



Title	ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発
Author(s)	山浦, 洋介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	甲第4727号
Issue Date	1999-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.11501/3151410">https://doi.org/10.11501/3151410</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/51595">https://hdl.handle.net/2115/51595</a>
Type	doctoral thesis
File Information	000000336599.pdf



ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発

北海道大学大学院 薬学研究科

精密合成化学分野 山浦洋介

①

謝辞

この研究を行うにあたり、最終御懇話なる御指導、御厚意を賜りました北海道大学大学院で、松尾和子教授に心より感謝致します。

ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発

この研究を奨励いただきました北海道大学大学院理学部化学科 細田宏太郎教授、西園寺中典博士（現、山梨化学株式会社）、佐藤友博博士、吉野清博博士に厚く御礼申し上げます。

この研究が、御支援をいただきました北海道大学大学院理学部精密合成化学分野 山浦洋介先生の本業上の皆様による御礼申し上げます。

この研究の遂行をして頂き、有益な御懇話を賜りました北海道大学大学院理学部化学科 山浦洋介教授、Machiko Kuroki 助教授に厚く御礼申し上げます。

この研究に関して貴研究室御指導を賜りました理化学研究所 清原康博博士、田嶋孝志博士に心から御礼申し上げます。

この研究に不可欠な機器を御提供下さいました北海道大学理学部分析センター 山浦洋介先生の一助に感謝致します。また、この研究に御協力下さいました北海道大学分析センター 山口健太郎博士に厚く御礼申し上げます。

北海道大学大学院 薬学研究科

精密合成化学分野 山浦洋介

この研究は日本研究費助成会特別研究員奨励費として研究奨励金の助成のもとに行われました。ここに日本研究費助成会、文部科学省科学研究費助成会（特別研究員奨励費）の両者に心より御礼申し上げます。ここに文部科学省に感謝いたします。

最後に、あらゆる面で筆者を支えて下さいました家族そして友人に心から感謝致します。

1999年 春

山浦

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究科 森美和子教授に心より感謝致します。

常に有益な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、西田まゆみ博士（現 広栄化学株式会社）、佐藤美洋博士、吉崎浩樹博士に厚く御礼申し上げます。

有益な御討論、御支援を頂き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、並びに卒業生の皆様に心より御礼申し上げます。

本論文の審査をして頂き、有益な御討論を頂きました北海道大学触媒化学研究センター 高橋保教授、Martin Kotora 助教授に厚く御礼申し上げます。

錯体合成に関して貴重な御助言を賜りました理化学研究所 若槻康雄博士、三瀬孝也博士に心から御礼申し上げます。

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様に感謝致します。また X 線結晶構造解析を行って下さいました千葉大学分析センター 山口健太郎博士に厚く御礼申し上げます。

なお筆者は本研究を日本学術振興会特別研究員として研究奨励金の助成のもとに行いました。ここに日本学術振興会に感謝致します。また本研究は文部省科学技術研究費補助金（特別研究員奨励費）の助成のもとに遂行致しました。ここに文部省に感謝致します。

最後に、あらゆる面で筆者を支援して下さいました家族そして友人に心から感謝致します。

1999年 春  
筆者

## 略語表

本論文中以下の略語を使用した。

Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cp	Cyclopentadienyl
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
EBTHI	Ethylene-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)
(EBTHI)ZrBINOL	Ethylene-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)zirconium 1,1'-binaphth-2,2'-diolate
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent
Et	Ethyl
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide
h	hour(s)
Me	Methyl
NOE	nuclear Overhauser effect
Pent	Pentyl
PGME	Phenylglycine methyl ester
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
Py	Pyridine
rt	room temperature
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl

# ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発

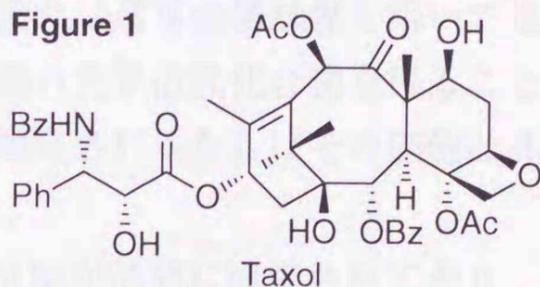
## 目次

序論		1
本論	第1章 含窒素複素環化合物の不斉合成	8
	第1節 オレフィン上にアルキル基を持つジエンの不斉環化反応	
	第1項 ピロリジン誘導体の不斉合成	9
	第2項 エナンチオ選択性発現機構の考察	16
	第3項 ピペリジン誘導体の不斉合成	19
	第2節 含窒素スピロ環化合物の不斉合成	
	第1項 2-Azaspiro[4.5]-6-decene 骨格の不斉合成	20
	第2項 環化体の絶対配置の決定	25
	第3項 エナンチオ選択性発現機構の考察	27
	第4項 2-Azaspiro[4.4]-6-nonene 骨格の不斉合成	29
	第3節 オレフィン上に酸素官能基を持つジエンの不斉環化反応	
	第1項 <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -(2-methylene-3-hydroxypropyl)benzhydrylamine 及びその誘導体の不斉環化反応	30
	第2項 <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -(2-methylene-4-hydroxybutyl)benzhydrylamine 及び <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -(2-methylene-5-hydroxypentyl)benzhydrylamine の不 斉環化反応	35
	第2章 シクロペンタン誘導体の不斉合成	39
	第1節 Spiro[4.5]-6-decene 骨格の不斉合成	40
	第2節 ヒドロキシメチル基を持つジエンの不斉環化反応	41
	第3節 チオケタールを持つジエンの不斉環化反応	45
	第3章 エナンチオ選択性発現機構の考察	47
	結語	50
	実験の部	51
	第1章に関する実験	52
	第2章に関する実験	105
	第3章に関する実験	115
	参考文献	116

## 序論

現在、有機合成化学は目覚ましい進歩を遂げており、複雑な構造を持つ天然物もその大半が合成可能であると考えられている。例えば近年多くの有機合成化学者の関心を集めた天然物にタキソールがある (Figure 1)。この天然物は炭素 8 員環、オキセタン環を含む 4 環性の骨格、並びに多くの酸素官能基を持つという極めて特異な化合物であり、その合成は非常に困難であると考えられる。しかしこの複雑な構造を持つタキソールも 1994 年に Holton らによって初の全合成が達成されて以来、今日までに 6 つの研究グループが独自のルートでその合成に成功している。<sup>1)</sup>

Figure 1



ところで有機合成化学の大きな目的の一つが医薬品等に利用される生理活性化合物の供給であるが、この際避けては通れない問題が如何にしてその化合物を光学活性体として合成するかということである。生理活性化合物が鏡像異性体間でその作用の強さが異なることは珍しいことではなく、一方の鏡像異性体が持つ作用をもう一方が持たないことも多い。さらに全く異なる作用を持つ結果、それが重篤な副作用につながる場合さえある。従って鏡像異性体の一方を如何にして純粋に合成するかということは極めて重要な問題である。

現在、光学活性化合物を人工的に得る手段としては大別すると次に挙げる 3 つの方法が主に利用されている。

- (1) ラセミ体の光学分割法
- (2) 入手容易な光学活性化合物を出発原料に用いるキラルプール法
- (3) 不斉合成反応を利用する方法

このうち (3) の不斉合成法はさらに、

(3-1) 反応基質の分子中に一時的に不斉補助基を導入しておき新たな不斉炭素を導入後それを除去するジアステレオ選択的反応

(3-2) アキラルな反応基質に光学活性な試薬を反応させるエナンチオ選択的反応の 2 つに分類される。

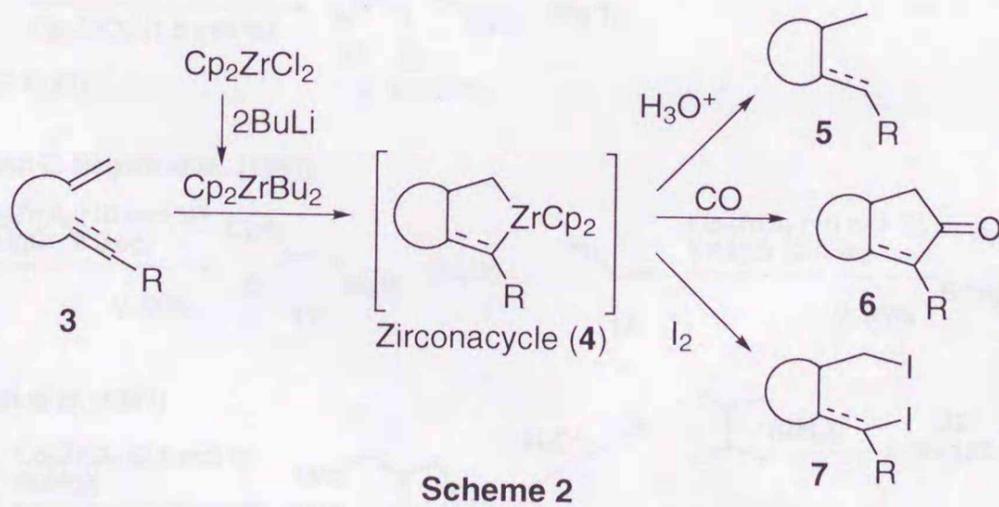
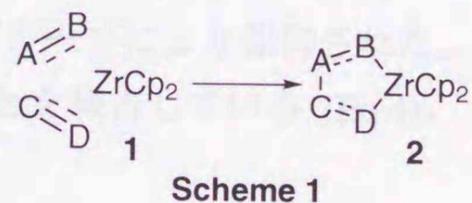
このように光学活性化合物の供給にはいくつかの方法があるが、これまでは主に (1) の光学分割法及び (2) のキラルプール法が用いられてきた。例えば先に述べたタキソールの合成では最近向山らがエナンチオ選択的アルドール反応、桑嶋らがエナンチオ選択的ジヒドロキシル化を用いているが、Nicolaou らは (1)、Holton, Danishefsky, Wender らは (2) の方法を用いている。標的化合物の合成という点のみを考慮するならいずれの方法を用いることも可能であり、どの合成にもそれぞれの長所がある。しかし (1) の方法では出発物質が結局半分しか利用されないという点、(2) の方法ではキラルプールとして安価に入手できる化合物に限られる点等の問題が考えられる。一方 (3) の方法はその反

応が反応性、選択性ともに優れていれば用いる不斉源は最小限で済み、またこの方法で新たなキラルプールを作り出すことも可能である。従って効率の良い不斉反応の開発は極めて重要な課題と言える。

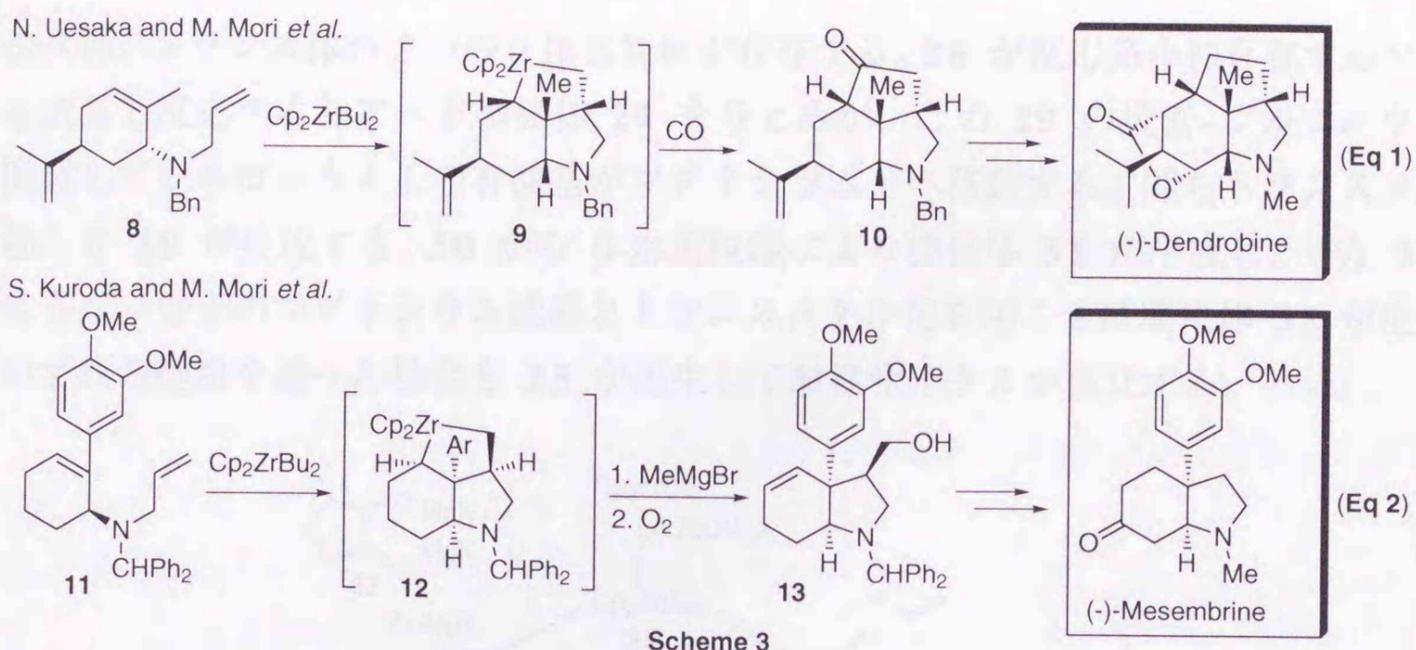
さらに(3-2)の方法は化学量論量の光学活性試薬を用いる場合と触媒量の光学活性試薬を用いる場合とがあるが、後者は触媒的不斉合成と呼ばれ今日非常に注目されている方法である。この方法は主に光学活性な配位子を持った典型または遷移金属触媒を用いて反応を行うもので、原理的には触媒量の不斉源からでも無限個の光学活性化合物を得ることが可能である。それ故反応性、選択性ともに優れた反応が開発されるならばその価値は非常に高い。

一方、有機金属化学の発展に伴い遷移金属錯体を用いた反応が活発に研究されており、この分野の発展が今日の有機合成化学の発展をもたらしたと言っても過言ではない。各元素を様々な配位子と組み合わせることにより現在までに多くの優れた反応が開発され、複雑な構造を持つ天然物の合成にも応用されるに至っている。<sup>2)</sup>

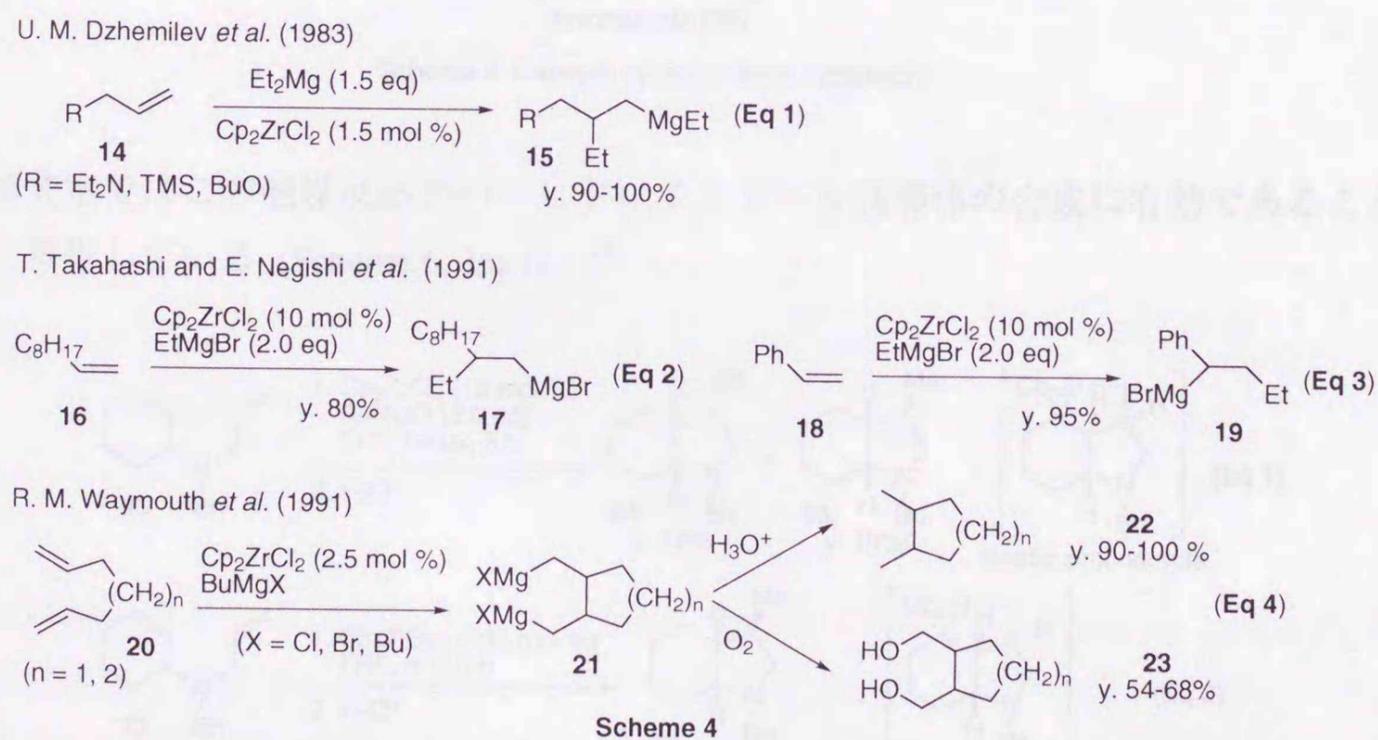
筆者はこれらのうち周期表の第4族に属するジルコニウムの化学に着目した。<sup>3)</sup>低原子価ジルコニウム錯体が種々の不飽和結合と反応してジルコナサイクル **2** を生成することが知られている (Scheme 1)。このジルコナサイクルを用いた有機合成反応は Nugent ら、<sup>4)</sup>根岸ら<sup>5)</sup>の先駆的な研究を契機にこれまでに精力的に研究されているが、特に2つの不飽和結合を持つ化合物 **3** に対してこの反応を行い環化反応として利用されている (Scheme 2)。



ジルコナサイクル **4** は比較的安定な錯体であり、Scheme 2 に示したように種々の求電子剤と反応させることで様々な環状化合物を合成することが可能である。そしてこの反応を利用したいくつかの天然物合成がこれまでに報告されている。<sup>6)</sup>当研究室でもこの反応を用いると含窒素複素環化合物が高立体選択的に合成できることを見出し、<sup>7)</sup>本反応を鍵反応に用いた (-)-dendrobine<sup>8)</sup>及び (-)-mesembrane, (-)-mesembrine<sup>9)</sup>の合成に成功しすでに報告している (Scheme 3)。

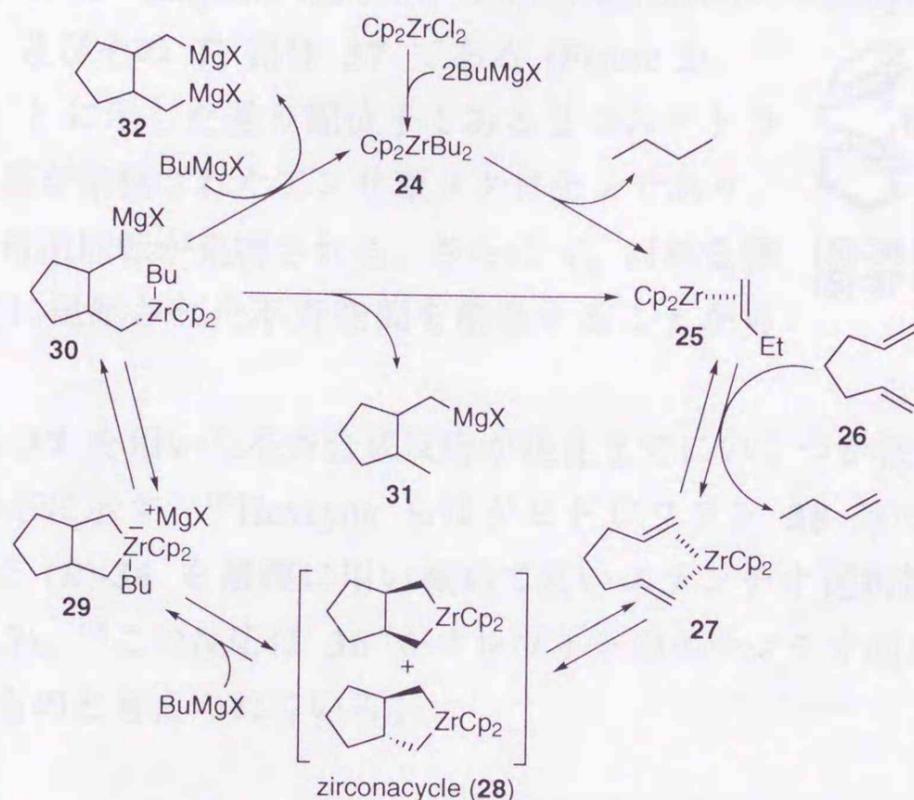


さらに最近ジルコナサイクルとマグネシウム試薬とのトランスメタル化を利用して触媒量のジルコニウム錯体を用いても環化反応が進行することが報告されている (Scheme 4)。この反応の原型はオレフィンの Carbomagnesation であり、1983 年に Dzhemilev らによって初めて報告された (Eq 1)。<sup>10)</sup>この反応は見かけ上はオレフィンに対する有機マグネシウム試薬の付加反応であるが、その後 1991 年にジルコナサイクルを中間体として進行することが高橋、根岸、<sup>11)</sup>Hoveyda, <sup>12)</sup>Waymouth, <sup>13)</sup>Whitby <sup>14)</sup>らの各グループにより報告された。Waymouth らはジエンを用いるとこの反応が環化反応となることを報告している (Eq 4)。



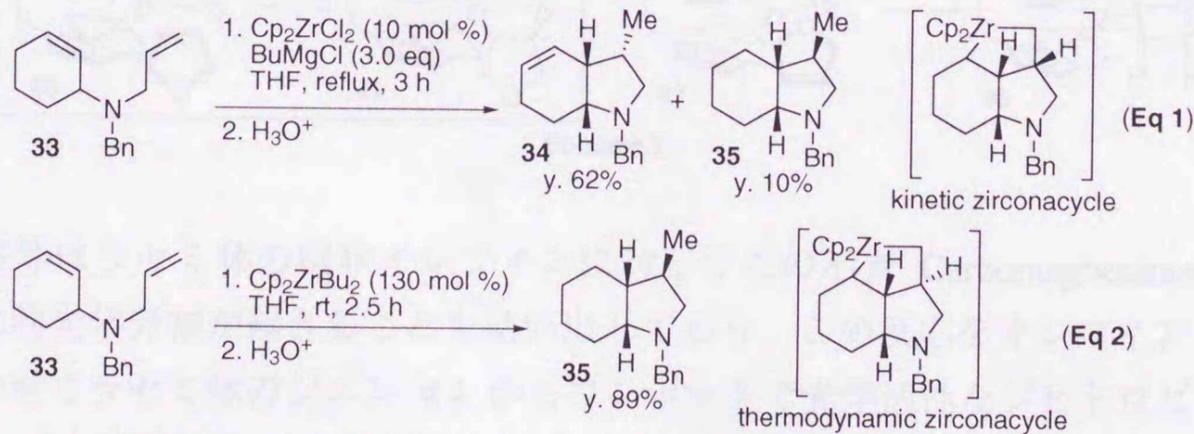
この反応の触媒サイクルを環化反応を例にとり Scheme 5 に示した。Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> が 2 分子のマグネシウム試薬と反応するとジアルキルジルコノセン **24** が生じ、β-水素脱離を経て触媒活性種であるジルコノセン-アルケン錯体 **25** が生成する。この **25** が基質であるジエン **26** と反応するとジルコナサイクル **28** が生成する。なお **28** は核間の立体化学に関

してシス体、トランス体の2つの立体異性体が存在する。**28** が反応系中に存在するマグネシウム試薬と反応するとアート型錯体 **29** を与えるが、この **29** の炭素-ジルコニウム結合が開裂してジルコニウム上の有機基がマグネシウム上へ移動する。即ちトランスメタル化が起こり **30** が生成する。**30** から  $\beta$ -水素脱離により環化体 **31** が生成し、一方 **30** がさらにもう一分子のマグネシウム試薬とトランスメタル化を起こせば環化体 **32** が生成する。いずれの経路を通った場合も **25** が再生して触媒サイクルが成立する。



Scheme 5 Catalytic cycle for diene cyclization

当研究室ではこの触媒反応がパーヒドロインドール誘導体の合成に有効であることを見出し報告している (Scheme 6, Eq 1)。<sup>15)</sup>



Scheme 6 Synthesis of heterocycles using zirconium-catalyzed and promoted cyclization

またその過程において化学量論量のジルコニウム錯体と触媒量のジルコニウム錯体を用いる場合とでは環化体の立体化学が異なることを見出している。これは量論反応では主に熱力学的に安定なジルコナサイクルから環化体が得られるのに対し (Eq 2)、マグネシウム

ム試薬が共存する触媒反応では主に速度論支配のジルコナサイクルから環化体が得られることによる。

一方近年になり配位子であるシクロペンタジエンに様々な修飾を施したメタロセンが合成されており、チタン、ジルコニウム等の第4族メタロセンもその例外ではない。<sup>16)</sup>さらにそれらには数種類のキラルな錯体も含まれている。その中でも最近いくつかの不斉合成反応や立体規則的オレフィン重合反応で高い選択性を発現している錯体が Brintzinger らによって報告された Ethylene-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)zirconium dichloride [(EBTHI)ZrCl<sub>2</sub>] **36** 及びその Ti 錯体 **37** である (Figure 2)。<sup>17)</sup>

この錯体は Figure 2 に示した通り配位子である2つのテトラヒドロインデニル基が架橋されたアンサ型メタロセンであり、そのため配位子の自由回転が束縛される。さらに C<sub>2</sub> 対称な構造を持つため高度に規制された不斉空間を構築することが可能である。

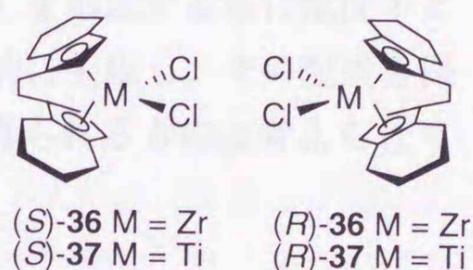
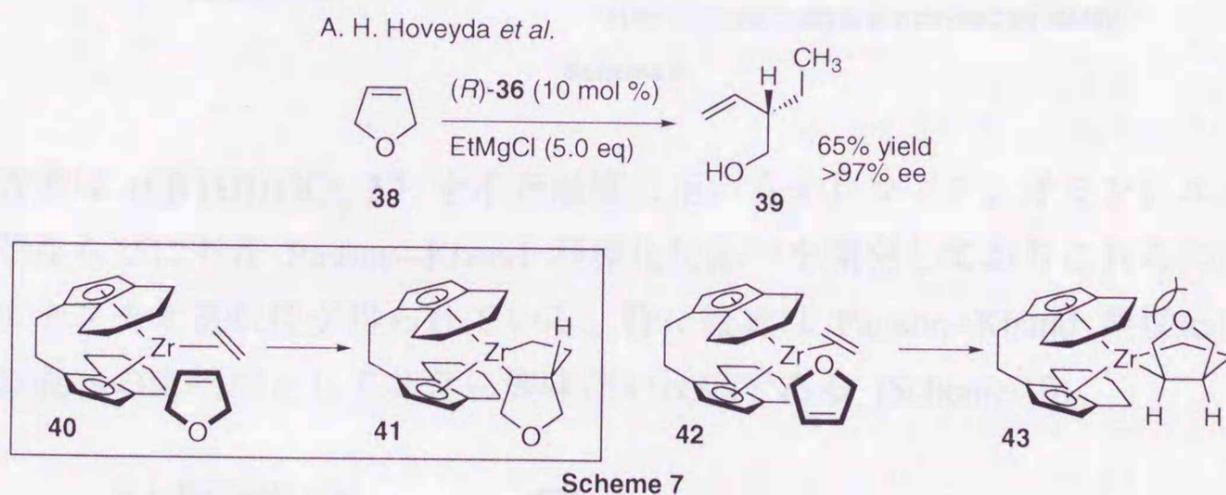


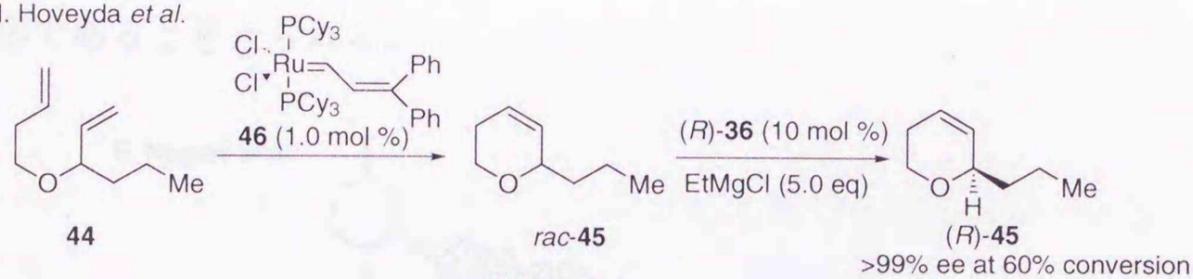
Figure 2

この **36** または **37** を用いた不斉合成反応が現在までにいくつか報告されており、その代表的なものを以下に示す。<sup>18)</sup>Hoveyda らはジヒドロフラン **38** 等の環状オレフィンの Carbomagnesation に (R)-**36** を触媒に用い極めて高いエナンチオ選択性を得ることに成功している (Scheme 7)。<sup>19)</sup>この反応は **36** がオレフィンのエナンチオ面を高度に識別し高い選択性が得られるものと考えられている。



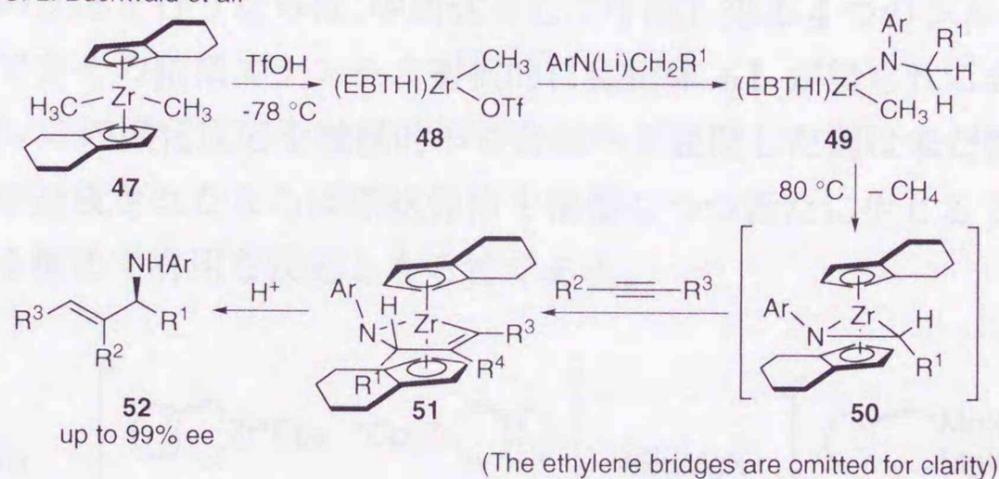
さらに彼等はラセミ体の環状オレフィンに対してこの不斉 Carbomagnesation を適用すると速度論的光学分割が起きることを見い出しており、この反応をオレフィンメタセシスと組み合わせてラセミ体のジエン **44** からワンポットで光学活性なジヒドロピラン誘導体 **45** を得ることに成功している。<sup>20)</sup>即ち **44** に Grubbs らのルテニウム錯体 **46** を作用させオレフィンメタセシスによりラセミ体のジヒドロピラン *rac*-**45** とし、引き続きこの *rac*-**45** に対してジルコニウム触媒 (R)-**36** と EtMgCl を作用させ極めて高いエナンチオ選択性でジヒドロピラン (R)-**45** を合成している (Scheme 8)。

A. H. Hoveyda *et al.*



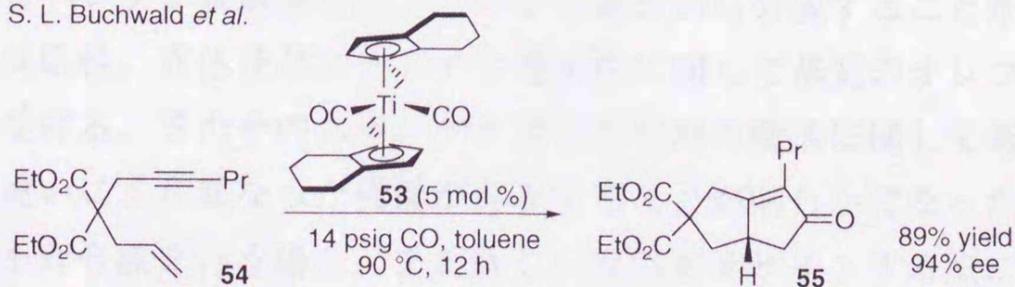
また Buchwald らは化学量論量の (*S*)-**36** を用いるアリルアミン **52** の不斉合成を報告している (Scheme 9)。<sup>21)</sup>この反応は中間体であるイミン錯体 **50** を形成する際に配位子との立体相互作用により Scheme 9 に示すトランス体 **50** が選択的に生成し、その配置を保持したままアルキンの挿入が起きるためにエナンチオ選択性が得られるものと考えられている。

S. L. Buchwald *et al.*



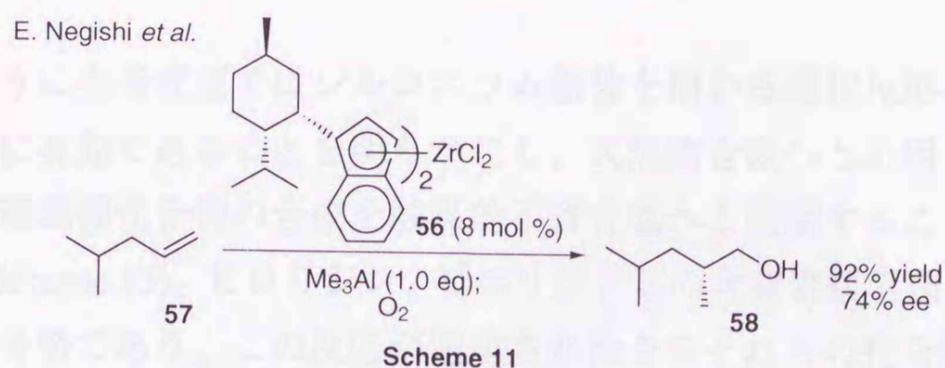
さらに彼等は (EBTHI)TiCl<sub>2</sub> **37** を不斉触媒に用いるオレフィン、イミン、エナミンの不斉水素化<sup>22)</sup>ならびに不斉 Pauson-Khand 型環化反応<sup>23)</sup>を開発しておりこれらの反応でも極めて高いエナンチオ選択性が得られている。特に後者は Pauson-Khand 型反応の最初の触媒的不斉合成への応用例として非常に興味深い反応である (Scheme 10)。

S. L. Buchwald *et al.*

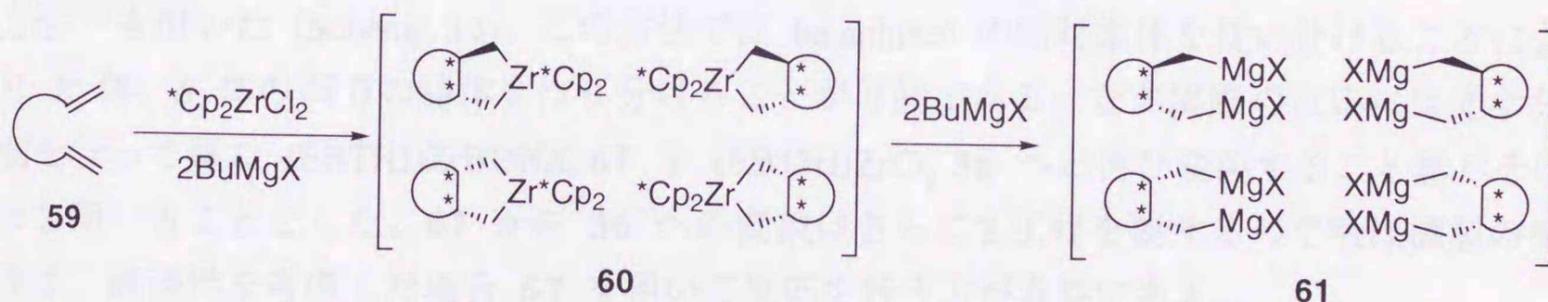


一方根岸らは Erker らにより合成されたジルコニウム錯体 **56** を不斉触媒に用いオレフィンの不斉 Carboalumination を開発することに成功している (Scheme 11)。<sup>24)</sup>この反応は近傍に官能基を持たない一置換オレフィンに対する不斉カルボメタル化を高度に制御した

先駆的な反応であると考えられる。



ところで冒頭で述べたジルコニウム触媒を用いるジエンの環化反応は Scheme 5 に示したようにジルコナサイクルを経由して進行する。本反応では新たな炭素炭素結合が形成されるとともに連続する2つの不斉炭素が生じる。そこで筆者はキラルなジルコニウム錯体を触媒としてこの反応を行うならば、中間体として生成し得る4つのジルコナサイクル **60** の生成比を制御できその結果エナンチオ選択的に環化体 **61** が得られるのではないかと考えた (Scheme 12)。この環化反応を触媒的不斉合成へと展開した例は未だ報告されておらず、もしもこの試みが達成されたならば環状骨格を構築しつつ新たに生じる2つの不斉炭素を一挙に制御し得る極めて有用な反応となる筈である。



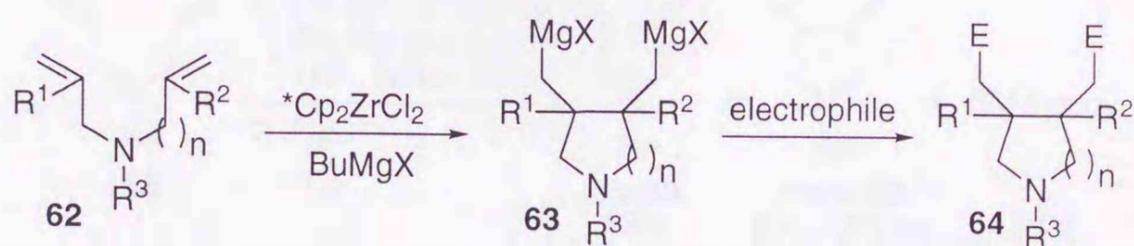
Scheme 12 Plan for a catalytic asymmetric diene cyclization

筆者は以上の考えに基づき検討を行ったところ不斉環化反応の開発に成功し、含窒素複素環並びにシクロペンタン誘導体を高エナンチオ選択的に合成することができた。本不斉環化反応はその反応性、立体及びエナンチオ選択性に関して基質のオレフィン上の置換基の影響を大きく受ける。またそのエナンチオ選択性発現の機構に関して考察を行ったところその置換基の違いにより異なった機構が存在することが明らかになった。これらの知見は今後天然物の不斉合成を行う場合、また新しい反応をデザインする際に有益な指針となるものと考えている。

以下、第1章では含窒素複素環化合物の不斉合成、<sup>25)</sup>第2章ではシクロペンタン誘導体の不斉合成、第3章ではエナンチオ選択性の発現機構について詳細に記述する。

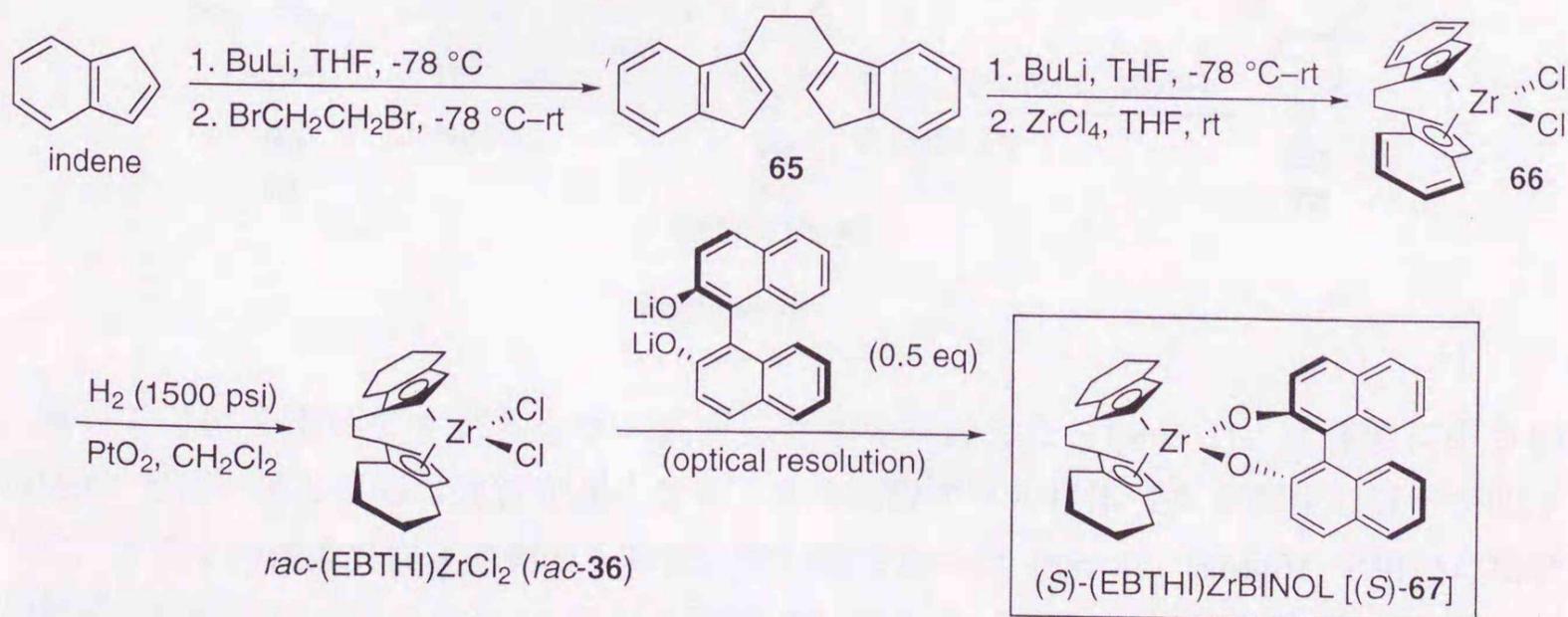
## 第1章 含窒素複素環化合物の不斉合成

序論で述べたように当研究室ではジルコニウム錯体を用いる環化反応が含窒素複素環化合物の合成に非常に有効であることを明らかにし、天然物合成へと応用してきた。そこで筆者は先ず含窒素複素環化合物の合成を触媒的不斉合成へと展開することから検討を開始することにした (Scheme 13)。ピロリジン、ピペリジン等の含窒素複素環は生理活性化合物に数多く見られる骨格であり、この反応が達成されたならそれらの化合物を光学活性体として供給する有力な手段になる。



Scheme 13 Plan for a catalytic asymmetric synthesis of heterocycles

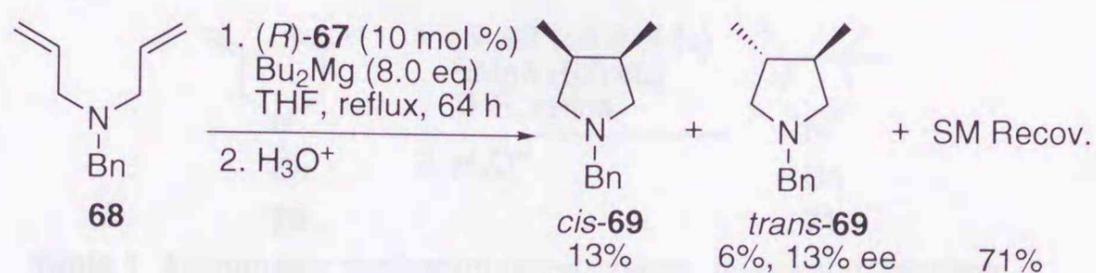
不斉環化反応に用いる不斉触媒として筆者は Brintzinger らの (EBTHI)ZrCl<sub>2</sub> **36**<sup>17)</sup> を選択した。その合成は Collins らの方法<sup>26)</sup>に従って行い、さらに光学分割には Buchwald らの方法<sup>21)</sup>を用いた (Scheme 14)。この方法では binaphthol の両対掌体を使い分けることにより *R* 体、*S* 体の両方の錯体を作り分けることが可能である。なお実際の反応には光学分割を行って得た (EBTHI)ZrBINOL **67** を (EBTHI)ZrCl<sub>2</sub> **36** へと再び変換すること無くそのまま用いることとした。**67** から **36** への変換はさらに2工程を要するので触媒調製の簡便さ、経済性を考慮した場合 **67** を用いて反応を行う方が有益である。



Scheme 14

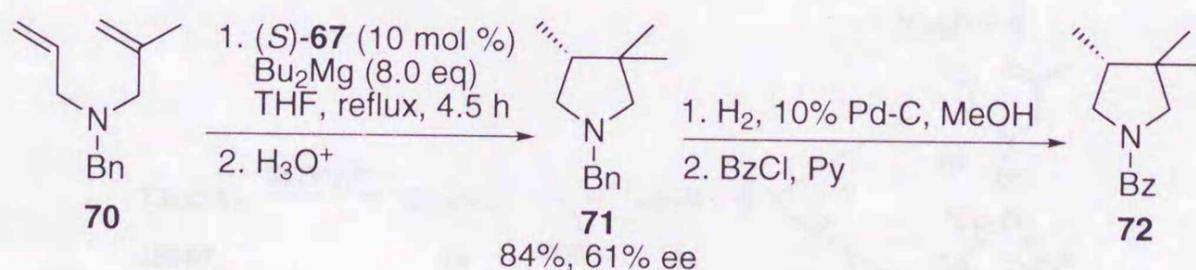
第1節 オレフィン上にアルキル基を持つジエンの不斉環化反応  
 第1項 ピロリジン誘導体の不斉合成

先ずジエン **68** を用いピロリジン誘導体の不斉合成に関して検討を加えた。**68** を 10 mol % の (*R*)-(EBTHI)ZrBINOL (*R*)-**67** の存在下、8 当量の  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  を作用させ THF 中 64 時間加熱還流させた (Scheme 15)。しかし反応の進行は非常に遅く環化体 **69** はわずか 19% 得られたのみであり、立体選択性も約 2:1 の比でシス体が優先して得られたにすぎなかった。また *trans*-**69** の鏡像異性体過剰率は 13% ee と非常に低い値であった。



Scheme 15

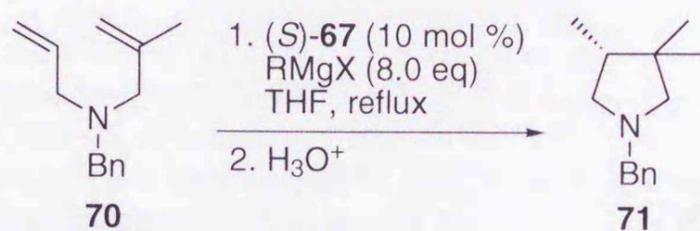
次に一方のオレフィン上にメチル基を持つ **70** を基質とし (*S*)-**67** を触媒に用いて Scheme 15 と同様の条件下、反応を行った (Scheme 16)。その結果驚くべきことに反応が非常に加速され 4.5 時間で反応が完結し環化体 **71** の収率は 84% にまで向上した。さらにこの **71** をベンゾイル体 **72** へと導き HPLC 分析により鏡像異性体過剰率を求めたところ 61% ee という良好な値が得られた。オレフィン上のメチル基の有無によって収率、鏡像異性体過剰率がこのように大きく変化したことは大変興味を持たれる結果であり、以上の結果から本反応はオレフィン上の置換基の影響を強く受けることがわかった。



Scheme 16

続いて **70** を用いてマグネシウム試薬の効果を検討した (Table 1)。立体的に小さい  $\text{EtMgBr}$  を用いると反応の進行が遅くなり、さらに脱アリル化体 **73** が副生し収率が低下した。またその鏡像異性体過剰率も非常に低い値であった (run 1)。 $\text{EtMgBr}$  を用いた場合の触媒活性種はジルコニウム-エチレン錯体 **75** であり、このエチレンはブテンに比ベジルコニウムに対する配位力が大きいことが知られている。<sup>30)</sup>恐らく **70** のメチル基を持つオレフィンがジルコニウムに配位しにくくなり反応が妨げられてしまったと考えられる

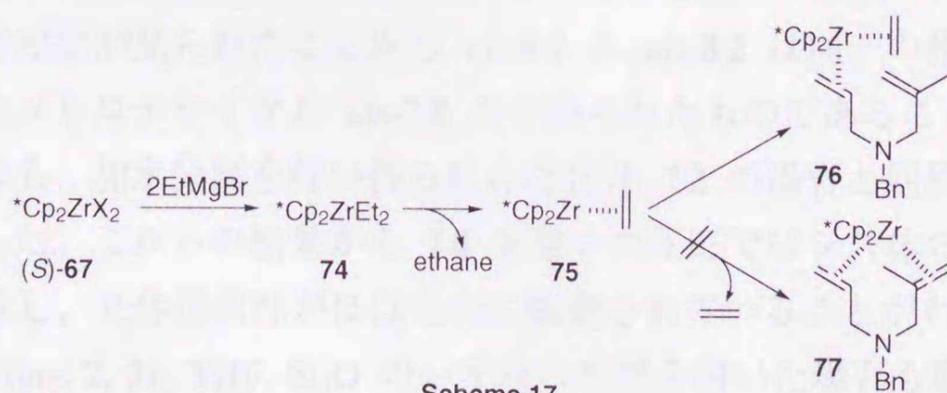
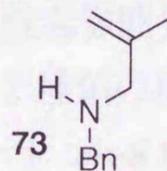
(Scheme 17)。'PrMgCl を用いた場合も反応の進行が非常に遅くなった。これは 'PrMgCl が嵩高いために (S)-**67** と反応して触媒活性種を生成する段階か、またはジルコナサイクルと反応するトランスメタル化の段階のいずれかあるいは両方が進行しにくくなったためと考えられる。またこの場合も鏡像異性体過剰率の低下が見られた。一方 BuMgCl を用いると収率、鏡像異性体過剰率ともに Bu<sub>2</sub>Mg を用いた場合とほぼ同等の結果が得られた (run 3)。'BuMgCl を用いた場合は収率、鏡像異性体過剰率ともに 'PrMgCl とほとんど同様の傾向を示し (run 4)、さらに 'BuMgCl を用いた場合環化体 **71** は全く得られなかった (run 5)。以上の結果から本反応に用いるマグネシウム試薬としては Bu<sub>2</sub>Mg または BuMgCl が適していることがわかった。



**Table 1** Asymmetric cyclization using various magnesium reagents

run	RMgX	time (h)	yield (%)	ee (%)	SM Recov. (%)
1 <sup>a</sup>	EtMgBr	24	8	25	38
2	'PrMgCl	24	14	42	56
3	BuMgCl	14	81	62	0
4	'BuMgCl	24	8	42	57
5	'BuMgCl	24	0	—	78

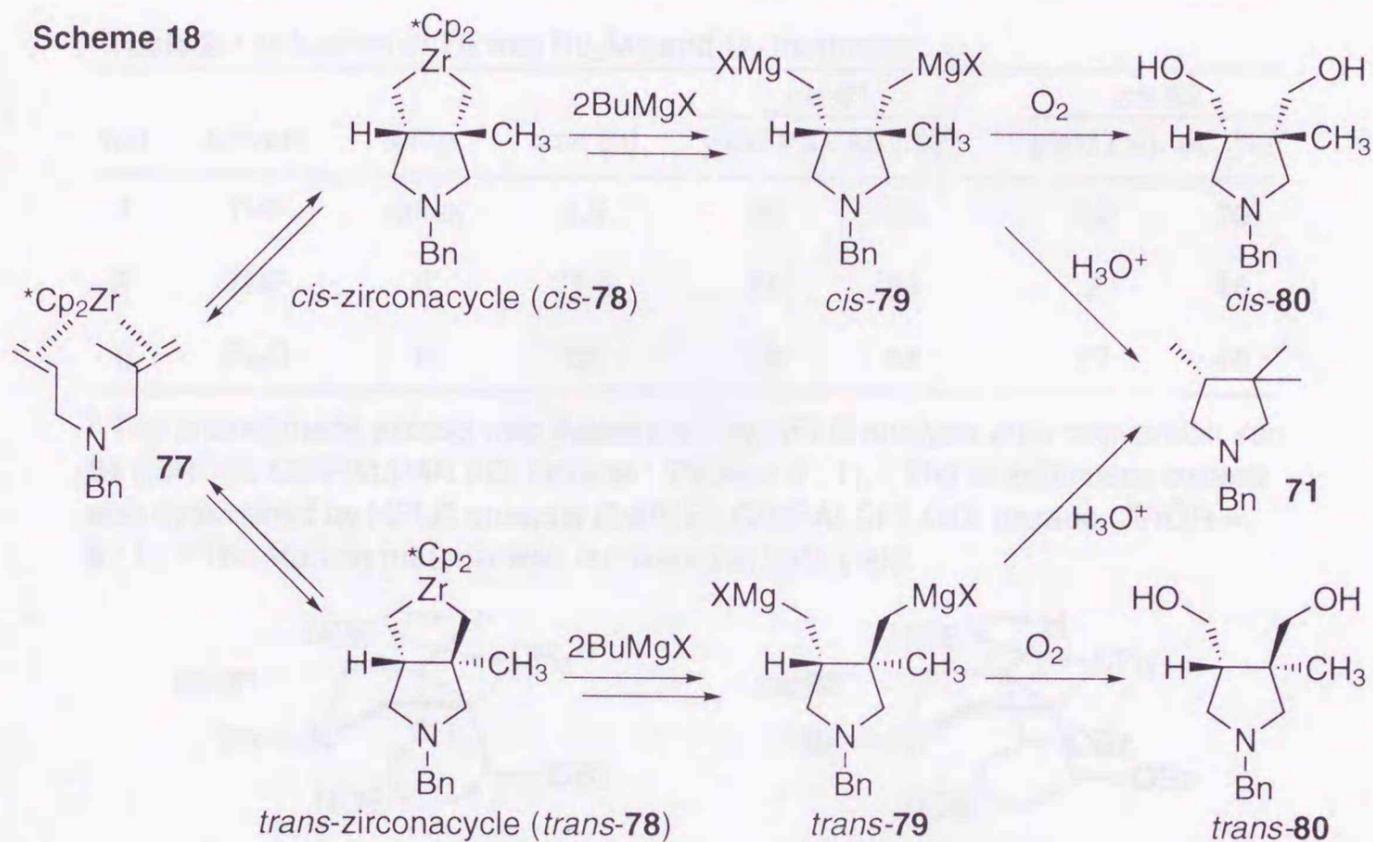
<sup>a</sup> The deallylation product **73** was obtained in 20% yield.



