HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	甲第5097号
Issue Date	2000-03-24
DOI	https://doi.org/10.11501/3168661
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32601
Type	doctoral thesis
File Information	5097.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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

謝辞

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
Cp	: 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
*m*CPBA	: *m*-chloroperoxybenzoic acid
NMDPP	: neomenthyldiphenylphosphine
NOE	: nuclear Overhauser effect
NOESY	: nuclear Overhauser effect spectroscopy
(*S*)-(*R*)-PPFA	: (*S*)-α-[(*R*)-2-diphenylphosphinoferrocenyl]ethyldimethylamine
PPTS	: pyridinium *p*-toluenesulfonate
proton sponge	: 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene
TBAF	: tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	: tert-butyldimethylsilyl
TBDPS	: tert-butyldiphenylsilyl
THF	: tetrahydrofuran
Ts	: *p*-toluenesulfonyl

目次

序論 1

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

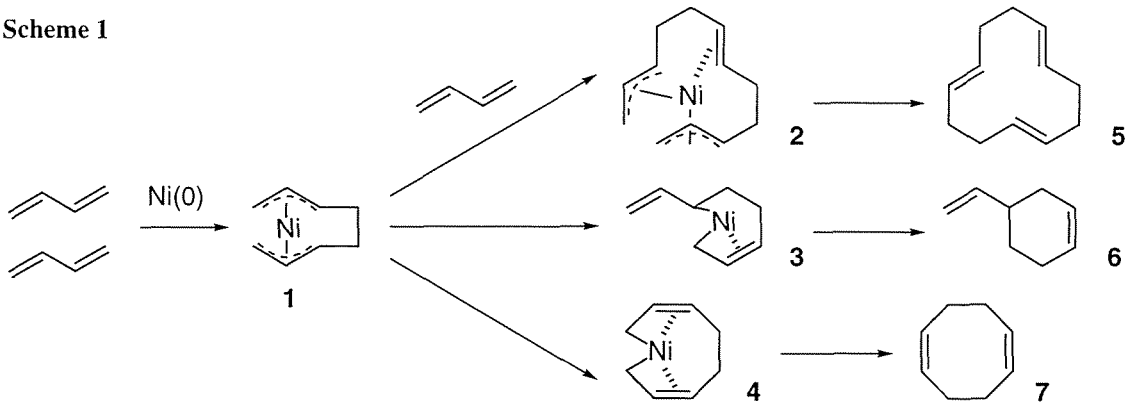
参考文献 118

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[1]。

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ヘキセン **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)。

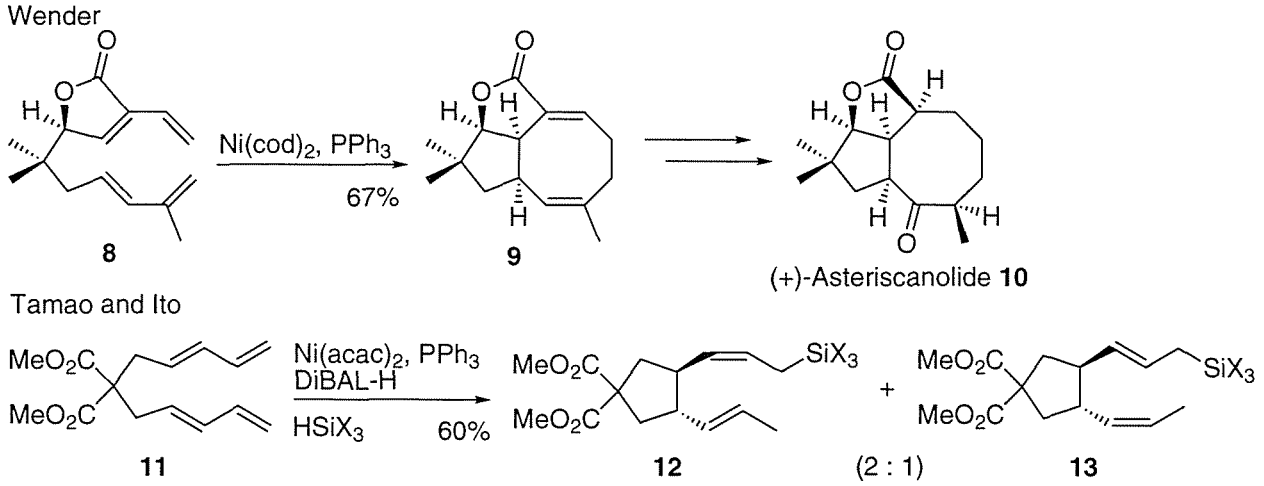
Scheme 1



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)]。

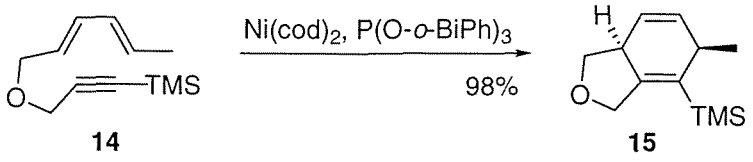
Scheme 2



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)]。

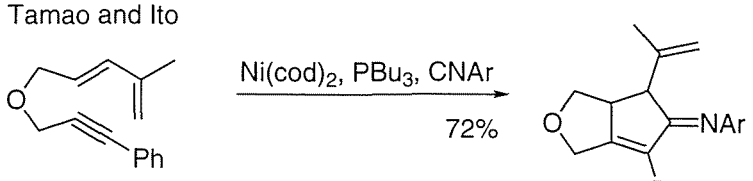
Scheme 3

Wender



14 **15**

Tamao and Ito



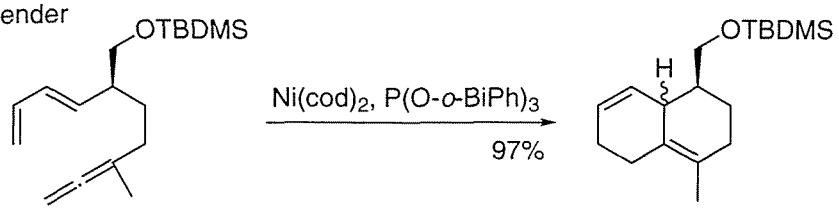
16 **17**

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]。

Scheme 4

Diene and Allene

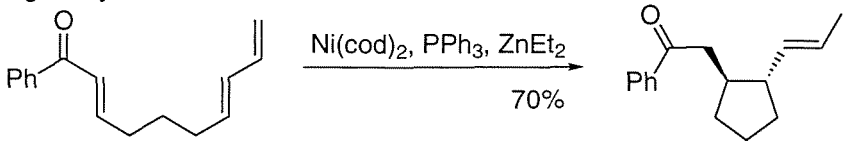
Wender



18 **19**

Enone and Diene

Montgomery

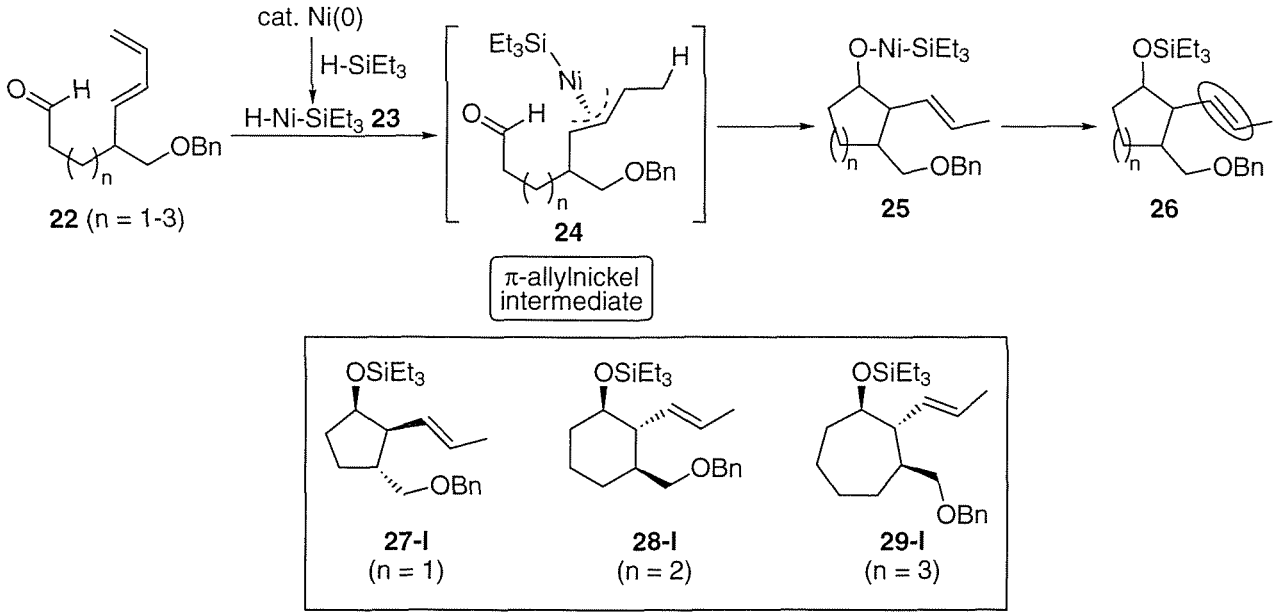


20 **21**

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。

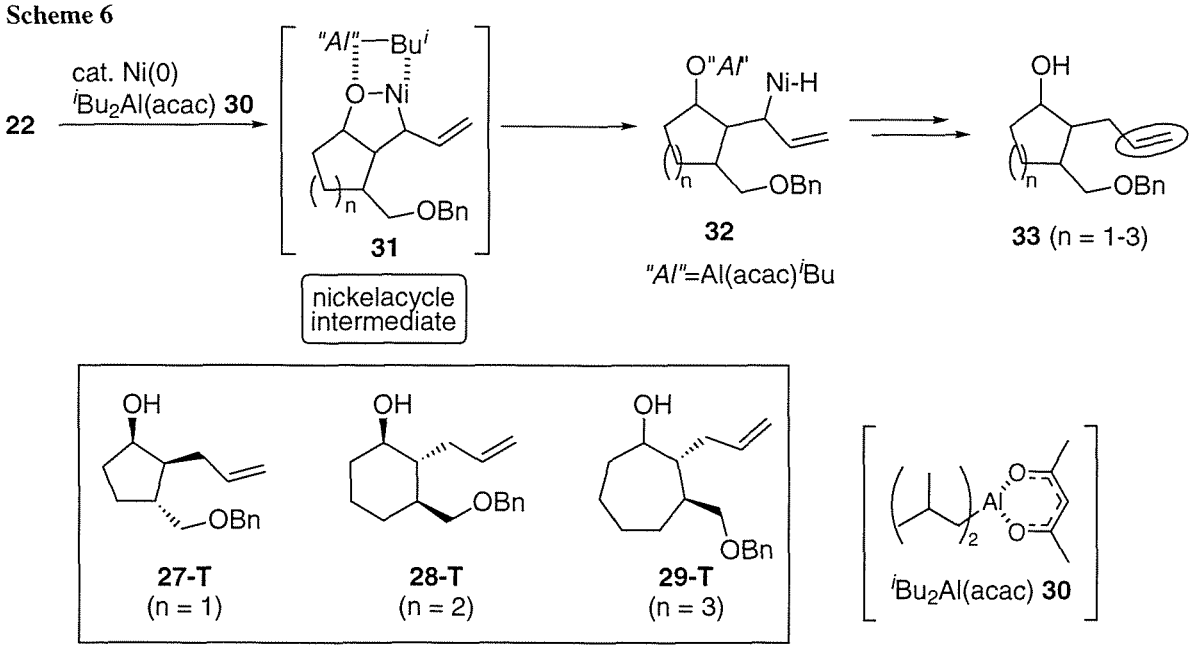
すなわち Scheme 5 に示す形式の反応では、基質 **22** に対し 0 価ニッケル触媒存在下でトリエチルシランを加え反応を行なうと、5 から 7 員環の閉環体 **27-I–29-I** が立体選択的に生成する。本反応では、まず 0 価ニッケル錯体にシランが酸化的付加し 2 価ヒドリドニッケル錯体 **23** が生成する。このヒドリド錯体 **23** と基質 **22** の 1,3-ジエン部分との反応でπ-アリルニッケル中間体 **24** が生成し、側鎖のアルデヒドと反応することにより閉環し、中間体 **25** が生成する。その後、**25** から還元的脱離により内部オレ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

Scheme 5



一方、Scheme 6 に示したように $^{i}Bu_2Al(acac)$ **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 6



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

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）。

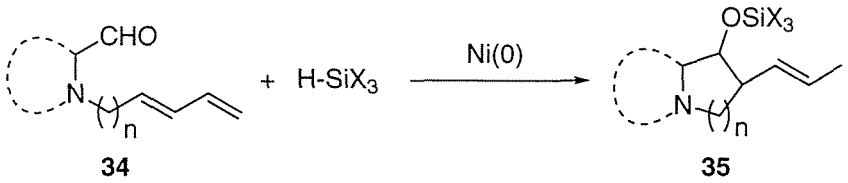
これらの研究の詳細について以下順に記載する。

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)]

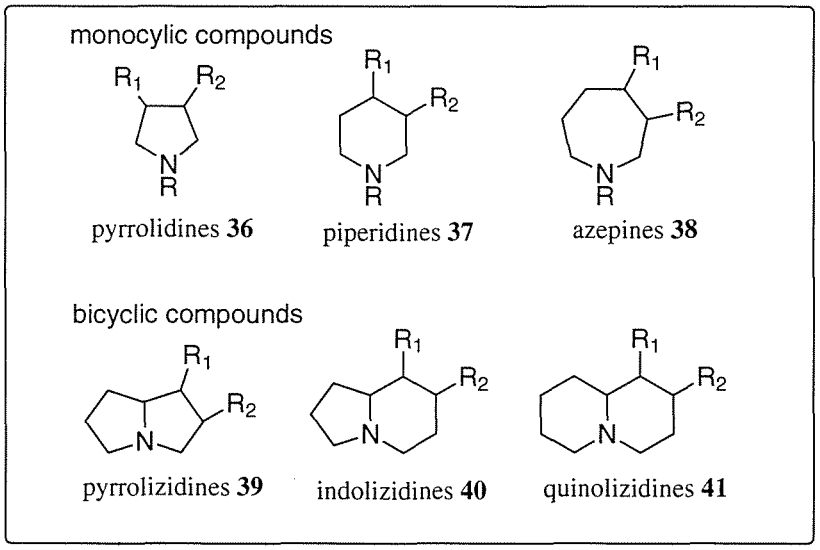
第一節　単環式含窒素複素環骨格の立体選択的構築

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。

Scheme 7



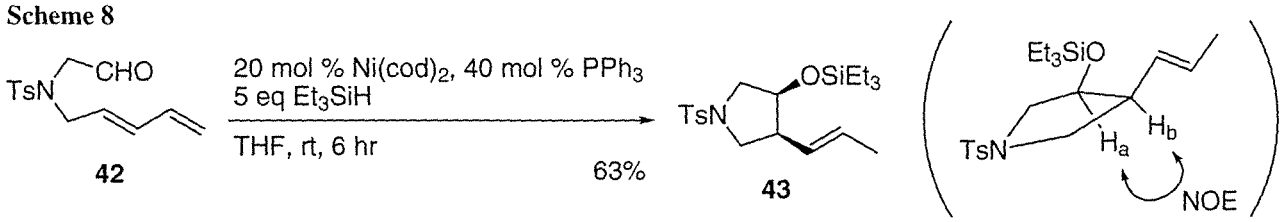
34　　**35**



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。

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 PPh_3 の存在下、基質 **42** と 5 当量の Et_3SiH 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)。

Scheme 8

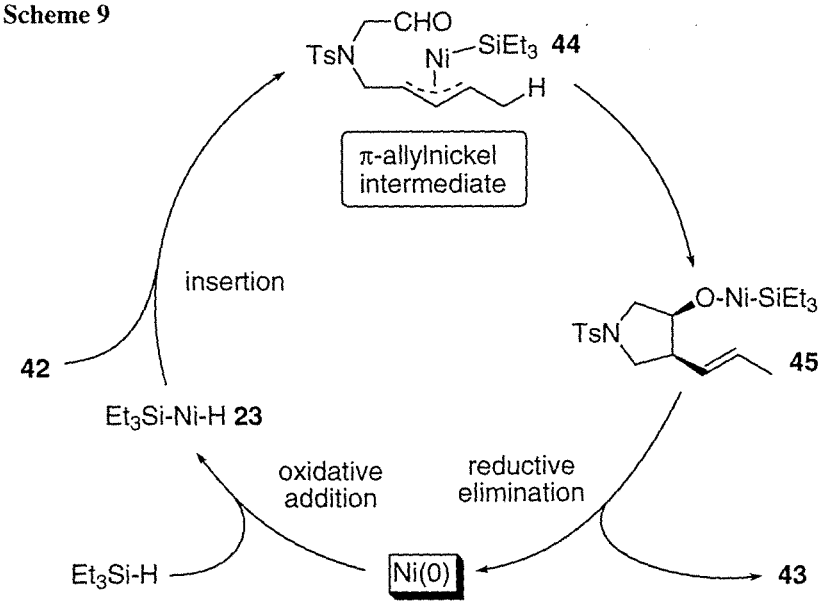


42 **43**

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、Et_3SiH 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。

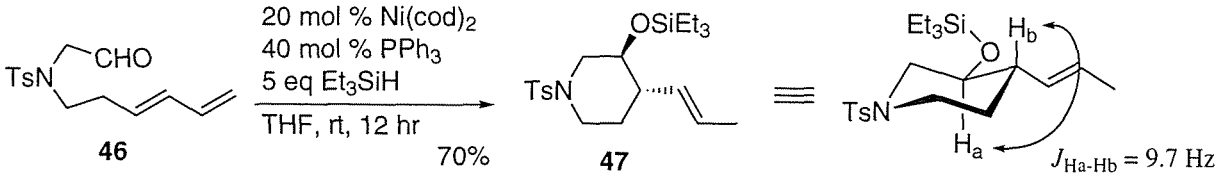
Scheme 9



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。

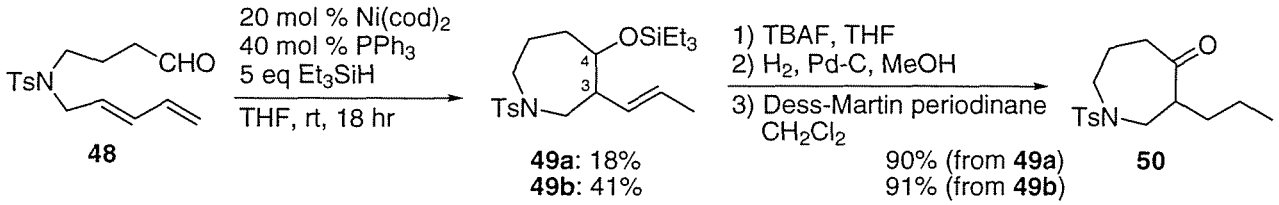
46[*2] を基質とし同様の条件下で反応させたところ、ピペリジン誘導体 **47** が 70%の収率で単一生成物として得られてきた (Scheme 10)。**47** の ^{1}H NMR スペクトルにおいて H_a と H_b 間の結合定数は 9.7 Hz を示した。ピペリジン環をイス型配座で考えると、この結合定数からこれらのプロトンはそれぞれ axial に位置していると考えることができる。従って、**47** の側鎖の立体配置は *anti* の関係に制御されていることになる。

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

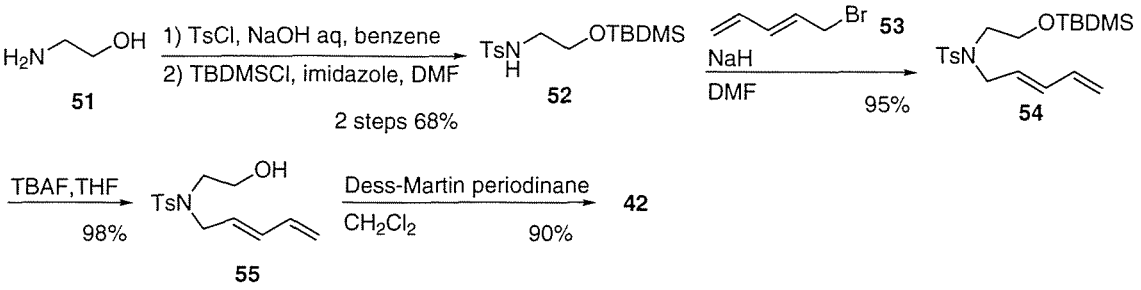


以上の検討の結果、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応により、含窒素単環式骨格、すなわちピロリジン環、ピペリジン環及びアゼピン環を立体選択的に構築できることが明らかとなった。

****

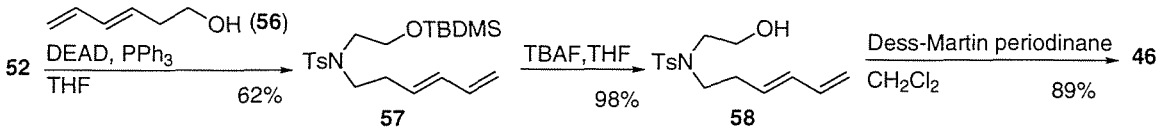
*1　**42** の合成は以下に示した方法で行なった (Scheme 12)。2-アミノエタノール **51** のアミノ基をトシル化した後、水酸基を TBDMS 基で保護し **52** とした。次いで 5-ブロモ-1,3-ペンタジエン **53**[10]と縮合し **54** とした後、脱シリル化し **55** を得た。最後に Dess-Martin 酸化[11]に付し基質 **42** を合成した。

Scheme 12



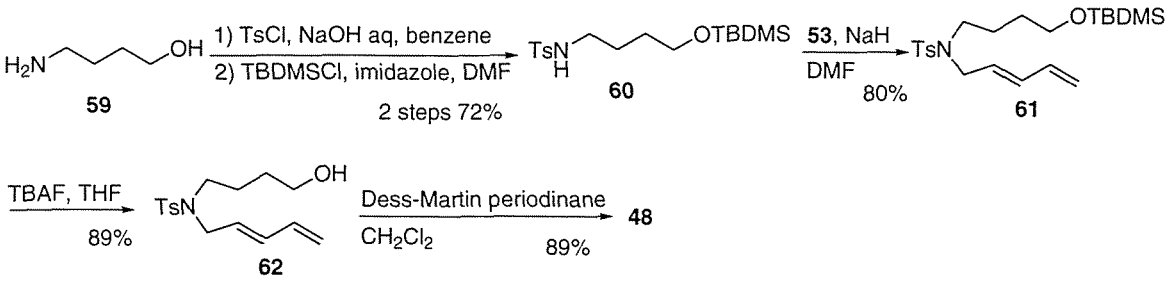
*2　基質 **46** の合成方法を示した (Scheme 13)。トシルアミド **52** と **56**[12]を光延反応[13]で縮合し **57** を合成した。**57** を脱シリル化し **58** とした後 Dess-Martin 酸化により **46** を合成した。

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。

Scheme 14



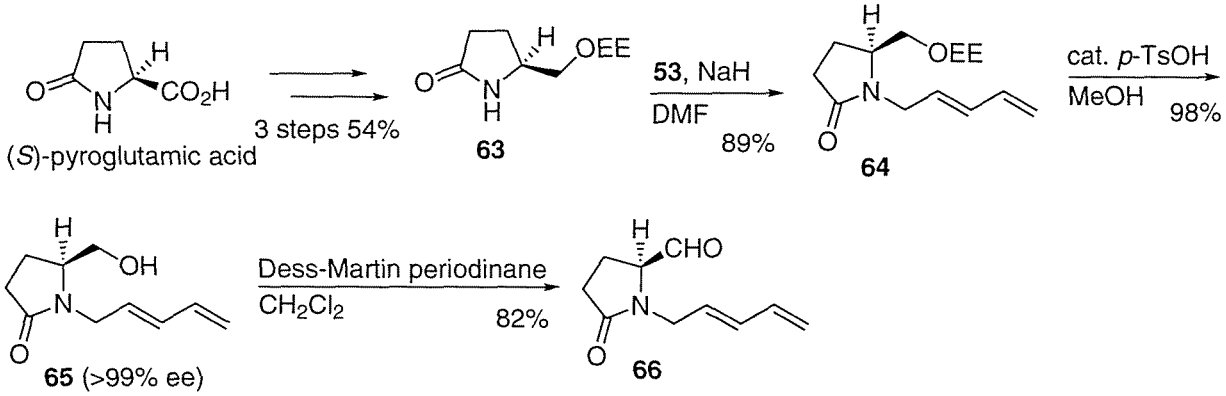
****

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。

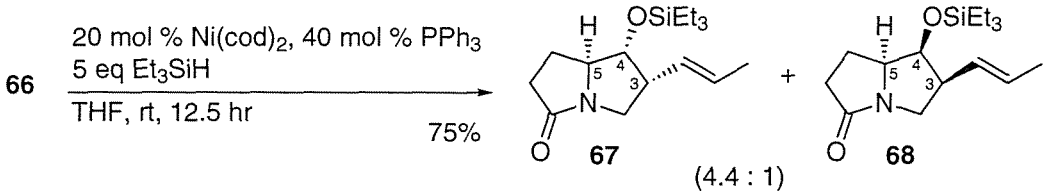
66 を基質としピロリチジン骨格の構築を検討すべく基質の合成を行なった (Scheme 15)。すなわち、(*S*)-ピログルタミン酸から文献記載の方法 [14]に従い三工程で合成した **63** と **53** を縮合し **64** を得た。続いて **64** を脱保護しアルコール体 **65** とした後、Dess-Martin 酸化を行ない **66** を合成した。なお、アルデヒド体 **66** の光学純度はこのままでは決定することができなかった。そこで、**66** を $NaBH_4$ で還元してアルコール体 **65** とし、その HPLC 分析を行なったところ 99% 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



