

β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類の
反応性並びに天然物合成への応用に関する研究

1992

伊 藤 彰 近

β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類の
反応性並びに天然物合成への応用に関する研究

1 9 9 2

伊 藤 彰 近

β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類の反応性 並びに天然物合成への応用に関する研究

目 次

理 論 の 部

第 1 章 緒言	1
第 2 章 従来の研究の概要並びに著者の研究方針	2
第 3 章 AlCl_3 存在下における 1-Ethylthio-2-nitroalkene 類の反応性	4
第 1 節 Thienium cation を経由する Diels-Alder 型反応	4
第 2 節 酸化還元反応	12
第 4 章 キラルスルフィニル基を脱離基とする付加-脱離型 不斉誘導反応	18
第 1 節 1-Alkylsulfinyl-2-nitroalkene 類を用いる付加-脱離型 求核置換反応	18
第 2 節 付加-脱離型不斉誘導反応	24
第 1 項 不斉ニトロアルケン化反応	24
第 2 項 Enantio excess の測定法	31
第 3 項 反応機構並びに遷移状態に関する考察	33
第 5 章 光学活性ニトロアルケンを用いるカラバル豆 アルカロイド類のエナンチオ選択的全合成	40
第 6 章 結論及び要約	44
謝 辞	46

実 験 の 部

実験の部	47
第3章第1節に関する実験	47
第3章第2節に関する実験	52
第4章第1節に関する実験	55
第4章第2節に関する実験	62
第5章に関する実験	67
引用文献	72

理論の部

第1章 緒言

『ニトロ』という名称は我々有機化学に携わる者のみならず、一般の人々にも広く知られている。我々の実生活とは必ずしも密接な関係があるとは言えない『ニトロ化合物』がよく知られている理由として、その爆発性があげられる。例えば、TNT(トリニトロトルエン)、ピクリン酸が代表であり、また医薬品として使用されているニトログリセリンも然りである。

しかしながら爆発という現象は非常に急激な反応に相違なく、その条件をコントロールすることにより様々な反応を産み出す可能性が期待できる。実際ニトロ化合物は、有機合成化学において多様な炭素-炭素結合形成反応並びに多彩な官能基変換を行なうことができ、その有用性に関しては D. Seebach を初めとする数多くの研究グループによって報告されてきた¹⁾。その中でも特に共役ニトロアルケン類は、強力な親電子能を有しており、Diels-Alder 反応²⁾、マイケル付加³⁾反応などを容易に引き起こすことは衆知の通りである。また、ヘテロ環形成にも有用であり、インドール⁴⁾、 β -ラクタム⁵⁾、また最近ではポルフィリン⁶⁾などへの変換も報告されている。

これに対して2位にヘテロ原子を有する共役ニトロアルケン類では、通常ニトロアルケン類とは異なった反応性を示すことが期待できる。例えば、ヘテロ原子として窒素原子を組み入れた β -ニトロエナミンに関しては、アルキル金属⁷⁾、インドール⁸⁾、エノレートアニオン⁹⁾などの求核剤と付加-脱離型の置換反応が進行することが報告されている。しかしながら、ヘテロ原子として硫黄を組み入れたニトロアルケン類の反応性に関してはほとんど報告されていない¹⁰⁾。また硫黄含有化合物は、硫黄原子の取り得る酸化状態の相違により異なった性質を示すことがよく知られている¹¹⁾。従って共役ニトロアルケン類との組合せにより、さらに新しい反応性を期待することができる。

そこで著者は、 β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類を基質として用い、その反応性並びに合成反応への応用について検討を行なった。

第2章 研究の概要並びに著者の研究方針

通常の共役ニトロアルケン類は強力な親電子能を有しており、各種求核試剤に対して極めて良い反応性を示す。これに対して β 位にヘテロ原子を有する共役ニトロアルケン類の場合は、ヘテロ原子上の孤立電子対によりその親電子能が緩和され、その反応性が減弱されるものと考えられる。実際に富士等はニトロエナミン **1** を合成しそのX線回折分析より、アミノ基からニトロ基まで共役した平面を形成していることを見いだしている¹²⁾。

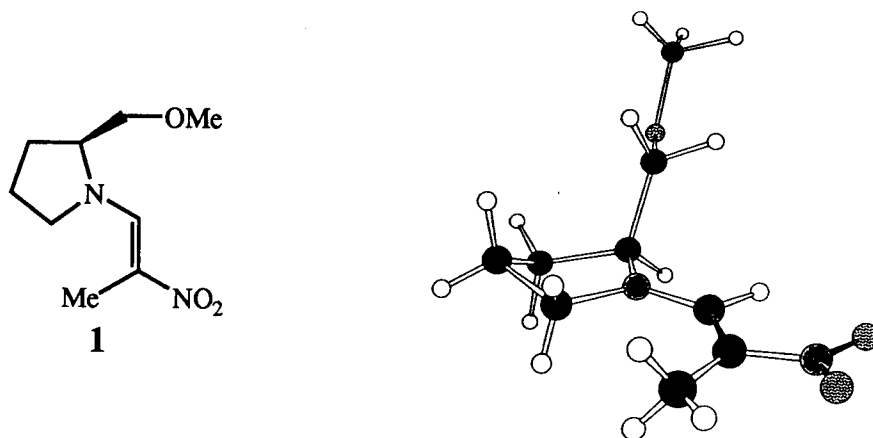
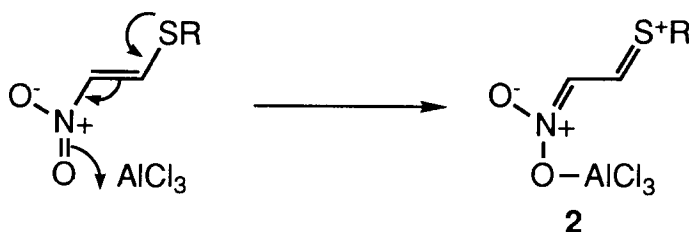


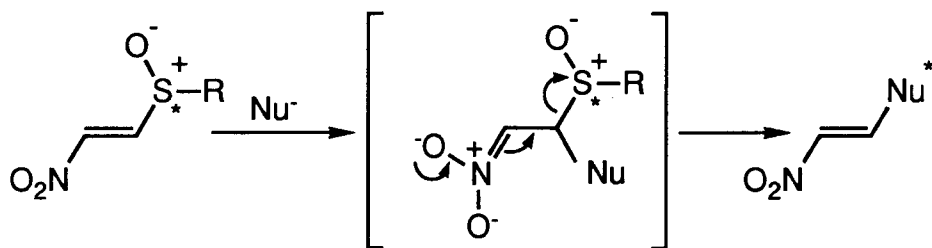
Fig.1

ヘテロ原子として硫黄を導入した場合も同様に、その孤立電子対により親電子能が減弱されるものと考えられるが、 AlCl_3 の様なハードな(硬い)ルイス酸を作用させれば、Scheme 1 に示すような thienium cation **2**¹³⁾ の形成が予想され、新しい反応性が期待できる。



Scheme 1

また、硫黄原子を酸化してスルホキシドとすれば、脱離基としての効果が増加するものと考えられ、求核試剤との付加-脱離型の置換反応がスムーズに進行するものと考えられる。さらに、スルホキシド部分をキラルにすることが出来れば、付加-脱離型置換反応の際に不斉誘導が期待できる (Scheme 2)。



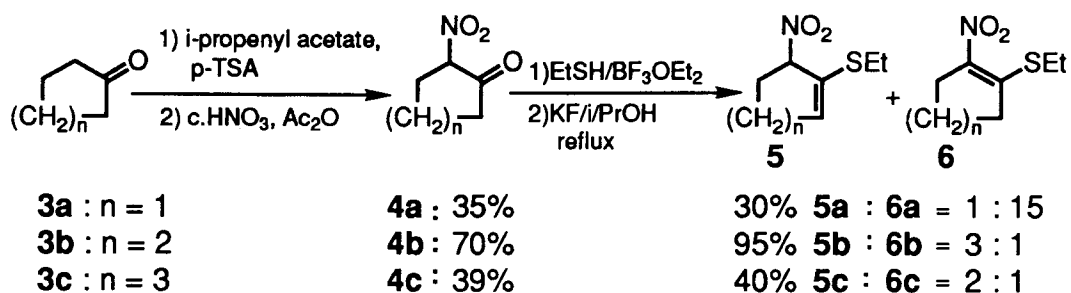
Scheme 2

また、このようにして得られた光学活性ニトロアルケンは、キラルビルディングブロックとしての応用が期待できることから、天然物のエナンチオ選択的全合成について検討した。以下、順を追ってその詳細について述べる。

第3章 AlCl₃存在下における 1-Ethylthio-2-nitroalkene類の反応性

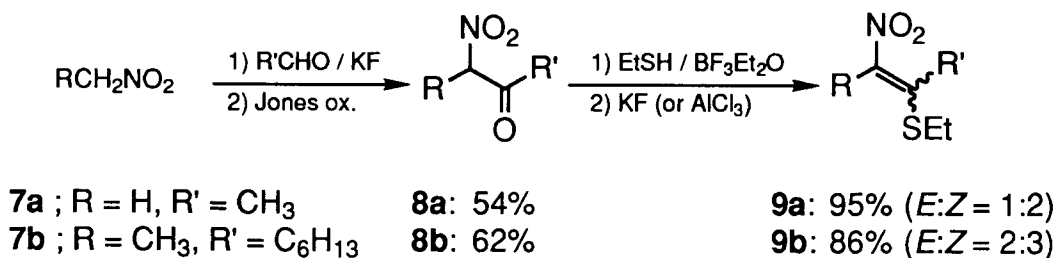
第1節 Thienium Cation を経由する Diels-Alder 型反応

環状ニトロアルケン類の合成法については、富士等の方法¹⁴⁾に従って、各々相当する環状アルカノンから4行程で得た (Scheme 3)。



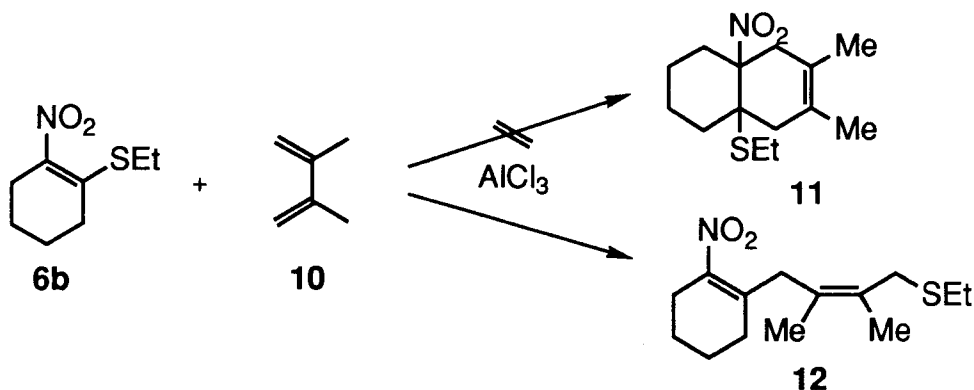
Scheme 3

また非環状ニトロアルケン類については、ニトロメタンおよびニトロエタンと相当するアルデヒドとの Henry 反応¹⁵⁾によりニトロアルコールを得、さらに酸化してニトロケトンを経た後、環状ニトロアルケンと同様の方法¹⁴⁾で合成した (Scheme 4)。



Scheme 4

基質として 1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (**6b**)を用い、AlCl₃存在下 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (**10**)と反応すると通常の Diels-Alder 生成物は得られず **12** が得られた (Scheme 5)¹⁶⁾。



Scheme 5

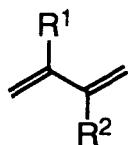
生成物の構造に関しては、 ^{13}C -NMR のシグナルが δ 147.0 (s) 及び 138.2 (s) ppm に、紫外吸収が 264 nm に現われていることから、通常の Diels - Alder 反応の生成物 **11** と異なる事は明らかである。また、生成物 **12** の側鎖の二重結合の立体化学に関しては、2 個のビニルメチル基の間に 7% の核 Overhauser 効果が認められることから、(Z) 体であると決定した。

次に、本反応の一般化を検討した。まず、環状ニトロアルケン **6b**、**6c** と種々のジエンと反応した結果を Table 1 に示す。

Table 1 Reaction of Cyclic Nitroalkenes **6b** and **6c** with Dienes.

entry	nitroalkene	diene	reaction time (min)	product	yield (%)
1	6b	10	15	12	70
2	6b	13	60	19	79
3	6b	14	90	20, 21^{a)}	68
4	6b	15	60	22	61(83) ^{b)}
5	6b	16	90	23	54
6	6b	17	420	24	54
7	6b	18	15	25	48(91) ^{b)}
8	6c	10	15	26	86
9	6c	15	15	27	82

a) A 10:1 mixture of **20** and **21**. b) Numbers in parentheses are the yields based on the consumed nitroalkene.



13 $R^1=R^2=H$

14 $R^1=H, R^2=Me$



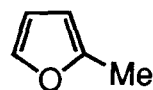
15



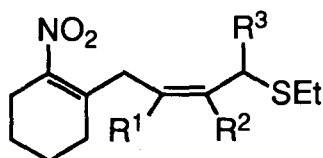
16



17



18

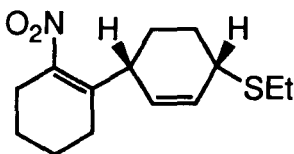


19 $R^1=R^2=R^3=H$

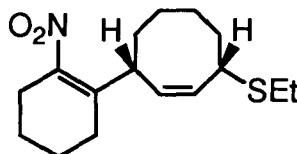
20 $R^1=Me, R^2=R^3=H$

21 $R^1=R^3=H, R^2=Me$

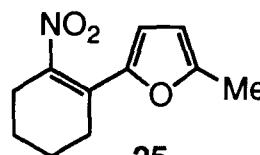
22 $R^1=R^2=H, R^3=Me$



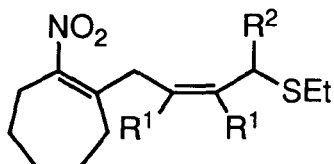
23



24

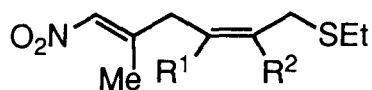


25



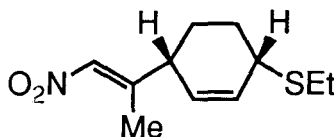
26 $R^1=Me, R^2=H$

27 $R^1=H, R^2=Me$

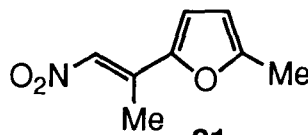


28 $R^1=R^2=Me$

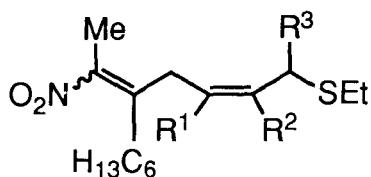
29 $R^1=Me, R^2=H$



30



31

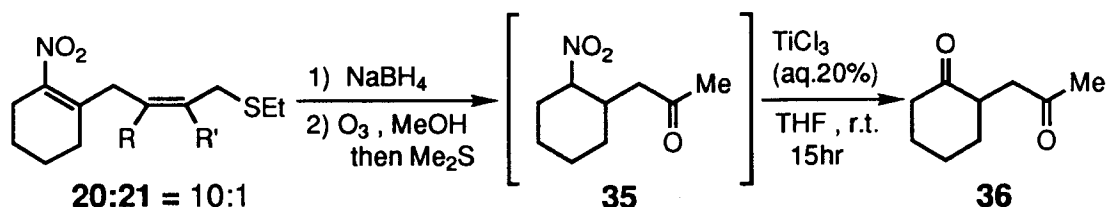


32 $R^1=R^2=Me, R^3=H$

33 $R^1=Me, R^2=R^3=H$

34 $R^1=R^3=H, R^2=Me$

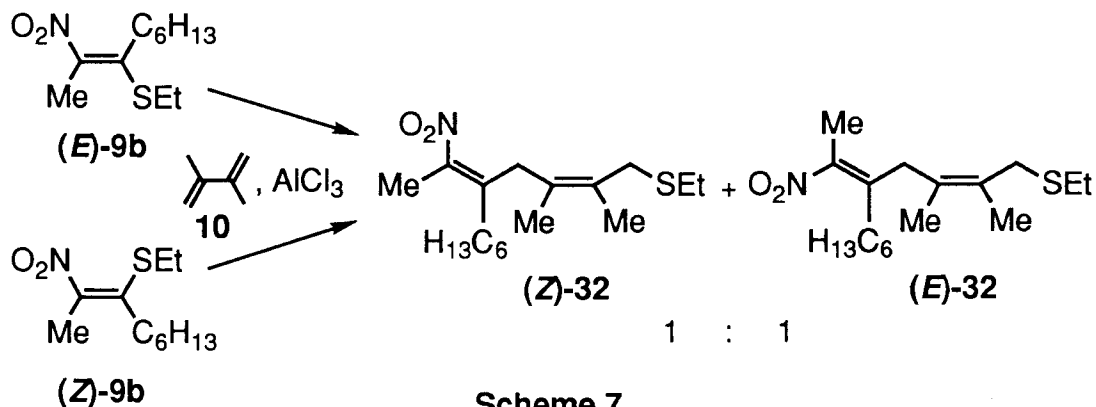
ジエンとして 2-methyl-1,3-butadiene (**14**) を用いた場合は位置異性体 **20** と **21** が 10:1 の比率で得られた (run 3)。主要生成物 **20** については Scheme 6 に示すように 3 段階でジケトン体 **36**¹⁷⁾ へ導き、その構造を同定した。



Scheme 6

もう一つの非対称ジエン **15** とニトロアルケン **6b** 及び **6c** とからは、各々 **22** 及び **27** が単一生成物として得られた (run 4、9)。環状ジエン **16** 及び **17** とニトロアルケン **6b** とからは、各々 **23** 及び **24** が生成物として得られた。またその立体に関しては、ニトロアルケン部分とエチルチオ基とが *cis* の関係にあることが ¹H-NMR のカップリング定数より判明した。さらに特殊な例として、ニトロアルケン **6b** と 2-methylfuran (**18**) との反応では 5 位置換のフラン **25** が得られた。

一方、非環状ニトロアルケン **9a** 及び **9b** の場合、二重結合に関して (*E*) 及び (*Z*) 体が存在するために、環状ニトロアルケン類の場合と比較してかなり複雑になる。しかしながら、ニトロアルケン (*E*) - **9b** 及び (*Z*) - **9b** を各々 AlCl₃ 存在下 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (**10**) と反応を行なったところ、(*E*)



Scheme 7

及び (*Z*) ニトロアルケンいずれの場合においても生成物 (*Z*) - **32** 及び (*E*) - **32** は 1 : 1 の比率で得られた (Scheme 7)。従って、以下の反応においては、(*E*) - 及び (*Z*) - **9b** を各々分離する事無く、反応に使用することにした。鎖状ニトロアルケン **9a** 及び **9b** と各種ジエン類との反応結果を Table 2 に示す。

Table 2. Reaction of Acyclic Nitroalkenes **9a** and **9b** with Dienes.

entry	nitroalkene	diene	reaction time (min)	product	yield (%)
1	9a	10	40	28	65
2	9a	14	30	29	56 ^{a)}
3	9a	16	60	30	71
4	9a	18	15	31	46
5	9b	10	30	32^{b)}	84(93) ^{c)}
6	9b	14	60	33^{b)}	72
7	9b	15	120	34^{b)}	63(73) ^{c)}

a) A 4:1 mixture of **29** and its stereoisomer. b) A 1:1 mixture of *E*- and *Z*-isomers. c) Numbers in parentheses are the yields based on the consumed nitroalkene.

