5 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 29.6 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 29.6 Hz, 2 H), 2.15 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J = 14.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.39 (dd, J = 14.1, 1.4 Hz, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.05 (m, 1 H), 5.23 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1 H), 5.73 (dt, J = 15.2, 8.5 Hz, 1 H)

(*Z*)-**200a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.051 (s, 9 H), 0.82-0.91 (m, 15 H), 1.26-1.34 (m, 6 H), 1.40-1.56 (m, 6 H), 1.60-1.80 (m, 2 H), 2.23 (dd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 1 H), 2.32-2.51 (m, 3 H), 2.77 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 5.12 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1 H), 5.57 (m, 1 H)

(Z)-200bの機器スペクトルデータ

IR (neat) 3828, 1736, 1654, 1264 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.91 (m, 15 H), 1.25-1.34 (m, 6 H), 1.40-1.54 (m, 6 H), 1.74 (ddd, J = 9.2 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 30.4 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 30.4 Hz, 2 H), 1.80 (br d, J = 3.3 Hz, 1 H), 2.28 (dd, J = 13.6, 11.3 Hz, 1 H), 2.43 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.45-2.50 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 5.07 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 5.76 (dt, J = 9.7, 9.2 Hz, 1 H)

EI-LRMS m/z 532 (M⁺), 475, 291, 233, 177, 164, 105

EI-HRMS calcd for $C_{24}H_{44}O_5^{120}Sn$ 532.2210, found 532.2186.

Scheme 86 の実験

(1R*, 2R*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-(tributyl)stannyl-(1E)-propenyl]-1-(trimethyl)silyloxy cyclopentane (E-200a)

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、**124** (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)及び Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶 媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=100:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、(*E*)-**200a** (93.2 mg, 55%)無色透明油状物質として得られた。

(E)-200aの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1654, 1250 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.057 (s, 9 H), 0.82-0.91 (m, 15 H), 1.26-1.34 (m, 6 H), 1.40-1.56 (m, 6 H), 1.70 (ddd, J = 8.5 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 29.6 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 29.6 Hz, 2 H), 2.15 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J = 14.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.39 (dd, J = 14.1, 1.4 Hz, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.05 (m, 1 H), 5.23 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1 H), 5.73 (dt, J = 15.2, 8.5 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 0.01, 9.14, 13.7, 14.4, 27.3, 29.2, 38.2, 43.8, 49.2, 52.5, 52.7, 58.5, 76.1, 124.0, 130.7, 172.5, 173.8

EI-LRMS *m*/*z* 604 (M⁺), 547, 483, 291, 235, 177, 164, 105

EI-HRMS calcd for $C_{27}H_{52}O_5Si^{120}Sn$ 604.2606, found 604.2628.

(E-200a 及び Z-200a の混合物と CF, CO, H との反応)

(E)-200a 及び(Z)-200a の混合物 (34.6 mg, 57.3 µmol, E:Z=3.6:1)の塩化メチレン溶液 (1.5 ml)に 0 ℃ で CF₃CO₂H (44 µl, 571 µmol)を加え、室温で 5 分撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、128' (12.2 mg, 88%)が無色透明 油状物質として得られた。この 128'の機器スペクトルデータは、「第二章第三節の実験の部」に記したも

のと一致した。

(E-200a と CF₃CO₂H との反応)

(E)-200a (25.1 mg, 41.6 µmol)の塩化メチレン溶液 (1.5 ml)に 0 ℃ で CF₃CO₂H (32 µl, 415 µmol)を加え、室 温で 5 分撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ ン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、128' (9.1 mg, 88%)が無色透明油状物質として得られた。この 128'の 機器スペクトルデータは、「第二章第三節の実験の部」に記したものと一致した。

---200bの構造確認----:Scheme 88の実験

(Z-200c と CF₃CO₂H との反応)

(*I R**, 2*R**)-1-Acetoxy-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-tributylstannyl-(1Z)-propenyl]cyclopentane (Z-200c)

(Z)-200b (14.1 mg, 26.5 µmol)のピリジン (0.1 ml)溶液に無水酢酸 (0.1 ml)を加え室温で 11 時間撹拌した。 減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテ ル=5:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、(Z)-200c (12.2 mg, 80%)が無色透明油状物質として得ら れた。