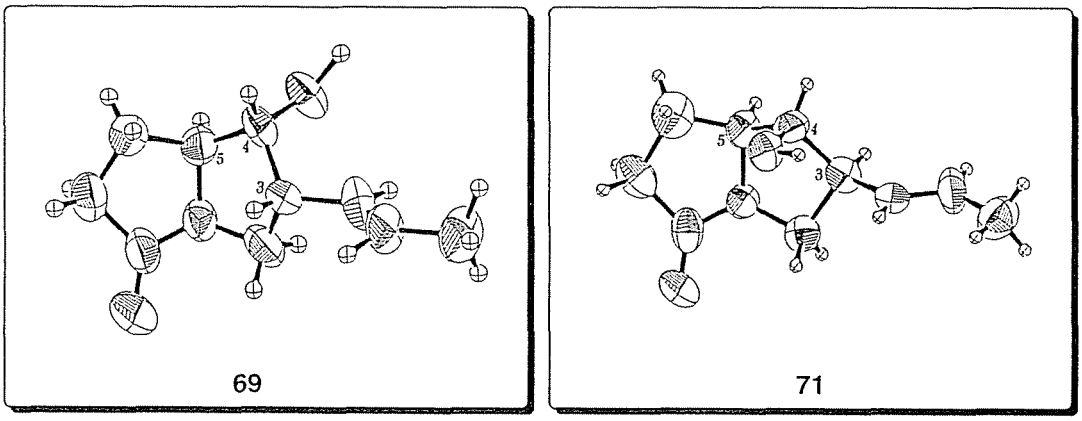
そこで、基質 **66** と Et_3SiH を同様の条件下で反応させたところ、二種類の閉環体 **67** と **68** が合わせて 75%の収率、4.4:1 の比で生成した (Scheme 16)。

Scheme 16



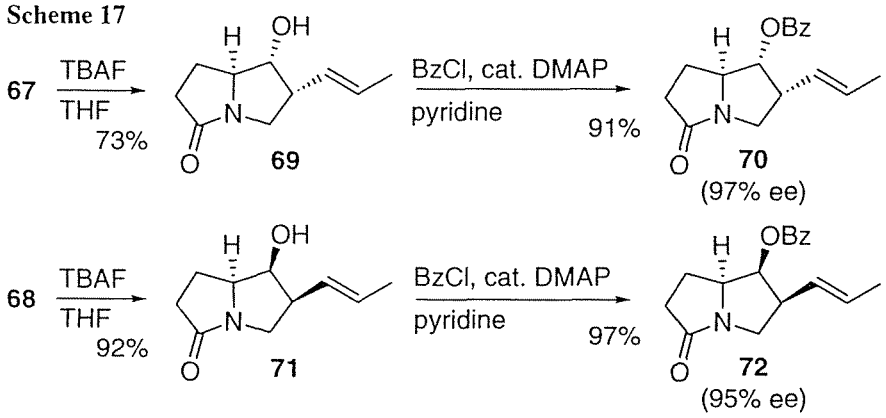
これらの閉環体は、各種機器スペクトルデータからピロリチジン骨格を持つと推測されたが、側鎖の立体配置の決定には至らなかった。そこで、それぞれを脱シリル化し (Scheme 17)、得られたアルコール体 **69**、**71** の X 線結晶構造解析を行なった (Figure 1)。その結果、いずれの閉環体においても新たに炭素-炭素結合が生成した C3 位と C4 位の側鎖の関係は *syn* に制御されているものの、C5 位の核間のプロトンと水酸基が **69** では *syn* に **71** では *anti* の関係になっていることが明らかとなった。

Figure 1. ORTEP drawings of **69** and **71**



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。

Scheme 17



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 Et_3SiH よりも嵩高い Ph_3SiH を用い同様の条件下反応を行なった。興味深いことに Et_3SiH 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 Et_3SiH 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 °C 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)。

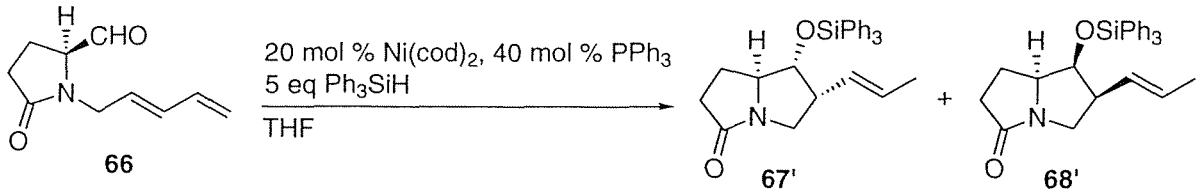


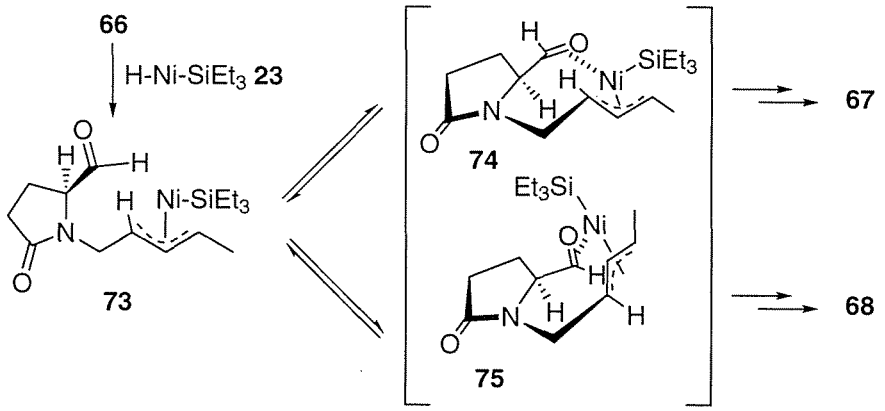
Table 1. Cyclization of **66** in the Presence of Ph_3SiH

run	temp	time (hr)	yield (%)	ratio (67'/68')	% ee (67'/68')
1	rt	1	77	7.6/1	93/97
2	0 °C	1.5	81	9.1/1	97/>99

Ph_3SiH 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)。Et_3SiH 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、Ph_3SiH 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、Ph_3SiH 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。

Scheme 18



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。

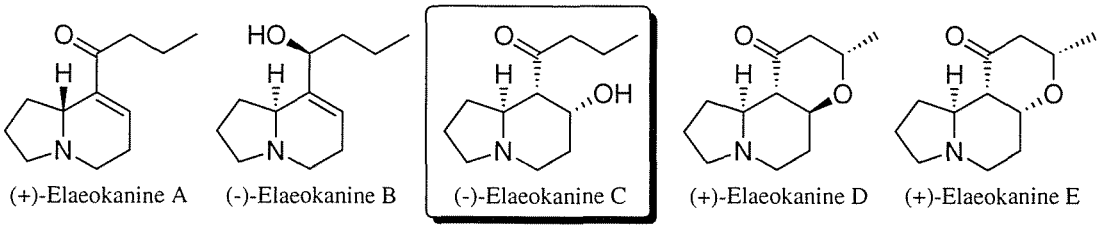
第三節　インドリチジンアルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成

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。

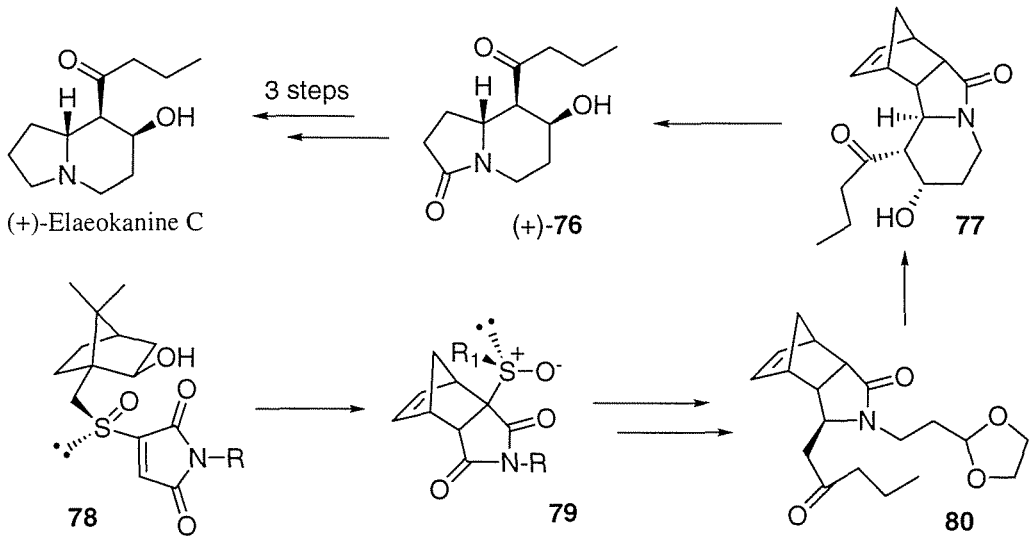
インドリチジン骨格を有する化合物は、グルコシダーゼ阻害活性や抗 HIV 活性などの多様な生物活性を示すことが知られている。インドリチジンアルカロイドの一種である Elaeokanine は、1971 年に Johns、Lamberton らによって *Elaeocarpus Kaniensis* Schltr.の葉から単離、構造決定された化合物であり A から E の五種類が知られている[15]。その中でも Elaeokanine C は連続する三つの不斉炭素中心を有していることから有機合成的観点からも興味が持たれ、これまでにいくつかのグループによって全合成が達成されている[16]。

Figure 2. Elaeokanines



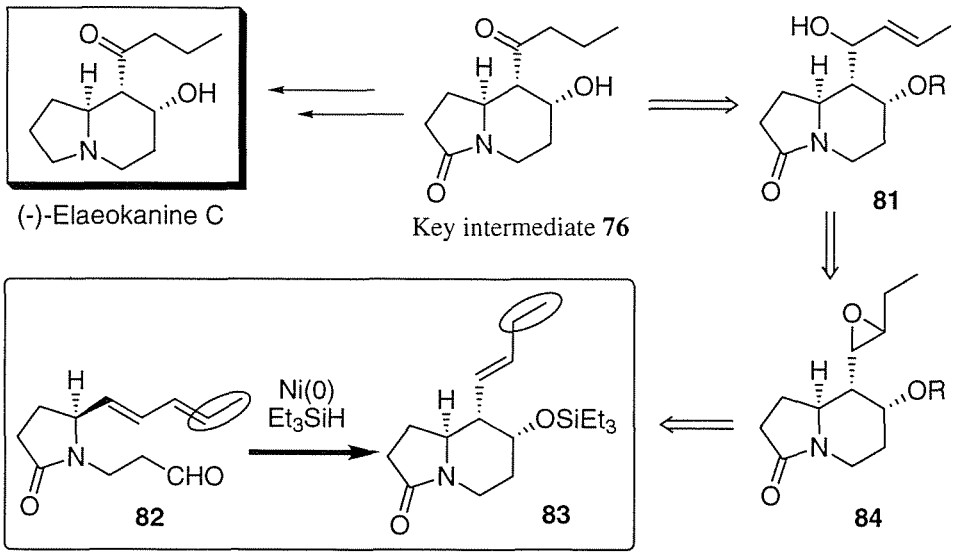
小泉らは、カンファースルホン酸由来の不斉補助基を用い、**78** のジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を鍵工程とする Elaeokanine C の合成を報告している (Scheme 19)。彼らは Diels-Alder 成績体 **79** を化合物 **80** へと変換した後、**80** の分子内アルドール反応によりインドリチジン骨格 **77** を構築している。その後 **76** へに導いた後、**76** から三工程で非天然型の(+)-Elaeokanine C の合成を達成している[16j,k]。

Scheme 19



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。

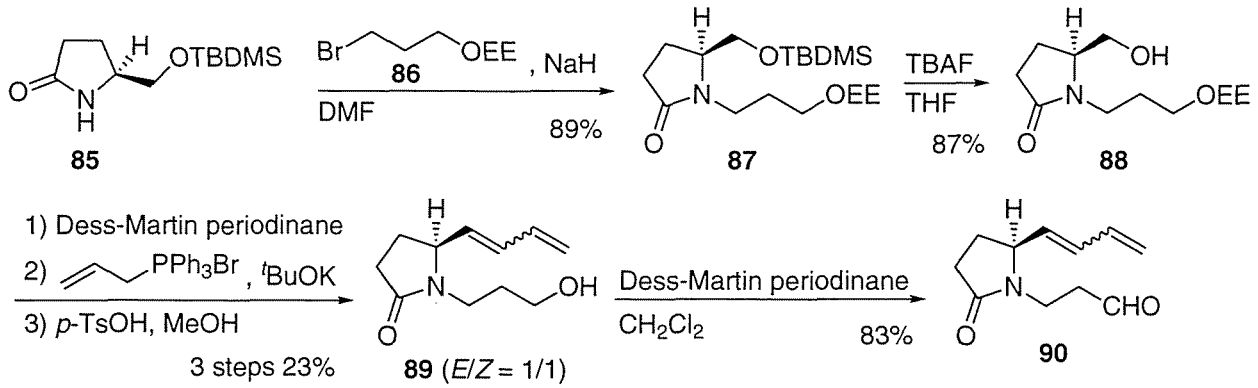
Scheme 20



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。

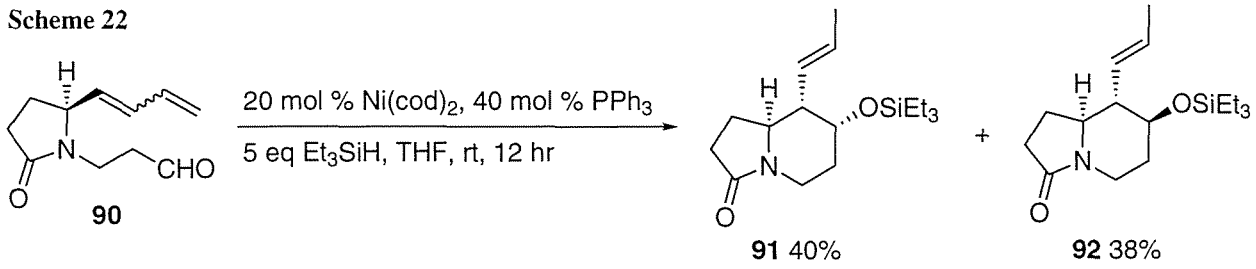
基質 **90** の合成方法を以下に示した (Scheme 21)。(*S*)-ピログルタミン酸から三工程で合成した **85** と **86** を縮合し **87** を得た。**87** を脱保護し、得られたアルコール体 **88** を Dess-Martin 酸化に付した後、Wittig 反応による三炭素の増炭、脱保護を行ない **89** を合成した。**89** はオレフィン部分の幾何異性体の混合物 (*E*:*Z*=1:1)として得られた。さらに、**89** の Dess-Martin 酸化により **90** に導いた。

Scheme 21



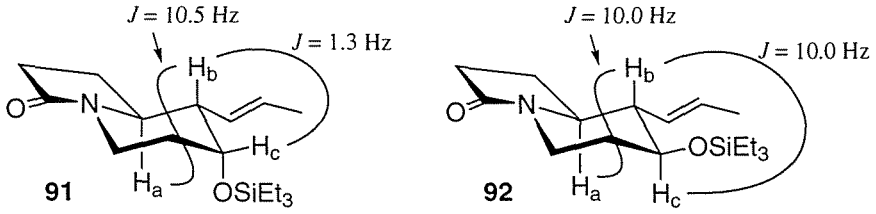
触媒量の $Ni(cod)_2$ 及び PPh_3 存在下で **90** を Et_3SiH と反応させたところ、インドリチジン誘導体 **91** および **92** がそれぞれ 40%、38%の収率で得られてきた (Scheme 22)。

Scheme 22



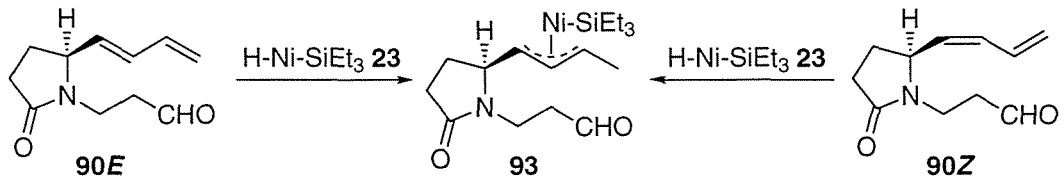
閉環体 **91** 及び **92** の立体化学は、それぞれの ^1H NMR スペクトルを測定したところ H_a、H_b、H_c 間の結合定数が Figure 3 の値を示したことから、下図に記した相対配置であると決定された。本結果は、**91** の立体化学が Elaeokanine C の立体化学と完全に一致し、**92** は **91** の水酸基に関する立体異性体であることを意味する。

Figure 3.



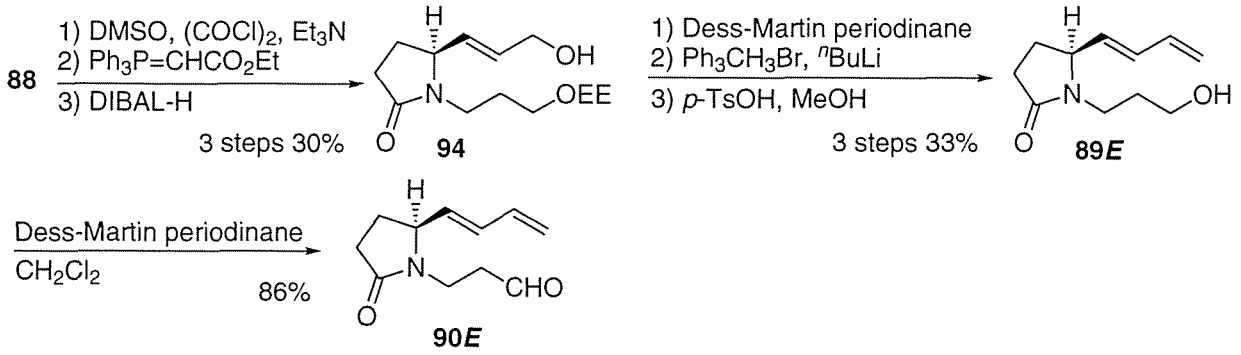
これまで記してきたように本閉環反応はπ-アリルニッケル中間体を経由して進行する。従って、本反応に用いる基質 **90** がオレフィン部分の異性体の混合物であっても、反応は同一のπ-アリルニッケル中間体 **93** を経由して進行するため、本質的にジエンのオレフィン部分の幾何異性は本反応の立体選択性に影響しないはずである (Scheme 23)。しかし、本環化反応で二種類の閉環体 **91** と **92** が生成していることから、基質 **90** のオレフィンの幾何異性が関与している可能性も考えられる。そこで、立体選択的にジエン部分を構築した基質 ***90E*** を用いて閉環反応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

Scheme 23



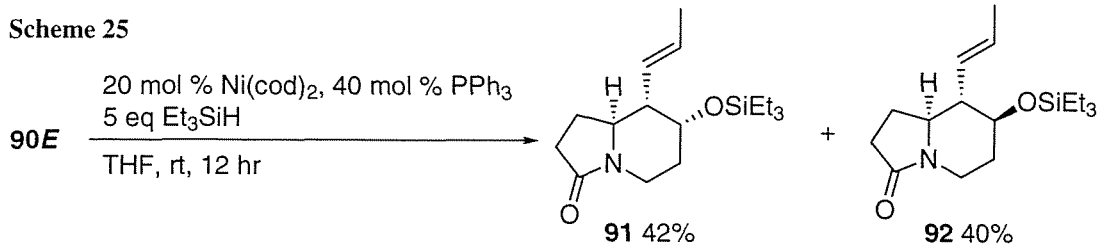
基質 ***90E*** は以下のように合成した (Scheme 24)。**88** を Swern 酸化、Wittig 反応、DIBAL-H 還元に付し、*E* 配置のアリルアルコール **94** を合成した。次に **94** を Dess-Martin 酸化、Wittig 反応による一炭素の増炭、脱保護を行なってアルコール体 ***89E*** へと変換した。さらに ***89E*** の Dess-Martin 酸化を行ないアルデヒド体 ***90E*** を合成した。

Scheme 24



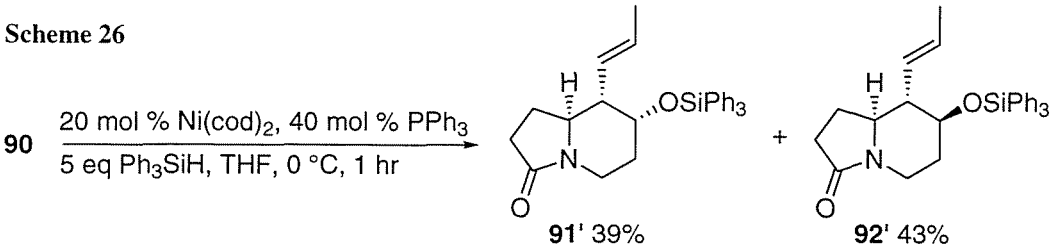
90*E* を基質として、Scheme 22 の反応と同様の条件下で閉環反応を行なったところ、やはり二種類の閉環体 **91** と **92** がそれぞれ 42%、40%の収率で生成した (Scheme 25)。従って、基質のオレフィン部分の幾何異性は本閉環反応の立体選択性に影響しないことが明らかとなった。

Scheme 25



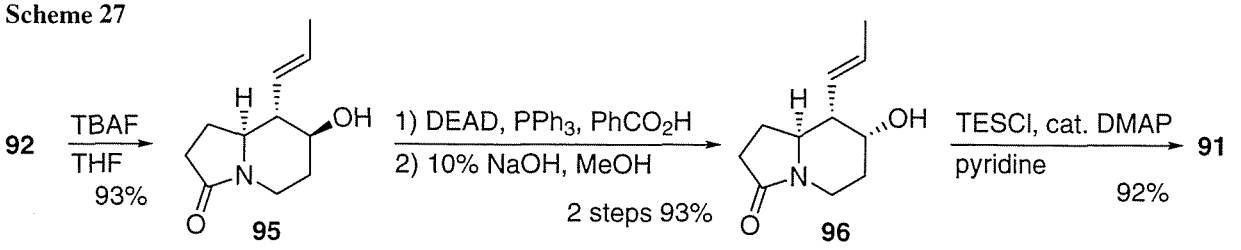
そこで二種類の閉環体 **91** 及び **92** の生成比の向上を期待し、前節での検討結果をもとに嵩高い Ph_3SiH をヒドリド源として閉環反応を行なったが、本インドリチジン形成反応では Et_3SiH を用いたときとほぼ同様の立体選択性で二種類の閉環体 **91'**及び **92'**を与えた (Scheme 26)。

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)。

Scheme 27

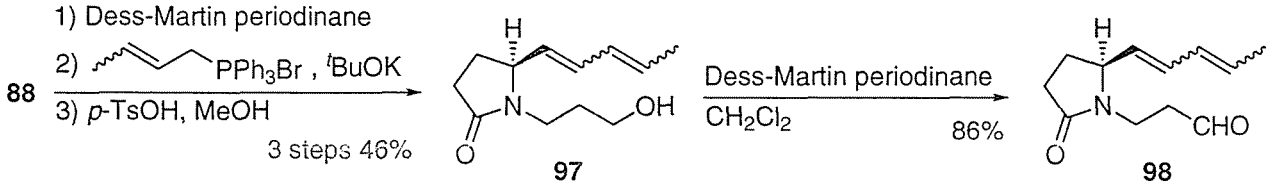


以上の結果から、**90** を用いる本反応では二種類の閉環体が得られるものの、いずれの閉環体も Elaeokanine C の合成に利用できることがわかった。

第二項　(-)-Elaeokanine C の合成

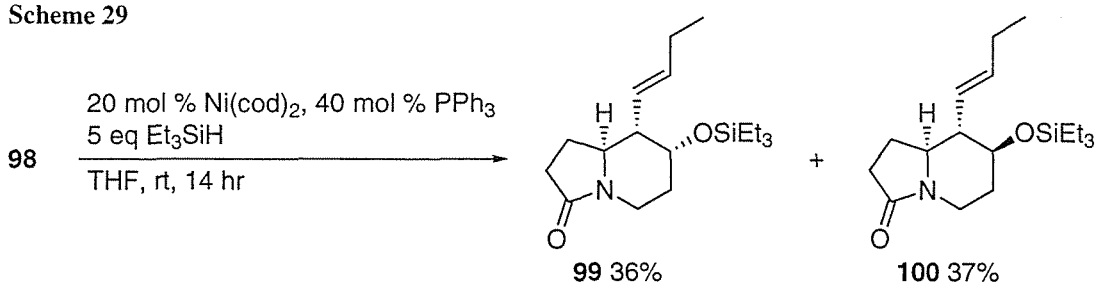
前項における検討から、本環化反応がインドリチジン骨格の構築にも適用可能であることが明らかとなった。そこで(-)-Elaeokanine C の合成を目指し、一炭素増炭した基質 **98** を合成した (Scheme 28)。**88** を Dess-Martin 酸化に付し、Wittig 反応により四炭素増炭した後、脱保護を行ないアルコール体 **97** を得た。**97** は ^{1}H NMR スペクトル上、ジエンのオレフィン部分の幾何異性体の混合物であることが示唆された。しかし、前項での検討結果から基質のオレフィン部分の立体化学は閉環反応の立体選択性に影響しないことが明らかとなっ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