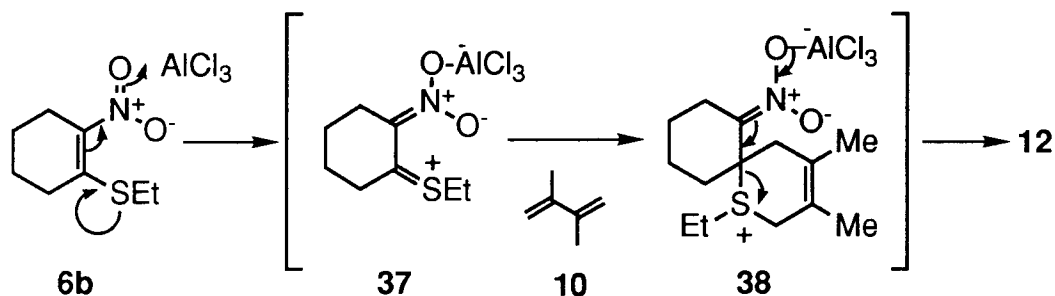
ニトロアルケン **9a** を用いた場合、全ての生成物 **28** - **31** において、ニトロ基の結合している二重結合は (*E*) の立体化学を有している (run 1-4)。これに対して、ニトロアルケン **9b** を用いた場合は、生成物 **32** - **34** のニトロ基の結合している二重結合に関しては、全て (*E*)、(*Z*) 体の約 1 : 1 の混合物であった (run 5 - 7)。

以上、Table 1 及び 2 より明らかな様に本反応は以下の 5 つの点が特徴的である。

- 1) エチルチオ基とニトロアルケン部分のジエン類への 1, 4 - 付加は全て位置選択的に進行する。
- 2) 1, 3 - ジエン類に由来する生成物の二重結合の立体化学は全て (*Z*) 体である。

- 3) 環状 1, 3 - ジエン類の場合は立体選択的に 1, 4 位でシス置換された環状アルケンのみが生成してきた。
- 4) 非対称ジエン類を用いた場合は、ニトロアルケン部分は電子豊富な末端に付加する。
- 5) 2-Methylfuran (**18**) を用いた場合は 5 位が置換されたフランが得られる。

これら全ての特徴は、thienium cation Diels-Alder 反応を経由して進行すると考えるとうまく説明できる。即ち Scheme 8 の様に、1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (**6b**) の 2 つの塩基性部分 (硫黄原子及び酸素原子) の内、より「硬い」塩基である酸素原子の孤立電子対が「硬い」ルイス酸である AlCl_3 と相互作用し **37** のような thienium cation を形成する^{18,19}。この **37** は 2 つの親ジエン部分を有しているが、この内炭素-硫黄二重結合の方が炭素-窒素二重結合よりも「軟らかい」と考えられる。従って、「軟らかい」求核試剤であるジエンは炭素-硫黄二重結合と反応し、Diels-Alder cycloaddition を経て環状スルホニウム塩 **38** を生成すると考えられる²⁰。さらに反応条件下炭素-硫黄結合が開裂して、最終生成物 **12** に至るものと考えられる。つまり、中間体として環状スルホニウム塩 **38** を経由するために二重結合の立体は (Z) になると考えられる。



Scheme 8

一般に鎖状 1, 3 - ジエン類の官能基化には Scheme 9 に示した様な 3 つの型がある。親電子付加において、速度論的支配の条件下では 1, 2 - 付加体 **41**

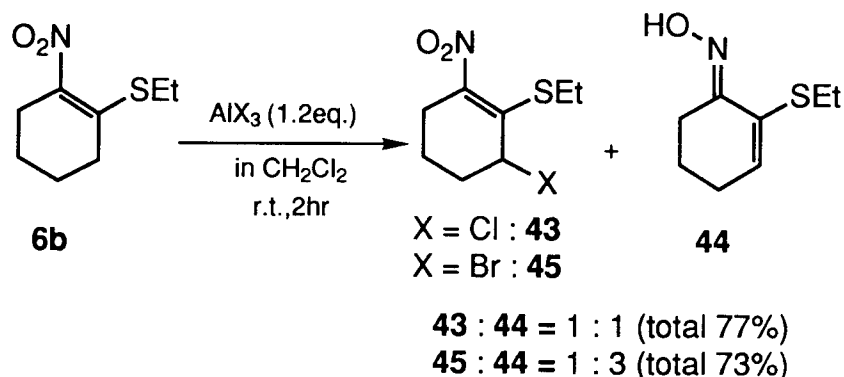
らの直接立体選択的 1,4 位シス置換環式アルケンの合成法としても有用であると考えられる。

また、2-methylfuran (**18**)を反応させた場合は、Scheme 10 に示した様に、当初の付加体 **42a** から **42b** が生成し、この中間体がフラン環の芳香族化により脱エタンチオール化 (**42b** - **42c**) を経て最終生成物 **25** に至るものと考えられる。

第 2 節 酸化還元反応

1-Ethylthio-2-nitrocyclohexene (**6b**)を AlCl_3 と反応させると、Scheme 11 に示すような 2 つの生成物 **43** 及び **44** が得られた。**44** におけるオキシムの立体に関しては、エチルチオ基と水酸基との steric hindrance により anti であると推測している。

これらは各々基質である **6b** を酸化 (**43**) 及び還元 (**44**) した型のものであり、しかも両者が約 1 : 1 の比率で得られてきていることから、この反応系内において酸化還元反応が進行していると考えられる。また、基質 **6b** と AlBr_3 とを同様に反応させると、生成物 **45** 及び **44** が、各々約 1 : 3 の比率で得られた (Scheme 11)。

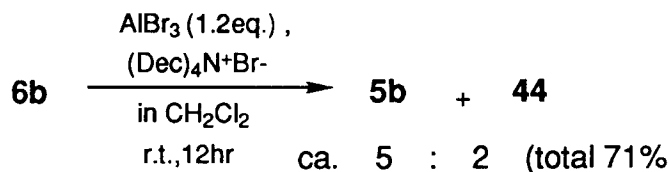


Scheme 11

これらアリル位ブロム体 **45** 及びオキシム **44** は、さらなる合成的変換が期待できるため各々の選択的な合成法について検討した。アリル位ハロゲン体を選択的に合成する為には、本不均化反応においてハロゲンがどのような型(アニオン or カチオン)で導入されているのかが問題となる。そこで不均化反応の機構について検討する目的も含めて以下の反応を行なった。

- 1) アニオンソースとしての tetradecylammonium bromide
- 2) カチオンソースとしての N-bromosuccinimide、 Br_2

この結果、1) の反応に関しては目的のアリル位ブロム体は全く得られず基質 **6b** の regio isomer **5b** 及びオキシム **44** が得られた (Scheme 12)。



Scheme 12

これに対して、2)の反応に関しては Table 3 の様な結果が得られた。ルイス酸を添加しない場合、過剰の NBS を用いても 3 日間反応して目的物が 39 % の収率でしか得られないのに対して、ルイス酸が存在する系では、反応速度並びに収率に大幅な改善が見られ、特にルイス酸及び NBS が共に基質に対して 1.2 当量存在すると室

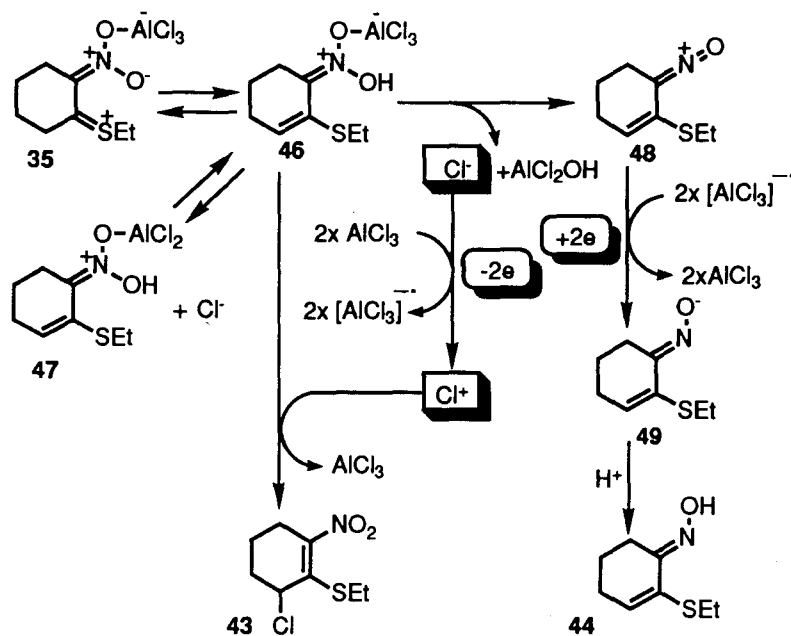
温、1 時間で目的物である **45** を選択的に 85 % の収率で得ることができた。また、ブロム化剤として Br_2 を用いても同様に室温 2 時間で生成物 **45** を 77 % の収率で選択的に得ることができた。

Table 3

6b		AICl ₃ -NBS		45	
		CH ₂ Cl ₂ , r.t.			
AICl ₃ (eq.)	NBS (eq.)	Time (hr)	Yield (%)		
0	2.2	72	39		
0.2	1.2	2.0	41		
1.2	1.2	1.0	85		
2.0	1.2	1.0	63		

次に反応機構について

であるが、以上の結果よりハロゲンソースはカチオンの形で基質に攻撃しているものと推察される。クロルカチオンの生成に関しては、系内に存在する過剰量の AlCl_3 が関与していると考えられる。即ち Scheme 13 に示した様に、 Cl^- から AlCl_3 が 2 電子奪って 2 モルの AlCl_3 のラジカルアニオンを形成、一方酸化されて生成した Cl^+ は中間体 **46** へ付加して 6-chloro-1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (**43**) を与える。その際、ニトロ基の酸素原子に付加していた AlCl_3 が脱離するものと考えられる。従って **46** から **43** に至る過程において、アリル位ハロゲン体が生成すると同時に、2 モルの AlCl_3 ラジカルアニ



Scheme 13

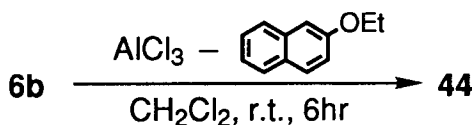
ラジカルアニオンが中間体 **48** を還元し、**49** を経て、オキシム **44** を生成するものと考えられる。AlBr₃ の場合、化合物 **45** と **44** の両者の生成比が 1 : 3 になったのは、Br⁻ → Br⁺ のイオン化ポテンシャルが Cl⁻ → Cl⁺ に比較して小さいため、より電子を与えやすく、従って、オキシム **44** の生成が優先されたものと考えられる²⁶⁾。また、基質として 1-ethylthio-2-nitrocyclopentene (**6a**)、-heptene (**6c**) についても検討を行なったが、これらの場合は相当する目的物を得ることが出来なかった。

次にオキシム **44** の選択的合成についてであるが、1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (**6b**) の不均化 (酸化還元) 反応において、AlCl₃ が電子の授受に参与していることは明らかである。従って、系内に AlCl₃ のラジカルアニオンを発生させることが出来れば還元反応が優先的に進行し、オキシム **44** のみを生成することが出来るものと考えられる。一般に AlCl₃ は、電子供与化合物の first ionization potential が約 8 eV 以下の場合に酸化能を有するとされている²⁷⁾。従って AlCl₃ のラジカルアニオンを発生させるためには first ionization pote-

オンが生成することになる。**44** の生成については、**46** から **43** に至る過程において生成した AlCl₃ のラジカルアニオンが関与していると考えられる。即ち、生成した 2 モルの AlCl₃

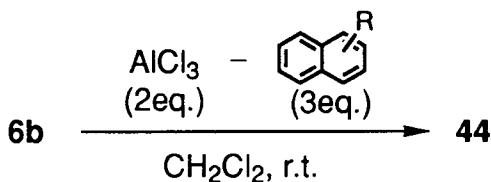
ntial が約 8 eV 以下の化合物が必要である。このような化合物としてはアルキルアリールスルフィドがあり、この first ionization potential が 8 eV 付近であることが報告されている²⁸⁾。実際、富士等は AlCl₃ と 1-ethylthionaphthalene との組合せにより、AlCl₃ のラジカルアニオンが発生することを報告している²⁹⁾。そこでこのようなナフタレン誘導体を電子供与化合物として用い、本還元反応について検討した。基質として 1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (6b) を用い、まず AlCl₃ とナフタレン誘導体との当量関係の最適化を行なった (Table 4)。ナフタレン誘導体として、5-ethoxynaphthalene を用いたところ AlCl₃ を 2 当量、5-ethoxynaphthalene を 3 当量用いた場合最も良い収率で目的のオキシム 44 が得られたが、両者を各々 1 当量以上ずつ加えれば、反応はスムーズに進行した。次に、ナフタレン誘

Table 4



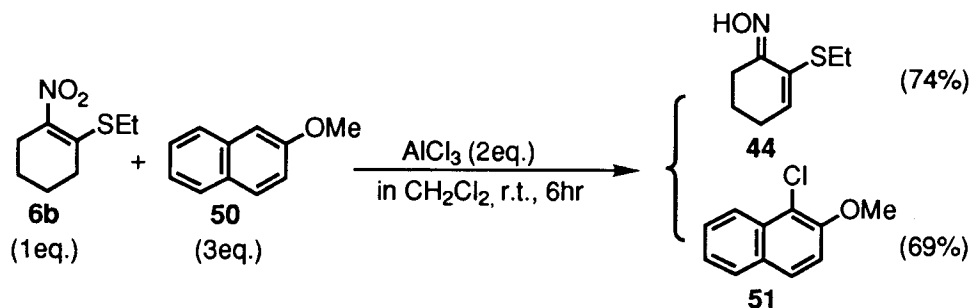
AlCl ₃ (eq.)	Naphthalene (eq.)	Yield (%)
0.1	3.0	0
0.5	3.0	22
1.0	3.0	62
2.0	0.5	6
1.2	1.2	60
2.0	1.2	47
2.0	2.0	71
2.0	3.0	74

Table 5



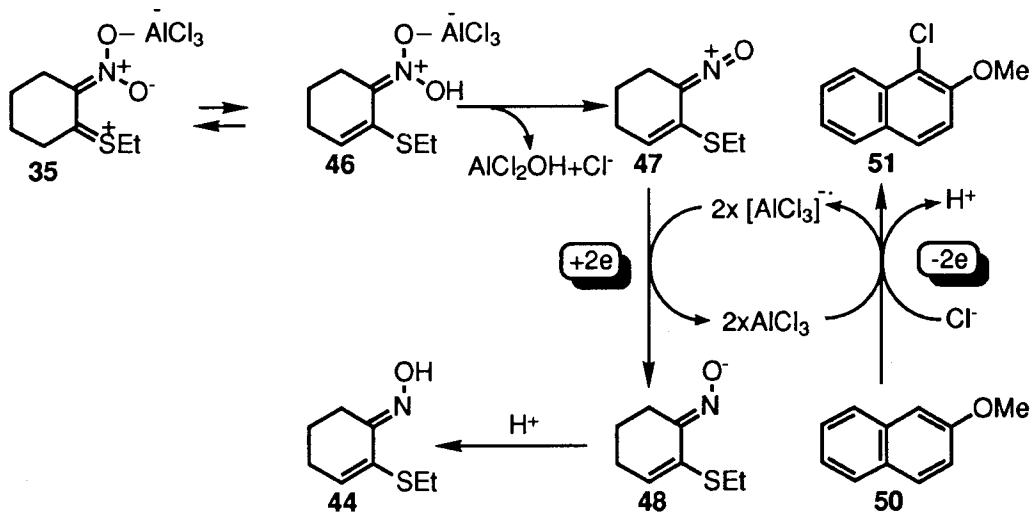
Naphthalene der.	Time (hr)	Yield (%)
1-Methoxy-	3.0	57
2-Methoxy-	6.0	74
1-Naphthol	2.5	72
2-Naphthol	4.0	77
1-Ethylthio-	1.5	62
2-Ethylthio-	2.0	50
Thioanisole	2.0	70
Naphthalene	24	0

導体の種類について検討した。当量関係は、先の条件検討で最も良い収率を与えた条件を用いた。その結果を Table 5 に示す。ナフトール類を用いた場合最も良い結果を与え、一方置換基を有しない naphthalene は全く効果が無いことが分かった。さらに、電子供与体であるナフタレン誘導体に関して検討を行なった。2-Methoxynaphthalene (**50**)を用いた場合は、1-chloro-2-methoxynaphthalene (**51**)が生成してきた (Scheme 14)。この生成物 **51** は、**50** を酸化した形のものであり、さらに基質の還元体であるオキシム **44** と **50** の酸化体である **51** がほぼ同じ収率で得られたことから、ナフタレン誘導体が基質の還元剤として作用していることは明らかである。また対照として、ニトロアルケン **6b** を加えない条件では、クロル体 **51** は全く得られなかった。

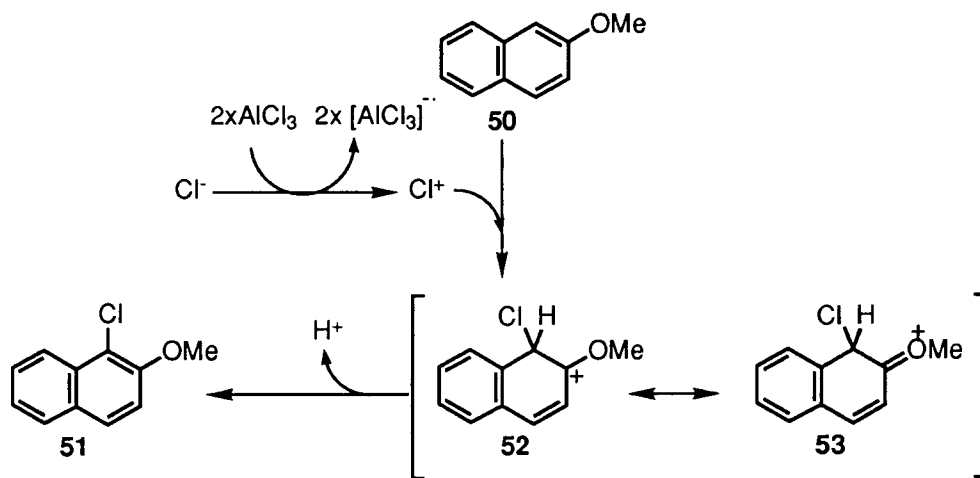


Scheme 14

以上の実験結果より、この還元反応に関する反応機構は Scheme 15 の様に考えられる。これは、還元剤としてナフタレン誘導体が作用しているところが異なる以外は Scheme 13 で示した反応機構と同様である。また、**51** の生成に関しては Scheme 16 の様に考えることができる。Naphthaleneを用いた場合は、その ionization potential が 8.14 eV²⁶⁾であり、AlCl₃ が酸化能を示す範囲 (8 eV 以下) を越えているため²⁷⁾還元反応が進行しなかったものと考えられる。以上の様に、還元剤としてナフタレン誘導体を用いて 1-ethylthio-2-nitrocyclohexene (**6b**) をオキシム **44** へ選択的に変換することができた。



Scheme 15

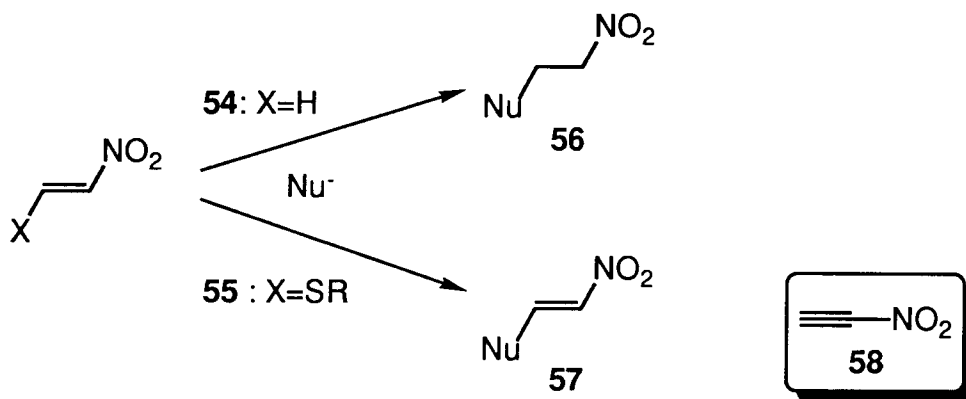


Scheme 16

第4章 キラルスルフィニル基を脱離基とする 付加・脱離型不斉誘導反応

第1節 1-Ethylsulfinyl-2-nitroalkene 類を基質とする 付加・脱離型求核置換反応

一般に共役ニトロアルケン類は優れたマイケルアクセプターである。Scheme 17 に示すように、通常の共役ニトロアルケン ($X=R$) は、各種求核剤と反応して、生成物 **56** を与える。



Scheme 17

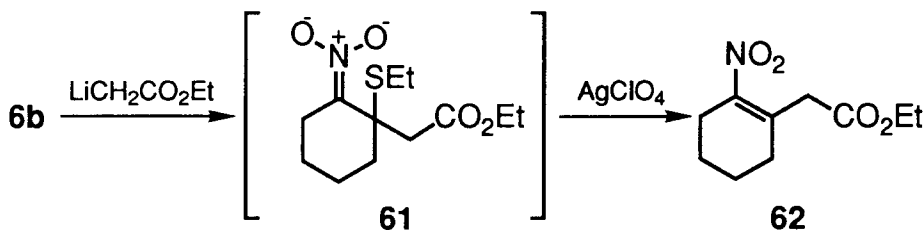
これに対して1-ethylthio-2-nitroalkene 類の場合、いったん求核剤が付加した後にエチルチオ基の脱離能により脱離反応まで一気に起こり、化合物 **57** が生成することが考えられる。即ち、1-ethylthio-2-nitroalkene 類はニトロアセチレン等価体 **58** と言える。そこで著者は最初に、求核剤として有機リチウム試薬、Grignard 試薬、Gilman 試薬の3種類の有機金属試薬を用い検討を行なった。その結果を Table 6 に示すが、いずれの場合も収率は低く合成的な応用に満足のいく結果は得られなかった³⁰⁾。

また、求核剤としてエノレートアニオンを用いた場合については、富士等が若干の検討を行なっている³¹⁾。即ちエステルエノレートアニオンとの反応

において、エノレートアニオンのみとでは反応が全く進行せず原料回収に終わったが、エノレートアニオンを反応させた後に AgClO_4 を加えると、付加-脱離型置換反応の進行した目的化合物 **62** が得られることを見出している (Scheme 18)。

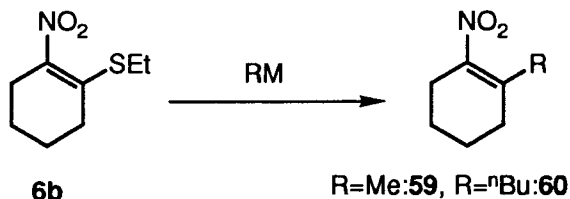
これはエノレートアニオンがいったん付加したニトロネート **61** から「軟らかい酸」 (Ag^+) と「軟らかい

塩基」 (S) との相互作用によりスルフェニル基を強制的に脱離させるという方法である。しかしながら、本法は重金属である Ag^+ を改めて加えなければならず、理想の付加-脱離型求核置換反応とは言いがたい。しかし、この反応結果からスルフェニル基の脱離能を高めることが出来れば、付加から脱離まで一気に反応が進行するものと考えられる。