(Z)-200cの機器スペクトルデータ

IR (neat) 1740, 1736, 1654, 1234 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.78-1.05 (m, 15 H), 1.21-1.34 (m, 6 H), 1.39-1.55 (m, 6 H), 1.72 (ddd, J = 9.6 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 29.2 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 29.2 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.26 (dd, J = 13.4, 12.1 Hz, 1 H), 2.44 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.54 (dd, J = 15.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.59 (dd, J = 15.1, 1.5 Hz, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 3.74 (br s, 6 H), 5.00 (, 1 H), 5.15 (dd, J = 10.2, 9.4 Hz, 1 H), 5.77 (dt, J = 10.2, 9.6 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m*/*z* 574 (M⁺), 517, 291, 283, 233, 177, 164, 103

EI-HRMS calcd for $C_{26}H_{46}O_6^{120}Sn$ 574.2316, fournd 574.2330.

$(1R^*, 2R^*)$ -1-Acetoxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)cyclopentane (128'')

(Z)-200c (11.3 mg, 19.7 µmol)の塩化メチレン (1 ml)溶液に、0 ℃ で CF₃CO₂H (16 µl, 415 µmol)を加え、室 温で 5 分撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ ン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、128'' (4.5 mg, 80%)が無色透明油状物質として得られた。

128"の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1735, 1654, 1200 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 3 H), 2.07-2.25 (m, 4 H), 2.40-2.61 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.97 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H), 5.17 (m, 1 H), 5.75 (ddt, *J* = 17.3, 9.7, 6.8 Hz, 1 H) EI-LRMS *m*/z 284 (M⁺), 253, 224, 211, 164, 105

EI-HRMS calcd for $C_{14}H_{20}O_6$ 284.1260, found 284.1253.

(E-200c と CF₃CO₂H との反応)

(*E*-200c (23.0 mg, 40.1 µmol)の塩化メチレン (1 ml)溶液に、0 ℃ で CF₃CO₂H (30 µl, 389 µmol)を加え、室 温で 5 分撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ ン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、128'' (9.9 mg, 87%)が無色透明油状物質として得られた。この 128'' の機器スペクトルデータは(*Z*)体から誘導した 128''と一致した。 ---Scheme 89 の実験---

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、**124** (67.4 mg, 0.281 mmol)、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、PMe₂Ph (16 µl, 0.112 mmol)及び Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を室温 で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、塩化メチレン (2.8 ml)に溶解し、0 ℃ で CF₃CO₂H (0.15 ml, 1.95 mol)を加え、室温で5分撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製したところ、**128'** (5.30 mg, 二工程 78%)が 無色透明油状物質として得られた。得られた **128**'の機器スペクトルデータは、「第二章第三節の実験の 部」に記したものと一致した。

実験の部 第四章第三節第二項の実験

第三章第三節第二項の実験

一6員環形成反応に関する実験一

(Table 13, run 1 の実験)

$(1R^*, 2S^*)$ -4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-tributylstannyl-(1E)-propenyl]-2-trimethylsilyloxycyclohexane (202a) and $(1R^*, 2S^*)$ -4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-tributylstannyl-(1E)-propenyl]cyclohexan-1-ol (202b)

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、**176**(69.5 mg, 0.273 mmol)、Ni(cod)₂(15.2 mg, 0.0553 mmol)、PMe₂Ph (16 µl, 0.112 mmol)及び Me₃SiSnBu₃ (0.145 ml, 0.415 mmol)の DMF (5.5 ml)溶液を室温 で 5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:エーテル=100:1~10:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、**202a**(10.6 mg, 6%)及び **202b**(67.0 mg, 45%)がそれぞれ無色油状物質として得られた。

202a の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1738, 1654, 1206, 1108 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.081 (s, 9 H), 0.78-0.91 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 9 H), 1.25-1.35 (m, 6 H), 1.38-1.53 (m, 6 H), 1.63-1.60 (m, 2 H), 1.60-1.89 (m, 3 H), 1.91 (br d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 2.32-2.38 (m, 2 H), 3.23 (ddd, J = 10.3, 10.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 5.08 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 1 H), 5.57 (dd, J = 15.7, 8.0 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 0.42, 9.2, 13.7, 14.4, 27.5, 29.2, 30.0, 32.3, 36.4, 44.9, 52.4, 52.6, 54.7, 74.3, 127.2, 130.1

EI-LRMS m/z 618 (M⁺), 547, 561, 327, 291, 178, 119

EI-HRMS calcd for $C_{28}H_{54}O_5Si^{120}Sn 618.2762$, found 618.2791.