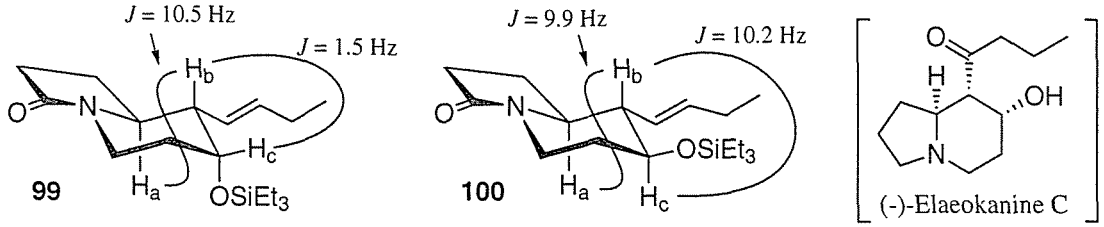
98 を 20 mol %の $Ni(cod)_2$ 及び 40 mol %の PPh_3 存在下で Et_3SiH と反応させたところ、予想通り Elaeokanine C と炭素数が完全に一致する閉環体 **99** と **100** がそれぞれ 36%、37%の収率で得られた (Scheme 29)。

Scheme 29



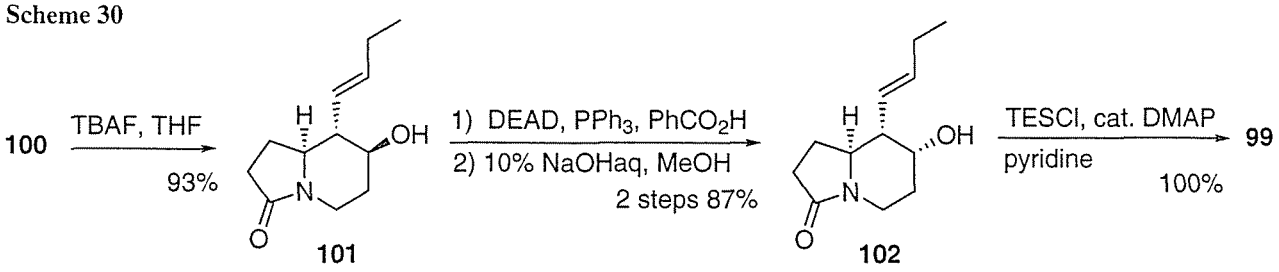
閉環体 **99** 及び **100** の立体化学はそれぞれの ^{1}H NMR スペクトルデータの解析を行ない、H_a、H_b、H_c 間の結合定数から決定された。その結果 **99** の立体化学は(-)-Elaeokanine C の立体化学と完全に一致し、また **100** は **99** の水酸基に関する立体異性体であることが明らかとなった (Figure 4)。

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、Et_3Si 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。

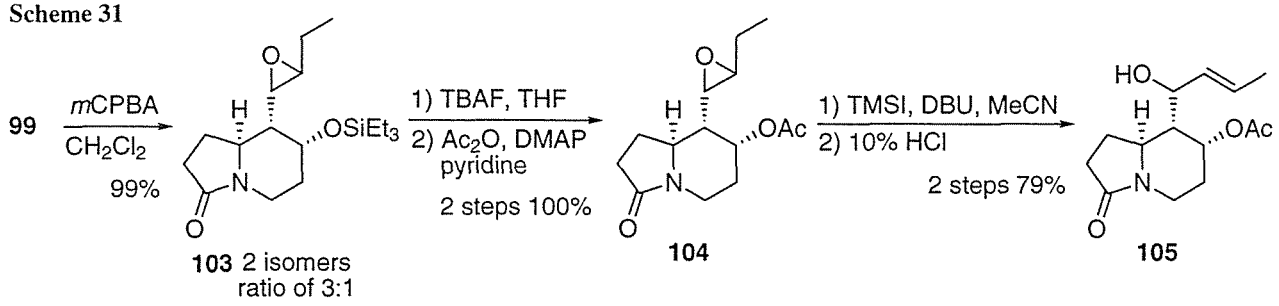
Scheme 30



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 *m*CPBA 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、DBU[17]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]。

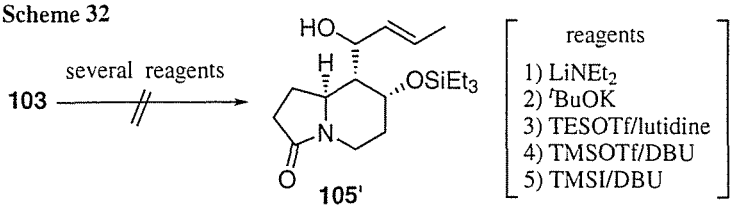
Scheme 31



****

*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 Et_3SiO 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。

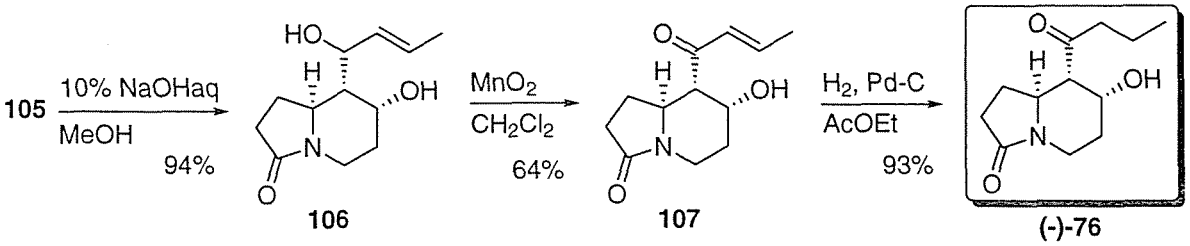
Scheme 32



****

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



$[\alpha]_D^{24}$ -109.2 (*c* 1.1, $CHCl_3$)
lit.[16k] $[\alpha]_D^{26}$ +113.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

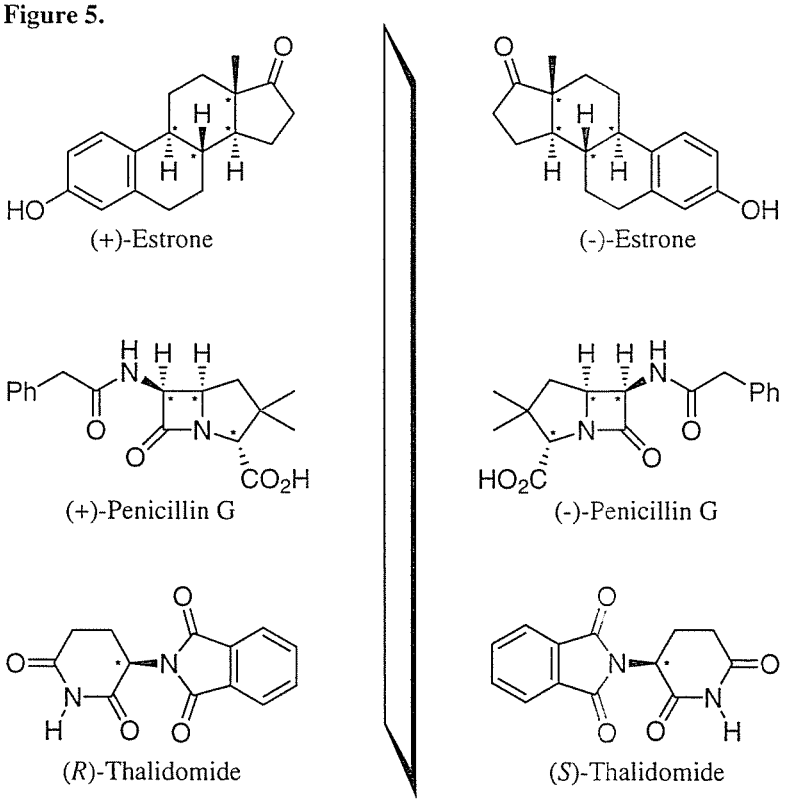
これまで天然型の(-)-Elaeokanine C の合成は報告されておらず、以上の結果から、著者は天然型の(-)-Elaeokanine C を合成する経路の開発に初めて成功したことになる[9a,b]。

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。

Figure 5.



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。

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.

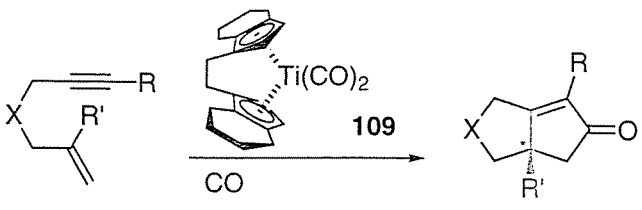
- 1) Optical Resolution
  - Preferential Crystallization
  - Diastereomer Crystallization
  - Kinetic Resolution
  - Chromatography (Chiral Stationary Phase)
- 2) Chiral Pool
- **3) Asymmetric Synthesis**
  - Stoichiometric
  - **Catalytic**
    - Antibody
    - Enzyme
    - Organic Compound
    - **Organometallic**
      - Typical Element
      - **Transition Metal**

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]。

Scheme 34

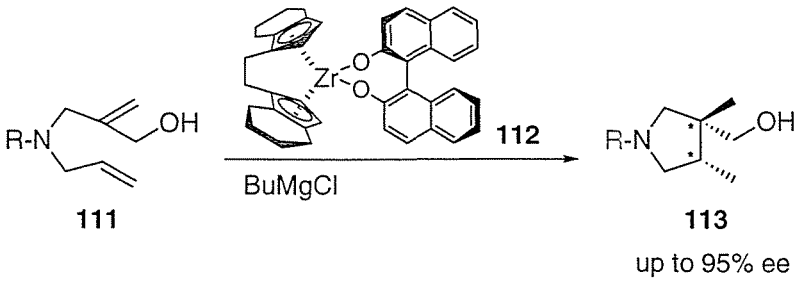


108 **110**

up to 94% ee

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]。

Scheme 35

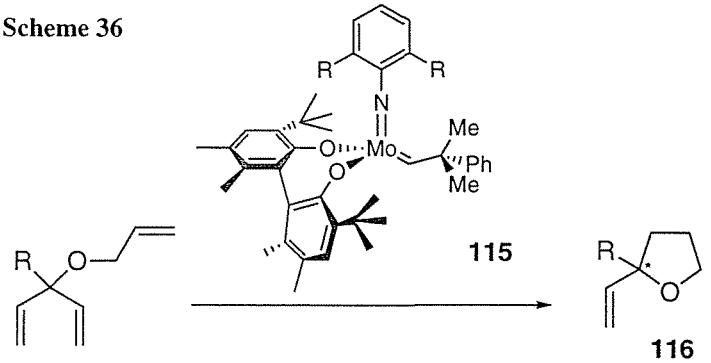


111 **113**

up to 95% ee

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]。

Scheme 36

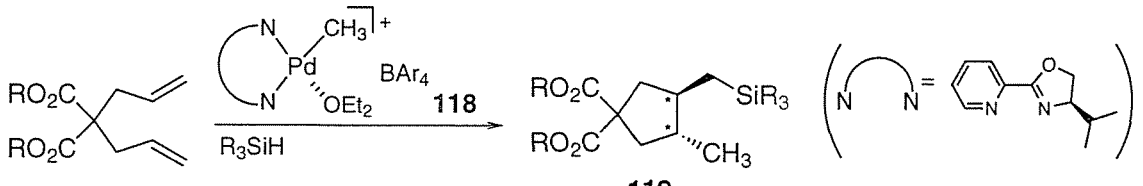


114 **116**

up to 98% ee

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



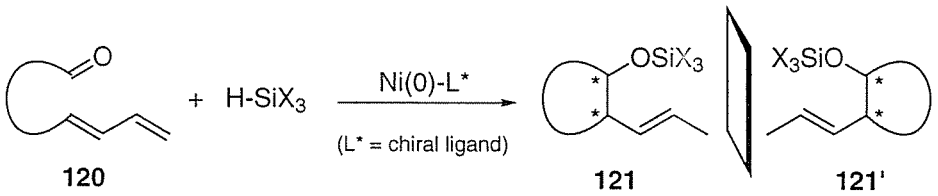
117 **119**

up to 91% ee

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。

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



****

*1　サリドマイドによって引き起こされた薬害は、サリドマイドがラセミ体として投与されたことに原因があり、もし(*R*)体のみを投与していれば悲劇は防がれていたであろうとされてきた。しかし最近、サリドマイドの(*R*)体と(*S*)体を pH 7.4 のリン酸緩衝液およびヒトの血漿に別々に加え、37 ℃ でラセミ化の速度を調べたところ、30 分で 70~90%がラセミ化したと報告されている。これは *in vitro* での結果であり生体内で同じ結果を示すかどうかは明らかではないが、もし(*R*)体を生体に投与したとしても、一部はラセミ化し催奇形性を示す(*S*)体へと変換される可能性が示唆された結果である。従って現在(*R*)体のみを用いていれば安全だったとする考えは疑問視されている [22]。しかし、目的の薬理活性を示さない一方の鏡像異性体は毒性が無いにせよ、医薬品という観点から考えれば明らかに「不純物」である。従って、各鏡像異性体を作り分け、光学的に純粋な化合物を得る方法を開発することは、有機合成化学において重要な課題の一つであると考えられる。

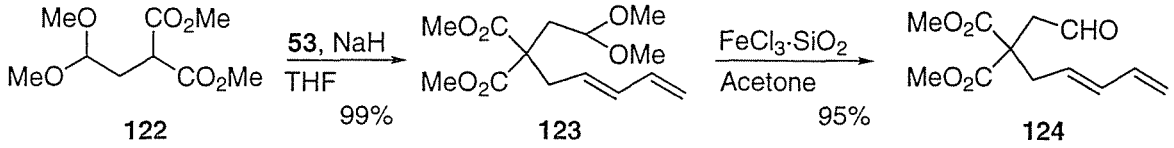
****

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

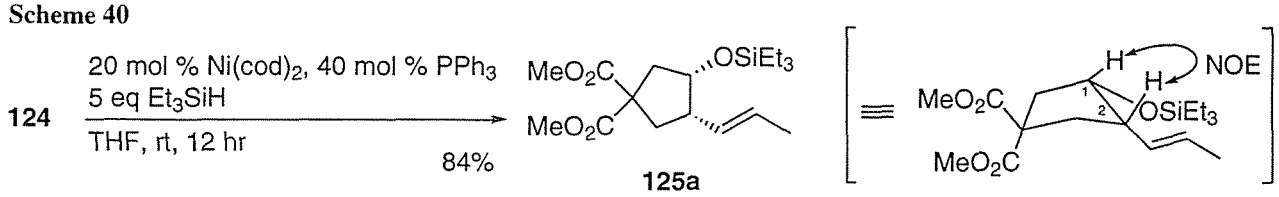
まず、不斉炭素を持たないプロキラルなジエン-アルデヒド **124** を基質とし、シクロペンタノール誘導体の触媒的不斉合成を検討することにした。基質 **124** の合成を以下に示す方法で行なった (Scheme 39)。マロナート体 **122**[23]と **53** を縮合し **123** とした後、$FeCl_3$·SiO_2[24]で脱アセタール化し目的の化合物 **124** を合成した。

Scheme 39



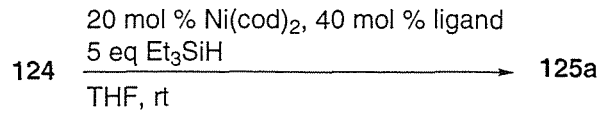
不斉環化反応の検討に先立ち、**124** を基質とする環化反応が立体選択的に進行するかどうかを確認すべく、これまで用いた PPh_3 を配位子として同様の条件下で反応を行った (Scheme 40)。その結果、シクロペンタノール誘導体 **125a** が 84%の収率で単一生成物として得られた。**125a** の側鎖の立体化学は C1 位及び C2 位のプロトン間に NOE が観測されたことから、やはり *syn* の関係に制御されていることがわかった。

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、Et_3SiH 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)。



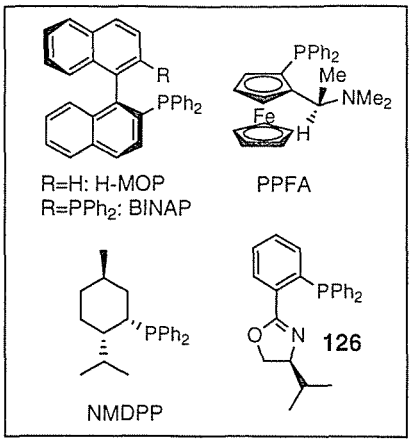
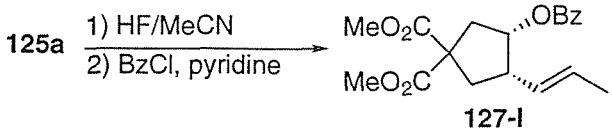


Table 2. Cyclization of **124** Using $Ni(cod)_2$ and Various Ligands

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

[a]20 mol % of BINAP was used.
[b]Enantiomeric excess was not determined.

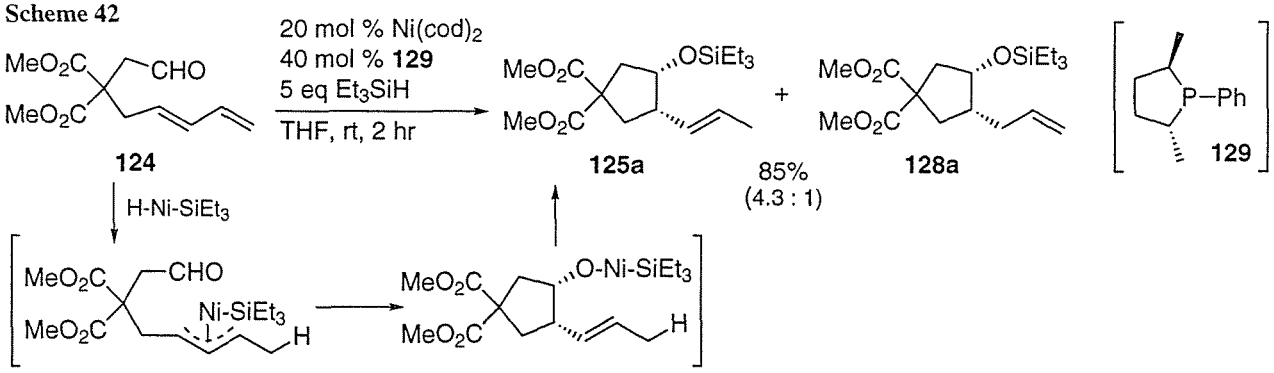
Scheme 41



127-I

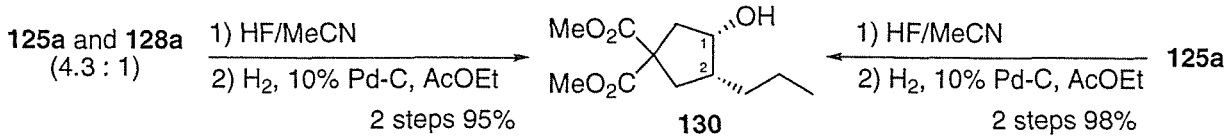
一方、Burk らによって報告されている **129**[25f]を単座配位子として用いたところ、反応は初めて速やかに進行し室温 2 時間で完全に原料 **124** が消失した (Scheme 42)。得られた化合物の ^{1}H NMR スペクトルを詳細に解析したところ、二種類の閉環体が 4.3:1 の比で生成していることがわかり、その収率は 85%であった。主生成物はπ-アリルニッケル中間体を経由して得られた **125a** であり、副生成物はこの反応経路では生成機構が説明できない末端オレフィンを有する閉環体 **128a** と推測された。

Scheme 42



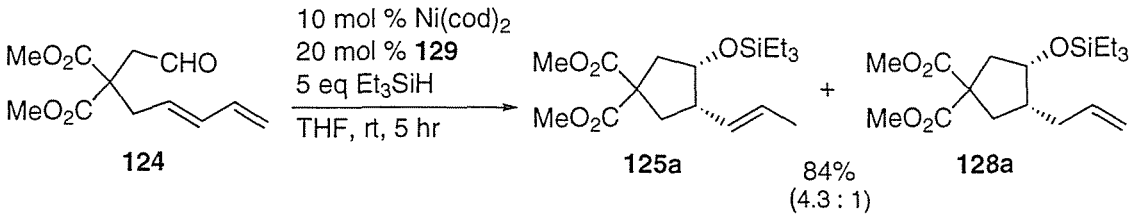
これらは分離困難な混合物として生成したことから、構造を確認すべく混合物のまま脱シリル化、水素化反応に付したところ、5 員環化合物 **130** のみが単一生成物として得られた。一方、すでに構造が決定している **125a** も同様の方法を用いることにより **130** へ変換された (Scheme 43)。従って、**128a** の 5 員環上の C1 位及び C2 の側鎖の立体化学は **125a** と同一の *syn* 配置を有しており、これらはオレフィンの位置異性体であることが明らかとなった。

Scheme 43



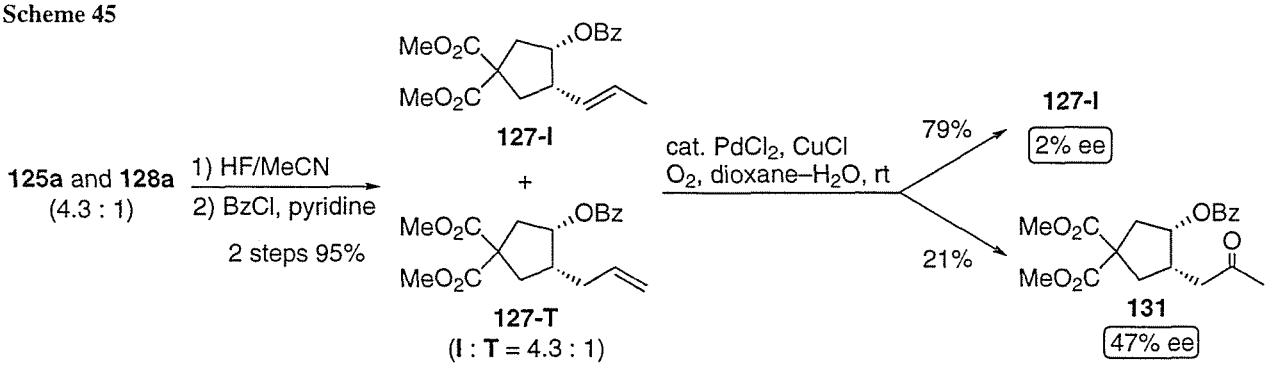
さらに本反応は $Ni(cod)_2$ の量を 10 mol %まで減らしても円滑に進行し、やはり二種類の閉環体が 84%の収率、4.3:1 の比で生成した (Scheme 44)。

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

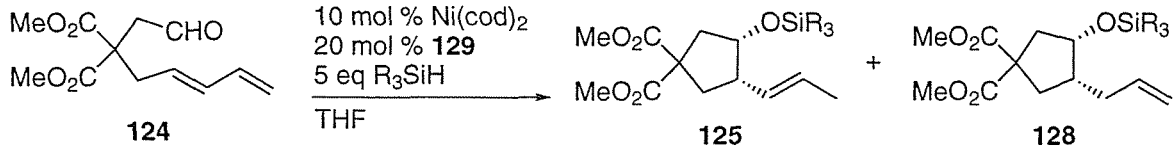


以上の結果より、**129** を配位子とした場合に **124** の不斉環化反応は円滑に進行し、内部オレフィンを有する閉環体 **125** と末端オレフィンを有する閉環体 **128** の二種類の生成物が得られることがわかった。また、それらの鏡像異性体過剰率が大きく異なることが明らかとなった。

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)。Et_3SiH よりも嵩高いと考えられる $^tBuMe_2SiH$ 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、$^tBuMe_2SiH$ と$(EtO)_3SiH$ を用いた反応では Et_3SiH 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 Ph_3SiH、Ph_2MeSiH、$PhMe_2SiH$ 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 Ph_2MeSiH を用いた反応では、**125e** と **128e** が合わせて 83%の収率、1.2:1 の比で生成し、閉環体 **128e** の鏡像異性体過剰は 78% ee にまで向上することが明らかとなった[*1]。