Scheme 18

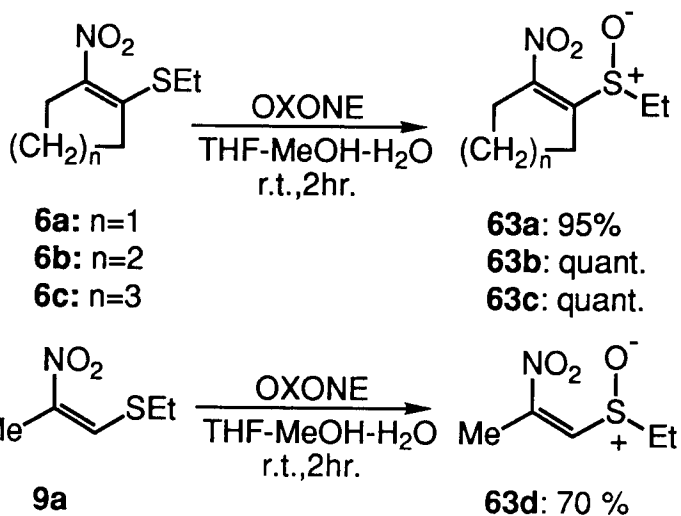
Table 6



RM	Product	Yield (%)
MeLi	59	17
nBuLi	60	48
MeMgBr	59	31
nBu_2CuLi	60	44

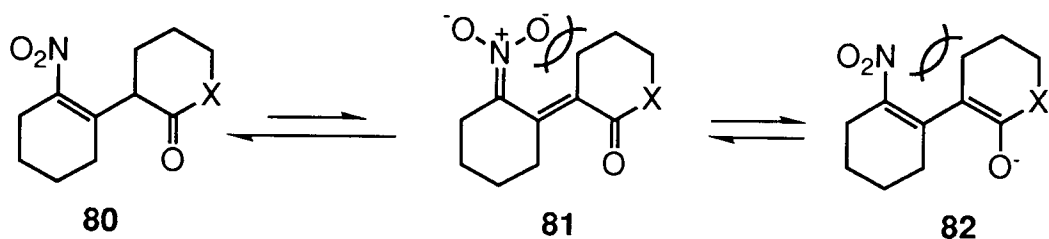
そこで著者は、スルフェニル基をより良い脱離基であるスルフィニル基に変換して本反応を検討した。Scheme 19 に示すように、1-ethylthio-2-nitroalkene 類を OXONE (potassium peroxymonosulfate) で酸化し各々対応する 1-ethylsulfinyl-2-nitroalkene を高収率で得た³²⁾。まず有機金属試薬について検討を行な

ったが、アルキルリチウム、Grignard、Gilman 試薬、いずれの場合も基質が分解した様子で、目的のニトロアルケンは全く得られなかった。次に、エノレートアニオンについて検討を行なった。その結果を Table 7 にまとめた。活性メチンのニトロアルケン化のみではなく、活性メチレンのニトロアルケン化を行なうこ

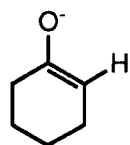


Scheme 19

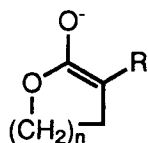
ともできた (run.1 - 4, 6, 9, 15, 19)³⁰⁾。一般に活性メチレンのニトロアルケン化に関しては、鎖状ニトロエナミンなどを用いた実験では、生成物が *aci-nitro* 型になってしまい、目的の生成物を得ることができないと報告されている³³⁾。実際、著者の開発した鎖状 1-ethylsulfinyl-2-nitropropene (**63d**) を用いて活性メチレンのニトロアルケン化を行なったが、この場合は目的のニトロ化合物を得ることはできなかった。従って、活性メチレンのニトロアルケン化は立体的な因子により左右されると考えられる。即ち、環状の基質 (ニトロアルケン) と環状のエノレートとの生成物 **80** はエノール化することにより共役系の延びた **81** 並びに **81** と平衡状態にある **82** を生成すると考えら



Scheme 20



64

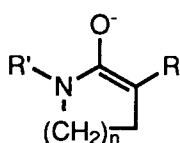


65a : n = 1, R = H

65b : n = 1, R = Me

66a : n = 2, R = H

66b : n = 2, R = Me



67a : n = 1, R = H, R' = Me

67b : n = 1, R = Me, R' = Me

67c : n = 1, R = Et, R' = Me

67d : n = 1, R = Allyl, R' = Me

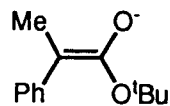
68a : n = 2, R = H, R' = Me

68b : n = 2, R = Me, R' = Me

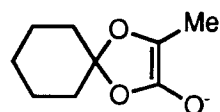
68c : n = 2, R = Allyl, R' = Me

68d : n = 2, R = H, R' = Bn

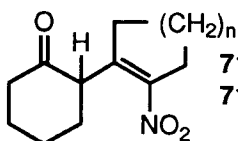
68e : n = 2, R = Me, R' = Bn



69

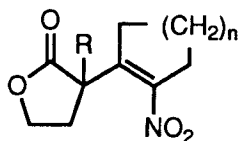


70



71a : n = 2

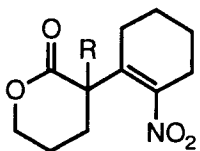
71b : n = 3



72a : n = 2, R = H

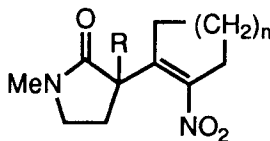
72b : n = 3, R = H

72c : n = 3, R = Me



73a : R = H

73b : R = Me



74a : n = 1, R = Me

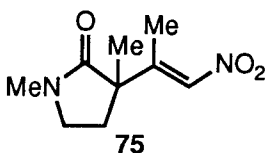
74b : n = 2, R = H

74c : n = 2, R = Me

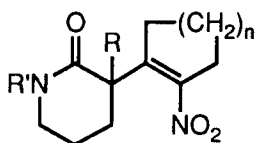
74d : n = 2, R = Et

74e : n = 2, R = Allyl

74f : n = 3, R = Me



75



76a : n = 1, R = Allyl, R' = Me

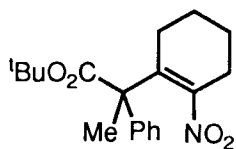
76b : n = 2, R = H, R' = Me

76c : n = 2, R = Me, R' = Me

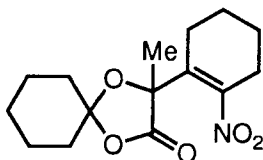
76d : n = 2, R = Allyl, R' = Me

76e : n = 2, R = H, R' = Bn

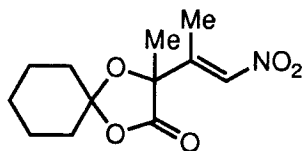
76f : n = 2, R = Me, R' = Bn



77



78



79

Table 7

Run	Enolate	Sulfoxide	Time(h)	Product	Yield%
1	64	63b	1.0	71a	80
2	64	63c	0.5	71b	100
3	65a	63b	1.0	72a	90
4	65a	63c	0.5	72b	82
5	65b	63c	0.5	72c	100
6	66a	63b	50min	73a	94
7	66b	63b	1.0	73b	66
8	67b	63a	1.0	74a	80
9	67a	63b	1.0	74b	58
10	67b	63b	1.0	74c	92
11	67c	63b	1.0	74d	89
12	67d	63b	1.0	74e	87
13	67b	63c	0.5	74f	93
14	67b	63d	1.0	75	69
15	68c	63a	1.0	76a	71
16	68a	63b	1.0	76b	72
17	68b	63b	2.5	76c	74
18	68c	63b	1.0	76d	93
19	68d	63b	1.0	76e	55
20	68e	63b	1.0	76f	67
21	69	63b	0.5	77	94
22	70	63b	0.5	78	84
23	70	63d	1.0	79	54

れる。しかし、Scheme 20 に示した様に、**81** 並びに **82** は同一平面内にニトロ基と環のメチレン基とが存在することになり、両者の立体障害が非常に大きくなるものと考えられる。従って、**81**、**82** の様な型をとることは不利となり、aci-nitro 型化合物は得られなかったと推察できる。

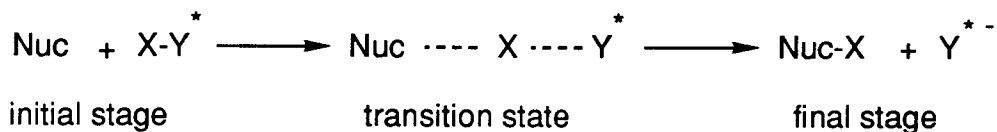
一般にニトロアルケン類の付加-脱離型置換反応はニトロエナミンに関して知られているが、エノレートアニオンに対する反応性は比較的緩和である⁹⁾。これに対して1-ethylsulfinyl-2-nitroalkene 類は、有機金属試剤に対しては満足のゆく結果を与えなかったものの、各種エノレートアニオンによる置換反応に関しては、低温 (-78 °C) で速やかに進行し目的の化合物を収率良く与えることが分かった。

以上、ニトロアセチレン等価体 **58** としての利用を考える場合、1-ethylsulfinyl-2-nitroalkene 類は目的にかなった有用な化合物であると言えることができる。

第2節 付加-脱離型不斉誘導反応

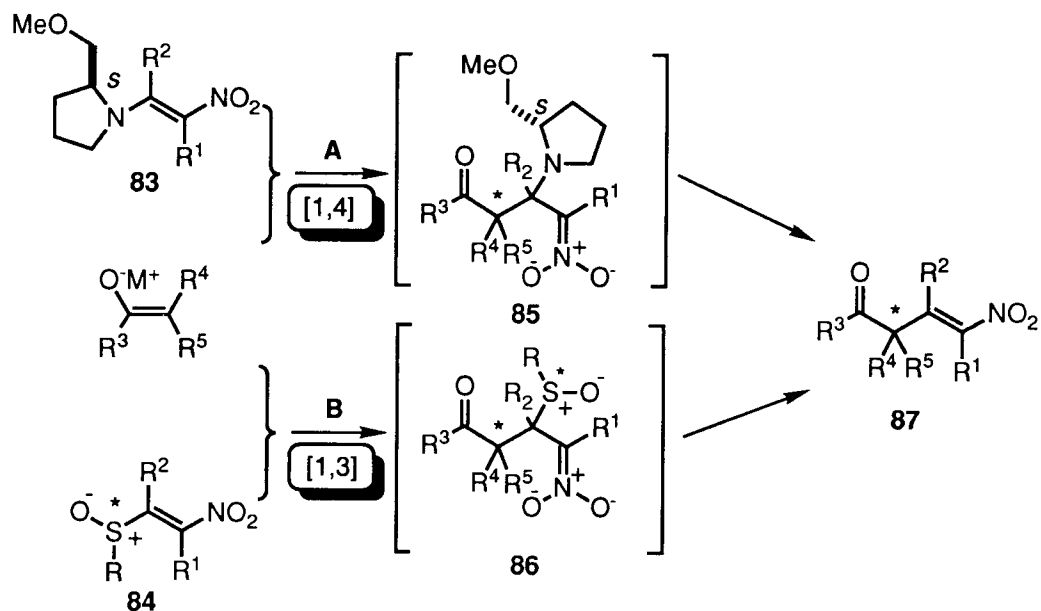
第1項 不斉ニトロアルケン化反応

一般に Scheme 21 に示すような S_N2 型反応では、求核剤が不斉補助基の反対側を攻撃する上、遷移状態において炭素と脱離基の結合が伸びているため不斉誘導の効率が良くないと考えられる。事実 Murphy 等によって初めて報告された不斉脱離基を利用する分子内アルキル化反応の不斉収率は思わしいものではなかった³⁴⁾。



Scheme 21

しかしながら、脱離の段階の前に付加という段階を組み入れることが出来れば、不斉誘導はこの付加の段階で起こるためより良い不斉収率が得られる



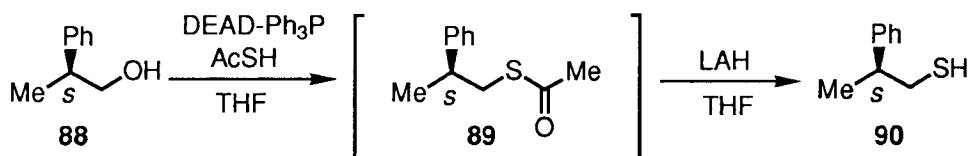
Scheme 22

ものと考えられる。富士等はこの観点からキラルニトロエナミン **83** を設計し4級炭素の構築に成功している (Scheme 22)³⁵⁾。

Scheme 22 における遷移状態 **85** において、この不斉誘導は [1, 4] の誘導であることが分かる。一般に不斉補助基のキラル部分と不斉が誘導される元素 (炭素) との距離が近ければその効率は良くなる。著者が開発した 1-ethyl-sulfinyl-2-nitroalkene (**84**) のスルホキシドをキラルにすることが出来るならば、[1, 3] の不斉誘導 [遷移状態 (**86**)] となり、ニトロエナミンに比較してより良い不斉収率が期待できる。そこで、著者は不斉スルフィニル基を有する共役ニトロアルケン類の合成及びそれを反応剤とする付加-脱離型求核置換反応について検討を行なった。

最初に基質であるキラルスルホキシド合成についてであるが、その不斉合成に関しては様々な報告がなされている³⁶⁾。その内酵素を用いる方法^{36a)}を検討してみたが、目的のキラルスルホキシドを得ることは出来なかった。また他の方法^{36b, c, d, e)} に関しても不斉収率が良いとは言えず、原料合成という観点から考えると必ずしも良い方法とは言えない。そこで硫黄官能基の末端に不斉を予め組み入れておき、そのキラリティーを利用してキラルスルホキシドを合成した。

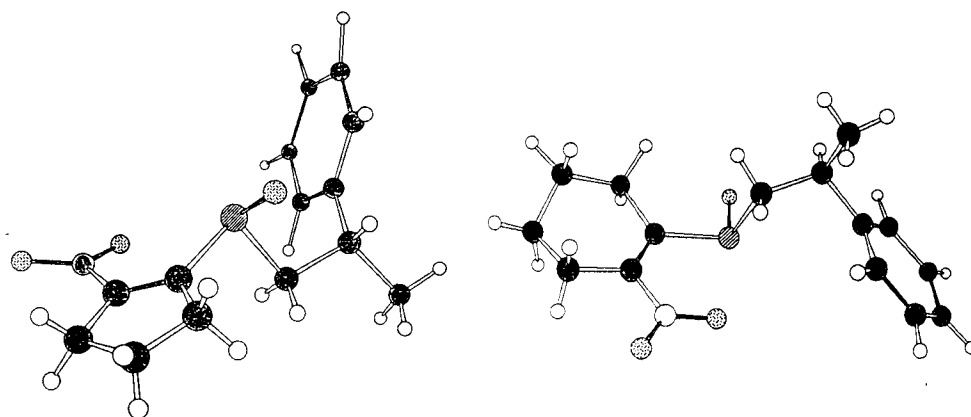
キラルスルフィドの合成については、硫黄求核試剤による付加-脱離型置換反応を利用した。即ち、ラセミ体スルホキシド **63a**、**63b** と別途合成したキラルなチオール類とのいわゆる S-S 交換反応を行なった。キラルチオール (**90**)³⁷⁾ は光学活性アルコール (*S*)-2-phenyl-1-propanol (**88**) を原料としチオ酢酸と光延反応³⁸⁾ を行なうことにより合成した (Scheme 23)。



Scheme 23

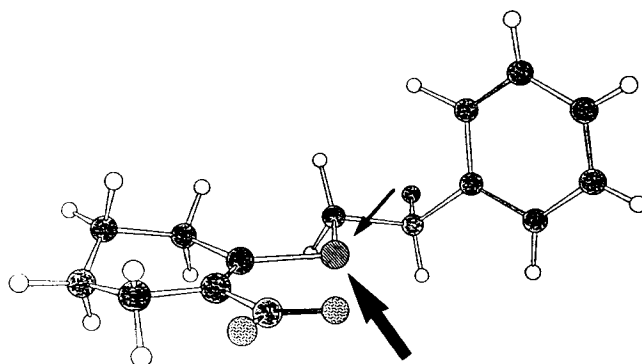
次のS-S 交換反応はスムーズに進行し、高収率で目的のキラルスルフィドを得ることができた (Scheme 24)。

92a、92b のX線回折分析の結果を示す。



92a

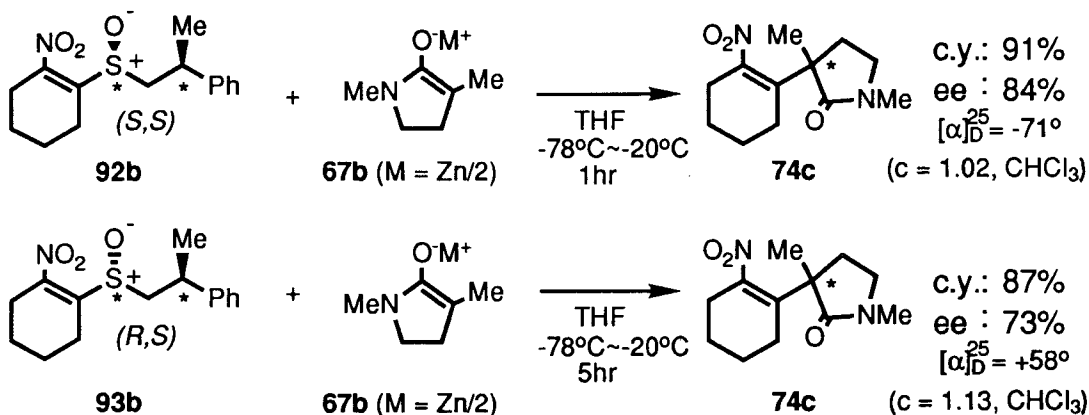
92b



91b

Fig.2

(S) 体の側鎖を用いた場合、硫黄原子における絶対配置は (S) のものが優先的に得られてくるという立体選択性に関しては以下の様に考えている。溶液中においてもスルフィド **91b** がX線回折図と同様なコンフォメーションをとっているものと仮定すると、スルフィド **91b** において硫黄原子上の2つの孤立電子対の内、立体的に込みあっていない pro-S 側から酸化剤が攻撃するのが有利であり、その結果絶対配置が (S,S) のキラルスルホキシド体が優先的に得られたと考えられる (Fig.2)。



Scheme 25

先的に得られた (run 4)。この結果より、counter cation が何らかのキレーション効果により反応の立体化学を制御しているものと考えられる。また、ラクタムの α 位の置換基に関しては、メチル基の場合は -20°C で反応が進行し不斉収率 84% が観察されたが、エチル、アリル基の場合は -10°C まで反応温度を上げなければ反応が進行せず、この昇温のために不斉収率が若干落ちたと考えられる (run 5-7)。さらに、5員環ラクタム (pyrrolidone) と 6員環ラクタム (piperidone) エノレートとの反応を比較したところ、6員環ラクタムエノレートをを用いた場合の方がより良い ee を与えることが分かった (run 2 と 10、5 と 12)。また活性メチレンの不斉ニトロアルケン化も行なうことができた。(run 2、9、10、15)。これは前節で考察した様に、脱プロトン化することにより生成するエノレートが不安定なため、エノール化が起こらず不斉誘導が行なわれたものと推察できる (Scheme 20)。実際、化合物 **76b** をピリジン存在下重メタノール中室温で 2 日間反応したが、D 化された生成物は全く得られなかった⁴⁰⁾。また、5員環のキラルスルホキシド **93a** についても同様の検討を行なったが、収率、ee 共に余り良くなかった (run 1, 8)。

以上キラルな 1-alkylsulfinyl-2-nitroalkene 類は各種求核試剤とスムーズに付加-脱離型の不斉誘導反応を起こし、特にラクタムエノレートをを用いた場合は、収率、ee 共に良好な結果を与えることが分かった。

Table 9

run	sulfoxide	enolate ^{a)}	counter cation	temp. °C	time, h	product	yield, %	% ee ^{b)}	$[\alpha]_D^{25}$	c (CHCl ₃)
1	92a	67b	Zn ²⁺	-78 ~ 0	2	74a	71	9	-13.9	1.04
2	92b	67a	Zn ²⁺	-78 ~ -20	1	74b	89	43	+11.9	1.02
3	92b	67b	Li ⁺	-78	1	74c	96	33	-27.1	1.14
4	92b	67b	Li ⁺	-78	1	74c	92	4 ^{c)}	+2.5	1.23
5	92b	67b	Zn ²⁺	-78 ~ -20	1	74c	95	85	-75.6	1.03
6	92b	67c	Zn ²⁺	-78 ~ -10	0.5	74d	93	82	-66.7	1.02
7	92b	67d	Zn ²⁺	-78 ~ -10	0.5	74e	94	81	-41.3	0.56
8	92a	68c	Li ⁺	-78	1	76a	72	69	+4.2	1.13
9	92b	68a	Li ⁺	-78	1	76b	70	44		
10	92b	68a	Zn ²⁺	-78 ~ -20	1	76b	99	87	+29.7	1.13
11	92b	68b	Li ⁺	-78	1	76c	95	85		
12	92b	68b	Zn ²⁺	-78	1	76c	93	>98	-21.7	1.16
13	92b	68c	Li ⁺	-78	1	76d	97	89		
14	92b	68c	Zn ²⁺	-78	1	76d	96	>98	-47.8	1.30
15	92b	68d	Zn ²⁺	-78 ~ -20	1	76e	91	-- ^{d)}	+32.7	1.19
16	92b	68e	Zn ²⁺	-78 ~ -20	1	76f	99	>98	-22.7	0.39

a) Three mol equiv. for lithium enolate and 6 mol equiv. for zinc enolate. b) Determined by ¹H-NMR with (*R*)-(+)-binaphthol. c) With HMPA. d) Enantiomeric excess has not been determined.