Scheme 17

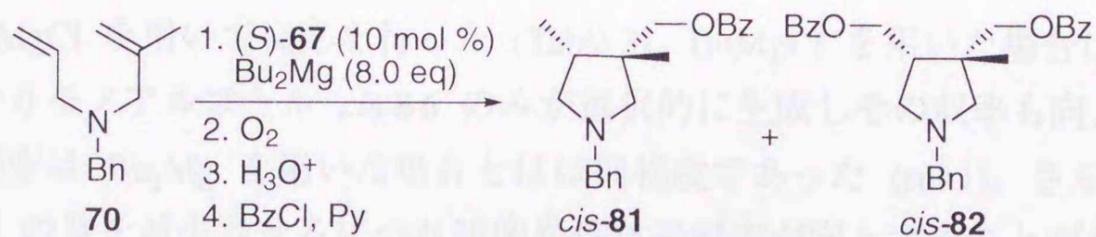
ところで本反応はジルコナサイクルを経由して進行するものと考えられる。**70** を基質に用いた場合 5 員環-5 員環の核間にメチル基を持つジルコナサイクル **78** が生成する。この **78** は核間の立体化学に関してシス体、トランス体の 2 種類の立体異性体が存在可能であり、**78** からトランスメタル化を経て生成するマグネシウム化合物 **79** にもシス体、トランス体の区別が存在する (Scheme 18)。しかし反応終了後に加水分解を行うと **79** のい

れの立体異性体からも3位の不斉炭素が消失した **71** が生成してしまい、立体選択性及びそれぞれの立体異性体の鏡像異性体過剰率を知る事が不可能となってしまう。そのため **70** を用いる反応では後処理としては加水分解以外の方法を用いる必要がある。



そこで酸素処理を行いマグネシウム化合物をアルコール体へ導くこととした (Table 2)。 **70** を Scheme 16 と同様の反応条件に附し、その後反応溶液を酸素雰囲気下撹拌した。続いて得られた生成物を分離精製のためベンゾイル化したところ2種類の環化体を得られた (run 1)。各種機器スペクトルデータからこれらはモノベンゾエート **cis-81** 及びジベンゾエート **cis-82** であることがわかった。またそれぞれの NOESY スペクトルを解析した結果、図に示す NOE の相関が見られたことから **cis-81** と **cis-82** は同一の相対立体配置を持ち、いずれもシス体のジルコナサイクル **cis-78** から得られたものであることがわかった<sup>1)</sup>。またいずれの環化体も、加水分解を行い得られた環化体 **72** の場合と同程度の良好な鏡像異性体過剰率を示した。これらの結果から **70** を用いた反応ではシス体のジルコナサイクル **cis-78** のみが生成し、立体選択性がほぼ完全に制御されていることがわかった。次に室温で反応を行った (runs 2, 3)。THF,  $\text{Et}_2\text{O}$  のいずれの溶媒を用いた場合も環化体としては run 1 と同様 **cis-81**, **cis-82** が得られ THF を用いるとモノベンゾエート **cis-81** が優先し、一方  $\text{Et}_2\text{O}$  を用いた場合はジベンゾエート **cis-82** が優先した。<sup>13c)</sup> また鏡像異性体過剰率はいずれの場合も run 1 の値よりも低下した。

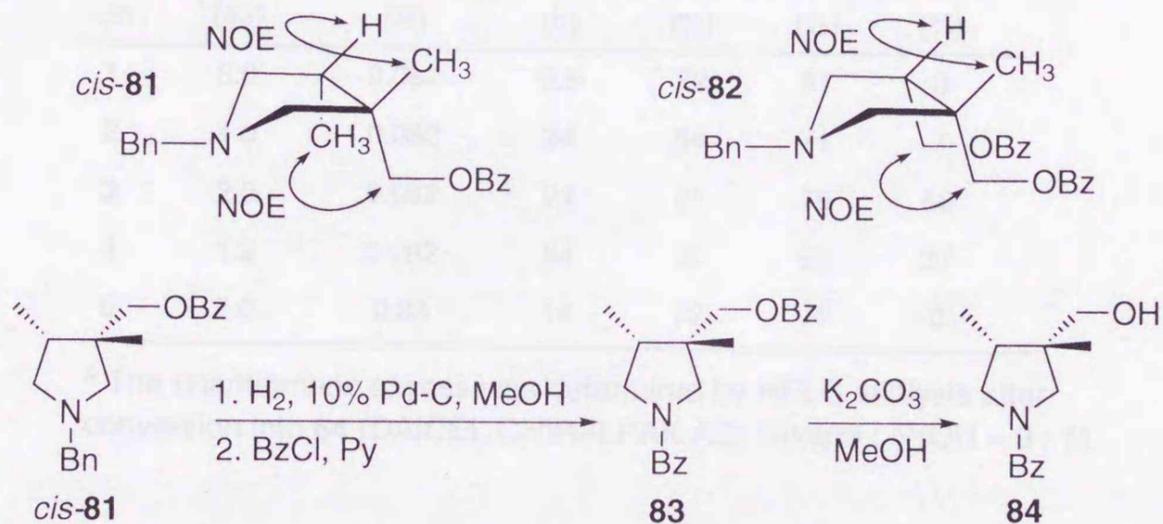
以上の結果から **70** を用いた場合はシス体のジルコナサイクル中間体が立体選択的に生成し、また反応温度は室温よりも THF 中還流させた時に良好な鏡像異性体過剰率が得られることがわかった。



**Table 2** Cyclization of **70** with  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  and  $\text{O}_2$  treatment

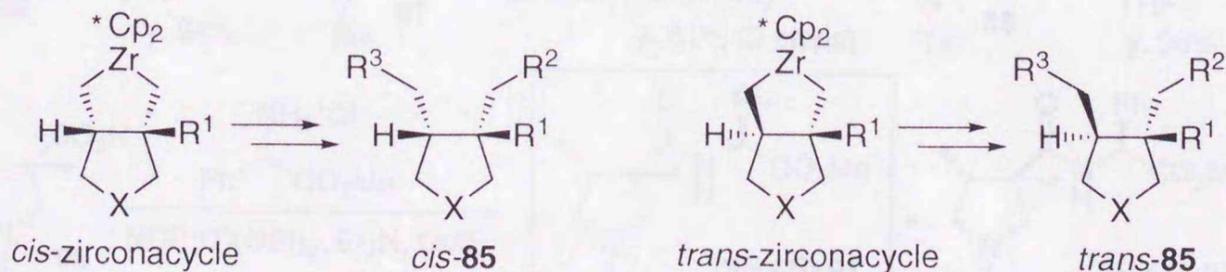
run	solvent	temp.	time (h)	<i>cis</i> - <b>81</b>		<i>cis</i> - <b>82</b>	
				yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	yield (%)	ee (%) <sup>b</sup>
1	THF	reflux	4.5	36	62	12	70
2 <sup>c</sup>	THF	rt	71.5	24	54	2	46
3	$\text{Et}_2\text{O}$	rt	88	18	44	27	46

<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **84** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : *i*-PrOH = 9 : 1). <sup>b</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD; hexane : *i*-PrOH = 9 : 1). <sup>c</sup> The starting material was recovered in 23% yield.



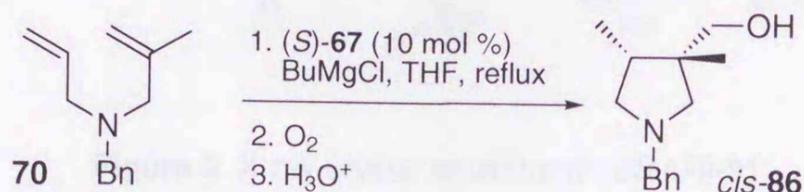
**Scheme 19**

\*1 本論文では環化体には *cis*-, *trans*- の接頭語を付けた化合物番号を与えることとし、この *cis*-, *trans*- は全てジルコナサイクルの立体と対応させる。つまりシス体のジルコナサイクルに由来する環化体には *cis*- の接頭語を付け、トランス体のジルコナサイクルに由来する環化体には *trans*- の接頭語を付けることとする (Scheme 20)。



**Scheme 20**

続いて BuMgCl を用いて反応を行った (Table 3)。BuMgCl を用いた場合は Bu<sub>2</sub>Mg を用いた時と異なりモノアルコール *cis*-**86** のみが選択的に生成しその収率も向上した。また鏡像異性体過剰率は Bu<sub>2</sub>Mg を用いた場合とほぼ同程度であった (run1)。さらに興味深いことに BuMgCl の量を減少させるにつれ鏡像異性体過剰率が向上することがわかった (runs 1-4)。しかし BuMgCl を減少させると反応の進行が非常に遅くなり収率が低下してしまった。そこで BuMgCl を 2 当量とし基質濃度を増大させたところ収率、鏡像異性体過剰率ともに向上させることに成功した (run 5)。

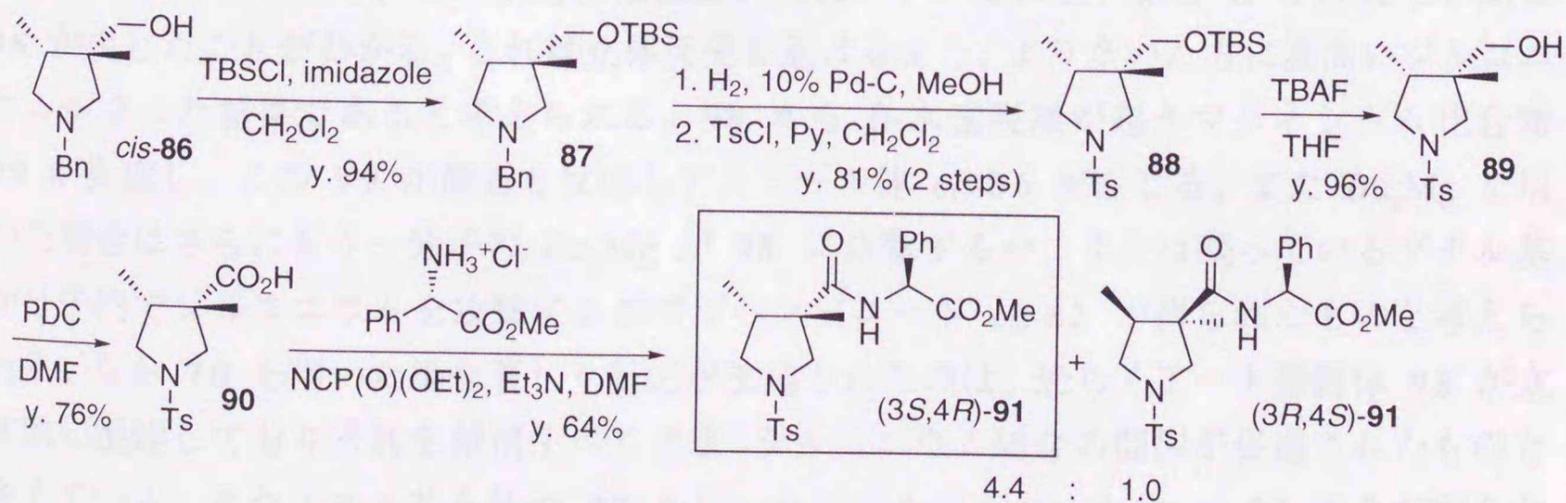


**Table 3** Asymmetric cyclization using BuMgCl

run	BuMgCl (eq)	[substrate] (M)	time (h)	yield (%)	ee <sup>a</sup> (%)	SM Recov. (%)
1	8.0	0.082	9.5	79	61	0
2	4.0	0.082	24	54	71	7
3	2.0	0.082	24	21	78	56
4	1.2	0.082	24	8	81	37
5	2.0	0.33	14	72	71	0

<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **84** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : *i*-PrOH = 9 : 1).

なお環化体の絶対配置は次のように決定した。まず *cis*-**86** をカルボン酸 **90** へと変換し、この **90** を (*S*)-Phenylglycine methyl ester と縮合させジアステレオマーの混合物を得た (Scheme 21)。これらを分離後、主ジアステレオマーに関して X 線結晶構造解析を行いその絶対配置を (*3S,4R*) と決定した (Figure 3)。



**Scheme 21**

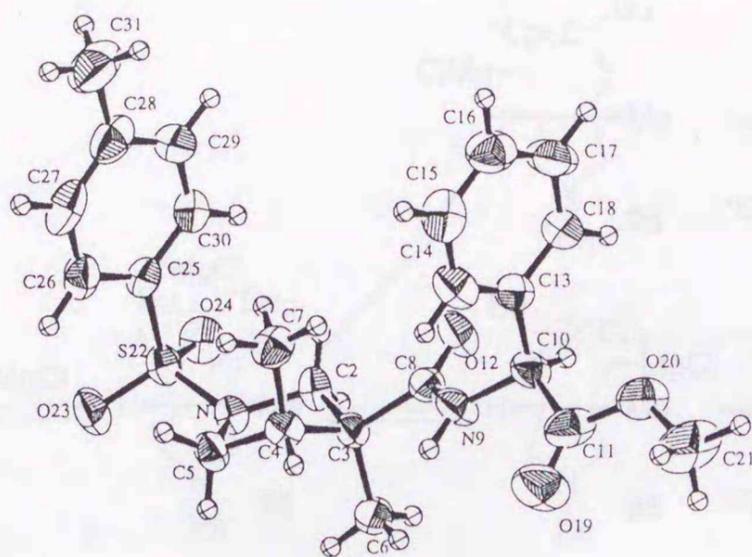
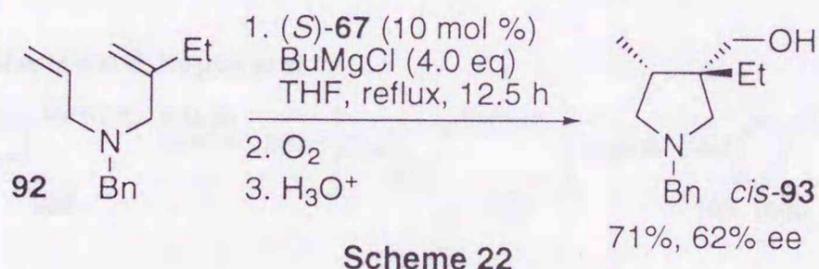
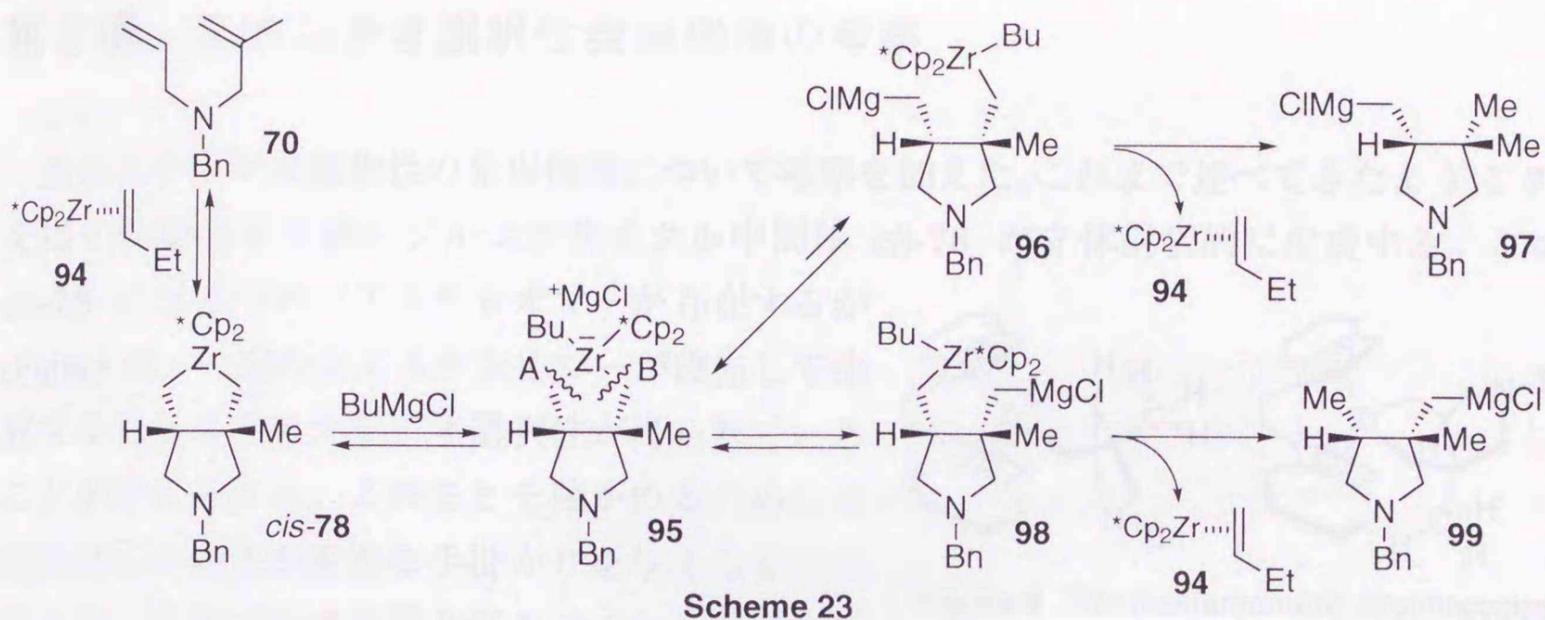


Figure 3 X-ray crystal structure of (3*S*,4*R*)-91

次にオレフィン上の置換基をエチル基に変えた **92** を用いて反応を行ったところやはり良好な収率、鏡像異性体過剰率で環化体 *cis*-**93** が得られた (Scheme 22)<sup>2</sup>。

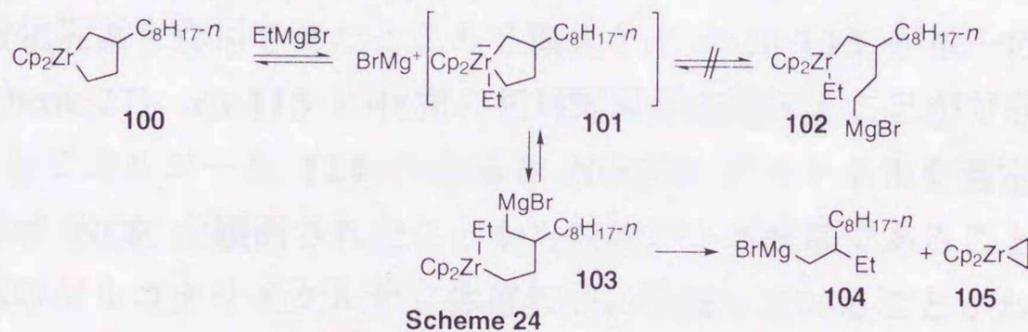


Scheme 23 に本反応の経路を示した。まず反応基質である **70** がジルコノセン-ブテン錯体 **94** と反応しシス体のジルコナサイクル *cis*-**78** が立体選択的に生成する。次に *cis*-**78** にマグネシウム試薬 ( $\text{BuMgCl}$  または  $\text{Bu}_2\text{Mg}$ ) が反応しアート型錯体 **95** となり、続いて炭素-ジルコニウム結合が開裂する。この開裂には 2 通りの経路があり、A で開裂が起きる場合と B で開裂が起きる場合とが考えられるが、**97** に由来するアルコール体が全く得られなかったことから、この反応は位置選択的にメチル基に近い結合 B が開裂し中間体 **98** が生じたことがわかる。これは立体反発を避けるよう、より空いた方に高いジルコニウムが立った結果であると考えられる。**98** から  $\beta$ -水素脱離が起きマグネシウム化合物 **99** が生成し、この **99** が酸素と反応しアルコール体 *cis*-**86** が生じる。また  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  を用いた場合はさらにもう一分子の  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  が **98** に攻撃するか、または残っているブチル基が分子内でジルコニウムを攻撃するのでジベンゾエート *cis*-**82** が得られたものと考えられる。なお **70** を用いた場合著しく反応が加速されたのは、恐らくアート型錯体 **95** が立体的に混雑しておりそれを解消すべく炭素-ジルコニウム結合の開裂が促進されたものと考えている。またエチル基を持つ **92** を用いた反応もアルコール体 *cis*-**93** のみを得られたことから、ほぼ同様の経路で反応が進行していると考えられる。

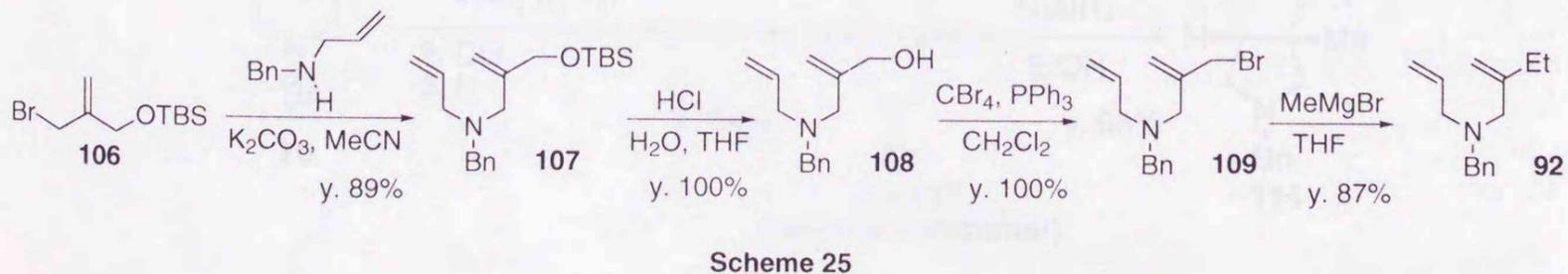


なお序論で述べた通り高橋、根岸らはオレフィンの Carbomagnesation を開発しており、この反応においてもアート型ジルコナサイクルは位置選択的に開裂することが報告されており、やはり置換基（この場合はオクチル基）を持たない側にジルコニウムが位置するよう開裂が起きている (Scheme 24)。<sup>11a)</sup>

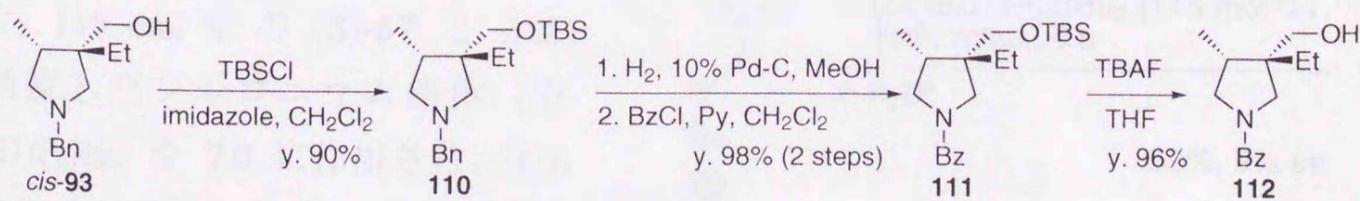
T. Takahashi and E. Negishi *et al.*



\*292 は以下のように合成した (Scheme 25)。



また環化体 *cis*-93 の鏡像異性体過剰率はベンゾイル体 112 の HPLC 分析により決定した (Scheme 26)。



## 第2項 エナンチオ選択性発現機構の考察

次にエナンチオ選択性の発現機構について考察を加えた。これまで述べてきたように **70** を用いた場合シス体のジルコナサイクル中間体 *cis-78* が立体選択的に生成する。この *cis-78* には2つのジアステレオマーが存在するが (Figure 4)、一方のジアステレオマーが優先して生成することよりエナンチオ選択性が得られていることが考えられる。このことを確かめるためには量論反応の結果が重要な手掛かりを与えるものと考えた。量論反応は基質とジルコノセンとが反応

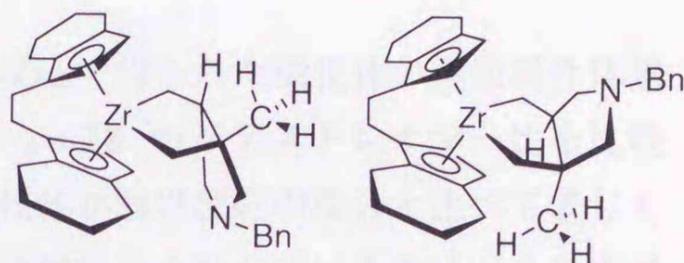
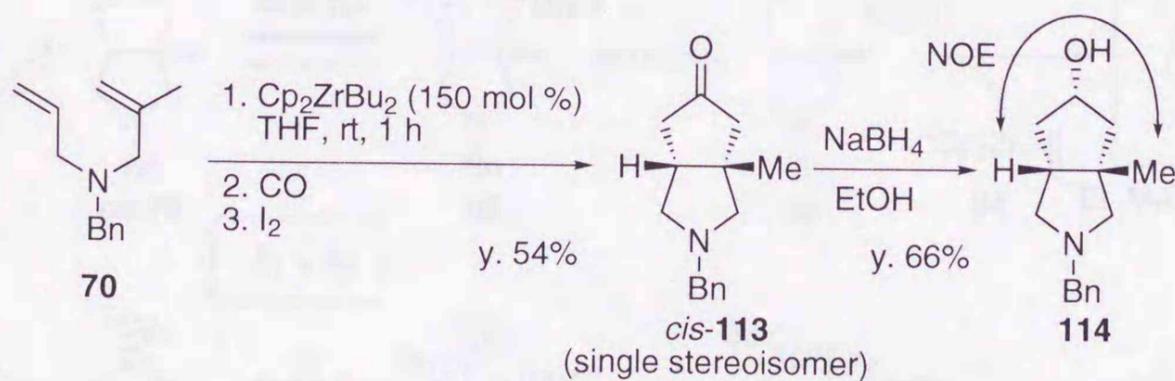


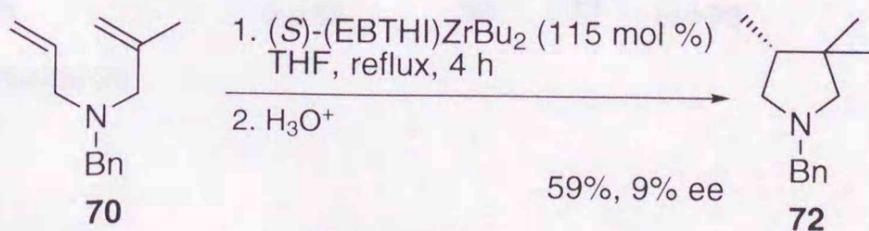
Figure 4 Two diastereomeric zirconacycles

し、反応を停止するまで系中にはジルコナサイクルのまま存在する。それ故もしも量論反応でもシス体のジルコナサイクルが選択的に生成しているのであれば、環化体の鏡像異性体過剰率は反応を終了した時点で存在するジルコナサイクルのジアステレオマー比を反映するものと考えられる。そこで先ず量論反応においてもシス体の環化体のみが得られるかどうかを検討することとした。根岸らの方法<sup>5b)</sup>に従い 150 mol % の  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  とそれに対して2当量の  $\text{BuLi}$  から調製した  $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  を **70** に作用させ、生成したジルコナサイクルに対して一酸化炭素を作用させたところ2環式ケトン *cis-113* が単一の立体異性体として得られた (Scheme 27)。 *cis-113* の核間の相対配置を決定することができなかつたので、 *cis-113* を還元してアルコール **114** へと導き NOESY スペクトルを測定した。その結果 Scheme 27 に示す NOE が観測されたことから核間がシス配置であることがわかり、量論反応でもシス体のジルコナサイクルが立体選択的に生成していることがわかつた\*1。



Scheme 27

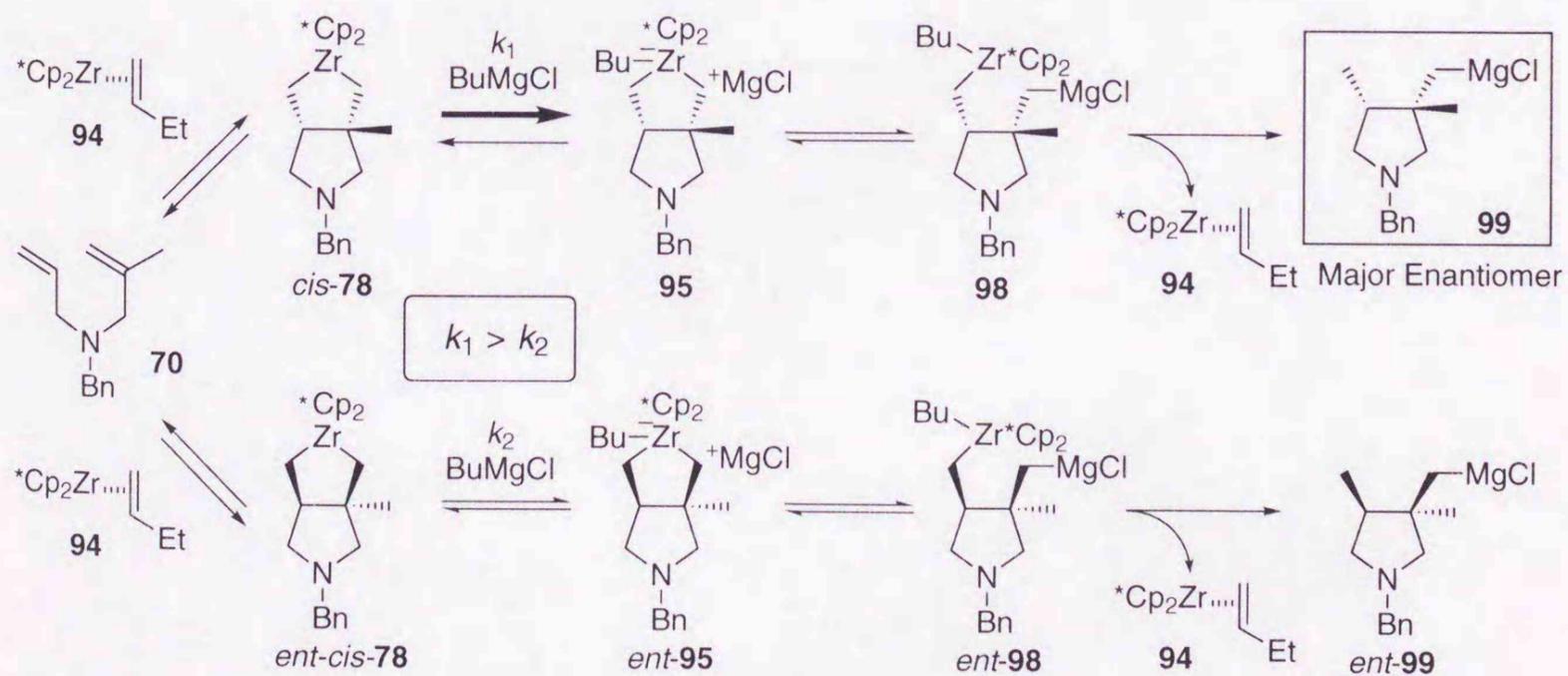
そこで次に光学活性な錯体を用い検討した。115 mol % の (*S*)-**67** と  $\text{BuLi}$  から調製したジルコニウム錯体 (*S*)-(EBTHI) $\text{ZrBu}_2$  を **70** に作用させ、反応終了後加水分解を行った。その結果得



Scheme 28

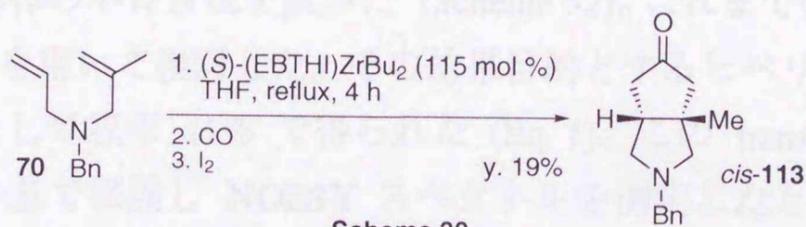
られた環化体 **72** は 9% ee という非常に低い鏡像異性体過剰率を与えた (Scheme 28)。もしも触媒反応のエナンチオ選択性がジルコナサイクルを形成する段階で得られているならば量論反応で得られた環化体も良好な鏡像異性体過剰率を示すものと考えられる。この結果から触媒反応のエナンチオ選択性はジルコナサイクルの形成時には得られていないことが示唆された。

量論反応と触媒反応とは反応条件が異なり、量論反応で得られた環化体の鏡像異性体過剰率がそのまま触媒反応におけるジルコナサイクル *cis*-**78** のジアステレオマー比を反映すると考えることはできないが、ここで得られた環化体が触媒反応の場合と比べて著しく低い鏡像異性体過剰率を与えたことからエナンチオ選択性を支配しているのはジルコナサイクル中間体 *cis*-**78** を形成する段階よりも、むしろ次のマグネシウム試薬が *cis*-**78** を攻撃する段階か、あるいは炭素-ジルコニウム結合が開裂する段階ではないかと考えた。つまりいずれかの段階において反応速度に差があると考えられる。ジルコナサイクル *cis*-**78** と *ent*-*cis*-**78** の間には平衡が存在するものと考えられるので、これらの段階に速度差があれば一方からトランスメタル化が優先して起こり高いエナンチオ選択性が発現することが可能と考えられる<sup>\*2</sup> (Scheme 29)。ところで Table 2, 3 において高い鏡像異性体過剰率を得るためにはより少ないマグネシウム試薬を用い、室温よりも THF 還流程度の温度で反応を行う必要があることを述べた。上述の機構でエナンチオ選択性が発現するためにはトランスメタル化の速度に比べ2つのジルコナサイクル間の異性化の速度が速い筈である。恐らくマグネシウム試薬が少なく、より高温で反応を行った時にその条件が満たされ高い選択性が得られたものと考えられる。

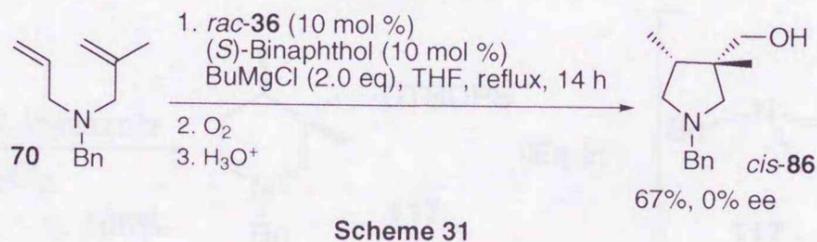


Scheme 29

\*1 化学量論量の (S)-(EBTHI)ZrBu<sub>2</sub> を **70** に作用させ一酸化炭素挿入反応を行ったところ収率は非常に低いものの得られた環化体は *cis*-**113** のみだった (Scheme 30)。

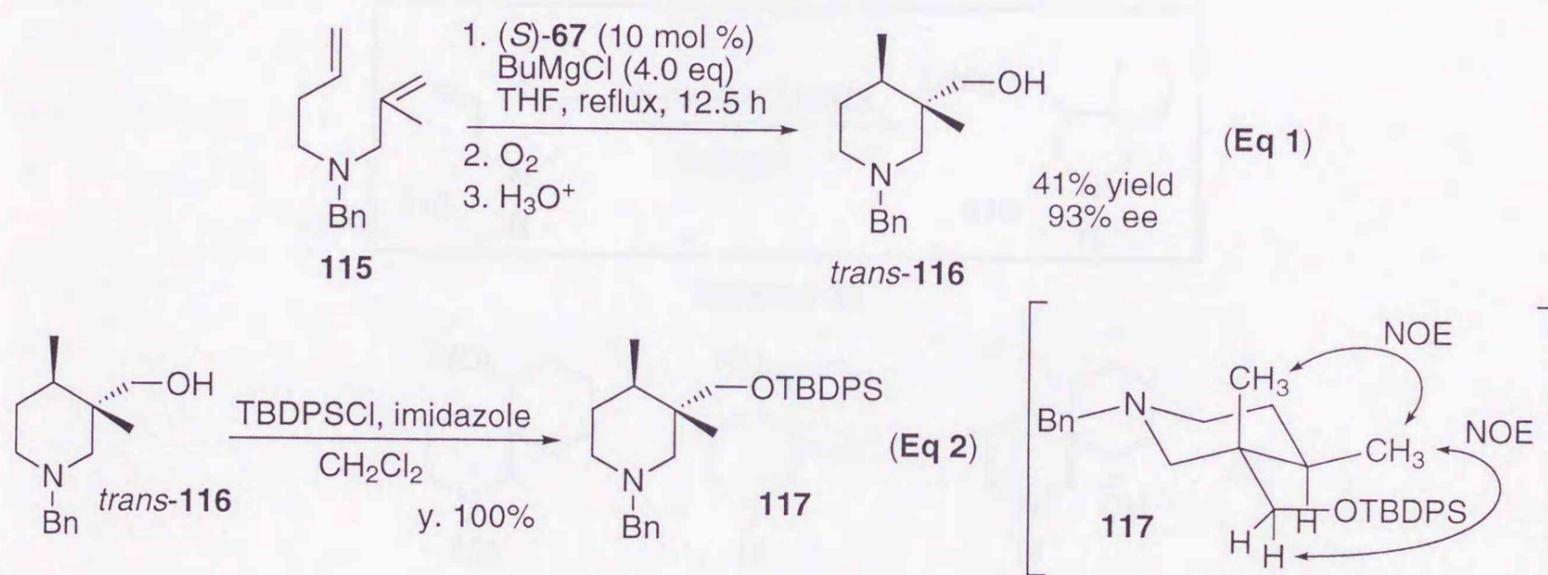


\*2 (S)-(EBTHI)ZrBINOL (S)-**67** と BuMgCl が反応すると (S)-(EBTHI)ZrBu<sub>2</sub> と (S)-Binaphthol のマグネシウム塩が生成する。この (S)-Binaphthol のマグネシウム塩がエナンチオ選択性の発現に関与してはいないかという点を検討するため以下の実験を行った。**70** に対して 10 mol % の (S)-Binaphthol 及びラセミ体の (EBTHI)ZrCl<sub>2</sub> *rac*-**36** の存在下、BuMgCl を反応させた (Scheme 31)。その結果得られた *cis*-**86** はラセミ体であり、この結果から反応系中に存在する (S)-Binaphthol のマグネシウム塩はエナンチオ選択性の発現には関与していないものと考えた。



### 第3項 ピペリジン誘導体の不斉合成

次にピペリジン誘導体の不斉合成を試みた (Scheme 32)。これまで得られた結果をもとにメチル基を持つ **115** を用いて検討した。その結果目的とするピペリジン誘導体 *trans*-**116** が単一の立体異性体として収率 41% で得られた (Eq 1)。この *trans*-**116** の水酸基を *t*-ブチルジフェニルシリル基で保護し NOESY スペクトルを測定したところ図に示した NOE の相関が見られ *trans*-**116** はトランス体のジルコナサイクルから生成した環化体であることがわかった (Eq 2)。さらに HPLC 分析の結果この *trans*-**116** は 93% ee という非常に高い鏡像異性体過剰率を示し本不斉環化反応が6員環形成にも有効であることがわかった。

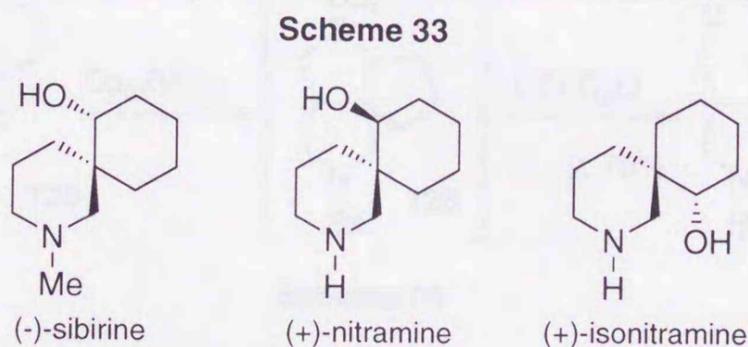
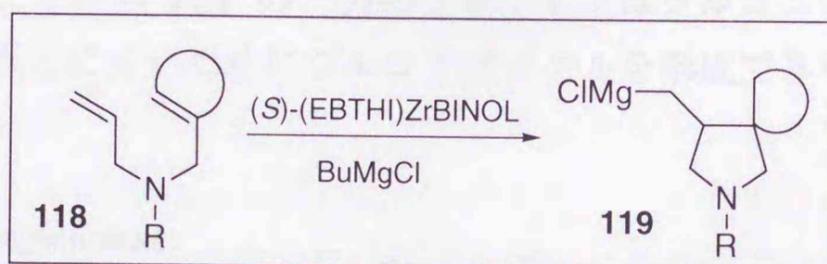


Scheme 32

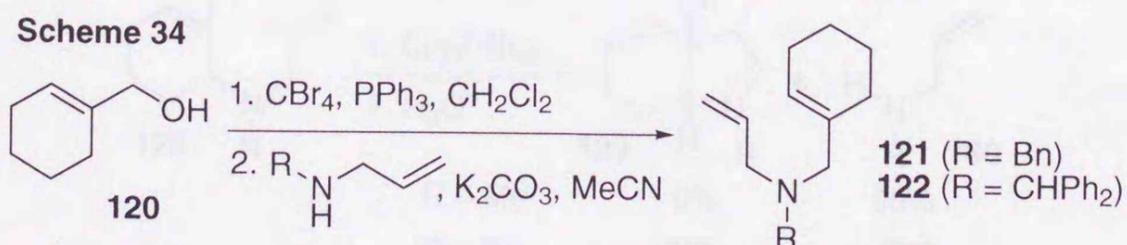
## 第2節 含窒素スピロ環化合物の不斉合成

### 第1項 2-Azaspiro[4.5]-6-decene 骨格の不斉合成

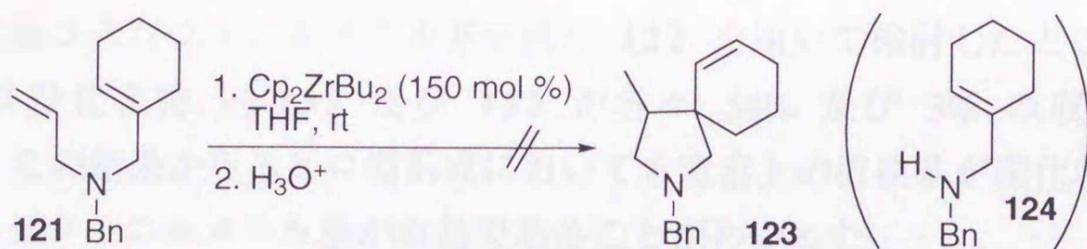
次に環状オレフィンを持つ基質を用いて含窒素スピロ環化合物の不斉合成を検討することとした。前節ではオレフィンの内部にメチル基を持つ基質について主に検討したが、環状オレフィンはオレフィンの末端と内部の両方に置換基を持つ三置換オレフィンに相当し、どのような選択性を示すのか大変興味を持たれる (Scheme 33)。また含窒素スピロ構造を持つ天然物は *Nitraria* alkaloid を始め多数存在し (Figure 5)、この反応が高選択的に進行するならばこれらの天然物の不斉合成を行う上で有効な方法になると考えられる。



不斉環化反応を検討するに先立ち、環状オレフィンを持つジエンもジルコナサイクルを形成することが可能であるかということについて量論反応を行い確認することとした。基質となるジエンはアルコール体 **120** をブロモ化した後アリルアミン誘導体を作用させ合成した (Scheme 34)。