124　　**125**　　**128**

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

run	R_3SiH	time (hr)	yield (%) (125+128)	ratio	ee (%)
				125 / 128	**125 / 128**
1[a]	$^tBuMe_2SiH$ (**b**)	8	83	>50 / 1	16 / -
2[b]	$(EtO)_3SiH$ (**c**)	5	60	12 / 1	46 / 33
3[b]	Ph_3SiH (**d**)	2	80	1.7 / 1	47 / 53
4[b]	Ph_2MeSiH (**e**)	2	83	1.2 / 1	27 / 78
5[b]	$PhMe_2SiH$ (**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 Ph_2MeSiH に焦点を絞り、さらに反応条件を検討することにした。

$(EtO)_3SiH$ 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)。

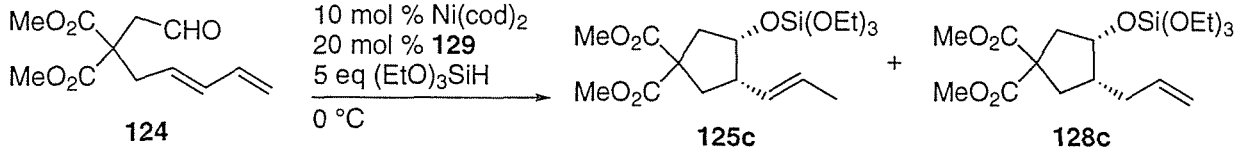


Table 4. Cyclization of **124** Using $Ni(cod)_2$ and Ligand **129** in the Presence of $(EtO)_3SiH$

run	solvent	time (hr)	yield (%) (**125c+128c**)	ratio **125c / 128c**	ee(%) **125c / 128c**
1	toluene	7	69	5.7 / 1	35 / 24
2	Et_2O	5	63	16 / 1	43 / -
3	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 °C 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。

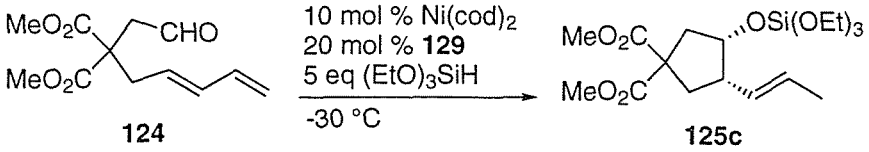


Table 5. Cyclization of **124** Using $Ni(cod)_2$ and Ligand **129** in the Presence of $(EtO)_3SiH$

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

次に Ph_2MeSiH 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)。

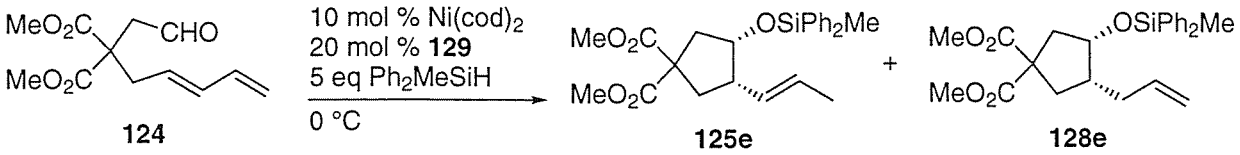


Table 6. Cyclization of **124** Using $Ni(cod)_2$ and Ligand **129** in the Presence of Ph_2MeSiH

run	solvent	time (hr)	yield (%) (125e+128e)	ratio 125e / 128e	ee(%) 125e / 128e
1	toluene	3	88	1.7 / 1	17 / 77
2	Et_2O	5	77	1.4 / 1	24 / 80
3	DMF	3	87	1.1 / 1	39 / 81

そこで DMF 中-20 °C 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 °C 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

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

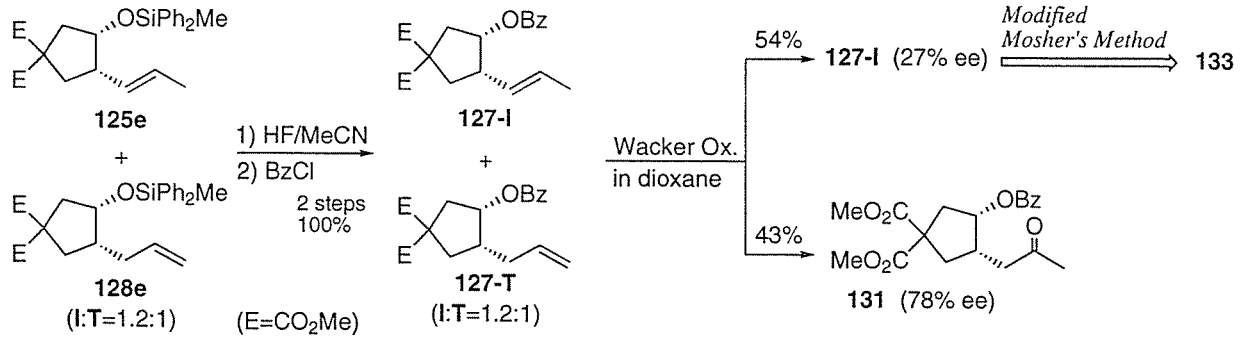
[a]The reactions were carried out at -20 °C.

****

*1　閉環体 **125b-125f** 及び **128c-128f** の構造と側鎖の立体化学は前節の Scheme 43 に示した方法と同様の方法により決定した。その結果、用いたシランの種類にかかわらず、いずれの閉環体においても側鎖の関係は全て *syn* に制御されていることが確認された。一方、それぞれの閉環体の鏡像異性体過剰率は Scheme 45 の方法と同様に Wacker 酸化を経由して異性体を分離した後に決定した。また光学活性カラムを用いた 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。

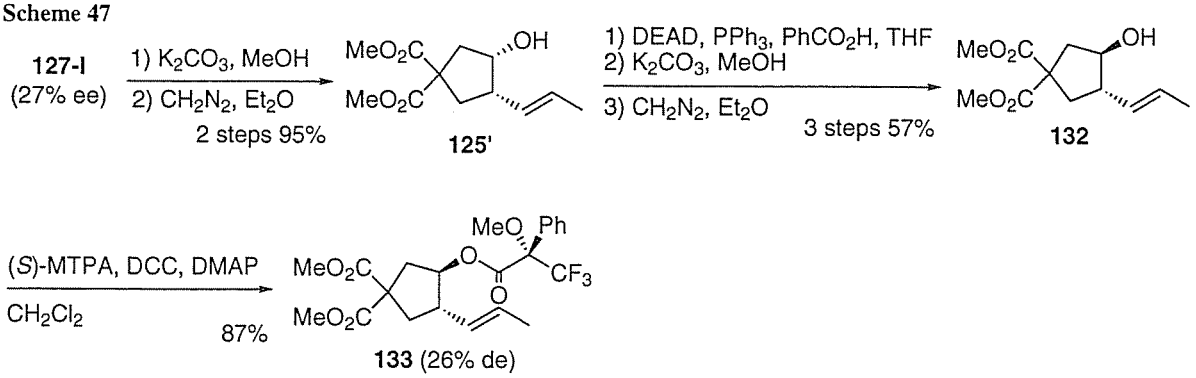
そこで、閉環体 **125** 及び **128** の主鏡像異性体の絶対配置を以下に記した方法で決定した (Scheme 46)。内部オレフィンを持つ閉環体 **125e** の主鏡像異性体の絶対配置は MTPA エステルへ変換し改良 Mosher 法を用いて決定した。

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。

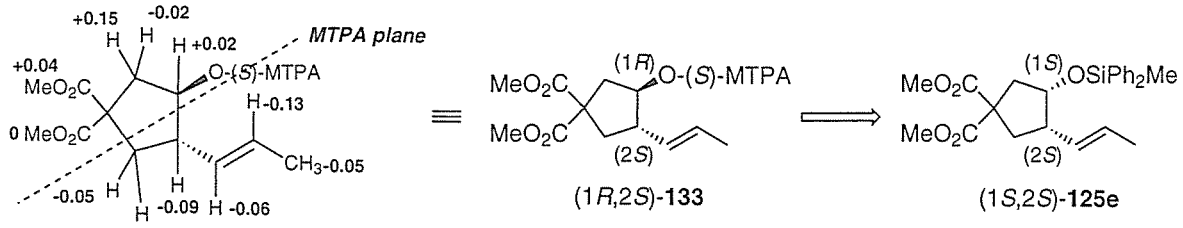
Scheme 47



133 の各ジアステレオマーの ^{1}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

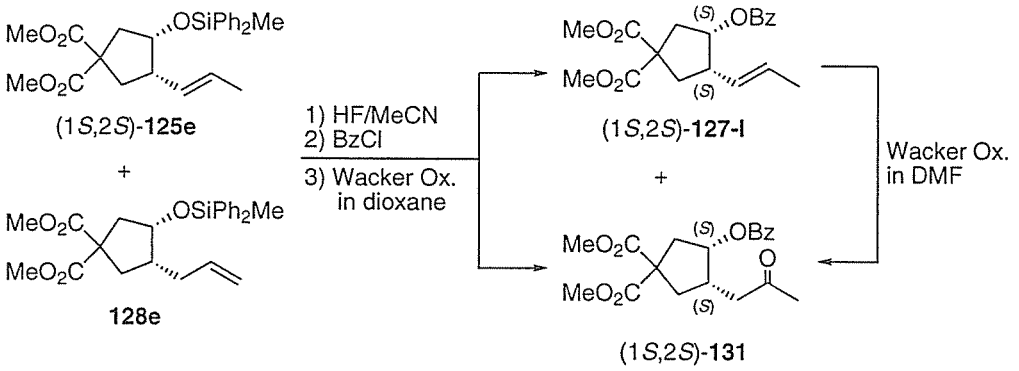
うことになる (Figure 7)。

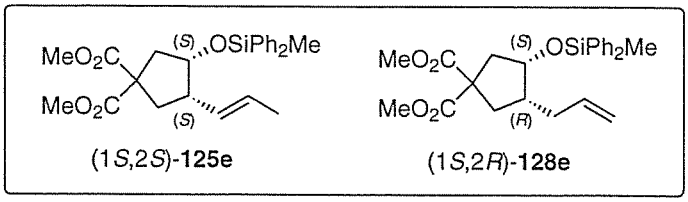
Figure 7.



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





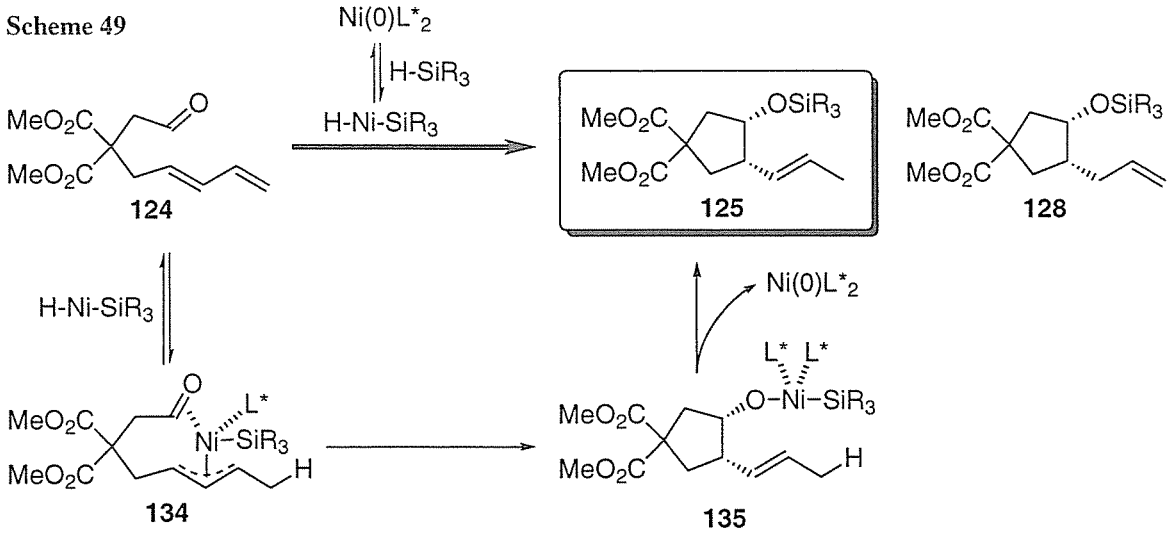
****

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。

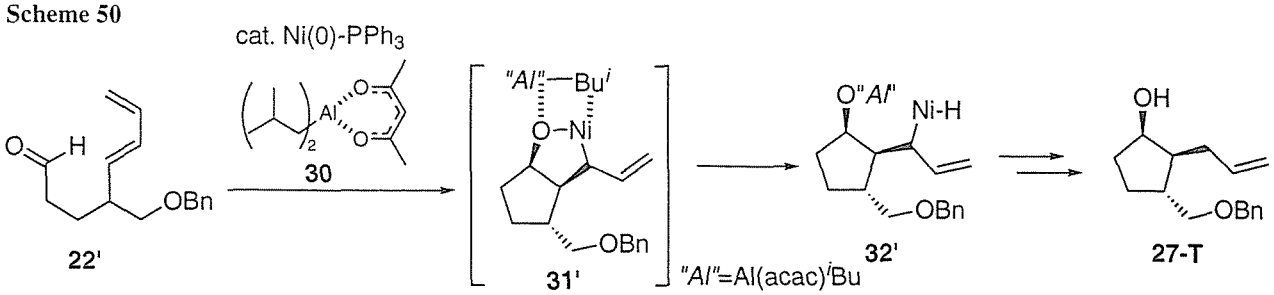
内部オレフィンを有する閉環体 **125** は第一章に記載したようにπ-アリルニッケルを経由する機構で生成したと考えられる (Scheme 49)。すなわち、シランのニッケル錯体への酸化的付加により生成したヒドリドニッケル錯体 (H-Ni-SiR_3)の、ニッケル-水素結合へ 1,3-ジエンが挿入しπ-アリルニッケル中間体 **134** が生成する。その後、閉環反応によって生成した中間体 **135** から還元的脱離が進行し、内部オレフィンを有する **125** が生成したと考えられる。しかし、末端オレフィンを持つ閉環体 **128** の生成した機構は Scheme 49 に記した反応経路では説明することが出来ない。

Scheme 49

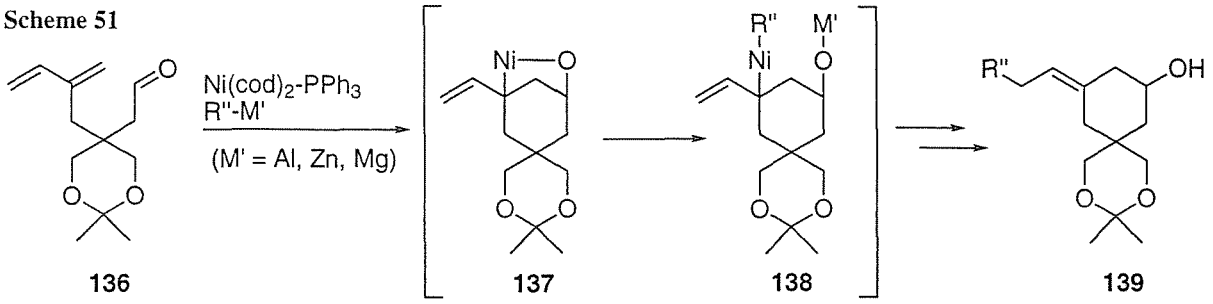


一方、序論で述べたように当研究室では $^{t}Bu_2Al(acac)$ **30** 存在下、**22'**と0価ニッケル触媒を反応させると、側鎖の立体配置が完全に制御された閉環体 **27-T** が生成することを見い出し報告している (Scheme 50)[8d]。本反応では、まず基質 **22'**のジエン部分とアルデヒド基が0価ニッケル錯体に酸化的環化し、オキサニッケラサイクル **31'**が生成する。次に、ニッケラサイクル中間体 **31'**とアルミニウム試薬 **30** とのトランスメタル化反応によりニッケル-酸素結合が開裂し、ヒドリドニッケル錯体 **32'**が生成する。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]。

Scheme 50



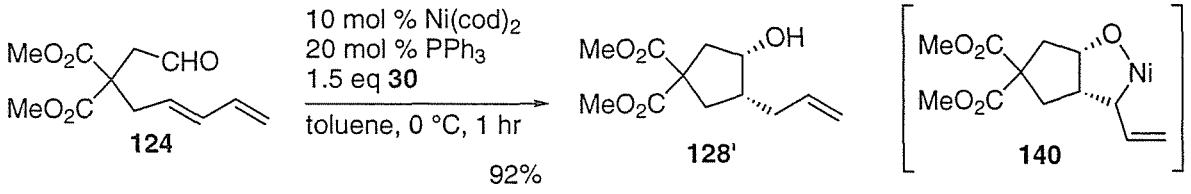
Scheme 51



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。

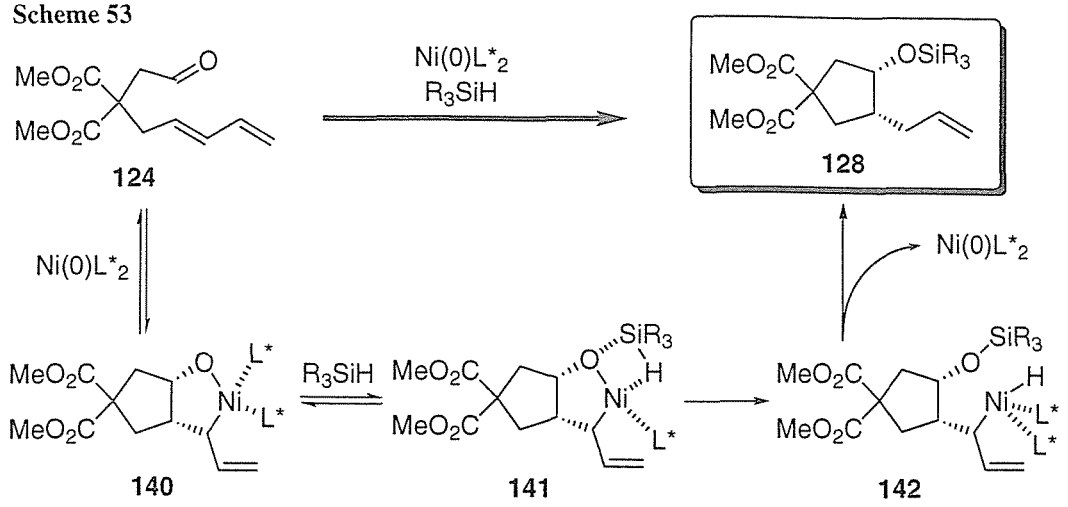
そこで、**124** を基質とし Scheme 50 に示したアルミニウム試薬 **30** を用いる閉環反応を行なった。アルミニウム試薬 **30** 存在下、10 mol %の $Ni(cod)_2$ 及び 20 mol %の PPh_3 と基質 **124** をトルエン中で反応させたところ、末端オレフィンを有する閉環体 **128'**が単一生成物として得られた。**128'**の側鎖の立体配置を決定したところ不斉環化反応で得られた **128** と同様に *syn* 配置を有していることが明らかとなった (Scheme 52)[*2]。

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。

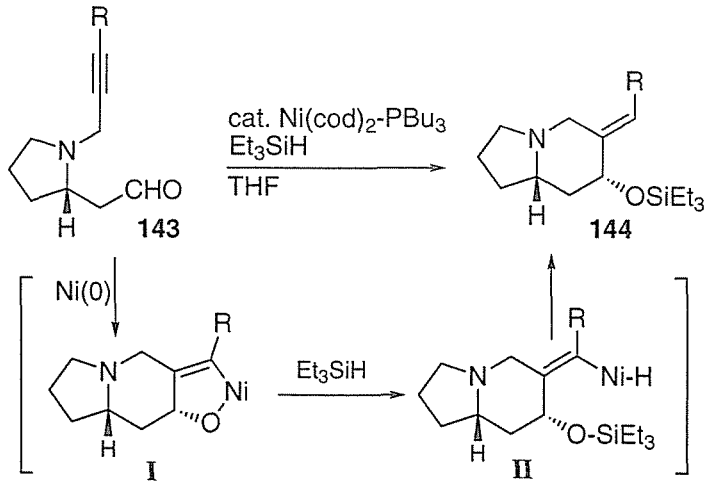
Scheme 53



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、Et_3SiH 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)。

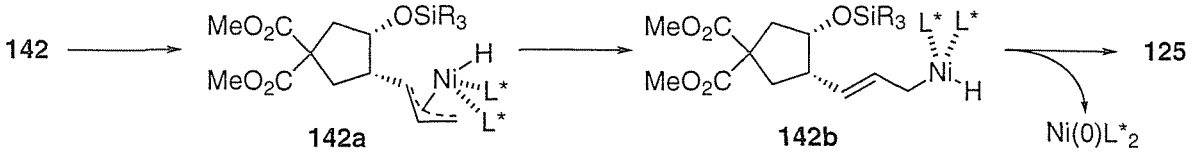
Scheme 54



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

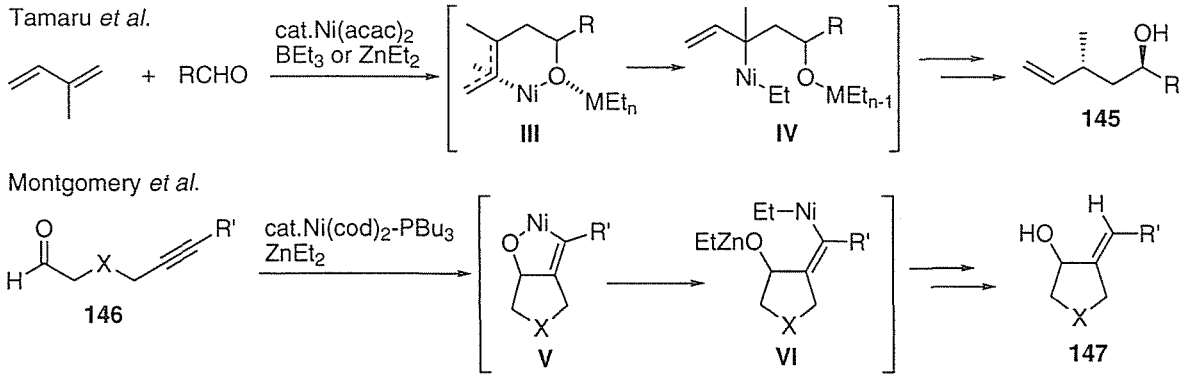


しかし、本反応が Scheme 53 に示した経路のみによって進行し、二種類の閉環体を与えたと考えると、生成する二種類の閉環体の鏡像異性体過剰率が大きく異なる点を説明することができない。従って著者は本反応の機構として、Scheme 55 に示した異性化による機構を含め、π-アリルニッケル中間体を経る経路 (Scheme 49)とオキサニッケラサイクル形成を伴う経路 (Scheme 53)の二つの反応が同時に進行したものと考えている[*4]。

****

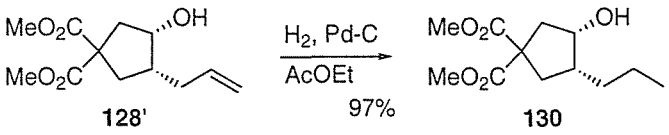
*1　最近田丸らはニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの分子間カップリング反応において、オキサニッケラサイクル中間体 **III** を経由する機構を報告している [30]。また、Montgomery らはアルデヒド-アルキンを持つ **148** と 0 価ニッケル錯体を反応させると、まずオキサニッケラサイクル中間体 **V** が生成し、$ZnEt_2$ とのトランスメタル化を経由して反応が進行すると述べている (Scheme 56)[31a]。

Scheme 56



*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)

Scheme 57

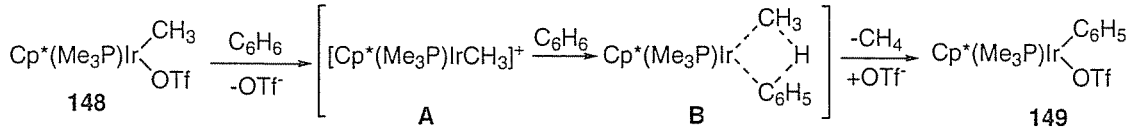


*3　後周期遷移金属錯体を用いたσ-ボンドメタセシス反応の例を以下に示した (Scheme 58)。Bergman らはイリジウム錯体 **148** とベンゼンを反応させるとσ-ボンドメタセシスを経由しメチル基がフェニル基で置換された錯体 **149** が生成すると報告している [30a]。また、Hartwig らはルテニウム錯体

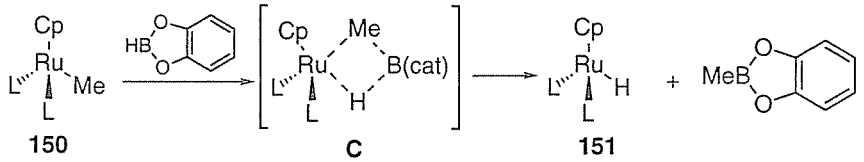
150 のルテニウム-炭素結合とカテコールボラン(HB(cat))のホウ素-水素結合間でσ-ボンドメタセシスが進行し、ヒドリドルテニウム錯体 **151** とメチルカテコールボランが生成すると述べている [30b]。一方 Brookhart らは、パラジウム触媒によるオレフィン類 **152** のシリル化反応において、中間体 **F** から **153** が生成する過程にσ-ボンドメタセシスが関与している可能性を示唆している [30c]。