202bの機器スペクトルデータ

IR (neat) 3566, 1736, 1654, 1206, 1104 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.81-0.95 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 9 H), 1.25-1.36 (m, 6 H), 1.40-1.61 (m, 8 H), 1.65-1.83 (m, 3 H), 1.94 (br s, 1 H), 1.90-2.13 (m, 2 H), 2.34 (br d, J = 13.5 Hz, 1 H), 2.41 (br d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.19 (ddd, J = 10.5, 10.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.97 (dd, J = 15.2, 9.0 Hz, 1 H), 5.78 (dt, J = 15.2, 8.5 Hz, 1 H)

EI-LRMS *m/z* 546 (M⁺), 489, 369, 291, 255, 238, 233, 177, 119

EI-HRMS calcd for $C_{25}H_{46}O_5^{-120}Sn$ 546.2367, found 546.2387.

―ピロリジン誘導体合成に関する実験―

(Table 14, run 1 の実験)

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、42 (78.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)、PMe₃Ph (16 µl, 0.112 mmol)、Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=100:1~1:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、203a (27.6 mg, 6%)及び 202b (40.0 mg, 13%)がそれぞれ分離困難な幾何異性体の混合物として得られた(無色油状物質)。

203aの機器スペクトルデータ

(E)-**203a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.063 (s, 9 H), 0.76-0.91 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 9 H), 1.24-1.33 (m, 6 H), 1.36-1.54 (m, 6 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 3.03 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 3.18 (br d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 5.02 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1 H), 5.60 (dt, J = 15.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)

(Z)-203a: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.063 (s, 9 H), 0.76-0.91 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 9 H), 1.24-1.33 (m, 6 H), 1.36-1.54 (m, 6 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.95 (m, 1 H), 3.03 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1 H), 3.50-3.55 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 9.7, 9.5 Hz, 1 H), 5.81 (dt, J = 9.7, 9.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).

203b の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3516, 1653, 1598, 1342, 1162 cm⁻¹

(*E*)-**203b**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.92 (m, 6 H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 9 H), 1.23-1.33 (m, 6 H), 1.35-1.52 (m, 6 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.72 (ddd, *J* = 8.6 Hz, ²*J*(¹¹⁹Sn-H) = 29.4, ²*J*(¹¹⁷Sn-H) = 29.4 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (m, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 9.9, 9.9 Hz, 1 H), 3.31 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J* = 9.9, 7.8 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 5.06 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1 H), 5.71 (dt, *J* = 15.4, 8.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H)

(Z)-**203b**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.92 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 9 H), 1.23-1.33 (m, 6 H), 1.35-1.52 (m, 6 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.69 (ddd, J = 9.6 Hz, ²J(¹¹⁹Sn-H) = 30.0 Hz, ²J(¹¹⁷Sn-H) = 30.0 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.92 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.56 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 4.87 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 5.81 (dt, J = 9.7, 9.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 571 (M⁺), 514, 291, 235, 177, 155, 108, 91, 67, 57 EI-HRMS calcd for C₂₆H₄₅O₃SNS¹²⁰Sn 571.2142, found 571.2154.

(Table 14, run 2 の実験)

$(3S^*, 4S^*) - 4 - [3-Tributyl stannyl - (1E) - propenyl] - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 1 - (p-toluene sulfonyl) pyrrolidine (E-203a) - 2 - trimethyl silyloxy - 2 - trimethyl sily$

「Me₃SiSnBu₃を用いた閉環反応の一般的方法」に従い、**42** (78.2 mg, 0.280 mmol)、Ni(cod)₂ (15.4 mg, 0.0560 mmol)及び Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を室温で2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=100:1~1:1, 含 1%トリエチルアミン)で精製したところ、**203a** (32.0 mg, 18%)が無色油状物質として得られた。