第2項 Enantiomeric excess の測定法

前項の様に得られた光学活性なニトロアルケン類の ee を測定するためにシフト試薬を用いて行なうことにした。通常シフト試薬としてはユーロピウムに代表されるランタノイド系シフト試薬が用いられる。そこでまず、Eu(hfc)₃を用いたが、得られたチャートは Fig. 3 の B に示した様になった。ユーロピウムを用いたチャートではもはやオリジナルチャートと比較することができず、先の反応で合成したラクタム環を有するニトロアルケン類には応用できないことが分かった。そこで、新しいシフト試薬の開発を検討した結果、光学活性 1,1'-bi-2-naphthol (**94**) が良い結果を与えることが分かった (Fig.3 の C)⁴¹⁾。従って、ラクタム環を有するニトロアルケンに関しては全て光学活性

Table 10

Relationship Between Chemical Shift Value ^{a)} and Molar Ratio of Binaphthol to the Guest Compounds

Entry	Guest compound	Chemical shift δ (ppm) ^{b)}	
1	Et- $\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}$ -CH ₃	2.806 (0)	2.317 (1) 2.367 (1)
2	Ph- $\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}$ -CH ₃	1.377 (0)	1.124 (1) 1.167 (1)
3	Ph- $\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}$ -CH ₃	4.860 (0)	4.680 (2) 4.720 (2)
4	Bu- $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{S}^+}}$ -CH ₃	2.367 (0)	2.315 (3) 2.333 (3)
5	Ph- $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{S}^+}}$ -CH ₃	2.717 (0)	2.654 (1) 2.667 (1)
6	Ph- $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{Se}^+}}$ -CH ₃	2.627 (0)	2.463 (1) 2.483 (1)

a) Of protons italicized. b) Numbers in parenthesis are molar ratio of binaphthol to the guest compounds.

な **94** を用いて ee を測定した。また、**94** はこれらニトロアルケンのみならず、alcohol、amine、sulfoxide、selenoxide、phosphinate、arsenoxide の ee の測定にも有効であることが分かった (Table 10)。

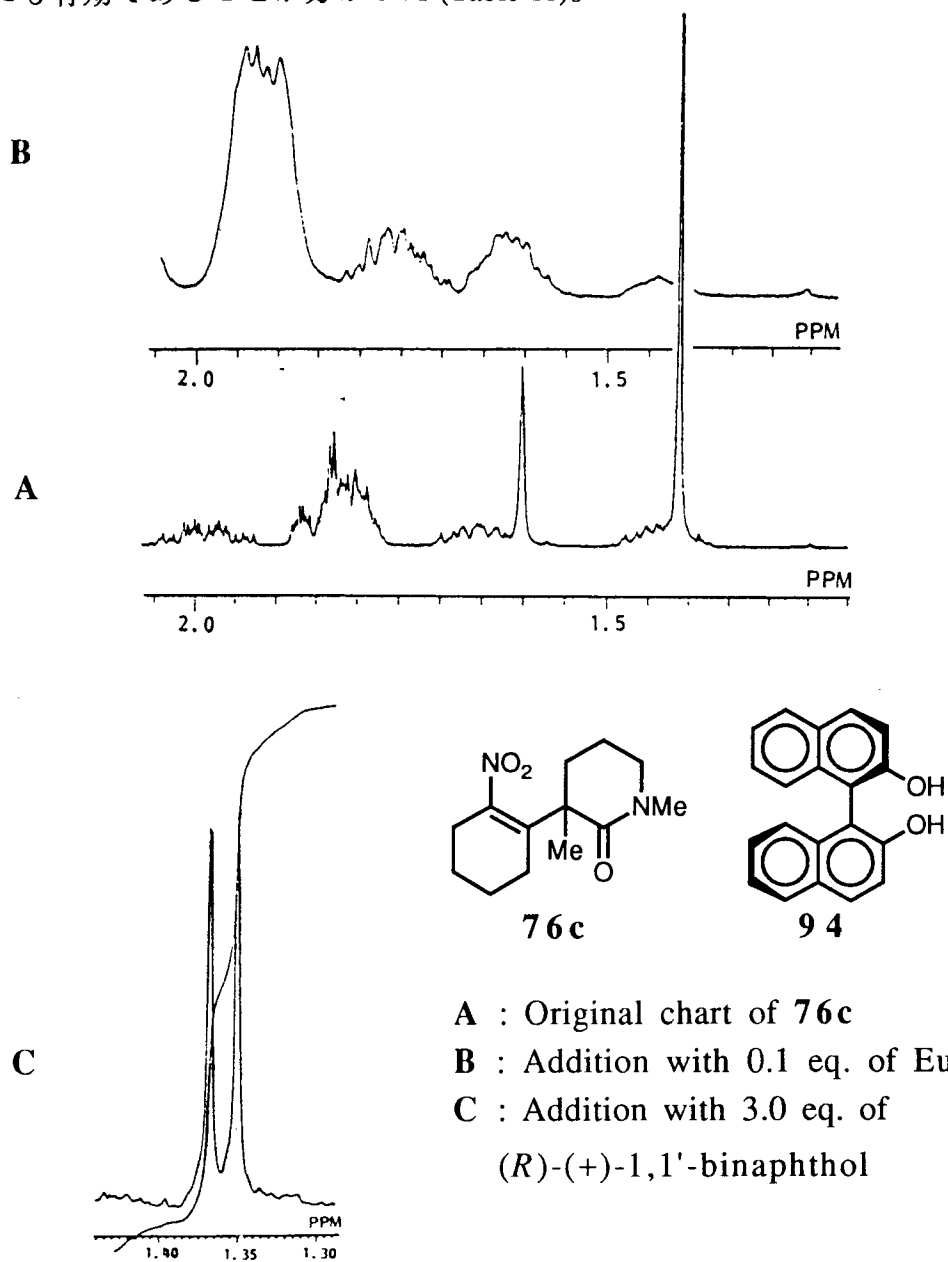
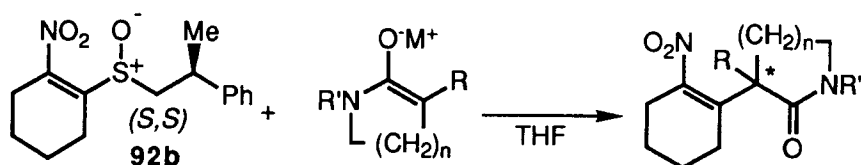


Fig.3

第3項 反応機構並びに遷移状態に関する考察

付加-脱離型不斉誘導反応の機構を考察するために、ラクタム類との反応について詳細を検討した。まず4級炭素における絶対配置についてであるが、これは第5章で述べる様に esermethol (**96**) への変換を行ない、4級炭素の絶対配置は (*S*)⁴²⁾ であることを証明した。そこで本不斉誘導反応で合成した主なニトロアルケン類の4級炭素の絶対配置を決定するためにCDスペクトルを測定した。Table 11 にキラルなスルホキシド **93b** を用いて得られた化合物 **74b** - **74e**、**76b** - **76f** についての結果を示した。

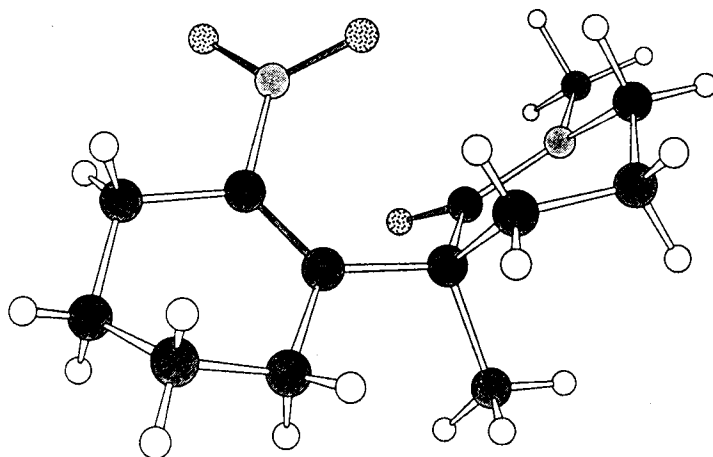
Table 11



n	R	R'	Product	$[\alpha]_D$	$\lambda_{\text{ext}}(\text{nm}) (\Delta\epsilon)$ (MeOH)
1	H	Me	74b	+12	337 (+0.1), 259 (-0.1)
1	Me	Me	74c	-76	336 (-4.1), 276 (+6.3)
1	Et	Me	74d	-67	336 (-3.8), 271 (+5.8)
1	Allyl	Me	74e	-41	337 (-3.1), 272 (+4.5)
2	H	Me	76b	+30	344 (+0.9), 249 (-1.6)
2	Me	Me	76c	-22	338 (-6.3), 276 (+13.7)
2	Allyl	Me	76d	-48	337 (-3.8), 276 (+10.8)
2	H	Bn	76e	+33	342 (+1.0), 250 (-1.6)
2	Me	Bn	76f	-23	338 (-3.8), 275 (+8.0)

4級炭素上の置換基がH以外のアルキル基の場合 (**74c**-**74e**、**76c**、**76d**、**76f**) は全て340 nm 付近に負の、275 nm 付近に正のコットン効果を共通して示すことより、これらの化合物の4級炭素の絶対配置は全て (*S*) であると推察される。これに対して置換基がHの場合は、CDのコットン効果のパターンがアルキル置換基の場合とは全く反対のパターン (340 nm 付近に

負の、275 nm 付近に正のコットン効果)を示すことが分かった。この場合は他のアルキル基とは異なりニトロ基の酸素原子とHとの間で水素結合をすることができるということである。これは6員環構造をとり、そのコンホメーションをかなり安定化すると考えられる。これに対して置換基にメチル基を有する化合物 **74c** についてX線回折分析を行なったところ Fig.4 の様な構造をとっていることが分かった。



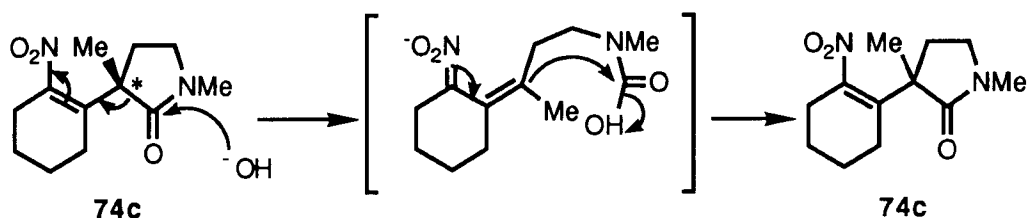
74c

Fig.4

即ち、ニトロ基と4級炭素上のメチル基との立体反発により、その障害を避けるコンホメーションをとっている。さらに精査してみると、ニトロ基の酸素原子とラクタム環のカルボニル基との距離が2.604 Åで、かなり近づいている。またニトロ基が存在する平面は共役している二重結合の平面から約30°ねじれており、しかもカルボニル基の存在する平面とはほぼ平行であることが判明した。これは、静電的な相互作用並びに軌道相互作用が働いているものと考えられる。

これら2つのコンホメーションにおけるラクタムカルボニル基に関するオクタントを考慮した場合、ニトロ基の位置が置換基Hの場合とアルキル基の場合で逆の符号になる。従って、CDスペクトルにおいても、逆のコット

ン効果を示したものと考えられる。また本反応を塩基性条件下で quench した場合、ee が 27 % と酸性条件下 (ee = 84 %) に比較してかなりの低下が観察された。これは生成物のニトロアルケンが Scheme 26 に示した様に一部 OH⁻ の求核攻撃を受け、一端炭素-炭素結合が切断されて不斉を失い、同条件下で再び閉環するためと考えられる。



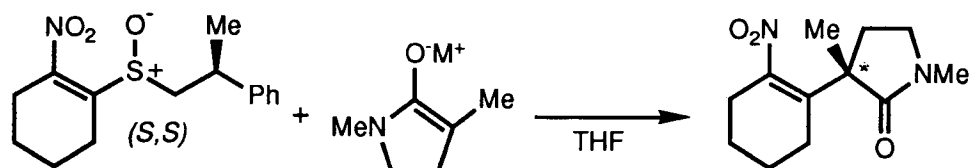
Scheme 26

さらに本反応に於ては、エノレートアニオンの当量を増加させると収率が向上する傾向があることから平衡が存在するのではないかと考え、エノレートの当量と収率及び ee との関連について検討を行なった。Table 12 にその結果を示すが、カウンターカチオンが Li⁺ の場合は 2 当量で反応は完結した。それ以下の当量のエノレートアニオンでは、原料の残余が認められた。これに対して、Zn²⁺ の場合は 2 当量のエノレートアニオンでは化学収率に関しては良好な結果を与えるものの、ee に関しては必ずしも満足のいく結果は得られず (56 %)、3 当量のエノレートアニオンを作用させることにより 82 % ee まで上昇させることができた。確認のために、5 当量のエノレートアニオンについても検討したが 3 当量の場合と同様の結果が得られた。従って、Zn²⁺ の場合高い不斉収率を得るためには最低 3 当量のエノレートアニオンが必要であるということが分かった。

富士等は、ニトロエナミンを用いた付加-脱離型不斉誘導反応において、ニトロエナミンとアルキル金属との配位性を考慮し、その rigid な錯体形成による不斉場での不斉誘導を提唱している⁴⁴⁾。キラルスルホキシドを用いた本反応においても以下の事実が確認された。

1. 反応を完結させるためには過剰のエノレートが必要である。

Table 12



Run	M+	Eq. of Enolate	Condition Temp, °C (hour)		Yield ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	Li ⁺	1eq.	-78	(0.5)	57	c)
2	Li ⁺	1eq.	-78 → -20	(0.5)	78	c)
3	Li ⁺	2eq.	-78	(0.5)	96	34
4	Li ⁺	3eq.	-78	(0.5)	89	33
5	Zn ²⁺	1eq.	-78 → -10	(1.0)	59	45
6	Zn ²⁺	2eq.	-78 → -20	(1.0)	95	56
7	Zn ²⁺	3eq.	-78 → -20	(1.0)	98	82
8	Zn ²⁺	5eq.	-78 → -20	(1.0)	98	82

a) Isolated yield. b) Determined by 400 MHz ¹H-NMR with BNO. c) Not determined.

2. Zn²⁺ エノレートの場合当量を増加させることにより、ee の上昇が観察された。

上記2点を考慮すると、本反応においてもニトロエナミンと同様にアルキル金属との錯体形成による不斉場での不斉誘導と考えることができる。即ち、Zn²⁺ エノレートを3当量以上用いた場合は、ニトロ基とスルフィニル基各々1当量ずつキレートすることができるため、かなり rigid な構造が形成できると考えられる (Fig. 5)⁴⁵⁾。この状態では側鎖が *si*-face 側にせりだしてくるために *re*-face の方が立体障害が少なく *re*-face からのエノレートの攻撃が有利と考えられる。

次にエノレートに関する面選択性について検討した。即ち、ニトロアルケンは *re*-face 攻撃に固定し、エノレートの *re*-あるいは *si*-face いずれの場合の遷移状態が安定であるかをモデルにより検討したところ、Fig.6 に示した様に

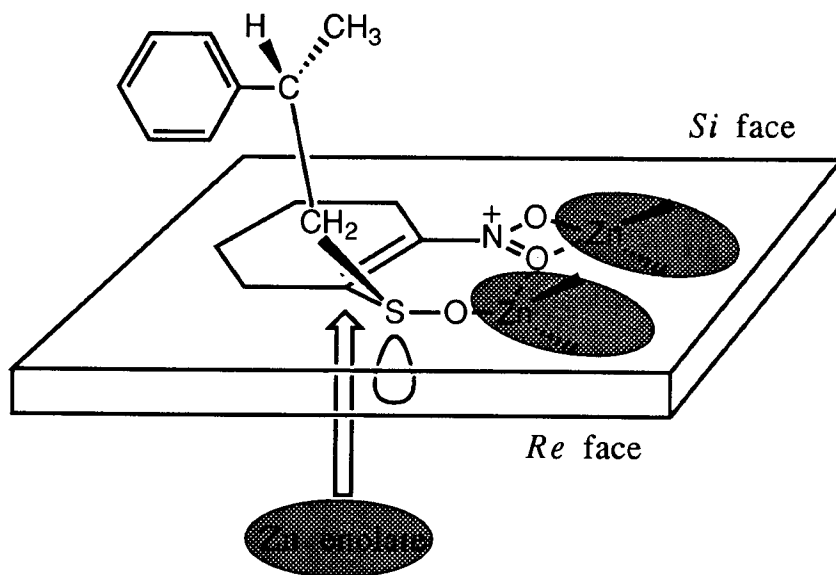


Fig. 5

なる (A, B)。

両方の遷移状態を比較した場合、(A)の方は第3のエノレートアニオンと残り2当量分のエノレートアニオンとの間に大きな立体障害は生じない。これに対して、(B)においては、第3のエノレートアニオンと残り2当量分のエノレートアニオンとの間に非常に大きな立体障害が生じるために不利となる。従って、(A)の状態を経て反応が進行し *S*-isomer が優先的に得られたものと推察している。このような錯体を考えれば、本反応で少なくとも3当量以上の enolate が必要であることを理解することができる。

一方、カウンターカチオンが Li^+ の場合3当量のエノレートを加えても ee の向上が見られなかったが、その理由として Li エノレートは Zn エノレートに比較して非常に反応性が高く (-78°C で反応がスムーズに進行)、従ってラクタムエノレートに関する面選択性が低いのではないかと考えている。

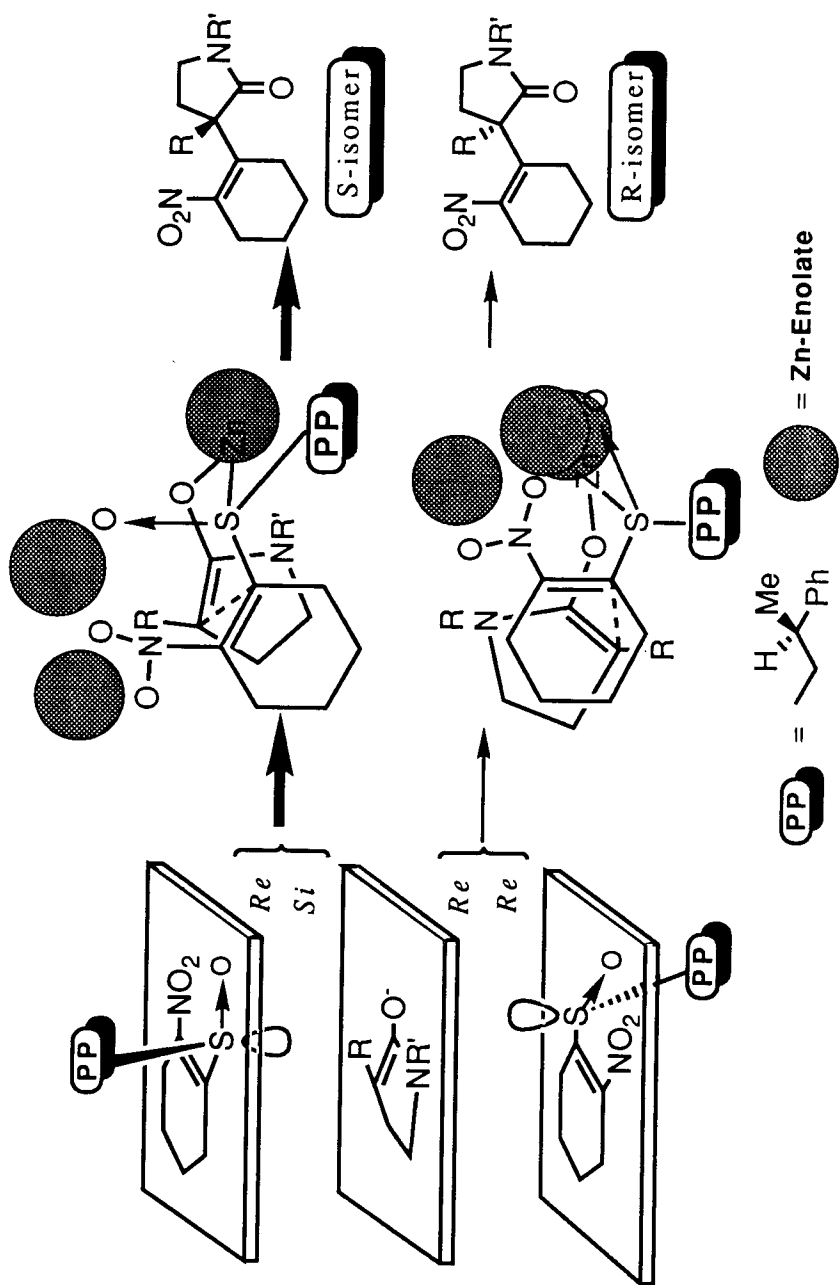


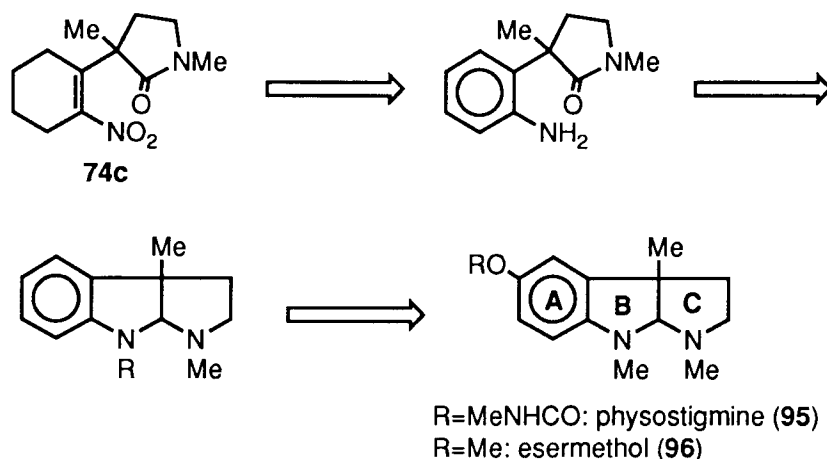
Fig.6

また、HMPAを用いた場合、低い ee ながら逆の絶対配置の生成物が優先して得られたのは、上記の様なアルキル金属との rigid な錯体を形成することができず、キラルスルホキシド **92b** が flexible な状態のまま反応するためと考えられる。