Scheme 58

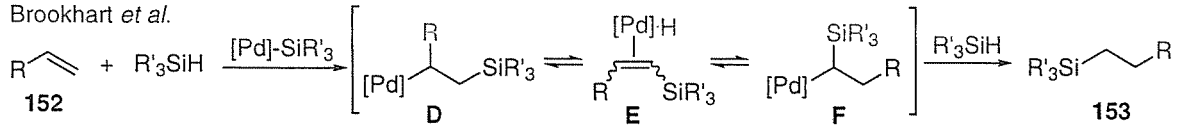
Bergman *et al.*



Hartwig *et al.*



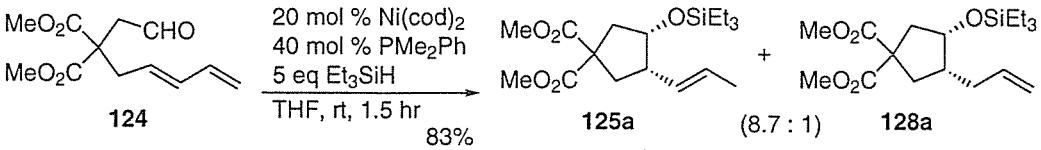
Brookhart *et al.*



[Pd]-SiR'$_3$ = [(phen)Pd-SiR'$_3$]$^+$
(phen=1,10-phenanthroline)

*4　**124** の閉環反応で配位子として PPh_3 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 PMe_2Ph 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



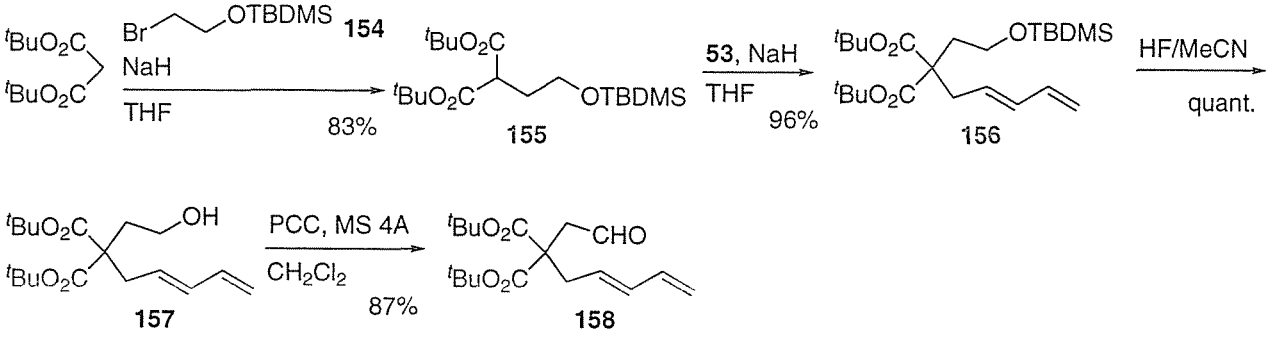
以上の結果から、本反応がいずれの反応経路で進行するかは、配位子の立体的要因よりも主にリン原子上の電子的要因に影響されることが示唆された。おそらく PPh_3 が配位したニッケル錯体と PMe_2Ph が配位したニッケル錯体の反応性が異なることに起因すると考えられる。現在のところその違いを明確に説明することはできないが、用いる配位子の性質の違いによって、同じ反応条件でも異なる反応経路で反応が進行する可能性があることは非常に興味深い。

****

第四節　適用範囲の拡大を目指した検討

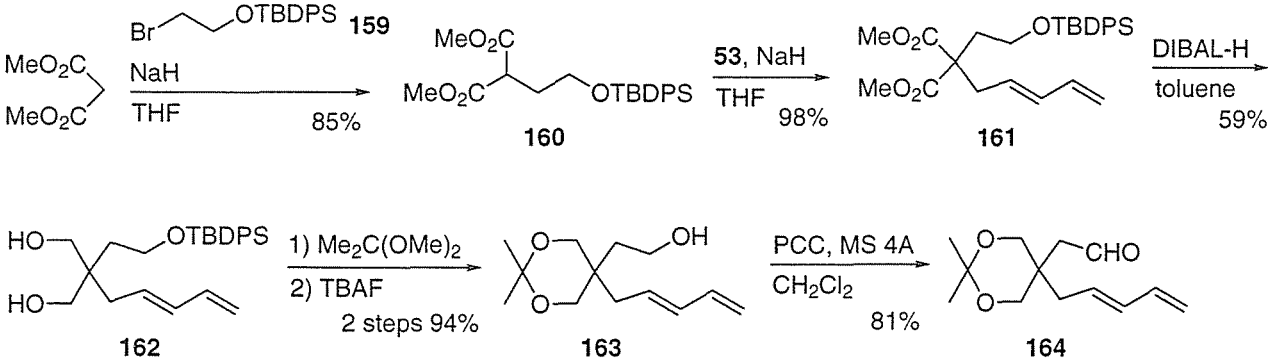
前節までの検討結果をもとに、さらにジ *tert*-ブチルエステルを持つ **158** 及び環状アセタールを有する **164** を基質とし不斉環化反応の検討を行なうことにした。基質 **158** の合成は以下に記した方法で行なった。マロン酸ジ *tert*-ブチルとブロモエタノール誘導体 **154** を縮合し **155** とした後に、**53** と反応させ **156** を合成した。**156** の脱シリル化を行ない **157** を得た後、**157** の PCC 酸化により基質 **158** を合成した (Scheme 60)。

Scheme 60



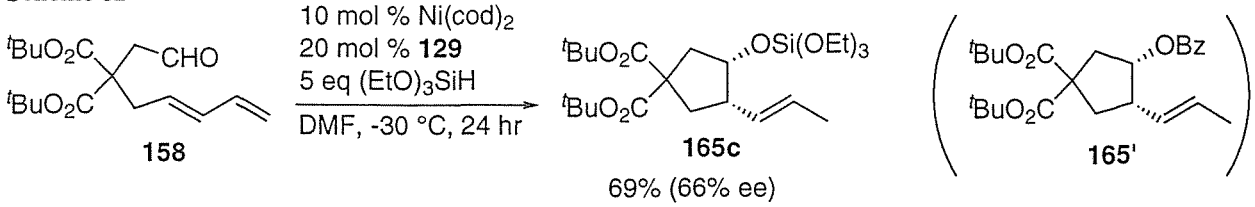
164 の合成方法を Scheme 61 に示した。マロン酸ジメチルと **159** を縮合し合成した **160** と **53** を反応させ **161** を得た。**161** の DIBAL-H 還元を行ないジオール体 **162** とし、水酸基をアセタールで保護、シリル基を脱保護して得られたアルコール体 **163** の酸化反応を行ない、基質 **164** を合成した。

Scheme 61



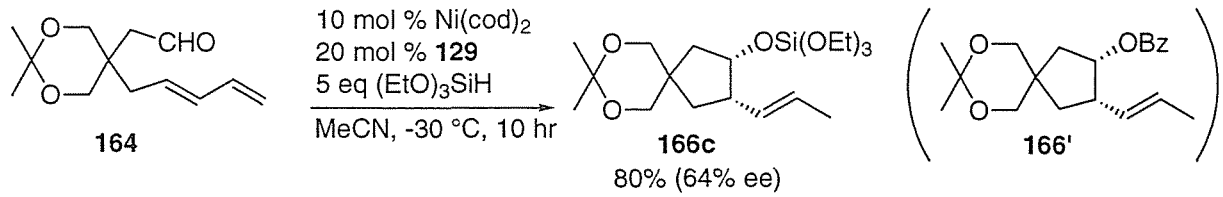
tert-ブチルエステルを持つ基質 **158** に$(EtO)_3SiH$ を加え、10 mol %の$Ni(cod)_2$及び 20 mol %の **129** 存在下 DMF 中-30 °C で反応させたところ、内部オレフィンを持つ **165c** のみが 69%の収率で得られた (Scheme 62)[*1]。**165c** を **165'**へと変換した後、光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なったところ、**165c** の鏡像異性体過剰率は 66% ee を示した。

Scheme 62



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)。

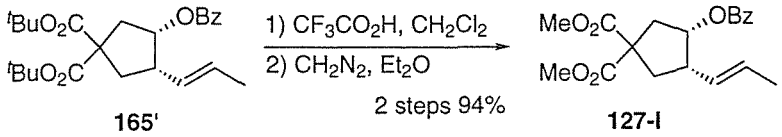
Scheme 63



****

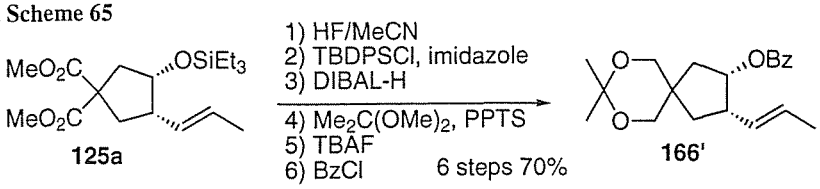
*1　**165c** の側鎖の相対立体配置は、**165'**から **127-I** へ変換することによって *syn* の関係であると決定された (Scheme 64)。またこの **127-I** の HPLC 分析を行なったところ、主鏡像異性体の絶対配置は(1*S*,2*S*)であった。従って、**165c** の主鏡像異性体の絶対配置を(1*S*,2*S*)と決定した。

Scheme 64



*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。

Scheme 65



****

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 °C 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、Ph_2MeSiH 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]。

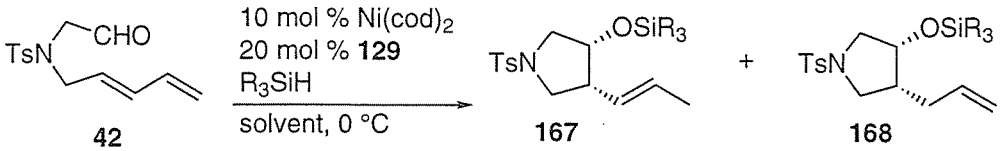


Table 8. Cyclization of **42** in the Presence of $Ni(cod)_2$ and Ligand **129**

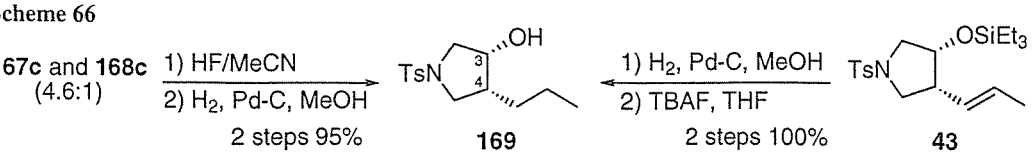
run	R_3SiH	solvent	time (hr)	yield (%) (**167**+**168**)	ratio **167** / **168**	ee (%) **167** / **168**
1	$(EtO)_3SiH$ (**c**)	MeCN	6	60	4.6 / 1	48 / 41
2	Ph_2MeSiH (**e**)	DMF	42	22	1 / 2.4	10 / 67

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。

****

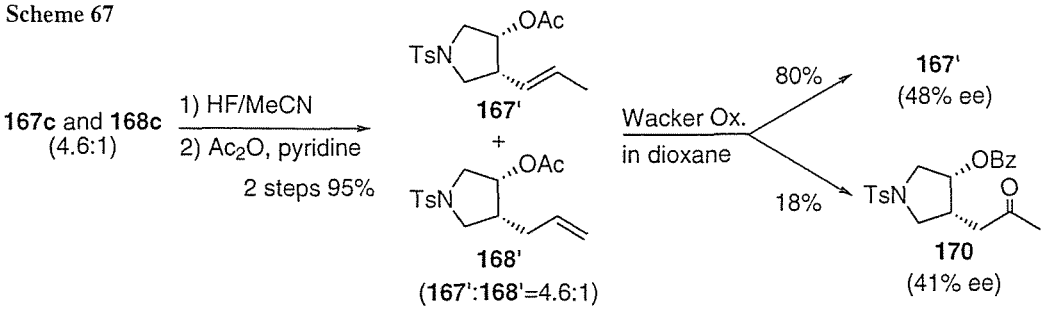
*3　閉環体 **167c** 及び **168c** は分離困難な混合物として得られた。それらの構造を確認すべく混合物のまま脱シリル化、水素化反応に付したところ **169** が単一生成物として得られた。**169** の機器スペクトルデータは、既に側鎖の立体配置が確定している **43** から同様に導いた **169** と完全に一致したことから、それぞれの構造が最終的に確認された (Scheme 66)。**167e** および **168e** に関しても同様の方法で構造を決定した。

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)。

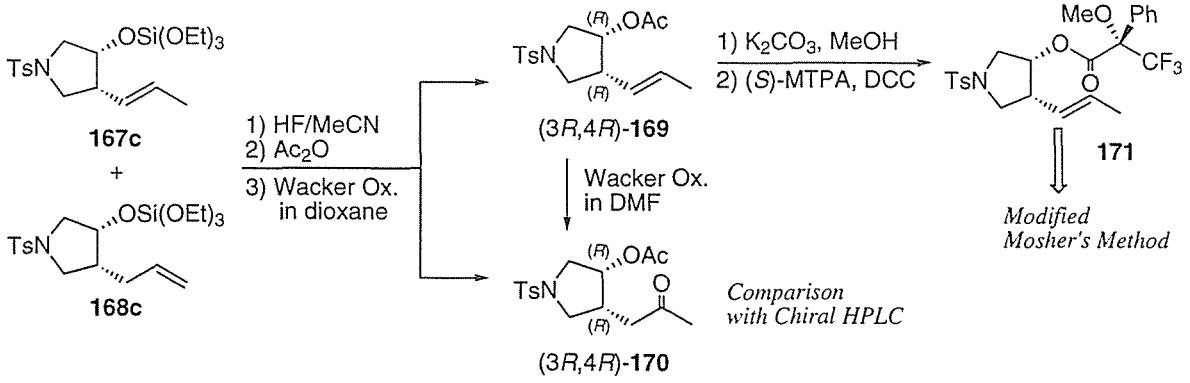
Scheme 67

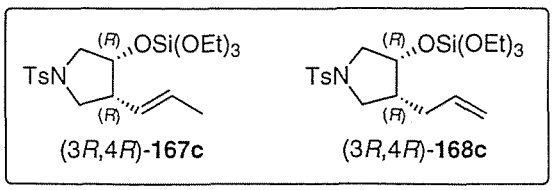


167e および **168e** の鏡像異性体過剰率も同様の方法で決定した。また、これらの光学活性カラムを用いた HPLC 分析結果から、**167c** と **167e**、及び **168c** と **168e** において優先して生成した鏡像異性体の絶対配置はいずれも同じであることが明らかとなった。

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

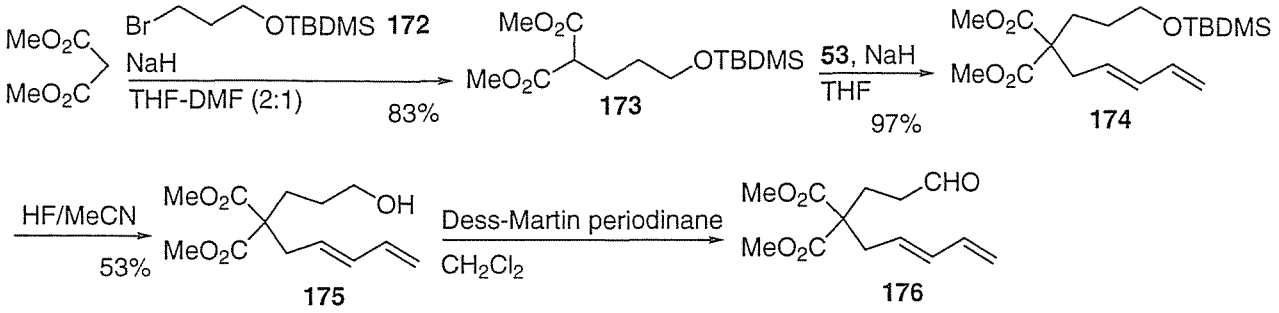




****

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 °C 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、Ph_2MeSiH を用い 0 °C 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]。

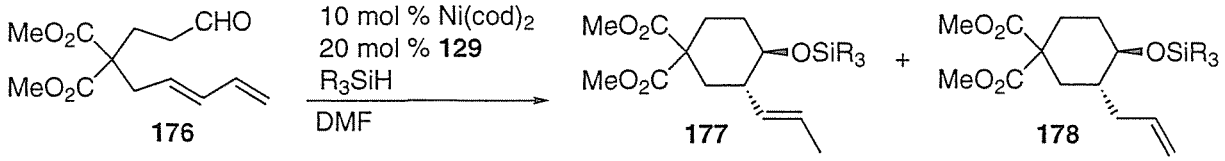


Table 9. Cyclization of **176** in the Presence of $Ni(cod)_2$ and Ligand **129**

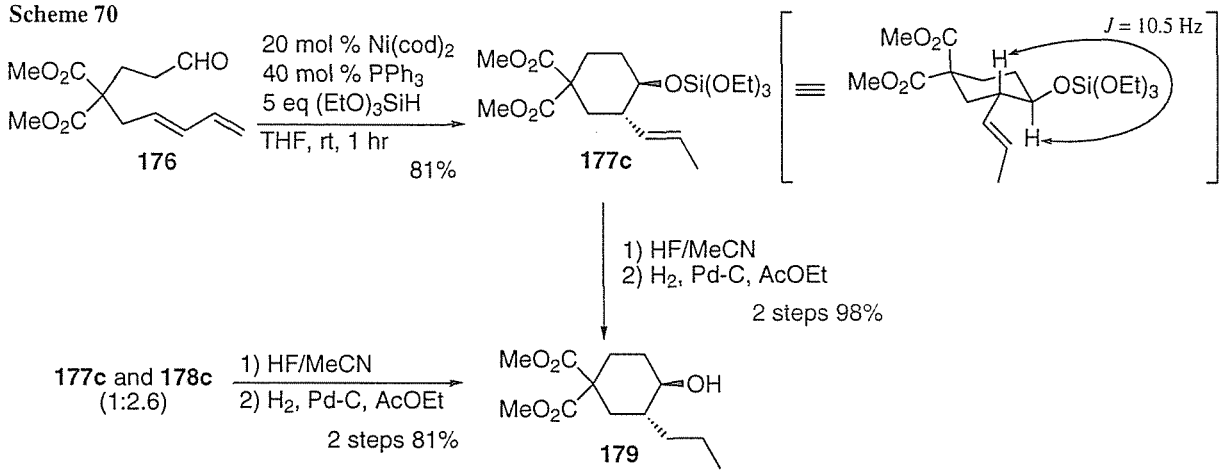
run	R_3SiH	temp (°C)	time (hr)	yield (%) (177+178)	ratio	ee (%)
					177 / 178	**177 / 178**
1	$(EtO)_3SiH$ (**c**)	-30	24	51	1 / 2.6	42 / 66
2	Ph_2MeSiH (**e**)	0	9	61	7.3 / 1	61 / 66

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、Ph_2MeSiH 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、Ph_2MeSiH 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。

****

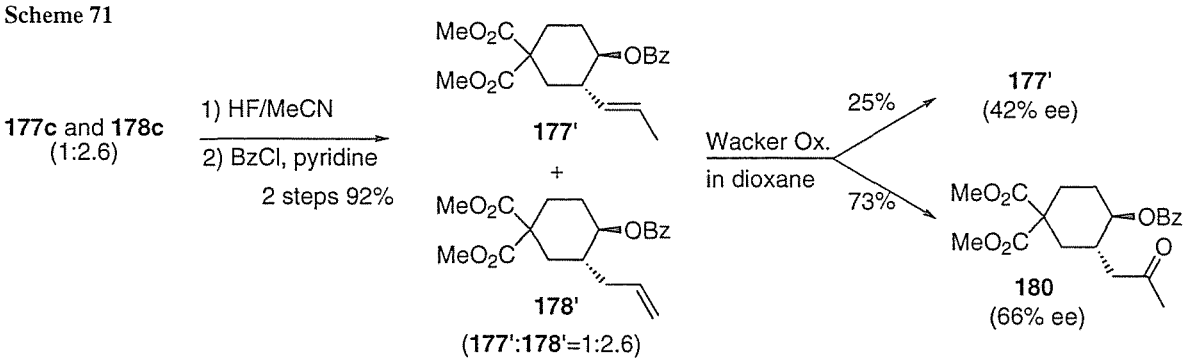
*4　**177c** 及び **178c** の構造決定は以下に記した方法で行なった (Scheme 70)。**176** と$(EtO)_3SiH$ を触媒量の $Ni(cod)_2$ 及び PPh_3存在下で反応させたところ、**177c** が単一生成物として 81%の収率で得られた。**177c** の ^1H NMR スペクトルにおいて二つのメチンプロトン間の結合定数が 10.5 Hz を示したことから、側鎖の立体配置は *anti* に制御されていることがわかった。一方 **177c** と **178c** を混合物のまま脱シリル化、水素化反応に付したところ **179** 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。

Scheme 70



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

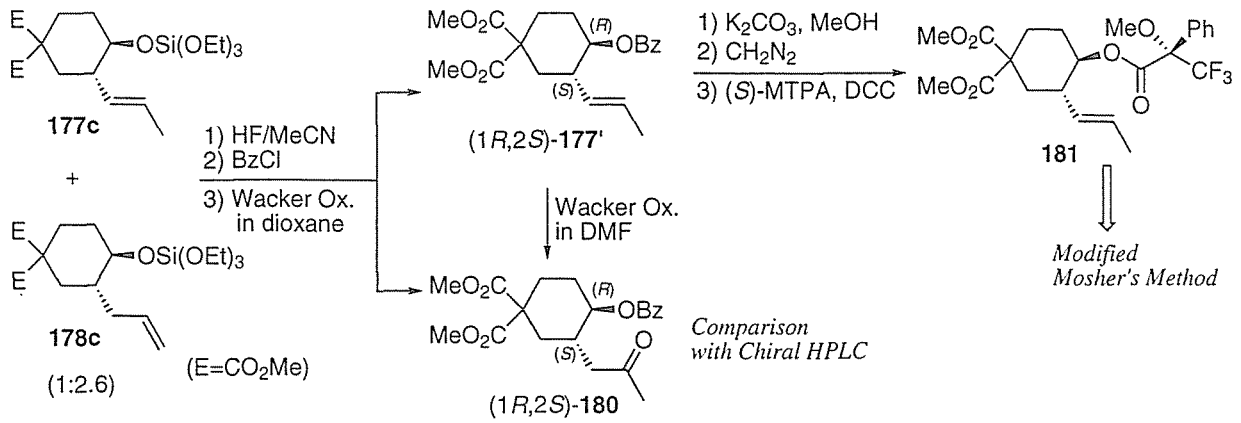


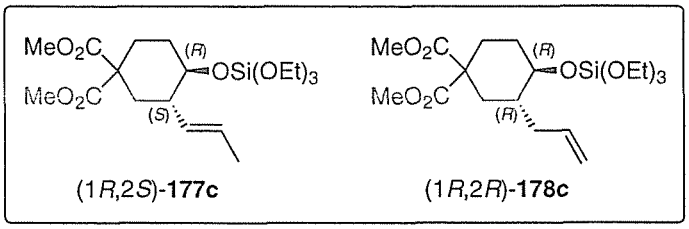
また、光学活性カラムを用いた HPLC 分析の結果から、閉環体 **177c** と **177e**、及び **178c** と **178e** において優先して生成した鏡像異性体はいずれも同じ絶対配置であることがわかった。

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





****

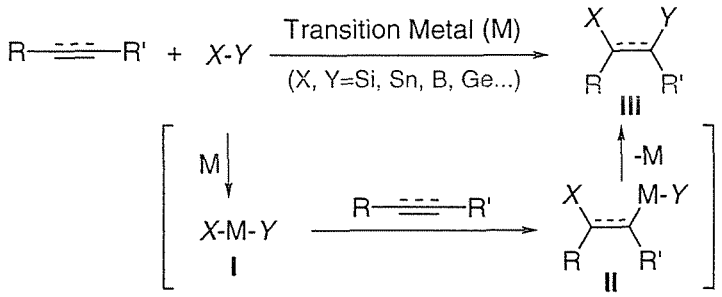
以上の結果から、著者はニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応を不斉環化反応へと初めて展開することができた [19]。また、後周期遷移金属錯体を用いた例があまり知られていないσ-ボンドメタセシスが、本反応において進行している可能性を見いだした。

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 **I** が生成する。**I** の M-*X* あるいは M-*Y* 結合に不飽和結合が挿入し中間体 **II** となった後、還元的脱離が進行しジメタル化合物 **III** 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