(E)-203a の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1654, 1598, 1348, 1164, 1020 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.063 (s, 9 H), 0.76-0.91 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 9 H), 1.24-1.33 (m, 6 H), 1.36-1.54 (m, 6 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 3.03 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 3.18 (br d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 5.02 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1 H). 5.60 (dt, J = 15.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -0.22, 9.18, 13.7, 14.6, 27.3, 29.0, 48.1, 51.0, 57.0, 74.6, 119.7, 126.5, 127.6, 129.5, 133.3, 143.0

EI-LRMS *m/z* 643 (M⁺), 586, 291, 235, 209, 177, 108

EI-HRMS calcd for $C_{29}H_{53}NO_3SSi^{120}Sn 643.2537$, found 643.2542.

—203a 及び 203b の構造確認— Scheme 91

(203a から 204 への変換)

$(3S^*,\!4S^*)\text{-}3\text{-}Hdroxy\text{-}4\text{-}(2\text{-}propenyl)\text{-}1\text{-}(p\text{-}toluenesulfonyl)pyrrolidine}\ (204)$

203a (29.7 mg, 46.3 µmol)の塩化メチレン溶液に CF₃CO₂H (37 µl, 481 µmol)を0 ℃ で加え、室温で 10 分撹 拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチ ル=3:2)で精製したところ、**204** (11.3 mg,, 87%)が無色油状物質として得られた。

204 の機器スペクトルデータ

実験の部 第四章第三節第二項の実験

IR (neat) 3510, 1654, 1598, 1338, 1160 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (br d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.03-2.15 (m, 2 H), 2.23 (ddd, J = 14.0, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.98 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.36 (br d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.90 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 1 H), 4.20 (m,1 H), 5.01 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.73 (dddd, J = 17.3, 10.1, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)

EI-LRMS m/z 281 (M⁺), 264, 239, 184, 155, 126, 108, 91, 68

EI-HRMS calcd for C₁₄H₁₉NO₃S 281.1085, found 281.1075.

(203b から 204 への変換)

203b (20.1 mg) 塩化メチレン溶液に CF₃CO₂H (28 µl, 363 µmol)を0 ℃ で加え、室温で 10 分撹拌した。減圧 下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精 製したところ、204 (8.4 mg, 85%)が無色油状物質として得られた。この 204 の機器スペクトルデータは上記 の 204 と一致した。

(204から169への変換)

204 (8.4 mg, 30.0 µmol)をメタノール (1 ml)に溶解し、10% Pd-C (1.6 mg, 1.50 mmol)を加え水素雰囲気下室 温で 12 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルショート カラム (エーテル)で精製したところ、169 (7.8 mg, 98%)が無色油状物質として得られた。この 169 の機器ス ペクトルデータは「第二章第四節の実験の部」に記したものと一致した。

ーベンズアルデヒドとのカップリング反応に関する実験ー

(E)-200a (77.9 mg, 0.129 mmol)の塩化メチレン (1.5 ml)溶液に、-78 °C でベンズアルデヒド (15.7 mg, 0.148 mmol)及び BF₃·OEt₂ (57 µl, 0.450 mmol)を加え、同温で 1.5 時間撹拌した。2 時間かけて 0 °C まで昇温し、同 温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物 を THF (2 ml)に溶解し、その溶液にフッ化セシウム (98.0 mg, 0.645 mmol)を加え室温で 2 時間撹拌した。不 溶物をシリカゲルショートカラムで除いた後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製したところ、205 (24.5 mg, 54%)が無色油状物質として 得られた。

205 の機器スペクトルデータ

IR (neat) 3418, 1732, 1654, 1604, 1202, 1168 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (m, 1 H), 2.20 (dd, J = 13.8, 12.1 Hz, 1 H), 2.29 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1 H), 2.46-2.56 (m, 2 H), 2.58 (br s, 1 H), 2.65 (ddd, J = 9.7, 9.7, 8.3 Hz, 1 H), 3.16 (br s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.54 (br s, 1 H), 4.67 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 17.7, Hz, 1 H), 5.32 (ddd, J = 17.7, 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 38.0, 42.7, 48.8, 51.6, 52.8, 52.9, 57.6, 73.2, 77.8, 117.3, 127.0, 127.9, 128.3, 173.2, 173.3

EI-LRMS *m/z* 330 (M⁺-H₂O), 242, 224, 210, 192, 164, 105, 77, 59

EI-HRMS calcd for $C_{19}H_{22}O_5$ (M⁺-H₂O) 330.1467, found 330.1476.