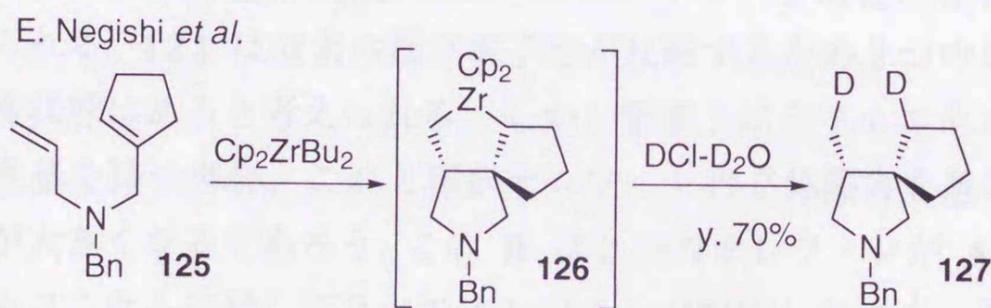


まず **121** に対して 150 mol % の  $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  を作用させたが目的とする含窒素スピロ環化合物 **123** は全く得られず、脱アリル化体 **124** が 50% の収率で得られるのみであった (Scheme 35)。



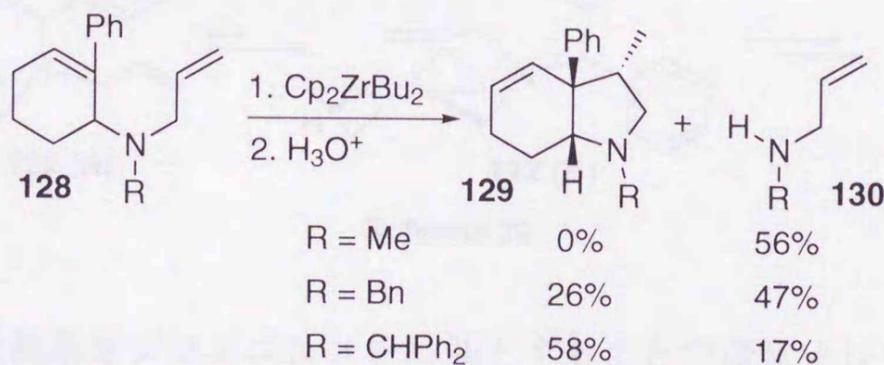
Scheme 35

なお根岸らは環状オレフィンを持つジエン **125** に対し化学量論量の  $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  を作用させて含窒素スピロ環化合物 **127** を合成することに成功している (Scheme 36)。<sup>27)</sup> 筆者の基質 **121** と根岸らの基質 **125** は環状オレフィン部が異なるのみであり、この違いが何故環化収率に大きな影響を及ぼしたかは不明であるが、**121** から脱アリル化体 **124** が主生成物として得られたことから **121** の一方のオレフィンがジルコニウムに配位するものの環状オレフィンが接近しにくいためジルコナサイクルを形成できなかったのではないかと考えている。



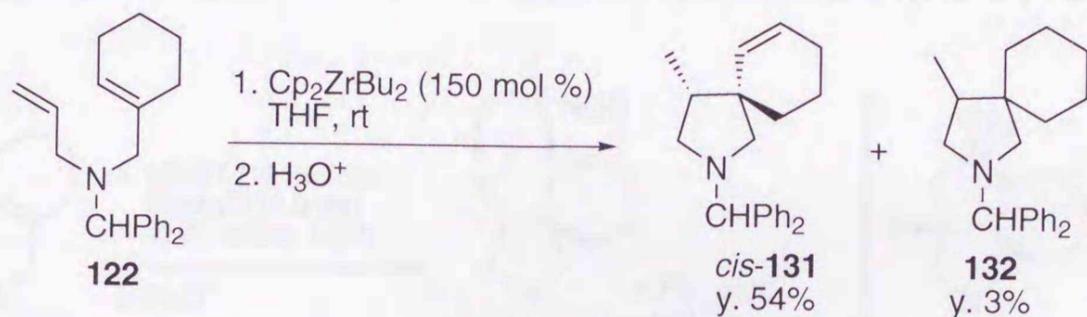
Scheme 36

一方、当研究室では化学量論量のジルコニウム錯体を用いるパーヒドロインドール誘導体の合成法を開発している (Scheme 37)。<sup>9)</sup> この反応でオレフィン上にフェニル基等の高い置換基が存在する場合、窒素上の置換基がメチル基では目的物は全く得られないが、この置換基を高くすると環化収率が向上することを見い出しており、特にジフェニルメチル基が非常に有効であることがわかっている。

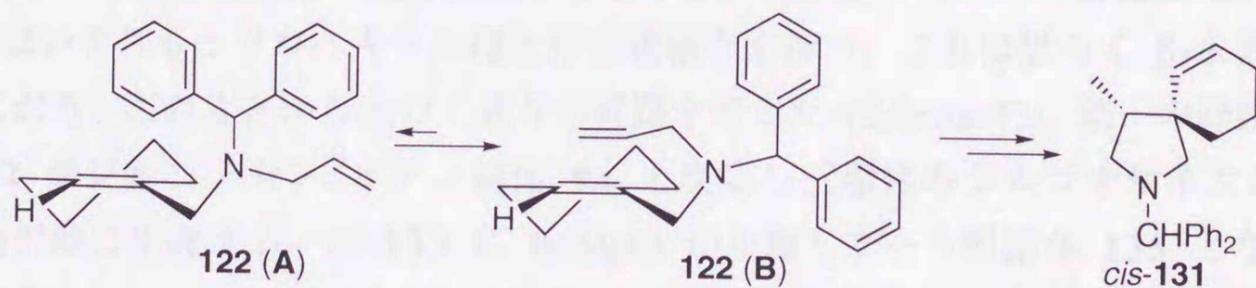


Scheme 37

この知見に基づきジフェニルメチル基を持つ **122** を用いて検討したところ目的とする含窒素スピロ環化合物 *cis*-**131** 及び **132** が各々 54% 及び 3% の収率で得られた (Scheme 38)。この結果からスピロ環形成においても窒素上の置換基が環化収率に大きく影響し、やはりジフェニルメチル基が有効であることがわかった。

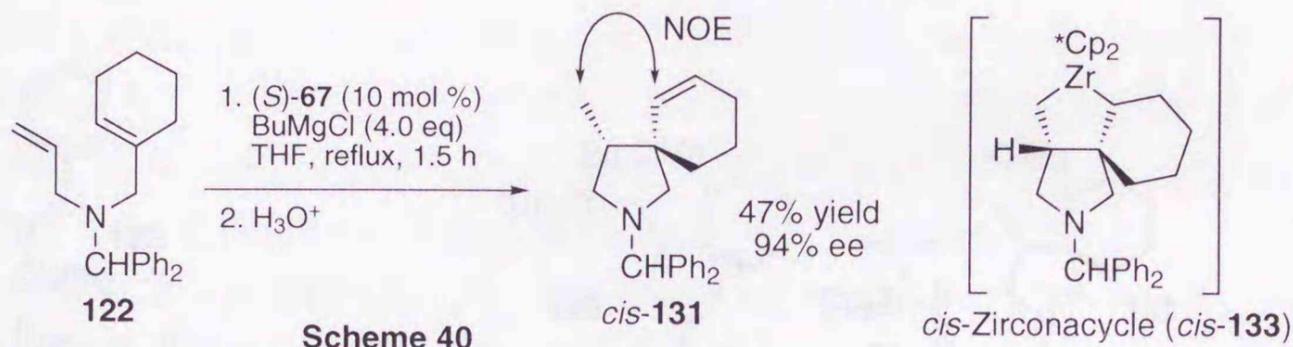


なお窒素上の置換基をベンジル基からジフェニルメチル基に変えると環化が進行したのは、恐らくジフェニルメチル基が **122** のコンホメーションを環化に有利なものにしたためであると考えられる。**122** は窒素の孤立電子対が反転するため2つのコンホメーション **A** 及び **B** の平衡状態にあると考えられる。しかし窒素上にジフェニルメチル基のような非常に大きな置換基を持つ場合、これと環状オレフィンの立体障害を避け **B** のコンホメーションの割合が大きくなるであろう。この **B** は2つのオレフィンが **A** に比べてより近くに存在し、ジルコニウムに対して2つのオレフィンが配位しやすく、その結果環化が有利になったものと考えられる。一方ベンジル基はジフェニルメチル基に比べ比較的小さい置換基であるため、**121** の場合は **A** 及び **B** に相当するいずれのコンホメーションにもあまりエネルギー差は無いものと考えられる。その結果ジルコニウムが専らより空いたアリル基のみと反応し、主に脱アリル化が進行してしまったのであろう。

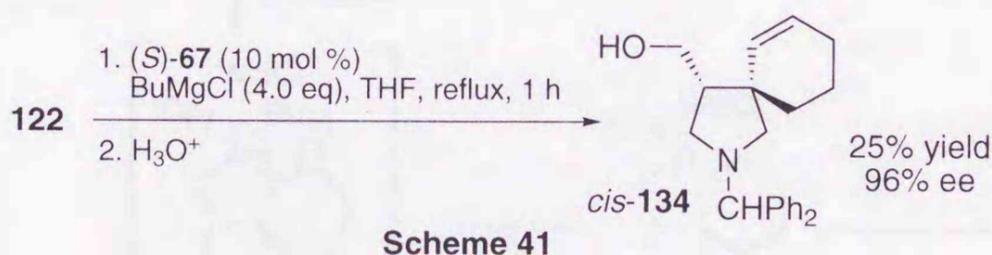


以上、窒素上の置換基をジフェニルメチル基とすることで環状オレフィンを持つ基質から良好な収率で含窒素スピロ環化合物を得ることに成功した。そこで **122** を用いて不斉環化反応を検討することにした。**122** に対して 10 mol % の (*S*)-**67** を触媒とし THF 中還流条件下 4 当量の BuMgCl を作用させ、反応終了後加水分解を行った (Scheme 40)。その結果含窒素スピロ環化合物 *cis*-**131** が単一の立体異性体として 47% の収率で得られた。

NOESY スペクトルを測定した結果シス体のジルコナサイクル *cis*-133 に由来する環化体が立体選択的に得られていることがわかった。なお Scheme 38 で得られた主生成物 *cis*-131 もここで得られた環化体と同一の相対配置を持つことがわかった。さらに HPLC 分析を行ったところ 94% ee という非常に高い鏡像異性体過剰率が得られた<sup>\*1</sup>。本結果は環状オレフィンを持つジエンは高いエナンチオ選択性を与えることを示している。



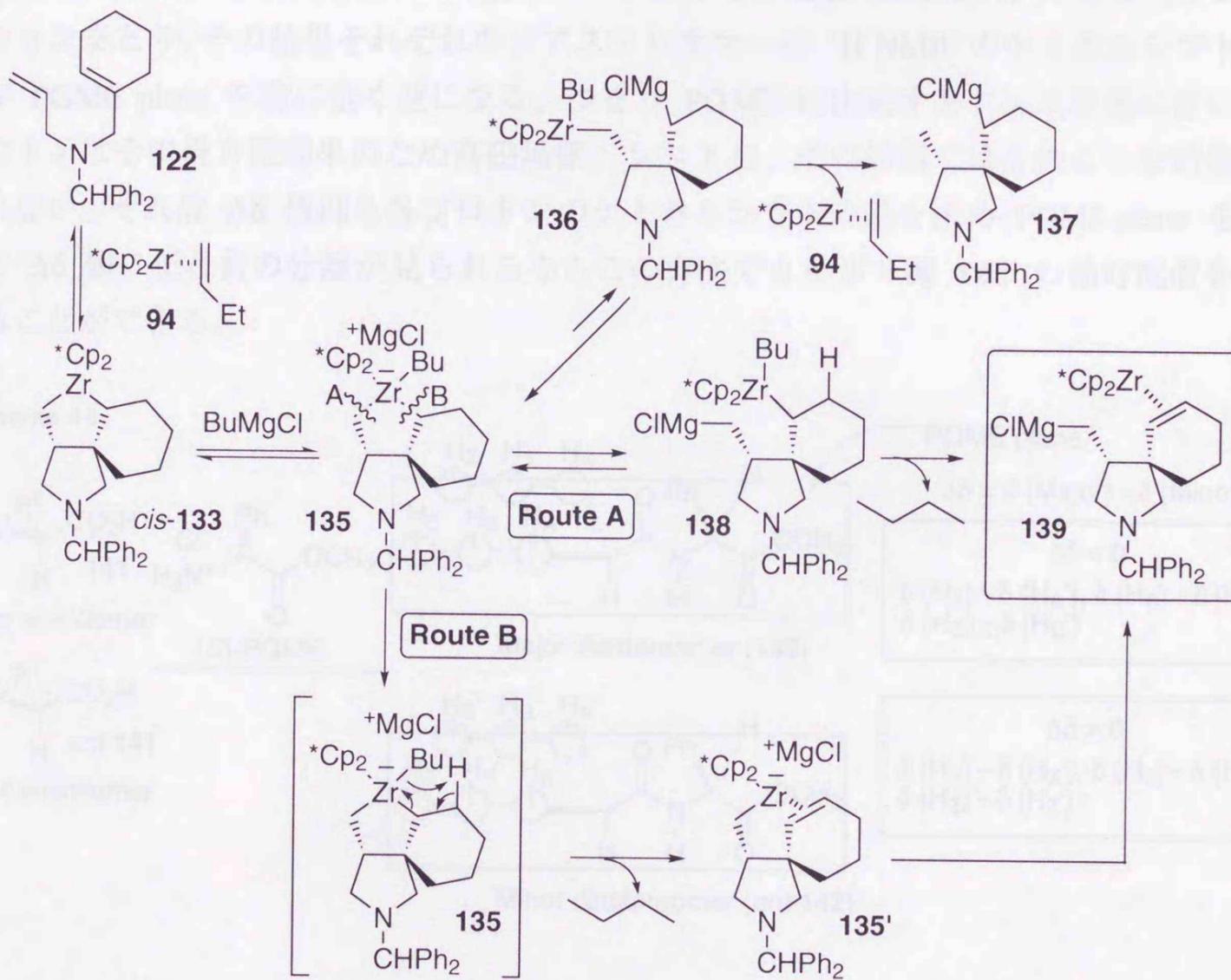
また同様に反応を行った後、酸素処理を行った (Scheme 41)。その結果、収率には問題が残るがアルコール体 *cis*-134 が得られ、この *cis*-134 も 96% ee という非常に高い鏡像異性体過剰率を示した<sup>\*2</sup>。このような含窒素スピロ環化合物が合成が容易なジエン 122 から一段階で高エナンチオ選択的に得られたことは合成化学的に非常に有用な結果であると考えている。



続いてこのスピロ環形成の反応経路を考察する。本反応で得られた環化体 *cis*-131 及び *cis*-134 はいずれもシクロヘキサン環上に二重結合を持つ。これは恐らく  $\beta$ -水素脱離により生じており、このことから次の二通りの経路を考えた (Scheme 42)。第一の経路であるが、先ず 122 がジルコノセン-ブテン錯体 94 と反応し三環性のジルコナサイクル *cis*-133 が立体選択的に生成する。*cis*-133 に BuMgCl が攻撃しアート型錯体 135 となる。続いて炭素-ジルコニウム結合の開裂が起きるが、環化体が6員環上に二重結合を持つこと、さらに酸素処理によりアルコール体 *cis*-134 が単一生成物として得られたことから、この段階は 135 の A の結合が位置選択的に開裂して中間体 138 を与えたと考えられる。続いて生じた中間体 138 が  $\beta$ -水素脱離を起こし 139 を与える (Route A)。しかしこの経路では炭素-ジルコニウム結合の開裂によって生じる 138 は 136 よりも立体的に不利であると考えられ、Scheme 23 で述べた機構と一致しない。さらに 138 のブチル基上の  $\beta$ -水素脱離による生成物が全く得られないということを説明することも困難である。そこで

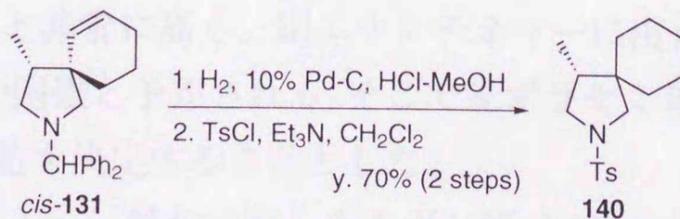
Route B に考えられる別の経路を示した。この経路はアート型ジルコナサイクル **135** においてブチル基による  $\beta$ -水素の引き抜きが起こりその結果二重結合を持つ **135'** が生じ、この中間体を経て **139** が生成するというものである。

現在のところ **A** 及び **B** のいずれの経路を経て反応が進行しているか明らかではないが、いずれの場合でもたった一種類の含窒素スピロ環化合物が高エナンチオ選択的に得られるということは非常に興味深い結果である。



Scheme 42

\*1 *cis*-**131** の鏡像異性体過剰率は下式に示すようにトシルアミド **140** へと変換し光学活性カラムを用いる HPLC 分析により決定した (Scheme 43)。

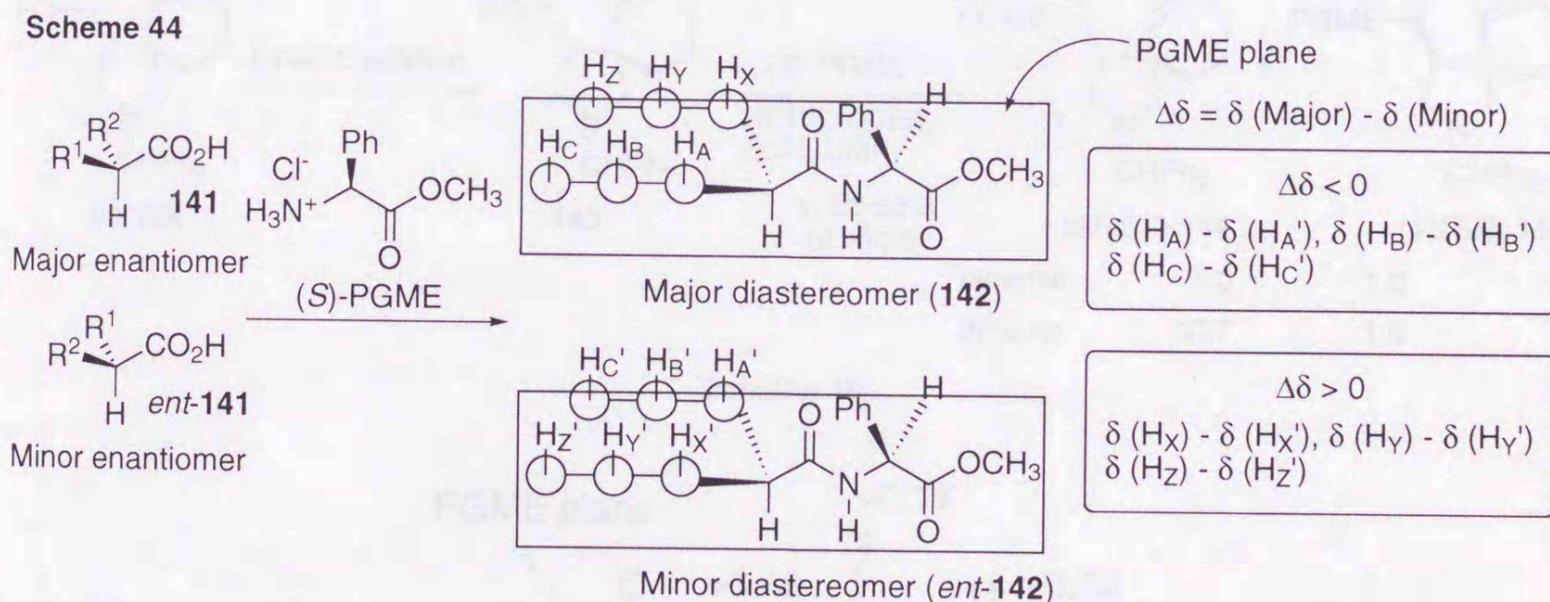


Scheme 43

\*2 *cis*-**134** の鏡像異性体過剰率は、直接 *cis*-**134** に対して HPLC 分析を行い決定した。

## 第2項 環化体の絶対配置の決定

前項で得られた環化体の絶対配置は楠見らの方法により決定された。彼らは  $\alpha$  位に水素原子を持つカルボン酸 **141** の絶対配置の決定法を開発している。<sup>28)</sup> 即ち **141** をキラル異方性試薬である Phenylglycine methyl ester (PGME) と縮合させ **142** とし、この **142** に改良 Mosher 法<sup>29)</sup>と同様の方法論を適用することによりその絶対配置が決定できることを報告している (Scheme 44)。PGME 由来のアミドは多くの場合 Scheme 44 に示したコンホメーションをとり、その結果それぞれのジアステレオマーの <sup>1</sup>H NMR のケミカルシフトの挙動が PGME plane を境に全く逆になる。つまり PGME に由来するフェニル基に近い側のプロトンはその異方性効果のため高磁場側へシフトし、その逆側ではそのような効果は見られない。それ故  $\Delta\delta$  値即ち各プロトンのケミカルシフトの差を求め PGME plane を境として  $\Delta\delta$  値に正と負の分離が見られるならこの方法でカルボン酸 **141** の絶対配置を決定することができる。

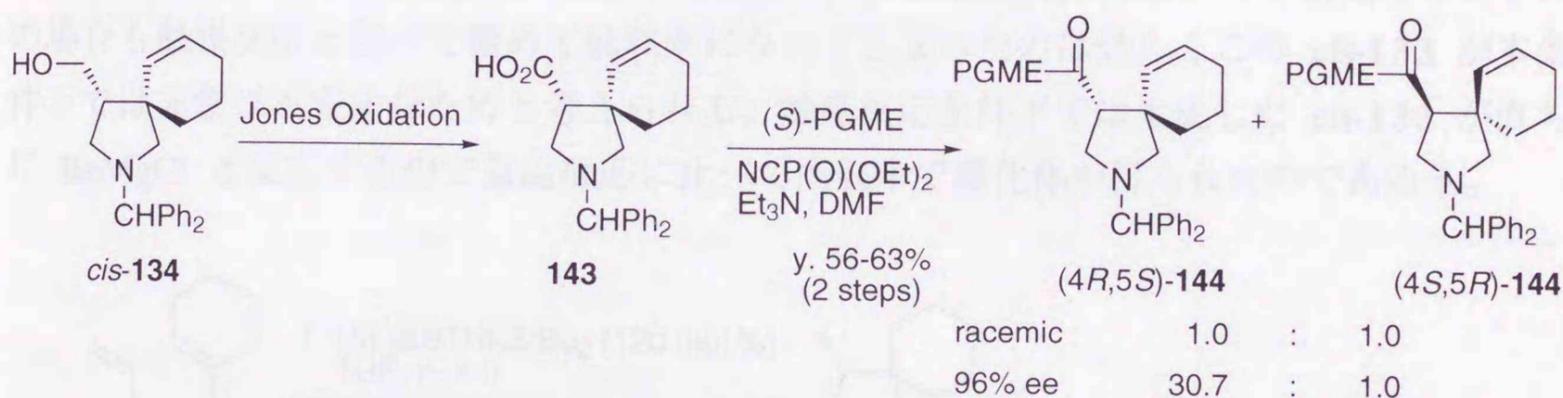


ところで前項で得られたアルコール体 *cis*-**134** はカルボン酸 **143** に容易に導くことができる。そこでこのカルボン酸 **143** に対して楠見らの方法を適用し *cis*-**134** の絶対配置を決定することとした。なおこの方法で絶対配置を決定するためには *cis*-**134** の主エナンチオマーと副エナンチオマーのそれぞれに由来するジアステレオマーを完全に分離し、それぞれの <sup>1</sup>H NMR を解析することが必要となる。しかし前項で得られた *cis*-**134** の鏡像異性体過剰率は 96% ee と非常に高く、副エナンチオマーに由来するジアステレオマーを単離、構造決定することが困難と予想される。そこで先ずラセミ体の *cis*-**134** を用いて各々のジアステレオマーの構造を決定することとした。

ラセミ体の *cis*-**134** を Jones 酸化に附しカルボン酸 **143** とした後、シアノリン酸ジエチルを用いて  $(S)$ -PGME と縮合させ **144** をジアステレオマー混合物として得た (Scheme 45)。なおここで得られた **144** は <sup>1</sup>H NMR の積分比からジアステレオマー比が 1 対 1 で

あることがわかり、これは *cis*-**134** の鏡像異性体過剰率を良く反映している。**144** のジアステレオマーを分取薄層クロマトグラフィーで分離しそれぞれの  $^1\text{H}$  NMR を詳細に解析し各プロトンを帰属した。

続いて鏡像異性体過剰率 96% ee で得られた光学活性な *cis*-**134** についても同様に **144** へと変換した。 $^1\text{H}$  NMR からこの **144** のジアステレオマー比は 30.7 対 1 であるとわかった。そしてこの  $^1\text{H}$  NMR から先のジアステレオマーのうちいずれが主ジアステレオマーとなるかを決定し、 $\Delta\delta$  値即ち各プロトンのケミカルシフトの差を求めた (Figure 6)。その結果  $\Delta\delta$  値が PGME plane を境に正と負の値に分離し、またその絶対値は PGME に由来する部分に近い程大きいことがわかった。この結果は **144** の絶対配置を本方法を用いて決定しても良いことを示している。即ち **144** の絶対配置を (4*R*,5*S*) であると決定し、その結果をもとに前項で得られた環化体 *cis*-**131**, *cis*-**134** の絶対配置を (4*R*,5*S*) であるものと決定することができた。



Scheme 45

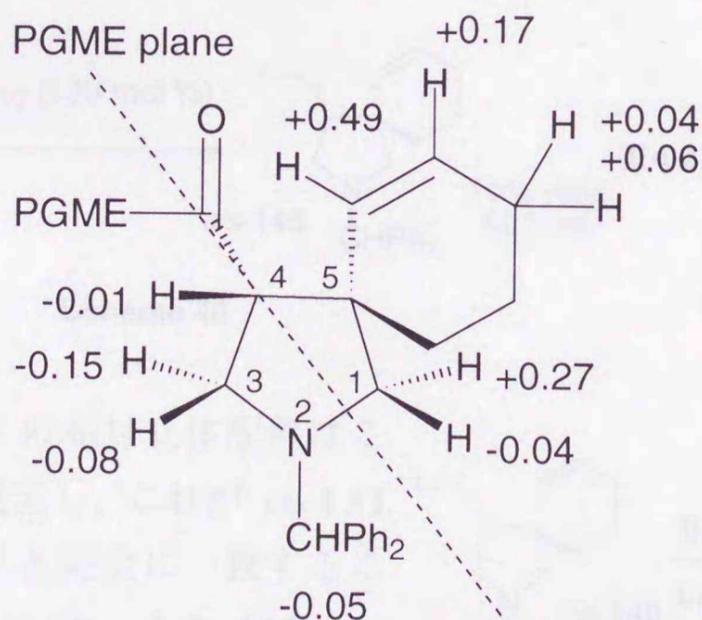
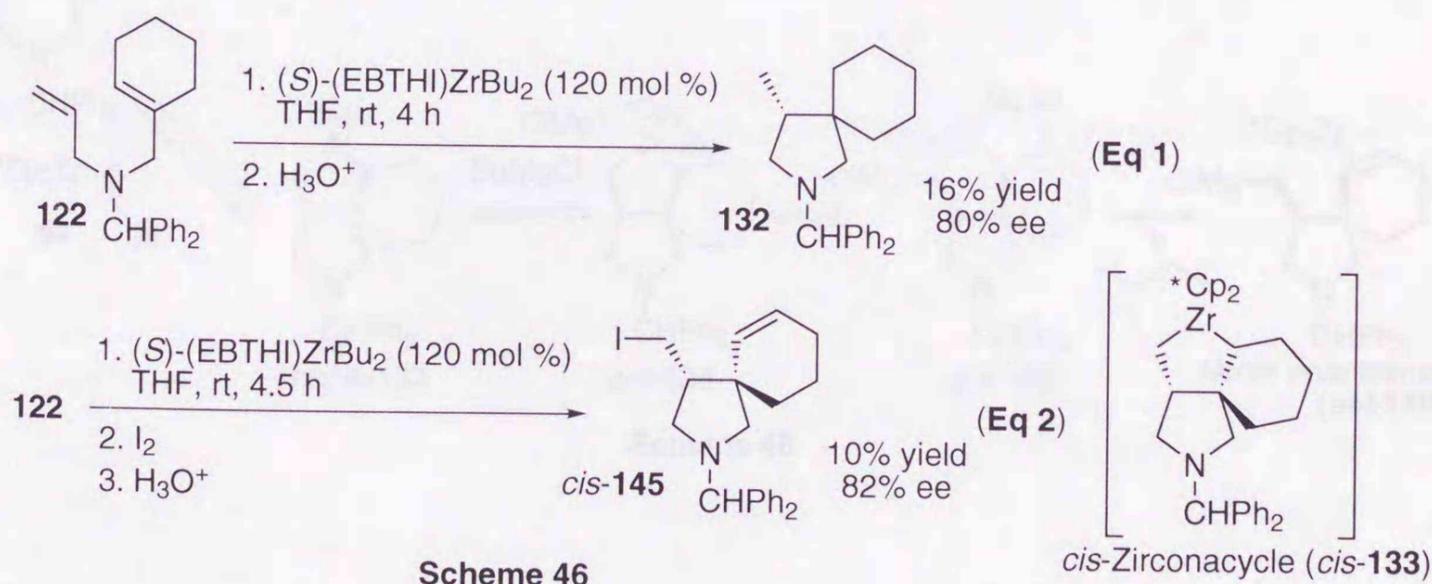


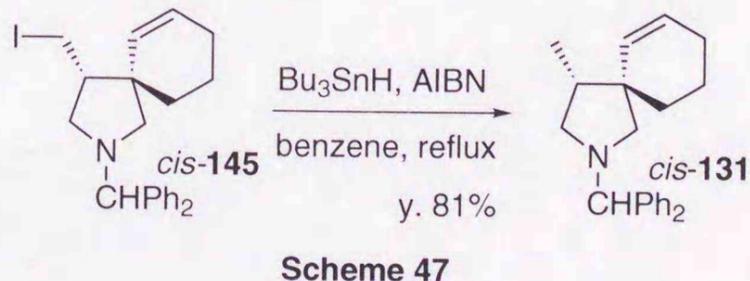
Figure 6  $\Delta\delta$  values of **144**

### 第3項 エナンチオ選択性発現機構の検討

次にスピロ環形成においても量論反応を行いエナンチオ選択性発現機構に関して考察することとした。**122** に対して 120 mol % の (*S*)-**67** とそれに対して2当量の BuLi から調製したジルコニウム錯体 (*S*)-(EBTHI)ZrBu<sub>2</sub> を作用させた (Scheme 46)。反応終了後加水分解を行ったところ含窒素スピロ環化合物 **132** が 16% の収率で得られ、この **132** は 80% ee という高い鏡像異性体過剰率を与えた (Eq 1)。しかし **132** は6員環部分に二重結合を持っていないためシス体、トランス体のいずれのジルコナサイクルから生成したものであるか不明であった。そこで同様に反応を行った後、生成したジルコナサイクルに対してヨウ素処理を行った (Eq 2)。その結果シス体のヨウ素体 *cis*-**145** が単一生成物として 10% の収率で得られ、この *cis*-**145** も 82% ee という高い鏡像異性体過剰率を与えた。**132** と *cis*-**145** がほぼ近い鏡像異性体過剰率を与えたことからいずれの環化体もシス体のジルコナサイクル *cis*-**133** から得られたものと考えられる。なお加水分解、ヨウ素処理のいずれの場合も触媒反応と比べて極めて低収率になってしまったのは恐らくこの *cis*-**133** が本条件下では非常に不安定なためと考えられる。触媒反応条件下では生成した *cis*-**133** が直ちに BuMgCl と反応するので量論反応に比べて高収率で環化体を得られたのであろう。

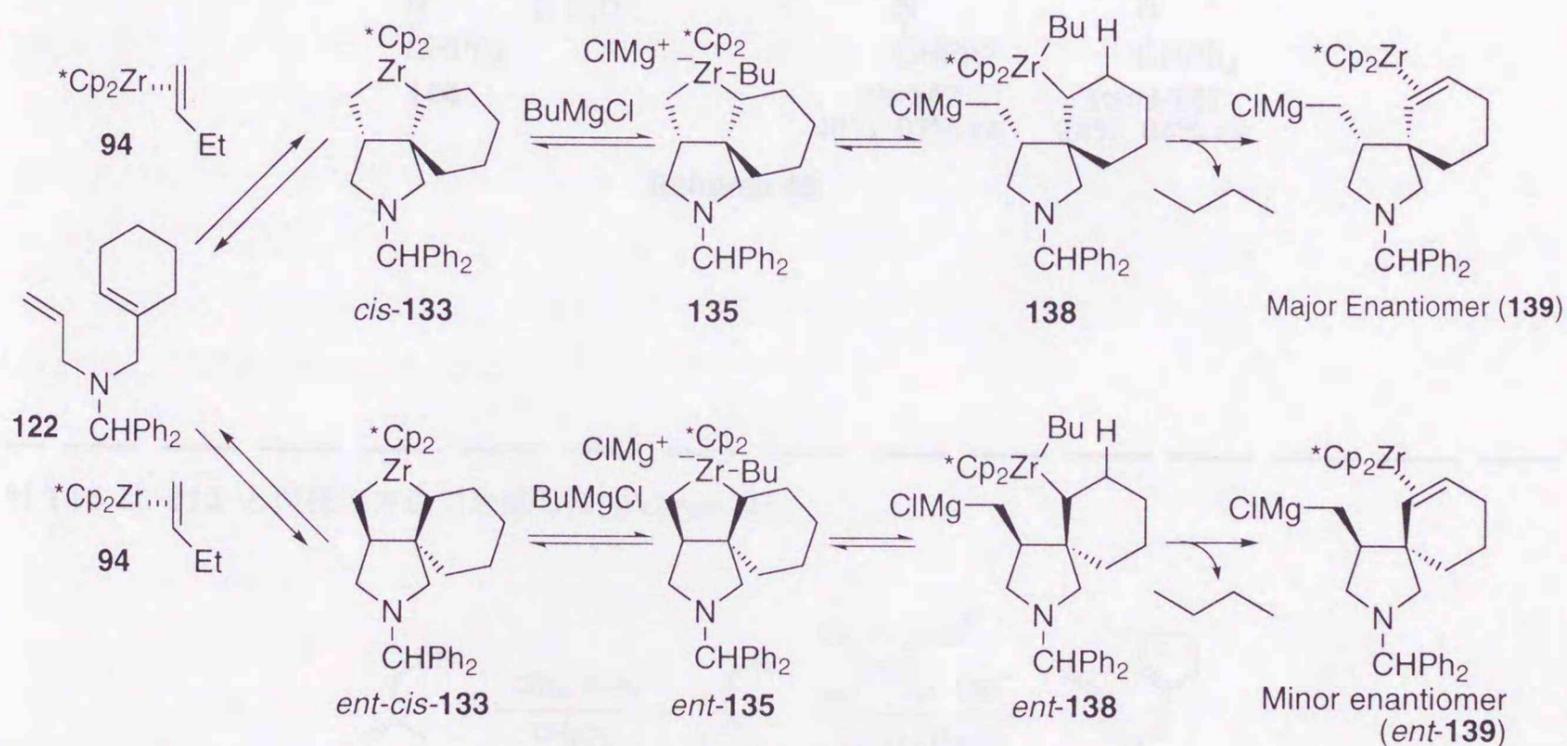


なおヨウ素体 *cis*-**145** の相対立体配置はこれを Bu<sub>3</sub>SnH を用いて還元し、これが *cis*-**131** の機器スペクトルデータと完全に一致することから決定された (Scheme 47)。また **132**, *cis*-**145** のいずれの鏡像異性体過剰率もトシルアミド **140** へと導き光学活性カラムを用いる HPLC 分析法によって決定した。



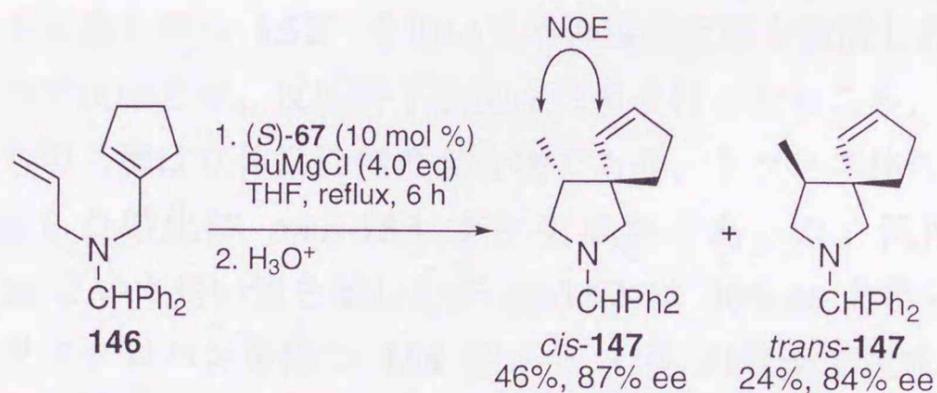
以上の結果から **122** に化学量論量の (*S*)-**67** を作用させると高い鏡像異性体過剰率を

持った環化体が得られることがわかった。本結果はメチル基を持つ **70** に化学量論量の (S)-**67** を作用させても非常に低い鏡像異性体過剰率しか示さなかったこととは対照的である (Scheme 28)。この結果からスピロ環形成では **70** を用いた場合とは異なりジルコナサイクル形成の段階がエナンチオ選択性の発現に重要ではないかと考えられる。即ちジアステレオマーの関係にある2つのジルコナサイクル *cis*-**133** と *ent-cis*-**133** のうち *cis*-**133** が優先して生成することからエナンチオ選択性が発現したのであろう。また触媒反応の方が量論反応よりもさらに高い鏡像異性体過剰率を与えることから BuMgCl が関与するトランスメタル化の段階もエナンチオ選択性の向上に寄与しており、ジルコナサイクル形成とトランスメタル化の2つの段階が相乗的に働き高いエナンチオ選択性を発現したものと考えられる。ここでは Scheme 42 の Route A の機構を例にとりそのエナンチオ選択性発現機構を示した (Scheme 48)。



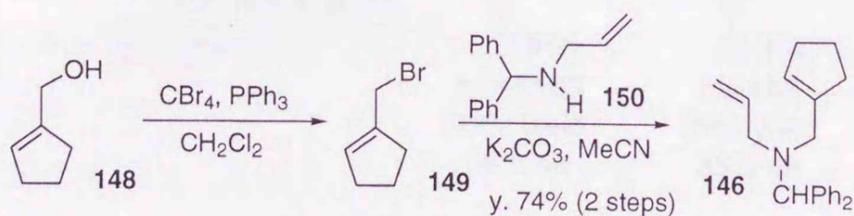
#### 第4項 2-Azaspiro[4.4]-6-nonene 骨格の不斉合成

次に 2-Azaspiro[4.4]-6-nonene 骨格の不斉合成を検討した。ジエン **146**<sup>\*1</sup> を Scheme 40 と同様の反応条件に付したところ目的とする含窒素スピロ環化合物 **147** が立体異性体の混合物として良好な収率で得られた (Scheme 49)。主異性体について NOESY スペクトルを測定した結果、シス体のジルコナサイクルに由来する環化体が優先していることがわかった。鏡像異性体過剰率を求めたところ、いずれの異性体も高い値<sup>\*2</sup>を示した。



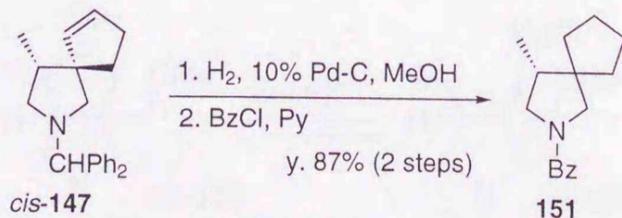
Scheme 49

\*1 **146** は **122** と同様の方法で合成した (Scheme 50)。



Scheme 50

\*2 **147** の鏡像異性体過剰率はいずれの異性体もベンゾイル体 **151** へと変換し、光学活性カラムを用いる HPLC 分析法により決定した (Scheme 51)。



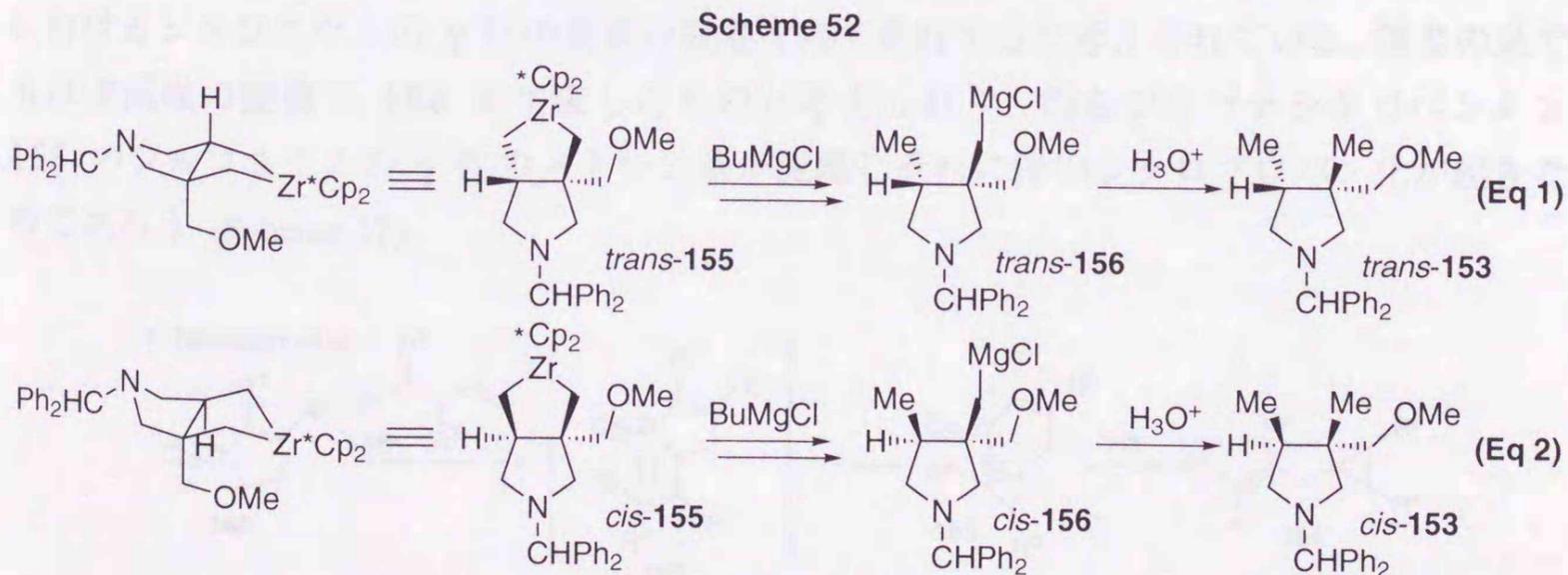
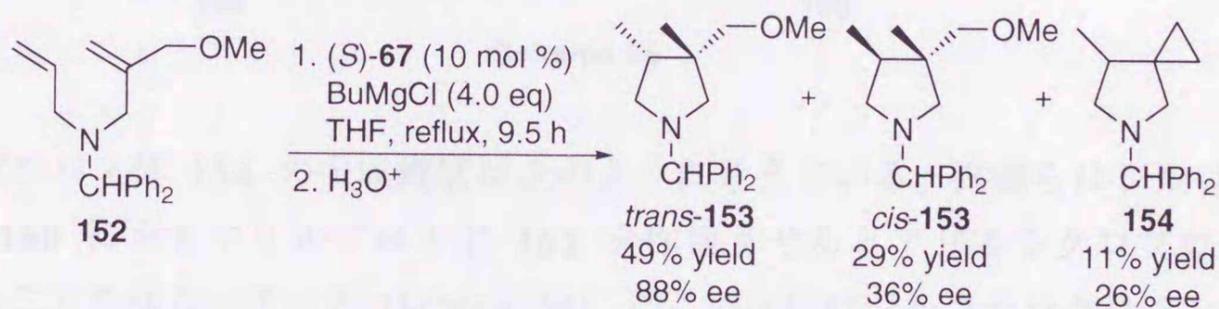
Scheme 51

### 第3節 オレフィン上に酸素官能基を持つジエンの不斉環化反応

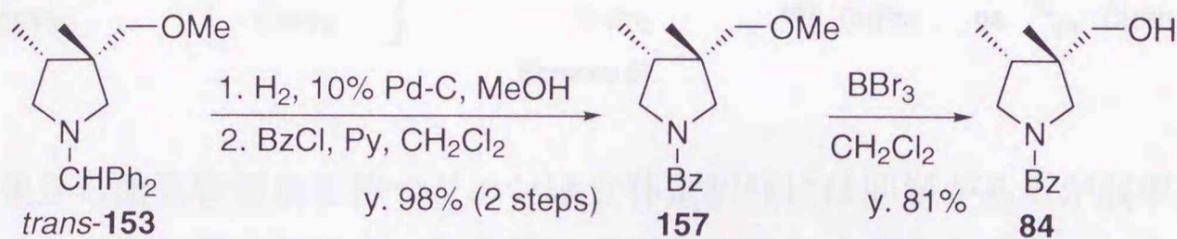
#### 第1項 *N*-Allyl-*N*-(2-methylene-3-hydroxypropyl)benzhydrylamine 及びその誘導体の環化反応

前節までの検討からオレフィン上にメチル基を持つジエンと環状オレフィンを持つジエンは各々異なる機構でエナンチオ選択性が発現していることがわかった。そこで次にオレフィン上に酸素官能基を持つジエンについて検討を加えた。ジルコニウムに対して配位性を持つ酸素官能基が収率、選択性にどのような影響を及ぼすのか非常に興味を持たれる。

まずメトキシメチル基を持つ **152**<sup>†</sup> を用いて不斉環化反応を検討した (Scheme 52)。**152** を前節と同様の条件で反応させ、反応終了後加水分解を行ったところ、3種類の環化体が得られた。そのうちの二種は立体異性体の混合物であり、トランス体のジルコナサイクル *trans*-**155** から生成した環化体 *trans*-**153** が主生成物であった。鏡像異性体過剰率は *trans*-**153** は 88% ee という高い値を示したが *cis*-**153** は 36% ee と低い値を示した。もう一つの化合物はシクロプロパンを持つ **154** であり 11% の収率で生成した。しかしこの **154** の鏡像異性体過剰率も 26% ee と *cis*-**153** と同様に低い値であった。Scheme 53 にこの反応で生じるジルコナサイクルを示した。核間がトランス配置のジルコナサイクル *trans*-**155** から *trans*-**153** が (Eq 1)、シス配置のジルコナサイクル *cis*-**155** から *cis*-**156** が生成したことがわかる (Eq 2)。

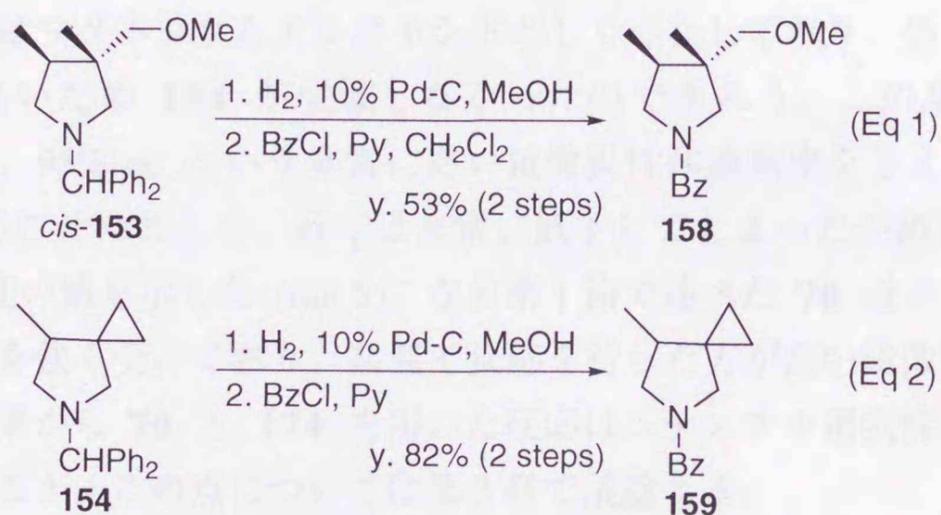


なお **153** の相対立体配置は *trans*-**153** を **84** へと導き、この **84** の機器スペクトルデータが *cis*-**86** から得られた **84** のそれと完全に一致したことより決定した (Scheme 54)<sup>2</sup>。