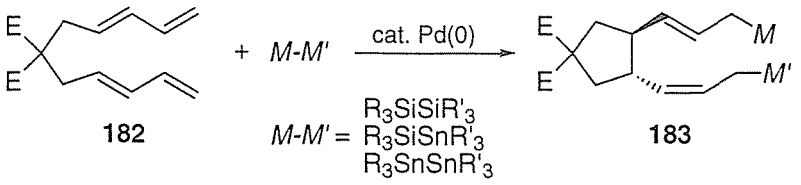


Scheme 73 に示した形式の反応は一般にビスメタル化反応と呼ばれており、本反応では遷移金属触媒として 10 族元素であるニッケル、パラジウム、白金が主として用いられている。一方、多重結合に付加するビメタリックな化合物には典型元素同士の結合を持つものが多い。特に 14 族元素を含む化合物を利用した反応は、1970 年代前半から現在まで数多く報告されている。例えば、Si-Si[34]、Sn-Sn[35]、Ge-Ge 結合 [36]などの同じ金属同士の結合を持つ化合物だけでなく、Si-Sn[37]、Si-Ge 結合 [38]、あるいは Si-B[39]、Sn-B[40]結合など、異なる金属同士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 [39a,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 [39b,c]。

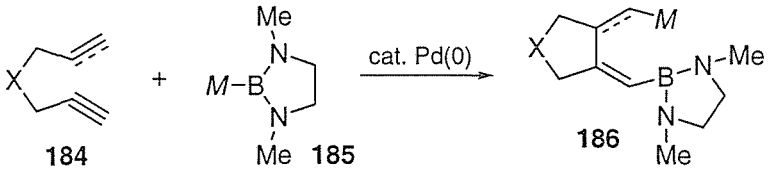
Scheme 74

Tsuji *et al.*



182 183

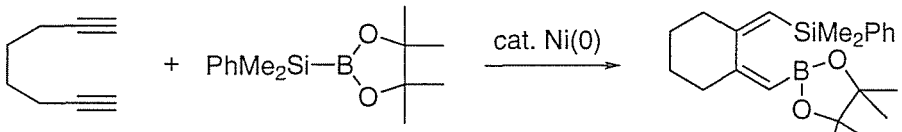
Tanaka *et al.*



184 185 186

(*M* = R_3Si or R'_3Sn)

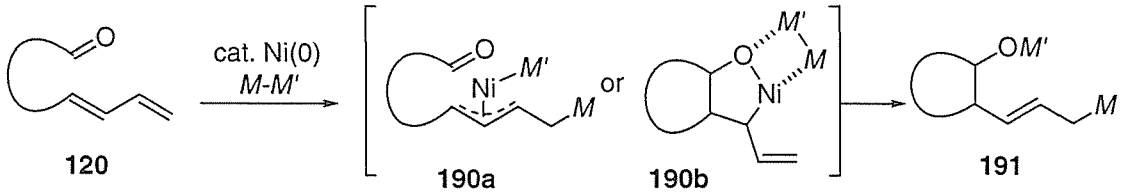
Ito *et al.*



187 188 189

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



120 190a 190b 191

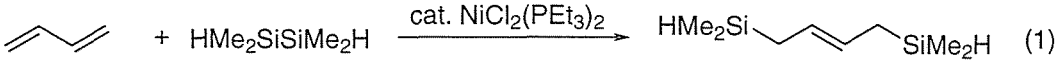
191 はアリルメタル側鎖を持つことから、さらに有機合成に利用できる可能性がある。また、ビメタリックな化合物を用いる閉環反応が、第二章で記したようにπ-アリルニッケル中間体 **190a**、あるいはニッケラサイクル中間体 **190b** のいずれの過程を経て進行するのかにも興味がもたれた。さらに Scheme 75 に示した環化反応が立体選択的に進行するならば、第二章で述べたシランを用いる閉環反応の場合と同様に、ビスメタル化を伴う本反応も不斉環化反応へと展開し得る。以下、1,3-ジエンとアルデヒドの閉環反応を、ビメタリックな化合物を用いる環化反応へ展開すべく検討した結果について記す。

第二節　ビスシリル化を伴う環化反応の開発

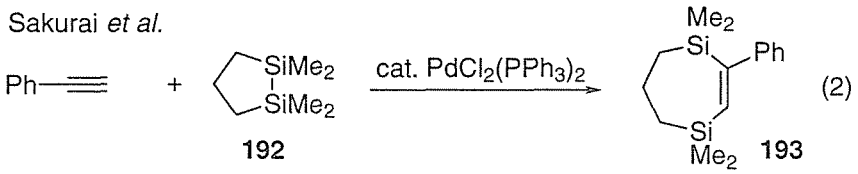
ケイ素-ケイ素結合を有する化合物、すなわちジシランを多重結合に反応させる例はこれまで数多く報告されている[34]。1972 年、熊田らはニッケル触媒によってテトラメチルジシランがブタジエンに 1,4 付加することを見いだした (式 1)[34e]。この反応はジシランの炭素-炭素多重結合に対する付加反応の最初の例である。その後、1975 年に桜井[34f]、熊田[34g]らによってジシランのアルキンへの付加反応が初めて報告された。桜井らはパラジウム触媒存在下、フェニルアセチレンに環状ジシラン **192** が付加し、ジシラシクロヘプテン **193** が生成することを見いだした (式 2)。熊田らは触媒として $PdCl_2(PPh_3)_2$ 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)[34h]。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)[34i] (Scheme 76)。

Scheme 76

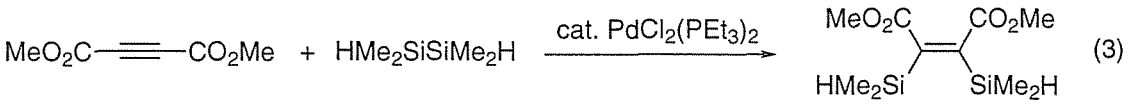
Kumada *et al.*



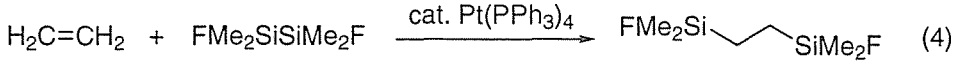
Sakurai *et al.*



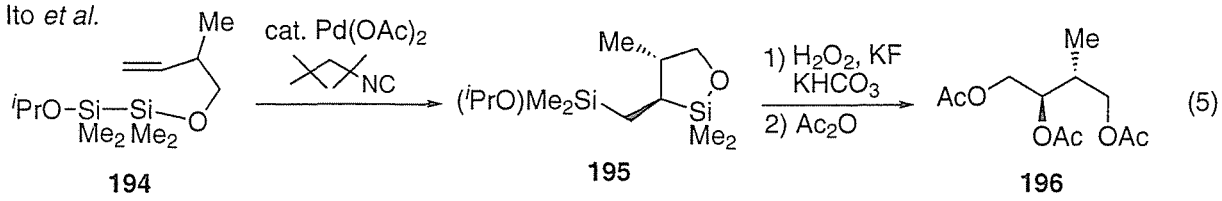
Kumada *et al.*



Tanaka *et al.*



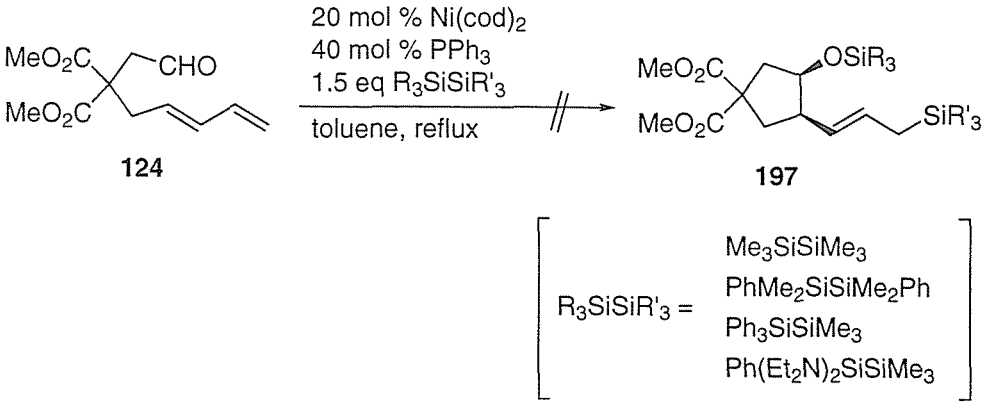
Ito *et al.*



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。

基質 **124** に対し 20 mol %の $Ni(cod)_2$ 及び 40 mol %の PPh_3 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 $Me_3SiSiMe_3$、$PhMe_2SiSiMe_2Ph$、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 $Ph_3SiSiMe_3$、$Ph(Et_2N)_2SiSiMe_3$ 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。

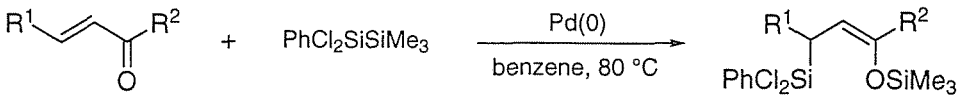
Scheme 77



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 $PhCl_2SiSiMe_3$ 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 °C 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)[34j]。

Scheme 78



そこで $PhCl_2SiSiMe_3$ 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 PPh_3 存在下、トルエン中 50 °C 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 Me_3Si 基および $Ph(EtO)_2Si$ 基の位置異性体が存在することがわかった[*2]。

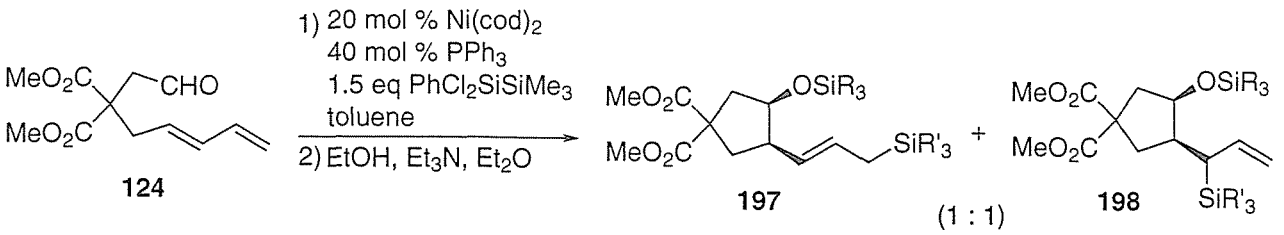


Table 10. Cyclization of **124** Using $PhCl_2SiSiMe_3$

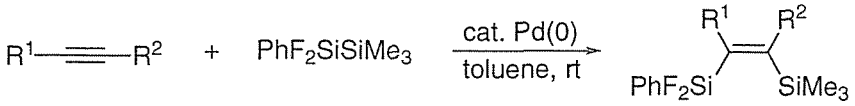
run	temp (°C)	time (hr)	base [a]	yield (%)
1	50	11	-	- [b]
2	80	18	$CaCO_3$	-
3	80	10	proton sponge	-
4	80	17	DABCO	-
5	80	12	$^iPr_2NEt$	38

[a] 4 mol eq of base was used.
[b] **124** was recovered in 68% yield.

以上の結果から、$PhCl_2SiSiMe_3$ 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 $PhF_2SiSiMe_3$ 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]。

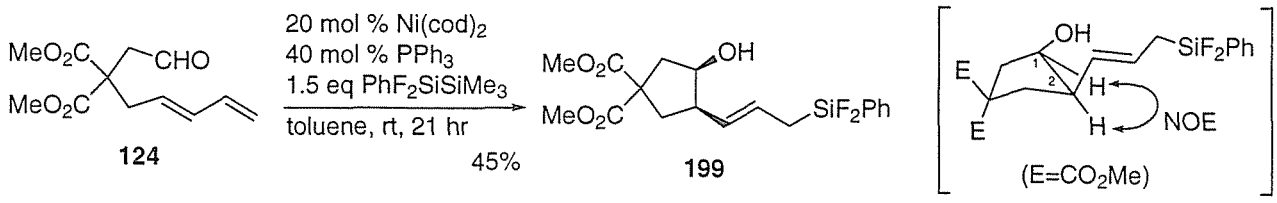
Scheme 79



本閉環反応に $PhF_2SiSiMe_3$ が適用可能ならば、$PhCl_2SiSiMe_3$ 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 $PhF_2SiSiMe_3$ 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 $PhF_2SiSiMe_3$ 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



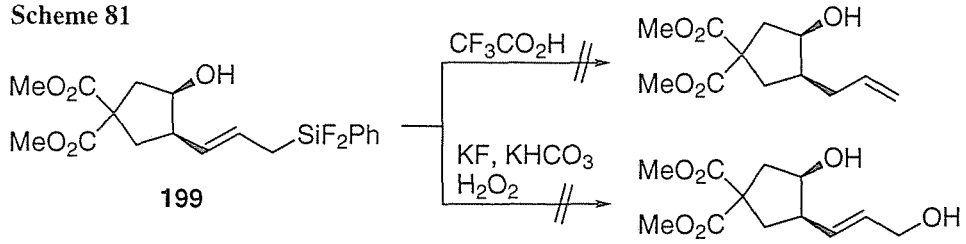
199 の側鎖の立体化学は五員環上の C1 位および C2 位のプロトン間に NOE が観測されたことから、シランを用いた系と同様に *syn* の関係に制御されていることが確認された。また $PhF_2SiSiMe_3$ を用いる本反応では、PhF_2Si 基がオレフィン側鎖の 3'位に選択的に導入されていた。**199** がアルコール体として得られてきた理由に関しては明らかではないが、$PhF_2SiSiMe_3$ を用いることによって

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 CF_3CO_2H 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。

Scheme 81



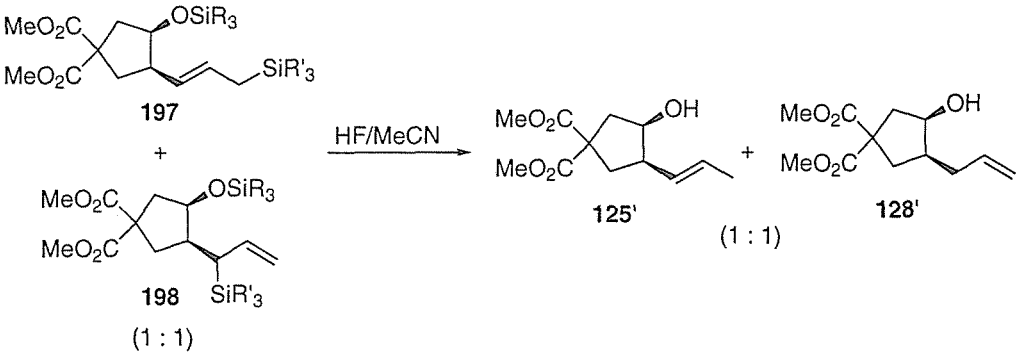
従って閉環体 **199** のアリルシリル基を有機合成的に利用することは困難であると予想された。しかし、$PhF_2SiSiMe_3$ のように非対称なジシランが本閉環反応に高い活性を示したことは、非常に興味深い結果であると考えられる。そこで次節において、異なる金属同士の結合を有するヘテロビメタリックな化合物を用いて閉環反応を検討することとした。

****

*1　反応終了後、系内にエタノールを加えケイ素上の塩素をエトキシ基で置換した後に、閉環体を単離した。

*2　閉環体 **197**、**198** は ^{1}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 Me_3Si 基、$Ph(OEt)_2Si$ 基の位置異性体の比は決定できなかった。

Scheme 82



****

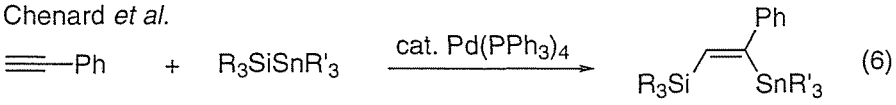
第三節　シリルスタニル化を伴う環化反応の開発

第一項　シクロペンタン誘導体の合成

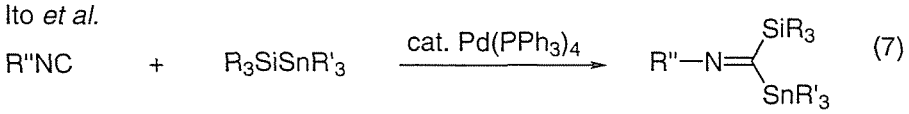
ヘテロビメタリックな化合物として、ケイ素-スズ結合を持つ $Me_3SiSnBu_3$（本論文中では、ケイ素-スズ結合を持つ化合物を総称してシリルスタナンと記す）を用い、環化反応を検討することにした。$Me_3SiSnBu_3$ はケイ素とスズという異なる金属同士の結合を持つため非常に興味深い反応性を示すことが知られている。その代表的な例を以下に示した (Scheme 83)。1985 年に Mitchell[37a]、Chenard[37b]らはそれぞれ独立して、パラジウム触媒存在下シリルスタナンがアルキンに付加することを初めて見い出した (式 6)。その後、伊藤らはパラジウム触媒によりシリ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]。

Scheme 83

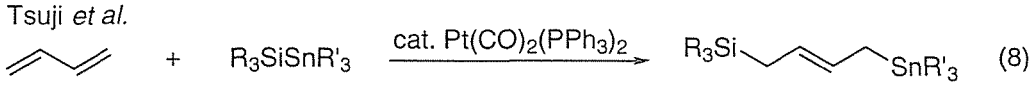
Mitchell *et al.*
Chenard *et al.*



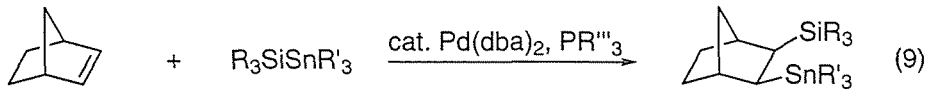
Ito *et al.*



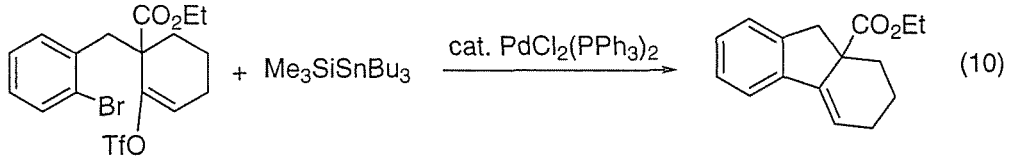
Tsuji *et al.*



Tsuji *et al.*

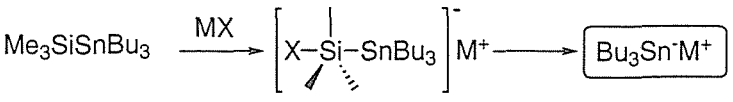


Mori *et al.*



一方、当研究室では $Me_3SiSnBu_3$ が極性溶媒中 CsF、R_4NCl 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(Bu_3Sn^-)が生成することを見い出しており、この Bu_3Sn^-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]。

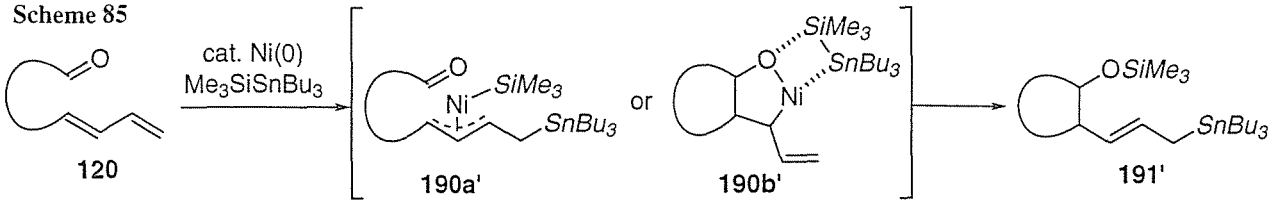
Scheme 84



MX = CsF, R_4NCl, TASF[$(Et_2N)_3SSiMe_3F$]

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。

Scheme 85



そこで、$Me_3SiSnBu_3$ 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 $Me_3SiSnBu_3$ 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)。PPh_3、$P(OEt)_3$、$P(Cy)_3$ 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、PMe_2Ph 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)。

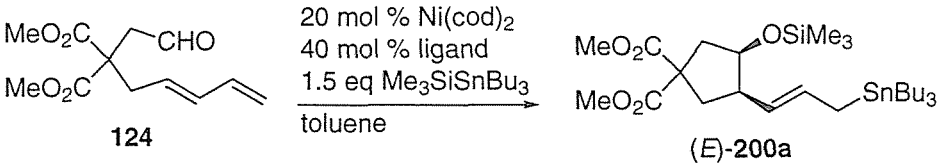
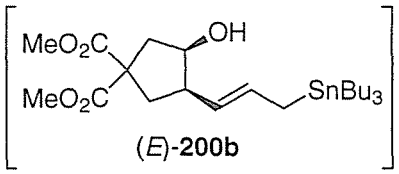


Table 11. Effect of Ligand

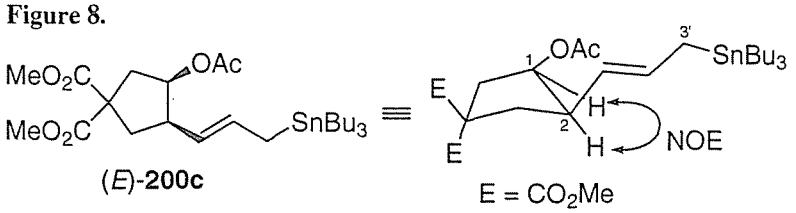
run	ligand	temp (°C)	time (hr)	yield (%)
1	PPh_3	reflux	18	-
2	$P(OEt)_3$	50	11	-
3	PCy_3	50	13	-
4	PMe_2Ph	rt	24	23[a]

[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。

Figure 8.



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。

PMe_2Ph 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。

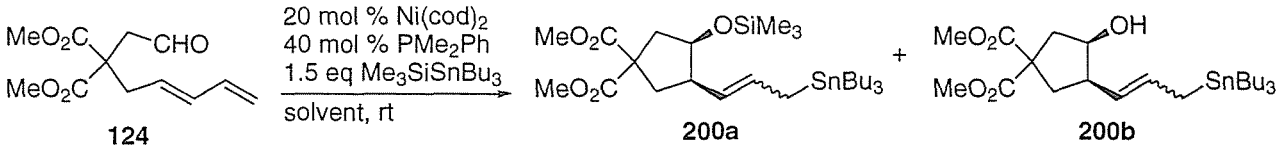


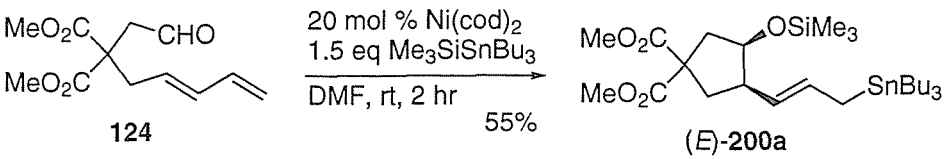
Table 12. Nickel-Catalyzed Cyclization of **124** in the Presence of $Me_3SiSnBu_3$

run	solvent	time (hr)	yield (%) (200a+200b)	ratio (200a/200b)	ratio of *E*/*Z* 200a	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

[a]Ratio of *E* to *Z* was not determined.