—Me₃SiSnBu₃を用いた不斉環化反応に関する実験—

(不斉環化反応の実験方法:Scheme 93)

Ni(cod)₂ (15.4 mg)の DMF (0.8 ml)溶液に、0 ℃ で **124** (21.5 mg, 0.112 mmol)の DMF (1.4 ml)溶液を滴下した後、同温で 20 分撹拌した。この溶液に 0 ℃ で Me₃SiSnBu₃ (0.15 ml, 0.429 mmol)及び **124** (67.4 mg, 0.281

実験の部 第四章第三節第二項の実験

mmol)の DMF (3.4 ml)溶液を加え、室温で 12 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を塩化メ チレン (2.8 ml)に溶解した後、トリフルオロ酢酸 (0.11 ml, 1.43 mmol)を加え室温で 10 分撹拌した。溶媒を 留去して得られた粗生成物を THF (2.8 ml)に溶解し、フッ化セシウム (213 mg, 1.4 mmol)を加え室温で 2 時間 撹拌した。不溶物をシリカゲルショートカラムで除いた後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で生成したところ、128' (42.7 mg, 2 工程 63%)が無色油状物質として得られた。 128'の機器スペクトルデータは「第二章第三節の実験の部」に記載されているものと一致した。

(ベンゾアート体 127-T への変換)

(1S,2R)-1-Benzoyloxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)cyclopentane (127-T)

128' (42.7 mg, 0.176 mmol)のピリジン (1.5 ml)溶液に、塩化ベンゾイル (0.2 ml, 1.72 mmol)及び DMAP (21.6 mg, 0.177 mmol)を加え、50 ℃ で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶 媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=3:1)で精製した ところ、127-T (56.5 mg, 93%)が無色油状物質として得られた。

127-T の機器スペクトルデータ

IR (neat) 1734, 1730, 1642, 1602, 1266 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (m, 1 H), 2.24-2.38 (m, 2 H), 2.42 (dd, J = 13.5, 10.8 Hz, 1 H), 2.49 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.96 (d, J = 10.1, Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 5.46 (m, 1 H), 5.77 (dddd, J = 17.2, 10.1, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.95-8.02 (m, 2 H)

EI-LRMS m/z 346 (M⁺), 242, 224, 174, 145, 113, 68 EI-HRMS calcd for C₁₉H₂₂O₆ 346.1417, found 346.1397 $[\alpha]_D^{24}$ +0.754 (*c* 1.49, CHCl₃) (50% ee).

127-T の HPLC 分析条件

鏡像異性体分離カラム: DAICEL CHIRALPAK AD

検出方法: UV detecter (235 nm)