第5章 カラバル豆アルカロイド類のエナンチオ選択的全合成

付加-脱離型求核置換反応を経て得られる光学活性ニトロアルケン類は、不斉4級炭素のまわりに変換可能な数々の官能基を有しており、天然物合成への応用が期待できる。そこで著者は得られたニトロアルケンの絶対配置の決定並びに **chiral building block** としての応用を目指し、天然物の全合成について検討した。

ニトロアルケン **74c** は、6員環ニトロアルケンと不斉4級炭素を有するピロリドン骨格を有している。これは、代表的なカラバル豆アルカロイドの一つである (-)-**physostigmine (95)** のA環及びC環の基本骨格を有しており、またニトロ基の窒素原子は、そのままB環のアミン窒素に利用出来ると考えられる。そこで、比較的安定で **physostigmine (95)** への変換が既に報告されている⁴⁶⁾ **esermethol (96)** を直接の target としその合成戦略を以下の様に考えた (Scheme 27)。

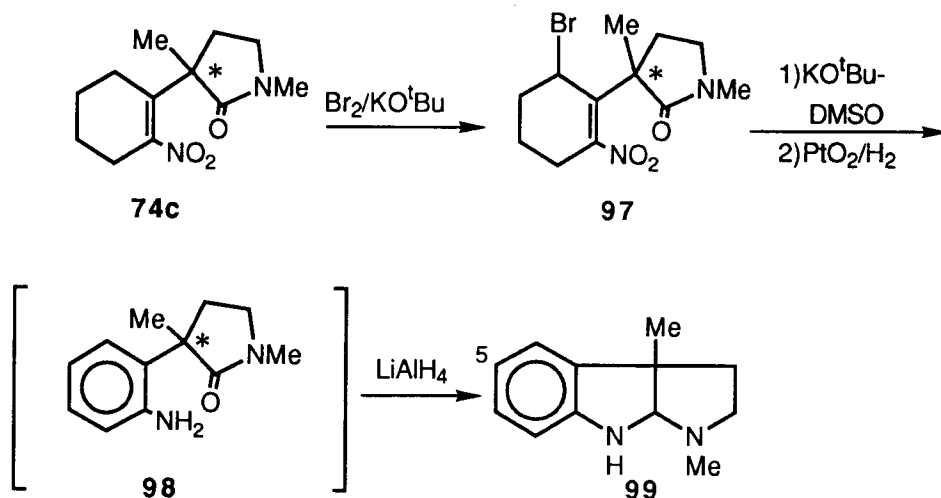


Scheme 27

即ち、最初に6員環ニトロアルケン部分を芳香族化してA環を形成する。その後ニトロ基を還元してアミノ基に変換、さらにラクタムカルボニル基とアミノ基との間で還元的に縮環し3環性アミナル骨格を形成する。最後に、A環の5位に酸素官能基を導入するという方法である。以上の合成戦略に従

い光学活性 esermethol (**96**) の全合成について検討した。

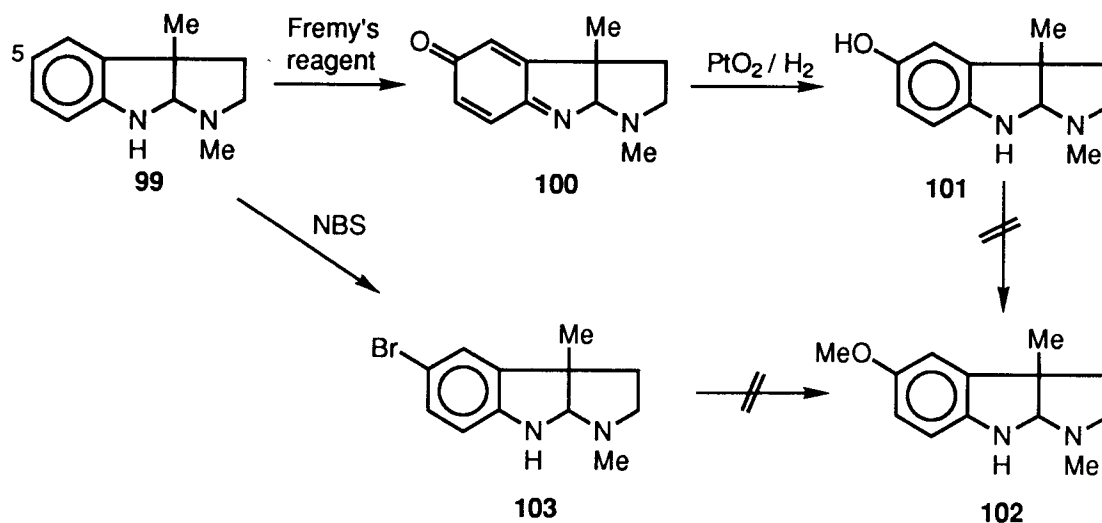
最初に6員環ニトロアルケンの芳香族化について検討を行なった。まず allyl 位をブロム化し化合物 **97** を得た。このブロム体 **97** はラセミ体のみが結晶であり、光学活性体は oil であることを見出した。そこで得られた **97** に含まれる結晶を取り除くことにより、ee を 98% 以上 (400MHz-NMR による測定) に上げることが出来た。**97** を脱 HBr 化してジエン体とし、さらに酸化することにより芳香族化させようと試みたが、実際にはジエン体は全く得られず、芳香族化された化合物が直接得られた。条件の最適化を行なった結果、KO^tBu - DMSO / THF - ^tBuOH の系が最も良い結果を与え、2種類の芳香族化合物の混合物 (major : minor = 8 : 1) を最高 60% の収率で与えた。その後、酸化白金触媒による接触還元を行ないアニリン体 **98** とし、さらに LiAlH₄ で還元的に環化して **99** を得た (Scheme 28)。



Scheme 28

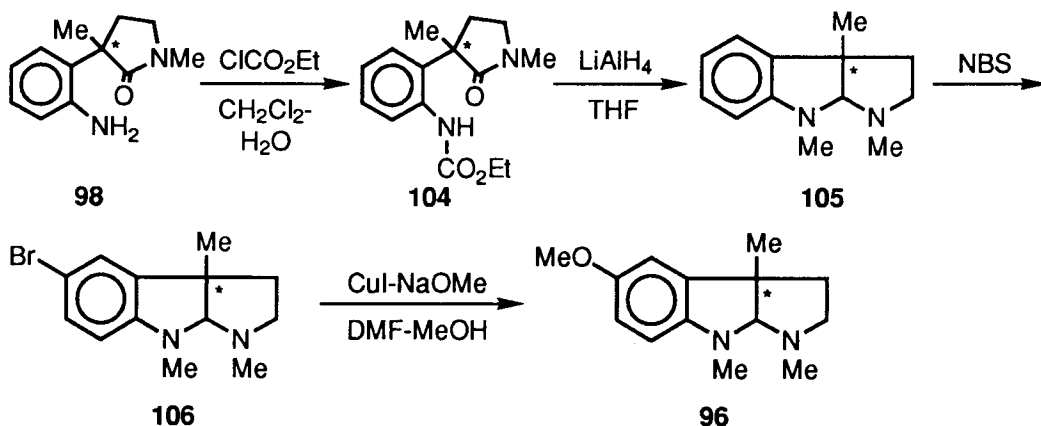
この3環性アミナル **99** の5位に酸素官能基を導入するためにまず Fremy 試薬を用いてA環をイミノキノン体 **100** に酸化し⁴⁷⁾、その後接触還元をして norphysostigmine (**101**) を合成、フェノール水酸基をメチル化して esermethol (**96**) へ導こうとした。しかしながら、得られた norphysostigmine (**101**) は非常に酸化されやすく不安定であり、また塩基性、酸性条件下での

norphysostigmine (**101**)の種々の O-メチル化を試みたが、いずれも目的化合物 **102**を得るには至らなかった (Scheme 29)。次に NBS で A 環の 5 位を選択的にブロム化⁴⁸⁾、その後 NaOMe- CuI/DMF-MeOH の系⁴⁹⁾を用いてメトキシ基を導入する方法を検討した。この方法においては選択的なブロム化を行なうことは出来たものの、その後のメトキシ基導入の段階でやはり目的化合物 **102**を得ることは出来なかった (Scheme 29)。



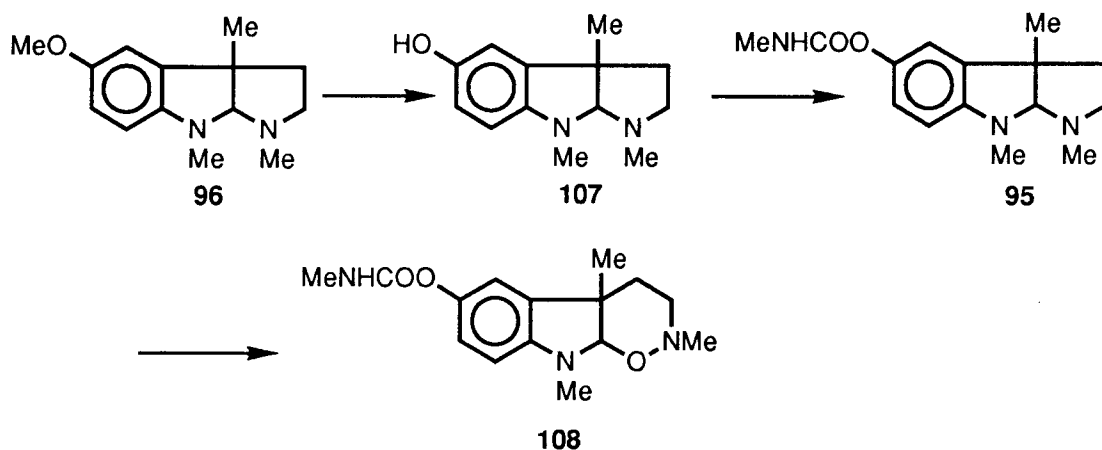
Scheme29

この粗生成物の NMR より 8a 位のメチンプロトンのピークが消失していることから、アミナル部分の C-N 結合が開裂しているのではないかと考え、次に 8 位のアミノプロトンを変換し副反応が起こる可能性を少なくすることにした。即ちアニリン誘導体 **98** にクロル炭酸エチルを作用させることによりカルバメート **104** へと導き、このカルバメート **104** を LiAlH₄ で還元的に環化して desoxyeseroline (**105**)⁵⁰⁾ を合成した。この段階において、目的の desoxyeseroline (**105**) と副生成物の分離が困難なため、粗生成物のまま NBS によるブロム化を行ない、5-ブロム体 **106** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離精製した。その後メトキシ基の導入反応を行なったところ、目的の esermethol (**96**) を得ることが出来た (Scheme 30)。



Scheme 30

この合成品 **96** の各種スペクトルデータは標品のものと一致した。また旋光度に関しては、 -134° ($c=0.35$, CHCl_3) という値を示し、これは (-)-esermethol の文献値⁴²⁾と一致した。Esermethol から eseroline (**107**) を経て physostigmine (**95**)⁴⁶⁾ さらに physostigmine (**95**) から geneserine (**108**)⁵¹⁾ への変換については既に報告がある。従ってここにこれらの光学活性カラバル豆アルカロイドの形式全合成が達成されたことになる (Scheme 31)。

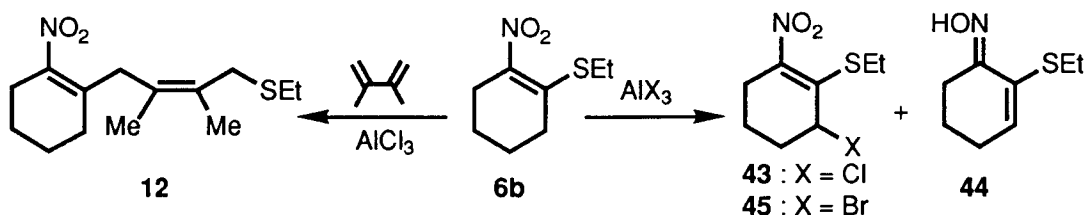


Scheme 31

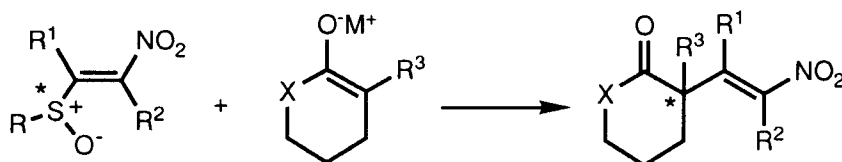
第6章 結論及び要約

著者は β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類を基質として用い、その反応性並びに合成的な応用について検討し、その新規な反応の開発及び天然物のエナンチオ選択的全合成に成功した。以下にそれらの結果を要約する。

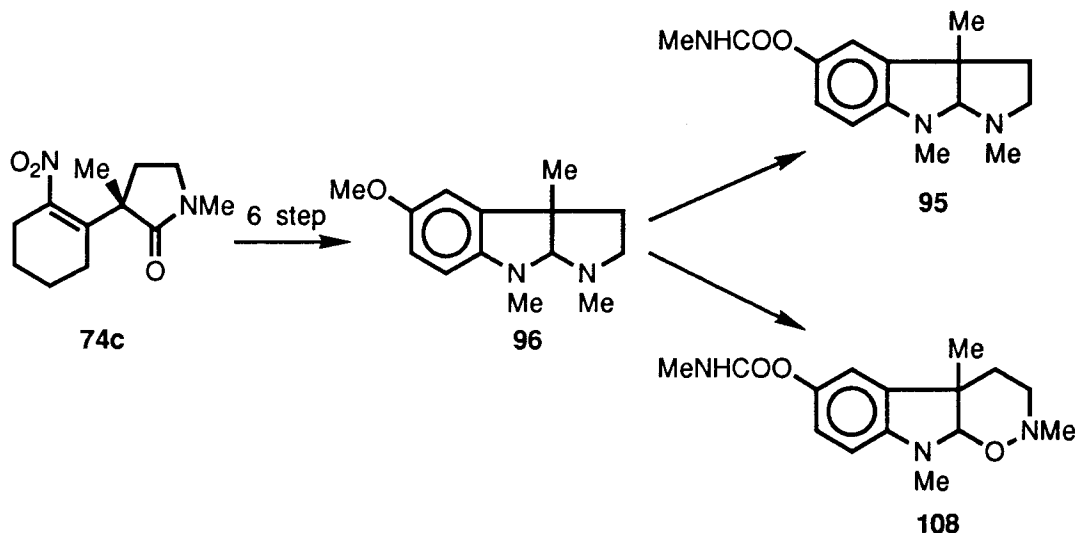
1) 1-Ethylthio-2-nitroalkene 類 (例 **6b**) は、ルイス酸存在下各種 1,3-diene 類と thienium cation Diels-Alder 反応を起こし、形式的には C-S 結合に 1,3-diene 類が挿入された形の化合物 (例 **12**) が得られた。また、ルイス酸として AlCl_3 、 AlBr_3 を用いた場合には反応系内において不均化反応が起こり、基質の酸化体である 6-chloro-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (**43**)、6-bromo-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (**45**) と還元体である 2-ethylthiocyclohex-2-ene-1-one oxime (**44**) とが得られた。また各々の選択的合成に成功した。



2) 1-Alkylsulfinyl-2-nitroalkene 類は、各種エノレートアニオンと付加-脱離型求核置換反応を経て、活性メチレン及びメチン基のニトロアルケン化合物を与えることを見だし、さらにその一般化を行なうことができた。また不斉のスルホキシド (スルフィニル基) を用いることにより、不斉の付加-脱離型求核置換反応を経て、不斉 4 級並びに 3 級炭素を構築することができた。特に、ラクタムエノレートに関して、収率、ee 共に良い結果が得られた。



3) 付加-脱離型不斉誘導反応により得られた、4級炭素を有する共役ニトロアルケン **74** を chiral building block として用い、6工程で esermethol (**96**) のエナンチオ選択的合成に成功した。Esermethol (**96**)から他のカラバル豆アルカロイド physostigmine (**95**)、geneserine (**108**) への変換については既に報告があり、従ってこれら全ての天然物の形式全合成を達成したことになる。



現在キラルな 1-alkylsulfonyl-2-nitroalkene 類を用いた Diels-Alder 反応に関する研究も推進中であり、さらに新しい型の光学活性天然物合成への応用が期待できる。以上、著者の開発した β 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類が新規な反応を起こすことを見いだした。さらに、本化合物は天然物構築のための chiral building block としての応用も期待でき、有機合成上有用な化合物であると考えられる。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に際し終始後懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました京都大学化学研究所富士薫教授並びに岐阜薬科大学正木幸雄教授に心より感謝の意を表します。

また本研究にあたり実験上直接の御指導を賜った京都大学化学研究所野出学助教授（現京都薬科大学教授）に深く感謝致します。さらに、折りに触れ有益なる御助言並びに御激励をいただいた京都大学化学研究所長尾善光助教授（現徳島大学教授）、同落合正仁助手（現岐阜薬科大学助教授）並びに岐阜薬科大学小田博久助手に感謝致します。

また、実験に際して御協力いただきました阿部仁修士に感謝致します。X線解析を実施していただきました塩野義製薬株式会社、城始勇博士（現理学電機株式会社）に感謝致します。CD-スペクトルの測定に御協力いただきました名城大学薬学部森裕二講師、河内靖典学士に感謝致します。400MHz-NMRを測定された大嶺恭子学士、マススペクトルを測定された寺田知子学士、細川美知子学士、元素分析を施行された平野敏子学士、林雅子学士に併せて感謝致します。さらに種々御討議していただきました京都大学化学研究所抗癌医薬開発研究部門並びに岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室の方々に感謝致します。

実験の部

融点は全て柳本微量融点測定器で測定し、未補正である。¹H-NMR, ¹³C-NMRはJOEL JMN-PMX60、JOEL JMN-FX100、JOEL JMN-GX270、JOEL JMN-GX400 spectrometerで測定した。化学シフト値はSiMe₄を内部標準物質としてppmで表示した。旋光度はJasco DIP-181並びにJasco DIP-360 polarimeter、IRはJasco IR-810並びにJasco RA-1 spectrophotometer、UVはJasco UVDEC-610 spectrometer、CDはJasco J-600、MSスペクトルはJOEL JMS-DX 300 mass spectrometerで各々測定した。抽出液は無水Na₂SO₄またはMgSO₄で乾燥した。カラムクロマトグラフィーではKiesel gel 60 (70-230 mesh) (Merk)、Kiesel gel 60 Art 9385 (230-400 mesh) (Merk) (フラッシュカラムクロマト)、Alumina Woelm N (Woelm Pharma)を、分取用T.L.C.ではKiesel gel 60 F₂₅₄ (0.5mm) (Merk)を各々用いた。反応に用いたエーテル系溶媒はbenzophenoneとNaより得られるketyl radicalで用事調製し無水としたものを用いた。他の反応溶媒については常法に従い無水にした。

第3章第1節に関する実験

2-Ethylthio-1-nitro-cyclohexene(5b)、1-Ethylthio-2-nitro-1-cyclohexene(6b) 及び (Z)-2-ethylthio-1-nitropropene (9a) は既知である¹⁴⁾。

1-Ethylthio-2-nitro-1-cyclopentene (6a)、1-ethylthio-2-nitro-1-heptene(6c) 及び (E)-3-ethylthio-2-nitro-2-nonene (9b) は既知の方法¹⁴⁾により合成した。

2-Ethylthio-1-nitro-cyclopentene(5a)、2-Ethylthio-1-nitro-cycloheptene(5c) は単離せず、そのまま**6a**、**6c**に変換した。

1-Ethylthio-2-nitrocyclo-1-pentene(6a) : yellow crystalline (Et₂O - CH₂Cl₂), m.p. 97.5 - 98 °C, IR (CHCl₃) ν : 2980, 1570, 1465, 1330, 1310 cm

$^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.90 - 2.28 (2 H), 2.90 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.90-3.10 (m, 4 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}$: C, 48.55, H, 6.40, N, 8.09. Found: C, 48.23, H, 6.00, N, 7.98.

1-Ethylthio-2-nitrocyclo-1-heptene(6c): yellow crystalline ($\text{Et}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$), m.p. 48 °C, IR (CHCl_3) ν : 2950, 1560, 1470, 1290 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.60 - 1.80 (6 H), 2.90 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.90 - 3.10 (m, 2 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$: C, 53.70, H, 7.51, N, 6.96. Found: C, 53.31, H, 7.42, N, 6.84.

(E)-3-Ethylthio-2-nitro-2-nonene(9b): yellow oil (preparative T.L.C.; n-hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$), IR (CHCl_3) ν : 2950, 2925, 2850, 1560, 1465, 1380, 1285 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.30 - 1.42 (5 H), 1.51 - 1.59 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$: C, 57.10, H, 9.15, N, 6.05. Found: C, 57.51, H, 9.12, N, 6.18.

Thienium Cation Diels-Alder 反応の一般操作法

α -Ethylthio- β -nitroalkene (1 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液に昇華精製した AlCl_3 (2 mmol)を加え0 °Cで5分間攪拌する。その後、市販品の 1,3-diene (10 mol eq.) の無水 CH_2Cl_2 溶液を加え0 °Cでさらに1時間攪拌する。反応後 H_2O を加え、 CH_2Cl_2 で抽出、有機層をbrine で洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥する。溶媒留去後、粗生成物を得、これを SiO_2 column chromatography 及び preparative T.L.C.で精製した。

1-[4-(Ethylthio)-2,3-dimethyl-2-butenyl]-2-nitrocyclohexene(12): pale yellow oil (column; n-hexane : acetone = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : acetone = 4 : 1), IR (CHCl_3) ν : 2975, 2900, 1555, 1525, 1460, 1365 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 2.48 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 3.23 (s, 2 H); UV (MeOH) λ_{max} 361 (270), 262 (3500), 207 (29500) nm. HRMS: m/z 269.1455. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NS}$ requires 269.1450.