一方 $Me_3SiSnBu_3$ 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

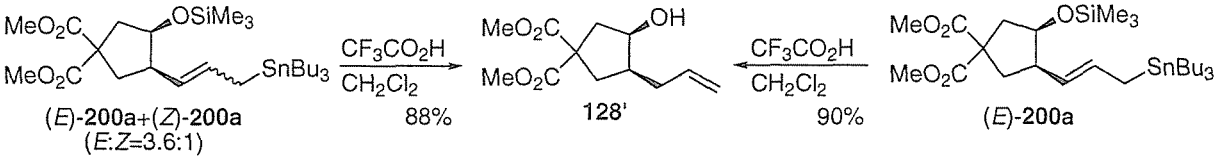


以上の結果、シリルスタナンを利用した本閉環反応は、DMF を溶媒として用いた場合に収率良く進行することがわかった。

****

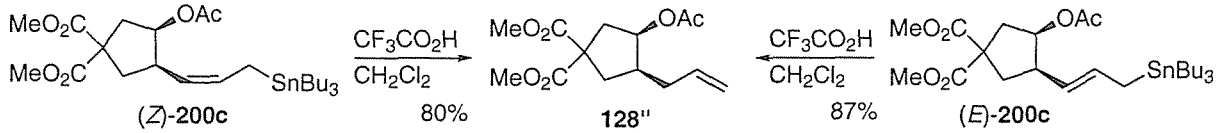
*1　^{1}H NMR スペクトルの解析から **200a** はオレフィンの幾何異性体の混合物であると推測されたが、それらを分離することが困難であった。そこで構造を確認すべく、混合物のまま CF_3CO_2H と反応させたところ、既に構造が決定されている **128'**が単一異性体として生成した (Scheme 87)。従って、**200a** は 5 員環構造を有しており、側鎖の立体配置は *syn* に制御されていることが確認できた。また、酸によるアリルスタナンの炭素-スズ結合の切断は、S_E2'機構で進行することが知られている [45]。従って本結果は、混合物中のいずれの閉環体も側鎖の 3'位にスタニル基を持つことを示しており、それぞれオレフィンの幾何異性体であることも確認できた。また、Scheme 86 に示した(*E*)-**200a** の側鎖の立体配置は、同様の方法で **128'**へ変換できたことから、やはり *syn* に制御されていることがわかった。

Scheme 87



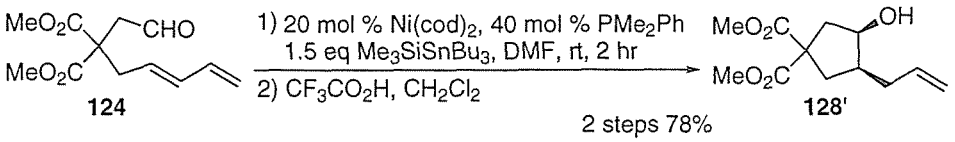
一方、アルコール体(*Z*)-**200b** は(*E*)-**200b** と容易に分離できたことから、平面構造を決定することができた。(*Z*)-**200b** をアセタート体(*Z*)-**200c** に変換した後、CF_3CO_2H との反応で生成した **128''**のスペクトルデータは、Figure 8 で立体配置が決定されている(*E*)-**200c** から得られた **128''**と完全に一致した。従って(*Z*)-**200b** の側鎖の立体化学も *syn* の関係にあることがわかった (Scheme 88)。

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 CF_3CO_2H 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。

Scheme 89

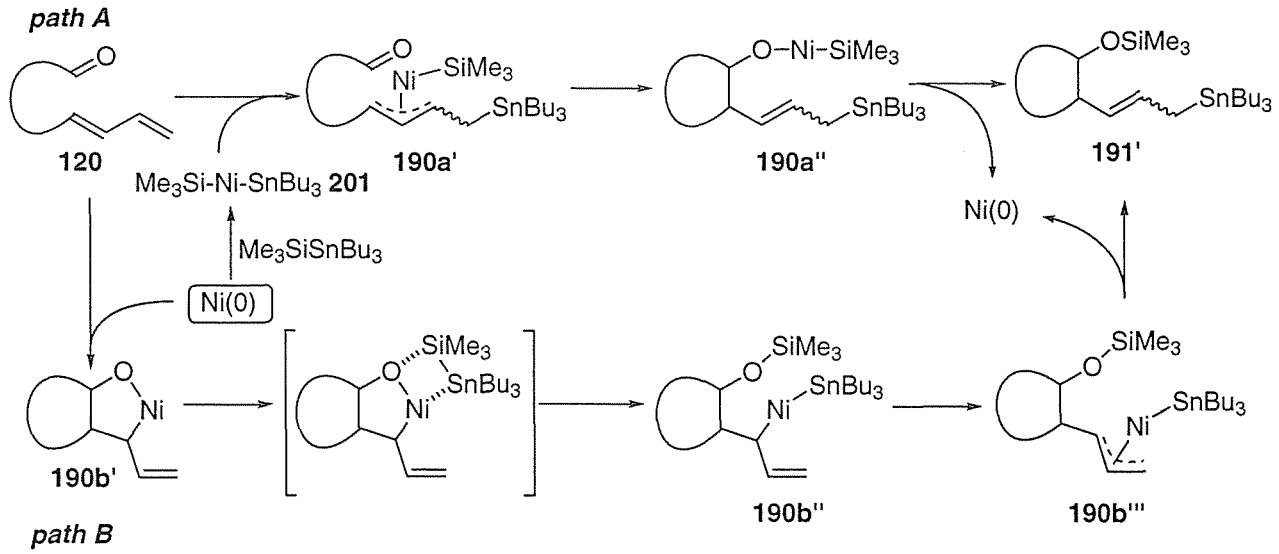


*3　トルエン中で PMe_2Ph を加えずに反応させると、80 °C でも反応は全く進行しなかった。DMF 中では PMe_2Ph を添加しなくても反応が進行したのは、おそらく $Me_3SiSnBu_3$ のケイ素原子に DMF が配位し、高配位のシリカートを形成することによってケイ素-スズ結合の活性化が起こっているためではないかと考えている。

****

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-スズ結合にジエンが挿入し、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 で示した経路では、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)。PMe_2Ph の存在下で基質 **176** と $Me_3SiSnBu_3$ 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 PMe_2Ph 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、PMe_2Ph 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、PMe_2Ph 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。

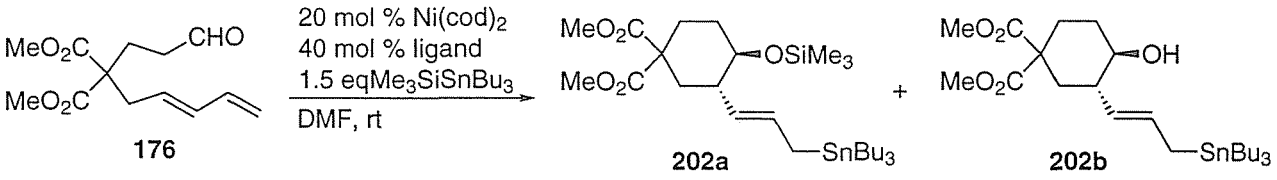


Table 13. Cyclization of **176** Using $Me_3SiSnBu_3$

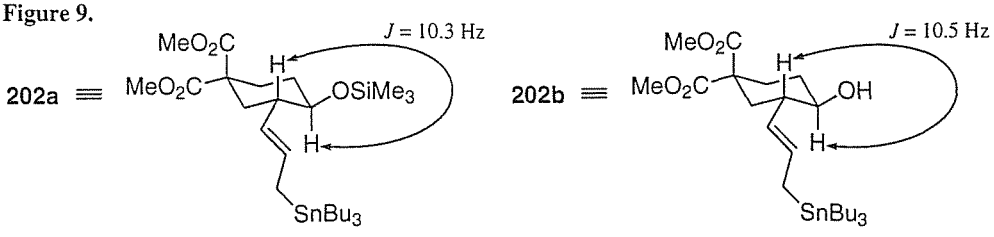
run	ligand	time (hr)	yield(%) **(202a+202b)**	ratio **(202a/202b)**
1	PMe_2Ph	5	51	1 / 7.5
2	-	6	31	1.8 / 1

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 ^{1}H 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 ^{1}H 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)。

Figure 9.



****

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、PMe_2Ph の存在下で基質 **42** と $Me_3SiSnBu_3$ 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 PMe_3Ph 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)。

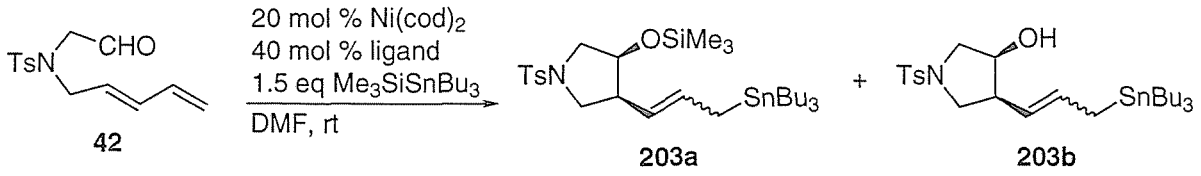


Table 14. Cyclization of **42** Using $Me_3SiSnBu_3$

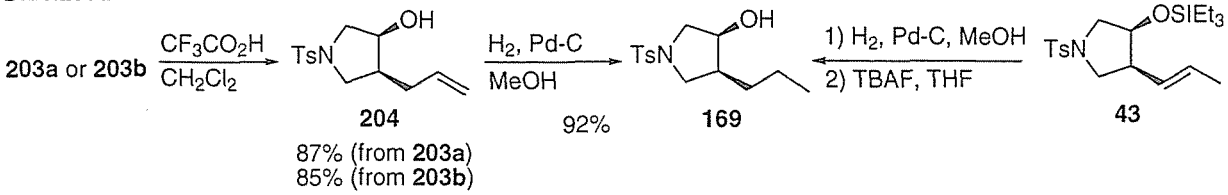
run	ligand	time (hr)	yield(%) (**203a+203b**)	ratio (**203a/203b**)	ratio of *E/Z* **203b**	**203b**
1	PMe_2Ph	2	38	1 / 1.9	3 / 1	2.4 / 1
2	-	2	18	>99 / 1	>99 / 1	–

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。

****

*2　閉環体 **203a** 及び **203b** はいずれもオレフィンの幾何異性体の混合物として生成していると推測された。そこで以下に示した方法で構造を決定した (Scheme 91)。すなわち **203a** 及び **203b** をそれぞれ CF_3CO_2H と反応させたところ、いずれの化合物からも末端オレフィンを持つ **204** が生成した。本結果から、**203a** と **203b** のいずれの閉環体においてもトリブチルスタニル基がオレフィン側鎖の 3'位に位置していることがわかり、それぞれオレフィンの幾何異性体であることが確認できた。また、**204** を水素化反応に付して得られた **169** の機器スペクトルデータは、既に立体配置が決定している **43** から変換した **169** と一致した。従って **203a** 及び **203b** のいずれの閉環体においても側鎖の立体配置は *syn* に制御されていることが確認できた。

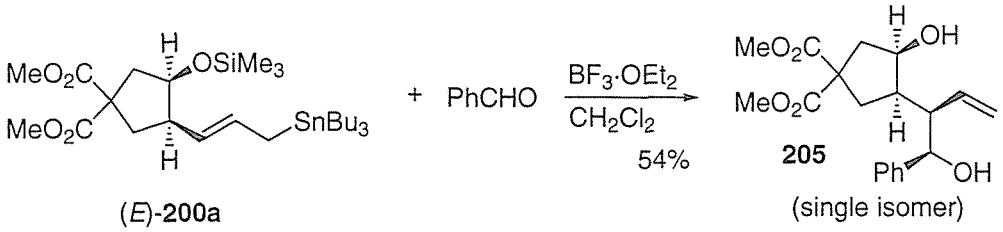
Scheme 91



****

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、BF_3·OEt_2 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]。

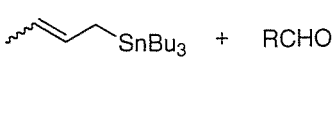
Scheme 92



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。

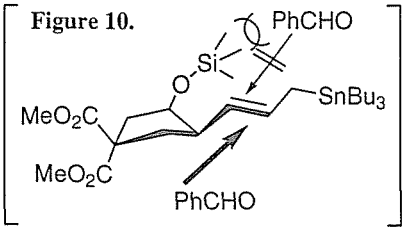
****

*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 BF_3·OEt_2 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。



(11)

Figure 10.



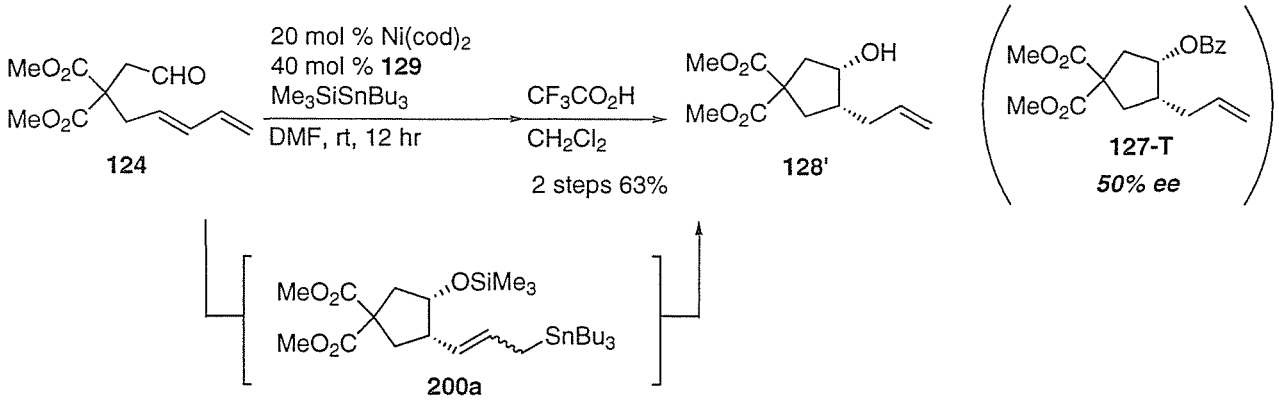
****

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 CF_3CO_2H 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、CF_3CO_2H 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。

Scheme 93



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。

結語

本論文は以下に記す如く要約できる。

1. 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]。

2. 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]。

3. 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

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
^{1}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 ($[\alpha]_D$)、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

$[\alpha]_D$: 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 PF_{254} 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 分撹拌した。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撹拌した。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。

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_-[(2_E_)-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 °C で **52** (435 mg, 1.32 mmol)の DMF (4 ml)溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (291 mg, 1.98 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加え室温で 20 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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu), 327, 281, 213, 199, 182, 155, 91

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

_N_-(2-Hydroxyethyl)-_N_-[(2_E_)-2,4-pentadienyl]-_p_-toluenesulfonamide (55)

54 (486 mg, 1.23 mmol)の THF (5 ml)溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.9 ml, 1.90 mmol)を加え同温にて 15 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, $CDCl_3$) 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^+-CH_2OH), 184, 155, 126, 91, 67

EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{16}NO_2S$ (M^+-CH_2OH) 250.0882, found 250.0861.

_N_-Formylmethyl-_N_-[(2_E_)-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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{17}NO_3S$ 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)、PPh_3 (23.9 mg, 0.0911 mmol)の THF (2.4 ml)溶液に、Et_3SiH (0.18 ml, 1.13 mmol)、**43** の THF (3.3 ml)溶液を加え室温で 6 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: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, $CDCl_3$) 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 $C_{20}H_{33}NO_3SSi$: 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*-[(3*E*)-3,5-hexadienyl]-*p*-toluenesulfonamide (57)**

52 (1.52 g, 4.61 mmol)の THF (6 ml)溶液に PPh_3 (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, $CDCl_3$) 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 $C_{20}H_{32}NO_3SSi$ (M^+-Me) 394.1873, found 394.1874.

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

57 (1.01 g, 2.47 mmol)の THF (10 ml)溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 3.7 ml, 3.70 mmol)を加え同温にて 30 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, $CDCl_3$) 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 分撹拌した。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, $CDCl_3$) 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^+-C_5H_7), 226, 212, 155, 139, 91, 81

EI-HRMS calcd for $C_{10}H_{12}NO_3S$ (M^+-C_5H_7) 226.0538, found 226.0538.

＜**46** を基質とする閉環反応＞

(3*S,4*R**)-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)、PPh_3 (29.4 mg, 0.112 mmol)の THF (3 ml)溶液に、Et_3SiH (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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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).

—アゼピン誘導体 **49** の合成に関する実験—

＜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 °C で **60** (543 mg, 1.52 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (344 mg, 2.34 mmol)の DMF (2 ml)溶液を加え室温で 30 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, $CDCl_3$) 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 $C_{21}H_{34}NO_3SSi$ 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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.9 ml, 1.90 mmol)を加え同温にて 30 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, $CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{23}NO_3S$ 309.1417, found 309.1435.

***N*-(3-Formylpropyl)-*N*-[(2*E*)-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 分撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{21}NO_3S$ 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)、PPh_3 (42.5 mg, 0.162 mmol)の THF (4.3 ml)溶液に、Et_3SiH (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 時間撹拌した。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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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-[(1*E*)-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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 95 ml, 0.0950 mmol)を加え同温にて 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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}

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) 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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{25}NO_3S$ 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 分撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 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 $C_{16}H_{23}NO_3S$: 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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 分撹拌した。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。

第一章第二節の実験

＜基質 66 の合成＞

(5*S*)-5-[(1-Ethoxyethoxy)methyl]-1-[(2*E*)-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 °C で **63** (937 mg, 5.01 mmol)の DMF (5 ml)溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (956 mg, 6.49 mmol)の DMF (2.5 ml)溶液を加え室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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, $CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{23}NO_3$ 253.1679, found 253.1680.

(5*S*)-5-Hydroxymethyl-1-[(2*E*)-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·H_2O を加え、室温で 15 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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, 10.2 Hz, 1 H)

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

EI-HRMS calcd for $C_{10}H_{15}NO_2$ 181.1090, found 181.1077

$[\alpha]_D^{27}$ +97.8 (*c* 2.00, $CHCl_3$).

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

(5*S*)-5-Formyl-1-[(2*E*)-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 °C 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 分撹拌した。反応溶液をエーテルで希釈した後、0 °C 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, $CDCl_3$) 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-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＞

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triethylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (67) and (3*S*,4*S*,5*S*)-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)、PPh_3 (30.1 mg, 0.116 mmol)及び Et_3SiH (0.23 ml, 1.44 mmol)、の THF (7.2 ml) 溶液を室温で 12.5 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: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, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{29}NO_2Si$ 295.1970, found 295.1973

$[\alpha]_D^{22}$ +6.63 (*c* 1.25, $CHCl_3$) (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, $CDCl_3$) 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); ^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) 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

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, $CHCl_3$) (95% ee)

(鏡像異性体過剰率の決定方法)

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-Aza-4-hydroxy-3-[(1*E*)-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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.11 ml, 0.11 μmol)を加え同温にて 15 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=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, $CDCl_3$) 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 $C_{10}H_{15}NO_2$ 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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 65 μl, 65.0 μmol)を加え同温にて 15 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, $CDCl_3$) 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).

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-Aza-4-benzoyloxy-3-[(1*E*)-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, $CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{19}NO_3$ 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

(3*S*,4*S*,5*S*)-1-Aza-4-benzoyloxy-3-[(1*E*)-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, $CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{19}NO_3$ 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

＜Ph_3SiH を用いた閉環反応＞

(Table 1, run 2 の実験)

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-Aza-3-[(1*E*)-propenyl]-4-triphenylsilyloxybicyclo[3.3.0]octan-8-one (67') and (3*S*,4*S*,5*S*)-1-Aza-3-[(*1E*)-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)、PPh_3 (29.4 mg, 0.112 mmol)及び Ph_3SiH (365 mg, 1.13 mmol)の THF (7 ml)溶液を 0 °C で 1.5 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: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, $CDCl_3$) 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, $CDCl_3$) 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

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{10}H_{15}NO_2$
Formula Weight	181.23
Crystal Color, Habit	colorless, prismatic
Crystal Dimensions	0.10 X 0.10 X 0.48 mm
Crystal System	tetragonal
Lattice Type	Primitive
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2θ range)	20 (44.2 - 48.6°)
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.14°
Lattice Parameters	a = 10.847(1) Å c = 17.383(4) Å V = 2045.4(5) Å^3
Space Group	$P4_12_1$ (#92)
Z value	8
D_{calc}	1.177 g/cm^3
F_{000}	784.00
μ(CuKα)	6.62 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku AFC5S
Radiation	CuKα (λ = 1.54178 Å) graphite monochromated
Attenuator	Ni foil (factors = 1.00, 3.57, 12.70, 45.11)
Take-off Angle	6.0°
Detector Aperture	9.0 mm horizontal 13.0 mm vertical
Crystal to Detector Distance	258 mm
Temperature	23.0°C
Scan Type	ω-2θ
Scan Rate	16.0°/min (in ω) - up to 3 scans
Scan Width	(0.89 + 0.30 tan θ)°
$2\theta_{max}$	120.1°
No. of Reflections Measured	Total: 963
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.4700 - 1.0688)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR88)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	$\Sigma w(\|Fo\| - \|Fc\|)^2$
Least Squares Weights	$\frac{1}{\sigma^2(Fo)} = \frac{4Fo^2}{\sigma^2(Fo^2)}$
p-factor	0.00
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (I>3.00σ(I))	463
No. Variables	178
Reflection/Parameter Ratio	2.60
Residuals: R; Rw	0.062 ; 0.052
Goodness of Fit Indicator	3.08
Max Shift/Error in Final Cycle	3.87
Maximum peak in Final Diff. Map	0.19 e^-/Å^3

Minimum peak in Final Diff. Map -0.18 $e^-/\AA^3$

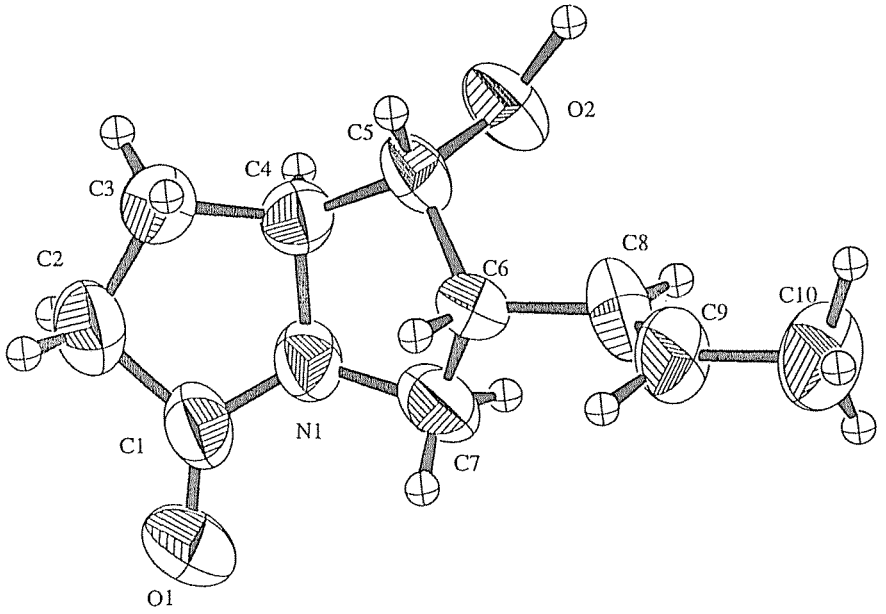
Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq}

atom	x	y	z	B_{eq}
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)
H(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)
H(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 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
H(12)	0.38(1)	0.56(1)	0.889(7)	13.7(9)
H(13)	0.45(1)	0.54(1)	0.942(5)	12.6(10)
H(14)	0.55(1)	0.54(1)	0.874(8)	13(1)
H(15)	0.218(10)	0.32(1)	0.700(5)	10(1)

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



EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{10}H_{15}NO_2$
Formula Weight	181.23
Crystal Color, Habit	clear, plate
Crystal Dimensions	0.22 X 0.30 X 0.03 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2θ range)	0 (0.0 - 0.0°)
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.00°
Lattice Parameters	a = 13.53(2) Å b = 7.932(2) Å c = 9.150(4) Å
	V = 982(2) Å^3
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z value	4
D_{calc}	1.225 g/cm^3
F_{000}	392.00
μ(MoKα)	0.00 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	RAXISII
Radiation	MoKα (λ = 0.71070 Å) graphite monochromated
Take-off Angle	2.8°
Detector Aperture	2.0 - 2.5 mm horizontal 2.0 mm vertical
Crystal to Detector Distance	21 mm
Temperature	22.0°C
Scan Type	ω
Scan Rate	0.0°/min (in ω) – up to 0 scans
Scan Width	(0.00 + 0.00 tan θ)°
$2\theta_{max}$	43.9°
No. of Reflections Measured	Total: 573
Corrections	Lorentz-polarization

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SHELXS86)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	$\Sigma w(\|Fo\| - \|Fc\|)^2$
Least Squares Weights	$\frac{1}{\sigma^2(Fo)} = \frac{4Fo^2}{\sigma^2(Fo^2)}$
p-factor	0.01
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (I>4.50σ(I))	322
No. Variables	178
Reflection/Parameter Ratio	1.81
Residuals: R; Rw	0.074 ; 0.084
Goodness of Fit Indicator	3.13
Max Shift/Error in Final Cycle	2.75
Maximum peak in Final Diff. Map	0.19 e^-/Å^3
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.22 e^-/Å^3

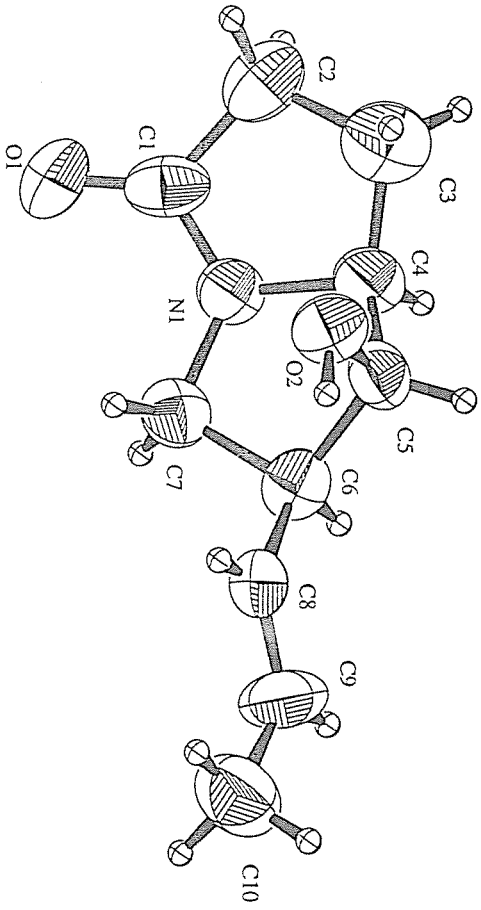
Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq}

atom	x	y	z	B_{eq}
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)
H(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	y	z	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

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


C2
C1
O1
C3
C4
N1
O2
C5
C7
C6
C8
C9
C10

第一章第三節第一項の実験

＜基質 **90** の合成＞

(5*S*)-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 °C で **85** (278 mg, 1.21 mmol)の DMF (3 ml)溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **86** の DMF (2 ml)溶液を加え 50 °C で 2 時間撹拌した。0 °C で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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, $CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{34}NO_4Si$ (M^+-Me) 344.2257, found 344.2257.