展開溶媒: ヘキサン:2-プロパノール=9:1

流出速度: 0.5 ml/min

保持時間: minor enantiomer: 11.1 min, major enantiomer: 19.5 min

参考文献

<序論の参考文献>

- (a) 辻 二郎、「有機合成を変えた遷移金属」、化学同人、1991 年. (b) 辻 二郎、「遷移金属が拓く 有機合成」、化学同人、1997 年.
- 2) For review, see: Wilke, G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988, 27, 185.
- (a) Reed, H. W. B. J. Chem. Soc. 1954, 1931. (b) Brenner, W.; Heimback, P.; Hey, H.-J.; Müller, E. W.; Wilke, G. Justus Liebigs Ann. Chem. 1969, 727, 161.
- 4) For reviews of transition metal-mediated cycloaddition and carbocyclization, see: (a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. Chem. Rev. 1996, 96, 49 and references cited therein. (b) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. Chem. Rev. 1996, 96, 635 and references cited therein.
- For nickel-catalyzed cyclizations of bis-dienes, see: (a) Wender, P. A.; Ihle, N. C. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4678. (b) Wender, P. A.; Ihle, N. C. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 2451. (c) Wender, P. A.; Snapper, M. L. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 2221. (d) Wender, P. A.; Ihle, N. C.; Correia, C. R. D. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5904. (e) Wender, P. A.; Tebbe, M. J. Synthesis 1991, 1089. (f) Wender, P. A.; Nuss, J. M.; Smith, D. B.; Suárez-Sobrino, A.; Vågberg, J.; Decosta, D.; Bordner, J. J. Org. Chem. 1997, 62, 4908. (g) Tamao, K.; Kobayahi, K.; Ito, Y. Synlett 1992, 539. (h) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. J. Synth. Org. Chem. Jpn. 1990, 48, 381.
- 6) For nickel-catalyzed cyclizations of 1,3-dienes and alkynes, see: (a) Wender, P. A.; Jenkins, T. E. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6432.(b) Wender, P. A.; Smith, T. E. J. Org. Chem. 1995, 60, 2962. (c) Wender, P. A.; Smith, T. E. J. Org. Chem. 1996, 61, 824. (d) Wender, P. A.; Smith, T. E. Tetrahedron 1998, 54, 1255 and see also, 5g and 5h.
- 7) For nickel-catalyzed cyclization of 1,3-diene and allene, see: Wender, P. A.; Jenkins, T. E.; Suzuki, S. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 1843. For nickel-catalyzed cyclization of 1,3-diene and enone, see: Montgomer, J.; Oblinger, E.; Savchenko, A. V. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 4911.
- 8) (a) Sato, Y.; Takimoto, M.; Hayashi, K.; Katsuhara, T.; Takagi, K.; Mori, M. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9771. (b) Sato, Y.; Takimoto, M.; Mori, M. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 887. (c) Sato, Y.; Takimoto, M.; Mori, M. Synlett 1997, 734. (d) 瀧本真徳、博士論文、北海道大学、1998 年. (e) Sato, Y.; Takimoto, M.; Mori, M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, in press.
- <第一章の参考文献>
- 9) (a) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3931. (b) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. Tetrahedron 1998, 54, 1153.
- 10) Mori, K. Tetrahedron 1974, 30, 3807.
- (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Org. Chem. 1983, 48, 4155. (b) Ireland, R. E.; Liu, J. Org. Chem. 1993, 58, 2899.
- 12) Howden, M. E. H.; Maercker, A.; Burdon, J.; Roberts, J. D. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 1732.
- 13) For review, see: Mitsunobu, O. Synthesis 1980, 1.
- 14) Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J-i.; Ishida, A. Chem. Prarm. Bull. 1980, 28, 1449.
- 15) For isolation of (-)-Elaeokanine; (a) Hart, N. K.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A. Chem. Commun. 1971, 460.
 (b) Hart, N. K.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A. Aust. J. Chem. 1972, 25, 817.
- 16) For racemic syntheses of Elaeokanine C; (a) Tufariello, J. J.; Ali, S. A. Tetrahedron Lett. 1979, 4445. (b) Howard, A. S.; Gerrans, G. C.; Meerholz, C. A. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1373. (c) Watanabe, T.; Nakashita, Y.; Katayama, S; Yamauchi, M. Heterocycles 1980, 14, 1433. (d) Otomasu, H.; Takatsu, N.; Honda, T.; Kametani, T. Heterocycles 1982, 19, 511. (e) Otomasu, H.; Takatsu, N.; Honda, T.; Kametani, T. Tetrahedron 1982, 38, 2627. (f) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. J. Org. Chem. 1984, 49, 300. (g) Takahata, H.; Yamabe, K.; Suzuki, T.; Yamazaki, T. Heterocycles 1986, 24, 37. (h) Gribble, G. W.; Switzer, F. L.; Soll, R. M. J. Org. Chem. 1988, 53, 3164. see also ref 13b). For the syntheses of (+)-Elaeokanine C; (i) Comins, D. L.; Hong, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6672. (j) Arai, Y.; Kontani, T.;

Koizumi, T. Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 535. (k) Arai, Y.; Kontani, T.; Koizumi, T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 15.

- 17) Kraus, G. A.; Frazier, K. J. Org. Chem. 1980, 45, 2579.
- 18) For review, see: Smith, J. G. Synthesis 1984, 629 and references cited therein.