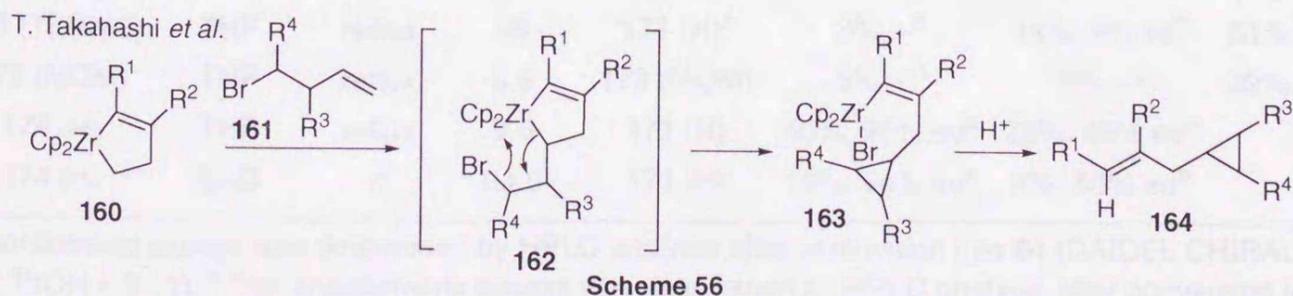
Scheme 54

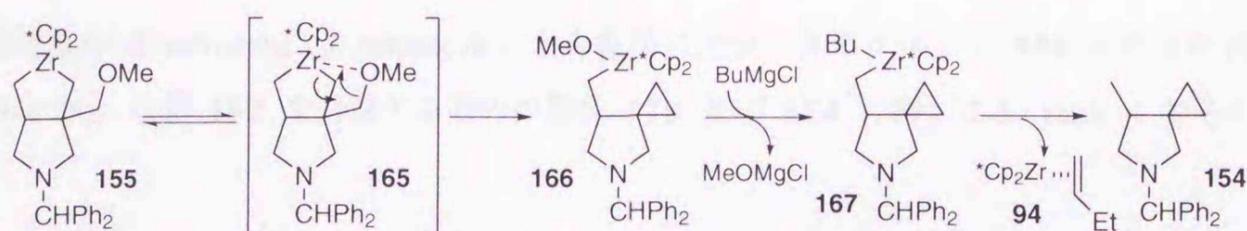
なお環化体の鏡像異性体過剰率は *trans*-**153** は **84**、また *cis*-**153** 及び **154** はそれぞれ Scheme 55 に示す誘導体へと変換し HPLC 分析により決定した。



Scheme 55

シクロプロパン体 **154** の生成機構は次のように考えている。高橋らはジルコナシクロペンテン **160** にホモアリルブロミド **161** を作用させるとアリルシクロプロパン **164** が生成することを報告している (Scheme 56)<sup>30</sup>。この反応はジルコナシクロペンテン **162** におけるジルコニウムの  $\gamma$  位の臭素の脱離を経て進行すると考えられている。筆者の系でもほぼ同様の機構で **154** が生成したものと考えており、即ちジルコナシクロペンタン **155** のジルコニウムの  $\gamma$  位のメトキシ基が脱離しそれに伴いシクロプロパン化が起きたのであろう (Scheme 57)。





Scheme 57

以上の結果から酸素官能基を持つジエンは立体選択性には問題があるが収率良く環化体を与え、トランス体の環化体は高い鏡像異性体過剰率を与えることがわかった。次に水酸基の保護基の影響を検討した (Table 4)<sup>3</sup>。ベンジルエーテル体 **168** は先のメチルエーテル体 **152** とほぼ同様の結果を与えた (run 1)。またシリルエーテル体 **170**、メトキシメチルエーテル体 **172** からはシクロプロパン体 **154** が主生成物として得られた (runs 2, 3)。一方アルコール体 **174** を用いて反応を行った場合 **154** は全く生成しなかった (run 4)。**174** の水酸基は系中ではマグネシウムアルコキシドとして存在しており、恐らくこのアルコキシドに脱離能が無いため **154** が生成しなかったのであろう。この場合もトランス体 *trans*-**171** が優先し 95% ee という非常に高い鏡像異性体過剰率を与えた。また **174** を Et<sub>2</sub>O 中室温で反応させたところ、収率は非常に低下してしましたが鏡像異性体過剰率は run 4 とほぼ同程度の値を示した (run 5)。なお第1節で述べた **70** はエナンチオ選択性に関して温度の影響を強く受けており、高温で反応を行った方が高い鏡像異性体過剰率を与える。これらの結果から **70** と **174** を用いた反応はエナンチオ選択性発現の機構が異なることが示唆されるが、この点については第3章で議論する。

以上の結果から酸素官能基を持つジエンの反応はアルコール体が最も高いエナンチオ選択性を与え、またメトキシメチルエーテル体を用いるとシクロプロパン体が主生成物として得られることがわかった。

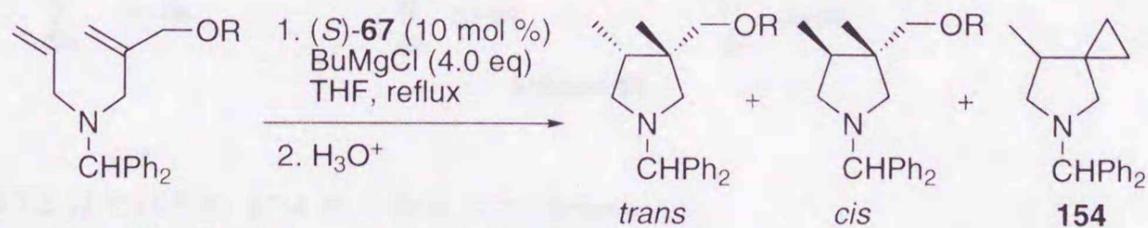
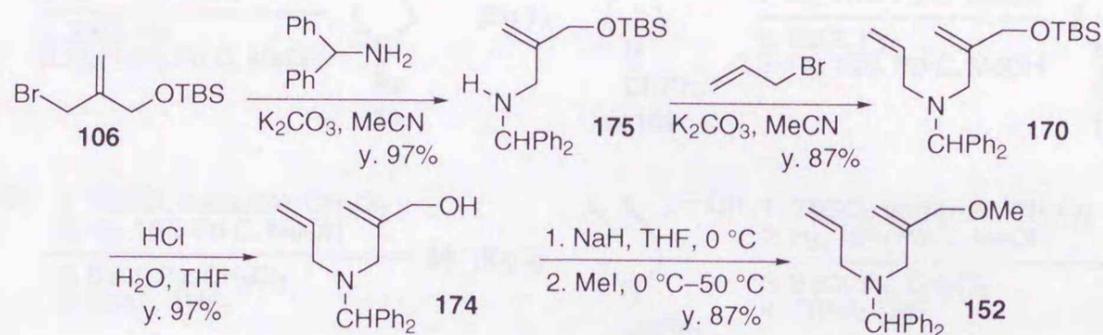


Table 4 Asymmetric cyclization using various substrates

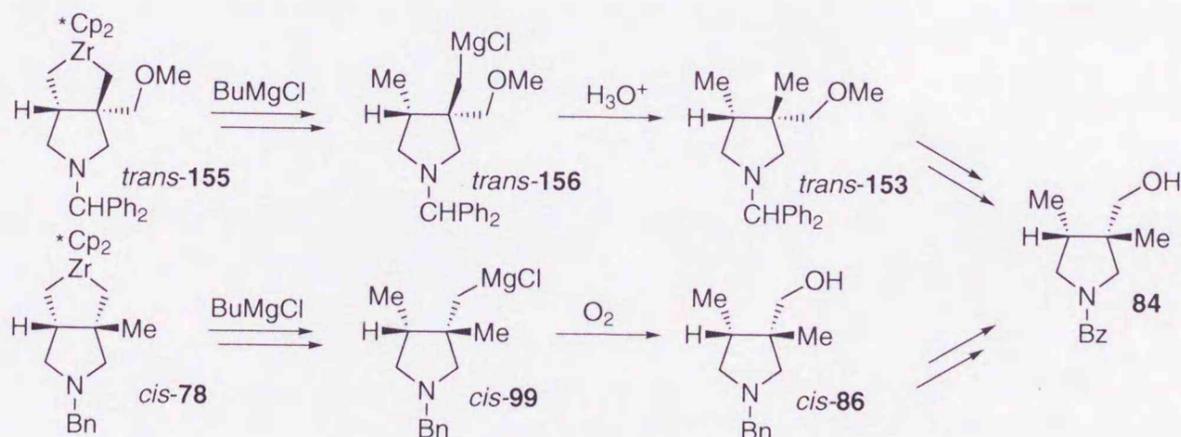
run	substrate (R)	solvent	temp.	time (h)	product (R)	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<b>154</b>
1	<b>168</b> (Bn)	THF	reflux	13.5	<b>169</b> (Bn)	41%, 88% ee <sup>a</sup>	32%, 19% ee <sup>b</sup>	18%, 23% ee
2	<b>170</b> (TBDMS)	THF	reflux	55	<b>171</b> (H) <sup>c</sup>	3%, - <sup>d</sup>	14%, 9% ee <sup>b</sup>	61%, 18% ee
3	<b>172</b> (MOM)	THF	reflux	5.5	<b>173</b> (MOM)	5%, - <sup>d</sup>	2%, - <sup>d</sup>	92%, 36% ee
4	<b>174</b> (H)	THF	reflux	9.5	<b>171</b> (H)	40%, 95% ee <sup>a</sup>	23%, 46% ee <sup>b</sup>	0%
5 <sup>e</sup>	<b>174</b> (H)	Et <sub>2</sub> O	rt	94.5	<b>171</b> (H)	19%, 94% ee <sup>a</sup>	4%, 56% ee <sup>b</sup>	0%

<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **84** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1). <sup>b</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **176** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1). <sup>c</sup> The cyclized product was obtained as alcohol **171**. <sup>d</sup> The enantiomeric excess was not determined. <sup>e</sup> The starting material was recovered in 46% yield.

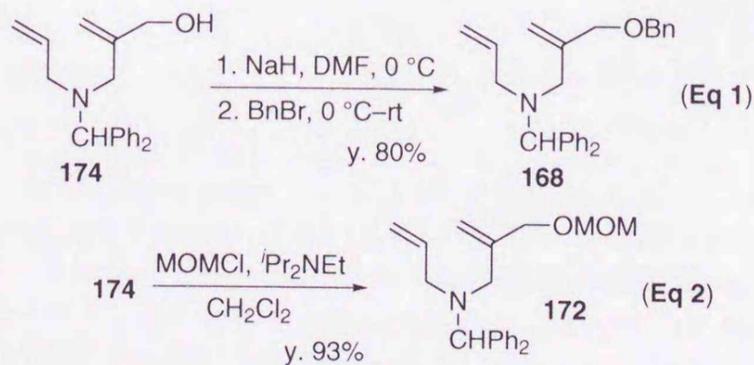
\*1 **152** は市販の 2-methylene-1,3-propane-diol から容易に合成できるブロミド **106** を出発物質として合成した (Scheme 58)。なお **152** を合成する際の間体 **170** 及び **174** についても Table 4 でその反応を検討している。



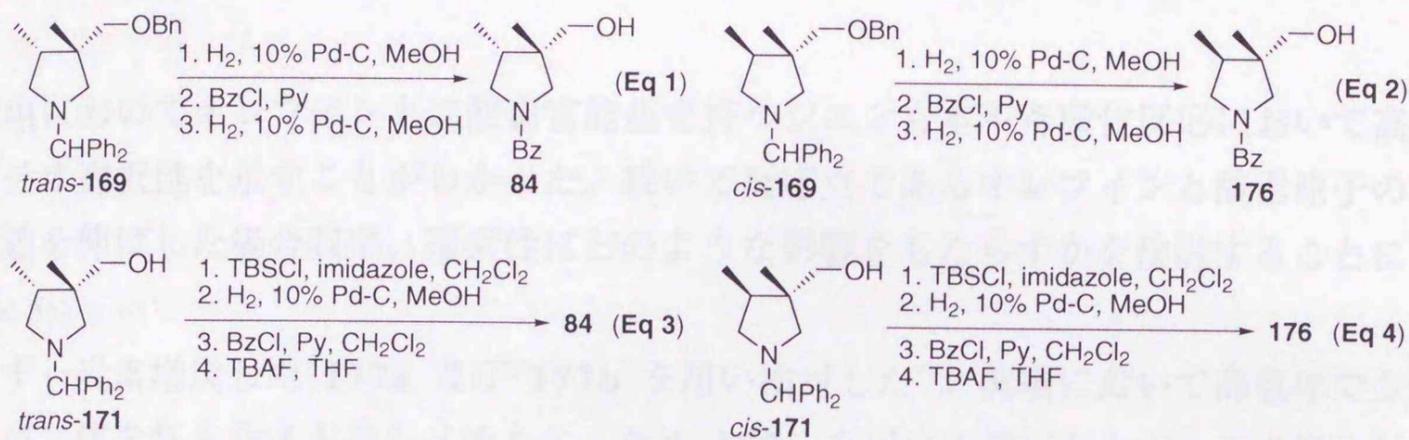
\*2 *trans*-**153** と *cis*-**86** は同一の相対立体配置を持つが *trans*-**153** はトランス体のジルコナサイクル *trans*-**155** から生成したものであり、そのメトキシ基は基質に元々組み込まれていたものである (Scheme 59)。一方 *cis*-**86** はシス体のジルコナサイクル *cis*-**78** から生成したものでありその水酸基は生じたマグネシウム化合物が酸素と反応して生じたものである。このように *trans*-**153** と *cis*-**86** はその相対立体配置が同一であるが、その由来は全く異なるものである。なお **84** の比旋光度から *trans*-**153** と *cis*-**86** は同一の絶対立体配置を持つことを確認している。



\*3 **168** 及び **172** はそれぞれ **174** から合成した (Scheme 60)。



環化体 *trans*-169 及び *trans*-171 は 84 に、また *cis*-169 及び *cis*-171 は 176 に変換し HPLC 分析により決定した (Scheme 61)。



Scheme 61

Table 2. Asymmetric synthesis of diastereomeric oxazolidinone and alkoxypropyl groups

Run	Starting (R)	Time (h)	Product	Yield (%)	ee (%)
1	177a (R = MOM)	18	178a	87%	11% ee <sup>a</sup>
2	177b (R = H)	2.5	178b	47%	47% ee <sup>b</sup>
3	178a (R = MOM)	18.5	180a	88%	18% ee <sup>a</sup>
4	178b (R = H)	2.5	180b	75%	37% ee <sup>b</sup>

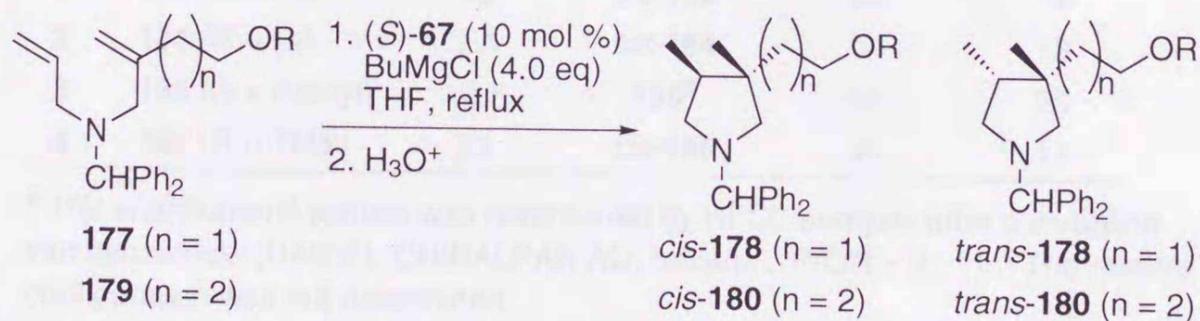
<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis at 25°C using a 200 Å Daicel Chiralpak AD<sub>2</sub> column (hexane: EtOH = 9:1). <sup>b</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis at 25°C using a 200 Å Daicel Chiralpak AD<sub>2</sub> column (hexane: EtOH = 9:1). <sup>c</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis at 25°C using a 200 Å Daicel Chiralpak AD<sub>2</sub> column (hexane: EtOH = 9:1).

## 第 2 項 *N*-Allyl-*N*-(2-methylene-4-hydroxybutyl)benzhydrylamine 及び *N*-Allyl-*N*-(2-methylene-5-hydroxypentyl)benzhydrylamine の 不斉環化反応

前項においてオレフィン上に酸素官能基を持つジエンも本不斉環化反応において高いエナンチオ選択性を示すことがわかった。続いて反応点であるオレフィンと酸素原子の間の炭素鎖を伸ばした場合収率、選択性にどのような影響をもたらすかを検討することにした (Table 5)。

まず一炭素増炭した **177a** 及び **177b** を用い検討した<sup>\*1</sup>。前項において高収率でシクロプロパン体を与えたメトキシメチルエーテル **177a** を用いて検討したが、この場合対応するスピロ環は全く得られず *cis*-**178a** のみが単一生成物として得られた。しかしこの *cis*-**178a** は 11% ee という非常に低い鏡像異性体過剰率を与えた<sup>\*2</sup> (run 1)。一方アルコール体 **177b** を用いた場合は環化体は異性体の混合物として得られた。**174** を用いた場合と異なり *cis*-**178b** が主異性体となりこの *cis*-**178b** の鏡像異性体過剰率は低い値であったが *trans*-**178b** は 96% ee という非常に高い値を示した<sup>\*2</sup> (run 2)。

続いてさらに一炭素増炭した **179a** 及び **179b** を用いて検討した<sup>\*1</sup>。この場合メトキシメチルエーテル **179a**、アルコール体 **179b** のいずれの基質を用いてもシス体のジルコナサイクルに由来する環化体が単一生成物として得られた。しかしいずれの場合もその鏡像異性体過剰率は極めて低い値であった<sup>\*2</sup> (runs 3, 4)。



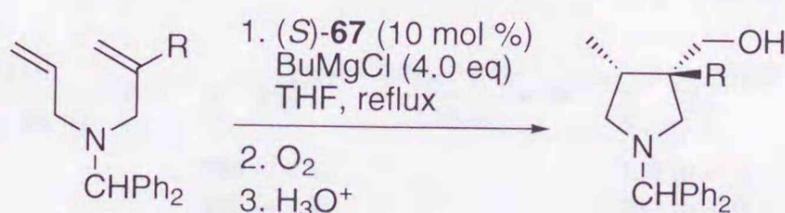
**Table 5** Asymmetric cyclization of dienes having alkoxyethyl and alkoxypropyl groups

run	substrate (R)	time (h)	product	<i>cis</i>	<i>trans</i>
1	<b>177a</b> (R = MOM)	16	<b>178a</b>	87%, 11% ee <sup>a</sup>	0%
2	<b>177b</b> (R = H)	2.5	<b>178b</b>	47%, 40% ee <sup>a</sup>	33%, 96% ee <sup>b</sup>
3	<b>179a</b> (R = MOM)	13.5	<b>180a</b>	68%, 16% ee <sup>c</sup>	0%
4	<b>179b</b> (R = H)	23	<b>180b</b>	75%, 3% ee <sup>c</sup>	0%

<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **205** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1). <sup>b</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **206** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1). <sup>c</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into **207** (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1).

ここで酸素原子の効果を知るためオレフィン上にアルキル基を持つジエン<sup>\*3</sup>を基質に用いて反応を行った (Table 6)。その結果これらの基質はいずれもシス体のジルコナサイクルに由来する環化体を立体選択的に与えた。しかしそれらの鏡像異性体過剰率はいずれも非常に低い値であった<sup>\*4</sup>。

側鎖に酸素官能基を持つ基質の場合、前項で述べたヒドロキシメチル基を持つ **174** のように酸素原子がオレフィンの近傍に存在する基質はトランス体の環化体を優先して生成し、その鏡像異性体過剰率は非常に高い値であった。ところが Table 5 の結果からわかるように炭素鎖を伸長させ酸素原子がオレフィンから離れるにつれシス体の環化体が優先するようになり、その鏡像異性体過剰率は低い値であった。これはアルキル基を持つ基質がシス体の環化体を立体選択的に与え、その鏡像異性体過剰率がアルキル基の種類によらず常に低い値であったことと良く類似している。**177** や **179** は側鎖に酸素官能基を持つが、炭素鎖が長い場合酸素原子の影響が小さくなりアルキル基と同等の結果を与えるようになったと考えられる。



**Table 6** Asymmetric cyclization of dienes having alkyl groups

run	substrate (R)	time (h)	product	yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>181</b> (R = Me)	16	<i>cis</i> - <b>182</b>	55	19
2	<b>183</b> (R = Et)	2.5	<i>cis</i> - <b>184</b>	50	18
3	<b>185</b> (R = Pentyl)	13.5	<b>186<sup>b</sup></b>	57	25
4	<b>187</b> (R = TMS)	23	<i>cis</i> - <b>188</b>	41	14

<sup>a</sup> The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after conversion into benzamide (DAICEL CHIRALPAK AD; hexane : *i*-PrOH = 9 : 1). <sup>b</sup> The relative configuration was not determined.

酸素官能基が立体及びエナンチオ選択性にどのような影響をもたらしているのかは現在のところ不明である。しかしトランス体のジルコナサイクルから生成した環化体が非常に高い鏡像異性体過剰率を与えること、並びに炭素鎖を伸長した場合や酸素官能基を持たない場合にはシス体が優先して得られそのエナンチオ選択性が低下してしまうことから、側鎖の酸素原子はトランス体のジルコナサイクルにおいて重要な働きを持つのではないかと考えられる。恐らく酸素原子がジルコニウムに配位することによりトランス体の生成が有利になり、しかもその結果高いエナンチオ選択性を与える構造になったものと考えられる (Figure 7)。炭素鎖を伸長した場合は酸素原子の配位が起こりにくくなるためにアルキル基と同様シス体が優先するようになり、エナンチオ選択性が低下してしまったのであろう。

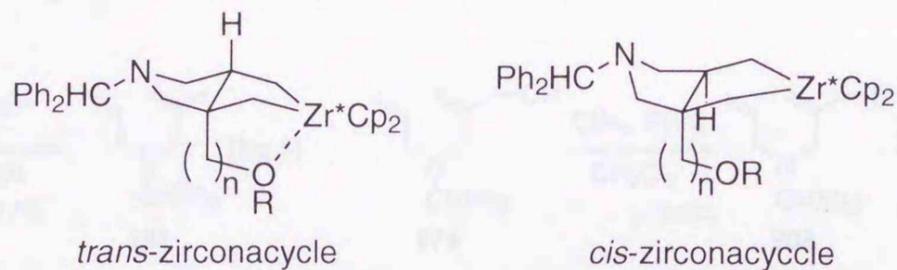
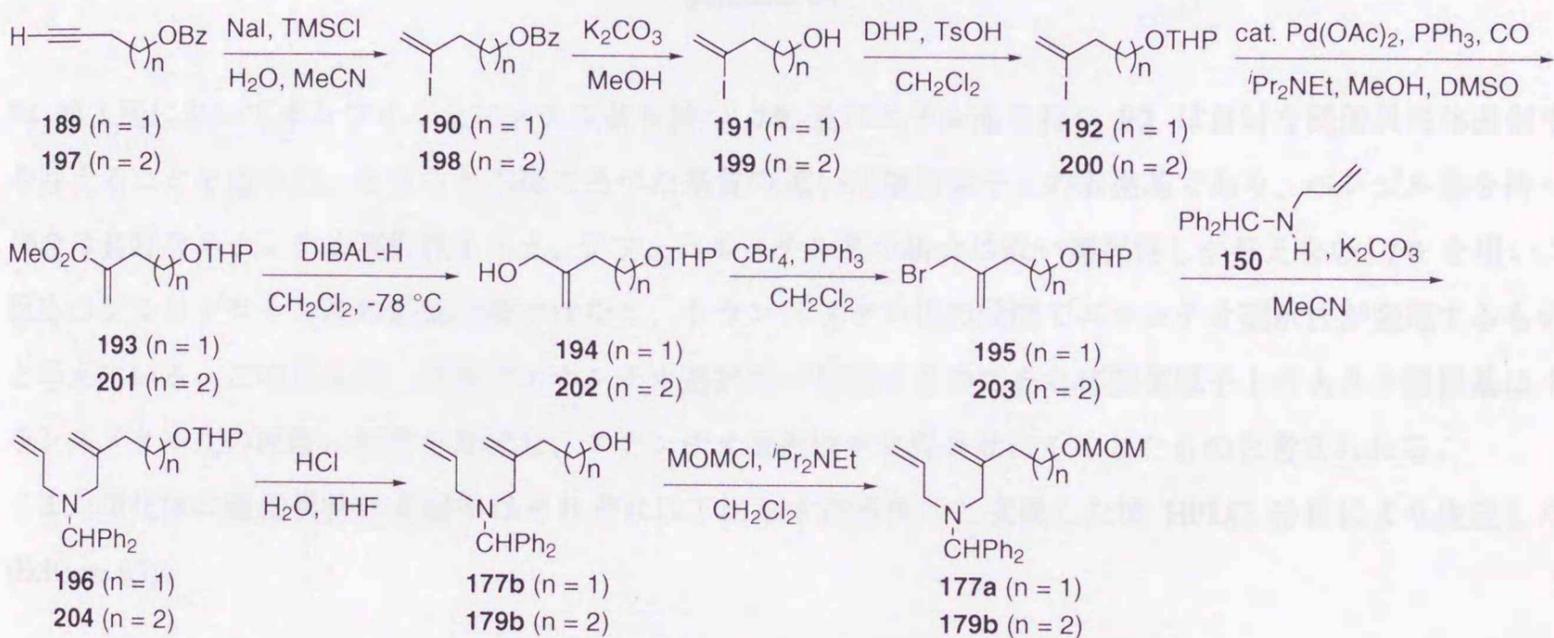


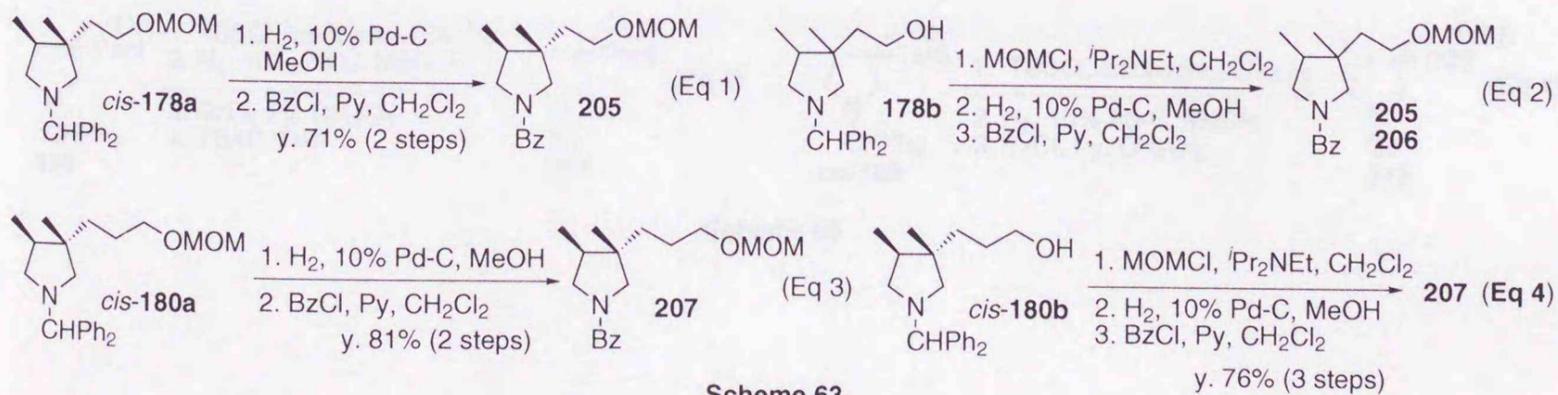
Figure 7 Zirconacycle intermediate

\*1 基質となる **177a, b** 及び **179a, b** は以下のように合成した (Scheme 62)。



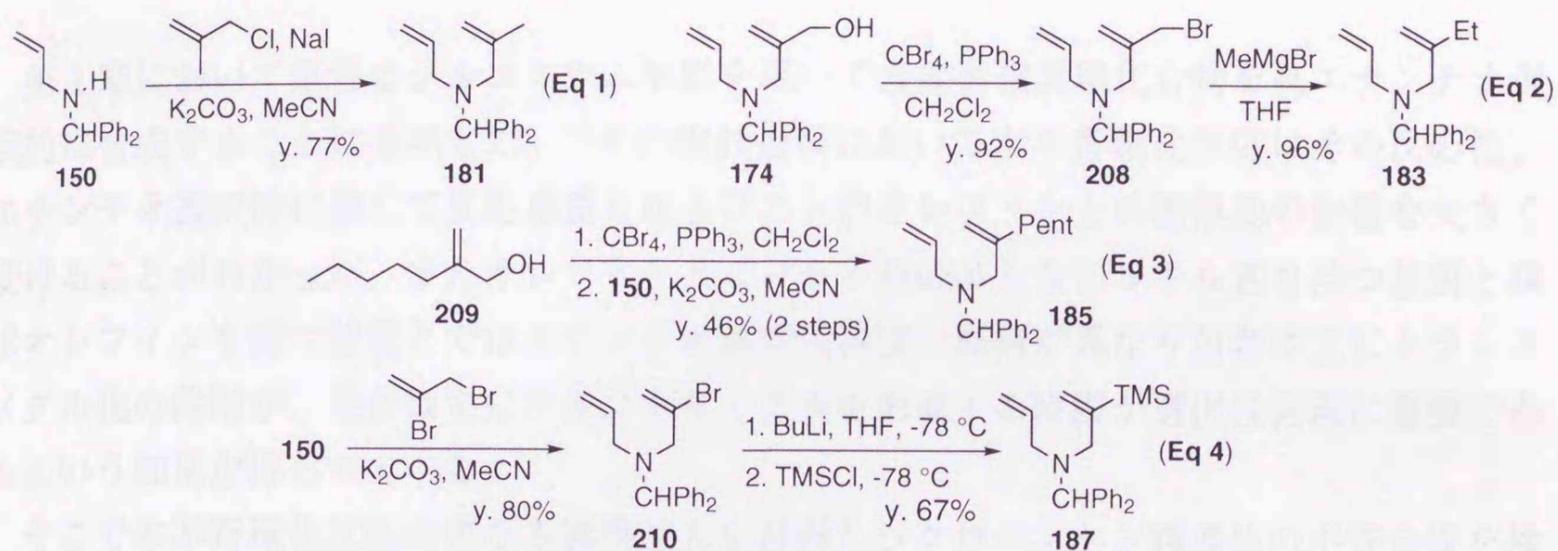
Scheme 62

\*2 環化体の鏡像異性体過剰率は以下に示す誘導体に変換し HPLC 分析により決定した (Scheme 63)。



Scheme 63

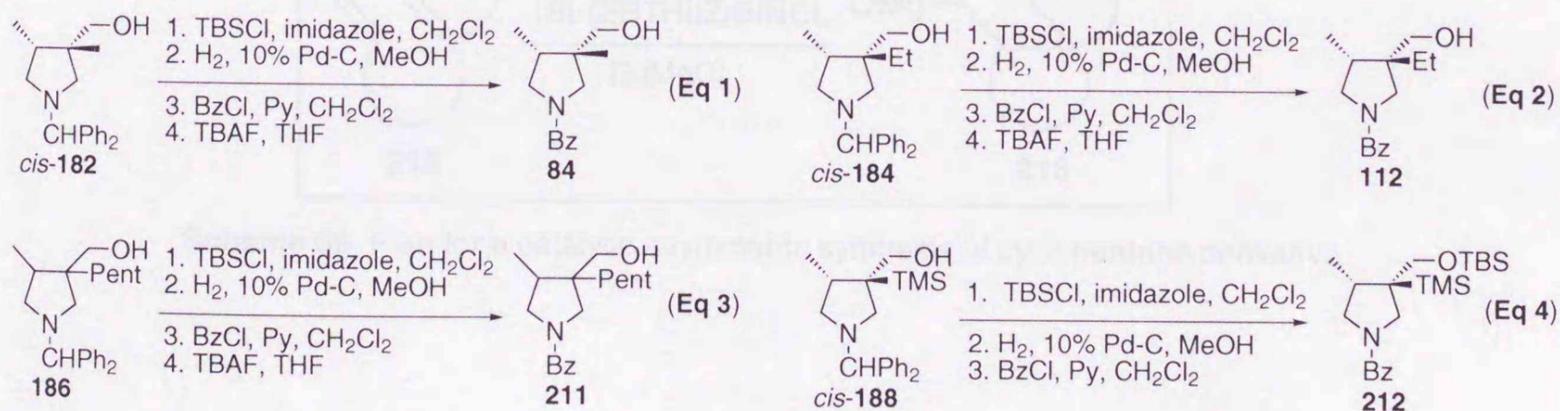
\*3 基質 **181**, **183**, **185** 及び **187** は以下のように合成した (Scheme 64)。



Scheme 64

\*4 第1節においてオレフィン上にメチル基を持つ **70** 及びエチル基を持つ **92** は良好な鏡像異性体過剰率を与えることを述べた。それらと本節で述べた基質の違いは窒素原子上の置換基であり、ベンジル基を持つ場合は良好なエナンチオ選択性を与え、ジフェニルメチル基の場合は低い選択性しか与えない。**70** を用いた反応はジルコナサイクルの形成段階ではなく、トランスメタル化の段階でエナンチオ選択性が発現するものと考えている。この系も同じ段階でエナンチオ選択性が発現するのであれば窒素原子上の大きな置換基はトランスメタル化の段階に影響を及ぼし、エナンチオ選択性を発現させにくくしたものと考えられる。

また環化体の鏡像異性体過剰率はそれぞれ以下に示す誘導体へと変換した後 HPLC 分析により決定した (Scheme 65)。

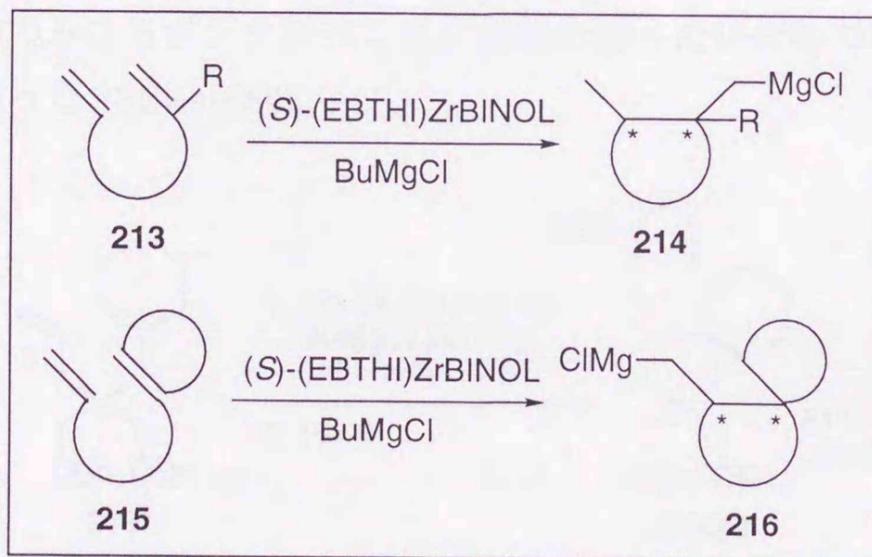


Scheme 65

## 第2章 シクロペンタン誘導体の不斉合成

第1章において筆者はジルコニウム触媒を用いて含窒素複素環化合物を高エナンチオ選択的に合成することに成功した。<sup>25)</sup>その検討過程において本不斉環化反応はその反応性、エナンチオ選択性に関して反応基質となるジエンのオレフィン上の置換基の影響を大きく受けることがわかった。またオレフィン上にメチル基のようなアルキル基を持つ基質と環状オレフィンを持つ基質とではエナンチオ選択性発現の機構が異なり前者は主にトランスメタル化の段階が、後者は主にジルコナサイクルを形成する段階が選択性発現に重要であるという知見が得られている。

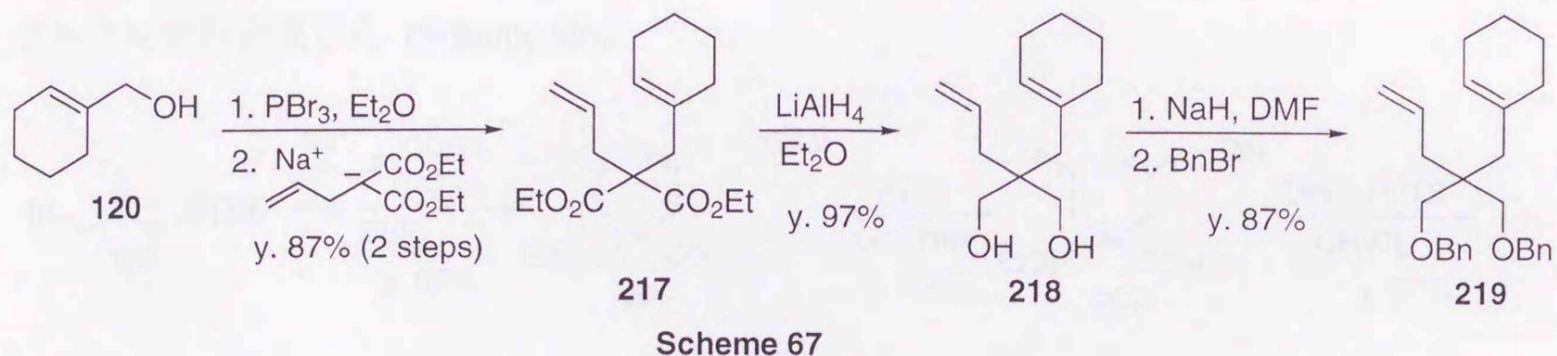
そこで本不斉環化反応の更なる適用拡大を目指しシクロペンタン誘導体の不斉合成を検討することとした (Scheme 66)。含窒素複素環合成の際に見られた置換基の効果がこの場合も同様に見られるのかという点は大変興味を持たれる。またシクロペンタンを基本骨格とする天然物は多数存在し、天然物の不斉合成を考える上でもこのような不斉環化反応を開発することは非常に重要な課題である。



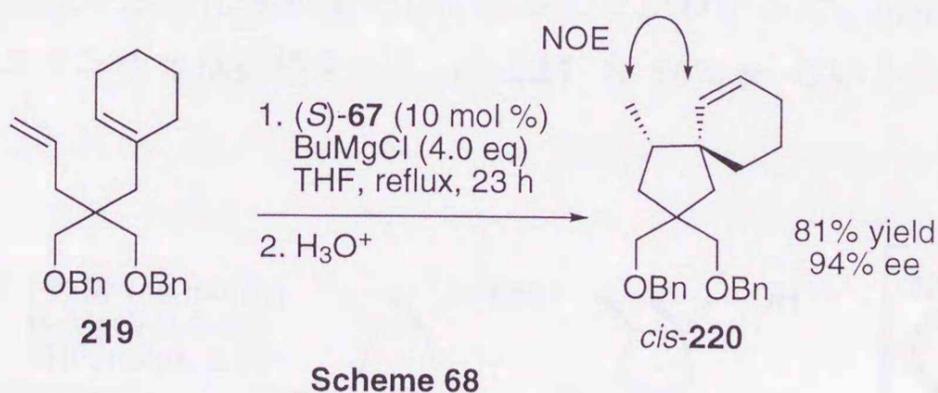
Scheme 66 Plan for a catalytic asymmetric synthesis of cyclopentane derivative

## 第1節 Spiro[4.5]-6-decene 骨格の不斉合成

まず環状オレフィンを持つ **219** を用いてスピロ化合物の不斉合成を行った。**219** は以下に示す方法で合成した (Scheme 67)。

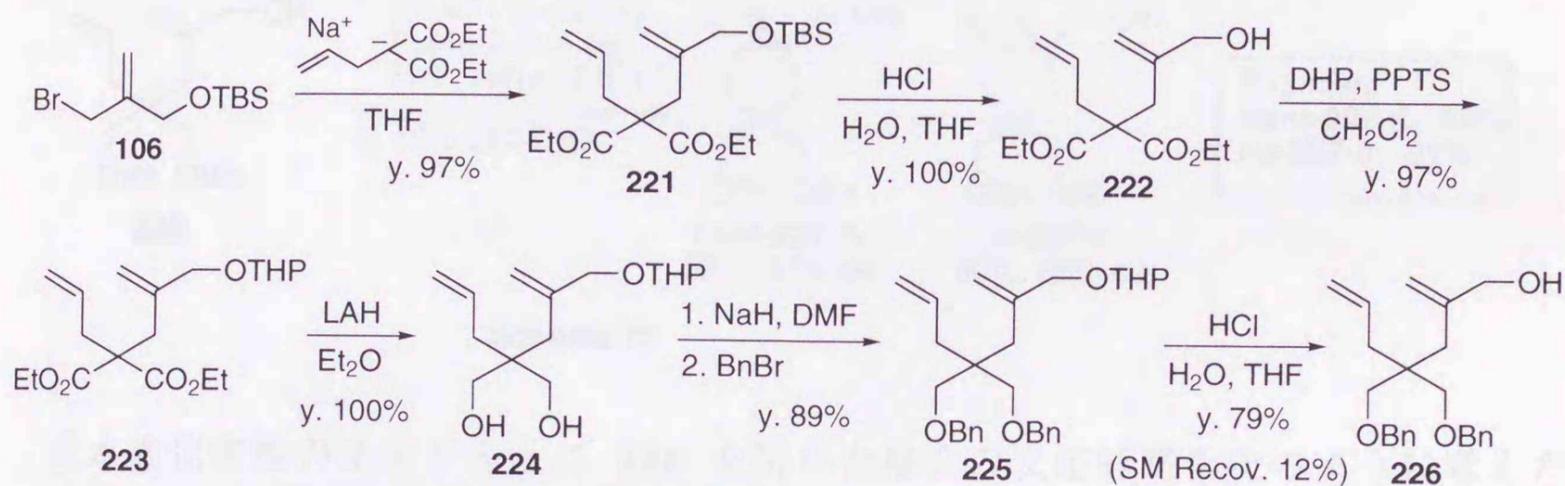


**219** をこれまでと同様の反応条件に付したところ Spiro[4.5]-6-decene 骨格を持つ *cis*-**220** が単一生成物として 81% という高収率で得られた。NOESY スペクトルを測定した結果これはシス体のジルコナサイクルから生成した環化体であることがわかった。さらにこの *cis*-**220** は 94% ee という非常に高い鏡像異性体過剰率を示し、本不斉環化反応が含窒素複素環化合物のみならずシクロペンタン骨格を持った化合物の不斉合成にも適用可能であることがわかった (Scheme 68)。

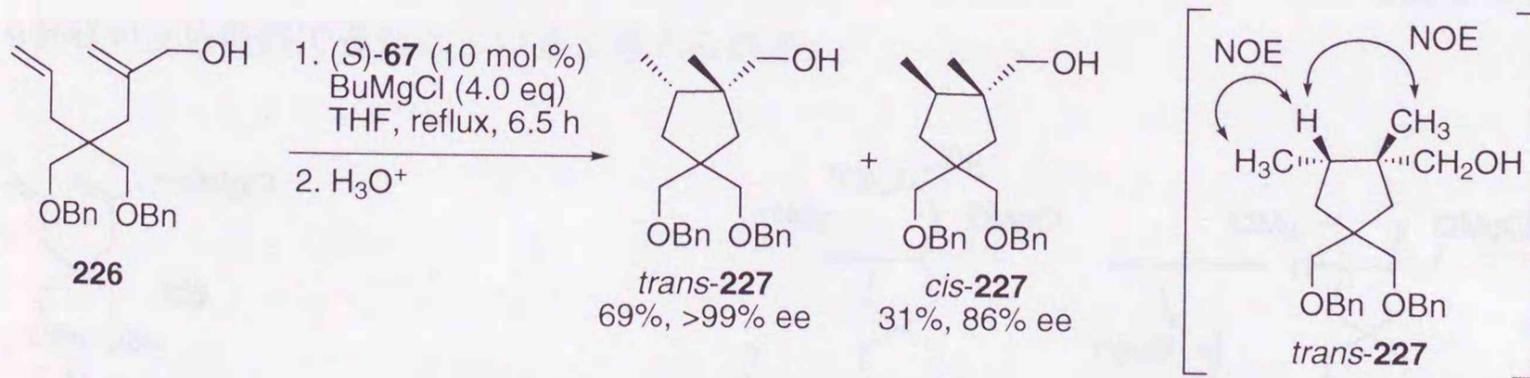


## 第2節 ヒドロキシメチル基を持つジエンの不斉環化反応

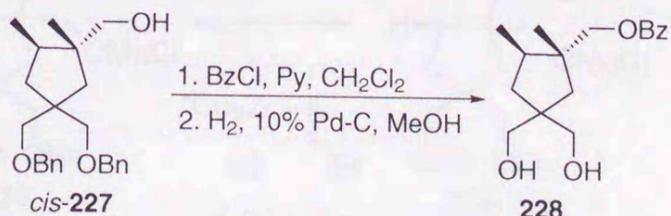
前節において、含窒素複素環化合物の合成で見られた置換基の効果がシクロペンタン誘導体の合成においても同様に見られることが示唆された。そこで次にヒドロキシメチル基の効果を検討することとした。基質となる **226** はブロミド **106** と市販のアリルマロン酸ジエチルから合成した (Scheme 69)。



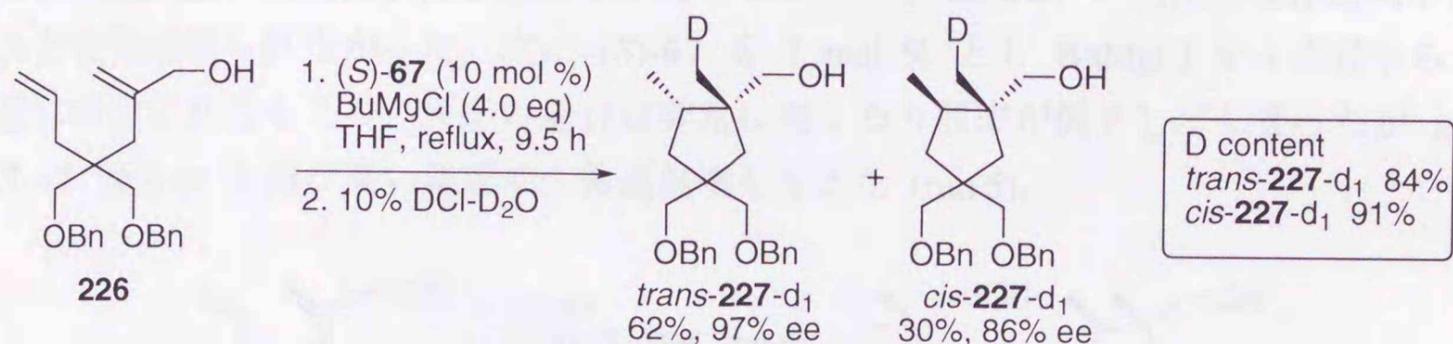
**226** を本不斉環化反応に付したところ環化体 **227** が立体異性体の混合物として定量的に得られた (Scheme 70)。主異性体の NOESY スペクトルを測定した結果、トランス体のジルコナサイクルに由来する環化体が優先していることがわかった。*trans-227* は >99% ee というほぼ完全なエナンチオ選択性を示し、*cis-227* も 86% ee という高い鏡像異性体過剰率を与えた\*。



\* 環化体 **227** の鏡像異性体過剰率は *trans-227* はそのものについて、*cis-227* に関しては **228** へと変換した後に HPLC 分析を行い決定した (Scheme 71)。