(5*S*)-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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.5 ml, 1.50 mmol)を加え同温にて 1 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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^+-CH_2OH), 200, 172, 156, 142

EI-HRMS calcd for $C_{11}H_{20}NO_3$ (M^+-CH_2OH) 214.1459, found 214.1444.

(5*S*)-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 °C でカリウム *tert*-ブトキシド(1.68 g, 1.50 mmol)を加え同温で 1 時間撹拌しイリドの 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 °C 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 分間撹拌した。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 °C 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 時間撹拌した。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·H_2O (11.6 mg, 60.9 mmol)を加え室温で 20 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) (*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.

(5*S*)-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 分撹拌した。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, 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＞

(7*R*,8*S*,8a*S*)-8-[(*1E*)-Propenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (91) and (7*S*,8*S*,8a*S*)-8-[(1*E*)-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)、PPh_3 (23.1 mg, 0.160 mmol)及び Et_3SiH (0.32 ml, 2.00 mmol)の THF (10 ml)溶液を室温で 12 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{31}NO_2Si$ 309.2124, found 309.2124.

＜基質 **90*E*** の合成＞

(5*S*)-1-[3-(1-Ethoxyethoxy)propyl]-5-[3-hydroxy-(1*E*)-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 °C 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 分間撹拌した。この溶液に-78 °C 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 分撹拌した。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 °C まで二時間かけて徐々に昇温した。0 °C 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、Ph_3PCHCO_2Et (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 °C 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 時間撹拌した。同温で少量のメタノールを加えた後、0 °C 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, $CDCl_3$) 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)

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

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 °C で *n*-ブチルリチウム (2.25 ml, 2.25 mmol)を加え同温で 1 時間撹拌しイリドの 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 °C 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 分間撹拌した。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 °C で上記の方法に従って調製したイリド THF 溶液に加え 0 °C で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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·H_2O (21.1 mg, 110 mmol)を加え室温で 12 時間撹拌した。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、**89*E*** (238 mg, 三工程 33%)が無色油状物質として得られた。

(5*S*)-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 **89*E*** (43.7 mg, 0.224 mmol)の塩化メチレン (3 ml)溶液を加え、室温で 30 分撹拌した。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、**90*E*** (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。

＜**90*E***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)、PPh_3 (18.4 mg, 0.0702 mmol)及びEt_3SiH (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。

＜Ph_3SiH用いた閉環反応＞

(7*R*,8*S*,8a*S*)-8-[(1*E*)-Propenyl]-7-triphenylsilyloxyindolizidin-3-one (91') and (7*S*,8*S*,8a*S*)-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)、PPh_3 (19.1 mg, 0.0728 mmol)及びPh_3SiH (237 mg, 0.910 mmol)のTHF (4.7 ml)溶液を0 °Cで1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: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': ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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': ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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＞

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

100 (34.5 mg, 0.111 mmol)のTHF (1 ml)溶液に0 °CでTBAF (1.0 M THF溶液, 0.13 ml, 0.130 mmol)を加え同温にて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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

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

95 (13.6 mg, 0.0697 mmol)のTHF (1 ml)溶液にPPh_3 (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 °C 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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

(7*R*,8*S*,8a*S*)-8-[(1*E*)-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 °C 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＞

(5*S*)-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 °C でカリウム *tert*-ブトキシド (683 mg, 6.09 mmol)を加え同温で 1 時間撹拌しイリドの 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 °C 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 時間撹拌した。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 °C 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·H_2O (11.6 mg, 60.9 μmol)を加え室温で 20 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{19}NO_2$ 209.1435, found 209.1454.

(5*S*)-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 分間撹拌した。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 $C_{12}H_{17}NO_2$ 207.1247, found 207.1234.

＜**98** を基質とする閉環反応＞

(7*R*,8*S*,8a*S*)-8-[(1*E*)-Butenyl]-7-triethylsilyloxyindolizidin-3-one (99) and (7*S*,8*S*,8a*S*)-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)、PPh_3 (23.1 mg, 0.0881 mmol)及び Et_3SiH (0.175 ml, 1.10 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を室温で 14 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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)
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{18}H_{33}NO_2Si$ 323.2252, found 323.2224
$[\alpha]_D^{21}$ -90.6 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

100 の機器スペクトルデータ
IR (neat) 1698, 1654, 1106 cm^{-1}
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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, $CHCl_3$).

＜**100** から **99** への変換:光延反転＞

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

100 (77.2 mg, 0.239 mmol)の THF (1 ml)溶液に 0 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.36 ml, 0.360 mmol)を加え同温にて 30 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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{19}NO_2$ 209.1430, found 209.1444
mp 80-83 °C
$[\alpha]_D^{22}$ -65.9 (*c* 1.15, $CHCl_3$).

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

101 (46.4 mg, 0.220 mmol)の THF (4 ml)溶液に PPh_3 (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 °C で 10%水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え室温で 3 時間撹拌した。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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

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

102 (40.6 mg, 0.194 mmol)のピリジン (1 ml)溶液に 0 °C 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 時間撹拌した。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＞

(7*R*,8*R*,8a*S*)-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 °C で *m*CPBA (226 mg, 1.31 mmol)を加え室温で 6 時間撹拌した。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 時間撹拌した後、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}

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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.

(7*R*,8*R*,8a*S*)-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 °C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 60 μl, 60 μmol)を加え同温にて 15 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}

^{1}H 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 = 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, $CDCl_3$) 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.

(7*R*,8*R*,8a*S*)-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 °C で TMSI (0.11 ml, 0.773 mmol)、DBU (0.27 ml, 1.81 mmol)を加え同温で 10 分撹拌した後、6.5 時間還流した。0 °C で 1%塩酸を加え同温で 30 分撹拌した。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, $CDCl_3$) 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.

(7*R*,8*R*,8a*S*)-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 °C で 10%水酸化ナトリウム水溶液(0.1 ml)を加え同温で 1.5 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{19}NO_3$ 225.1370, found 225.1375.

(7*R*,8*S*,8a*S*)-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 MnO_2 (496mg, 0.700 mmol)を加え室温で 23 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{17}NO_3$ 223.1229, found 223.1249
mp 158-160 °C
$[\alpha]_D^{21}$ -129.5 (*c* 1.09, $CHCl_3$).

(7*R*,8S,8a*S*)-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 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{19}NO_3$ 225.1366, found 225.1367
$[\alpha]_D^{24}$ -109.2 (*c* 1.11, $CHCl_3$).

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 分撹拌した。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、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, $CDCl_3$) 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 (ddd, *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 $C_{14}H_{22}O_6$ 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% $FeCl_3$·SiO_2 (175.3 mg, 0.108 mmol)を加え、同温にて 1 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{16}O_5$ 240.0998, found 240.1012.

＜PPh_3 を配位子とする **124** の環化反応＞

（Scheme 40 の実験）

(1*S*, 2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-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)、PPh_3 (30.2 mg, 0.115 mmol)及び Et_3SiH (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, $CDCl_3$) 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 $C_{18}H_{32}O_5Si$ 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)

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-propenyl]-1-triethylsilyloxycyclopentane (125a) and (1*S*,2*R*)-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 Et_3SiH (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)

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

PPh_3 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, $CDCl_3$) 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.

(1*S*,2*R*)-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。不溶物を濾去した後、濾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, $CDCl_3$) 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。不溶物を濾去した後、濾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）

—**125a** 及び **128a** の鏡像異性体過剰率の決定—Scheme 45

(1*S*,2*S*)-1-Benzoyloxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-propenyl]cyclopentane (127-I) and **(1*S*,2*S*)-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 $PdCl_2$ (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, $CDCl_3$) 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 $C_{19}H_{22}O_6$ 346.1417, found 346.1402

$[\alpha]_D^{23}$ +26.8 (*c* 1.66, $CHCl_3$) (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: (1*R*,2*R*)体: 11.7 min, (1*S*,2*S*)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, $CDCl_3$) 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 $C_{19}H_{23}O_7$ (M^++H) 363.1444, found 363.1416

$[\alpha]_D^{24}$ -3.72 (*c* 1.36, $CHCl_3$) (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: (1*R*,2*R*)体 :11.3 min, (1*S*,2*S*)体:19.1 min

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＞

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-[(1*E*)-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)、$Ni(cod)_2$ (7.7 mg, 0.028 mmol)、**129** (10.8 mg, 0.0562 mmol)及び $^tBu_2MeSiH$ (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, $CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{23}O_5Si$ 299.1315 (M^+-Bu^t), found 299.1320
$[\alpha]_D^{24}$ +2.61 (*c* 1.57, $CHCl_3$) (16% ee).

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-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)、$Ni(cod)_2$ (7.8 mg, 0.0284 mmol)、**129** (11.0 mg, 0.0572 mmol)及び $(EtO)_3SiH$ (0.23 ml, 1.39 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を-30 °C 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, $CDCl_3$) 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 (q, *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 $C_{18}H_{32}O_8Si$ 404.1866, found 404.1861
$[\alpha]_D^{23}$ +8.85 (*c* 1.78, $CHCl_3$) (73% ee).

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-propenyl]-1-triphenylsilyloxycyclopentane (125d) and (1*S*,2*R*)-4,4-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)、$Ni(cod)_2$ (7.7 mg, 0.0280 mmol)、**129** (10.8 mg, 0.0562 mmol)及び Ph_3SiH (364.4 mg, 1.39 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を 0 °C 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）。

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1*E*)-propenyl]cyclopentane (125e) and (1*S*,2*R*)-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 Ph_2MeSiH (0.28 ml, 1.40 mmol)の DMF (5.6 ml)溶液を-20 °C 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）。

(1*S*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-dimethylphenlsilyloxy-2-[(1*E*)-propenyl]cyclopentane (125f) and (1*S*,2*R*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-dimethylphenylsilyloxy-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 $PhMe_2SiH$ (0.215 ml, 1.40 mmol)の THF (5.6 ml)溶液を 0 °C 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 ^{1}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＞

—閉環体 **125e** 及び **128e** から **127-I**、**131** への変換—Scheme 46 の実験

「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 $PdCl_2$ (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)

(1*R*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-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%、$[\alpha]_D^{22}$ +7.27 (*c* 1.15, $CHCl_3$ (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 PPh_3 (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}

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{19}H_{22}O_6$ 346.1416, found 346.1438

$[\alpha]_D^{23}$ -8.60 (*c* 2.42, $CHCl_3$) (27% ee).

このベンゾアート体 (70.9 mg, 0.205 mmol)のメタノール (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, $CDCl_3$) 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^+-H_2O), 164, 105, 59

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{16}O_4$ 224.1048 (M^+-H_2O), found 224.1051

$[\alpha]_D^{24}$ -3.23 (*c* 1.93, $CHCl_3$) (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濾去した後、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、$\mathbf{133}_{major}$ と $\mathbf{133}_{minor}$ (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}

$\mathbf{133}_{major}$: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)

$\mathbf{133}_{minor}$: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{21}H_{22}F_3O_6$ (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(1*S*,2*S*)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 $PdCl_2$ (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(1*S*,2*S*)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 (1*S*,2*S*)体のピークと一致した。

第二章第三節の実験

—$^{i}Bu_2Al(acac)$を用いたの環化反応—

Scheme 52 の実験

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

$Ni(cod)_2$ (7.7 mg, 0.0280 mmol)及び PPh_3 (14.7 mg, 0.0560 mmol)のトルエン溶液 (2.2 ml)に、$^{i}Bu_2Al(acac)$ (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, $CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{18}O_5$ 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。不溶物を濾去した後、濾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_2Ph 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)、PMe_2Ph (16.0 μl, 0.112 mmol)の THF (2.2 ml)溶液に、Et_3SiH (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）。

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 °C で **155** (2.47 g, 6.58 mmol)の THF (10 ml)溶液を滴下し、室温で 30 分撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (1.26 g, 8.56 mmol)の THF (3 ml)溶液を滴下し、50 °C で 2.5 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu+H), 214, 196, 168, 150, 122, 105, 67, 57

EI-HRMS calcd for $C_{14}H_{22}O_5$ 270.1467 (M^+-^{t}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 °C 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濾去した。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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu+H), 212, 194, 166, 150, 138, 122, 83, 68, 57

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

＜**158** を基質とする不斉環化反応＞

Scheme 62 の実験

(1*S*,2*S*)-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 °C 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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}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^+-^{t}Bu+H), found 432.2173

$[\alpha]_D^{23}$ +5.80 (*c* 1.04, $CHCl_3$) (66% ee).

（ベンゾアート体 **165'**への変換）

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

165c (66.6 mg, 0.136 mmol)の MeCN (1 ml)溶液に、0 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}BuO), 318 (M^+-^{t}Bu*2+H*2), 301, 252, 196, 150, 105, 57

EI-HRMS calcd for $C_{17}H_{18}O_6$ 318.1103 (M^+-^{t}Bu*2+H*2), found 318.1117

$[\alpha]_D^{23}$ +20.6 (*c* 1.78, $CHCl_3$) (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 °C 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 **127-**

I 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 °C で **160** (1.57 g, 3.78 mmol)の THF (7 ml)溶液を滴下し、室温で 20 分撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (657 mg, 4.47 mmol)の THF (2 ml)溶液を滴下し、室温で 45 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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu), 213, 197, 165, 105, 67

EI-HRMS calcd for $C_0H_{27}O_5Si$ 423.1628 (M^+-^{t}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 °C で DIBAL-H (1.01 M トルエン溶液, 36 ml, 36.4 mmol)を滴下した。0 °C まで徐々に昇温し、0 °C にて 2 時間撹拌した。0 °C 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, $CDCl_3$) 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 $C_{26}H_{37}O_3Si$ 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 °C 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 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{22}O_3$ 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 °C 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濾去した。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, $CDCl_3$) 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＞

(2*S*,3*S*)-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 °C 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, $CDCl_3$) 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, $CHCl_3$) (64% ee).

（ベンゾアート体 **166'**への変換）

2-Benzoyloxy-7,7-Dimethyl-3-[(1*E*)-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 °C 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, $CDCl_3$) 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, $CHCl_3$) (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、^{t}BuPh$_2$SiCl (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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu), 349, 331, 289, 271, 253, 199, 151, 133, 105

EI-HRMS calcd for $C_{22}H_{27}O_3Si$ 367.1729 (M^+-^{t}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, $CDCl_3$) 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),

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 $C_{12}H_{19}O_3$ 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 °C 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）

(3*R*,4*R*)-4-[(1*E*)-Propenyl]-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-triethoxysilyloxypyrrolidine (167c) and (3*R*,4*R*)-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 °C 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）

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

(3*R*,4*R*)-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 °C 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。不溶物を濾去した後、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ー (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, $CDCl_3$) 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)
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{21}NO_3S$ 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 時間撹拌した。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: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 °C で TBAF(1.0 M THF 溶液, 90 ml, 0.09 mmol)を加え同温にて 10 分撹拌した。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 $PdCl_2$ (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}
^{1}H 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*

= 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), 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 $C_{16}H_{22}O_4NS$ (M^++H) 324.1269, found 324.1266
$[\alpha]_D^{23}$ -1.98 (*c* 1.95, $CHCl_3$) (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: (3*R*,4*R*)体: 21.5 min, (3*S*,4*S*)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, $CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{22}O_5NS$ (M^++H) 340.1218, found 340.1246
$[\alpha]_D^{22}$ +13.7 (*c* 1.18, $CHCl_3$) (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
流出速度: 1.5 ml/min
保持時間: (3*R*,4*R*)体: 26.2 min, (3*S*,4*S*)体: 39.5 min

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。

＜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）

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濾去した後、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}

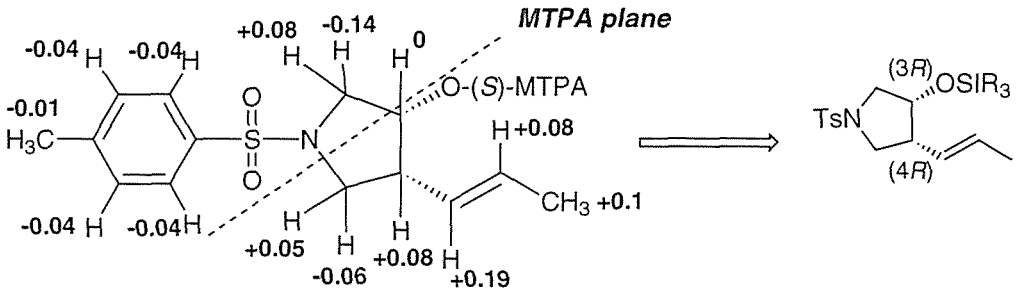
171$_{major}$: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 3.04 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.31 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.60 (dd, *J* = 9.7, 7.8 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.36 (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$_{minor}$: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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.

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。



＜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(3*R*,4*R*)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 $PdCl_2$ (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 °C で **173** (1.56 g, 5.14 mmol)の THF (8 ml)溶液を滴下し、室温で 30 分撹拌した。この懸濁液に 0 °C で **53** (1.14 g, 7.77 mmol)の THF (3 ml)溶液を滴下し、室温で 3 時間撹拌した。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, $CDCl_3$) 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^+-^{t}Bu), 283, 255, 223, 195, 163, 121, 89, 59

EI-HRMS calcd for $C_{15}H_{25}SiO_5$ 313.1471 (M-^{t}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 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{21}O_5$ 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 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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^+-H_2O), 223, 197, 176, 117, 67

EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{16}O_4$ 236.1048 (M^+-H_2O), found 236.1053.

＜PPh_3 を配位子とする **176** の環化反応＞

(Scheme 70 の実験)

(1*R*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-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)、PPh_3 (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, $CDCl_3$) 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）

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

(1*R*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1*E*)-propenyl]cyclohexane (177e) and (1*R*,2*S*)-4,4-Bismethoxycarbonyl-1-diphenylmethylsilyloxy-2-[(1*E*)-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Ph_2MeSiH (0.28 ml, 1.40 mmol)の DMF (5.6 ml))溶液を 0°C 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

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

177c (85.8 g, 0.205 mmol)の MeCN 溶液 (1 ml)に 0 °C 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 °C 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, $CDCl_3$) 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^+-H_2O), 179, 132, 119, 91, 68
EI-HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O_4$ 238.1205 (M^+-H_2O), 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。不溶物を濾去した後、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, $CDCl_3$) 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 °C 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 °C 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。不溶物を濾去した後、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

(1*R*,2*S*)-1-Benzoyloxy-4,4-bismethoxycarbonyl-2-[(1*E*)-propenyl]cyclohexane (177') and (1*R*,2*S*)-1-Benzoyloxy-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 °C 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 $PdCl_2$ (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}

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{19}H_{21}O_5$ (M^+-OMe) 329.1389, found 329.1413
$[\alpha]_D^{22}$ -45.5 (*c* 1.51, $CHCl_3$) (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}
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $CHCl_3$) (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 °C 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

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濾去した後、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}

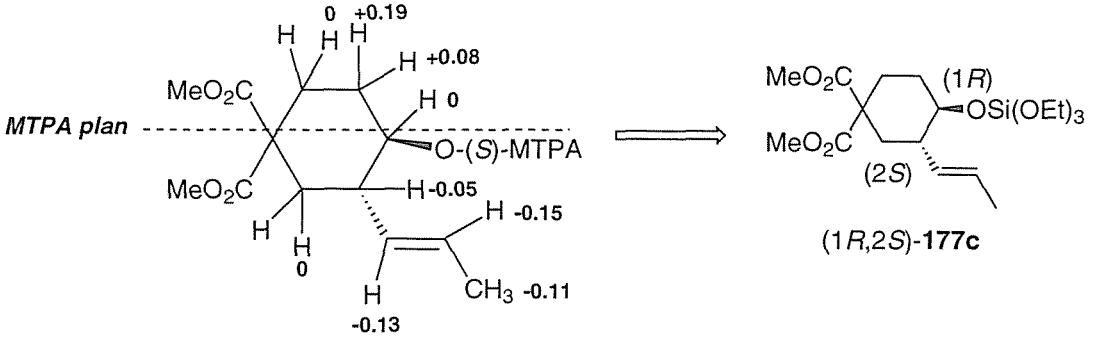
181$_{major}$: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.69 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 1.84 (ddd, *J* = 13.8, 13.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.40-2.53 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.83 (ddd, *J* = 10.9, 10.9, 4.5 Hz, 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$_{minor}$: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{22}H_{24}F_3O_6$ 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(1*R*,2*S*)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 $PdCl_2$ (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 °C 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

＜$PhCl_2SiSiMe_3$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PPh_3 (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。その溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml, 1.15 mmol)及び$PhCl_2SiSiMe_3$ (98 µl, 0422 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80 ℃で12時間撹拌した。この溶液に0 ℃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濾去した後、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 ℃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

＜$PhF_2SiSiMe_3$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PPh_3 (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$PhF_2SiSiMe_3$ (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, $CDCl_3$) 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^+-SiF_2Ph), 181, 174, 145, 113, 77, 59.

EI-HRMS calcd for $C_{12}H_{17}O_5$ calcd for 241.1138 (M^+-SiF_2Ph), found 241.1159.

第三章第三節第一項の実験

＜$Me_3SiSnBu_3$ を用いた閉環反応の一般的方法＞

Table 11, run 4

(1*R,2*R**)-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3'-(tributyl)stannyl-(1*E*)-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 PMe_2Ph (16 μl, 0.112 mmol)を加え、同温で 20 分撹拌した。この溶液に $Me_3SiSnBu_3$ (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, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.4 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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, $CDCl_3$) 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）

(*1 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, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.5 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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

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

「$Me_3SiSnBu_3$ 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)、PMe_2Ph (16 μl,, 0.112 mmol)及び $Me_3SiSnBu_3$ (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=100:1~10:1, 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**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.6 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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}

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 30.4 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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

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

「$Me_3SiSnBu_3$ 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 $Me_3SiSnBu_3$ (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};

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.6 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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.

—**200a** の構造確認— :Scheme 87 の実験

(*E*-**200a** 及び *Z*-**200a** の混合物と CF_3CO_2H 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 CF_3CO_2H (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 CF_3CO_2H 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 CF_3CO_2H (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 CF_3CO_2H との反応）

(*1R, *2R**)-1-Acetoxy-4,4-Bismethoxycarbonyl-2-[3-tributylstannyl-(1*Z*)-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, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.2 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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 CF_3CO_2H (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, $CDCl_3$) 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 CF_3CO_2H 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 CF_3CO_2H (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—

「$Me_3SiSnBu_3$ 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)、PMe_2Ph (16 μl,, 0.112 mmol)及び $Me_3SiSnBu_3$ (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 CF_3CO_2H (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。

第三章第三節第二項の実験

—6 員環形成反応に関する実験—

（Table 13, run 1 の実験）

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

「$Me_3SiSnBu_3$ 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)、PMe_2Ph (16 µl, 0.112 mmol)及び $Me_3SiSnBu_3$ (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ー (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, $CDCl_3$) 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)
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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, $CDCl_3$) 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）

「$Me_3SiSnBu_3$ 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)、PMe_2Ph (16 µl, 0.112 mmol)、$Me_3SiSnBu_3$ (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, $CDCl_3$) 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**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 29.4, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $^2J(^{119}Sn\text{-}H)$ = 30.0 Hz, $^2J(^{117}Sn\text{-}H)$ = 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 $C_{26}H_{45}O_3SNS^{120}Sn$ 571.2142, found 571.2154.

(Table 14, run 2 の実験)

(3*S,4*S**)-4-[3-Tributylstannyl-(1*E*)-propenyl]-2-trimethylsilyloxy-1-(*p*-toluenesulfonyl)pyrrolidine (*E*-203a)**

「$Me_3SiSnBu_3$ 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 $Me_3SiSnBu_3$ (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}

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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)

(3*S,4*S**)-3-Hdroxy-4-(2-propenyl)-1-(*p*-toluenesulfonyl)pyrrolidine (204)**

203a (29.7 mg, 46.3 μmol)の塩化メチレン溶液に CF_3CO_2H (37 μl, 481 μmol)を 0 °C 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

IR (neat) 3510, 1654, 1598, 1338, 1160 cm^{-1}
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{19}NO_3S$ 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 CF_3CO_2H (28 μl, 363 μmol)を 0 °C 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。

—ベンズアルデヒドとのカップリング反応に関する実験—

(*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 $BF_3{\cdot}OEt_2$ (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, $CDCl_3$) 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)
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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^+-H_2O), 242, 224, 210, 192, 164, 105, 77, 59
EI-HRMS calcd for $C_{19}H_{22}O_5$ (M^+-H_2O) 330.1467, found 330.1476.

—$Me_3SiSnBu_3$ 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 °C 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 °C で $Me_3SiSnBu_3$ (0.15 ml, 0.429 mmol)及び **124** (67.4 mg, 0.281

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ー (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）

(1*S*,2*R*)-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 °C 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, $CDCl_3$) 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 $C_{19}H_{22}O_6$ 346.1417, found 346.1397

$[\alpha]_D^{24}$ +0.754 (*c* 1.49, $CHCl_3$) (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＞

1) (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.
3) (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.
5) 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.
11) (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.

25) (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.

27) (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.

28) (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 amd 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.

31) (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) 玉尾皓平、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.

42) (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.

43) *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.