<第二章の参考文献>

- 19) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, in press.
- 20) 1995 年以前に報告された不斉環化反応 Reviews, see: (a) Trost, B. M. Science 1991, 254, 1471 and references cited therein. (b) Trost, B. M. Angew. Chem., Int. Ed Engl. 1995, 34, 259 and references cited therein. (c) Trost, B. M.; Krische, M. J. Synlett 1998, 1 and references cited therein. (d) Noyori, R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis: Wiely: New York, 1994. (e) Catalytic Asymmetric Synthesis; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993. see also, 4a and 4b.
- 21) 1995 年以降新たに開発された不斉環化反応: (a) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 11688. (b) Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7615. (c) La, D. S.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9720. (d) Perch, N. S.; Widenhoefer, R. A. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6960. (e) Goeke, A.; Sawamura, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. Angew. Chem., Int. Ed Engl. 1996, 35, 662. (f) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 2950. (g) Fujii, N.; Kakiuchi, F.; Yamada, A.; Chatani, N.; Murai, S. Chem. Lett. 1997, 425. (h) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. Tetrahedron 1997, 53, 7371. (i) For transition metal-catalyzed asymmetric cyclopropanations, see: 20d and 20e.
- 22) 総説: 原昭二、古賀憲司、首藤紘一 偏、化学増刊 123「モレキュラー・キラリティー」、化学同人、 1993 年
- 23) Curran, D. P.; Shen, W. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 6051.
- 24) Keinan, E.; Mazur, Y. J. Org. Chem. 1978, 43, 1020.
- (a) Uozumi, Y.; Suzuki, N.; Ogiwara, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron* 1994, 50, 4293. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4405. (c) Morrison, J. D.; Masler, W. F. J. Org. Chem. 1974, 39, 270. (d) von Matt, P.; Pfaltz, A. Angew. Chem. Int. Ed Engl. 1993, 32, 566. (e) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932. (f) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L. Organometallics 1990, 9, 2653.
- 26) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Koshman, Y.; Kakisawa, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4092.
- (a) Sato, Y.; Takanashi, T.; Hoshiba, M.; Mori, M. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5579. (b) Sato, Y.; Takanashi, T.; Mori, M. Organometallics 1999, 18, 4891.
- (a) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 38, 1103 and references cited therein.
 (b) Molander, G. A.; Retsch, W. J. Org. Chem. 1998, 63, 507 and references cited therein.
 (c) Fu. P.-F.; Brard, L.; Li, Y.; Marks, T. J. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7157.
 (d) Woo, H.-G.; Walzer, J. F.; Tilley, T. D. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7047 and references cited therein.
 (e) Kesti, M. R.; Waymouth, R. M. Organometallics 1992, 11, 1095 and references cited therein.
- 29) Tang, X.-Q; Montgomery, J. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6098.
- 30) (a) Kimura, M.; Ezoe, A.; Shibata, K. Tamaru, Y.; J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4033. (b) Kimura, M.; Fujimatsu, H. Ezoe, A.; Shibata, K.; Shimizu, M.; Matsumoto, S.; Tamaru, U. Amgew. Chem., Int. Ed 1999, 38, 397. (c) Kimura, M.; Matsuo, S.; Shibata, K.; Tamaru, Y. Amgew. Chem., Int. Ed.1999, 38, 3386.
- (a) Oblinger, E.; Montgomery, J. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9065. (b) Qi, X.; Montgomery, J. J. Org. Chem. 1999, 64, 9310. see also 29.
- 32) (a) Burger, P.; Bergman, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 10462. (b) Hartwig, J. F.; Bhandari, S.; Rablen, P. R. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 1839. (c) LaPointe, A. M.; Rix, F. C.; Brookhart, M. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 906. (d) Widenhoefer, R. A.; DeCarli, M. A. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 3805.

<第三章の参考文献>

33) 総説: (a) 玉尾晧平、現代化学 1999 年、10 月、24. (b) 南達也、小澤文幸、化学 1997 年、No.4、66.

(c) Beletskaya, I.; Moberg, C. Chem. Rev. 1999, 99, 3435.