1-[4-(Ethylthio)-2-butenyl]-2-nitrocyclohexene(19): pale yellow oil (preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 9 : 1), IR (CHCl_3) ν : 2960, 2880,

1510, 1340 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 2.53 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 3.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 5.64 (m, 1 H). HRMS : m/z 241.1160. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NS}$ requires 241.1136.

1-[4-(Ethylthio)-2-methyl-2-butenyl]-2-nitrocyclohexene(20) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5), 10 % の **21** が混合している。以下の ^1H -NMRの signal は **20** と **21** が 10 : 1 の比率で存在する混合物から抽出した。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.72-1.78 (m, 2 H), 2.10 - 2.15 (m, 2 H), 2.51 (q, $J = 7.3$, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 3.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$: C, 61.14, H, 8.28, N, 5.48. Found : C, 61.54, H, 8.34, N, 5.68.

1-[4-(Ethylthio)-4-methyl-2-butenyl]-2-nitrocyclohexene(22) : pale yellow oil (column ; n-hexane : Acetone = 95 : 5), IR (CHCl_3) ν : 2940, 2860, 1510, 1450, 1340, 1320 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 2.10 - 2.30 (m, 4 H), 2.50 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.10 (bd, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 5.40 (m, 2 H). HRMS : m/z 255.1272. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$ requires 255.1292.

1-[4-(Ethylthio)-2-cyclohexen-1-yl]-2-nitrocyclohexene(23) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5), IR (CHCl_3) ν : 2950, 2860, 1510, 1450, 1340 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.50 - 2.00 (8 H), 2.12 (m, 2 H), 2.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.50 - 2.70 (m, 2 H), 3.30 - 3.70 (2 H), 5.44 (br.d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 5.90 (ddd, $J = 10.5, 5,$ and 2.5 Hz, 1 H). HRMS : m/z 206.1187. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$ ($\text{M}^+ - \text{SEt}$) requires 206.1181.

1-[4-(Ethylthio)-2-cycloocten-1-yl]-2-nitrocyclohexene(24) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5), IR (CHCl_3) ν : 2925, 2850, 1560, 1290 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.40 - 1.90 (10 H), 1.95 - 2.30 (m, 2 H), 2.50 - 3.20 (8 H), 5.20 (dd, $J = 11$ and 8 Hz, 1 H), 5.63 (m, 1 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NS}$: C, 65.06, H, 8.53, N, 4.74. Found : C, 65.35, H, 8.30, N, 4.77.

2-(2-Nitrocyclohexen-1-yl)-5-methylfuran(25) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 5 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2850, 1600, 1555, 1530, 1450, 1360 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72 (4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.40 - 2.70 (4 H), 5.95 (dd, J = 4 and 1 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 4 Hz, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₃O₃N : C, 63.75, H, 6.32, N, 6.76. Found: C, 63.57, H, 6.39, N, 6.44.

1-[4-(Ethylthio)-2,3-dimethyl-2-butenyl]-2-nitrocycloheptene(26) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 4 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2925, 2850, 1520, 1440, 1340, 1260 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.45 - 1.66 (6 H), 1.80 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 2.48 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.64 - 2.74 (m, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₅H₂₅O₂NS : C, 63.58, H, 8.89, N, 4.94. Found : C, 63.92, H, 8.82, N, 4.96.

1-[4-(Ethylthio)-2-pentenyl]-2-nitrocycloheptene(27) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 4 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2925, 2850, 1520, 1440, 1340 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.45 - 2.00 (6 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.50 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 5.42 (m, 2 H). HRMS : m/z 269.146. C₁₄H₂₃O₂NS requires 269.1449.

6-(Ethylthio)-2,4,5-trimethyl-1-nitro-1,4-hexadiene(28) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 4 : 1, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 3 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2975, 2925, 1520, 1380, 1350 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.24, 1.36 (2 t, J = 7.3 Hz, ratio = 5 : 1, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.70, 2.20 (2 d, J = 1.5 Hz, ratio = 1 : 5, 3 H), 2.50, 2.76 (2q, J = 7.3 Hz, ratio = 5 : 1, 2 H), 2.98, 3.58 (2 m, ratio = 5 : 1, 2 H), 3.16, 3.24 (2 s, ratio = 5 : 1, 2 H), 6.84, 7.00 (2 m, ratio = 5 : 1, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₉O₂NS : C, 57.62, H, 8.35, N, 6.11. Found : C, 57.98, H, 8.29, N, 6.12.

6-(Ethylthio)-2,4-dimethyl-1-nitro-1,4-hexadiene(29) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 3 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2925, 2850, 1520, 1450, 1380, 1350 cm⁻¹; ¹H

- NMR (CDCl₃) δ : 1.26, 1.37 (2 t, J = 7.3 Hz, ratio = 5 : 1, 3 H), 1.69, 1.70 (2 d, J = 1.5 Hz, ratio = 1 : 5, 3 H), 1.85, 2.22 (2 d, J = 1.5 Hz, ratio = 1 : 5, 3 H), 2.52, 2.54 (2 q, J = 7.3 Hz, ratio = 1 : 5, 2 H), 2.96, 3.57 (2 s, ratio = 5 : 1, 2 H), 3.16, 3.21 (2 d, J = 7.8 Hz, ratio = 5 : 1, 2 H), 5.52, 5.59 (2 t, J = 7.8 Hz, ratio = 1 : 5, 1 H), 6.95, 7.05 (m, ratio = 5 : 1, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₀H₁₇O₂NS : C, 55.80, H, 7.96, N, 6.51. Found : C, 55.44, H, 7.80, N, 6.57.

3-(Ethylthio)-6-(1-methyl-2-nitroethenyl)-cyclohexene (30) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 9 : 1, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 3 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2925, 2850, 1630, 1520, 1450, 1380, 1350 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.60 - 2.20 (m, 4 H), 2.20 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 2.60 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 5.50 (bd, J = 10 Hz, 1 H), 5.95 (ddd, J = 10, 4.5 and 2 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₇O₂NS : C, 58.13, H, 7.54, N, 6.16. Found : C, 58.23, H, 7.51, N, 6.33.

2-(1-Nitro-1-propen-2-yl)-5-methylfuran(31) : pale yellow oil (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 4 : 1), IR (CHCl₃) ν : 1605, 1535, 1500, 1320 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ 2.38 (s, 3 H), 2.52 (d, J = 1 Hz, 3 H), 6.16 (dd, J = 4 and 1 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H); HRMS : m/z 167.0567. C₈H₉O₃N requires 167.0582

1-(Ethylthio)-2,3-dimethyl-5-(1-nitroethylidene)-2-undecene(32) (1 : 1 mixture) : (column ; n-hexane : AcOEt = 9 : 1, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 4 : 1), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2925, 2850, 1535, 1520, 1455, 1380, 1355 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.88, 0.90 (br.t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.24, 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.00-1.44 (8 H), 1.56 (s, 3 H), 1.78, 1.80 (s, 3 H), 1.84 - 2.07 (2 H), 2.18, 2.22 (s, 3 H), 2.46, 2.50 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.98, 3.06 (s, 2 H), 3.22, 3.24 (s, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₇H₃₁O₂NS : C, 65.13, H, 9.97, N, 4.47. Found : C, 65.37, H, 9.88, N, 4.37.

1-(Ethylthio)-3-methyl-5-(1-nitroethylidene)-2-undecene(33) (1 : 1 mixture) : (column ; n-hexane : AcOEt = 95 : 5), IR (CHCl₃) ν : 2950, 2925, 2850, 1520, 1455, 1380, 1355 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88, 0.90 (br.t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.24, 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.10 - 1.50 (8 H), 1.64, 1.66

(s, 3 H), 1.80 - 2.16 (2 H), 2.16, 2.21 (s, 3 H), 2.52, 2.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.94, 3.02 (s, 2 H), 3.14, 3.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 2 H), 5.46 (m, 1 H). Anal. Calcd. for $C_{16}H_{28}O_2NS$: C, 64.17, H, 9.76, N, 4.68. Found: C, 64.62, H, 9.48, N, 4.54.

2-(Ethylthio)-6-(1-nitroethylidene)-3-dodecene(34) (1 : 1 mixture): (column; n-hexane : AcOEt = 5 : 1, preparative T.L.C.; n-hexane : AcOEt = 4 : 1), IR ($CHCl_3$) ν : 2950, 2925, 2850, 1560, 1460, 1380, 1290 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89, 0.90 (brt, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.23, 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29, 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.10 - 1.80 (9 H), 2.18 (s, 3 H), 2.00 - 2.24 (1 H), 2.47, 2.50 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.96 (2 H), 3.74 (m, 1 H), 5.15 - 5.60 (2 H). Anal. Calcd. for $C_{16}H_{29}O_2NS$: C, 64.18, H, 9.76, N, 4.68. Found: C, 64.45, H, 9.55, N, 4.66.

2-(2'-Oxopropyl)cyclohexanone(36): $NaBH_4$ (270 mg, 7.1 mmol) の EtOH 溶液に **20** 及び **21** の混合物 (490 mg, 2.3 mmol) を加え、室温で終夜攪拌する。減圧下 EtOH を留去後、酸性条件で CH_2Cl_2 抽出、brine で洗浄し $MgSO_4$ で乾燥する。SiO₂ column chromatography (n-hexane : AcOEt = 95 : 5) で精製すると oil (291 mg, 63%) が得られた。この oil の一部 (50 mg) を CH_2Cl_2 (2.5 ml) 及び MeOH (4 ml) の混合溶媒中でオゾン分解する (0 °C, 2 hr)。常法処理 (Me_2S) により得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製すると **35** (21 mg) が得られた。**35** (32 mg, 0.18 mmol) の THF (1 ml) 溶液に 20% $TiCl_3$ 水溶液 (620 mg) の THF (1 ml) 溶液をゆっくり加え室温で 15 時間攪拌する。反応混合物を crushed ice 中に注いだ後、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出する。得られた粗生成物を preparative T.L.C. (n-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製すると **36** (21 mg) が得られた。この化合物の spectral data は標準サンプル¹⁷⁾ のものと一致した。

第 3 章第 2 節に関する実験

1-Ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (6b) の $AlCl_3$ 、 $AlBr_3$ による酸化還元反応: 1-Ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (**6b**) (50.0 mg, 0.267 mmol) を無水 CH_2Cl_2 に溶解し、0 °C まで冷却する。 $AlCl_3$ (35.7 mg, 0.267 mmol) を一気に加え 10 分間攪拌、その後室温まで昇温し、さらに 3 時間攪拌する (T.L.C. にて原料の消失を確認)。氷水を加えて quench し CH_2Cl_2 で抽出する。有機

層を brine で洗浄し MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物を SiO_2 column chromatography (展開溶媒 CH_2Cl_2 only \rightarrow AcOEt only) で精製すると、純粋な **43** (22.9 mg, 39%) 及び **44** (17.5 mg, 38%) が得られた。 AlBr_3 に関しても同様の方法で行ない **44** (24.8mg, 54%) と **45** (13.1mg, 19%) が得られた。

6-Chloro-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene(43) : yellow crystalline (Et_2O), m.p. 61.0-61.5 °C ; IR (CHCl_3) ν : 2950, 1580, 1485, 1300, 1000 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.90 - 2.35 (m, 4 H), 2.60 - 3.05 (m, 3 H), 3.10 - 3.25 (m, 1 H), 4.95 (s, 1 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSCl}$: C, 43.34, H, 5.46, N, 6.32. Found : C, 43.32, H, 5.48, N, 6.38.

2-Ethylthiocyclohex-2-ene-1-one oxime(44) : yellow crystalline (CH_2Cl_2 - Et_2O), m.p. 67.0 - 67.5 °C ; IR (CHCl_3) ν : 3275, 2950, 1430, 960 cm^{-1} ; ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.77 (m, 2 H), 2.29 (dd, $J = 10.7$ and 6.4 Hz, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 6.22 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.82 (br.s, 1 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ONS}$: C, 56.12, H, 7.65, N, 8.18. Found : C, 56.04, H, 7.58, N, 8.19.

6-Bromo-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene(45) : yellow crystalline (Et_2O), m.p. 49-50 °C ; IR (CHCl_3) ν : 2960, 1575, 1485, 1300, 1000 cm^{-1} ; ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3 H), 1.90 - 2.40 (m, 4 H), 2.70 - 3.00 (m, 3 H), 3.10 - 3.30 (m, 1 H), 5.05 (s, 1 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSBr}$: C, 36.10, H, 4.54, N, 5.26. Found : C, 36.34, H, 4.57, N, 5.27.

AlBr_3 / $(\text{Dec})_4\text{N}^+\text{Br}^-$ による反応 : 1-Ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (**6b**) (50.0 mg, 0.267 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、0 °C まで冷却する。 AlBr_3 (85.6 mg, 0.321 mmol) を一気に加え 10 分間攪拌、 $(\text{Dec})_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (211.5 mg, 0.321 mmol) を加え 5 分間攪拌した後、室温まで昇温、さらに 2 時間攪拌する (T.L.C. にて原料の消失を確認)。氷水を加えて quench し CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物を SiO_2 column chromatography (展開溶媒 CH_2Cl_2 only \rightarrow n-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製すると、**46** (26.0 mg, 52 %) と **44** (8.8 mg, 19 %) が得られた。

AlCl_3 / **N-Bromosuccinimide**との反応：Table 3の一般的操作法：1-Ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene(**6b**) (50.0 mg, 0.267 mmol)を無水 CH_2Cl_2 (5 ml)に溶解し、 0°C まで冷却する。 AlCl_3 (42.8 mg, 0.321 mmol)を一気に加え10分間攪拌、次にN-bromosuccinimide (57.2 mg, 0.321 mmol)を加え5分間攪拌した後、室温まで昇温、さらに2時間攪拌する(T.L.C.にて原料の消失を確認)。氷水を加えてquenchし CH_2Cl_2 で抽出する。有機層をbrineで洗浄し MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物を SiO_2 column chromatography (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製すると、**45** (62.8 mg, 85 %)が得られた。

AlCl_3 / **Br₂**との反応：1-Ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene (**6b**)(100.0 mg, 0.535mmol) 無水 CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、 0°C まで冷却する。 AlCl_3 (85.6 mg, 0.642 mmol)を一気に加え10分間攪拌、 Br_2 (33 ml, 0.642 mmol)を加え5分間攪拌した後、室温まで昇温、さらに2時間攪拌する(T.L.C.にて原料の消失を確認)。氷水を加えてquenchし CH_2Cl_2 で抽出する。有機層をbrineで洗浄し MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物を SiO_2 column chromatography (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製すると、**45** (110.0 mg, 77 %)が得られた。

AlCl_3 / **2-Methoxynaphthalene**との反応：Table 4、5の一般的操作法：2-Methoxynaphthalene (**50**) (126.9 mg, 0.802 mmol)を無水 CH_2Cl_2 (5 ml)に溶解、 AlCl_3 (71.3 mg, 0.535 mmol)を一気に加え10分間攪拌する。 0°C まで冷却後 **6b** (50.0 mg, 0.267 mmol)を一気に加え10分間攪拌、その後室温まで昇温し、さらに6時間攪拌する(T.L.C.にて原料の消失を確認)。氷水を加えてquenchした後、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層をbrineで洗浄し MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物を SiO_2 column chromatography (展開溶媒 CH_2Cl_2 only \rightarrow AcOEt only)で精製すると、低極性部分(2-methoxynaphthalene (**50**) 及び 1-chloro-2-methoxynaphthalene (**51**)の混合物)及び **44** (33.8 mg, 74 %)が得られた。低極性部分(2-methoxynaphthalene 及び 1-chloro-2-methoxynaphthaleneの混合物)を preparative T.L.C. (n-hexane only)でさらに精製すると **51** (34.9 mg, 69 %)が得られた。この **51**のスペクトルデータは別途合成したサンプルのものと一致した⁵³⁾。

2-Methoxynaphthalene(**50**) と AlCl₃ との反応

2-Methoxynaphthalene (**50**) (254.0 mg, 1.604 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (5 ml) に溶解、AlCl₃ (143.0 mg, 1.070 mmol) を一気に加え 10 分間攪拌する。0 °C まで冷却後 **6b** (100.0 mg, 0.535 mmol) を一気に加え 10 分間攪拌、その後室温まで昇温し、さらに 6 時間攪拌する。氷水を加えて quench した後、CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた粗生成物の T.L.C. の確認並びに NMR を測定した結果、原料の **50** であることが分かった。

第 4 章第 1 節に関する実験

1-Methyl-2-nitrocyclohex-1-ene(**59**) :

Method A (with MeLi) : **6b** (52.4 mg, 0.28 mmol) の THF (4 ml) 溶液に N₂ 気流下 -78 °C で MeLi (1.40 mol / Et₂O 溶液) (301 μl, 0.42 mmol) を加え、1 時間攪拌する。その後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製する (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1) と **59** (6.4 mg, 17 %) が得られた。

59 : pale yellow oil. IR (CHCl₃) ν : 1510, 1330, 1140, 1120 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.60 - 1.68 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.24 - 2.28 (m, 2 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H). HRMS : m/z 141.0789. C₁₄H₂₃O₂ NS requires 141.0537.

Method B (with MeMgBr) : **6b** (52.2 mg, 0.28 mmol) の THF (5 ml) 溶液に N₂ 気流下 -40 °C で MeMgBr (2.88 mol / Et₂O 溶液) (146 μl, 0.42 mmol) を加え、10 分間攪拌する。その後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製する (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1) と **59** (12.0 mg, 31 %) が得られた。

1-ⁿ Butyl-2-nitrocyclohex-1-ene(**60**) :

Method A (with n-BuLi) : **6b** (55.5 mg, 0.30 mmol) の THF (5 ml) 溶液に N₂ 気流下 -50 °C で n-BuLi (1.35 mol / Et₂O 溶液) (264 μl, 0.36 mmol) を加え、10 分間

攪拌、その後 0°C に昇温し、さらに 1 時間攪拌する。その後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製する (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1) と **60** (24.5 mg, 48 %) が得られる。

60 : pale yellow oil. IR (CHCl₃) ν : 1510, 1365, 1150 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.42 - 1.76 (8 H), 2.22 - 2.30 (4 H), 2.54 - 2.57 (br m, 2H). Anal. Calcd. for C₁₀H₁₇O₂N : C, 65.54, H, 9.35, N, 7.64. Found : C, 64.82, H, 9.46, N, 7.43. HRMS : m/z 183.1253. C₇H₁₁O₃NS requires 183.1258

Method B (with n-Bu₂CuLi) : 無水 Et₂O (2 ml) に CuI (210 mg, 1.1 mmol) を懸濁させ N₂ 気流下で n-BuLi (1.35 mol / n-hexane 溶液) (1.63 ml, 2.2 mmol) を加える。この溶液に **6b** (187 mg, 1.0 mmol) の THF 溶液を加え -30°C で 1 時間攪拌する。その後、NH₄Cl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物 (178 mg) を preparative T.L.C. で精製する (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 5 : 1) と **60** (81.1 mg, 44 %) が得られた。

スルホキシド類 **63a~d** の一般合成法 : スルフィド (15.0 mmol) の THF (20 ml) 及び MeOH (15 ml) の混合溶媒に 0°C で OXONE (0.65 eq.) の水溶液 (15 ml) を加える。5 分間攪拌後、反応系を室温まで上げ、さらに 2 時間攪拌する。その後、反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を brine で洗浄、MgSO₄ で乾燥する。溶媒を減圧下留去後、粗生成物を SiO₂ column chromatography (n-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製した。収率は各々 **63a** (95%)、**63b** (~100%)、**63c** (~100%)、**63d** (70%) であった。**63b** はその後再結晶を行なった。

1-Ethylsulfinyl-2-nitrocyclopent-1-ene (63a) : yellow oil, IR (CHCl₃) ν : 3020, 1520, 1240 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 3.09 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.96 - 3.20 (m, 4 H). HRMS : m/z 189.0475. C₇H₁₁O₃NS requires 189.0460.

1-Ethylsulfinyl-2-nitrocyclohex-1-ene (63b) : yellow crystalline (Et₂O) m.p. 63.5 - 64.5 °C. IR (CHCl₃) ν : 2950, 1515, 1325, 1050 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.60 - 2.00 (4 H), 2.24 - 3.28 (6 H).

Anal. Calcd. for $C_8H_{13}O_3NS$: C, 47.29, H, 6.45, N, 6.89. Found : C, 47.21, H, 6.41, N, 6.82.

1-Ethylsulfinyl-2-nitrocyclohept-1-ene(63c) : yellow oil, IR ($CHCl_3$) ν : 2950, 1520, 1445, 1325, 1060 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.52 - 2.08 (6 H), 2.50 - 3.20 (6 H). HRMS : m/z 217.0736.

$C_8H_{13}O_3NS$ requires 217.0772.

1-Ethylsulfinyl-2-nitroprop-1-ene(63d) : yellow oil, IR ($CHCl_3$) ν : 3010, 1520, 1340, 1060 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 7.28 (s, 1H). Anal. Calcd. for $C_5H_9O_3NS$: C, 36.81, H, 5.56, N, 8.59. Found : C, 36.93, H, 5.49, N, 8.56.