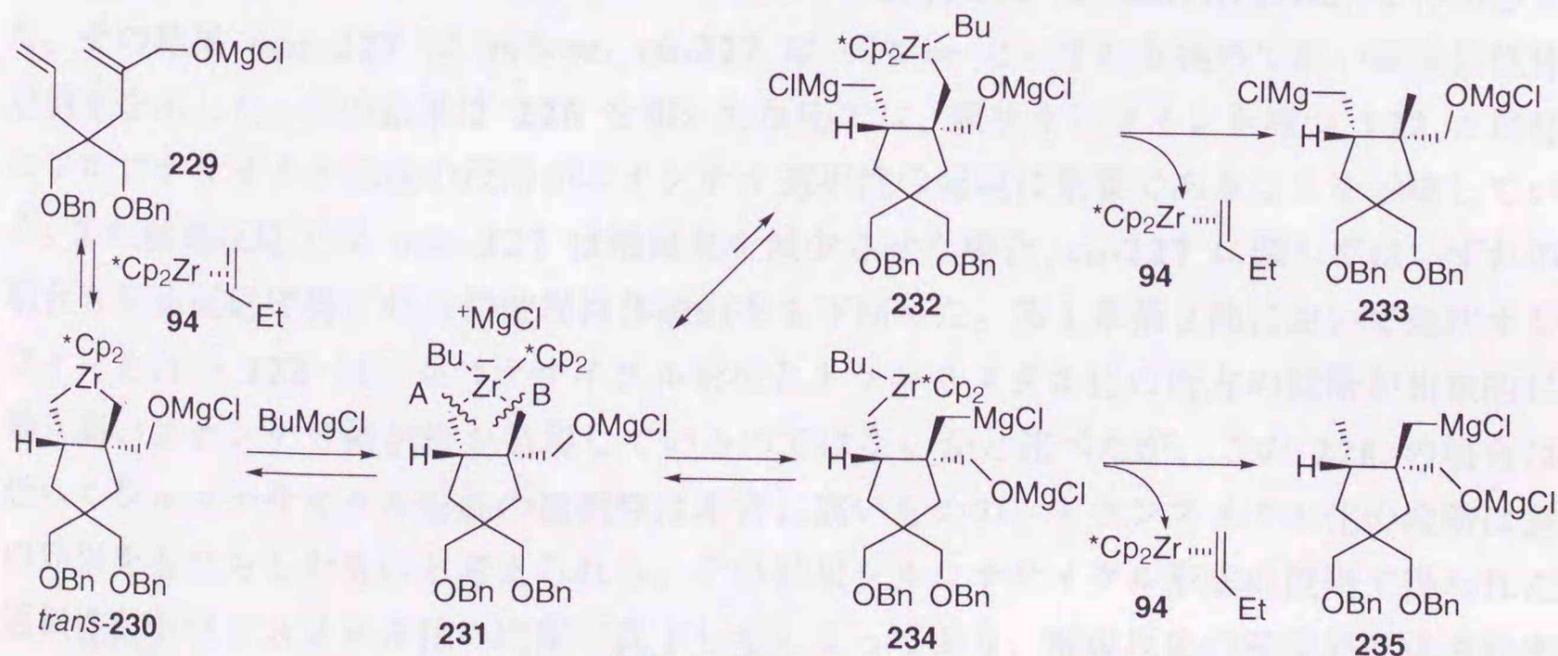


また同様に反応を行った後、重塩酸で処理をした (Scheme 72)。その結果、重水素化体 *trans*-**227-d<sub>1</sub> 及び *cis*-**227-d<sub>1</sub> が先とほぼ同程度の収率、鏡像異性体過剰率で得られた。<sup>1</sup>H NMR を解析したところ、いずれの異性体も重水素はヒドロキシメチル基が結合している炭素上のメチル基に位置選択的に取り込まれていた。本結果から重水素が導入された位置にマグネシウムが結合していたことがわかった。****



Scheme 72

重水素化実験の結果をもとに **226** を用いた場合の反応経路を次のように考えた (Scheme 73)。ここではトランス体のジルコナサイクル *trans*-**230** を通る経路のみを示してある。重水素が位置選択的に取り込まれていたことは、アート型錯体 *trans*-**231** において炭素-ジルコニウム結合が位置選択的に開裂したことを意味している。即ち *trans*-**231** の2つの炭素-ジルコニウム結合のうち B の結合のみが開裂し中間体 *trans*-**234** を与えたことになる。これは立体反発を避けるべく高高いジルコニウムが置換基の無い側に立った結果であると考えられる。なお同様の位置選択性は第1章第1節においてメチル基を持つ **70** を用いた場合にも見られた。*trans*-**234** から β-水素脱離が起き *trans*-**235** が生成し、これが重塩酸と反応して *trans*-**227-d<sub>1</sub>** が生成する。またシス体のジルコナサイクルを通る場合も同様の反応経路で進行していると考えられる。



ところで本不斉環化反応を天然物合成等に応用することを考えた場合、より少ない触媒量でも円滑に反応が進行し、なおかつ高いエナンチオ選択性が得られることが重要な問題となってくる。そこで次に触媒量の影響を検討した (Table 7)。(S)-67 を 10 mol % から 5 mol %, 1 mol % に減少させても収率を損なうことなく環化体 227 が得られた (runs 1-3)。またその立体選択性にもほとんど変化が見られなかった。ところが (S)-67 を減少させるにつれ *trans*-227 の鏡像異性体過剰率が低下した。一方 *cis*-227 の鏡像異性体過剰率にはほとんど変化は見られなかった。次に (S)-67 を 1 mol % とし BuMgCl を 4 当量から 2.5 当量に減少させたところ、反応の進行は非常に遅くなり収率が低下してしましたが *trans*-227 は 96% ee と再び高い鏡像異性体過剰率を与えた (run 5)。

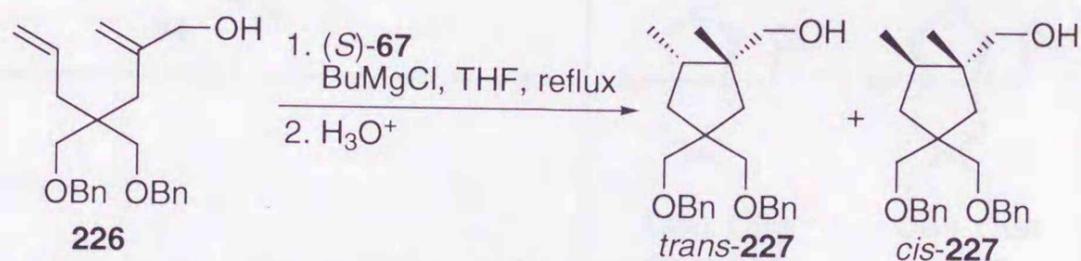
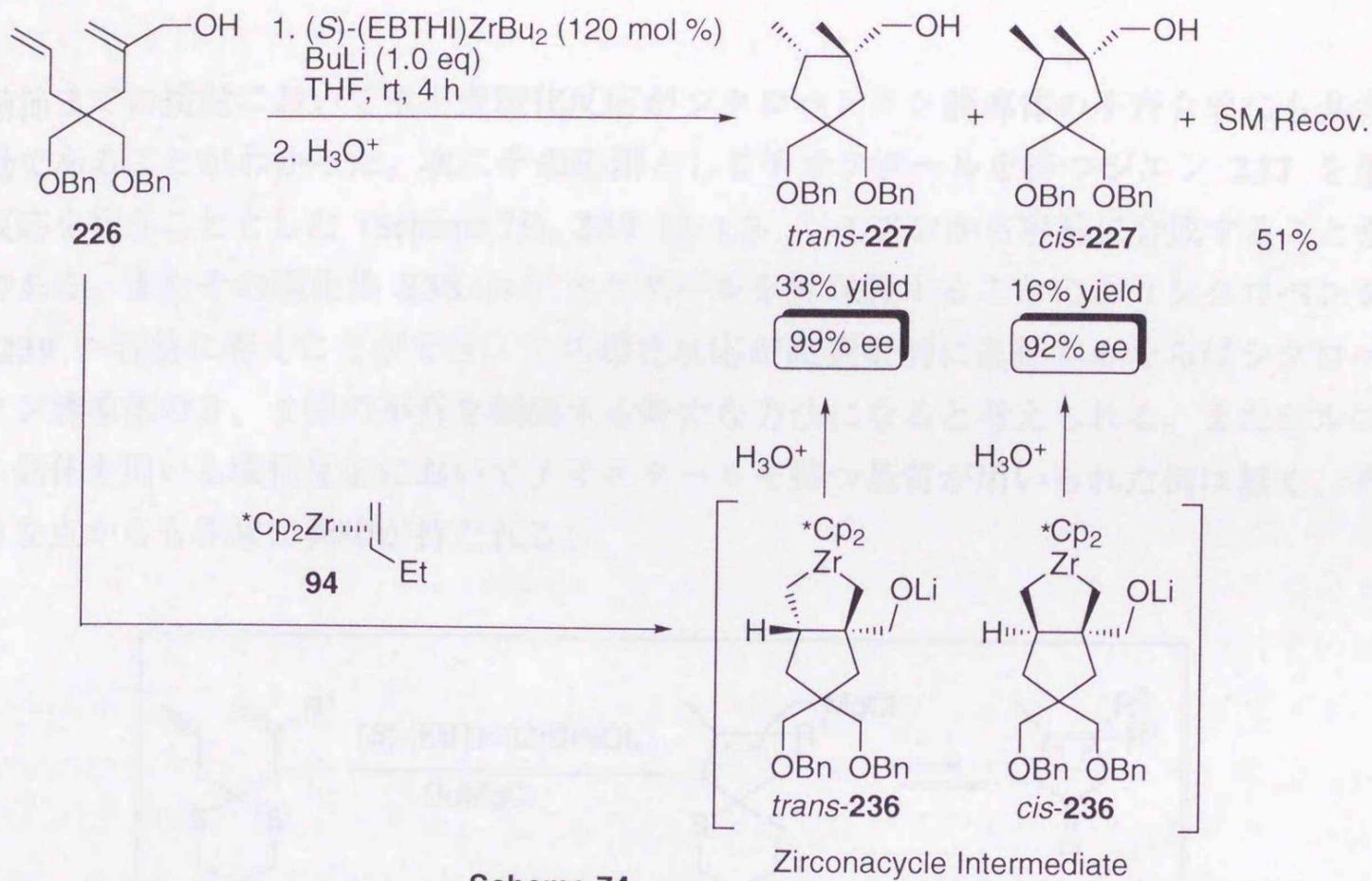


Table 7 Effect of amount of (S)-67

run	(S)-67 (mol %)	BuMgCl (eq)	<i>trans</i> -227		<i>cis</i> -227	
			yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
1	10	4.0	69	>99	31	86
2	5.0	4.0	59	88	27	85
3	1.0	4.0	64	83	27	86
4 <sup>a</sup>	1.0	2.5	14	96	10	84

<sup>a</sup> Starting material was recovered in 52% yield.

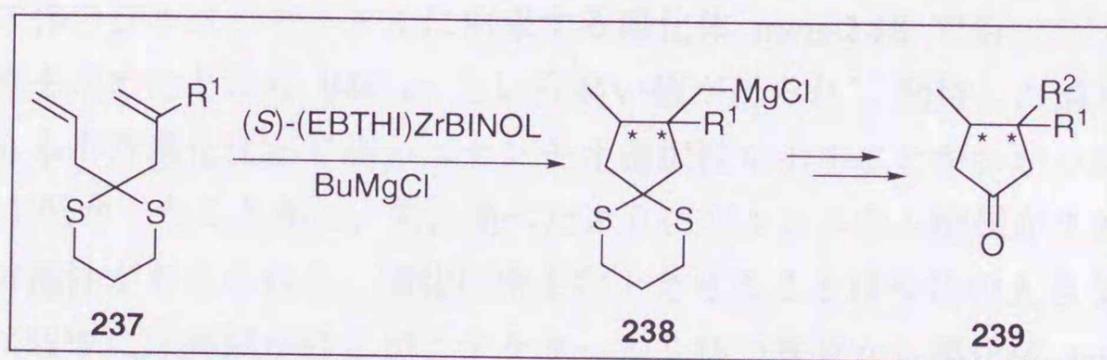
続いて 226 を化学量論量の (S)-67 と反応させた (Scheme 74)。226 を 1 当量の BuLi でリチオ化し、120 mol % の (S)-67 と BuLi から調製した (S)-(EBTHI)ZrBu<sub>2</sub> を作用させた。その結果 *trans*-227 は 99% ee、*cis*-227 は 92% ee といずれも極めて高い鏡像異性体過剰率を示した。この結果は 226 を用いた反応では、環状オレフィンを持つ 122 と同様にジルコナサイクル形成の段階がエナンチオ選択性の発現に重要であることを示唆している。また触媒反応では *trans*-227 は触媒量を減少させた場合、*cis*-227 に関してはいずれの場合も量論反応で得られる鏡像異性体過剰率を下回った。第 1 章第 2 節において環状オレフィンを持つ 122 はジルコナサイクル形成とトランスメタル化の両方の段階が相乗的に働き高いエナンチオ選択性を発現しているのではないかと述べたが、この 226 の場合は恐らくジルコナサイクル形成の選択性は非常に高いものの、トランスメタル化の段階は逆の効果をもたらしたものと考えられる。その結果ジルコナサイクル形成の段階で得られた選択性がトランスメタル化の段階で低下してしまっており、触媒反応の鏡像異性体過剰率が量論反応のそれを下回ってしまったのであろう。



Scheme 74

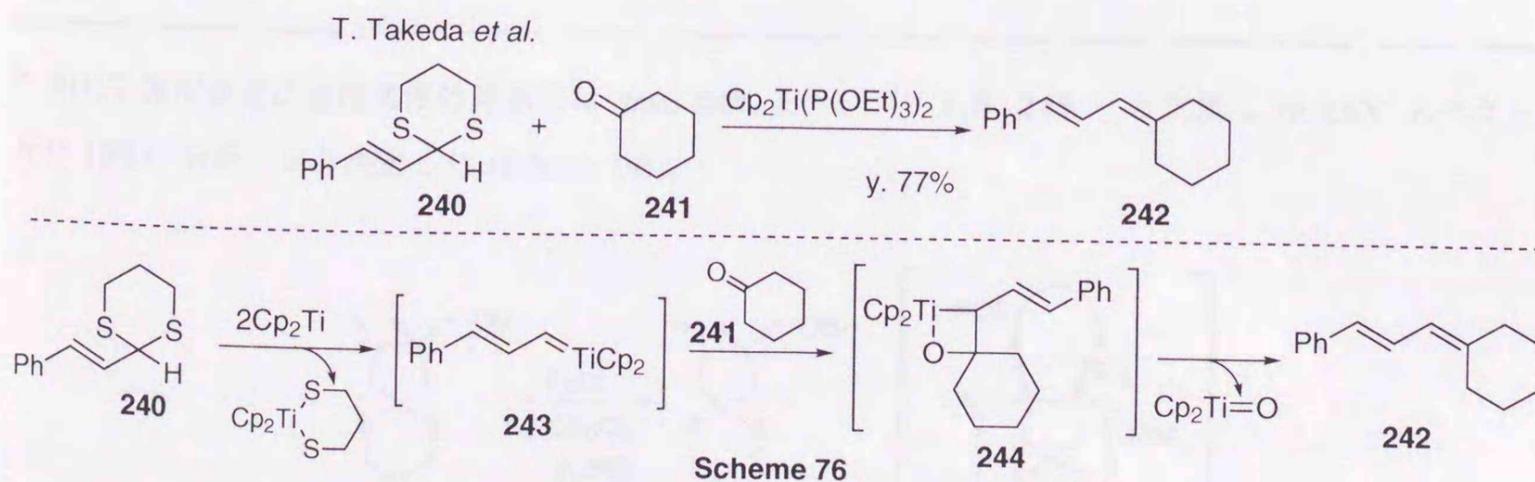
### 第3節 チオケタールを持つジエンの不斉環化反応

前節までの検討において本不斉環化反応がシクロペンタン誘導体の不斉合成にも非常に有効であることがわかった。次にその応用としてチオケタールを持つジエン **237** を用いて反応を行うこととした (Scheme 75)。**237** は 1,3-ジチアンから容易に合成することが可能である。またその環化体 **238** はチオケタールを脱保護することによりシクロペンタノン **239** へ容易に導くことができ、この環化反応が高選択的に進行するならばシクロペンタノン誘導体の3、4位の不斉を制御する新たな方法になると考えられる。またジルコニウム錯体を用いる環化反応においてチオケタールを持つ基質が用いられた例は無く、そのような点からも非常に興味を持たれる。

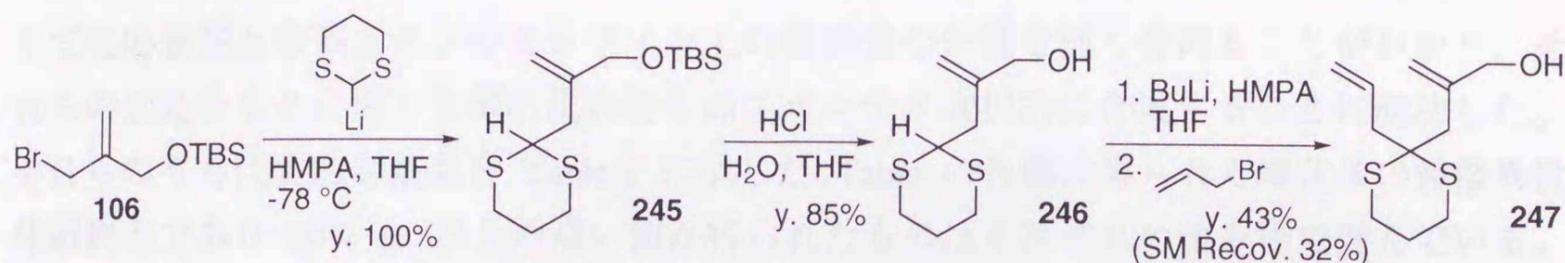


Scheme 75 Plan for a catalytic asymmetric synthesis of cyclopentanone derivative

なお最近、武田らは低原子価チタン錯体とチオアセタールを用いるカルボニル化合物のオレフィン化を報告している (Scheme 76)。<sup>31)</sup> この反応の活性種は低原子価チタン錯体とチオアセタールから生じるチタン-カルベン錯体 **243** であると考えられており、同族元素であるジルコニウムもチオアセタールに対して同様の反応性を示す可能性がある。即ち環化反応とカルベン錯体を生成する反応が競争することが考えられる。しかしそれらの反応の速度差は不明であり、また低原子価ジルコニウム錯体とチオアセタールの反応は報告されていないことから、Scheme 75 に示した反応が可能であるか検討を加えることとした。



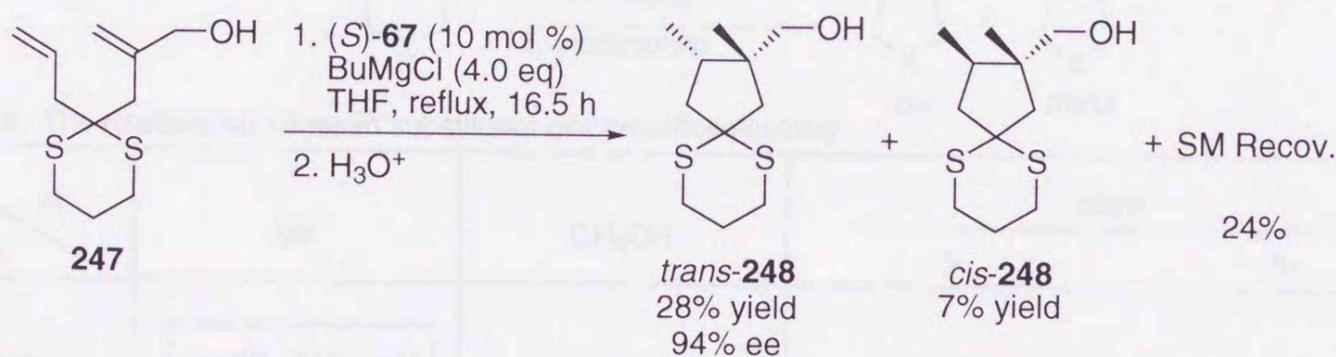
前節の結果をもとにヒドロキシメチル基を持つ **247** を用いて反応を行うこととした。基質となる **247** は **106** と 1,3-ジチアンから合成した (Scheme 77)。



Scheme 77

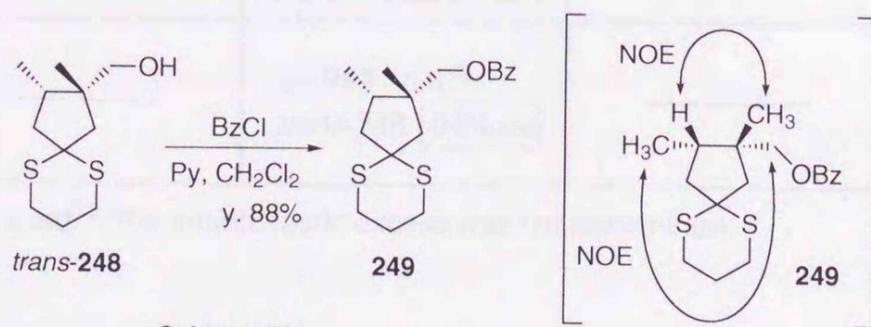
**247** をこれまでと同様の反応条件に付したところ、環化体 **248** が立体異性体の混合物として 35% の収率で得られた (Scheme 78)。主異性体は **174** や **226** を用いた場合と同様にトランス体のジルコナサイクルに由来する環化体 *trans*-**248** であった\*。またその鏡像異性体過剰率を求めたところ 94% ee という高い値が得られ\*、期待した通りチオケタールを持つ基質も本不斉環化反応で高いエナンチオ選択性を示すことがわかった。なお環化体 **248** の収率が低かったことから、先に述べたようにジルコニウム触媒がチオケタールと反応している可能性が考えられる。環化収率を向上させることは今後の大きな課題である。

このように収率には問題が残るがチオケタールを持つ基質から環化体 *trans*-**248** が高エナンチオ選択的に得られたことは合成化学的にも非常に興味深い結果であると考えている。



Scheme 78

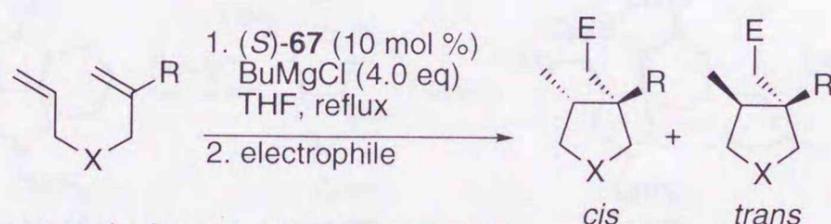
\* 相対立体配置及び鏡像異性体過剰率は *trans*-**248** をベンゾイル体 **249** へと変換し NOESY スペクトル及び HPLC 分析により決定した (Scheme 79)。



Scheme 79

### 第3章 エナンチオ選択性発現機構の考察

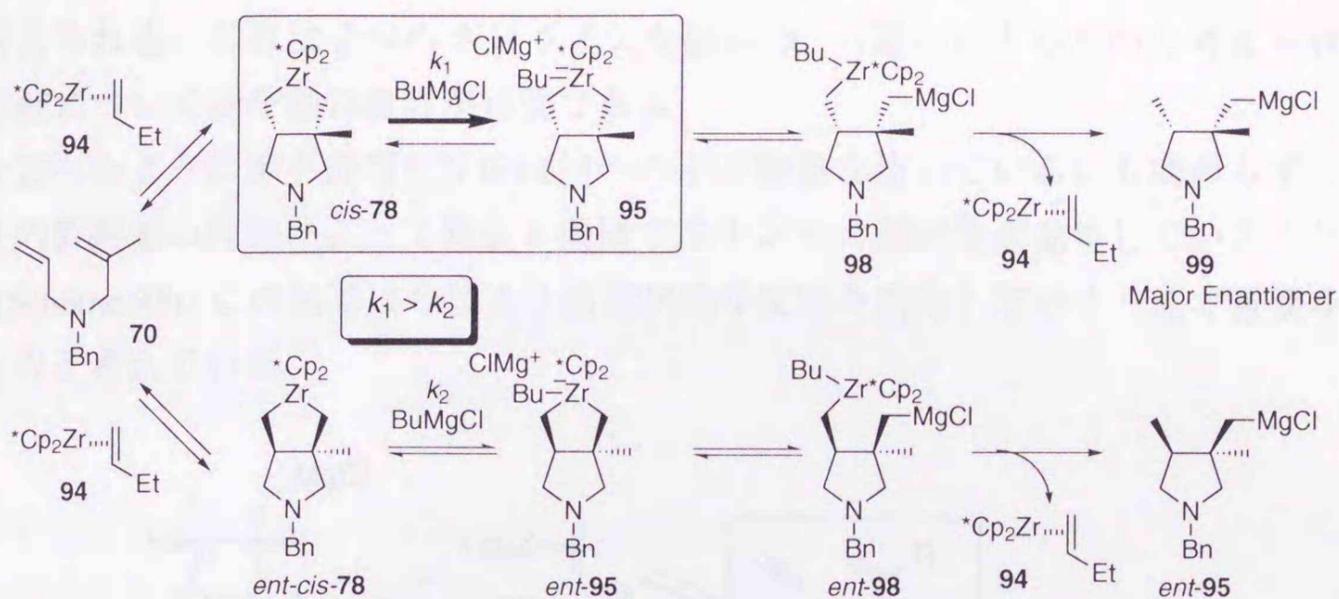
第1章、第2章において本不斉環化反応はその反応性、立体及びエナンチオ選択性に対して反応基質となるジエンのオレフィン上の置換基の影響を強く受けることがわかり、それらの知見をもとに様々な環状化合物を高エナンチオ選択的に合成することに成功した。それらのうち代表的な結果を Table 8 に示した。Table の各欄は得られた環化体の鏡像異性体過剰率であり 80% ee 以上の高い値が得られたものはそれぞれの値を枠で囲んでいる。また四角い枠で囲ったものは化学量論量の (S)-67 との反応についても検討している基質である。量論反応を行ったものはメチル基を持つ **70**、環状オレフィンを持つ **122** 及びヒドロキシメチル基を持つ **226** であるが、それらの結果をもとに **70** を用いた場合と **122** 及び **226** を用いた場合はエナンチオ選択性の発現機構が異なるものと考えている。即ち **70** を用いた反応はジルコナサイクル *cis*-**78** を形成する段階では選択性は殆ど得られないが、続くトランスメタル化がジアステレオマーの関係にある2つのジルコナサイクル間で反応性が異なるためにエナンチオ選択性が発現することがわかっている (Scheme 80)。一方 **122** や **226** を用いた反応はジルコナサイクルを形成する段階においてその一方が優先して生じるためにエナンチオ選択性が得られることがわかっている (Scheme 81)。



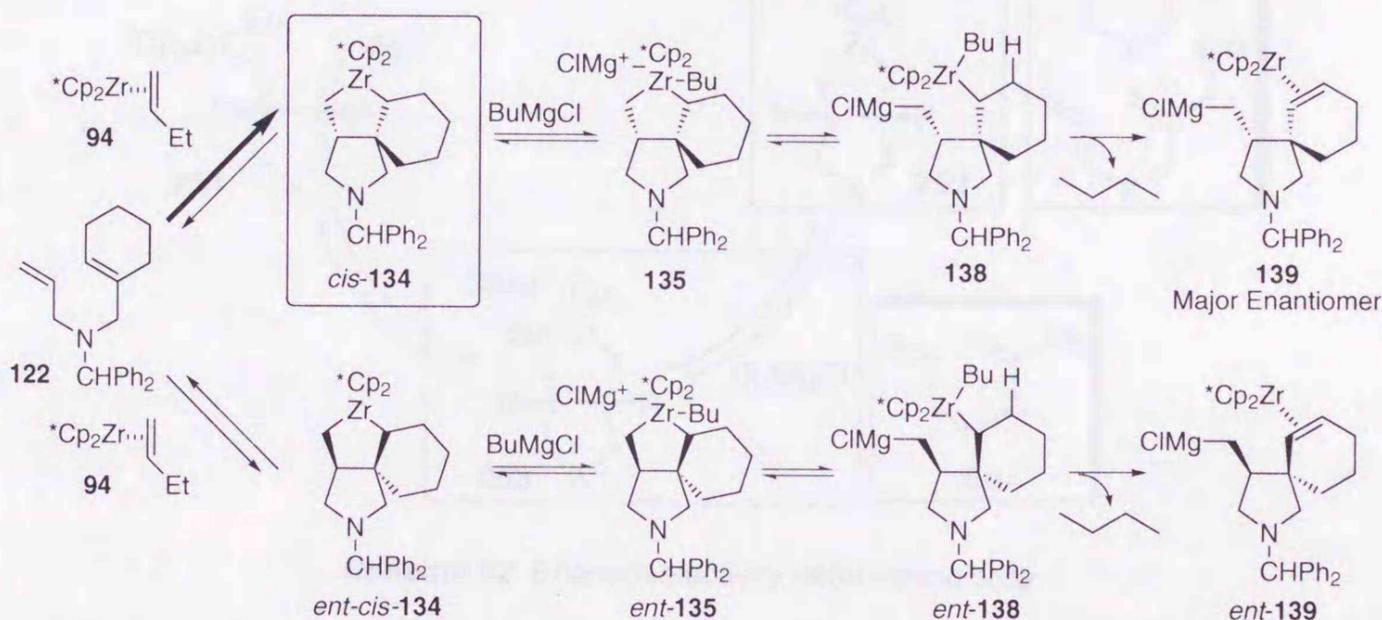
**Table 8** The relationship between substituent and enantioselectivity

X \ R	Me	CH <sub>2</sub> OH	spiro	
			5-	6-
	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>cis</i>-<b>86</b> 71% ee<sup>1)</sup></span>	—————	—————	—————
	<i>cis</i> - <b>182</b> 19% ee	<i>cis</i> - <b>171</b> 46% ee <i>trans</i> - <b>171</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">95% ee</span>	<i>cis</i> - <b>148</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">87% ee</span> <i>trans</i> - <b>148</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">84% ee</span>	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>cis</i>-<b>131</b> 94% ee</span>
	<i>cis</i> - <b>250</b> 41% ee <i>trans</i> - <b>250</b> 46% ee	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>cis</i>-<b>227</b> 86% ee</span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>trans</i>-<b>227</b> 99% ee</span>	—————	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>cis</i>-<b>220</b> 94% ee</span>
	—————	<i>cis</i> - <b>248</b> n.d. <sup>2)</sup> <i>trans</i> - <b>248</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">94% ee</span>	—————	—————

<sup>1</sup> 2.0 eq of BuMgCl was used. <sup>2</sup> The enantiomeric excess was not determined.



Scheme 80 Enantioselectivity determining step is transmetalation

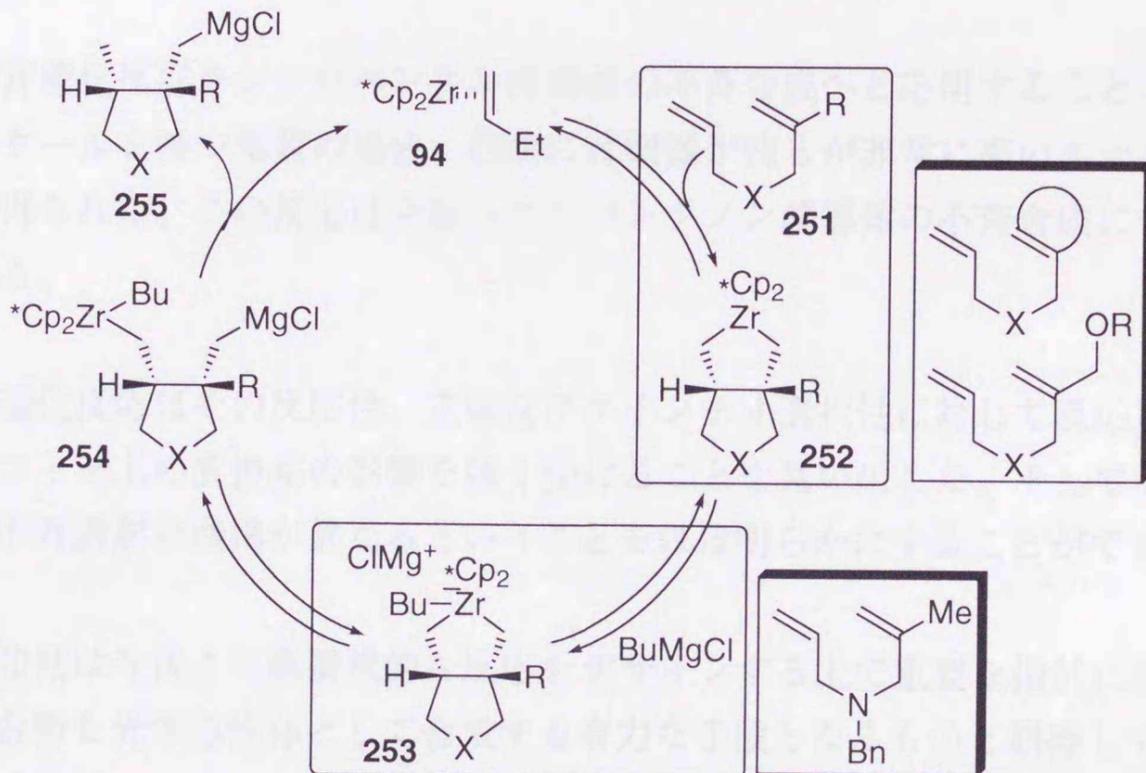


Scheme 81 Enantioselectivity determining step is zirconacycle formation

Table 8 を概観するとヒドロキシメチル基を持つ基質と環状オレフィンを持つ基質、即ちジルコナサイクルの形成段階でエナンチオ選択性が得られる基質はほぼいずれの環化体も高い鏡像異性体過剰率を与えている。しかしメチル基を持つ場合はベンジルアミン誘導体 **65** のみが良好な鏡像異性体過剰率を与えた。これらの結果を合わせて考えると高いエナンチオ選択性を得るためには環状オレフィンのようにオレフィンの末端にも置換基が存在する基質やヒドロキシメチル基のようなジルコニウムと相互作用し得る置換基を持つ基質が有効であると考えられる。これらはジルコナサイクルを形成する際に置換基と配位子の相互作用が大きくなり、その結果高い選択性を発現するものと考えられる。一方オレフィンの内部にメチル基等のアルキル基を持つ場合は、恐らくジルコナサイクルを形成した段階でその置換基が配位子またはジルコニウムと離れており、この段階で高い選択性が発現することはない。そして次のトランスメタル化の際にジアステレオマーの関係にあるジルコナサイクル間で反応性に違いがある場合のみに高い選択性が得られるのであろう。メチル基を持つ場合\*はベンジルアミン誘導体 **70** のみはその条件を満たし高い選択性を発現し

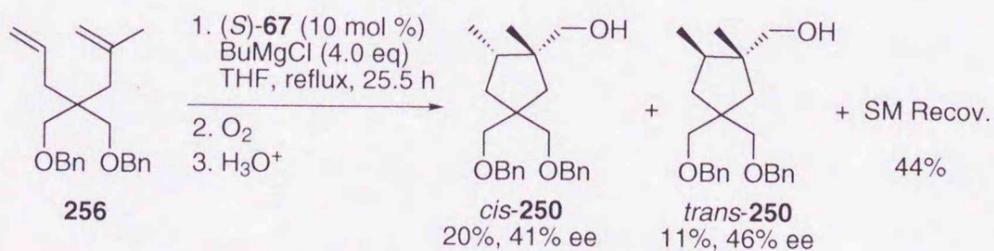
たとえられる。これは2つのオレフィンを結ぶ X の違いによるものと考えられるが、その詳細については今後の検討が必要である。

以上述べたように本不斉環化反応は同一の不斉触媒を用いているにも関わらず、オレフィン上の置換基の種類によって異なる機構でエナンチオ選択性が発現していることがわかった (Scheme 82)。この知見は今後より高選択的な反応を開発していくうえで重要な情報になるものと考えている。



Scheme 82 Enantioselectivity determining step

\* 環化体 250 を与える反応は以下に示した (Scheme 83)。なおこの 250 はヒドロキシメチル基を持つ基質 226 から得られた環化体 227 と全く同一の化合物であるが、これらは各々異なったジルコナサイクルから生成しており 250 の水酸基は 86 と同様にマグネシウム化合物が酸素と反応し生じたものである。そのためここでは 227 と 250 にはあえて異なる化合物番号を付記した。



Scheme 83

## 結語

以上、本論文は次の3点に要約できる。

1) ジルコニウム触媒を用いる環化反応を不斉環化反応へと展開し、種々の含窒素複素環を高選択的に合成することに成功した。

2) 本不斉環化反応をシクロペンタン誘導体の不斉合成へと応用することに成功した。またチオケタールを持つ基質の場合、収率には問題が残るが非常に高いエナンチオ選択性で環化体が得られた。この反応は今後シクロペンタノン誘導体の不斉合成につながるものと考えている。

3) 本不斉環化反応はその反応性、立体及びエナンチオ選択性に対して反応基質となるジエンのオレフィン上の置換基の影響を強く受けることを見出した。そしてその置換基の種類により不斉誘起の機構が異なるということをほぼ明らかにすることができた。

これらの知見は今後より高選択的な反応をデザインする上で重要な指針になり、そして生理活性化合物を光学活性体として合成する有力な手段となるものと期待している。

## 実験の部

各種測定機器は以下のものを使用した。

- mp: Yanagimoto micro-melting point apparatus, Yanaco MP-J3  
IR: Perkin Elmer FTIR 1605  
NMR: JEOL EX-270, JEOL EX-400, Bruker ARX-500  
MS: JEOL JMS-DX 303, JEOL JMS-HX 110  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: JASCO DIP-370

各データは以下の表記方法に従い記載した。

- NMR: 各試料の化学シフト値はテトラメチルシラン (0 ppm)、クロロホルム (7.24 ppm) またはベンゼン (7.15 ppm) を内部標準とした時の  $\delta$  値 (ppm) で示した。またスピン結合定数は J 値 (Hz) で示した。カップリングパターンは、singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m), broad (br) で表記した。
- mp: 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 (70-325 mesh ASTM), 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、Kiesel gel 60 PH<sub>254</sub> を使用した。

反応は特に記載しない限りアルゴン雰囲気下、無水溶媒を用いて行った。

無水溶媒として THF はナトリウム-ベンゾフェノンより使用直前に蒸留したもの、または関東化学株式会社より購入したもの（脱水、安定剤無添加）を精製せずに使用した。なおジルコニウム錯体を用いる反応に関しては全てナトリウム-ベンゾフェノンより使用直前に蒸留したものをを用いた。エーテル、ベンゼンはナトリウム-ベンゾフェノンより使用直前に蒸留したものをを用いた。塩化メチレンは水素化カルシウムより使用直前に蒸留したものをを用いた。DMF, DMSO, HMPA, 並びにジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンは水素化カルシウムより蒸留しアルゴン雰囲気下保存しておいたものをを用いた。メタノール及びエタノールはナトリウムより蒸留したものをを用いた。アセトンは過マンガン酸カリウムより蒸留したものをを用いた。

ジブチルマグネシウムは Aldrich 社から購入したものをを用いた。その他のマグネシウム試薬はマグネシウム及び対応するハロゲン化物より調製したものをを用いた。

## 第1章に関する実験

### 第1節第1項に関する実験

#### (EBTHI)ZrBINOL **67** を用いる触媒的不斉環化反応の一般的操作方法

アルゴン雰囲気下、反応基質及び (EBTHI)ZrBINOL **67** を反応溶媒に溶解させた。この溶液に  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にてマグネシウム試薬を加え、引き続き  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて1時間攪拌した。その後それぞれの温度で攪拌した。それぞれの反応時間攪拌した後、加水分解または酸素処理を行い反応を停止させた。その後酢酸エチルまたはエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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により精製することでそれぞれの生成物が得られた。なお用いた反応基質及び **67** の量、並びに反応溶媒及びマグネシウム試薬の種類及び量についてはそれぞれの項目に記載した。また各実験の過程において上記以外の操作を加えた場合に関してもその都度記載した。

#### —酸素処理について—

反応終了後の溶液をそのまま密閉系とし液体窒素を用いて凍結させ、その後真空ポンプを用いて反応系内を減圧にする。そして酸素を充填した風船を接続し反応系内を酸素で置換し室温で攪拌する。

#### *N,N*-Diallylbenzylamine **68** を用いた不斉環化反応 (Scheme 15)

一般的操作法に従い **68** (100 mg, 0.535 mmol), (*R*)-**67** (34.2 mg, 0.0535 mmol) 及び  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  (4.3 ml, 4.3 mmol) を THF (2.2 ml) 中 64 時間加熱還流させた。0  $^{\circ}\text{C}$  にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加えて反応溶液をアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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) で精製し環化体 **69** (19 mg, 19%) を無色油状物質として得るとともに、**68** (71 mg, 71%) を回収した。

なお **69** は *cis*-**69** と *trans*-**69** の混合物であり  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz) によりその異性体比を求めたところ *cis*-**69** : *trans*-**69** = 2.5 : 1.0 であった。

また *trans*-**69** の鏡像異性体過剰率は光学活性カラムを用いる GC 分析により決定した (CP-Cyclodextrine-B-236-M-19 by Chrompack, Oven temp. 80  $^{\circ}\text{C}$ )。

#### *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine **70** を用いた不斉環化反応 (Scheme 16)

一般的操作法に従い **70** (108 mg, 0.535 mmol), (*S*)-**67** (34.2 mg, 0.0535 mmol) 及び  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  (4.3 ml, 4.3 mmol) を THF (2.2 ml) 中 4.5 時間加熱還流させた。0  $^{\circ}\text{C}$  にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加えて反応溶液をアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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) で精製することにより環化体 **71** (91 mg, 84%) が無色油状物質として得られた。

#### *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine (**70**)

IR (neat) 1642, 1494, 1444  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.00 (ddd,  $J = 6.2, 1.7, 1.1$  Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.12 (ddt,  $J = 10.8, 1.6, 1.1$  Hz, 1H), 5.19 (ddt,  $J = 17.3, 1.6, 1.7$  Hz, 1H), 5.87 (ddt,  $J = 17.3, 10.8, 6.2$  Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (67.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.7, 56.3, 57.7, 60.5, 112.5, 117.0, 128.7, 128.1, 128.6, 136.1, 139.9, 143.9.

MS  $m/z$  201 ( $\text{M}^+$ ), 91.

HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N 201.1519, found 201.1504.

**(R)-1-Benzyl-3,3,4-trimethylpyrrolidine (71)**

IR (neat) 1494, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.88 (ddq, *J* = 9.3, 7.9, 7.0 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 9.3, 9.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.1, 22.9, 28.3, 30.5, 42.4, 60.9, 61.6, 68.7, 126.6, 128.1, 128.5, 139.8.

MS *m/z* 203 (M<sup>+</sup>), 91, 42.

HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N 203.1675, found 203.1663.

**(R)-1-Benzyl-3,3,4-trimethylpyrrolidine 71 の鏡像異性体過剰率決定のための実験**

**71** (91 mg, 0.45 mmol) をメタノールに溶解し 10% Pd-C (49 mg, 0.046 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をピリジン (5.0 ml) に溶解し、0 °C にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.86 mmol) を加え室温で 10 時間攪拌した。0 °C にて反応溶液に飽和重曹水を加え攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、10% 塩酸及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) にて精製することでベンゾイル体 **72** (47 mg, 2 steps 48%) が無色油状物質として得られた。この **72** について HPLC 分析を行い **71** の鏡像異性体過剰率を決定した (DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : *i*-PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

**(R)-1-Benzoyl-3,3,4-trimethylpyrrolidine (72)**

**72** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat) 1636 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83 (s, 1.8H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.8H), 0.96 (s, 1.2H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H), 0.99 (s, 1.8H), 1.10 (s, 1.2H), 1.92 (ddq, *J* = 10.4, 7.6, 7.0 Hz, 0.4H), 1.98 (ddq, *J* = 10.2, 8.0, 6.7 Hz, 0.6H), 3.15 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 0.4H), 3.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.4H), 3.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.4H), 3.32 (dd, *J* = 12.3, 10.2 Hz, 0.6H), 3.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.6H), 3.52 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 0.4H), 3.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.6H), 3.81 (dd, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 0.6H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.1 and 11.6, 19.5 and 20.3, 24.4 and 25.0, 38.6 and 40.5, 41.0 and 42.8, 52.2 and 55.3, 59.8 and 63.0, 127.0, 128.1, 129.7, 136.8, 169.6 and 169.9.

MS *m/z* 217 (M<sup>+</sup>), 105, 42.

HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO 217.1468, found 217.1461.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +39.0 (c 0.471, CHCl<sub>3</sub>) (61% ee).

**[Table 1 に関する実験]**

Table 1 の実験は全て Scheme 16 の実験と同様の操作方法で、各 run に示した Grignard 試薬を用いて行った。なお Grignard 試薬の濃度によって用いる THF の量を加減し、全ての run で反応基質の濃度が 0.082 (M) となるよう調整した。

**[Table 2 に関する実験]**

(run 1) 一般的操作法に従い **70** (216 mg, 1.07 mmol), (*S*)-**62** (68 mg, 0.106 mmol) 及び Bu<sub>2</sub>Mg (8.5 ml, 8.5 mmol)

を THF (4.4 ml) 中 4.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。続いて 0 °C にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加え反応溶液をアルカリ性としセライトろ過を行い不溶物を除去した。ろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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) により精製しアルコール体の混合物 (129 mg) が得られた。なおこれらはアルコール体のままでは分離が困難であったのでベンゾイル化を行い単離、構造決定を行った。

—アルコール体の単離、構造決定のためのベンゾイル化—

上記の実験で得られたアルコール体の混合物 (129 mg) を塩化メチレン (2.0 ml) 及びピリジン (2.0 ml) に溶解し 0 °C にて触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン及び塩化ベンゾイル (0.2 ml, 1.7 mmol) を加え室温で 4.5 時間攪拌した。0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 (塩化メチレン : メタノール = 30 : 1) にて精製し *cis*-**81** (126 mg, 2 steps 36%) 及び *cis*-**82** (55 mg, 2 steps 12%) がそれぞれ淡黄色油状物質として得られた。

**(3*S*, 4*R*)-3-Benzoyloxymethyl-1-benzyl-3,4-dimethylpyrrolidine (*cis*-**81**)**

IR (neat) 1720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.09 (ddd, *J* = 8.9, 7.8, 7.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 9.0, 8.9 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.93 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.44 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.9, 24.1, 42.4, 42.9, 60.3, 61.6, 64.1, 69.1, 126.7, 128.1, 128.3, 128.5, 129.5, 130.4, 132.8, 139.3, 166.6.

MS *m/z* 323 (M<sup>+</sup>), 232, 218, 105, 91, 42.

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> 323.1887, found 323.1884.

**(3*S*, 4*R*)-3,4-Dibenzoyloxymethyl-1-benzyl-3-methylpyrrolidine (*cis*-**82**)**

IR (neat) 1720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (s, 3H), 2.48 (dddd, *J* = 8.6, 8.1, 7.7, 6.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.38-7.41 (m, 4), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.97-8.00 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.3, 43.6, 47.4, 57.6, 60.5, 64.7, 69.1, 127.4, 128.7, 128.9, 128.9, 130.0, 130.5, 133.4, 139.4, 166.8, 167.0.

MS *m/z* 443 (M<sup>+</sup>), 352, 338, 91, 42.

HRMS calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> 443.2098, found 443.2072.

*cis*-**81** の鏡像異性体過剰率の決定 (Scheme 19)

*cis*-**81** (40 mg, 0.45 mmol) をメタノール (5.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (30 mg, 0.028 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。その後触媒をろ別し、溶媒を減圧留去し得られた残留物をピリジン (5.0 ml) に溶解し、0 °C にて塩化ベンゾイル (0.2 ml, 1.7 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。0 °C にて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、10% 塩酸及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウム

により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し得られた **83** の粗生成物を精製することなくメタノール (5.0 ml) に溶解し炭酸カリウム (156 mg, 1.12 mmol) を加え室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 5 : 1) により精製し **84** (16 mg, 3 steps 15%) が無色油状物質として得られた。この **84** について HPLC 分析を行い *cis*-**81** の鏡像異性体過剰率を決定した (DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : *i*PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

**(3*S*, 4*R*)-1-Benzoyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (84)**

**84** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat) 3394, 1614  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H) and 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H) and 1.11 (s, 1.5H), 1.49 (brs, 0.5H) and 1.93 (brs, 0.5H), 2.04 (m, 0.5H) and 2.12 (m, 0.5H), 3.29 (dd,  $J = 10.0, 10.0$  Hz, 0.5H) and 3.33 (d,  $J = 12.7$  Hz, 0.5H), 3.12 (d,  $J = 10.9$  Hz, 0.5H) and 3.46 (s, 0.5H), 3.37 (dd,  $J = 12.3, 9.5$  Hz, 0.5H) and 3.56 (dd,  $J = 12.3, 8.2$  Hz, 0.5H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.46 (s, 0.5H) and 3.65 (d,  $J = 10.9$  Hz, 0.5H), 3.87 (dd,  $J = 12.3, 8.2$  Hz, 0.5H) and 3.89 (d,  $J = 12.7$  Hz, 0.5H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  11.4 and 11.7, 20.4 and 21.0, 40.6 and 42.4, 43.6 and 45.5, 52.7 and 56.2, 55.4 and 57.8, 64.2 and 65.7, 127.1, 128.2, 129.7, 137.0, 169.8.

MS  $m/z$  233 ( $\text{M}^+$ ), 128, 105.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  233.1417, found 233.1422.

$[\alpha]_D^{23} +37.2$  (c 0.552,  $\text{CHCl}_3$ ) (95% ee).

*cis*-**82** の鏡像異性体過剰率は誘導体に変換することなく HPLC 分析により決定した (DAICEL CHIRALCEL OD, hexane : *i*PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

(run 2) run 1 と同様の操作方法で、反応温度を室温として行った。

(run 3) run 1 と同様の操作方法で、溶媒を  $\text{Et}_2\text{O}$  とし反応温度を室温として行った。

[Table 3 に関する実験]

(run 1) 一般的操作法に従い **70** (216 mg, 1.07 mmol), (*S*)-**67** (68 mg, 0.106 mmol) 及び  $\text{BuMgCl}$  (1.70 M solution in THF, 5.0 ml, 8.5 mmol) を THF (8.0 ml) 中 9.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。続いて 0  $^\circ\text{C}$  にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加え反応溶液をアルカリ性としセライトろ過を行い不溶物を除去した。ろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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) により精製し *cis*-**86** (186 mg, 79%) を淡黄色油状物質として得た。

**(3*S*, 4*R*)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (*cis*-86)**

IR (neat) 3406  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (s, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.05 (ddq,  $J = 10.2, 6.4, 7.3$  Hz, 1H), 2.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 10.2, 9.4$  Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J = 9.4, 6.4$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.4, 2.1$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 20.9, 40.7, 44.0, 59.9, 60.5, 66.0, 69.0, 127.1, 128.3, 128.5, 138.0.