- 34) For reviews, see; (a) Horn, K. A. Chem. Rev. 1995, 95, 1317. (b) Sharma, H. K.; Pannell, K.H. Chem. Rev. 1995, 95, 1351. (c) Reccatto, C. A. Aldrichimica Acta 1995, 28, 85. (d) Obara, Y.; Tsuji, Y.; Kakehi, T.; Kobayashi, M.; Shinkai, Y.; Ebihara, M.; Kawamura, T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 599. (e) Okinoshima, H.; Yamamoto, K.; Kumada, M. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 9263. (f) Sakurai, H.; Kamiyama, Y.; Nakadaira, Y. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 931. (g) Okinoshima, H.; Yamamoto, K.; Kumada, M. J. Organomet. Chem. 1975, 86, C27. (h) Hayashi, T.; Kobayashi, T.-a.; Kawamoto, M. A.; Yamashita, H.; Tanaka, M. Organometallics 1990, 9, 280. (i) Murakami, M.; Andersson, P. G.; Suginome, M.; Ito, Y. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 3987. (j) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4147. (k) Ozawa, F.; Sugawara, M.; Hayashi, T. Organometallics 1994, 13, 3237.
- 35) (a) Piers, E.; Skerlj, R. T.; J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 626. (b) Tsuji, Y.; Kakehi, T. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 1000. (c) Mitchell, T. N.; Aramria, A.; Killing, H. Rutschow, D. J. Organomet. Chem. 1993, 58, 7315. see also, 34d.
- 36) (a) Hayashi, T.; Yamashita, H.; Sakakura, T.; Uchimaru, Y.; Tanaka, M. Chem. Lett. 1991, 245. (b) Mochida, K.; Hodota, C.; Yamashita, H.; Tanaka, M. Chem. Lett. 1992, 1635.
- 37) (a) Mitchell, T. N.; Killing, H.; Dicke, R.; Wickenkamp, R. J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1985, 354. (b) Chenard, B. L.; Laganis, E. D.; Davidson, F., RajanBabu, T. V. J. Org. Chem. 1985, 50, 3667. (c) Ito, Y.; Bando, T.; Matsuura, T.; Ishikawa, M.J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 980. (d) Tsuji, Y.; Obara, Y. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9368. (e) Obara, Y.; Tsuji, Y.; Asayama, M.; Kawamura, T. Organometallics 1993, 12, 4697.
- 38) Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. Organometallics 1998, 17, 5233.
- 39) (a) Onozawa, S.-y.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. Chem. Commun. 1997, 1229. (b) Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. Organometallics 1998, 17, 5233. For review of Silabaration, see (c) Ito, Y.; J. Organomet. Chem. 1999, 576, 300. (d) Suginome, M.; Matsuda, T.; Yoshimoto, T.; Ito, Y. Org. Lett. 1999, 1, 1567 and references cited therein.
- 40) (a) Onozawa, S.-y.; Hatanaka, Y.; Choi, N.; Tanaka, M. Organometallics 1997, 16, 5389. (b) Onozawa, S.-y.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M.; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9043. (c) Onozawa, S.-y.; Hatanaka, Y.; Sakakura, T.; Shimada, S.; Tanaka, M. Organometallics 1996, 15, 5450.
- 41) Fleming, I.; Punoguès, J.; Smithers, R. Org. React. 1989, 37, 57.
- (a) For review, see: Tamao, K. J. Syn. Org. Chem. Jpn. 1988, 46, 861 and references cited therein. (b) Tamao, K.; Yamauchi, T.; Ito, Y. Chem. Lett. 1987, 171. (c) Tamao, K.; Ishida, N. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 4249. (d) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. Organometallics 1983, 2, 1694. (e) Fleming, I; Henning, R.; Howard, P. J. Chem. Soc., Chem. Commun 1984, 29.
- The Chemisty of Organic Silicon Compounds, Patai, S.; Rappoport, Z. Eds, John Wiley & Sons: Chichester, 1989. and see also 41)
- 44) (a) Mori, M.; Kaneta, N.; Shibasaki, M. J. Org. Chem. **1991**, 56, 3486 (b) For review of utilization of stannyl anion, see: Mori, M.; Isono, N.; Wakamatsu, H. Synlett **1999**, 269 and references cited therein.
- 45) Tin in Organic Synthesis Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. Eds, Butterworth & Co.Ltd., 1987.
- 46) For reviews, see: (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. Chem. Rev. 1993, 93, 2207 and references cited therein. (b) Nishigaichi, Y.; Takuma, A.; Naruta, Y.; Maruyama, K. Tetrahedron 1993, 49, 7395 and references cited therein. (c) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7107.