Table 7 Run1-6, 8-19, 21-23 の一般操作法 : Diisopropylamine (107.5 μ l, 0.763 mmol) の無水 THF 溶液 (3 ml) に N_2 気流下、 $-78^\circ C$ で n-BuLi (1.35 mol / n-hexane 溶液) を加え 5 分間攪拌する。 $0^\circ C$ に昇温後 30 分攪拌、その後 $-78^\circ C$ に冷却しカルボニル化合物 (0.738 mmol) を加える。 30 分後スルホキシド (0.246 mmol) の無水 THF 溶液 (2 ml) を bridge を用いて滴加する。 1 時間攪拌後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et_2O で抽出する。有機層を brine で洗浄し $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製した。そのうち、**71a**、**72b**、**72c**、**74a**、**74c**、**74e**、**76a**、**76c**、**76d** はその後 CH_2Cl_2 - Et_2O 系より再結晶を行なった。

2-(2-Nitro-1-cyclohexen-1-yl)-cyclohexanone(71a) : colorless crystalline ; m.p. 123 - 124 $^\circ C$; IR ($CDCl_3$) ν : 2950, 1705, 1510, 1330, 1130 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00 - 2.92 (16 H), 3.52 - 4.00 (m, 1H). Anal. Calcd. for $C_{12}H_{17}O_3N$: C, 64.55, H, 7.68, N, 6.27. Found : C, 64.24, H, 7.85, N, 6.31.

2-(2-Nitro-1-cyclohepten-1-yl)-cyclohexanone(71b) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 1 : 1) ; IR ($CDCl_3$) ν : 2930, 1710, 1520, 1450, 1350, 1130 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00 - 2.58 (16 H), 2.58 - 2.80 (m, 2 H), 3.40 - 3.76 (m, 1 H). Anal. Calcd. for $C_{13}H_{19}O_3N$: C, 65.80, H, 8.07, N, 5.90. Found : C, 66.16, H, 8.20, N, 5.90.

2-(2-Nitro-1-cyclohexen-1-yl)-4-butanolide(72a) :

colorless oil (n-hexane : AcOEt = 3 : 1) ; IR (CDCl₃) ν : 2950, 1770, 1520, 1450, 1350, 1030 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.58 - 3.20 (10 H), 4.05 (dd, J = 9.3 and 11.8 Hz, 1 H), 4.23 - 4.55 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₀H₁₃O₄N : C, 56.86, H, 6.20, N, 6.63. Found : C, 56.40, H, 6.36, N, 6.68.

2-(2-Nitro-1-cyclohepten-1-yl)-4-butanolide(72b) :

colorless crystalline, m.p. 95 - 96 °C ; IR (CDCl₃) ν : 2930, 1765, 1520, 1160, 1025 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (6 H), 2.28-2.80 (6 H), 3.90 (dd, J = 12.1 and 9 Hz, 1 H), 4.13 - 4.57 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅O₄N : C, 58.65, H, 6.71, N, 6.22. Found : C, 58.62, H, 6.64, N, 6.17.

2-Methyl-2-(2-nitro-1-cyclohepten-1-yl)-4-butanolide (72c) : colorless crystalline ; m.p. 123 - 123.5 °C ; IR (CDCl₃) ν : 2930, 1765, 1525, 1180 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (s, 3 H), 1.50 - 2.00 (6 H), 2.00 - 2.96 (6 H), 3.16 - 3.59 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₇O₄N : C, 60.24, H, 7.16, N, 5.85. Found : C, 60.09, H, 7.20, N, 5.83.

2-(2-Nitro-1-cyclohexen-1-yl)-5-pentanolide(73a) : yellow oil (n-hexane : AcOEt = 2 : 1) ; IR (CDCl₃) ν : 2950, 1720, 1520, 1330, 1160 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.40 - 2.84 (12 H), 3.20 - 3.84 (m, 1 H), 4.20 - 4.64 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅O₄N : C, 58.65, H, 6.71, N, 6.22. Found : C, 58.35, H, 6.78, N, 6.15.

1,3-Dimethyl-3-(2-nitro-1-cyclopenten-1-yl)-2-pyrrolidinone(74a) : colorless crystalline ; m.p. 69 - 70 °C ; IR (CDCl₃) ν : 3000, 1680, 1510, 1400, 1340 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (s, 3 H), 1.85 - 2.10 (3 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.05 - 3.20 (m, 1 H), 3.40 - 3.45 (m, 2 H). HRMS m/z 224.1151. C₁₁H₁₆O₃N₂ requires 224.1161.

1-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-pyrrolidinone(74b) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 1 : 1 → AcOEt only); IR (CDCl₃) ν : 1680, 1510, 1350 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (3 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 2.05 - 2.20 (m, 1 H), 2.40 - 2.50 (3 H), 2.75 - 2.90 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.92 (t, J = 9.5 Hz, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₆O₃N₂: C, 58.91, H, 7.19, N, 12.49. Found : C, 58.36, H, 7.28, N, 11.98.

1,3-Dimethyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-pyrrolidinone(74c) : colorless crystalline ; m.p. 80.5 - 81.0 °C ; IR (CDCl₃) ν : 1680, 1520, 1355 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (s, 3 H), 1.40 - 2.60 (9 H), 2.60 - 3.04 (4 H), 3.24 - 3.52 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₈O₃N₂: C, 60.48, H, 7.61, N, 11.76. Found : C, 60.21, H, 7.67, N, 11.66.

3-Ethyl-1-methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-pyrrolidinone(74d) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 1 : 1) ; IR (CDCl₃) ν : 3430, 1675, 1525, 1360, 1270, 1080 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.30 - 3.06 (12 H), 2.82 (s, 3 H), 3.13 - 3.52 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₃H₂₀O₃N₂: C, 61.88, H, 7.99, N, 11.10. Found : C, 61.80, H, 7.75, N, 11.22.

1-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclopenten-1-yl)-3-(2-propenyl)-2-piperidinone(74e) : colorless crystalline ; m.p. 75.5 - 76.0 °C ; IR (CDCl₃) ν : 3440, 1685, 1520, 1360, 925 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.45 - 1.85 (4 H), 2.10 - 2.50 (4 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 3.21 (td, J = 9.3 and 6.8 Hz, 1 H), 3.33 (td, J = 9.5 and 3.9 Hz, 1 H), 5.05 - 5.15 (m, 2 H), 5.63 - 5.75 (m, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₄H₂₀O₃N₂: C, 63.61, H, 7.63, N, 10.60. Found : C, 63.66, H, 7.63, N, 10.59.

1,3-Dimethyl-3-(2-nitro-1-cyclohepten-1-yl)-2-pyrrolidinone(74f) : colorless oil (AcOEt only) ; IR (CDCl₃) ν : 2950, 1685, 1525 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.31(s, 3 H), 1.75 (6 H), 1.84 - 2.66 (6 H), 2.83 (s, 3 H), 3.27 - 3.43 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₃H₂₀O₃N₂: C, 61.88, H, 7.99, N, 11.10. Found : C, 61.86, H, 7.99, N, 11.34.

1,3-Dimethyl-3-(1-nitro-1-propen-2-yl)-2-pyrrolidinone(75) : yellow oil (AcOEt only) ; IR (CDCl₃) ν : 3000, 1680, 1515, 1340 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (s, 3 H), 1.95 - 2.02 (m, 1 H), 2.20 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2 H). HRMS m/z 198.0982. C₉H₁₄O₃N₂ requires 198.1004.

1-Methyl-3-allyl-3-(2-nitro-1-cyclopenten-1-yl)-2-piperidinone(76a) : colorless crystalline ; m.p. 84 - 85 °C, IR (CDCl₃) ν : 3000, 2860, 1640, 1510, 1360 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.75 - 2.10 (6 H), 2.50 - 2.85

(5 H), 2.90 (s, 3 H), 3.00 - 3.15 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 5.00 - 5.15 (m, 2 H), 5.75 - 5.95 (m, 1 H). HRMS m/z : 264.1449. $C_{14}H_{20}O_3N_2$ requires 264.1473.

1-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-piperidinone(76b) : colorless oil (AcOEt only) ; IR ($CDCl_3$) ν : 2930, 1620, 1500, 1325 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 - 2.44 (9 H), 2.45 - 2.79 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.08 - 3.80 (4 H). HRMS m/z : 238.1351. $C_{12}H_{18}O_3N_2$ requires 238.1318.

1,3-Dimethyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-piperidinone(76c) : colorless crystalline ; m.p. 118 - 119 °C ; IR ($CHCl_3$) ν : 1620, 1520, 1335 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (s, 3 H), 1.60 - 2.05 (6 H), 2.08 - 2.50 (5 H), 2.86 (s, 3 H), 2.96 - 3.70 (3 H). Anal. Calcd. for $C_{13}H_{20}O_3N_2$: C, 61.88, H, 7.99, N, 11.10. Found : C, 61.74, H, 7.98, N, 11.04.

1-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-3-(2-propenyl)-2-piperidinone(76d) : colorless crystalline ; m.p. 80 - 80.5 °C ; IR ($CDCl_3$) ν : 3420, 1630, 1520, 1360, 915 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41-1.45 (m, 1 H), 1.57 - 1.63 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (3 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.16 - 2.32 (4 H), 2.50 - 2.62 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.90 - 2.95 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 5.01 - 5.07 (m, 2 H), 5.81 - 5.92 (m, 1 H). Anal. Calcd. for $C_{15}H_{22}O_3N_2$: C, 64.72, H, 7.97, N, 10.07. Found : C, 64.81, H, 8.09, N, 9.97.

3-(2-Nitro-1-cyclohexen-1-yl)-1-(phenylmethyl)-2-piperidinone(76e) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 3 : 1); IR ($CDCl_3$) ν : 1630, 1510, 1350 cm^{-1} ; 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.50 - 2.85 (12 H), 3.10 - 3.40 (m, 2 H), 3.72 (bs, 1H), 4.50 (ABd, J = 14.6 Hz, 1H), 4.67 (ABd, J = 14.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.45 (m, 5 H). HRMS m/z 314.1600. $C_{18}H_{22}O_3N_2$ requires 314.1630.

tert-Butyl 2-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-phenylpropionate(77) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 10 : 1) ; IR ($CDCl_3$) ν : 2960, 1715, 1515, 1360, 1150 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (s, 9 H), 1.38 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.79 (3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.90 - 3.05 (m, 1 H), 7.23 - 7.34 (3 H), 7.43 - 7.46 (2 H). Anal. Calcd. for $C_{19}H_{25}O_4N$: C, 68.86, H, 7.60, N, 4.23. Found : C, 69.05, H, 7.66, N, 4.08.

3-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decane-2-one(78) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 5 : 1) ; IR (CDCl₃) ν : 2950, 2875, 1780, 1535, 1370, 1160 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.00 - 3.00 (21 H). Anal. Calcd. for C₁₅H₂₁O₅N : C, 61.00, H, 7.17, N, 4.74. Found : C, 61.40, H, 7.37, N, 4.57.

3-Methyl-3-(1-nitro-1-propen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5] decane-2-one(79) : colorless oil (n-hexane : AcOEt = 5 : 1 and n-hexane : CH₂Cl₂ = 3 : 1, 2回 preparative T.L.C.で精製); IR (CDCl₃) ν : 2950, 1780, 1525, 1345, 1135 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.40 - 1.60 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.60 - 1.90 (8 H), 2.33 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 7.39 (q, J = 1.5 Hz, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₇O₅N : C, 56.46, H, 6.71, N, 5.49. Found : C, 56.74, H, 6.75, N, 5.74.

Run 7 : Diisopropylamine (107.5 μ l, 0.763 mmol) の無水 THF 溶液 (3 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n-BuLi (1.35 mol / n-hexane 溶液) (547 μ l, 0.738 mmol) を加え 5 分間攪拌する。0 °C に昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却し 3-methyl- δ -valerolactone (84.2 mg, 0.738 mmol) を加える。30 分攪拌後 ZnCl₂ (0.69 mol) (1.07 ml, 0.738 mmol) の無水 Et₂O 溶液を加え -20 °C まで昇温する。30 分後 **6b** (50.0 mg, 0.246 mmol) の無水 THF 溶液 (2 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し **73b** (38.8 mg, 66 %) が得られた。その後 CH₂Cl₂-Et₂O 系から再結晶を行なった。

2-Methyl-2-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-4-butanolide (73b) : colorless crystalline, m.p. 112 - 113 °C ; IR (CDCl₃) ν : 2950, 1715, 1520, 1340, 1165 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.04 - 2.64 (11 H), 2.76 - 3.20 (m, 1 H), 4.24 - 4.80 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₇O₄N : C, 60.24, H, 7.16, N, 5.85. Found : C, 59.76, H, 7.00, N, 5.76

Run 20 : Diisopropylamine (107.5 μ l, 0.763 mmol) の無水 THF 溶液 (3 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n-BuLi (1.35 mol / n-hexane 溶液) (468 μ l, 0.738 mmol) を加え 5 分間攪拌する。0 °C に昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却し 1-benzyl-3-methyl-2-piperidone (150 mg, 0.738 mmol) を加える。30 分後 **6b** (50.0 mg,

0.246 mmol) の無水 THF 溶液 (2 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。Kugelrohr 蒸留装置を用いて、得られた粗生成物から過剰の 1-benzyl-3-methyl-2-piperidone を除きさらに SiO₂ column chromatography (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し **76f** (54.1 mg, 67 %) を得た。その後 CH₂Cl₂-Et₂O 系から再結晶を行なった。

3-Methyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-1-(phenylmethyl)-2-piperidinone (76f) : colorless crystalline (CH₂Cl₂ - Et₂O) ; m.p. 99.0 °C ; IR (CDCl₃) ν : 1635, 1520, 1355 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (s, 3 H), 1.25-1.91 (7 H), 2.27-2.35 (4 H), 2.99 (bd, J = 16.6 Hz, 1 H), 3.14 - 3.20 (m, 1 H), 3.39 (td, J = 11.7 and 4.4 Hz, 1 H), 3.98 (ABd, 14.7 Hz, 1H), 5.03 (ABd, J = 14.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 5 H). Anal. Calcd. for C₁₉H₂₄O₃N₂: C, 69.49, H, 7.37, N, 8.53. Found : C, 69.72, H, 7.37, N, 8.56.

第 4 章第 2 節に関する実験

第 1 項

(S)-1-(2-Phenylpropylthio)-2-nitrocyclopentene(91a) : N₂ 気流下、無水 THF (400 ml) に triphenylphosphine (65.6 g, 0.25 mol) を溶解し、0 °C に冷却する。Diethyl azodicarboxylate (39.4 ml, 0.25 mol) をゆっくり滴加しその後 30 分攪拌する。チオ酢酸 (17.7 ml, 0.25 mol) と (S)-2-phenylpropanol (**88**) (ee=98%, 17.0 g, 0.125 mol) との混合 THF 溶液 (100 ml) を滴加ポートを用い 30 分かけ滴加し、さらに 1 時間攪拌する。その後室温まで昇温、さらに 2 時間攪拌する。その後 THF を減圧下留去し、析出してくる triphenylphosphine oxide の結晶を Et₂O から再結晶することにより出来るだけ取り除く。その後 SiO₂ column chromatography により精製、目的物を含むフラクションを集め、さらに減圧蒸留 (98-102 °C / 1.5 mmHg) することにより、ほぼ純粋な (S) - 2 - phenylpropyl thioacetate (**89**) (21.4 g, quant.) を得た。

LiAlH₄ (1.18 g, 31 mmol) を無水 Et₂O (50 ml) に懸濁させ、0 °C に冷却する。これに **89** (6.0 g, 31 mmol) の無水 Et₂O (20 ml) 溶液を滴加しそのまま 1 時間攪拌する。その後室温まで昇温しさらに 1 時間攪拌する。1N HCl aq. で quench、acidify し、Et₂O 抽出をする。有機層を brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後溶媒を減圧留去する。得られた (*S*)-2-phenylpropane thiol (**90**)³⁷⁾ の粗生成物 (4.6 g) は精製せず、そのまま次の反応に用いた。

90 (粗生成物, 4.6 g) と 1-ethylsulfinyl-2-nitrocyclopent-1-ene (**63a**) (5.5 g, 29 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (80 ml) に溶解し -78 °C まで冷却する。その後、Et₃N (4.3 ml, 30 mmol) を滴加しそのまま 1 時間攪拌する。T.L.C. にて原料の消失を確認した後、1N HCl aq. で quench した後 Et₂O で抽出をする。有機層を brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後溶媒を減圧留去、その後、シリカゲルカラム (展開溶媒 : n-hexane only → hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し **91a** (5.5 g, yield 72% from **90** (原料回収より換算すると 89%)) を得た。その後 CH₂Cl₂-Et₂O 系より再結晶を行なった。

91a : yellow crystalline ; m.p. 77.0 - 77.5 °C ; [α]_D = -121 ° (c = 1.00, CHCl₃), IR (CHCl₃) ν : 2980, 1570, 1470, 1335, 1310 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.03 (m, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 7.21-7.35 (m, 5 H). Anal. Calcd. for C₁₄H₁₇O₂NS : C, 63.86, H, 6.51, N, 5.32. Found : C, 63.83, H, 6.44, N, 5.22.

(*S*)-1-(2-Phenylpropylthio)-2-nitrocyclohexene (**91b**) に関しても同様の方法で合成した (yield : 93%)。

91b : yellow crystalline (CH₂Cl₂-Et₂O), m.p. 72.0 - 72.5 °C ; [α]_D = -117 ° (c = 1.04, CHCl₃), IR (CHCl₃) ν : 2960, 1570, 1470, 1290 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.65 - 1.73 (m, 4 H), 2.56 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.98 - 3.11 (3 H), 7.23 - 7.36 (m, 5 H). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₉O₂NS : C, 64.96, H, 6.91, N, 5.05. Found : C, 64.96, H, 6.96, N, 5.01.

1-(2-Phenylpropylsulfinyl)-2-nitrocyclopentene (**92a**), (**93a**) の合成 : **91a** (3.1 g, 12 mmol) を THF (25 ml) に溶解し、さらに MeOH (20 ml) を加えて 0 °C に冷却する。これに OXONE (4.7 g, 7.7 mmol) の水溶液 (20 ml) を滴加し 5 分間攪拌、その後室温に昇温して 2 時間攪拌する。T.L.C.

にて原料の消失を確認した後、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、溶媒を減圧留去後(NMR の測定より **92a**:**93a** = 3.4 : 1)、 SiO_2 column chromatography (n-hexane : AcOEt = 3 : 1→1 : 1) で精製する (**92a**+**93a**, 3.1 g, 95 %)。その後 CH_2Cl_2 - Et_2O 系より再結晶をして **92a** (1.2 g, 36 %)、**93a** (0.4 g, 10 %)を得た。

(SS,S)-1-(2-Phenylpropylsulfinyl)-2-nitrocyclopentene (92a) (major diastereomer) : yellow crystalline (CH_2Cl_2 - Et_2O), m.p. 137.5 - 138 °C (decomp.), $[\alpha]_D = -72.9^\circ$ (c = 1.68, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν : 3020, 1510, 1340 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.05 - 2.25 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 2 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.18 - 3.32 (m, 2 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 7.27 - 7.41 (m, 5 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}$: C, 60.20, H, 6.14, N, 5.02. Found : C, 60.11, H, 6.01, N, 4.76.

(SR,S)-1-(2-Phenylpropylsulfinyl)-2-nitrocyclopentene (93a) (minor diastereomer) : yellow crystalline (CH_2Cl_2 - Et_2O), m.p. 119 - 120 °C (decomp.), $[\alpha]_D = +386^\circ$ (c = 1.41, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν : 3020, 1510, 1350 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 1 H), 2.74 - 2.93 (m, 2 H), 3.00 - 3.19 (m, 3 H), 3.34 (m, 1 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 5 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}$: C, 60.20, H, 6.14, N, 5.02. Found : C, 60.02, H, 6.15, N, 5.03.

92b、**93b** に関しても同様の方法で合成した。収率、反応条件は Table 8 中に示す。

(SS,S)-1-(2-Phenylpropylsulfinyl)-2-nitrocyclohexene (92b) (major diastereomer) : yellow crystalline (CH_2Cl_2 - Et_2O), m.p. 142 - 143 °C ; $[\alpha]_D = -17.0^\circ$ (c = 1.10, CHCl_3), IR (CHCl_3) ν : 3020, 1520, 1320 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.79 (m, 4 H), 2.45 - 2.55 (m, 2 H), 2.80 - 2.95 (m, 2 H), 3.02 (dd, J = 12.2 and 5.5 Hz, 1 H), 3.27 (t, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$: C, 61.42, H, 6.53, N, 4.78. Found : C, 61.33, H, 6.53, N, 4.78.

(SR,S)-1-(2-Phenylpropylsulfinyl)-2-nitrocyclohexene (93b) (minor diastereomer) : yellow crystalline (SiO_2 column chromatography ; n-

hexane : AcOEt = 3 : 1 → 1 : 1), m.p. 91 - 92 °C; $[\alpha]_D = +244^\circ$ (c = 1.05, CHCl₃), IR (CHCl₃) ν : 3000, 1515, 1320, 1050, 1030 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 2.35 - 2.60 (m, 2 H), 2.75 - 3.00 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (2H), 3.40 - 3.60 (m, 1 H), 7.20 - 7.38 (m, 5 H). Anal. Calcd. for

C₁₅H₁₉O₃NS : C, 61.42, H, 6.53, N, 4.78. Found : C, 61.37, H, 6.63, N, 4.86.