MS  $m/z$  219 ( $M^+$ ), 218, 202, 91.

HRMS calcd for  $C_{14}H_{21}NO$  219.1624, found 219.1634.

$[\alpha]_D^{23} +7.04$  (c 1.10,  $CHCl_3$ ) (61% ee).

*cis*-**86** の鏡像異性体過剰率は下記の手順で **84** へと変換し HPLC 分析により決定した。

*cis*-**86** (102 mg, 0.466 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し、0 °C にてイミダゾール (48 mg, 0.669 mmol) 及び TBSCl (84 mg, 0.559 mmol) を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌し、反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5) により精製しシリルエーテル体 **87** (146 mg, 94%) を無色油状物質として得た。

続いて **87** (43 mg, 0.13 mmol) をメタノール (2.5 ml) に溶解し、10% Pd-C (12 mg, 0.011 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.5 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (0.05 ml, 0.062 mmol) 及び塩化ベンゾイル (0.03 ml, 0.26 mmol) を加え室温で 10 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより攪拌した。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) により精製しベンゾイル体 (42 mg, 94%) が無色油状物質として得られた。

次いでこのベンゾイル体 (41 mg, 0.12 mmol) を THF (0.85 ml) に溶解し室温にて TBAF (1.0 M solution in THF, 0.15 ml, 0.15 mmol) を加え 3.5 時間攪拌した。反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 4 : 1) により精製し **84** (26 mg, 95%) が無色油状物質として得られた。この **84** につき HPLC 分析を行い *cis*-**86** の鏡像異性体過剰率を決定した。

run 2, run 3 及び run 4 の実験は run 1 の操作方法に従い、Table 2 に示した等量数の BuMgCl を用いて行った。なおその場合用いる BuMgCl の量によって THF の量を加減し反応基質 **70** の濃度が常に 0.082 (M) となるよう反応溶液全体の溶媒量をそろえた。

(run 5) 一般的操作法に従い **70** (400 mg, 1.99 mmol), (*S*)-**67** (127 mg, 0.199 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 2.1 ml, 3.97 mmol) を THF (3.9 ml) 中 14 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。続いて 0 °C にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加え反応溶液をアルカリ性としセライトろ過を行い不溶物を除去した。ろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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) により精製し *cis*-**86** (316 mg, 72%) を淡黄色油状物質として得た。

環化体 *cis*-**86** の絶対配置の決定 (Scheme 21)

#### (3*S*, 4*R*)-1-Benzyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl-3,4-dimethylpyrrolidine (**87**)

Table 2 の run 1 の条件で得られた *cis*-**86** (102 mg, 0.466 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し、0 °C にてイミダゾール (48 mg, 0.669 mmol) 及び TBSCl (84 mg, 0.559 mmol) を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌し、反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5) により精製することでシリルエーテル体 **87** (146 mg, 94%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1454, 1094  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.96 (ddq,  $J = 9.1, 7.6, 7.1$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 9.1, 8.5$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 8.5, 7.6$  Hz, 1H), 3.34 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.6, -5.5, 12.3, 19.2, 24.2, 25.9, 42.4, 44.3, 60.8, 62.2, 63.9, 67.2, 126.6, 128.1, 128.7, 139.8.

MS  $m/z$  333 ( $\text{M}^+$ ), 242, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NOSi}$  333.2490, found 333.2459.

$[\alpha]_D^{29} +6.67$  (c 1.72,  $\text{CHCl}_3$ ) (61% ee).

**(3S, 4R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl-3,4-dimethyl-1-p-toluenesulfonylpyrrolidine (88)**

**87** (94 mg, 0.28 mmol) をメタノール (5.0 ml) に溶解し、10% Pd-C (18 mg, 0.0169 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、0  $^{\circ}\text{C}$  にてピリジン (0.10 ml, 1.2 mmol) 及び塩化 *p*-トルエンシルホニル (108 mg, 0.566 mmol) を加えた。室温にて 10 時間攪拌し、反応終了後 0  $^{\circ}\text{C}$  にて水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) により精製することでトシルアミド **88** (90 mg, 81%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1344, 1096  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.05 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 1.86 (ddq,  $J = 9.2, 7.8, 8.3$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (dd,  $J = 9.4, 9.2$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.41 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 9.4, 7.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.8, -5.8, 11.5, 18.0, 21.1, 21.4, 25.7, 41.7, 45.3, 54.0, 56.0, 64.7, 127.4, 129.5, 143.2, 143.0.

MS  $m/z$  396 ( $\text{M}^+ - 1$ ), 382, 340, 242, 185, 170, 127, 96, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{SSi}$  382.1874, found 382.1885.

HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SSi}$  340.1404, found 340.1384.

$[\alpha]_D^{25} +4.25$  (c 1.06,  $\text{CHCl}_3$ ) (61% ee).

**(3S, 4R)-3-Hydroxymethyl-3,4-dimethyl-1-p-toluenesulfonylpyrrolidine (89)**

**88** (89 mg, 0.22 mmol) を THF (1.0 ml) に溶解し、室温にて TBAF (1.0 M solution in THF, 0.27 ml, 0.27 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) により精製しアルコール体 **89** (61 mg, 96%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3530  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.58 (br, 1H), 1.89 (ddq,  $J = 9.7, 9.4, 7.2$  Hz, 1H),

2.44 (s, 3H), 2.89 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 9.4, 8.1$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 9.7, 8.1$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.5, 20.4, 21.4, 41.6, 45.2, 54.0, 56.0, 64.6, 127.4, 129.5, 133.9, 143.3.

MS  $m/z$  283 ( $\text{M}^+$ ), 252, 155, 128, 91, 42.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  283.1243, found 283.1222.

$[\alpha]_D^{25} +4.06$  (c 0.908,  $\text{CHCl}_3$ ) (61% ee).

#### (3*S*, 4*R*)-Carboxy-3,4-dimethyl-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine (90)

**89** (60 mg, 0.21 mmol) を DMF (1.0 ml) に溶解し、室温にて PDC (282 mg, 0.750 mmol) を加え 15 時間攪拌した。反応終了後水 (10 ml) を加えエーテルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄した。10% 塩酸を用いて有機層からカルボン酸を抽出し、次いでその酸性水溶液に飽和重曹水を加えアルカリ性としてから再度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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲリカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) により精製することでカルボン酸 **90** (48 mg, 76%) が白色結晶として得られた。

mp 189-191 °C.

IR (KBr) 3330-2400, 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.10 (dq,  $J = 7.7, 7.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 9.5, 7.7$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.5, 6.9$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 21.5, 21.7, 42.7, 51.7, 53.5, 55.6, 127.5, 129.5, 133.8, 143.4, 179.8.

MS  $m/z$  297 ( $\text{M}^+$ ), 155, 142, 91, 42.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$  297.1036, found 297.1035.

$[\alpha]_D^{26} +18.1$  (c 0.440,  $\text{CHCl}_3$ ) (61% ee).

#### Methyl (*S*)-(3,4-dimethyl-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine-3-carboxamide) phenylacetate (91)

**90** (23 mg, 0.088 mmol) 及び (*S*)-Phenylglycine methyl ester (20 mg, 0.099 mmol) を DMF (1.0 ml) に溶解し 0 °C にてシアノリン酸ジエチル (0.027 ml, 0.13 mmol) 及びトリエチルアミン (0.040 ml, 0.29 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え反応溶液を希釈し、10% 塩酸、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1.5) により精製し **91** (25 mg, 64%) が油状物質として得られた。 $^1\text{H}$  NMR を測定したところ (3*S*, 4*R*)-**91** と (3*R*, 4*S*)-**91** のジアステレオマー比は 4.4 : 1 であった。

続いてこの **91** について分取薄層クロマトグラフィー (エーテル : ヘキサン = 1 : 1) を行い、(3*S*, 4*R*)-**91** (18 mg) を白色固体として、(3*R*, 4*S*)-**91** (4 mg) を白色油状物質として得た。この (3*S*, 4*R*)-**91** をエタノールから再結晶し得られた結晶について X 線結晶構造解析を行いその絶対配置を決定した。なお X 線結晶構造解析の結果については 62 ページから 73 ページに記載した。

#### Methyl (*S*)-[(3*S*, 4*R*)-3,4-dimethyl-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine-3-carboxamide] phenylacetate

[(3*S*, 4*R*)-**91**]

mp 189-191 °C.

IR (KBr) 1744, 1662  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.91 (ddq,  $J = 8.4, 8.4, 6.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.01 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 10.1, 8.4$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 10.1, 8.4$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 6H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 3H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.1, 21.2, 21.6, 43.3, 51.4, 52.7, 53.4, 56.4, 56.7, 127.3, 127.8, 128.7, 129.1, 129.8, 133.7, 136.2, 143.9, 171.3, 172.3.

MS  $m/z$  445 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 444 ( $\text{M}^+$ ), 289, 252, 155.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  444.1720, found 444.1734.

**Methyl (*S*)-[*(3R, 4S)*-3,4-dimethyl-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine-3-carboxamide] phenylacetate [(*3R, 4S*)-91]**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.93 (ddq,  $J = 8.1, 7.6, 7.0$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.00 (d,  $J = 10.0, 7.6$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 10.0, 8.1$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 6H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 21.6, 21.7, 43.0, 51.5, 52.8, 53.6, 56.2, 56.6, 127.3, 127.7, 128.6, 129.1, 129.8, 133.7, 136.6, 143.8, 171.1, 172.2.

MS  $m/z$  445 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 444 ( $\text{M}^+$ ), 289, 252, 155.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  444.1720, found 444.1717.

*N*-Allyl-*N*-(2-ethyl-2-propenyl)benzylzmine **92** を用いた不斉環化反応 (Scheme 22)

一般的操作法に従い **92** (140 mg, 0.651 mmol), (*S*)-**67** (42 mg, 0.0651 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 1.4 ml, 2.65 mmol) を THF (0.57 ml) 中 12.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。続いて 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、セライトろ過を行い不溶物を除去した。ろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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) により精製し *cis*-**93** (108 mg, 71%) を無色油状物質として得た。

**(3*S*\*, 4*R*\*)-1-Benzyl-3-ethyl-3-hydroxymethyl-4-methylpyrrolidine (*cis*-93)**

IR (neat) 3406  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, 2H), 2.08 (ddq,  $J = 10.1, 5.8, 7.1$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 10.1, 9.4$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 9.4, 5.8$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.5, 14.7, 28.8, 39.3, 47.1, 60.0, 61.1, 64.5, 67.5, 127.1, 128.4, 128.5, 138.3.

MS  $m/z$  233 ( $\text{M}^+$ ), 91, 42.

HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$  233.1781, found 233.1773.

$[\alpha]_D^{25}$  -2.35 (c 1.32,  $\text{CHCl}_3$ ) (62% ee).

反応基質 *N*-Allyl-*N*-(2-ethyl-2-propenyl)benzylamine **92** の合成 (Scheme 25)

***N*-Allyl-*N*-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-2-propenyl)benzylamine (107)**

ブロミド **106** (705 mg, 2.93 mmol) 及びアリルベンジルアミン (530 mg, 3.61 mmol) をアセトニトリル (7.0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (809 mg, 5.85 mmol) を加え油浴中で 2.5 時間加熱還流させた。アセトニトリル

ルを減圧留去し得られた残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 20）により精製することにより **107** (868 mg, 89%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1656, 1642, 1494, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.28 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 5.85 (ddt,  $J = 16.9, 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 5.19 (brs, 1H), 5.17 (dd,  $J = 16.9, 1.6$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 3.00 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.6, 139.7, 135.9, 128.7, 129.1, 126.7, 117.2, 111.3, 64.6, 57.7, 56.9, 56.3, 25.9, 18.4, -5.4.

MS  $m/z$  331 ( $\text{M}^+$ ), 240, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NOSi}$  331.2333, found 331.2305.

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-hydroxymethyl-2-propenyl)benzylamine (108)**

**107** を THF (1.5 ml) に溶解し、室温にて 4 規定塩酸 (1.5 ml) を加え 3 時間攪拌した。0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水を加えアルカリ性とした後に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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 5）で精製することによりアルコール体 **107** (532 mg, 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat)  $\delta$  3382, 1494, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.25 (m, 5H), 5.87 (ddt,  $J = 16.4, 9.8, 6.6$  Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.08 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.6, 138.2, 134.5, 129.0, 128.4, 127.2, 118.6, 115.0, 67.3, 59.0, 57.9, 56.0.

MS  $m/z$  217 ( $\text{M}^+$ ), 200, 126, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$  217.1468, found 217.1485.

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-bromomethyl-2-propenyl)benzylamine (109)**

アルコール体 **108** (363 mg, 1.67 mmol) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0  $^\circ\text{C}$  にてトリフェニルホスフィン (532 mg, 2.03 mmol) 及び四臭化炭素 (831 mg, 2.51 mmol) を加え攪拌した。0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 30）で精製することによりブロミド **109** が無色油状物質として得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.14-5.21 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.88 (ddt,  $J = 16.7, 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H).

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-ethyl-2-propenyl)benzylamine (92)**

ブロミド **109** (290 mg, 1.04 mmol) を THF (1.0 ml) に溶解し 0  $^\circ\text{C}$  にて臭化メチルマグネシウム (0.80 M solution in THF, 2.0 ml, 1.6 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後 0  $^\circ\text{C}$  にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し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により乾燥

させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 25）で精製することにより反応基質 **92** (194 mg, 87%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1646, 1494, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.10 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.99 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.12 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.87 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.2, 26.9, 56.4, 57.8, 59.4, 110.6, 117.0, 126.7, 128.1, 128.7, 136.2, 140.0, 149.5.

MS  $m/z$  215 ( $\text{M}^+$ ), 200, 160, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$  215.1675, found 215.1687.

*cis-93* の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 26)

*cis-93* (52 mg, 0.223 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し 0  $^\circ\text{C}$  にてイミダゾール (31.2 mg, 0.458 mmol) 及び *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (54.4 mg, 0.361 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌し、その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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 5）により精製しシリルエーテル **110** (63.7 mg, 90%) を無色油状物質として得た。

続いて **110** (62.6 mg, 0.180 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (9.2 mg, 0.00865 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、触媒をろ別しろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (0.5 ml) に溶解し 0  $^\circ\text{C}$  にて塩化ベンゾイル (0.054 ml, 0.47 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌し、反応終了後 0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水を加え攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 4）で精製しベンゾイル体 **111** (52.3 mg, 98%) を無色油状物質として得た。

次いでこの **111** (40 mg, 0.11 mmol) を THF (1.0 ml) に溶解し室温にて TBAF (1.0 M solution in THF, 0.22 ml, 0.22 mmol) を加え 3.5 時間攪拌した。反応終了後水を加えエーテルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 3 : 1）により精製しアルコール体 **112** (27.7 mg, 96%) を白色結晶として得た。

**(3*S*\*, 4*R*\*)-1-Benzyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-ethyl-4-methylpyrrolidine (110)**

IR (neat) 1494, 1454, 1094  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.44 (dt,  $J = 13.7, 7.5$  Hz, 1H), 1.50 (dt,  $J = 13.7, 7.5$  Hz, 1H), 2.02 (ddq,  $J = 9.0, 7.8, 7.0$  Hz, 1H), 2.13 (dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.52 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.7, -5.6, 8.9, 13.2, 18.2, 25.9, 29.8, 40.3, 47.1, 60.7, 62.7, 62.7, 64.7, 126.6, 128.1, 128.6, 139.8.

MS  $m/z$  347 ( $\text{M}^+$ ), 332, 256, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NOSi}$ , 347.2646, found 347.2641.

**(3*S*\*,4*R*\*)-1-Benzoyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-ethyl-4-methylpyrrolidine (111)**

111 は2種類のアミド部分に関する回転異性体の混合物である。

IR (neat) 1633 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.009 (s, 1.5H), -0.002 (s, 1.5H), 0.075 (s, 1.5H), 0.077 (s, 1.5H), 0.80 (s, 4.5H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1.5H), 0.92 (m, 6H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.34 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 1H), 2.06 (m, 0.5H), 2.18 (m, 0.5H), 3.18 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.5H), 3.32 (dd, *J* = 10.1, 10.1 Hz, 0.5H), 3.37 (d, *J* = 12.2, 9.9 Hz, 0.5H), 3.41 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 3.44 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 3.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.5H), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 0.5H), 3.52 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.5H), 3.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 3.59 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 3.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.5H), 3.84 (dd, *J* = 12.2, 8.5 Hz, 0.5H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 2H).

**(3*S*\*,4*R*\*)-1-Benzoyl-3-ethyl-3-hydroxymethyl-4-methylpyrrolidine (112)**

112 は2種類のアミド部分に関する回転異性体の混合物である。

mp 82-85 °C.

IR (KBr) 3362, 1610 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.5H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.5H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 2.09 (m, 0.5H), 2.20 (m, 0.5H), 3.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 0.5H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.5H), 3.50-3.56 (m, 1.5H), 3.61 (brs, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.5H), 3.87 (dd, *J* = 12.3, 8.3 Hz, 0.5H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H).

MS *m/z* 247 (M<sup>+</sup>), 216, 202, 105.

HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO 297.1155, found 247.1584.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +18.9 (c 0.600, CHCl<sub>3</sub>) (62% ee).

Methyl (*S*)-[(3*S*,4*R*)-3,4-dimethyl-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine-3-carboxamide]phenylacetate [(3*S*,4*R*)-9 1] の X 線結晶構造解析のデータ

A. Crystal Data

Empirical Formula	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
Formula Weight	444.54
Crystal Color, Habit	colorless, prismatic
Crystal Dimensions	0.35 X 0.14 X 0.45 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
No. of Reflections Used for Unit	
Cell Determination (2θ range)	20 (43.8 - 46.7°)
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.37°
Lattice Parameters	a = 13.514(1) Å b = 5.9626(9) Å c = 15.1064(7) Å β = 110.302(5)° V = 1141.7(2) Å <sup>3</sup>

Space Group	P2 <sub>1</sub> (#4)
Z value	2
D <sub>calc</sub>	1.293 g/cm <sup>3</sup>
F <sub>(000)</sub>	472.00
μ(CuKα)	15.64 cm <sup>-1</sup>

#### B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku AFC7S
Radiation	CuKα (λ = 1.54178 Å) graphite monochromated
Attenuator	Ni foil (factor = 8.99)
Take-off Angle	6.0°
Detector Aperture	9.0 mm horizontal 13.0 mm vertical
Crystal to Detector Distance	235 mm
Temperature	23.0°C
Scan Type	ω-2θ
Scan Rate	16.0°/min (in ω) (up to 3 scans)
Scan Width	(1.31 + 0.30 tan θ)°
2θ <sub>max</sub>	135.2°
No. of Reflections Measured	Total: 2294 Unique: 2198 (R <sub>int</sub> = 0.013)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.7910 - 0.9991)

#### C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	Σω( F <sub>o</sub>   -  F <sub>c</sub>  ) <sup>2</sup>
Least Squares Weights	ω = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> )] = [σ <sub>c</sub> <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> ) + (p <sup>2</sup> /4)F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ] <sup>-1</sup>
p-factor	0.0050
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (I > 3.00σ(I))	2026
No. Variables	280
Reflection/Parameter Ratio	7.24
Residuals: R; R <sub>w</sub>	0.042 ; 0.046
Goodness of Fit Indicator	3.84
Max Shift/Error in Final Cycle	0.12
Maximum peak in Final Diff. Map	0.20 e/Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.30 e/Å <sup>3</sup>

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

atom	x	y	z	$B_{eq}$
S(22)	-0.71488(5)	-0.163(1)	-0.49918(4)	3.45(1)
O(12)	-0.7054(2)	-0.340(1)	-0.8366(1)	4.72(5)
O(19)	-0.5580(2)	0.202(1)	-0.9854(1)	7.43(7)
O(20)	-0.6422(1)	-0.012(1)	-1.1109(1)	6.06(6)
O(23)	-0.6740(1)	-0.033(1)	-0.4138(1)	4.60(5)
O(24)	-0.7131(2)	-0.404(1)	-0.4943(1)	4.17(4)
N(1)	-0.6474(1)	-0.097(1)	-0.5657(1)	3.06(4)
N(9)	-0.6478(2)	-0.015(1)	-0.8757(1)	3.90(5)
C(2)	-0.6568(2)	-0.238(1)	-0.6482(2)	3.44(6)
C(3)	-0.6171(2)	-0.082(1)	-0.7102(2)	2.96(5)
C(4)	-0.6562(2)	0.151(1)	-0.6914(2)	3.20(5)
C(5)	-0.6321(2)	0.145(1)	-0.5842(2)	3.44(5)
C(6)	-0.4967(2)	-0.086(1)	-0.6775(2)	4.37(6)
C(7)	-0.7744(2)	0.184(1)	-0.7428(2)	4.20(6)
C(8)	-0.6621(2)	-0.159(1)	-0.8131(1)	3.28(5)
C(10)	-0.6842(2)	-0.071(1)	-0.9767(2)	3.90(6)
C(11)	-0.6190(2)	0.062(1)	-1.0226(2)	5.07(7)
C(13)	-0.8011(2)	-0.014(1)	-1.0268(2)	3.67(5)
C(14)	-0.8415(2)	0.191(1)	-1.0155(2)	4.81(6)
C(15)	-0.9477(2)	0.238(1)	-1.0638(2)	5.10(7)
C(16)	-1.0110(2)	0.083(1)	-1.1237(2)	5.40(8)
C(17)	-0.9695(2)	-0.123(1)	-1.1365(2)	5.56(7)
C(18)	-0.8641(2)	-0.171(1)	-1.0865(2)	4.36(6)
C(21)	-0.5865(3)	0.097(1)	-1.1646(2)	9.3(1)

Table 1. Atomic coordinates and  $B_{i,s,o}/B_{eq}$  (continued)

atom	x	y	z	$B_{eq}$
C(25)	-0.8484(2)	-0.084(1)	-0.5568(2)	3.55(5)
C(26)	-0.8834(2)	0.125(1)	-0.5384(2)	4.22(6)
C(27)	-0.9881(2)	0.179(1)	-0.5832(2)	5.15(8)
C(28)	-1.0584(2)	0.034(1)	-0.6469(2)	5.23(7)
C(29)	-1.0201(2)	-0.167(1)	-0.6655(2)	5.04(7)
C(30)	-0.9166(2)	-0.230(1)	-0.6205(2)	4.16(7)
C(31)	-1.1722(2)	0.100(1)	-0.6957(2)	7.4(1)
H(1)	-0.7291	-0.2781	-0.6815	4.3783
H(2)	-0.6169	-0.3742	-0.6311	4.3783
H(3)	-0.6214	0.2683	-0.7116	3.9589
H(4)	-0.5575	0.1882	-0.5508	4.1432
H(5)	-0.6742	0.2383	-0.5631	4.1432
H(6)	-0.4722	-0.2365	-0.6833	4.4380
H(7)	-0.4635	-0.0376	-0.6148	4.4380
H(8)	-0.4729	0.0081	-0.7185	4.4380
H(9)	-0.8022	0.3160	-0.7244	4.3549
H(10)	-0.8151	0.0576	-0.7231	4.3549
H(11)	-0.7984	0.1728	-0.8089	4.3549
H(12)	-0.6114	0.1264	-0.8520	4.6424
H(13)	-0.6765	-0.2289	-0.9838	4.8245
H(14)	-0.7937	0.2907	-0.9724	5.3212
H(15)	-0.9771	0.3830	-1.0574	5.9882
H(16)	-1.0900	0.1086	-1.1606	6.4745
H(17)	-1.0148	-0.2397	-1.1786	5.7425

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

atom	x	y	z	$B_{eq}$
H(18)	-0.8322	-0.3123	-1.0979	5.1437
H(19)	-0.6038	0.0497	-1.2300	8.1787
H(20)	-0.5094	0.0919	-1.1375	8.1787
H(21)	-0.6002	0.2657	-1.1717	8.1787
H(22)	-0.8312	0.2277	-0.4927	4.9910
H(23)	-1.0138	0.3111	-0.5659	6.0760
H(24)	-1.0663	-0.2722	-0.7108	5.8846
H(25)	-0.8874	-0.3759	-0.6327	4.7263
H(26)	-1.1881	0.2420	-0.6756	7.7323
H(27)	-1.2186	-0.0098	-0.6815	7.7323
H(28)	-1.1910	0.1013	-0.7628	7.7323

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

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters

atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
S(22)	0.0540(4)	0.0447(4)	0.0328(3)	0.0004(4)	0.0157(3)	-0.0007(3)
O(12)	0.080(1)	0.059(1)	0.0384(10)	-0.021(1)	0.0188(9)	-0.0105(10)
O(19)	0.098(2)	0.113(2)	0.075(1)	-0.058(2)	0.035(1)	-0.006(2)
O(20)	0.059(1)	0.133(2)	0.0394(9)	-0.022(1)	0.0181(9)	0.009(1)
O(23)	0.074(1)	0.065(1)	0.0340(9)	-0.010(1)	0.0170(9)	-0.0111(9)
O(24)	0.064(1)	0.0435(9)	0.053(1)	0.004(1)	0.0226(10)	0.0084(10)
N(1)	0.046(1)	0.037(1)	0.0334(10)	0.0002(10)	0.0141(8)	-0.0017(9)
N(9)	0.054(1)	0.057(2)	0.0298(9)	-0.019(1)	0.0062(9)	-0.0008(10)
C(2)	0.062(2)	0.037(2)	0.035(1)	0.002(1)	0.021(1)	-0.001(1)
C(3)	0.037(1)	0.042(1)	0.032(1)	0.001(1)	0.0095(9)	-0.003(1)
C(4)	0.044(1)	0.037(1)	0.039(1)	-0.003(1)	0.013(1)	0.003(1)
C(5)	0.052(1)	0.037(1)	0.041(1)	-0.007(1)	0.016(1)	-0.009(1)
C(6)	0.037(1)	0.083(2)	0.040(1)	0.005(2)	0.006(1)	-0.007(2)
C(7)	0.046(1)	0.061(2)	0.051(1)	0.014(2)	0.014(1)	0.009(2)
C(8)	0.034(1)	0.057(1)	0.030(1)	0.001(1)	0.0073(9)	0.001(1)
C(10)	0.049(1)	0.066(2)	0.030(1)	-0.013(1)	0.0092(10)	-0.001(1)
C(11)	0.045(2)	0.099(3)	0.046(1)	-0.009(1)	0.014(1)	0.021(1)
C(13)	0.045(1)	0.064(2)	0.030(1)	-0.009(1)	0.0128(10)	0.005(1)
C(14)	0.068(2)	0.061(2)	0.046(1)	-0.010(2)	0.009(1)	-0.002(2)
C(15)	0.078(2)	0.063(2)	0.054(2)	0.016(2)	0.023(1)	0.013(2)
C(16)	0.054(2)	0.087(2)	0.057(2)	-0.001(2)	0.011(1)	0.009(2)
C(17)	0.048(1)	0.085(2)	0.067(2)	-0.016(2)	0.006(1)	-0.009(2)
C(18)	0.049(1)	0.064(2)	0.051(1)	-0.005(2)	0.015(1)	-0.010(2)
C(21)	0.086(2)	0.217(7)	0.063(2)	-0.034(3)	0.043(2)	0.039(3)

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters (continued)

atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C(25)	0.048(1)	0.049(1)	0.045(1)	0.001(1)	0.025(1)	0.000(1)
C(26)	0.067(1)	0.042(2)	0.062(2)	-0.002(1)	0.035(1)	-0.007(1)
C(27)	0.076(2)	0.059(2)	0.079(2)	0.025(2)	0.049(1)	0.013(2)
C(28)	0.061(2)	0.092(2)	0.055(2)	0.016(2)	0.033(1)	0.016(2)
C(29)	0.049(1)	0.086(2)	0.055(2)	-0.009(2)	0.017(1)	-0.013(2)
C(30)	0.055(1)	0.055(2)	0.052(2)	0.000(1)	0.024(1)	-0.012(1)
C(31)	0.064(2)	0.140(4)	0.084(2)	0.029(2)	0.033(2)	0.014(3)

The general temperature factor expression:

$$\exp(-2\pi^2(a^2U_{11}h^2 + b^2U_{22}k^2 + c^2U_{33}l^2 + 2a*b*U_{12}hk + 2a*c*U_{13}hl + 2b*c*U_{23}kl))$$

Table 3. Bond Lengths(Å)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
S(22)	O(23)	1.422(3)	S(22)	O(24)	1.481(4)
S(22)	N(1)	1.615(4)	S(22)	C(25)	1.764(5)
O(12)	C(8)	1.220(7)	O(19)	C(11)	1.173(7)
O(20)	C(11)	1.332(7)	O(20)	C(21)	1.438(6)
N(1)	C(2)	1.471(6)	N(1)	C(5)	1.496(6)
N(9)	C(8)	1.339(6)	N(9)	C(10)	1.467(5)
C(2)	C(3)	1.541(6)	C(3)	C(4)	1.547(7)
C(3)	C(6)	1.528(6)	C(3)	C(8)	1.531(6)
C(4)	C(5)	1.539(6)	C(4)	C(7)	1.527(6)
C(10)	C(11)	1.521(7)	C(10)	C(13)	1.536(6)
C(13)	C(14)	1.375(8)	C(13)	C(18)	1.367(7)
C(14)	C(15)	1.391(7)	C(15)	C(16)	1.370(9)
C(16)	C(17)	1.396(9)	C(17)	C(18)	1.391(7)
C(25)	C(26)	1.390(7)	C(25)	C(30)	1.385(7)
C(26)	C(27)	1.383(7)	C(27)	C(28)	1.393(9)
C(28)	C(29)	1.378(9)	C(28)	C(31)	1.505(7)
C(29)	C(30)	1.378(7)			

Table 4. Bond Lengths(Å)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
N(9)	H(12)	0.97	C(2)	H(1)	0.97
C(2)	H(2)	0.97	C(4)	H(3)	0.94
C(5)	H(4)	0.99	C(5)	H(5)	0.92
C(6)	H(6)	0.98	C(6)	H(7)	0.94
C(6)	H(8)	0.96	C(7)	H(9)	0.94
C(7)	H(10)	1.04	C(7)	H(11)	0.94
C(10)	H(13)	0.97	C(14)	H(14)	0.94
C(15)	H(15)	0.96	C(16)	H(16)	1.03
C(17)	H(17)	1.00	C(18)	H(18)	1.00
C(21)	H(19)	0.98	C(21)	H(20)	0.98
C(21)	H(21)	1.02	C(26)	H(22)	1.00
C(27)	H(23)	0.92	C(29)	H(24)	0.98
C(30)	H(25)	1.01	C(31)	H(26)	0.95
C(31)	H(27)	0.98	C(31)	H(28)	0.96

Table 5. Bond Angles(°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
O(23)	S(22)	O(24)	118.6(3)	O(23)	S(22)	N(1)	108.9(2)
O(23)	S(22)	C(25)	109.1(2)	O(24)	S(22)	N(1)	104.6(2)
O(24)	S(22)	C(25)	105.6(3)	N(1)	S(22)	C(25)	109.8(2)
C(11)	O(20)	C(21)	115.4(5)	S(22)	N(1)	C(2)	119.9(3)
S(22)	N(1)	C(5)	118.3(3)	C(2)	N(1)	C(5)	111.8(4)
C(8)	N(9)	C(10)	120.7(5)	N(1)	C(2)	C(3)	102.9(4)
C(2)	C(3)	C(4)	102.5(4)	C(2)	C(3)	C(6)	110.5(4)
C(2)	C(3)	C(8)	109.8(4)	C(4)	C(3)	C(6)	110.4(4)
C(4)	C(3)	C(8)	114.4(4)	C(6)	C(3)	C(8)	109.0(4)
C(3)	C(4)	C(5)	102.2(4)	C(3)	C(4)	C(7)	112.8(4)
C(5)	C(4)	C(7)	110.0(4)	N(1)	C(5)	C(4)	102.9(4)
O(12)	C(8)	N(9)	122.1(4)	O(12)	C(8)	C(3)	122.8(5)
N(9)	C(8)	C(3)	115.1(5)	N(9)	C(10)	C(11)	108.5(4)
N(9)	C(10)	C(13)	112.3(4)	C(11)	C(10)	C(13)	108.8(4)
O(19)	C(11)	O(20)	126.6(6)	O(19)	C(11)	C(10)	125.1(6)
O(20)	C(11)	C(10)	108.3(5)	C(10)	C(13)	C(14)	121.3(5)
C(10)	C(13)	C(18)	118.2(5)	C(14)	C(13)	C(18)	120.5(5)
C(13)	C(14)	C(15)	119.7(6)	C(14)	C(15)	C(16)	120.4(7)
C(15)	C(16)	C(17)	119.8(6)	C(16)	C(17)	C(18)	119.3(6)
C(13)	C(18)	C(17)	120.3(6)	S(22)	C(25)	C(26)	118.9(4)
S(22)	C(25)	C(30)	120.3(4)	C(26)	C(25)	C(30)	120.8(5)
C(25)	C(26)	C(27)	118.3(5)	C(26)	C(27)	C(28)	121.9(6)
C(27)	C(28)	C(29)	118.0(5)	C(27)	C(28)	C(31)	120.9(7)
C(29)	C(28)	C(31)	121.1(7)	C(28)	C(29)	C(30)	121.6(6)
C(25)	C(30)	C(29)	119.3(6)				

Table 6. Bond Angles(°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(8)	N(9)	H(12)	117.7	C(10)	N(9)	H(12)	121.6
N(1)	C(2)	H(1)	111.4	N(1)	C(2)	H(2)	112.7
C(3)	C(2)	H(1)	110.1	C(3)	C(2)	H(2)	113.3
H(1)	C(2)	H(2)	106.6	C(3)	C(4)	H(3)	110.8
C(5)	C(4)	H(3)	114.1	C(7)	C(4)	H(3)	107.0
N(1)	C(5)	H(4)	109.1	N(1)	C(5)	H(5)	111.3
C(4)	C(5)	H(4)	109.8	C(4)	C(5)	H(5)	114.8
H(4)	C(5)	H(5)	108.8	C(3)	C(6)	H(6)	109.9
C(3)	C(6)	H(7)	113.9	C(3)	C(6)	H(8)	109.8
H(6)	C(6)	H(7)	107.9	H(6)	C(6)	H(8)	105.7
H(7)	C(6)	H(8)	109.3	C(4)	C(7)	H(9)	114.1
C(4)	C(7)	H(10)	108.7	C(4)	C(7)	H(11)	116.3
H(9)	C(7)	H(10)	102.4	H(9)	C(7)	H(11)	110.9
H(10)	C(7)	H(11)	102.7	N(9)	C(10)	H(13)	109.3
C(11)	C(10)	H(13)	111.0	C(13)	C(10)	H(13)	107.0
C(13)	C(14)	H(14)	115.5	C(15)	C(14)	H(14)	124.8
C(14)	C(15)	H(15)	121.0	C(16)	C(15)	H(15)	118.6
C(15)	C(16)	H(16)	124.0	C(17)	C(16)	H(16)	116.2
C(16)	C(17)	H(17)	121.2	C(18)	C(17)	H(17)	119.4
C(13)	C(18)	H(18)	119.6	C(17)	C(18)	H(18)	120.0
O(20)	C(21)	H(19)	116.8	O(20)	C(21)	H(20)	115.9
O(20)	C(21)	H(21)	112.9	H(19)	C(21)	H(20)	105.0
H(19)	C(21)	H(21)	102.2	H(20)	C(21)	H(21)	102.1
C(25)	C(26)	H(22)	118.0	C(27)	C(26)	H(22)	123.7

Table 6. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(26)	C(27)	H(23)	118.7	C(28)	C(27)	H(23)	119.1
C(28)	C(29)	H(24)	120.7	C(30)	C(29)	H(24)	117.6
C(25)	C(30)	H(25)	118.2	C(29)	C(30)	H(25)	122.4
C(28)	C(31)	H(26)	112.2	C(28)	C(31)	H(27)	110.1
C(28)	C(31)	H(28)	111.7	H(26)	C(31)	H(27)	107.1
H(26)	C(31)	H(28)	109.2	H(27)	C(31)	H(28)	106.3

## 第1節第2項に関する実験

### 量論反応の立体選択性の確認 (Scheme 27)

$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (236 mg, 0.806 mmol) を THF (2.0 ml) の懸濁し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にてブチルリチウム (1.66 M solution in hexane, 0.97 ml, 1.61 mmol) をゆっくりと滴下した。 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌した後同温度で **70** (108 mg, 0.537 mmol) の THF 溶液 (2.0 ml) を加え室温で 50 分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を液体窒素を用いて凍結させ真空ポンプにより反応系内を減圧にし一酸化炭素を充填した風船を接続した。一酸化炭素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にてヨウ素 (425 mg, 1.67 mmol) の THF 溶液 (4.0 ml) を加え室温にて 12 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) により精製しケトン体 *cis*-**113** (66 mg, 54%) が淡黄色油状物質として得られた。

ケトン体 *cis*-**113** (45 mg, 0.197 mmol) をエタノール (2.0 ml) に溶解し  $0\text{ }^\circ\text{C}$  にて水素化ホウ素ナトリウム (25 mg, 0.661 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後  $0\text{ }^\circ\text{C}$  にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌した。飽和重曹水を加えアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 (塩化メチレン : メタノール = 30 : 1) で精製することによりアルコール体 **114** (30 mg, 66%) が得られた。

### (1*S*\*, 5*S*\*)-1-Methyl-3-azabicyclo[3.3.0]octan-7-one (*cis*-**113**)

IR (neat)  $1740\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (s, 3H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.21 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (dd,  $J=18.4, 1.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.64 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.68 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.57 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$  (67.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.8, 45.2, 45.3, 45.4, 52.2, 59.4, 61.9, 68.2, 126.9, 128.2, 128.4, 139.2, 219.1.

MS  $m/z$  229 ( $\text{M}^+$ ), 152, 91, 42.

HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$  229.1458, found 229.1447.

### (1*S*\*, 5*S*\*, 7*S*\*)-1-Methyl-3-azabicyclo[3.3.0]octan-7-ol (**114**)

IR (neat)  $3210\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (s, 3H), 1.63 (dd,  $J=13.9, 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 1.71 (dd,  $J=13.9, 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 1.79 (dd,  $J=13.9, 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 1.97 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.06 (ddd,  $J=13.9, 9.1, 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.18 (dd,  $J=9.1, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.33 (d,  $J=9.5, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.78 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.89 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.57 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.63 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.06 (dd,  $J=4.5, 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.24-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$  (67.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.2, 44.2, 48.7, 49.0, 52.3, 59.8, 62.2, 69.2, 73.9, 127.3, 128.6, 128.7, 137.9.

MS  $m/z$  231 ( $\text{M}^+$ ), 214, 140, 133, 91, 42.

HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$  231.1624, found 231.1608.

### 量論反応におけるエナンチオ選択性の検討 (Scheme 28)

**70** (108 mg, 0.535 mmol) 及び (*S*)-**67** (393 mg, 0.615 mmol) を THF (5.8 ml) に溶解し  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にてブチルリチウム (1.73 M solution in hexane, 0.71 ml, 1.23 mmol) をゆっくりと滴下した。 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌し、その後 4 時間還流させた。反応終了後 10% 塩酸をゆっくりと滴下し、炭酸カリウムを加えアルカリ性としてから酢酸エチルで抽出した。10% 塩酸を用いて有機層から塩基性物質を抽出し、この酸性水溶液に炭酸カリウムを加え再びアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1:1）で精製することにより環化体 **71** (64 mg, 59%) が無色油状物質として得られた。この **71** をベンゾイル体 **72** へと変換し鏡像異性体過剰率を求めたところ 9% ee であった。

化学量論量の (*S*)-**67** を用いた一酸化炭素挿入反応 (Scheme 30)

**70** (38 mg, 0.189 mmol) 及び (*S*)-**67** (140 mg, 0.219 mmol) を THF (2.0 ml) の溶解し、-78 °C にてブチルリチウム (1.69 M solution in hexane, 0.26 ml, 0.439 mmol) をゆっくりと滴下した。-78 °C にて 1 時間攪拌し、その後 2 時間還流した。反応終了後、反応溶液を液体窒素を用いて凍結させ真空ポンプにより反応系内を減圧にし一酸化炭素を充填した風船を接続した。一酸化炭素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌し、-78 °C でヨウ素 (425 mg, 1.67 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1:2）により精製することでケトン体 *cis*-**113** (8 mg, 19%) が淡黄色油状物質として得られた。

ビナフトールが反応に及ぼす影響の検討 (Scheme 31)

一般的操作法に従い **70** (215 mg, 1.07 mmol), *rac*-**36** (68 mg, 0.106 mmol), (*S*)-binaphthol (32.0 mg, 0.112 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 1.1 ml, 2.08 mmol) を THF (2.1 ml) 中 14 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。続いて 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌した。セライトろ過を行い不溶物を除去し、そのろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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）で精製することにより環化体 *cis*-**86** (157 mg, 67%) が淡黄色油状物質として得られた。

この *cis*-**86** をベンゾイル体 **84** に変換し HPLC 分析により鏡像異性体過剰率を求めたところ 0% ee であった。

## 第1節第3項に関する実験

*N*-3-Butenyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine **115** を用いた不斉環化反応—ピペリジン誘導体の不斉合成 (Scheme 32, Eq 1)

一般的操作法に従い **115** (230 mg, 1.07 mmol), (*S*)-**67** (69 mg, 0.107 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 2.3 ml, 4.28 mmol) を THF (0.9 ml) 中 41.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。続いて 0 °C にて 10% 塩酸を加え攪拌した。飽和重曹水を加え反応溶液をアルカリ性としセライトろ過を行い不溶物を除去した。ろ液を濃縮し残留物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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20, 1 : 2) で精製することより環化体 *trans*-**116** (105 mg, 41%) が無色油状物質として得られた。

*trans*-**116** について HPLC 分析を行い鏡像異性体過剰率を求めたところ 93% ee であった (分離条件; DAICEL CHIRALCEL OD, hexane : *i*-PrOH = 9 : 1, UV 250 nm)

### *N*-3-Butenyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine (**115**)

IR (neat) 1690, 1494, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.74 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (ddt, *J* = 17.0, 1.8, 1.7 Hz, 1H), 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 31.5, 52.9, 58.1, 61.0, 112.5, 115.2, 126.6, 128.1, 128.7, 137.1, 140.1, 144.2.

MS *m/z* 215 (M<sup>+</sup>), 91.

HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N 215.1675, found 215.1676.

### (3*S*\*, 4*R*\*)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpiperidine (*trans*-**116**)

IR (neat) 3314 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 0.41 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 12.9, 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.12 (dddd, *J* = 12.9, 12.9, 12.9, 4.8 Hz, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 15.6, 22.8, 32.4, 37.1, 39.2, 54.7, 63.5, 66.6, 69.9, 127.5, 128.7, 129.1, 138.4.

MS *m/z* 233 (M<sup>+</sup>), 218, 202, 142, 91.

HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO 233.1781, found 233.1769.

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> +44.7 (c 0.968, CHCl<sub>3</sub>).

環化体の相対立体配置の決定 (Scheme 32, Eq 2)

アルコール体 **116** (50 mg, 0.215 mmol) 及びイミダゾール (29 mg, 0.43 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にて *t*-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.08 ml, 0.323 mmol) を加え室温にて 3 時間攪拌した。水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) で精製することによりシリルエーテル **117** (101 mg, 100%) が無色油状物質として得られた。

**(3*S*\*,4*R*\*)-1-Benzyl-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl-3,4-dimethylpiperidine (117)**

IR (neat) 1472, 1428  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.27-1.35 (m, 3H), 1.64 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.73 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 6H), 7.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4, 19.4, 22.6, 26.9, 31.0, 38.8, 53.7, 62.2, 63.4, 64.9, 126.6, 127.5, 128.1, 128.9, 129.4, 134.1, 135.7, 135.8, 139.3.

MS  $m/z$  471 ( $\text{M}^+$ ), 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NOSi}$  471.2959, found 471.2947.

## 第2節第1項に関する実験

反応基質 *N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzhydrylamine **122** の合成 (Scheme 34)

アルコール体 **120** (383 mg, 3.42 mmol) を塩化メチレン (7.0 ml) に溶解し 0 °C にてトリフェニルホスフィン (1.10 g, 4.19 mmol) 及び四臭化炭素 (1.70 g, 5.13 mmol) を加え 10 分間攪拌した。

別の反応容器中で *N*-アリルベンズヒドリルアミン **150** (920 mg, 4.13 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解し炭酸カリウム (1.20 g, 8.68 mmol) を加えた。この懸濁液に 0 °C にて先に調製したブロミドを反応溶液のまま加えた。18 時間還流させ、溶媒を減圧留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 (エーテル : ヘキサン = 1 : 100) で精製することにより反応基質である **122** (620mg, 2 steps 59%) が無色油状物質として得られた。

### *N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzhydrylamine (**122**)

IR (neat) 1640, 1596  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.58 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.99-2.00 (m, 2H), 2.08-2.09 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.02 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.06 (dd,  $J=17.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J=10.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.89 (ddt,  $J=17.0, 10.4, 6.2$  Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.7, 23.0, 25.3, 27.1, 52.1, 57.0, 68.1, 117.1, 124.3, 126.7, 128.0, 128.9, 135.9, 136.2, 141.6.

MS  $m/z$  317 ( $\text{M}^+$ ), 240, 222, 167, 95, 77.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$  317.2145, found 317.2125.

*N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzylamine (**121**) は反応させるアミンをアリルベンジルアミンとし **122** とほぼ同様の方法で合成した (収率 91%)。

IR (neat) 1642, 1602  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.62 (m, 4H), 1.98-2.01 (m, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.98 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 5.10 (dd,  $J=10.1, 1.1$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J=17.1, 1.1$  Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.85 (ddt,  $J=16.7, 10.1, 6.2$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.7, 22.8, 25.2, 27.1, 56.3, 57.6, 61.2, 116.9, 124.4, 126.6, 128.1, 128.7, 136.1, 136.3, 140.0.

MS  $m/z$  241 ( $\text{M}^+$ ), 160, 146, 91.

化学量論量の  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  を用いたスピロ環形成の検討 (Scheme 35)

$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (180 mg, 0.62 mmol) を THF (1.0 ml) に懸濁させ -78 °C にてブチルリチウム (1.54 M solution in hexane, 0.8 ml, 1.61 mmol) をゆっくりと滴下し 1 時間攪拌した。-78 °C にて反応基質 **121** (100 mg, 0.41 mmol) の THF 溶液を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて 10% 塩酸を加え 1 時間攪拌した。炭酸カリウムを加えアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) で精製することにより脱アリル化体 **124** (41 mg, 50%) が無色油状物質として得られた。

***N*-(1-Cyclohexene-1-methyl)benzylamine (124)**

IR (neat) 3314  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.66 (m, 4H), 1.99-2.03 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 5.59-5.60 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.6, 22.8, 25.1, 26.9, 53.1, 55.6, 122.8, 126.8, 128.1, 128.3, 128.4, 136.0, 140.6.

MS  $m/z$  201 ( $\text{M}^+$ ), 91.

スピロ環形成に及ぼすジフェニルメチル基の効果 (Scheme 38)

**122** (100 mg, 0.32 mmol) 及び  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (140 mg, 0.48 mmol) を THF (2.6 ml) に懸濁させ  $-78^\circ\text{C}$  にてブチルリチウム (1.72 M solution in hexane, 0.56 ml, 0.96 mmol) をゆっくりと滴下し 1 時間攪拌した。室温にて 2 時間攪拌し、反応終了後、 $0^\circ\text{C}$  にて 10% 塩酸を加え 1 時間攪拌した。炭酸カリウムを加えアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 10) で精製することにより環化体 (58 mg) が無色油状物質として得られた。なおこの環化体は *cis*-**131** と **132** の混合物であり  $^1\text{H}$  NMR によりその混合比を求めたところ、*cis*-**131** : **132** = 18 : 1 であり、この結果から *cis*-**131** の化学収率が 54%、**132** の化学収率が 3% であることがわかった。

なおそれぞれの機器スペクトルデータは *cis*-**131** は Scheme 40、**132** は Scheme 46 の実験項に記載した。

*N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzhydramine **122** を用いた不斉環化反応—含窒素スピロ環化合物の不斉合成 (Scheme 40)

一般的操作法に従い **122** (100 mg, 0.32 mmol), (*S*)-**67** (20 mg, 0.03 mmol) 及び  $\text{BuMgCl}$  (1.89 M solution in THF, 0.68 ml, 1.28 mmol) を THF (0.29 ml) 中 1 時間加熱還流させた。反応終了後  $0^\circ\text{C}$  にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加え反応溶液をアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 10) で精製することにより環化体 *cis*-**131** (47 mg, 47%) が無色油状物質として得られた。

**(4*R*, 5*S*)-2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene (*cis*-131)**

IR (neat) 1654  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 3H), 1.87-1.97 (m, 3H), 2.10 (dd,  $J = 9.1, 8.8$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.54 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 9.1, 7.7$  Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 5.59 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.67 (dt,  $J = 10.2, 3.5$  Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.5, 20.5, 25.3, 36.2, 43.1, 44.2, 61.0, 67.0, 76.1, 127.4, 127.5, 127.9, 128.3, 132.3, 144.3.

MS  $m/z$  317 ( $\text{M}^+$ ), 240, 167, 150, 77.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$  317.2145, found 317.2148.

*cis*-**131** の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 43)

*cis*-**131** (40 mg, 0.13 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶解し塩酸 (1.0 M solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) を加えた。10% Pd-C (55 mg, 0.05 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物を塩化メチレン (0.5 ml) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  にてトリエチルアミン (0.18 ml, 1.3 mmol) 及び塩化 *p*-トルエンシルホニル (49 mg, 0.26 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。 $0^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで

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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 10 : 1）で精製することによりトシルアミド **140** (28 mg, 70%) が無色油状物質として得られた。

**140** に関して HPLC 分析を行い *cis*-**131** の鏡像異性体過剰率を決定した（分離条件：DAICEL CHIRALCEL OJ, hexane : <sup>t</sup>PrOH = 9 : 1, UV 250 nm）。

**(R)-4-Methyl-2-p-toluenesulfonyl-2-azaspiro[4.5]decane (140)**

IR (neat) 1598, 1342, 1158 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.88-1.56 (m, 10H), 1.45-1.56 (m, 3H), 1.74 (ddt, *J* = 8.5, 7.5, 7.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 9.5, 8.5 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 9.5, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.8, 21.5, 22.6, 23.6, 26.0, 27.8, 35.0, 42.0, 44.0, 53.1, 56.0, 127.3, 129.5, 134.3, 143.1.

MS *m/z* 307 (M<sup>+</sup>), 155, 152, 91.

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>S 307.1608, found 307.1634.

*N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzhydramine **122** を用いた不斉環化反応-酸素処理による水酸基の導入 (Scheme 41)

一般的操作法に従い **122** (100 mg, 0.32 mmol), (*S*)-**67** (20 mg, 0.03 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.68 ml, 1.28 mmol) を THF (0.29 ml) 中 1 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。続いて 0 °C にて 10% 塩酸を加え攪拌した。炭酸カリウムを加え反応溶液をアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 30, 1 : 10, 1 : 4）で精製することによりアルコール体 *cis*-**134** (27 mg, 25%) が無色油状物質として得られた。なお加水分解生成物である *cis*-**131** (18 mg, 18%) も得られた。

このアルコール体 *cis*-**134** に対して HPLC 分析を行いその鏡像異性体過剰率を決定した（分離条件：DAICEL CHIRALCEL OJ, hexane : <sup>t</sup>PrOH = 9 : 1, UV 250 nm）。

**(4R,5S)-1-Diphenylmethyl-4-hydroxymethyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene (cis-134)**

IR (neat) 3422, 1640 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.62 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 5.75 (dt, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.0, 25.0, 37.0, 43.4, 50.5, 56.8, 64.7, 67.4, 76.0, 126.9, 127.0, 127.2, 128.2, 128.5, 132.0, 143.3, 143.5.

MS *m/z* 333 (M<sup>+</sup>), 256, 167, 166, 77.

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO, 333.2094, found 333.2017.

## 第2節第2項に関する実験

(4*R*,5*S*)-1-Diphenylmethyl-4-hydroxymethyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene *cis*-**134** の絶対配置の決定 (Scheme 45)

(Jones 試薬の調製) 酸化クロム (VI) (250 mg, 2.80 mmol) の水溶液 (0.9 ml) に 0 °C にて濃硫酸 (0.5 ml, 9.0 mmol) を一滴ずつ加えた。次いで水 (1.4 ml) を加え Jones 試薬を調製した。

ラセミ体の *cis*-**134** (41 mg, 0.123 mmol) をアセトン (10 ml) に溶解し室温にて先に調製した Jones 試薬 (0.5 ml) を加え 40 分間攪拌した。反応終了後、0 °C にて 2-プロパノールを反応溶液の橙色が青緑色に変化するまで加え攪拌した。飽和重曹水を加え反応溶液を中性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去することによりカルボン酸 **143** (42 mg) の粗生成物が得られた。この **143** は精製を行わず次の反応に用いた。

カルボン酸 **143** (42 mg) 及び (*S*)-フェニルグリシンメチルエステル (27.0 mg, 0.133 mmol) を DMF (1.0 ml) に溶解し 0 °C にてシアノホスホン酸ジエチル (0.04 ml, 0.182 mmol) 及びトリエチルアミン (0.08 ml, 0.605 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 3) で精製することによりアミド **144** (34 mg, 2 steps 56%) が2つのジアステレオマーの混合物として得られた。なおこの混合物の <sup>1</sup>H NMR を測定したところその比は 1 : 1 であった。

次いでこのジアステレオマーを分取薄層クロマトグラフィー (エーテル : ヘキサン = 1 : 1) によって分離し (4*R*,5*S*)-**144** 及び (4*S*,5*R*)-**144** がいずれも白色固体として得られ、それらの <sup>1</sup>H NMR を詳細に解析し本論で示したようにそれらの絶対配置を決定した。

なお鏡像異性体過剰率 96% ee で得られたアルコール *cis*-**134** についても上記の方法と同様に **144** へと変換し (2 steps 63%)、その <sup>1</sup>H NMR を測定したところ (4*R*,5*S*)-**144** が主ジアステレオマーでありその比は 30.7 : 1 であった。この結果から Scheme 40, 41 で得られた環化体 *cis*-**131**, *cis*-**134** の絶対配置を (4*R*,5*S*) であると決定した。

### Methyl (*S*)-[(4*R*, 5*S*)-2-diphenylmethyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene-3-carboxamide]phenylacetate

#### (4*R*, 5*S*)-**144**

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3282, 1740, 1672 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.75 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.68 (ddd, *J* = 10.1, 3.3, 3.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.14-7.44 (m, 13H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.8, 24.6, 37.2, 45.5, 52.7, 55.5, 56.2, 57.0, 66.8, 76.4, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 131.1, 137.4, 143.0, 143.1, 171.6, 172.9.

MS *m/z* 494 (M<sup>+</sup>), 463, 435, 167, 43.

HRMS calcd for C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 494.2571, found 494.2587.

### Methyl (*S*)-[(4*S*, 5*R*)-2-diphenylmethyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene-3-carboxamide]phenylacetate

#### (4*S*, 5*R*)-**144**

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3296, 1742, 1652 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.70 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 5.24



## 第2節第3項に関する実験

*N*-Allyl-*N*-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)benzhydrylamine **122** と化学量論量の (*S*)-**67** の反応 (Scheme 46)

(Eq 1) **122** (78 mg, 0.246 mmol) 及び (*S*)-**67** (189 mg, 0.296 mmol) を THF (0.85 ml) に溶解し -78 °C にてブチルリチウム (1.55 M solution in hexane, 0.38 ml, 0.589 mmol) をゆっくりと滴下した。-78 °C にて 1 時間攪拌し、その後室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製することにより環化体 **132** (12.5 mg, 16%) 及び *cis*-**131** (0.5 mg, 0.6%) がいずれも無色油状物質として得られた。

### (*R*)-2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.5]decane (**132**)

IR (neat) 1490, 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.12-1.27 (m, 4H), 1.34 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 5H), 1.79 (ddt,  $J=8.9, 7.7, 7.1$  Hz, 1H), 2.02 (dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz, 1H), 2.26 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J=8.9, 7.7$  Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 23.1, 24.1, 26.3, 31.8, 37.7, 42.7, 43.0, 60.3, 63.0, 76.2, 126.5, 126.6, 127.4, 127.5, 128.3, 128.3, 144.6.

MS  $m/z$  319 ( $\text{M}^+$ ), 242, 167, 152.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}$  319.2302, found 319.2298.

### **132** の鏡像異性体過剰率決定のための実験

**132** (10 mg, 0.0313 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶解し 10% Pd-C (11.1 mg, 0.0104 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて塩化水素 (1.0 M solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.16 ml, 0.16 mmol) を加え 1 時間攪拌し触媒をろ別した。ろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (0.1 ml) に溶解し 0 °C にて塩化 *p*-トルエンスルホン (15.2 mg, 0.0797 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。その後水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10) により精製しトシルアミド **140** (4 mg, 2 steps 42%) を無色油状物質として得た。この **140** について HPLC 分析を行い環化体 **132** の鏡像異性体過剰率を決定した。

(Eq 2) **122** (74 mg, 0.233 mmol) 及び (*S*)-**67** (179 mg, 0.280 mmol) を THF (0.81 ml) に溶解し -78 °C にてブチルリチウム (1.55 M solution in hexane, 0.36 ml, 0.558 mmol) をゆっくりと滴下した。-78 °C にて 1 時間攪拌し、その後室温にて 4.5 時間攪拌した。反応終了後 -78 °C にてヨウ素 (185 mg, 0.729 mmol) の THF 溶液 (2.0 ml) を加え室温にて 10.5 時間攪拌した。0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 20) で精製することによりヨウ素体 *cis*-**145** (10 mg, 10%) が白色固体として得られた。

### (4*R*, 5*S*)-2-Diphenylmethyl-4-iodomethyl-2-azaspiro[4.5]-6-decene (*cis*-**145**)

mp 117-118 °C.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.60 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.40 (d,  $J=9.4$

Hz, 1H), 2.51 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.06 (dd,  $J = 9.8, 9.4$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 5.54 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 10.1, 3.6, 3.6$  Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.7, 20.2, 25.2, 36.4, 45.8, 52.1, 60.6, 67.6, 75.3, 126.9, 126.9, 127.3, 127.4, 128.5, 128.6, 130.1, 143.7, 143.8.

MS  $m/z$  443 ( $\text{M}^+$ ), 366, 316, 276, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NI}$  443.1112, found 443.1111.

*cis*-**145** の相対立体配置、及び鏡像異性体過剰率の決定のための実験 (Scheme 47)

*cis*-**145** (26 mg, 0.0587 mmol) をベンゼン (1.0 ml) に溶解し室温にて水素化トリブチルスズ (0.018 ml, 0.067 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (1.4 mg, 0.00853 mmol) を加え 3 時間還流させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製することにより *cis*-**131** (15 mg, 81%) が無色油状物質として得られた。ここで得られた *cis*-**131** は Scheme 40 の実験で得られた *cis*-**131** と完全に機器スペクトルデータが一致した。

得られた *cis*-**131** をトシルアミド **140** へと変換し、HPLC 分析を行うことでヨウ素体 *cis*-**145** の鏡像異性体過剰率を決定した。

## 第2節第4項に関する実験

反応基質 *N*-Allyl-*N*-(cyclopenten-1-ylmethyl)benzhydrylamine **146** の合成 (Scheme 50)

アルコール体 **148** (125 mg, 1.28 mmol) を塩化メチレン (12 ml) に溶解し 0 °C にてトリフェニルホスフィン (404 mg, 1.54 mmol) 及び四臭化炭素 (637 mg, 1.92 mmol) を加え 10 分間攪拌しプロミド **149** を調製した。

別のフラスコ中で *N*-アリルベンズヒドリルアミン **150** (428 mg, 1.92 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解させ炭酸カリウム (442 mg, 3.2 mmol) を加えた。室温にて先に調製したプロミド **149** を反応溶液のまま加え 70 °C にて一晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 10) で精製することにより反応基質である **146** (287 mg, 74%) が無色油状物質として得られた。なお未反応の *N*-アリルベンズヒドリルアミン **150** (164 mg, 38%) が回収された。

### *N*-Allyl-*N*-(cyclopenten-1-ylmethyl)benzhydrylamine (**146**)

IR (neat) 1598, 1492, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84-1.90 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 4H), 3.02 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.3, 32.3, 34.0, 54.4, 68.2, 117.0, 126.7, 127.0, 128.0, 128.8, 135.9, 141.5, 143.1.

MS  $m/z$  303 ( $\text{M}^+$ ), 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$  303.1989, found 303.1973.

*N*-Allyl-*N*-(cyclopenten-1-ylmethyl)benzhydrylamine **146** を用いた不斉環化反応 (Scheme 49)

一般的操作法に従い **146** (127 mg, 0.419 mmol), (*S*)-**67** (27.0 mg, 0.0423 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.89 ml, 1.68 mmol) を THF (0.38 ml) 中 6 時間加熱還流させた。反応終了後 0 °C にて飽和塩化アンモニウムを加え攪拌し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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製することにより環化体 **147** (88 mg, 70%) が立体異性体の混合物として得られた。この **147** をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 60 : 1) で再び分離精製したところ *cis*-**147** (58 mg, 46%) 及び *trans*-**147** (30 mg, 24%) がいずれも無色油状物質として得られた。

### (*4R^\**, *5S^\**)-2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.4]-6-nonene (*cis*-**147**)

IR (neat) 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.76 (ddd,  $J=12.9, 8.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.93 (ddd,  $J=12.9, 8.3, 4.6$  Hz, 1H), 2.05 (ddq,  $J=8.5, 7.4, 6.9$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J=9.0, 8.5$  Hz, 1H), 2.15-2.29 (m, 2H), 2.31 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J=9.0, 7.4$  Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.67-5.71 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.8, 31.3, 37.4, 42.8, 58.1, 61.2, 65.4, 76.3, 126.7, 126.7, 127.5, 127.6, 128.3, 130.2, 135.3, 144.3, 144.3.

MS  $m/z$  303 ( $\text{M}^+$ ), 167, 136.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$  303.1989, found 303.1974.

$[\alpha]_D^{27} +12.0$  (c 1.32,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% ee).

**(4*R*\*,5*R*\*)-2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.4]-6-nonene (trans-147)**

IR (neat) 1598, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.55-1.61 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.23-2.29 (m, 3H), 2.37 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 9.4, 8.1$  Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 30.9, 32.3, 41.2, 58.1, 60.4, 65.9, 76.3, 126.7, 126.7, 127.5, 127.6, 128.3, 129.8, 137.6, 144.4, 144.5.

MS  $m/z$  303 ( $\text{M}^+$ ), 167, 136.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$  303.1989, found 303.1999.

**147 の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 51)**

*cis*-**147** (23 mg, 0.0759 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶解し 10% Pd-C (9.3 mg, 0.00874 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後 0  $^\circ\text{C}$  にて塩酸 (1.0 M solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.38 ml, 0.38 mmol) を加え 3.5 時間攪拌し触媒をろ別した。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物をピリジン (1.5 ml) に溶解し 0  $^\circ\text{C}$  にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.861 mmol) を加え室温で 12.5 時間攪拌した。0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) で精製することによりトシルアミド **151** (16 mg, 2 steps 87%) が無色油状物質として得られた。得られた **151** について HPLC 分析を行い環化体 *cis*-**147** の鏡像異性体過剰率を決定した (分離条件: DAICEL CHIRALPAK AD, hexane :  $i$ PrOH = 9 : 1, UV 235 nm).

なお *trans*-**147** についても同様の操作で **151** へと変換しその鏡像異性体過剰率を決定した。

**2-Benzoyl-4-methyl-2-azaspiro[4.4]nonane (151)**

IR (neat) 1630, 1416  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1.5H), 1.23 (m, 0.5H), 1.44-1.70 (m, 3.5H), 2.05 (m, 0.5H), 2.12 (m, 0.5H), 3.09 (dd,  $J = 10.4, 7.7$  Hz, 0.5H), 3.21 (d,  $J = 10.2$  Hz, 0.5H), 3.29 (dd,  $J = 12.2, 7.8$  Hz, 0.5H), 3.31 (d,  $J = 10.2$  Hz, 0.5H), 3.38 (d,  $J = 11.8$  Hz, 0.5H), 3.56 (dd,  $J = 10.4, 6.9$  Hz, 0.5H), 3.62 (d,  $J = 11.8$  Hz, 0.5H), 3.79 (dd,  $J = 12.2, 7.4$  Hz, 0.5H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.7 and 13.1, 24.5 and 24.7, 24.8 and 25.1, 30.2 and 30.6, 35.2 and 35.8, 39.6 and 41.1, 50.8 and 52.6, 52.9 and 56.2, 57.9 and 61.1, 127.1 and 127.1, 128.2, 129.7, 137.0, 169.7 and 170.0.

MS  $m/z$  243 ( $\text{M}^+$ ), 105.

HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$  243.1624, found 243.1609.

$[\alpha]_D^{25}$  -43.2 ( $c$  0.612,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% ee from *cis*-**147**).

### 第3節第1項に関する実験

*N*-Allyl-*N*-(2-methoxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine **152** を用いた不斉環化反応-酸素官能基の効果 (Scheme 52)

一般的操作法に従い **152** (118 mg, 0.384 mmol), (*S*)-**67** (24.7 mg, 0.0387 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.81 ml, 1.54 mmol) を THF (0.35 ml) 中 9.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液に 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) により精製し **153** (92 mg, 78%) を立体異性体の混合物として、**154** (12 mg, 11%) を無色油状物質として得た。なお *trans*-**153** と *cis*-**153** の生成比は <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) によって求め、その後 *trans*-**153** 及び *cis*-**153** をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 30, 1 : 20) により分離した。なお *trans*-**153**、*cis*-**153** のいずれも性状は無色油状物質であった。

#### (3*S*, 4*R*)-1-Diphenylmethyl-3-methoxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (*trans*-**153**)

IR (neat) 1598, 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.86 (ddq, *J* = 9.2, 7.5, 7.1 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.4, 12.9, 24.6, 42.3, 43.3, 59.1, 61.2, 63.7, 76.0, 77.8, 126.7, 126.7, 127.4, 127.5, 128.3, 144.3, 144.4.

MS *m/z* 309 (M<sup>+</sup>), 232, 167, 142.

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 309.2094, found 309.2073.

#### (3*S*\*, 4*S*\*)-1-Diphenylmethyl-3-methoxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (*cis*-**153**)

IR (neat) 1598, 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 3H), 2.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 18.8, 37.9, 43.6, 59.3, 60.9, 64.1, 76.0, 81.4, 126.7, 126.7, 127.4, 127.5, 128.3, 144.3.

MS *m/z* 309 (M<sup>+</sup>), 232, 167, 142.

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 309.2094, found 309.2075.

#### 2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.2]heptane (**154**)

IR (neat) 1598, 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.22 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.09-2.14 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.9, 12.5, 16.0, 25.6, 37.1, 62.7, 63.2, 76.7, 126.8, 126.8, 127.6, 127.6, 128.3, 128.3, 144.2, 144.2.

MS *m/z* 277 (M<sup>+</sup>), 167, 110.

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N 277.1832, found 277.1830.

*trans*-**153** の相対及び絶対立体配置決定のための実験 (Scheme 54)

*trans*-**153** (33 mg, 0.107 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (10.5 mg, 0.00987 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 5 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて塩化水素 (1.0 M solution in Et<sub>2</sub>O, 0.53 ml, 0.53 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌し触媒をろ別した。ろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にて塩化ベンゾイル (0.12 ml, 1.03 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。その後 0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) により精製しベンゾイル体 **157** (26 mg, 98%) を無色油状物質として得た。

**157** (17 mg, 0.0688 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し -78 °C にて三臭化ホウ素 (1.0 M solution in THF, 0.69 ml, 0.69 mmol) を加え、その後 0 °C にて 1 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて飽和重曹水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 5 : 1) で精製することによりアルコール体 **84** (13 mg, 81%) が無色油状物質として得られた。ここで得られた **84** の機器スペクトルデータが *cis*-**86** から得られた **84** のそれと完全に一致したことから *trans*-**153** の相対立体配置を決定するとともに、比旋光度の符号を比べることよりその絶対立体配置も一致することがわかった。即ち *trans*-**153** の絶対立体配置は (3*S*,4*R*) である。

*trans*-**153** の鏡像異性体過剰率決定のための実験

*trans*-**153** は **84** へと変換し HPLC 分析により決定した (DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

*cis*-**153** の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 51, Eq 1)

*cis*-**153** (14 mg, 0.0453 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶解し 10% Pd-C (5.5 mg, 0.00517 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて塩化水素 (1.0 M solution in Et<sub>2</sub>O, 0.28 ml, 0.28 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌し、触媒をろ別した。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (0.5 ml) に溶解し 0 °C にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.861 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了後 0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) で精製することによりベンゾイル体 **158** (6 mg, 53%) が無色油状物質として得られた。この **158** に関して HPLC 分析を行い *cis*-**153** の鏡像異性体過剰率を決定した (DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : <sup>i</sup>PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

#### (3*S*\*,4*S*\*)-1-Benzoyl-3-methoxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (**158**)

**158** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat) 1632, 1108 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (s, 1.5H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 0.99 (s, 1.5H), 2.20-2.27 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2.5H), 3.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H), 3.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H), 3.30 (s, 1.5H), 3.33 (m, 0.5H), 3.35 (s, 1.5H), 3.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.50 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 3.54 (dd, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 3.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.84 (dd, *J* = 12.3, 8.2 Hz, 0.5H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.6 and 11.9, 15.9 and 16.7, 35.9 and 37.8, 43.0 and 44.9, 51.9 and 55.1, 56.1 and 59.1, 59.2 and 59.3, 77.3 and 77.7, 127.0 and 127.1, 128.2, 129.7 and 129.9, 136.7 and 136.8, 169.9 and 169.9.

MS  $m/z$  247, 202, 105, 77.

HRMS calcd for  $C_{15}H_{21}NO_2$  247.1573, found 247.1560.

**154** の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 51, Eq 2)

**154** (10 mg, 0.0453 mmol) をメタノール (1.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (6.2 mg, 0.00582 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて塩化水素 (1.0 M solution in  $Et_2O$ , 0.22 ml, 0.22 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌し、触媒をろ別した。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物をピリジン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.861 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了後 0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 2 : 3) で精製することによりベンゾイル体 **159** (7 mg, 90%) が無色油状物質として得られた。この **159** に関して HPLC 分析を行い **154** の鏡像異性体過剰率を決定した (DAICEL CHIRALPAK AD, hexane :  $i$ PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

#### 2-Benzoyl-4-methyl-2-aza[4.2]heptane (**159**)

**159** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat)  $1632\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.32 (m, 0.5H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.63-0.70 (m, 1.5H), 0.80 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1.5H), 0.92 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1.5H), 2.02 (m, 0.5H), 2.12 (m, 0.5H), 3.21 (dd,  $J = 10.2, 6.6\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.34 (d,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.38 (d,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.42 (dd,  $J = 11.8, 6.5\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.60 (s, 1H), 3.72 (dd,  $J = 10.2, 6.5\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.95 (dd,  $J = 11.8, 7.0\text{ Hz}$ , 0.5H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.5 and 6.8, 8.8 and 9.0, 13.6 and 14.2, 24.6 and 26.4, 36.0 and 37.9, 53.5 and 53.6, 56.8 and 56.8, 126.9 and 127.1, 128.1, 129.6 and 129.7, 136.7 and 136.9, 169.5 and 169.6.

MS  $m/z$  215 ( $M^+$ ), 105.

HRMS calcd for  $C_{14}H_{17}NO$  215.1311, found 215.1329.

[Table 4 に関する実験]

Table 4 の実験は各 run に示した反応基質を用い先に記述した Scheme 52 と同様の操作で行った。以下にそれぞれの環化体の機器スペクトルデータを示す。なお **169** 及び **171** の鏡像異性体過剰率の決定法に関しては後述する。

#### (3*S*, 4*R*)-3-Benzoyloxymethyl-1-diphenylmethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (*trans*-**169**) 無色油状

IR (neat)  $1492, 1452\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.89 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.10 (s, 3H), 1.95 (ddq,  $J = 9.0, 7.7, 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.15 (dd,  $J = 9.1, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.41 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.51 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.74 (dd,  $J = 9.1, 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.25 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.37 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.8, 24.4, 42.3, 43.5, 61.0, 63.6, 73.3, 75.0, 76.0, 126.6, 126.7, 127.3, 127.4, 127.4, 127.6, 128.2, 128.3, 128.3, 138.9, 144.4, 144.4.

MS  $m/z$  385 ( $M^+$ ), 308, 294, 167, 91.

HRMS calcd for  $C_{27}H_{31}NO$  385.2407, 385.2413.

$[\alpha]_D^{24}$  -18.5 (c 0.676, CHCl<sub>3</sub>) (88% ee).

**(3S\*,4S\*)-3-Benzoyloxymethyl-1-diphenylmethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (cis-169)** 無色油状

IR (neat) 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.00-2.01 (m, 3H), 2.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 7.15-7.49 (m, 15H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 19.0, 38.0, 43.7, 61.0, 64.0, 73.3, 76.0, 78.7, 126.7, 126.7, 127.3, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 139.0, 144.3, 144.3.

MS *m/z* 385 (M<sup>+</sup>), 308, 294, 279, 167, 91.

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO 385.2407, found 385.2423.

**(3S,4R)-1-Diphenylmethyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (trans-171)** 淡黄色固体

IR (KBr) 3394, 1614 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.04 (dq, *J* = 9.2, 7.0, 6.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 9.9, 9.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.4, 20.9, 40.7, 44.0, 60.8, 65.7, 69.4, 76.5, 127.1, 127.2, 127.2, 127.2, 127.3, 128.6, 128.7, 142.8, 143.1.

MS *m/z* 295 (M<sup>+</sup>), 218, 167, 128.

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO 295.1938, found 295.1919.

**(3S\*,4S\*)-1-Diphenylmethyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (cis-171)** 淡黄色固体

IR (KBr) 3262 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.1, 8.8 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.33 (ddq, *J* = 9.1, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 8.8, 8.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.3, 15.4, 17.2, 36.3, 43.6, 62.9, 64.6, 73.9, 76.2, 127.0, 127.0, 127.1, 127.2, 128.5, 128.6, 143.0, 143.3.

MS *m/z* 295 (M<sup>+</sup>), 218, 167, 128.

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO 295.1938, found 295.1928.

**(3S\*,4R\*)-1-Diphenylmethyl-3-methoxymethyloxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (trans-173)**

無色油状

IR (neat) 1662, 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.96 (ddq, *J* = 9.0, 8.0, 7.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.9, 24.2, 42.2, 43.1, 55.2, 61.0, 63.6, 72.6, 76.1, 96.9, 126.7, 126.8, 127.4, 127.6, 128.3, 128.3, 144.3.

MS *m/z* 339 (M<sup>+</sup>), 324, 294, 262, 167.

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 339.2200, found 339.2204.

**(3S\*,4S\*)-1-Diphenylmethyl-3-methoxymethyloxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (cis-173)**

無色油状

IR (neat) 1662, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.01 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.72 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 18.8, 38.0, 43.3, 55.1, 61.0, 64.0, 76.0, 76.1, 96.7, 126.7, 126.8, 127.4, 127.5, 128.3, 144.2.

MS  $m/z$  339 ( $\text{M}^+$ ), 324, 308, 294, 262, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  339.2200, found 339.2204.

反応基質 **170**, **174**, **152** の合成 (Scheme 58)

**N-(2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (175)**

プロミド **106** (1.62 g, 6.12 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.80 g, 27.5 mmol) 及びベンズヒドリルアミン (3.5 ml, 20.2 mmol) を加え 2 時間還流させた。アセトニトリルを減圧留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) で精製することによりアミン **175** (2.19 g, 97%) が無色油状物質として得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.19 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.39-7.40 (m, 4H).

MS  $m/z$  367 ( $\text{M}^+$ ), 290, 200, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NOSi}$  367.2333, found 367.2334.

**N-Allyl-N-(2-tert-butyl dimethylsilyloxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (170)**

アミン **175** (2.14 g, 5.83 mmol) をアセトニトリル (40 ml) に溶解し炭酸カリウム (2.64 g, 19.1 mmol) 及び臭化アリル (1.6 ml, 18.7 mmol) を加え 14 時間還流させた。アセトニトリルを減圧留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製することにより反応基質 **170** (2.20 g, 87%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1492, 1452, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.04 (s, 2H), 3.05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.09 (dd,  $J = 17.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 10.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.89 (ddt,  $J = 17.0, 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.4, 18.4, 26.0, 52.3, 52.8, 64.8, 68.0, 111.1, 117.5, 126.8, 128.1, 128.8, 135.4, 141.2, 146.6.

MS  $m/z$  407 ( $\text{M}^+$ ), 330, 240, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NOSi}$  407.2646, found 407.2638.

***N*-Allyl-*N*-(2-methylene-3-hydroxypropyl)benzhydrylamine (174)**

**170** (368 mg, 0.904 mmol) を THF (5.0 ml) に溶解し室温にて 10% 塩酸 (1.5 ml) を加え 1 時間攪拌した。0 °C にて飽和重曹水を加えアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 6) で精製することにより反応基質 **174** (275 mg, 100%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3354  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.07 (dd,  $J=17.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.19 (dd,  $J=10.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.91 (ddt,  $J=17.1, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 4H), 7.35-7.37 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 20.9, 51.9, 54.5, 60.2, 66.4, 69.1, 114.1, 118.9, 127.0, 128.3, 128.4, 133.4, 140.9, 145.2.

MS (EI)  $m/z$  293 ( $\text{M}^+$ ), 167, 126.

HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$  293.1781, found 293.1767.

***N*-Allyl-*N*-(2-methoxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (152)**

水素化ナトリウム (60% oil suspension, 23 mg, 0.575 mmol) を THF (2.5 ml) に懸濁し、0 °C にてアルコール体 **174** (150 mg, 0.512 mmol) の THF (2.5 ml) 溶液を加え 10 分間攪拌した。続いて 0 °C にてヨウ化メチル (0.16 ml, 2.56 mmol) を加え 50 °C にて 23 時間攪拌した。0 °C にて水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) で精製することにより反応基質 **152** (137 mg, 87%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.06 (s, 2H), 3.06 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.09 (dd,  $J=17.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J=10.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.90 (ddt,  $J=17.0, 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.3, 52.8, 58.0, 68.3, 74.0, 113.6, 117.5, 126.8, 128.1, 128.8, 135.2, 141.5, 143.9.

MS  $m/z$  307 ( $\text{M}^+$ ), 276, 167, 140.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ON}$  307.1938, found 307.1932.

反応基質 **168**, **172** の合成 (Scheme 60)

***N*-Allyl-*N*-(2-benzyloxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (168)**

水素化ナトリウム (60% oil suspension, 65 mg, 1.63 mmol) を DMF (5.5 ml) に懸濁し、0 °C にてアルコール体 **174** (274 mg, 0.935 mmol) の DMF (3.0 ml) 溶液を加え 10 分間攪拌した。続いて 0 °C にて臭化ベンジル (0.33 ml, 2.81 mmol) を加え室温にて 14.5 時間攪拌した。0 °C にて飽和塩化アンモニ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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) で精製することにより反応基質 **168** (287 mg, 80%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.06 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.08 (dd,  $J=17.0, 1.7$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J=10.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 5.27 (brs, 1H), 5.89 (ddt,  $J=17.0, 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 15H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.4, 52.9, 68.3, 71.7, 72.1, 114.0, 117.5, 126.8, 127.4, 127.7, 128.1, 128.3, 128.8, 135.3, 138.4, 141.3, 144.0.

MS  $m/z$  383 ( $\text{M}^+$ ), 292, 216, 167, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}$  383.2251, found 383.2260.

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-methoxymethyloxymethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (172)**

アルコール体 **174** (303 mg, 1.03 mmol) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0  $^\circ\text{C}$  にてジイソプロピルエチルアミン (1.8 ml, 10.4 mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル (0.4 ml, 5.27 mmol) を加え室温で 6.5 時間攪拌した。0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) で精製することにより反応基質 **172** (322 mg, 93%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1642, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.06 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.08 (dd,  $J=17.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J=10.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.90 (ddt,  $J=17.0, 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.3, 53.0, 55.3, 68.3, 68.7, 95.8, 113.8, 117.6, 126.9, 128.1, 128.8, 135.2, 141.2, 143.8.

MS  $m/z$  337 ( $\text{M}^+$ ), 260, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  337.2043, found 337.2042.

#### 環化体 **169**, **171** の鏡像異性体過剰率の決定 (Scheme 61)

**169** はいずれの異性体も接触還元によりジフェニルメチル基を脱保護した後ベンゾイル化し、再び接触還元により水酸基のベンジル基を脱保護し、*trans*-**169** は **84**、*cis*-**169** は **176** へと変換し HPLC 分析によりそれぞれの鏡像異性体過剰率を決定した (Eq 1, 2)。以下に *cis*-**169** から **176** への変換の操作方法並びに **176** の機器スペクトルデータを示した。**84** の機器スペクトルデータは既に第 1 節第 1 項の実験項で記載してある。

環化体 *cis*-**169** (42 mg, 0.109 mmol) メタノール (2.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (16.1 mg, 0.0151 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。触媒をろ別しろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物をピリジン (1.0 ml) に溶解し、0  $^\circ\text{C}$  にて塩化ベンゾイル (0.14 ml, 1.20 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、0  $^\circ\text{C}$  にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) で精製することによりベンゾイル体 (13 mg) が無色油状物質として得られた。

このベンゾイル体は水酸基のベンジル基が脱保護されていなかったため、これをメタノール (1.5 ml) に溶解し 10% Pd-C (7.7 mg, 0.00724 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 3.5 時間攪拌した。触媒をろ別し

液の溶媒を減圧留去し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 : ヘキサン = 5 : 1) で精製することによりベンゾイル体 **176** (15 mg, 59%) が無色油状物質として得られた。

ここで得られたベンゾイル体 **176** について HPLC 分析を行い *cis*-**169** の鏡像異性体過剰率を決定した (分離条件; DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : *i*PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

**(3*S*\*, 4*S*\*)-1-Benzoyl-3-hydroxymethyl-3,4-dimethylpyrrolidine (176)**

IR (neat) 3406, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (s, 1.5H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H), 1.00 (s, 1.5H), 1.75 (brs, 0.5H), 1.85 (brs, 0.5H), 2.24 (m, 1H), 3.18 (d,  $J = 10.6$  Hz, 0.5H), 3.20 (dd,  $J = 10.3, 10.2$  Hz, 0.5H), 3.34 (dd,  $J = 12.2, 10.1$  Hz, 0.5H), 3.45-3.59 (m, 3.5H), 3.65 (d,  $J = 12.4$  Hz, 0.5H), 3.85 (dd,  $J = 12.2, 8.2$  Hz, 1.5H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.6 and 12.0, 15.6 and 16.4, 35.3 and 37.1, 43.9 and 45.7, 52.1 and 55.3, 55.7 and 58.7, 66.7 and 67.0, 127.0 and 127.1, 128.3, 129.8 and 129.9, 136.6, 169.9 and 170.1.

MS  $m/z$  233 ( $\text{M}^+$ ), 202, 105, 77.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  233.1417, found 233.1435.

**171** はいずれの異性体も水酸基を *t*-ブチルジメチルシリル基で保護し、接触還元によりジフェニルメチル基を除去した後ベンゾイル化した。引き続きフッ化テトラブチルアンモニウムにより *t*-ブチルジメチルシリル基を脱保護し *trans*-**171** は **84**、*cis*-**171** は **176** へと変換し HPLC 分析によりその鏡像異性体過剰率を決定した。以下に *trans*-**171** から **84** への変換を示した。

環化体 *trans*-**171** (38 mg, 0.129 mmol) を塩化メチレン (1.5 ml) に溶解し 0  $^{\circ}\text{C}$  にてイミダゾール (22 mg, 0.323 mmol) 及び塩化 *t*-ブチルジメチルシリル (39 mg, 0.259 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) により精製しシリルエーテル (53 mg, 100%) を無色油状物質として得た。

続いてこのシリルエーテル (46 mg, 0.112 mmol) をメタノール (2.5 ml) に溶解し、10% Pd-C (13 mg, 0.0122 mmol) を加え水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (1.0 ml) に溶解し 0  $^{\circ}\text{C}$  にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.86 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後 0  $^{\circ}\text{C}$  にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより攪拌した。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 3) により精製しベンゾイル体 (33 mg, 2 steps 72%) が無色油状物質として得られた。

次いでこのベンゾイル体 (33 mg, 0.0807 mmol) を THF (1.0 ml) に溶解し室温にて TBAF (1.0 M solution in THF, 0.19 ml, 0.19 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 4 : 1) により精製し **84** (15 mg, 54%) が無色油状物質として得られた。この **84** につき HPLC 分析を行い *cis*-**86** の鏡像異性体過剰率を決定した。

### 第3節第2項に関する実験

[Table 5 に関する実験]

(run 1) 一般的操作法に従い **177a** (185 mg, 0.527 mmol), (*S*)-**67** (33.8 mg, 0.0529 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 1.1 ml, 2.08 mmol) を THF (0.5 ml) 中 16 時間加熱還流させた。その後反応溶液に 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) により精製し *cis*-**178a** (162 mg, 87%) を無色油状物質として得た。

#### (3*S*\*, 4*S*\*)-3,4-Dimethyl-1-diphenylmethyl-3-(methoxymethoxyethyl)pyrrolidine (*cis*-**178a**)

IR (neat) 1492, 1452 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.63 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 6.3 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 13.6, 8.9, 6.0 Hz, 1H), 1.97 (ddq, *J* = 9.0, 7.9, 6.9 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 9.2, 9.0 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 9.2, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7, 20.5, 41.1, 41.2, 41.2, 55.2, 60.6, 65.2, 66.6, 76.1, 96.5, 126.7, 126.7, 127.4, 127.5, 128.3, 144.3, 144.4.

MS *m/z* 353 (M<sup>+</sup>), 308, 176, 167.

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> 353.2356, found 353.2360.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -3.90 (c 2.13, MeOH) (11% ee).

環化体 *cis*-**178a** の鏡像異性体過剰率の決定 (Scheme 63, Eq 1)。

環化体 *cis*-**178a** (53 mg, 0.150 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (13.3 mg, 0.0125 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 2.5 時間攪拌した。触媒をろ別しろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にて塩化ベンゾイル (0.17 ml, 1.46 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) により精製しベンゾイル体 **205** (31 mg, 2 steps 72%) を無色油状物質として得た。

この **205** について HPLC 分析を行い *cis*-**178a** の鏡像異性体過剰率を決定した (分離条件; DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : *i*-PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

#### (3*S*\*, 4*S*\*)-1-Benzoyl-3,4-dimethyl-3-(methoxymethoxyethyl)pyrrolidine (**205**)

**205** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (s, 1.5H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1.5H), 1.51-1.64 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 16.1, 7.2, 5.8 Hz, 0.5H), 1.82 (ddd, *J* = 13.9, 7.2, 5.8 Hz, 0.5H), 1.98-2.07 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 10.6, 10.6 Hz, 0.5H), 3.24 (s, 1.5H), 3.32 (dd, *J* = 12.2, 10.7 Hz, 0.5H), 3.29-3.34 (m, 1.5H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 1.5H), 3.78 (d, *J* = 12.4, 8.2 Hz, 0.5H), 4.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 4.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 4.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 4.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H).

MS *m/z* 291 (M<sup>+</sup>), 276, 260, 246, 186, 105.

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 291.1836, found 291.1807.

Table 5 の run 2, 3, 4 の各実験は上記の run 1 と同様の操作方法で行った。以下に各々の環化体の機器データを示した。

**(3S\*,4S\*)-3,4-Dimethyl-1-diphenylmethyl-3-(hydroxyethyl)pyrrolidine (cis-178b)** 無色油状

IR (neat) 3406  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.52 (ddd,  $J = 14.2, 5.5, 4.7$  Hz, 1H), 1.86 (dd,  $J = 9.6, 9.1$  Hz, 1H), 2.04 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.23 (ddq,  $J = 14.2, 8.6, 5.5$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 9.1, 8.6$  Hz, 1H), 3.70 (ddd,  $J = 12.0, 5.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 12.0, 8.6, 4.7$  Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 4H), 7.26-7.46 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.3, 23.0, 38.0, 41.5, 45.2, 59.7, 63.0, 66.0, 77.1, 127.0, 127.2, 127.2, 127.4, 128.6, 128.6, 143.1, 143.2.

MS  $m/z$  309 ( $\text{M}^+$ ), 232, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$  309.2094, found 309.2064.

**(3S\*,4R\*)-3,4-Dimethyl-1-diphenylmethyl-3-(hydroxyethyl)pyrrolidine (trans-178b)** 無色油状

IR (neat) 3382  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.57 (ddd,  $J = 14.6, 10.2, 5.0$  Hz, 1H), 1.67 (ddd,  $J = 14.6, 5.0, 3.8$  Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.25 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 10.9, 10.7$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 10.7, 10.0$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J = 11.8, 5.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 11.8, 10.2, 3.8$  Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 5.97 (brs, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.0, 26.5, 39.2, 42.4, 42.6, 60.8, 61.0, 65.6, 77.3, 127.0, 127.2, 127.2, 127.6, 128.6, 128.6, 142.9, 143.3.

MS  $m/z$  309 ( $\text{M}^+$ ), 232, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$  309.2094, found 309.2068.

$[\alpha]_D^{24}$  -113.7 (c 0.95,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% ee).

**(3S\*,4S\*)-3,4-Dimethyl-1-diphenylmethyl-3-(methoxymethoxypropyl)pyrrolidine (cis-180a)**

無色油状

IR (neat) 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.43-1.62 (m, 2H), 1.93 (ddt,  $J = 9.2, 7.8, 7.1$  Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 9.2, 7.8$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.41-7.44 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 20.5, 25.3, 38.4, 40.9, 42.0, 55.1, 60.9, 66.7, 68.7, 76.2, 96.4, 126.7, 126.7, 127.4, 127.5, 128.3, 144.4, 144.4.

MS  $m/z$  367 ( $\text{M}^+$ ), 322, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2$  367.2513, found 367.2494.

$[\alpha]_D^{25}$  -4.58 (c 1.12, MeOH) (16% ee).

**(3S\*,4S\*)-3,4-Dimethyl-1-diphenylmethyl-3-(hydroxypropyl)pyrrolidine (cis-180b)** 無色油状

IR (neat) 3356  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.29-1.61 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.09 (dd,  $J = 9.2,$

9.1 Hz, 1H), 2.13 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J=9.1, 2.0$  Hz, 1H), 3.62 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 20.6, 28.4, 38.0, 40.9, 42.0, 60.9, 63.8, 66.7, 76.3, 126.7, 126.8, 127.4, 127.5, 128.3, 144.3, 144.4.

MS  $m/z$  323 ( $\text{M}^+$ ), 246, 167, 156.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$  323.2251, found 323.2232.

各々の環化体は Scheme 63 に示した誘導体へと変換し、HPLC 分析により決定した。*cis*-**178a** から **205** への変換は既に記載した。以下に *trans*-**178b** から **206** への変換の操作方法を示す。*cis*-**180a** 及び *cis*-**180b** から **207** への変換については同様の操作方法で行っているため、**207** の機器スペクトルデータ及び HPLC の分離条件のみを記載した。

*trans*-**178b** の鏡像異性体過剰率の決定 (Scheme 63, Eq 2)

環化体 *trans*-**178b** (27 mg, 0.0879 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にてジイソプロピルエチルアミン (0.15 ml, 0.861 mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル (0.1 ml, 1.32 mmol) を加え室温で 5 時間撹拌した。0 °C にて飽和重曹水を加え撹拌し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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) により精製しメトキシメチルエーテル体 *trans*-**178a** (27 mg, 88%) を無色油状物質として得た。

続いて得られたメトキシメチルエーテル体 *trans*-**178a** (27 mg, 0.0765 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶解し 10% Pd-C (10.1 mg, 0.00949 mmol) を加え水素雰囲気下、室温にて 2.5 時間撹拌した。触媒をろ別しろ液の溶媒を減圧留去し得られた残留物を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (1.0 ml) に溶解し 0 °C にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.861 mmol) を加え室温にて一晩撹拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え撹拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) により精製しベンゾイル体 **206** (21 mg, 2 steps 94%) を無色油状物質として得た。

この **206** について HPLC 分析を行い *cis*-**178a** の鏡像異性体過剰率を決定した (分離条件; DAICEL CHIRALPAK AD, hexane :  $i$ -PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

#### (3*S*\*, 4*R*\*)-1-Benzoyl-3,4-Dimethyl-3-(methoxymethoxyethyl)pyrrolidine (**206**)

**206** はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (d,  $J=7.0$  Hz, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 1.01 (d,  $J=7.0$  Hz, 1.5H), 1.12 (s, 1.5H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.95 (m, 0.5H), 2.02 (m, 0.5H), 3.10 (d,  $J=10.7$  Hz, 0.5H), 3.15 (dd,  $J=10.7, 7.7$  Hz, 0.5H), 3.21 (s, 1.5H), 3.30 (d,  $J=12.4$  Hz, 0.5H), 3.36 (dd,  $J=12.5, 8.1$  Hz, 0.5H), 3.38 (s, 1.5H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.55 (d,  $J=10.7$  Hz, 0.5H), 3.60 (dd,  $J=10.7, 7.2$  Hz, 0.5H), 3.65 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J=12.4$  Hz, 0.5H), 3.82 (dd,  $J=12.5, 7.9$  Hz, 0.5H), 4.44 (d,  $J=6.6$  Hz, 0.5H), 4.46 (d,  $J=6.6$  Hz, 0.5H), 4.64 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H).

MS  $m/z$  291 ( $\text{M}^+$ ), 246, 186, 105.

HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  291.1836, found 291.1808.

**(3S\*,4S\*)-1-Benzoyl-3,4-Dimethyl-3-(methoxymethoxypropyl)pyrrolidine (207)**

206 はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat) 1636  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (s, 1.5H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H), 0.96 (s, 1.5H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H), 1.24-1.42 (m, 1.5H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.71 (m, 0.5H), 1.97 (m, 0.5H), 2.03 (m, 0.5H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.27-3.41 (m, 4.5H), 3.46-3.54 (m, 2.5H), 3.58 (d,  $J = 12.0$  Hz, 0.5H), 3.80 (dd,  $J = 12.3, 8.2$  Hz, 1.5H), 4.59 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.1 and 11.6, 17.1 and 17.9, 25.2 and 25.3, 35.0 and 35.6, 40.4 and 42.2, 41.4 and 43.2, 51.0 and 55.0, 55.1, 58.2 and 61.3, 68.0 and 68.1, 96.3 and 96.4, 127.0 and 127.0, 128.2, 129.7, 136.8 and 136.9, 169.7 and 169.9.

MS  $m/z$  295 ( $\text{M}^+$ ), 260, 244, 105.

HRMS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  305.1992, found 305.1993.

(分離条件: DAICEL CHIRALPAK AD, hexane :  $^i\text{PrOH} = 9 : 1$ , UV 235 nm)

反応基質 **177a**, **177b** の合成 (Scheme 62)

**3-Iodo-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-butene (192)**

ヨウ化ナトリウム (7.53 g, 50.2 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、室温にて塩化トリメチルシリル (6.5 ml, 51.2 mmol)、水 (0.46 ml, 25.6 mmol) を加え 15 分間攪拌した。次に 0  $^\circ\text{C}$  にて 3-Butynyl benzoate **189** (4.36 g, 25.1 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を加え室温で 4 時間攪拌した。0  $^\circ\text{C}$  にて水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製することによりビニルヨード体 **190** (6.73 g, 89%) が無色油状物質として得られた。

ビニルヨード体 **190** (6.73 g, 22.3 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム 4.62 g (33.4 mmol) を加え 4.5 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5, 1 : 3) で精製することによりアルコール体 **191** (3.55 g, 80%) が無色油状物質として得られた。

アルコール体 **191** (3.55 g, 17.9 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0  $^\circ\text{C}$  にて *p*-トルエンスルホン酸・1水和物 (31.2 mg, 0.164 mmol) 及び 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (2.5 ml, 27.4 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) で精製しテトラヒドロピラニルエーテル体 **192** (4.90 g, 97%) が無色油状物質として得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.61 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.29 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.78 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).

**Methyl 2-methylene-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanoate (193)**

**192** (2.80 g, 9.93 mmol)、酢酸パラジウム (44.6 mg, 0.199 mmol)、トリフェニルホスフィン (106 mg, 0.404 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml, 20.1 mmol) 及びメタノール (15 ml, 370 mmol) をジメチルスルホキシド (40 ml) に溶解し F.P.T. 法により 3 回脱気を行った。55  $^\circ\text{C}$  にて 1.75 時間攪拌し、メタノール

を減圧留去した後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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1:5, 1:3）で精製することによりメチルエステル体 **193** (1.35 g, 64%) が無色油状物質として得られた。

\* F.P.T.法 (Freeze-Pump-Thaw cycles) による脱気について

脱気する溶液をアルゴン雰囲気下、密閉系で液体窒素を用いて凍結させた後に反応系内を減圧にする。減圧のまま再び密閉系としゆっくりと昇温して融解させる。この時気泡が発生するが、この気泡の発生が見られなくなるまで同様の操作を繰り返す。その後反応系内にアルゴンを導入し常圧に戻す。

IR (neat) 1724  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49-1.62 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.62 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 9.6, 6.7, 6.7$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 25.3, 30.5, 32.1, 51.6, 62.0, 65.7, 98.5, 126.4, 137.4, 167.3.