不斉ニトロアルケン化反応 [Scheme28, Table9 (Run1-15), Scheme 29 (92b及び93bと67bとの反応)における一般操作法]

A. Counter cation が Li⁺ の場合 (run 3, 4, 8, 9, 11, 13)

Diisopropylamine (148.3 μ l, 1.06mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n-BuLi (1.65 mol / n-hexane 溶液) (621 μ l, 1.02mmol) を加え 5 分間攪拌する。0 °C に昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却しカルボニル化合物 (1.02 mmol) を加え対応するエノレートアニオンを形成させる。30 分後 92a 又は 92b (100 mg, 0.341 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製する (展開溶媒 n-hexane : EtOAc = 1 : 1 → AcOEt only) と光学活性ニトロアルケンが得られた。

B. Counter cation が Zn²⁺ の場合 (run 1, 2, 5 - 7, 10, 12, 14, 15)

Diisopropylamine (292 μ l, 2.08 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n-BuLi (1.47 mol / n-hexane 溶液) (1.39 ml, 2.05 mmol) を加え 5 分間攪拌する。0 °C に昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却しカルボニル化合物 (2.05 mmol) を加える。30 分攪拌後 ZnCl₂ の無水 Et₂O 溶液 (0.69 mol) (2.97 ml, 2.05 mmol) を加え -20 °C まで昇温する。30 分後 キラルスルホキシド (100 mg, 0.341mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、1N HCl aq. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製した。

不斉ニトロアルケン化反応 (76f の合成法 ; Table9 (Run16) における一般操作法) : Diisopropylamine (292 μ l, 2.08 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n-BuLi (1.61mol / n-hexane 溶液) (1.27 ml, 2.05 mmol) を加え 5

分間攪拌する。0 °Cに昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却し 1-benzyl-3-methyl-2-piperidone (416 mg, 2.05 mmol)を加える。30 分攪拌後 ZnCl₂ の無水 Et₂O 溶液 (0.69mol) (2.97 ml, 2.05 mmol) を加え -20 °C まで昇温する。30 分後 **92b** (100 mg, 0.341mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、1N HCl_{aq}. を反応混合物に加えて quench し Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。Kugelrohr 蒸留装置を用いて、得られた粗生成物から過剰の 1-benzyl-3-methyl-2-piperidone を除きさらに SiO₂ column chromatography (展開溶媒 n-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製すると、**76f** (112.0 mg, 99 %) が得られた。

全成績体の収率、ee、[α]_D は Table 9 中に示した。

第 2 項

Enantiomeric excess の測定法 : 予めラセミ体の基質を用いて、オリジナルチャートのどのピークが分離するかを確かめておく。ラセミ体の基質 (0.02 mmol) を CDCl₃ (0.4 ml) に溶解し NMR チューブに入れ、JOEL JMN-GX 400 を用いて通常の ¹H-NMR を測定する。その後、(R)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol を 1 当量分ずつ加え、¹H-NMR を測定する。(R)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol が溶け残るまで (溶け残る時点がピーク分離の限界である) この操作を繰り返し、ピーク分離のための最適の当量数を見つける。次に、光学活性な基質を用いて通常の ¹H-NMR を測定後、ピーク分離のための最適の当量の (R)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol を加えて ¹H-NMR の測定を行ない分離したピークより ee を計算する。

第 3 項

Scheme 26 の操作法 : Diisopropylamine (292 μl, 2.08 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) に N₂ 気流下、-78 °C で n - BuLi (1.47 mol / n-hexane 溶液) (1.39 ml, 2.05 mmol) を加え 5 分間攪拌する。0 °C に昇温後 30 分攪拌、その後 -78 °C に冷却し 1,3-dimethyl-2-pyrrolidinone (232 mg, 2.05 mmol) を加える。30 分攪拌後 ZnCl₂

の無水 Et₂O 溶液 (0.69 mol) (2.97 ml, 2.05 mmol) を加え -20 °C まで昇温する。30 分後 キラルスルホキシド (100 mg, 0.341mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) を bridge を用いて滴加する。1 時間攪拌後、H₂O を反応混合物に加えて quench し CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を brine で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を preparative T.L.C. で精製した (73.0 mg, 90 %, ee = 27 %)。

Table 12 の操作法: 反応操作は基本的に Table 9 と同じであり、反応条件及び反応結果は Table に示している通りである。

第 5 章に関する実験

1,3-Dimethyl-3-(6-bromo-2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-pyrrolidinone (97) : 昇華精製した KO^tBu (679 mg, 6.05 mmol) を無水 THF (50 ml) に溶解し、0 °C に冷却する。光学活性な原料 **74c** (ee=85%, 1.20 g, 5.04 mmol) の無水 THF 溶液 (20 ml) をブリッジを用いて、滴加しそのまま 30 分間攪拌する。その後 -78 °C まで冷却し、Br₂ (286 μl, 5.55 mmol) の蒸留 MeOH (20 ml) と H₂O (5 ml) の混合溶液をピペットを用いて加える。-78 °C にて 1 時間攪拌した後、CH₂Cl₂ にて抽出する。MgSO₄ にて乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残査を SiO₂ column chromatography (展開溶媒: n-hexane : AcOEt = 1 : 1 → AcOEt only) で精製すると **97** (1.32 g, 83 %) が得られた。得られた生成物は、CH₂Cl₂-Et₂O 系でラセミ体の結晶のみ析出させて取り除き ee の enrichment を行なった (ee = 98 % 以上, 1.20 g, 75 %)。

97 : colorless oil, $[\alpha]_D^{25} = -177^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃), IR (CHCl₃) ν : 3450, 1685, 1530, 1360, 1275, 1075 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (s, 3 H), 1.92 - 2.50 (m, 6 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 2.81 (s, 3H), 3.07 - 3.20 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 5.08 (s, 1 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₇N₂O₃Br : C, 45.44, H, 5.40, N, 8.83. Found : C, 45.39, H, 5.44, N, 8.77.

dl-1,3a-Dimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]-indol (99) : 昇華精製した KO^tBu (510 mg, 4.54 mmol) を無水 THF (60 ml) 及び無水 ^tBuOH (40 ml) の混合溶媒に溶解し、さらに DMSO (538 μl, 7.57 mmol)

を加え、0°Cに冷却する。ブロム体 **97** (1.20 g, 3.79 mmol)の無水 THF 溶液 (20 ml)をブリッジにて加え 1 時間攪拌する。1N HCl aq.で quench し CH₂Cl₂で抽出、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。SiO₂ column chromatography (展開溶媒 : n-hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製すると、2 種類の芳香族化された化合物の混合物 (586.6 mg, major : minor = 8 : 1) が得られた。この混合物は分離することなくそのまま次反応に用いた。

上記混合物 (586.6 mg, major : minor = 8 : 1) を MeOH に溶解し、触媒量の酸化白金 (10 mg) を加えて、室温、1 気圧で接触還元をする。溶液の色が無色になってからさらに 1 時間攪拌し、T.L.C.にて原料の消失を確認した後に、酸化白金を濾別し、濾液を減圧下溶媒留去する。得られた粘稠性の油状物質を Alumina column chromatography で精製し、アニリン体 **98** (334.9 mg) を得た。

LiAlH₄ (695 mg, 18.3 mmol) を THF (40 ml) に懸濁させ還流している中に **98** (1.50 g, 7.3 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を滴加し 30 分間攪拌する。その後、50 % KOH aq. で quench しセライト濾過、母液を減圧下留去し、得られた粗生成物を Al₂O₃ column chromatography (n-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製すると **99** (521 mg, 38 % from mixture of aromatic compounds) が得られた。

dl-99 : colorless crystalline, m.p. 117 °C (Et₂O), IR (CHCl₃) ν : 2960, 1600, 1480, 1460 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (s, 3 H), 1.99 (dd, J = 7.3 and 5.9 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.60 - 2.72 (m, 2 H), 4.14 (br.s, 1H), 4.36 (s, 1 H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.3 Hz and 7.3 Hz, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₆N₂ : C, 76.55, H, 8.57, N, 14.88. Found : C, 76.40, H, 8.64, N, 14.84.

dl-Quinoneimine (100) : Fremy 試薬 (600.0 mg, 2.23 mmol) をリン酸緩衝液 (pH 7.0) (40 ml) に溶解し 0°C に冷却する。dl-**99** (100.0 mg, 0.532 mmol) の MeOH 溶液 (10 ml) を滴加し 5 分間攪拌する。その後 CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥、減圧下溶媒を留去する。粗生成物を SiO₂ column chromatography (展開溶媒 : AcOEt only → AcOEt : MeOH = 10 : 1) で精製すると、dl-**100** (82.0 mg, 76.4 %) が得られた。

dl-100 : yellow crystalline, m.p. 130 - 130.5 °C (Et₂O), IR (CHCl₃) ν : 2980, 1640, 1630 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (s, 3 H), 1.75 - 1.83 (m, 1 H), 1.92 -

2.02 (m, 1H), 2.42 - 2.51 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 6.25 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 9.8 and 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 9.8 Hz, 1 H). HRMS m/z 202.1088. C₁₂H₁₄ON₂ requires 202.1106.

dl-1,3a-Dimethyl-5-hydroxy-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indol (101) : dl-100 (76.4 mg, 3.8 mmol) を MeOH (30 ml) に溶解し、PtO₂ (10 mg) 存在下、常圧室温で接触還元を行なう。黄色溶液が無色になったところで反応を停止し、素早く無機物を濾過、濾液を減圧下留去し真空ポンプで乾燥する。本化合物は空气中で非常に酸化され易い様子なので、さらなる精製はせず粗生成物のまま次反応に用いた。

dl-101 (粗生成物) : colorless oil, IR (CHCl₃) ν : 2960, 1490 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (s, 3 H), 1.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.67 (m, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 6.45 - 6.54 (3 H). HRMS m/z 204.1280. C₁₂H₁₆ON₂ requires 204.1263.

dl-1,3a-Dimethyl-5-bromo-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indol (103) : dl-99 (122.7 mg, 0.653 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (10 ml) に溶解し窒素気流下、N-bromosuccinimide (139.4 mg, 0.783 mmol) を加えて、室温にて 2 時間攪拌する。その後 CH₂Cl₂ で抽出、Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残査を SiO₂ column chromatography (展開溶媒 : AcOEt : MeOH = 5 : 1) で精製すると、**103** (84.7 mg, 49 %) が得られた。

dl-103 : colorless crystalline, m.p. 132.5 - 133 °C, IR (CHCl₃) ν : 2980, 1600, 1480 cm⁻¹; ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (s, 3 H), 1.99 (dd, J = 5.9 and 7.3 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.55 - 2.80 (m, 2 H), 4.20 (br.s, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H). HRMS m/z 266.0430. C₁₂H₁₅N₂Br requires 266.0420.

Methyl carbamate of (+)-1,3-dimethyl-3-(2-aminophenyl)-2-pyrrolidinone(104) : (+)-アニリン体 **98** (335 mg, 1.6 mmol) を CH₂Cl₂ (15 ml) に溶解し、これに蒸留水を加える。さらに K₂CO₃ (681mg, 4.9 mmol) を加えて攪拌、その後 ClCO₂Et (314 μ l, 3.3 mmol) を滴加して室温で 2 時間攪拌する。CH₂Cl₂ で抽出、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残査を SiO₂ column chromatography (展開溶媒 : n-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製する

と、純粋な (+)-**104** (299.0 mg, overall yield 29 % from **97**) が得られた。

(+)-**104** : colorless oil, $[\alpha]_D = +82.8$ ($c = 0.745$, CHCl_3), IR (CHCl_3) ν : 3220, 3020, 1710, 1660, 1585, 1440, 1400, 1300, 1050 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.22 (dq, $J = 1.3$ and 7.3 Hz, 2 H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). HRMS m/z 276.1462. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ requires 276.1474.

5-Bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo[2,3-b]indole(106) : LiAlH_4 (97.7 mg, 2.57 mmol) を無水 THF (10 ml) に懸濁させ、還流させる。これに (+)-**104** (ee = 98% 以上, 284.0 mg, 1.03 mmol) の無水 THF 溶液 (1 ml) を滴加する。滴加終了後 15 分間攪拌し、室温まで冷却、50 % KOH aq. で quench し、セライトで濾過する。濾液を減圧下溶媒留去し、そのまま真空ポンプで乾燥する (209.7 mg)。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に使用する。

粗生成物を無水 CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し窒素気流下、N-bromosuccinimide (203.3 mg, 1.14 mmol) を加えて、室温にて 2 時間攪拌する。その後 CH_2Cl_2 で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残査を SiO_2 column chromatography (flash) (展開溶媒 : Et_2O only) で精製すると、**106** (72.0 mg, overall yield 35 % from **104**) が得られた。

(-)-**106** : colorless oil, $[\alpha]_D = -81.7$ ($c = 0.615$, CHCl_3), IR (CHCl_3) ν : 1600, 1500, 1030 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 3 H), 1.95 (dd, $J = 1.0$ and 6.6 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.61 - 2.73 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 4.09 (s, 1 H), 6.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 2.0$ and 8.3 Hz, 1 H). HRMS m/z 280.0589. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ requires 280.0576.

(-)-**Esermethol(96)** : 窒素気流下、無水 MeOH (3.5 ml) に Na (59.2 mg, 2.57 mmol) を加え、完全に溶解させる。その後無水 DMF (1.5 ml) を加えさらに、**106** (72.0 mg, 0.257 mmol) の無水 DMF 溶液 (3 ml) をブリッジにて加える。さらに CuI (97.9 mg, 0.514 mmol) を加えた後に、無水 DMF (2.5 ml) を加えて還流する。10 時間後、T.L.C. にて原料の消失を確認した後、無機物を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去する。その後、benzene で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥、

再び減圧下溶媒を留去する。粗生成物を preparative T.L.C.(展開溶媒：AcOEt : MeOH = 5 : 1 / 3 回展開)で精製すると、esermethol (**96**) (21.0 mg, 35 %)が得られた。Esermethol (**96**)の各種スペクトルデータは標準サンプルの物と全て一致した。また、旋光度に関しては -134° ($c = 0.970$, benzene) という値が得られた。(lit.⁴²⁾ $[\alpha]_D = -134^{\circ}$ ($c = 0.35$, benzene))

引用文献

- 1) a) D.Seebach, E.W.Colvin, F.Lehr, T.Weller, *Chimia*, **33**, 1 (1979)
b) 小野 昇, 加治有恒, 有合化, **38**, 15 (1980)
小野 昇, 三宅秀芳, 加治有恒, 有合化, **43**, 121(1985)
N.Ono, A.Kaji, *Synthesis*, 693 (1986)
c) 吉越 昭, 有合化, **40**, 427 (1982)
d) R.S.Varma, G.W.Kabalka, *Heterocycles*, **24**, 2645 (1986)
- 2) a) D.Ranganathan, C.B.Rao, S.Ranganathan, A.K.Mehrotra, R.Iyengar, *J. Org. Chem.*, **45**, 1185 (1980)
b) S.Ranganathan, D.Ranganathan, A.K.Mehrotra, *Synthesis*, 289 (1977)
- 3) M.Miyashita, T.Yanimi, T.Kumazawa, A.Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2149 (1984)
- 4) a) T.Saegusa, S.Kobayashi, Y.Itoh, I.Morino, *Tetrahedron*, **28**, 3389 (1972)
b) D.Seebach, V.Ehrig, H.F.Leitz, R.Henning, *Chem. Ber.*, **108**, 1946 (1975)
- 5) a) A.Padwa, K.F.Koehler, A.Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4974 (1981)
b) A.Padwa, L.Fisera, K.F.Koehler, A.Rodriguez, G.S.K.Wong, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984)
c) A.Padwa, K.F.Koehler, A.Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **49**, 7483 (1990)
- 6) N.Ono, H.Kawamura, M.Bougauchi, K.Maruyama, *Tetrahedron*, **46**, 7483 (1990)
- 7) T.Severin, D.Scheel, P.Adhikary, *Chem. Ber.*, **102**, 2966 (1969)
- 8) G.Büchi, C.P.Mak, *J. Org. Chem.*, **42**, 1784 (1977)
- 9) M.Nođe, H.Nagasawa, Y.Naniwa, K.Fuji, *Synthesis*, 729 (1987)
- 10) N.Ono, A.Kamimura, A.Kaji, *J. Org. Chem.*, **51**, 2139 (1986)
- 11) a) E.Block, *Reaction of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York, 1978.
b) 大饗 茂, “有機硫黄化学” 合成反応編, 反応機構編, 化学同人, 京都, 1982.

- c) 大野惇吉, “有機合成における硫黄化合物の役割”, 三共出版, 東京, 1981.
- 12) 野出 学, 富士 薫, 有合化, **48**, 389 (1990)
- 13) a) Y.Tamura, K.Ishiyama, Y.Mizuki, H.Maeda, H.Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3773 (1981).
b) H.Ishibashi, Y.Kitano, H.Nakatani, M.Okada, M.Ikeda, M.Okura, Y.Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4231 (1984).
c) H.Ishibashi, M.Okada, K.Sato, M.Ikeda, K.Ishiyama, Y.Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 90 (1985).
d) H.Ishibashi, M.Okada, H.Nakatani, M.Ikeda, Y.Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 763 (1986).
- 14) M.Node, T.Kawabata, M.Fujimoto, K.Fuji, *Synthesis*, 234 (1984)
- 15) S.Kambe, H.Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 1444 (1968)
- 16) a) K.Fuji, S.P.Khanapure, M.Node, T.Kawabata, A.Ito, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 779 (1985)
b) K.Fuji, S.P.Khanapure, M.Node, T.Kawabata, A.Itoh, Y.Masaki, *Tetrahedron* **21**, 7393 (1990)
- 17) E.Negishi, F.Luo, *J. Org. Chem.*, **48**, 2427 (1983)
- 18) R.G.Pearson, *Hard and Soft Acids and Bases*; Doeden, Hutchinson, & Ross : Strousberg, 1977.
- 19) B.Saville, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 928 (1967)
- 20) K.Fuji, "Bond-Cleavage reactions with Hard Acid and Soft Nucleophile Systems in Nucleophilicity" ; *Advances in Chemistry Series 215*; J.M.Harris, S.P.Mcmanus, Eds.; American Chemical Society : Washington, Dc, 1987, pp 219-231.
- 21) J.March, *Advanced Organic Chemistry*, (3rd ed.), J.Willy & Sons, Inc.: New York, 1985, pp 668.
- 22) a) J.Barluenga, J.M.Gonzalez, P.J.Campos, G.Asensio, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6497 (1988) and references cited therein.
b) J.Backvall, S.Bystrom, R.E.Nordberg, *J. Org. Chem.*, **49**, 4619 (1984)
c) J.Backvall, J.O.Vagberg, *J. Org. Chem.*, **53**, 5695 (1988)
d) J.Backvall, J.Nystrom, R.E.Nordberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3676

- (1985)
- e) A.J.Bloom, M.Fleischmann, J.M.Mellow, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4971 (1984)
- 23) E.J.Corey, S.W.Walinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8932 (1972)
- 24) S.M.Weinreb, R.S.Garigipati, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4499 (1983)
- 25) J.Backvall, R.E.Nordberg, D.J.Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6892 (1985)
- 26) 日本化学会編 実験化学ガイドブック (丸善) 1984 pp 698-700
- 27) H.Bock, W.Kaim, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4429 (1980)
- 28) P.S.Dewar, E.Ernstbrunner, J.R.Gilmere, M.Godfrey, J.M.Mellor, *Tetrahedron*, **30**, 2455 (1974)
- 29) M.Node, K.Nishide, T.Kawabata, K.Ohta, K.Watanabe, K.Fuji, E.Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4306 (1983)
- 30) M.Node, A.Itoh, K.Nishide, T.Kawabata, Y.Masaki, K.Fuji, 未発表
- 31) 川端猛夫, 学位論文 1983 pp 22
- 32) B.M.Trost, D.P.Curran, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1287 (1981)
- 33) a) F.Severin, D.Konig, *Chem. Ber.*, **107**, 1499 (1974)
b) H.Lerche, D.Konig, T.Severin, *Chem. Ber.*, **107**, 1509 (1974)
- 34) a) P.G.Duggan, W.S.Murphy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 263 (1976)
b) P.G.Duggan, W.S.Murphy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 634 (1976)
- 35) K.Fuji, M.Node, H.Nagasawa, Y.Naniwa, S.Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3855 (1986)
- 36) a) T.Sugimoto, T.Kokubo, J.Miyazaki, S.Tanimoto, M.Okano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1052 (1979)
b) F.A.Davis, R.H.Jenkins, Jr., S.B.Awad, O.D.Stringer, W.H.Watson, J.Galloy, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5412 (1982)
c) T.Komori, T.Nonaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2656 (1984)
d) F.D.Furia, G.Modena, R.Seragalia, *Synthesis*, 325 (1984)
e) P.Pitchen, E.Dunach, M.N.Deshmukh, H.B.Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8188 (1984)
- 37) T.Nakajima, M.Nakanishi, S.Suga, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **74**, 965 (1971)
- 38) O.Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981)

- 39) K.Fuji, M.Node, H.Abe, A.Itoh, Y.Masaki, M.Shiro, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2419 (1990)
- 40) D.A.Evans, M.D.Ennis, T.Le, N.Mandel, G.Mandel, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1154 (1984)
- 41) F.Toda, K.Mori, J.Okada, M.Node, A.Itoh, K.Oomine, K.Fuji, *Chem. Lett.*, 131 (1988)
- 42) S.Takano, M.Moriya, Y.Iwabuchi, K.Ogasawara, *Chem. Lett.*, 109 (1990)
- 43) 永沢秀子, 学位論文 1988 pp 18
- 44) K.Fuji, M.Node, H.Nagasawa, Y.Naniwa, R.Tagu, K.Machida, G.Snatzke, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7921 (1989)
- 45) M.Kitamura, S.Okada, S.Suga, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4028 (1989)
- 46) S.Takano, E.Goto, M.Hirama, K.Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2641 (1982)
- 47) M.Taniguchi, T.Anjiki, M.Nakagawa, T.Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2544 (1984)
- 48) T.Hino, H.Uehara, M.Takashima, T.Kawate, H.Seki, R.Hara, T.Kuramochi, M.Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2632 (1979)
- 49) K.Saito, Y.Kikugawa, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1325 (1979)
- 50) J.B.P.A.Eijinberg, W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **34**, 2399 (1978)
- 51) M.Polonovski, C.Nitzberg, *Bull. Soc. Chim. France Ser.*, **21**, 191 (1917)
- 52) O.Piccolo, F.Spreafico, G.Visentin, E.Valoti, *J. Org. Chem.*, **52**, 10 (1987)