MS  $m/z$  214 ( $\text{M}^+$ ), 182, 129, 113, 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$  214.1205, found 214.1211.

### 2-Methylene-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butan-1-ol (**194**)

メチルエステル体 **193** (1.35 g, 6.31 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  にて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M solution in hexane, 16 ml, 15.2 mmol) を加え 2 時間攪拌した。 $-78$   $^{\circ}\text{C}$  にてメタノール (1.0 ml) をゆっくりと加え攪拌し、室温に昇温し 2 時間攪拌した。0  $^{\circ}\text{C}$  にて 3 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え激しく攪拌した。エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1:2）で精製することによりアルコール体 **194** (984 mg, 84%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3422  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.61 (m, 4H), 1.67-1.83 (m, 2H), 2.41 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.46 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.84 (ddd,  $J = 11.4, 8.3, 8.1$  Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 9.6, 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.06 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 25.2, 30.4, 33.4, 62.1, 65.9, 66.7, 98.7, 111.4, 146.5.

MS  $m/z$  187 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$  187.1335, found 187.1347.

### 3-Bromomethyl-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-butene (**195**)

アルコール体 **194** (601 mg, 3.23 mmol) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、0  $^{\circ}\text{C}$  にてトリフェニルホスフィン (1.02 g, 3.89 mmol) 及び四臭化炭素 (1.61 g, 4.85 mmol) を加え 10 分間攪拌した。0  $^{\circ}\text{C}$  にて飽和重曹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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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：ヘキサン = 1:15）で精製することによりアリルブロミド体 **195** (756 mg, 94%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.61 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.52 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.56 (ddd,  $J = 9.8, 6.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.89 (dq,  $J = 9.8, 9.8$  Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 5.04 (s, 1H),

5.23 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.4, 25.4, 30.6, 33.4, 36.9, 62.2, 65.8, 98.6, 116.4, 143.0.

MS  $m/z$  251 ( $\text{M}^+ + 1$  for  $^{81}\text{Br}$ ), 249 ( $\text{M}^+ + 1$  for  $^{79}\text{Br}$ ), 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2^{79}\text{Br}$  249.0490, found 249.0472.

HRMS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2^{81}\text{Br}$  251.0470, found 251.0453.

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-methylene-4-hydroxybutyl)benzhydrylamine (177b)**

**195** (1.20 g, 4.82 mmol) を塩化メチレンに溶解し、室温にて炭酸カリウム (1.33 g, 9.64 mmol) 及び *N*-アリルベンズヒドリルアミン **150** (1.13 g, 5.07 mmol) を加え 14 時間還流させた。アセトニトリルを減圧留去し残留物に水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) で精製することによりアミン体 **196** (1.75 g, 93%) が無色油状物質として得られた。

**196** (1.75 g, 4.48 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、室温にて 4 規定塩酸 (4.0 ml, 16 mmol) を加え 6.5 時間攪拌した。反応終了後、0 °C にて飽和重曹水を加えアルカリ性とし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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5) で精製することによりアルコール体 **177b** (1.26 g, 92%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 3396, 1642, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.20 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.52 (brs, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 3H), 5.21 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.94 (ddt,  $J = 17.0, 10.1, 6.8$  Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.0, 51.6, 55.7, 62.1, 70.3, 116.6, 119.4, 127.2, 128.4, 128.5, 132.6, 141.4, 144.9.

MS  $m/z$  307 ( $\text{M}^+$ ), 230, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$  307.1938, found 307.1964.

#### ***N*-Allyl-*N*-(4-methoxymethoxy-2-methylenebutyl)benzhydrylamine (177a)**

**177b** (750 mg, 2.44 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し 0 °C にてジイソプロピルエチルアミン (4.2 ml, 24.1 mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル (0.93 ml, 12.2 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。0 °C にて飽和重曹水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 15) で精製することによりメトキシメチルエーテル体 **177a** (734 mg, 86%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) 1644, 1492, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 3.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.64 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.06 (dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.13-5.14 (m, 2H), 5.91 (ddt,  $J = 17.1, 10.4, 6.5$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.1, 52.2, 55.1, 55.2, 66.3, 68.2, 96.4, 113.5, 117.7, 126.8, 128.1, 128.8, 135.1, 141.3, 144.,4.

MS  $m/z$  351 ( $\text{M}^+$ ), 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  351.2200, found 351.2190.

反応基質 **179a, b** は上記の **177a, b** と同様に合成した (Scheme 62)。以下にそれらの機器スペクトルデータを示した。

**4-Iodo-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-4-pentene (200)** 無色油状

IR (neat) 1616  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.60 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 3H), 2.46-2.56 (m, 2H), 3.40 (ddd,  $J=9.8, 9.8, 6.4$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (ddd,  $J=9.8, 9.8, 6.4$  Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.05 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 25.4, 29.2, 30.6, 42.1, 62.2, 65.6, 98.8, 111.6, 125.6.

MS  $m/z$  295 ( $\text{M}^+-1$ ), 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{I}$  295.0196, found 295.0201.

**Methyl 2-methylene-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pentanoate (201)** 無色油状

IR (neat) 1724  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.60 (m, 3H), 1.69-1.86 (m, 5H), 2.38-2.42 (m, 2H), 3.41 (ddd,  $J=9.7, 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.86 (ddd,  $J=11.2, 7.7, 3.2$  Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.56 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 6.16 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 25.4, 28.3, 28.6, 30.6, 51.6, 62.1, 66.6, 98.7, 124.7, 140.1, 167.5.

MS  $m/z$  228 ( $\text{M}^+$ ), 143, 127, 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$  228.1362, found 228.1377.

**2-Methylene-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pentan-1-ol (202)** 無色油状

IR (neat) 3420  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.63 (m, 4H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.16 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 3.40 (ddd,  $J=9.7, 9.7, 6.5$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.77 (ddd,  $J=9.7, 9.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.09 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.04 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 25.3, 27.7, 29.5, 30.6, 62.2, 65.6, 67.0, 98.8, 109.3, 148.5.

MS  $m/z$  199 ( $\text{M}^+-1$ ), 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$  199.1335, found 199.1341.

**4-Bromomethyl-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-4-pentene (203)** 無色油状

IR (neat) 1636  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.61 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 2H), 3.41 (ddd,  $J=9.7, 9.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.77 (ddd,  $J=9.7, 9.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.99 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 5.18 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 25.4, 27.4, 29.9, 30.6, 36.7, 62.2, 66.7, 98.8, 115.0, 145.0.

MS  $m/z$  263 ( $\text{M}^+-1$  for  $^{81}\text{Br}$ ), 261 ( $\text{M}^+-1$  for  $^{81}\text{Br}$ ), 85.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2^{79}\text{Br}$  261.0490, found 261.0509.

**N-Allyl-N-(2-methylene-5-hydroxypentyl)benzhydrylamine (179b)** 無色油状

IR (neat) 3344  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68 (tt,  $J=7.6, 6.2$  Hz, 2H), 2.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.06 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.65 (td,  $J=6.2, 5.7$  Hz, 2H), 4.94 (brs, 2H), 5.07 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.14 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 5.92

(ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.4$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.1, 30.7, 52.3, 55.0, 62.7, 68.3, 112.3, 117.7, 126.8, 128.1, 128.8, 135.2, 141.3, 147.1.

MS  $m/z$  321 ( $\text{M}^+$ ), 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$  321.2094, found 321.2094.

#### ***N*-Allyl-*N*-(5-methoxymethoxy-2-methylenepentyl)benzhydrylamine (179a)**

無色油状

IR (neat) 1646, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (tt,  $J = 7.7, 6.6$  Hz, 2H), 2.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 3.00 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.86 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.98-5.06 (m, 3H), 5.84 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.4$  Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.8, 30.5, 52.3, 54.9, 55.1, 67.5, 68.1, 96.4, 112.0, 117.6, 126.8, 128.0, 128.8, 135.3, 141.3, 147.0.

MS  $m/z$  365 ( $\text{M}^+$ ), 350, 334, 320, 198, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2$  365.2356, found 365.2337.

#### [Table 6 に関する実験]

(run 1) 一般的操作法に従い **181** (109 mg, 0.394 mmol), (*S*)-**67** (25.4 mg, 0.0397 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.83 ml, 1.57 mmol) を THF (0.36 ml) 中 24 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。続いて 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10, 1 : 3) で精製することで環化体 *cis*-**182** (63 mg, 55%) が無色油状物質として得られた。なおこの際反応基質である **181** (20 mg, 18%) を回収した。

なお本論の第 1 章第 1 節第 1 項に記載した通り (Scheme 20)、本論文中ではシス体のジルコナサイクルから得られた環化体には *cis*- の接頭語を付け、トランス体のジルコナサイクルから得られた環化体には *trans*- の接頭語を付けることとしている。ここで得られた環化体 *cis*-**182** は本節第 1 項で得られた環化体 *trans*-**171** と全く同じ化合物である。しかし先述の理由からこれらにはあえて異なる化合物番号を与えた。従って *cis*-**182** の機器スペクトルデータは *trans*-**171** のそれと全く同一である。

なお *cis*-**182** の鏡像異性体過剰率は **84** へと変換し HPLC 分析により決定した。

run 2, 3 及び 4 の各実験は run 1 と同一の操作方法で行った。以下に反応基質及び環化体の機器スペクトルデータを記載した。

#### ***N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzhydrylamine (181)** (run 1 の反応基質) 無色油状

IR (neat) 1642, 1492, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 3.04 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.07-5.13 (m, 2H), 5.91 (ddt,  $J = 16.9, 10.3, 6.1$  Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.37 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 52.2, 56.3, 68.1, 112.5, 117.4, 126.8, 128.1, 128.9, 135.5, 141.4, 144.0.

MS  $m/z$  277 ( $\text{M}^+$ ), 200, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$  277.1832, found 277.1847.

***N*-Allyl-*N*-(2-ethyl-2-propenyl)benzhydrylamine (183)** (run 2 の反応基質) 無色油状

IR (neat) 1646, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.13 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 3.04 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.07 (dd,  $J = 17.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.91 (ddt,  $J = 17.0, 10.4, 6.3$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.3, 26.8, 52.2, 55.3, 68.1, 110.5, 117.4, 126.8, 128.1, 128.9, 135.5, 141.4, 149.5.

MS  $m/z$  291 ( $\text{M}^+$ ), 214, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$  291.1989, found 291.1991.

**(3*S*\*, 4*R*\*)-1-Diphenylmethyl-3-ethyl-3-hydroxymethyl-4-methylpyrrolidine (*cis*-184)**

(run 2 の環化体) 無色油状

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.21-1.34 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.30 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 10.3, 9.9$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 9.9, 6.2$  Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 5.68 (brs, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.3, 14.5, 28.6, 38.9, 46.8, 61.2, 63.7, 67.7, 76.5, 127.1, 127.2, 127.2, 128.6, 128.7, 142.8.

***N*-Allyl-*N*-(2-pentyl-2-propenyl)benzhydrylamine (185)** (run 3 の反応基質) 無色油状

IR (neat) 1644, 1492, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24-1.35 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 2.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 3.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.89 (brs, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.05 (brs, 1H), 5.07 (dd,  $J = 16.7, 1.0$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 10.3, 1.0$  Hz, 1H), 5.92 (ddt,  $J = 16.7, 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 22.6, 27.5, 31.8, 34.1, 52.3, 55.0, 68.2, 111.5, 117.5, 126.8, 128.0, 128.9, 135.5, 141.4, 148.0.

MS  $m/z$  333 ( $\text{M}^+$ ), 256, 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}$  333.2458, found 333.2471.

**1-Diphenylmethyl-3-hydroxymethyl-4-methyl-3-pentylpyrrolidine (186)** (run 3 の環化体)

IR (neat) 3410  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.08-1.28 (m, 11H), 2.08 (m, 1H), 2.30 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 10.2, 9.9$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.85 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 5.88 (brs, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 14.5, 22.4, 24.6, 32.8, 36.4, 39.4, 46.8, 61.1, 64.1, 68.0, 76.5, 127.1, 127.2, 127.2, 128.6, 128.7, 142.8, 143.1.

HRMS  $m/z$  351 ( $\text{M}^+$ ), 167.

HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}$  351.2564, found 351.2563.

***N*-Allyl-*N*-(2-trimethylsilyl-2-propenyl)benzhydrylamine (187)** (run 4 の反応基質) 無色油状

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09 (s, 9H), 3.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.03 (dd,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 9.7, 1.6$  Hz, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.95 (ddt,  $J = 17.3, 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.35-7.36 (m, 4H).

**(3*R*\*,4*S*\*)-1-Diphenylmethyl-3-hydroxymethyl-4-methyl-3-trimethylsilylpyrrolidine (cis-188)**

(run 4 の環化体) 白色固体

mp 115-117 °C.

IR (nujol) 3314 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.36 (dd, *J* = 9.6, 1.3 Hz, 1H), 2.40-2.43 (m, 2H), 2.61 (dd, *J* = 15.3, 10.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -3.24, 16.3, 35.5, 37.2, 61.4, 61.8, 65.4, 76.4, 127.0, 127.1, 127.1, 127.1, 127.1, 127.1, 128.6, 128.8, 143.0, 143.1.

MS *m/z* 353 (M<sup>+</sup>), 186, 167.

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NOSi 353.2176, found 353.2147.

環化体の鏡像異性体過剰率の決定

Table 6 の実験で得られた環化体の鏡像異性体過剰率は Scheme 65 に示した誘導体へと変換し HPLC 分析により決定した。以下にそれらの機器スペクトルデータと HPLC の分離条件を記す。なお 84 及び 112 は既に記載してある。

**1-Benzoyl-3-hydroxymethyl-4-methyl-3-pentylpyrrolidine (211)** 無色油状

211 はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

IR (neat) 3404, 1612 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1.5H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.15-1.63 (m, 4H), 1.85 (br, 0.5H), 1.91 (br, 0.5H), 2.09 (m, 0.5H), 2.20 (m, 0.5H), 3.22 (d, *J* = 11.0 Hz, 0.5H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 1.5H), 3.71 (dd, *J* = 12.7, 8.2 Hz, 0.5H), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 8.4 Hz, 0.5H), 7.39-7.42 (m, 3H), 7.50-7.51 (m, 2H).

MS *m/z* 289 (M<sup>+</sup>), 258, 105, 77.

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> 289.2043, found 289.2049.

**(3*R*\*,4*S*\*)-1-Benzoyl-3-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-4-methyl-3-trimethylsilylpyrrolidine**

(212) 白色固体

212 はアミド部分に関する 2 種類の回転異性体の混合物である。

mp 105-106 °C.

IR (nujol) 1622 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.08 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 4.5H), 0.08 (s, 4.5H), 0.77 (s, 4.5H), 0.92 (s, 4.5H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 2.30 (m, 0.5H), 2.39 (m, 0.5H), 3.26-3.34 (m, 1.5H), 3.43 (m, 0.5H), 3.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H), 3.72-3.77 (m, 1.5H), 3.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.5H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.8 and -5.6, -2.6 and -2.3, 12.6 and 12.8, 18.1 and 18.3, 25.7 and 25.9, 36.1 and 38.8, 36.4 and 38.2, 52.4 and 52.8, 55.0 and 56.6, 62.3 and 63.9, 127.1 and 127.2, 128.1 and 128.1, 129.6 and 129.7, 136.9 and 137.5, 169.3 and 169.7.

MS *m/z* 405 (M<sup>+</sup>), 390, 348, 260, 105.

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> 405.2521, found 405.2495.

## 第2章に関する実験

### 第1節に関する実験

反応基質 1-[2,2-Di(benzyloxymethyl)-4-pentenyl]cyclohexene **219** の合成 (Scheme 67)

#### 1-(2,2-Diethoxycarbonyl-4-pentenyl)cyclohexene (**217**)

1-シクロヘキセニルメタノール (1.02 g, 9.11 mmol) をエーテル (5.0 ml) に溶解し、0 °C にて三臭化リン (0.39 ml, 4.11 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後 0 °C にて注意深く水を加え攪拌してから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により乾燥させた。次いで常圧蒸留を行いエーテルを留去し 1-ブロモシクロヘキセンの粗生成物を得た。

次に水素化ナトリウム (60% oil-suspension, 850 mg, 21.3 mmol) を THF (20 ml) に懸濁させ、0 °C にてアリルマロン酸ジエチル (3.5 ml, 17.7 ml) を加え同温度で 30 分間攪拌しアリルマロン酸ジエチルのナトリウム塩を調製した。そして先に調製した 1-ブロモシクロヘキセンを THF (10 ml) に溶解し、0 °C にてこの Na 塩の THF 溶液中へカニューレーションにより加えた。室温で 11.5 時間攪拌し、反応終了後 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 20) により精製しマロン酸誘導体 **217** (2.33 g, 87%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.49-1.58 (m, 4H), 1.83 (brs, 2H), 1.98 (brs, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.64 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.16 (m, 4H), 5.06-5.09 (m, 2H), 5.48 (brs, 1H), 5.70 (ddt,  $J = 17.7, 10.3, 7.4$  Hz, 1H).

#### 1-[2,2-Di(hydroxymethyl)-4-pentenyl]cyclohexene (**218**)

マロン酸誘導体 **217** (2.32 g, 7.89 mmol) をエーテル (10 ml) に溶解し、0 °C にて水素化リチウムアルミニウム (902 mg, 23.8 mmol) のエーテル (20 ml) 懸濁液にカニューレーションにより少しずつ滴下した。0 °C にて 1 時間攪拌し反応終了後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (11.1 g) を同温度にて加え室温で一晩攪拌した。セライトろ過により不溶物を除去し、ろ液の溶媒を減圧留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) により精製しジオール体 **218** (1.61 g, 97%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3372, 1638  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.62 (m, 4H), 1.98 (s, 2H), 2.01-2.04 (m, 4H), 2.14 (br, 2H), 2.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.57 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 3.62 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 5.09-5.14 (m, 2H), 5.50 (brs, 1H), 5.91 (ddt,  $J = 17.4, 10.0, 7.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.4, 22.1, 23.2, 25.4, 31.3, 36.9, 40.3, 42.8, 68.3, 117.8, 126.0, 134.5, 134.6.

MS  $m/z$  210 ( $\text{M}^+$ ), 95, 41.

HRMS calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$  210.1621, found 210.1610.

#### 1-[2,2-Di(benzyloxymethyl)-4-pentenyl]cyclohexene (**219**)

ジオール体 **218** (987 mg, 4.7 mmol) を DMF (8.0 ml) に溶解し、0 °C にて水素化ナトリウム (60% oil-suspension, 424 mg, 10.6 mmol) の DMF 懸濁液 (12 ml) にカニューレーションにより少しずつ滴下し同温度で 30 分間攪拌しジオールのナトリウム塩を調製した。次いでこの溶液に 0 °C にて臭化ベンジル (1.5 ml, 12.6

mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲリカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 60, 1 : 30) により精製し環化反応の基質となる **219** (1.59 g, 87%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 1638, 1496, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (br, 2H), 1.53 (br, 2H), 1.95 (br, 2H), 1.97 (br, 2H), 2.02 (s, 2H), 2.16 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.29 (s, 4H), 4.45 (s, 4H), 5.01 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.83 (ddt,  $J=17.4, 10.0, 7.4$  Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.4, 23.3, 25.5, 31.2, 37.4, 40.0, 42.8, 72.9, 73.1, 117.3, 125.5, 127.3, 127.4, 128.2, 134.4, 135.0, 139.0.

MS  $m/z$  390 ( $\text{M}^+$ ), 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_2$  390.2560, found 390.2556.

1-[2,2-Di(benzyloxymethyl)-4-pentenyl]cyclohexene **219** を基質に用いた不斉環化反応 (Scheme 68)

一般的操作法に従い **219** (130 mg, 0.333 mmol), (*S*)-**67** (21.3 mg, 0.0333 mmol) 及び  $\text{BuMgCl}$  (1.89 M solution in THF, 0.70 ml, 1.32 mmol) を THF (0.31 ml) 中 23 時間加熱還流させた。0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、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により乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 50, 1 : 40) で精製し環化体 *cis*-**220** (105 mg, 81%) が無色油状物質として得られた。

なお *cis*-**220** の鏡像異性体過剰率は HPLC 分析により決定した (DAICEL, CHIRALCEL OJ-R,  $\text{MeCN} : \text{H}_2\text{O} = 7 : 3$ , UV 250 nm)。

(**3R**\*, **4S**\*)-3,3-Di(benzyloxymethyl)-1-methylspiro[4.5]-5-decene (*cis*-**220**)

IR (neat) 1496, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.37 (dd,  $J=12.2, 12.1$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 1.50-1.61 (m, 3H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.93 (br, 2H), 3.33 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.40 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.53-5.59 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 20.8, 25.4, 36.1, 40.0, 42.6, 45.1, 45.7, 48.4, 73.2, 75.0, 75.6, 125.5, 127.2, 127.3, 127.4, 128.2, 128.2, 132.9, 139.0.

MS  $m/z$  390 ( $\text{M}^+$ ), 299, 282, 91.

HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_2$  390.2560, found 390.2572.

$[\alpha]_D^{25} +31.6$  (c 1.34,  $\text{CHCl}_3$ ) (94% ee).

## 第2節に関する実験

反応基質 4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-6-hepten-1-ol **226** の合成 (Scheme 69)

### Allyl 3-hydroxy-2-methylenepropyl malonate (**222**)

水素化ナトリウム (60% oil-suspension, 391 mg, 9.78 mmol) を THF (20 ml) に懸濁させ、0 °C にてアリルマロン酸ジエチル (1.6 ml, 8.11 ml) を加え同温度で 30 分間攪拌しアリルマロン酸ジエチルのナトリウム塩を調製した。そしてプロミド **106** (1.00 g, 4.15 mmol) の THF (5.0 ml) 溶液を 0 °C にてこのナトリウム塩の THF 溶液中へカニューレーションにより加えた。室温で 1 時間攪拌し、反応終了後 0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) により精製しマロン酸誘導体 **221** (1.47 g, 92%) を無色油状物質として得た。

**221** (1.15 g, 2.99 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、室温にて 4 規定塩酸 (1.5 ml, 6.0 mmol) を加え 50 分間攪拌した。反応終了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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 3) により精製しアルコール体 **222** (817 mg, 100%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3534, 1732  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 2.10 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 4.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 4.92 (s, 1H), 5.08-5.14 (m, 3H), 5.68 (ddt,  $J = 17.2, 9.2, 7.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 35.7, 37.8, 57.4, 61.3, 65.5, 114.5, 119.0, 132.2, 144.3, 171.1.

MS  $m/z$  270 ( $\text{M}^+$ ), 108, 41.

HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$  270.1468, found 270.1459.

### Allyl 2-methylene-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl malonate (**223**)

**222** (942 mg, 3.49 mmol) を塩化メチレン (7.0 ml) に溶解し、0 °C にて 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.8 ml, 8.77 mmol) 及びピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (17.1 mg, 0.068 mmol) を加え 1.5 時間攪拌した。反応終了後水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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10) により精製しテトラヒドロピラニルエーテル体 **223** (1.22 g, 99%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 1734  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 1.50-1.63 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.07 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 4H), 4.58 (dd,  $J = 3.5, 3.5$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.08-5.12 (m, 2H), 5.23 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.70 (ddt,  $J = 17.4, 10.1, 7.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 19.2, 25.3, 30.4, 35.2, 36.9, 57.1, 61.1, 61.8, 69.4, 97.4, 115.7, 118.9, 132.5, 140.9, 170.8 and 170.9.

MS  $m/z$  354 ( $\text{M}^+$ ), 85, 41.

HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6$  354.2043, found 354.2032.

### 2-Allyl-2-{methylene-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl}propane-1,3-diol (**224**)

**223** (1.19 g, 3.36 mmol) をエーテル (10 ml) に溶解し、0 °C にて水素化アルミニウムリチウム (383 mg, 10.1

mmol) のエーテル (20 ml) 懸濁液にカニュレーションによりゆっくりと滴下した。室温にて 3 時間攪拌し、0℃にて硫酸ナトリウム・十水和物 (20.1 g) を加え室温で一晩攪拌した。セライトろ過により不溶物を除去し、ろ液の溶媒を減圧留去し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 : ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオール体 **224** (934 mg, 100%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 3422  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.65 (m, 4H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.07 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.20 (d,  $J=14.2$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J=14.2$  Hz, 1H), 2.86 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H), 3.51-3.59 (m, 5H), 3.88 (ddd,  $J=11.2, 7.7, 3.4$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J=4.5, 2.9$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.09-5.12 (m, 2H), 5.24 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 5.87 (ddt,  $J=17.0, 9.3, 7.5$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 25.2, 30.4, 33.8, 36.9, 43.0, 62.6, 67.4, 67.5, 72.0, 98.3, 117.0, 118.0, 126.5, 134.0, 142.2.

#### 4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hept-2-ene (**225**)

ジオール体 **224** (633 mg, 2.34 mmol) を DMF (6.0 ml) に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (60% oil suspension, 217 mg, 5.43 mmol) の DMF (4.0 ml) 懸濁液にカニュレーションによりゆっくりと滴下し 30 分間攪拌した。0℃にて臭化ベンジル (1.0 ml, 8.41 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。0℃にて飽和塩化アンモニ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により乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 20) により精製しジベンジルエーテル体 **225** (843 mg, 80%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) 1740, 1496, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49-1.64 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.19 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.85 (ddd,  $J=11.5, 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.58 (dd,  $J=3.5, 3.5$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.02-5.06 (m, 2H), 5.24 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J=17.4, 10.2, 7.5$  Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.4, 25.5, 30.6, 34.9, 37.2, 42.6, 62.0, 70.6, 72.4, 73.1, 97.8, 114.7, 117.6, 127.3, 127.4, 128.2, 134.5, 138.7, 142.5.

#### 4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-6-hepten-1-ol (**226**)

テトラヒドロピラニルエーテル体 **226** (98 mg, 0.218 mmol) を THF (2.0 ml) に溶解し、室温にて 4 規定塩酸 (0.16 ml, 0.64 mmol) を加え 14 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10, 1 : 5) により精製し反応基質となる **226** (63 mg, 79%) を無色油状物質として得た。なおこの時原料である **226** (12 mg, 12%) を回収した。

IR (neat) 3406  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (s, 2H), 2.17 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 3.32 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 4.03 (d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.04-5.06 (m, 2H), 5.12 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J=16.9, 9.1, 7.5$  Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.4, 37.3, 42.5, 67.1, 72.5, 73.3, 113.9, 117.9, 127.5, 127.6, 128.3, 134.2, 138.3, 145.8.

MS  $m/z$  367 ( $M^+$ ), 91.

HRMS calcd for  $C_{24}H_{31}O_3$  367.2274, found 367.2249.

4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-6-hepten-1-ol **226** を基質に用いた不斉環化反応 (Scheme 70)

一般的操作法に従い **226** (100 mg, 0.273 mmol), (*S*)-**67** (17.4 mg, 0.0272 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.58 ml, 1.10 mmol) を THF (0.25 ml) 中 6.5 時間加熱還流させた。0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 4) で精製することにより環化体 *trans*-**227** (69 mg, 69%) 及び *cis*-**227** (39 mg, 31%) がいずれも無色油状物質として得られた。

(*1R^\**, *2S^\**)-4,4-Di(benzyloxymethyl)-1-hydroxymethyl-1,2-dimethylcyclopentane (*trans*-**227**)

IR (neat) 3396, 1496, 1454  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.82 (s, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 1.59 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.84 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J = 8.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 11.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.33-3.34 (m, 3H), 4.40 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 10H).

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.9, 24.7, 40.4, 42.6, 43.0, 45.2, 45.4, 68.7, 73.2, 73.4, 75.6, 76.1, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 128.2, 128.3, 138.2, 138.7.

MS  $m/z$  368 ( $M^+$ ), 338, 277, 91.

HRMS calcd for  $C_{24}H_{32}O_3$  368.2353, found 368.2357.

$[\alpha]_D^{27} +1.20$  (c 2.11, EtOH) (>99% ee).

(*1R^\**, *2R^\**)-4,4-Di(benzyloxymethyl)-1-hydroxymethyl-1,2-dimethylcyclopentane (*cis*-**227**)

IR (neat) 3418, 1496, 1452  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.72 (s, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 3H), 1.54 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.68 (dd,  $J = 13.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.18-7.26 (m, 10H).

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.9, 18.9, 37.3, 40.3, 42.8, 44.9, 45.6, 70.6, 73.2, 73.2, 75.0, 75.9, 127.3, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 138.9, 138.9.

MS  $m/z$  368 ( $M^+$ ), 338, 277, 91.

HRMS calcd for  $C_{24}H_{32}O_3$  368.2353, found 368.2333.

$[\alpha]_D^{25} -5.12$  (c 0.75, EtOH) (86% ee).

*trans*-**227** の鏡像異性体過剰率は誘導体へと変換せずに直接 HPLC 分析を行い決定した (分離条件; DAICEL CHIRALCEL OJ, hexane : *i*PrOH = 9 : 1, UV 250 nm)。

*cis*-**227** の鏡像異性体過剰率の決定のための実験 (Scheme 71)

*cis*-**227** (22 mg, 0.0598 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) 及びピリジン (0.5 ml) に溶解し、0 °C にて塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.86 mmol) を加え室温で 6 時間攪拌した。0 °C にて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10) で精製することによりベンゾイル体 (25 mg) が無色油状物質として得られた。

ベンゾイル体 (25 mg, 0.053 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶解し 10% Pd-C (7.6 mg, 0.0071 mmol) を加

え水素雰囲気下、室温にて 19.5 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧留去し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：ヘキサン = 2 : 1）で精製することによりジオール体 **228** (12 mg, 2 steps 67%) が白色固体として得られた。

この **228** に対して HPLC 分析を行い *cis*-**227** の鏡像異性体過剰率を決定した（分離条件：DAICEL CHIRALPAK AD, hexane : *i*-PrOH = 9 : 1, UV 235 nm）。

**(1R\*, 2R\*)-1-Benzoyloxymethyl-4,4-di(hydroxymethyl)-1,2-dimethylcyclohexane (228)**

IR (KBr) 3280, 1716  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.33 (dd,  $J=13.2, 12.9$  Hz, 1H), 1.46 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 1.61 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 1.84 (dd,  $J=13.2, 6.5$  Hz, 1H), 2.02 (dq,  $J=12.9, 6.7, 6.5$  Hz, 1H), 2.35 (br, 1H), 2.40 (br, 1H), 3.58 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.10 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J=7.5, 7.4$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H).

MS  $m/z$  293 ( $M^+ + 1$ ), 292 ( $M^+$ ), 122, 105, 77.

HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  292.1675, found 292.1649.

Scheme 72 に関する実験（重水素化実験）

一般的操作法に従い **226** (100 mg, 0.273 mmol), (*S*)-**67** (17.4 mg, 0.0272 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.58 ml, 1.10 mmol) を THF (0.25 ml) 中 9.5 時間加熱還流させた。0 °C にて 10% DCI- $\text{D}_2\text{O}$  (1.0 ml) を加え 3 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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：ヘキサン = 1 : 4）で精製することにより環化体 *trans*-**227-d**<sub>1</sub> (62 mg, 62%) 及び *cis*-**227-d**<sub>1</sub> (30 mg, 30%) がいずれも無色油状物質として得られた。 $^1\text{H}$  NMR を解析した結果それぞれの重水素化率は *trans*-**227-d**<sub>1</sub> が 84%、*cis*-**227-d**<sub>1</sub> であった。以下にそれらの機器スペクトルデータを示す。

**(1R\*, 2S\*)-4,4-Di(benzyloxymethyl)-1-hydroxymethyl-1-deuteriomethyl-2-methylcyclopentane**

(*trans*-**227**)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{D}$ ), 0.86 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J=14.6$  Hz, 1H), 1.59 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.84 (d,  $J=14.6$  Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J=8.2, 4.1$  Hz, 3H), 3.17 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J=11.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.33-3.34 (m, 3H), 4.40 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 10H).

MS  $m/z$  369 ( $M^+$  for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{DO}_3$ ), 339, 278, 91.

**(1R\*, 2R\*)-4,4-Di(benzyloxymethyl)-1-hydroxymethyl-1-deuteriomethyl-2-methylcyclopentane**

(*cis*-**227**)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.71 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{D}$ ), 0.75 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 3H), 1.54 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 1.68 (dd,  $J=13.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.18-7.26 (m, 10H).

MS  $m/z$  369 ( $M^+$  for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{DO}_3$ ), 339, 278, 91.

[Table 7 に関する実験]

Table 1 の各 run の実験は既に記載した Scheme 70 の操作方法と同様に行った。

化学量論量の (S)-67 を用いた反応 (Scheme 74)

反応基質 **226** (25.7 mg, 0.0702 mmol) 及び (S)-67 (53.4 mg, 0.0836 mmol) を THF (0.55 ml) に溶解し、-78 °C にてブチルリチウム (1.59 M solution in hexane, 0.15 ml, 0.24 mmol) を加え 1 時間攪拌した。室温で 4 時間攪拌し、0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5) で精製することにより環化体 *trans*-227、*cis*-227 が得られ、反応基質 **226** を回収した。

なお *trans*-227 は **226** との混合物であったので、再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 塩化メチレン = 1 : 2, 0 : 1) で精製することにより環化体 *trans*-227 (8.4 mg, 33%) 及び **226** (14.4 mg, 55%) を得た。

一方 *cis*-227 には (S)-67 に由来する (S)-ビナフトールが混入していたため、これをエーテルに溶解し 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5) で再び精製することにより環化体 *cis*-227 (4.3 mg, 16%) が得られた。これらの鏡像異性体過剰率をは前述の方法で決定した。

### 第3節に関する実験

反応基質 2-Allyl-2-(3-hydroxymethyl-2-propenyl)-1,3-dithiane **247** の合成 (Scheme 77)

#### 2-(2-Methylene-3-*t*-butyldimethylsilyloxypropyl)-1,3-dithiane (**245**)

1,3-ジチアン (794 mg, 6.60 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、-78 °C において HMPA (2.0 ml, 11.5 mmol) 及びブチルリチウム (4.2 ml, 6.3 mmol) を加え 0.5 時間攪拌した。-78 °C においてプロミド 106 (1.32 g, 5.48 mmol) の THF (5.0 ml) 溶液を加え 2 時間攪拌した。-78 °C においてメタノール (0.3 ml) を加え室温に昇温し攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30) により精製することで 1,3-ジチアン誘導体 **245** (1.75 g, 100%) が無色油状物質として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.85 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79-2.88 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H).

#### 2-(3-Hydroxymethyl-2-propenyl)-1,3-dithiane (**246**)

1,3-ジチアン (794 mg, 6.60 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、0 °C にて 4 規定塩酸 (0.5 ml, 2.0 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。水を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 2) により精製することで 1,3-ジチアン誘導体 **246** (63.7 mg, 85%) が白色固体として得られた。

mp 66-67 °C.

IR (KBr) 3448 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.81-2.91 (m, 4H), 4.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.19 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.7, 30.3, 39.3, 45.5, 65.6, 114.3, 144.0.

MS *m/z* 190 (M<sup>+</sup>), 119.

HRMS calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub> 190.0487, found 190.0475.

#### 2-Allyl-2-(3-hydroxymethyl-2-propenyl)-1,3-dithiane (**247**)

**246** (83 mg, 0.437 mmol) を THF (1.5 ml) に溶解し、-45 °C において HMPA (0.19 ml, 1.09 mmol) 及びブチルリチウム (1.50 M solution in hexane, 0.61 ml, 0.92 mmol) を加え 1 時間攪拌した。-45 °C において臭化アリル (0.1 ml, 1.2 mmol) を加え 2.5 時間攪拌した。-45 °C においてメタノール (0.1 ml) を加え室温に昇温し攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : トルエン = 1 : 10) により精製することで 反応基質である **247** (43 mg, 43%) が無色油状物質として得られた。なおこの時 **246** (26 mg, 31%) を回収した。

IR (neat) 3404, 1638 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.87-2.89

(m, 4H), 4.26 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.15-5.19 (m, 2H), 5.29 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 5.95 (ddt,  $J=17.0, 10.3, 6.9$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.8, 26.4, 42.7, 43.3, 51.4, 66.7, 117.0, 118.6, 133.1, 144.3.

MS  $m/z$  230 ( $\text{M}^+$ ), 189, 159, 85, 41.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OS}_2$  230.0800, found 230.0801.

2-Allyl-2-(3-hydroxymethyl-2-propenyl)-1,3-dithiane **247** を基質に用いた不斉環化反応 (Scheme 78)

一般的操作法に従い **247** (52 mg, 0.226 mmol), (*S*)-**67** (14.5 mg, 0.0227 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.48 ml, 0.91 mmol) を THF (0.20 ml) 中 16.5 時間加熱還流させた。0 °C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 5, 1 : 4) で精製することにより環化体 *trans*-**248** (14.9 mg, 28%) 及び *cis*-**248** (3.9 mg, 7%) がいずれも無色油状物質として得られた。またこの時 **247** (12.7 mg, 24%) が回収された。

(*2R^\**, *3S^\**)-2,3-Dimethyl-6,10-dithia-2-hydroxymethylspiro[4.5]decane (*trans*-**248**)

IR (neat) 3438  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.58 (br, 1H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.45 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J=13.1, 6.5$  Hz, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.42 (dd,  $J=10.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J=10.8, 5.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.5, 23.8, 25.3, 29.0, 29.2, 42.7, 46.0, 50.6, 52.0, 53.4, 67.4.

MS  $m/z$  232 ( $\text{M}^+$ ), 201, 125.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OS}_2$  232.0957, found 232.0964.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +15.2$  ( $c$  0.79,  $\text{CHCl}_3$ ) (94% ee).

(*2R^\**, *3R^\**)-2,3-Dimethyl-6,10-dithia-2-hydroxymethylspiro[4.5]decane (*cis*-**248**)

IR (neat) 3412  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.54 (br, 1H), 1.92-2.04 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.36 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J=13.2, 6.3$  Hz, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.42 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 19.2, 25.4, 28.7, 29.1, 37.4, 46.0, 49.5, 51.9, 53.3, 70.0.

MS  $m/z$  232 ( $\text{M}^+$ ), 201, 125, 41.

HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OS}_2$  232.0957, found 232.1962.

*trans*-**248** の鏡像異性体過剰率決定のための実験 (Scheme 79)

*trans*-**248** (14.9 mg, 0.0642 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し、0 °C にてピリジン (0.1 ml, 1.24 mmol) 及び塩化ベンゾイル (0.015 ml, 0.129 mmol) を加え室温にて 3 時間攪拌した。0 °C にて飽和重曹水を加え攪拌し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 10) で精製することによりベンゾイル体 **249** (18.9 mg, 88%) が無色油状物質として得られた。

この **249** について HPLC 分析を行い *trans*-**248** の鏡像異性体過剰率を決定した (分離条件: DAICEL CHIRALPAK AD, hexane :  $i$ PrOH = 9 : 1, UV 235 nm)。

**(2*R*\*, 3*S*\*)-2-Benzoyloxymethyl-2,3-Dimethyl-6,10-dithiaspiro[4.5]decane (249)**

IR (neat) 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.98-2.11 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.48 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 13.3, 6.5$  Hz, 1H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 4.17 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.55 (tt,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.9, 24.5, 25.3, 28.9, 29.0, 42.8, 44.3, 50.3, 52.0, 53.2, 69.3, 128.4, 129.6, 130.3, 132.9, 166.7.

MS  $m/z$  336 ( $\text{M}^+$ ), 201, 105, 77.

HRMS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$  336.1219, found 336.1200.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +6.16$  (c 0.540,  $\text{CHCl}_3$ ) (94% ee).

### 第3章に関する実験

Table 8 に記載した結果は **256** を用いた場合を除いて全て第1章、第2章で記載した。以下に **256** を用いた反応の操作方法並びに機器スペクトルデータを記す。

4,4-Di(benzyloxymethyl)-6-methylhepta-1,6-diene **256** を反応基質に用いた不斉環化反応 (Scheme 83)

一般的操作法に従い **256** (117 mg, 0.334 mmol), (*S*)-**67** (21.3 mg, 0.0333 mmol) 及び BuMgCl (1.89 M solution in THF, 0.71 ml, 1.34 mmol) を THF (0.30 ml) 中 25.5 時間加熱還流させた。その後反応溶液を酸素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。続いて 0 °C にて水を加え攪拌し、不溶物をセライトろ過により除去した。エーテルで抽出し、有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し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 : ヘキサン = 1 : 30, 1 : 4) で精製することで環化体 *cis*-**250** (24 mg, 20%) 及び *trans*-**250** (13 mg, 11%) が無色油状物質として得られた。なおこの際反応基質である **256** (52 mg, 44%) を回収した。

なおここで得られた環化体 **250** は第2章第2節において **226** から得られた環化体 **227** と同一の構造を持ち、*cis*-**250** は *trans*-**227**、*trans*-**250** は *cis*-**227** と対応する。従ってこの場合も鏡像異性体過剰率はそれらの決定方法に準じて求めた。

#### 4,4-Di(benzyloxymethyl)-6-methylhepta-1,6-diene (**256**)

IR (neat) 1638, 1496, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 4.72 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.83 (ddt,  $J = 17.5, 10.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.2, 37.3, 39.4, 42.5, 72.6, 73.0, 114.8, 117.5, 127.3, 127.3, 128.2, 134.7, 138.8, 142.5.

MS  $m/z$  350 ( $\text{M}^+$ ), 259, 91.

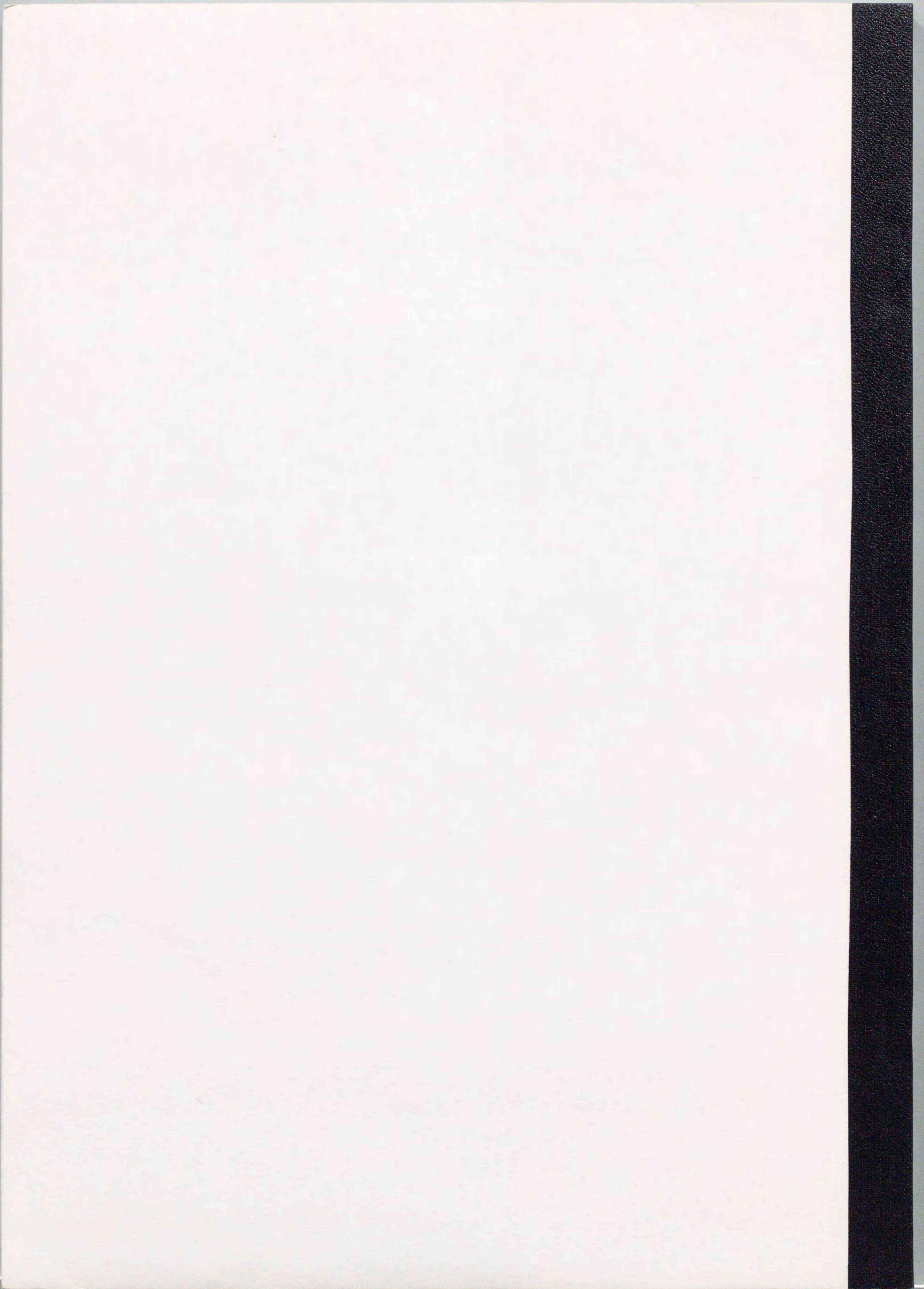
HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$  350.2247, found 350.2259.

## 参考文献

- (a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597. (b) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599. (c) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624. (d) Nicolaou, K. C.; Liu, J.-J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C.-K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634. (e) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645. (f) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653. (g) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. (h) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Granicher, C.; Houze, J. B.; Janichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Muhlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755. (i) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757. (j) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Saitoh, K. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **1997**, *73*, 95. (k) Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Hasegawa, M.; Tani, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 1. (l) Shiina, I.; Saitoh, K.; Frechard-Ortuno, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 3. (m) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980.
- 「遷移金属が拓く有機合成 -その多彩な反応形式と最新の成果-」、辻 二郎、化学同人、京都 (1997).
- For reviews, see: (a) Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis*, **1988**, *1*, 1. (b) 根岸英一、高橋保、有機合成化学協会誌、**47**, 2 (1989). (c) 高橋保、有機合成化学協会誌、**51**, 43 (1993). (d) Negishi, E.; Takahashi, T. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 124. (e) Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047.
- (a) Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6422. (b) Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2788. (c) Fagan, P. J.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2310. (d) Taber, D. F.; Louey, J. P.; Lim, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2243.
- (a) Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568. (b) Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829. (c)

- Negishi, E.; Zhang, Y.; Cederbaum, F. E.; Webb, M. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4080. (d) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 917. (e) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623. (f) Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336. (g) Takahashi, T.; Aoyagi, K.; Hara, R.; Suzuki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1042.
6. (d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7128. (b) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4958. (c) Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *111*, 7424.
7. (a) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1222. (b) Mori, M.; Saitoh, F.; Uesaka, N.; Okamura, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4993. (c) Mori, M.; Uesaka, N.; Saitoh, F.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5643. (d) Saitoh, F.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 4439. (e) Mori, M.; Imai, A. E.; Uesaka, N. *Heterocycles*, **1995**, *40*, 551.
8. (a) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519. (b) Uesaka, N.; Saitoh, F.; Mori, M.; Shibasaki, M.; Okamura, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5633.
9. Mori, M.; Kuroda, S.; Zhang, C.-S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3263.
10. (a) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 219. (b) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. S. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 17. (c) Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4541.
11. (a) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6266. (b) Suzuki, N.; Kondakov, D. Y.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8485. (c) Takahashi, T.; Kondakov, D. Y.; Suzuki, N. *Organometallics*, **13**, 3411.
12. (a) Hoveyda, A. H.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5079. (b) Hoveyda, A. H.; Xu, Z.; Morken, J. P.; Hour, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8950. (c) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Hour, A. F.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692. (d) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237. (e) Hour, A. F.; Didiuk, M. T.; Xu, Z.; Horan, N. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614.
13. (a) Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268. (b) Wischmeyer, U.; Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7735. (c) Knight, K. S.; Wang, D.; Waymouth, R. M.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845.
14. (a) Lewis, D. P.; Muller, P. M.; Whitby, R. J.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6797. (b) Lewis, D. P.; Whitby, R. J.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4541.
15. Uesaka, N.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4542.
16. For a review, see: Halterman, R. L. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965.
17. Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 63.
18. For a review, see: Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1262.
19. (a) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845. (b) Didiuk, M. T.; Johannes, C. W.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7094. (c) Hour, A. F.; Xu, Z.; Cogan, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943. (d) Visser, M. S.; Heron, N. M.; Didiuk, M. T.; Sagal, J. F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4291.

20. (a) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3123. (b) Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4383. (c) Visser, M. S.; Harrity, J. P. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3779.
21. Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321.
22. (a) Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569. (b) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7627. (c) Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985. (d) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.
23. Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688.
24. (a) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771. (a) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577.
25. Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615.
26. Collins, S.; Kuntz, B. A.; Taylor, N. J.; Ward, D. G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, 21.
27. Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiry, D. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4447.
28. Nagai, Y.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1853.
29. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, H.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
30. Suzuki, N.; Kondakov, D. Y.; Kageyama, M.; Kitora, M.; Hara, R.; Takahashi, T. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4519.
31. (a) Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127. (b) Horikawa, Y.; Nomura, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3678. (c) Rahim, M. A.; Taguchi, H.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2153.



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

